

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 00-097375- -00019-0000

Fecha: 2008-04-03 14:50:04 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 412 REPOSPRESRECU Folios: 28

Referencia : Expediente No. 00.097.375
Asunto : Solicitud de patente para **DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACIDO N-BENCIL-INDOL-3-IL-GLIOXILICO CON EFECTO ANTITUMORAL**
Solicitante : **ZENTARIS GmbH**
Fecha de solicitud : 22 de Diciembre de 2000

SECRETARIA DE LA DIRECCION DE
PATENTES Y MARCAS

1. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, domiciliada e identificada como aparece al pié de mi firma, apoderada de la sociedad solicitante en el asunto de la referencia, atentamente manifiesto a Usted que, en tiempo oportuno, interpongo recurso de reposición contra la resolución No. 7120 de fecha 29 de Febrero de 2008 mediante la cual ese Despacho decidió negar la solicitud de patente de la referencia, para que se revoque dicha Resolución.

2. Los motivos de inconformidad sobre los cuales sustento este recurso aparecen a continuación en este escrito.

2.1. **LA RESOLUCION No. 7120**

La Superintendencia de Industria y Comercio expidió la Resolución No. 7120 por la cual se niega la patente que fue solicitada el 22 de Diciembre de 2000, para el invento denominado: **DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACIDO N-BENCIL-INDOL-3-IL-GLIOXILICO CON EFECTO ANTITUMORAL**, y radicada bajo el expediente N° 00.097.375.

2.2. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCION No. 7120

Argumenta su Despacho que tanto el compuesto de formula I de la presente solicitud como el compuesto de D1 revelan la misma formula estructural, al hacer los reemplazos de los sustituyentes. Debe tenerse en cuenta que los sustituyentes R3 y R4 unidos al indol en la presente solicitud, son hidrógenos y los correspondientes en D1 es decir grupos R2 y R3 también son hidrógenos.

Por otra parte, se argumenta que el problema técnico planteado en la presente solicitud, la necesidad de compuestos con buen efecto antitumoral, se había resuelto previamente gracias a los compuestos ya conocidos definidos en D1. Por tal razón se considera que los derivados de ácido N-bencil-indol-3-il-glioxílico reivindicados son evidentes para una persona versada en al materia. Igualmente, que los compuestos de fórmula I de la presente solicitud ya fueron enseñados en D1. El simple hecho de reclamar los compuestos de fórmula I por su utilización como agente antitumoral diferente a la utilización dada a la anterioridad para el tratamiento de artritis y espondilitis, no los hace patentables, pues constituye la misma materia comprendida en el estado de la técnica solo que con un uso distinto.

3. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Presento a su Despacho las siguientes consideraciones que justifican la revocatoria de la Resolución N° 7120 del 29 de Febrero de 2008.

3.1. Novedad

Según el Manual Andino de Patentes, para determinar la novedad de una invención, se debe comprobar si existen anticipaciones en el estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica.

Teniendo en cuenta lo anterior, el solicitante discrepa respetuosamente del Examinador en cuanto al examen de novedad realizado ya que el documento D1 describe derivados de hidroxiindol en los cuales el grupo indol se encuentra sustituido por lo menos por un grupo hidroxi. Por el contrario, en la presente solicitud, los sustituyentes R3 y R4 no representan en ningún caso el grupo hidroxi. Así pues, es evidente que el compuesto reivindicado en la presente solicitud no es igual al revelado en la anterioridad D1 teniendo en cuenta dicha diferencia y lo estipulado en el Manual Andino de Patentes para la evaluación de novedad. En consecuencia, el compuesto revelado en la presente solicitud es novedoso en vista de D1.

2022
4

Adicionalmente a lo anteriormente expuesto, me permito informar a su despacho que la presente solicitud fue concedida en Europa bajo el número **EP 1 240 157 B1** y en Estados Unidos bajo el número **US 6 432 982**. Cabe anotar que durante el trámite de dichas solicitudes, el documento D1 también fue analizado y no obstante ambas solicitudes fueron concedidas. Este hecho es extremadamente significativo tendiendo en cuenta que las respectivas Oficinas de Patentes, de Europa y Estados Unidos llevan a cabo un exhaustivo análisis de novedad y nivel inventivo. Por lo tanto, ruego al señor examinador tener en cuenta estos antecedentes durante la evaluación de la novedad de la presente invención.

Ahora bien, teniendo en cuenta que los compuestos acá reivindicados son novedosos, la objeción por segundo uso debe tenerse como superada.

3.2. Nivel Inventivo

En cuanto al nivel inventivo de la presente solicitud, pongo de presente a su despacho que si bien es cierto que la presente invención y el documento D1 definen compuestos estructuralmente cercanos con una estructura básica representada por un grupo indol y un grupo glioxilamida en la posición 3 de dicho anillo, a través de los datos biológicos incluidos en la presente solicitud, resulta claro que un efecto biológico modificado no depende de una estructura básica, sino que la mejora de un efecto biológico a menudo se origina solo en un cambio menor efectuado en determinado sustituyente.

Es así como la anterioridad D1 no revela una aplicación antitumoral aunque presenta una estructura básica de indol y un resto de glioxilamida. Es más, los compuestos revelados en D1 condicionados por la presencia del grupo hidroxil, no manifiestan una acción antitumoral sino solo la inhibición de la 4-fosfodiesterasa e influencia sobre los eosinófilos. Por lo tanto, resulta sorprendente y no previsible para un experto en la materia a partir de D1 que los compuestos de la presente solicitud no presenten actividad inhibitoria de la 4 fosfodiesterasa ni tampoco efecto sobre los eosinófilos sino actividad inhibitoria XTT y por ende actividad antitumoral.

De hecho, el Manual Andino de Patentes en su aparte de nivel inventivo establece que la existencia de un efecto o uso sorprendente es la manera más común de establecer altura inventiva para compuestos nuevos, particularmente cuando tienen estructuras muy similares a las del estado de la técnica.

En consecuencia, toda vez que se ha demostrado la novedad y el nivel inventivo de los compuestos acá reivindicados, solicito a su Despacho conceder el privilegio de Patente de invención a la presente solicitud.

3.3. Anexos

- Solicitud concedidas **EP 1 240 157 B1** y **US 6 432 982**

2832
562

4. **PETICIONES**

Ruego a Usted entonces, lo siguiente:

- a) Que se revoque la Resolución No. 7120 que niega el privilegio de patente para la solicitud de la referencia.
- b) Que se otorgue la respectiva patente para el invento denominado: **DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACIDO N-BENCIL-INDOL-3-IL-GLIOXILICO CON EFECTO ANTITUMORAL**

5. **NOMBRE Y DIRECCION DEL RECURRENTE**

El nombre y la dirección del recurrente son:

ZENTARIS GmbH
Weissmüllerstrasse 50
D-60314 Frankfurt am main
Alemania

SECRETARIA DE
LA PRESIDENCIA
DE LA REPUBLICA

6. **NOTIFICACIONES**

Las recibiré en la Secretaría de su Despacho y en mi oficina en la Calle 94 A # 7A-09.

Del Señor Superintendente,

Atentamente,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Usaquén

T.P.A. No. 70819 del C. Sup. de la Judicatura.

Calle 94 A # 7A-09.

Teléfono: 6107420

Bogotá, D.C.

8

AUTENTICACION DE FIRMA

MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL

(Art. 84 C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)

Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:

Margarita Castellano
identificado con C.C. **39779654**

expedida en: **USC 9** y tarjeta profesio-

nal de abogado(a) No. **70119** del Consejo

de la Judicatura, con documento di-

rectorio **SI E**

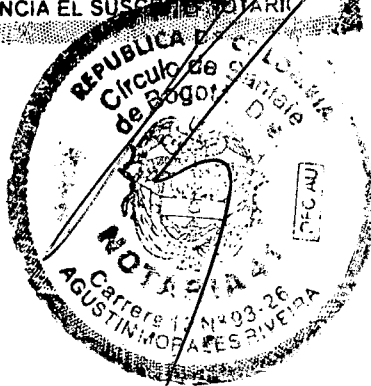
y declaró que la firma puesta en este escrito es
suya.

Margarita Castellano
Firma del declarante

En Bogotá D.C. a

03 ABR. 2008

AUTORIZÓ ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



284
576



US006432987B2

(12) **United States Patent**
Gunther et al.

(10) **Patent No.: US 6,432,987 B2**
(45) **Date of Patent: Aug. 13, 2002**

(54) **SUBSTITUTED N-BENZYLINDOL-3-
YLGLYOXYLIC ACID DERIVATIVES
HAVING ANTITUMOR ACTION**

(75) **Inventors:** Eckhard Gunther, Maintal; Peter Emig, Bruchkobel; Dietmar Reichert, Eschau, all of (DE); Guillaume Le Baut, Saint Sebastien/Loire (FR); Bernd Nickel, Muhlthal; Gerald Bacher, Heidelberg, both of (DE)

(73) **Assignee:** Zentaris AG, Frankfurt am Main (DE)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** 09/736,431

(22) **Filed:** Dec. 15, 2000

(30) **Foreign Application Priority Data**

Dec. 23, 1999 (DE) 199 62 300

(51) **Int. Cl.⁷** A01N 43/40

(52) **U.S. Cl.** 514/339

(58) **Field of Search** 546/277.1; 514/339, 514/340

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

6,008,231 A * 12/1999 Lebaut et al. 514/314
6,251,923 B1 * 6/2001 Hofgen et al. 514/339

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO 99/55696 * 11/1999

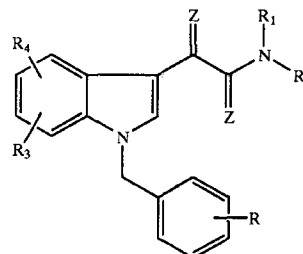
* cited by examiner

Primary Examiner—Alan L. Rotman

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Pillsbury Winthrop LLP

(57) **ABSTRACT**

The invention relates to novel, substituted N-benzyl-indol-3-ylglyoxylic acid derivatives of the following formula and their use for the treatment of oncoses



The invention further relates to their physiologically tolerable acid addition salts and if possible their N-oxides. In addition, the invention relates to pharmaceutical preparations containing at least one of the compounds of the abovementioned formula or their salts or N-oxides with physiologically tolerable inorganic or organic acids and, if appropriate, pharmaceutically utilizable vehicles and/or diluents or excipients and also administration forms of the compounds of the abovementioned formula containing at least one of the compounds of this formula or their salts in the form of tablets, coated tablets, capsules, solutions for infusion or ampoules, suppositories, patches, powder preparations which can be employed by inhalation, suspensions, creams and ointments

10 Claims, No Drawings

5

1

**SUBSTITUTED N-BENZYLINDOL-3-
YLGlyoxylic Acid Derivatives
Having Antitumor Action**

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

The invention relates to novel N-substituted indole-3-glyoxylamides, processes for their preparation and pharmaceutical uses. The compounds according to the invention have antitumor properties.

Indole-3-glyoxylamides have a variety of uses as pharmacodynamically active compounds and as synthetic building blocks in pharmaceutical chemistry.

In the patent application Neth. Appl. 6502481, compounds are described which have an antiinflammatory and antipyretic activity profile and analgesic activity.

In the British Application GB-B 1 028 812, derivatives of indolyl-3-glyoxylic acid and their amides are mentioned as analgesic, anticonvulsant and β -adrenergic compounds.

G. Domschke et al. (Ber. 94, 2353 (1961)) describes [sic] 3-indolylglyoxylamides which are not characterized pharmacologically.

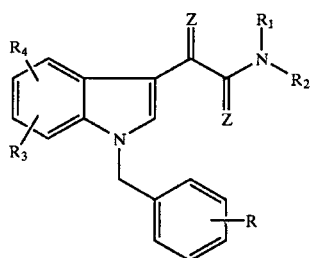
E. Walton reports in J. Med. Chem., 11, 1252 (1968) on indolyl-3-glyoxylic acid derivatives which have an inhibitory action on glycerophosphate dehydrogenase and lactate dehydrogenase.

In the European Patent Specification EP 675110, 1H-indole-3-glyoxylamides are described which are profiled as sPLA2 inhibitors and are used in the treatment of septic shock, in pancreatitis and in the treatment of allergic rhinitis and rheumatoid arthritis.

It has already been proposed in the German Patent Application having the file reference 19814838.0 to employ the compounds according to DE-A 196 36 150 A1 as antitumor agents.

**DETAILED DESCRIPTION OF THE
INVENTION**

The aim of the present invention is to make available novel compounds from the indol-3-ylglyoxylic acid series of the general formula 1 which have a good antitumor action and can be employed for the preparation of antitumor agents;



Formula 1

Where the radicals R, R₁, R₂, R₃, R₄ and Z have the following meaning

R=nitro, amino, mono- or di(C₁-C₆)-alkylamino, mono- or di (C₁-C₆)-cycloalkylamino, (C₁-C₆)-acylamino, phenyl (C₁-C₆)-alkylamino, aroylamino, heteroaroylamino, (C₁-C₆)-alkylsulfonamido, aryl-sulfonamido, maleimido, succinimido, phthalimido, benzyloxycarbonylamino (Z-amino), tert-butoxy-

2

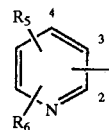
carbonylamino (BOC-amino), 9-fluorenylmethoxycarbonylamino (Fmoc-amino), triphenylmethylamino (Tr-amino), 2-(4'-pyridyl)ethoxycarbonylamino (Pyoc-amino), diphenylmethylsilylamino (DPMS-amino), where the radicals for R can alternatively be substituted on the C atoms 2, 3 and 4 of the phenyl ring,

R can furthermore be, in the case in which R₁=hydrogen, the methyl or phenylmethyl group and the benzyloxycarbonyl radical (Z radical), the tert-butoxycarbonyl radical (BOC radical) and the acetyl group, the following radicals: —NH—CH₂—COOH; —NH—CH(CH₃)—COOH; (CH₃)₂CH—CH₂—CH₂—CH(NH)—COOH; H₃C—CH₂—CH(CH₃)—CH(NH)—COOH; HOH₂C—CH(NH)—COOH; phenyl-CH₂—CH(NH)—COOH; (4-imidazolyl)—CH₂—CH(NH)—COOH; HN=C(NH₂)—NH—(CH₂)₃—CH(NH)—COOH; H₂N—(CH₂)₄—CH(NH)—COOH; H₂N—CO—CH₂—CH(NH)—COOH; HOOC—(CH₂)₂—CH(NH)—COOH

R₁=hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, where the alkyl group can be mono- or polysubstituted by the phenyl ring and this phenyl ring for its part can be mono- or polysubstituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, by carboxyl groups, carboxyl groups esterified with C₁-C₆-alkanols, trifluoromethyl groups, hydroxyl groups, methoxy groups, ethoxy groups, benzyloxy groups and by a benzyl group which is mono- or polysubstituted in the phenyl moiety by (C₁-C₆)-alkyl groups, halogen atoms or trifluoromethyl groups,

R₁ is further the benzyloxycarbonyl group (Z group) and the tertiary-butoxycarbonyl radical (Boc radical), furthermore the acetyl group.

R₂ can be the phenyl ring, which is mono- or polysubstituted by (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, cyano, halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, benzyloxy, nitro, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino and by the carboxyl group or by the carboxyl group esterified with C₁-C₆-alkanols, or can be a pyridine structure of the formula 2



Formula 2

and its N-oxide, where the pyridine structure is alternatively bonded to the ring carbon atoms 2, 3 and 4 and can be substituted by the substituents R₅ and R₆. The radicals R₅ and R₆ can be identical or different and have the meaning (C₁-C₆)-alkyl and the meaning (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, nitro, amino, hydroxyl, halogen and trifluoromethyl and further are the ethoxycarbonylamino radical and the group carboxyalkyloxy in which the alkyl group can have 1-4 C atoms.

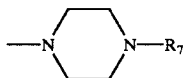
R₂ can further be a 2- or 4-pyrimidinyl heterocycle, where the 2-pyrimidinyl ring can be mono- or polysubstituted by the methyl group, furthermore can be the 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- and 8-quinolyl structure substituted by (C₁-C₆)-alkyl, halogen, the nitro group, the amino group and the (C₁-C₆)-alkylamino radical, can be a 2-, 3- and [sic] 4-quinolylmethyl group, where the ring carbons of the pyridylmethyl radical of the quinolyl group and of the quinolylmethyl radical can be substituted by (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, nitro, amino and (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino.

3

R_2 in the case in which R_1 =hydrogen, the methyl or benzyl group and the benzyloxycarbonyl radical (Z radical), the tert-butoxycarbonyl radical (BOC radical) and the acetyl group can furthermore be the following radicals:

$-\text{CH}_2\text{COOH}$; $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}(\text{COOH})-$; $\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{COOH})-$; $[\text{HO}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}(\text{COOH})-]$; phenyl- $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-$; (4-imidazolyl)- $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-$; $[\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{COOH})-]$; $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}(\text{COOH})-$; $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{COOH})-$; $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{COOH})-$;

R_2 in the case in which R_1 are [sic] hydrogen, the Z group, the BOC radical, the acetyl or the benzyl group can furthermore be the acid radical of a natural or unnatural amino acid, e.g. the α -glycyl, the α -sarcosyl, the α -alanyl, the α -leucyl, the α -isoleucyl, the α -seryl, the α -phenylalanyl, the α -histidyl, the α -prolyl, the α -arginyl, the α -lysyl, the α -asparagyl and the α -glutamyl radical, where the amino groups of the respective amino acids can be present unprotected or can be protected. A possible protective group of the amino function is the carbobenzoxy radical (Z radical) and the tert-butoxycarbonyl radical (BOC radical) as well as the acetyl group. In the case of the asparagyl and glutamyl radical claimed for R_2 , the second, unbonded carboxyl group is present as a free carboxyl group or in the form of a carboxyl group esterified with C_1 - C_6 -alkanols, e.g. as a methyl, ethyl or as a tert-butyl ester. Furthermore, R_2 can be the allylaminocarbonyl-2-methylprop-1-yl group. R_1 and R_2 can further form, together with the nitrogen atom to which they are bonded, a piperazine ring of the formula 3 or a homopiperazine ring, provided R_2 is an aminoalkylene group, in which



Formula 3

R_7 is an alkyl radical, is a phenyl ring which can be mono- or polysubstituted by (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkoxy, halogen, the nitro group, the amino function and by the (C_1-C_6) -alkylamino group. R_7 is furthermore the benzhydryl group and the bis-*p*-fluorobenzhydryl group.

R_3 and R_4 can be identical or different and are hydrogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl, (C_1-C_6) -alkanoyl, (C_1-C_6) -alkoxy, halogen and benzyloxy. R_3 and R_4 can furthermore be the nitro group, the amino group, the (C_1-C_4) -mono- or dialkyl-substituted amino group, and the (C_1-C_6) -alkoxycarbonylamino function or (C_1-C_6) -alkoxycarbonylamino- (C_1-C_6) -alkyl function.

Z is O and S.

The designation alkyl, alkanol, alkoxy or alkylamino group for the radicals R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 is normally understood as meaning both "straight-chain" and "branched" alkyl groups, where "straight-chain alkyl groups" can be, for example, radicals such as methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl and "branched alkyl groups" designate, for example, radicals such as isopropyl or tert-butyl. "Cycloalkyl" is understood as meaning radicals such as, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl. The designation "halogen" rep-

4

resents fluorine, chlorine, bromine or iodine. The designation "alkoxy group" represents radicals such as, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy, isobutoxy or pentoxy. The designation acyl of the acylamino radicals is to be understood as meaning the groups formyl, acetyl, propionyl, butyryl, valeryl and isovaleryl. The designation aroyl of the aroylamino groups represents benzoyl, naphthoyl, toluoyl, phthaloyl and the group heteroaroyl of the heteroaroylamino radicals represents nicotinoyl, isonicotinoyl, thenoyl and furoyl. The designation aryl of the arylsulfonamido group is understood as meaning phenyl, tolyl and naphthyl.

The compounds can also be employed as acid addition salts, for example as salts of mineral acids, such as, for example, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, salts of organic acids, such as, for example, acetic acid, lactic acid, malonic acid, maleic acid, fumaric acid, gluconic acid, glucuronic acid, citric acid, ascorbic acid, embonic acid, methanesulfonic acid, trifluoroacetic acid, succinic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, nicotinic acid and *p*-toluenesulfonic acid.

Both the compounds of the formula 1 and their salts are biologically active. The compounds of the formula 1 can be administered in free form or as salts with physiologically tolerable acids.

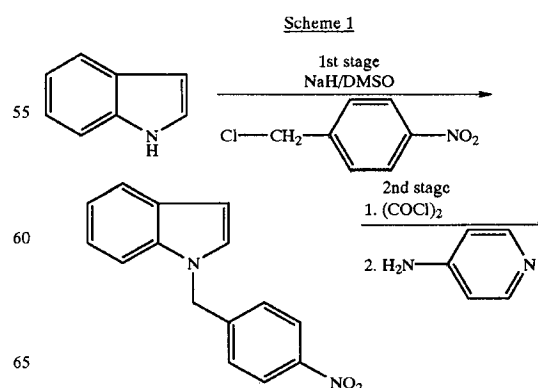
Administration can be performed orally, parenterally, intravenously, transdermally or by inhalation.

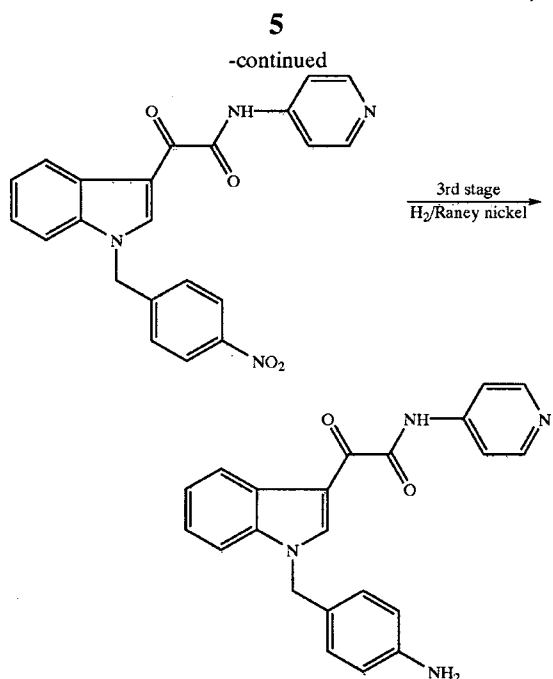
The invention furthermore relates to pharmaceutical preparations which contain at least one of the compounds of the formula 1 or their salts with physiologically tolerable inorganic or organic acids and, if appropriate, pharmaceutically utilizable excipients and/or diluents or auxiliaries.

Suitable administration forms are, for example, tablets, coated tablets, capsules, solutions for infusion or ampoules, suppositories, patches, powder preparations which can be employed by inhalation, suspensions, creams and ointments.

The processes for the preparation of the compounds according to the invention are described in the following reaction schemes 1 and 2 (Stages 1-3) and in general procedures. All compounds can be prepared as described or analogously.

The compounds of the general formula 1 with $\text{Z}=\text{O}$, $\text{R}=\text{NO}_2$ and NH_2 and R_2 =aryl, aralkyl and heteroaryl are obtainable according to the following Scheme 1:





1st Stage:

The indole derivative, which can be unsubstituted or monosubstituted or polysubstituted on C-2 or in the phenyl structure, is dissolved in a protic, dipolar aprotic or nonpolar organic solvent, such as, for example, isopropanol, tetrahydrofuran, dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, toluene or methylene chloride and added dropwise to a suspension of a base prepared in a three-necked flask under an N₂ atmosphere or employed in a molar amount or in excess, such as, for example, sodium hydride, powdered potassium hydroxide, potassium tert-butoxide, dimethylaminopyridine or sodium amide, in a suitable solvent. Then the desired alkyl, aralkyl or heteroaralkyl halide, for example, is added, if appropriate with addition of a catalyst, such as, for example, copper and the mixture is allowed to react for some time, for example for 30 minutes to 12 hours, and the temperature is maintained within a range from 0° C. to 120° C., preferably between 30° C. to [sic] 80° C., particularly between 50° C. and 65° C. After completion of the reaction, the reaction mixture is added to water, the solution is extracted, e.g. with diethyl ether, dichloromethane, chloroform, methyl tert-butyl ether or tetrahydrofuran, and the organic phase obtained in each case is dried with anhydrous sodium sulfate. The organic phase is concentrated in vacuo, the residue which remains is crystallized by trituration or the oily residue is purified by recrystallization, distillation or by column or flash chromatography on silica gel or alumina. The eluent used is, for example, a mixture of dichloromethane and diethyl ether in the ratio 8:2 (vol/vol) or a mixture of dichloromethane and ethanol in the ratio 9:1 (vol/vol).

2nd Stage

The N-substituted indole obtained according to the above procedure of the 1st stage is dissolved under a nitrogen atmosphere in an aprotic or nonpolar organic solvent, such as, for example, diethyl ether, methyl tert-butyl ether,

tetrahydrofuran, dioxane, toluene, xylene, methylene chloride or chloroform and added to a solution prepared under a nitrogen atmosphere of a monomolar up to 60% excess amount of oxalyl chloride in an aprotic or nonpolar solvent, such as, for example, in diethyl ether, methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, toluene, xylene, methylene chloride, the temperature being kept between -5° C. and 20° C. The reaction solution is then heated at a temperature between 10° C. and 130° C., preferably between 20° C. and 80° C., particularly between 30° C. and 50° C., for a period of 30 minutes to 5 hours and the solvent is then evaporated. The residue of the "indolyl-3-glyoxyloyl chloride" formed in this manner which remains is dissolved in an aprotic solvent such as, for example, tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether, toluene or alternatively in a dipolar aprotic solvent, such as, for example, dimethylformamide, dimethylacetamide or dimethyl sulfoxide, cooled to a temperature between 10° C. and -15° C., preferably between -5° C. and 0° C., and treated in the presence of an acid scavenger with a solution of the primary or secondary amine in a diluent. Possible diluents are the solvents used above for dissolving the indolyl-3-glyoxyloyl chloride. Acid scavengers used are triethylamine, pyridine, dimethylaminopyridine, basic ion exchanger, sodium carbonate, potassium carbonate, powdered potassium hydroxide and excess primary or secondary amine employed for the reaction. The reaction takes place at a temperature from 0° C. to 120° C., preferably at 20-80° C., particularly between 40° C. and 60° C. After a reaction time of 1-3 hours and standing at room temperature for 24 hours, the hydrochloride of the acid scavenger is filtered, the filtrate is concentrated in vacuo and the residue is recrystallized from an organic solvent or purified by column chromatography on silica gel or alumina. The eluent used is, for example, a mixture of dichloromethane and ethanol (95:5, vol/vol).

3rd Stage

The N-nitrobenzyl-substituted "indoleglyoxylamide" obtained according to the above procedure (2nd stage) is dissolved in a protic solvent, such as, for example, methanol, ethanol, propanol, isopropanol or butanol or in a nonpolar solvent, such as, for example, tetrahydrofuran, dioxane or glycol dimethyl ether or in a dipolar aprotic solvent, such as, for example, dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, dimethylacetamide or N-methylpyrrolidone and the solution is treated with a hydrogenation catalyst such as, for example, Raney nickel, palladium/carbon or platinum under a nitrogen atmosphere and with stirring. Hydrogen is passed into the suspension with moderate shaking at a gas pressure of 1-15 bar, preferably 2-10 bar, particularly at 4-6 bar and the temperature is raised to about 20°-80° C., preferably 30°-60° C., particularly to 45°-55° C. If appropriate, after about 1 hour a further amount of catalyst is added and the hydrogenation is continued. The hydrogenation was complete after a reaction time of 4-10 hours. The catalyst was filtered off under a nitrogen atmosphere, the solvent was concentrated to dryness in vacuo and the colorless to yellowish residue was dried in vacuo at 40° C.

Working Examples

According to this general procedure for stages 1-3, on which synthesis scheme 1 is based, the following compounds were synthesized which are evident from the following tabulated list [sic] detailing the respective chemical name.

287N
59

7

Example 1

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]
glyoxyl-amide (D-68838)

1st Stage

1-(4-Nitrobenzyl)indole

A mixture of 5.28 g of sodium hydride (0.22 mol, mineral oil suspension) in 200 ml of dimethyl sulfoxide is treated with a solution of 23.4 g (0.2 mol) of indole in 100 ml of dimethyl sulfoxide. It is heated at 65° C. for 1 hour, then allowed to cool and 37.7 g (0.22 mol) of 4-nitrobenzyl chloride are then added dropwise. The solution is heated to 60° C., kept at room temperature for 14 hours and then poured into 700 ml of water with stirring. The mixture is extracted in portions with a total of 300 ml of methylene chloride, the organic phase is dried using anhydrous sodium sulfate, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified on a silica gel column (silica gel 60, Merck AG, Darmstadt; eluent methylene chloride/ethanol 9:1, v/v).

Yield: 43.9 g (87% of theory); MS: m/e 253 (M+H).

2nd Stage

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)indol-3-yl]
glyoxyl-amide (D-68836)

A solution of 4.50 ml of oxalyl chloride in 50 ml of ether is treated dropwise with a solution of 10.09 g (0.04 mol) of 1-(4-nitrobenzyl)indole in 50 ml of ether at 0°C [sic] and under a nitrogen atmosphere. The mixture is heated at reflux temperature for 2 hours and the solvent is then evaporated. 100 ml of tetrahydrofuran are added to the residue, it is cooled to -5° C. and a solution of [sic] 9.32 g (0.099 mol) of 4-aminopyridine in 400 ml of tetrahydrofuran is added dropwise. The mixture is heated to reflux for 3 hours and allowed to stand at room temperature overnight. The 4-aminopyridine hydrochloride is filtered off with suction, the precipitate is washed with tetrahydrofuran, the filtrate is concentrated in vacuo and the residue is recrystallized from ethyl acetate.

Yield: 13.5 g (84% of theory); MS: m/e 401 (M+H).

3rd Stage

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]
glyoxyl-amide (D-68838)

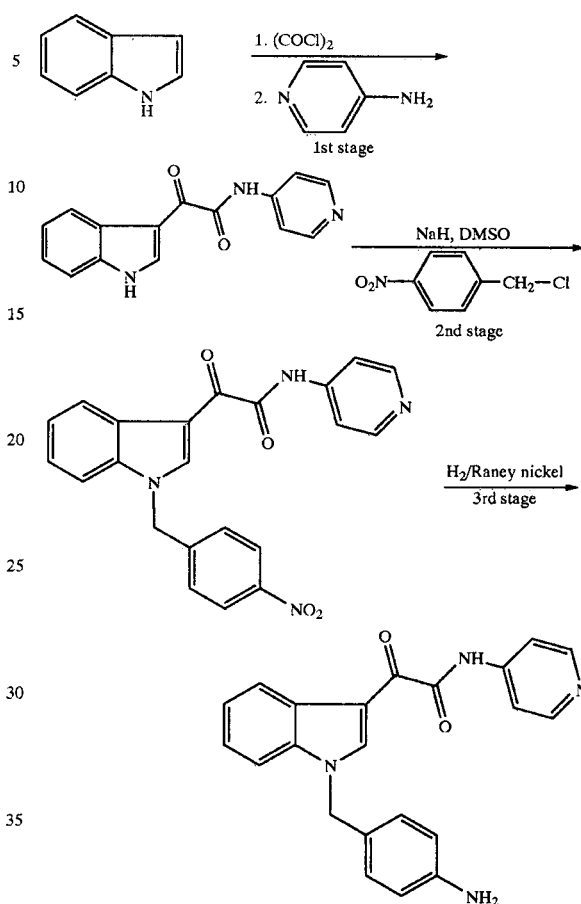
A mixture of 200 mg of Raney nickel in 50 ml of dioxane is treated with a suspension of 320 mg (0.8 mmol) of N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamide in a solvent mixture of 150 ml of dioxane and 20 ml of isopropanol. Hydrogen is passed into this suspension with shaking at a gas pressure of 5 bar and the temperature is kept at 30-35° C. After about 3 hours, a further 400 mg of Raney nickel are added and the hydrogenation is continued at 35° C. and 5 bar for a further 8 hours with vigorous shaking. The catalyst is filtered off under an N₂ atmosphere, the filtrate is concentrated to dryness in vacuo and the residue is dried in vacuo at 40° C.

Yield: 273 mg (92% of theory); MS: m/e 371 (M+H).

Furthermore, the compounds of the general formula 1 with Z=O, R=NO₂ and NH₂ and R₂=aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl and the allylaminocarbonyl-2-methylprop-1-yl group can also be synthesized according to the synthesis route of Scheme 2:

8

Scheme 2



N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]
glyoxyl-amide

1st Stage

N-(Pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamide

A solution of 10 g (85.3 mmol) of indole in 100 ml of ether is added dropwise at 0° C. to a solution of 9 ml of oxalyl chloride in 100 ml of anhydrous ether. The mixture is kept under reflux for 3 hours. A suspension of 12 g (127.9 mmol) of 4-aminopyridine in 500 ml of tetrahydrofuran is then added dropwise at -5° C., the reaction mixture is heated to reflux temperature with stirring for 3 hours and allowed to stand overnight at room temperature. It is filtered, the precipitate is treated with water and the dried compound is purified on a silica gel column (silica gel 60, Merck AG, Darmstadt) using the eluent methylene chloride/ethanol (10:1, v/v).

Yield: 9.8 g (43.3% of theory); MS: m/e 266 (M+H).

2nd Stage

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)indol-3-yl]
glyoxylamide (D-68836)

The N-(pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamide obtained according to the 1st Stage (Scheme 2) is reacted with 4-nitrobenzyl chloride according to the "benzylation procedure" (page 5) and the compound N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamide obtained is isolated.

9

Yield: 64% of theory; MS: m/e 401 (M+H).

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamide (D-68838)

The N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamide obtained according to the 2nd Stage (Scheme 2) is catalytically hydrogenated according to the "hydrogenation procedure" (page 7) and the compound N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamide obtained is isolated.

Yield: 94% of theory; MS: m/e 371 (M+H).

General Procedure for the Preparation of the Compounds of the General Formula 1 According to Scheme 2

1st Stage:

The indole derivative, which can be unsubstituted or substituted on C-2 or in the phenyl ring, dissolved in a solvent, as, for example, indicated above for oxalyl chloride, is added dropwise at a temperature between -5°C . and $+5^{\circ}\text{C}$. to a solution prepared under a nitrogen atmosphere of a monomolar up to 60% excess amount of oxalyl chloride in an aprotic or nonpolar solvent, such as, for example, in diethyl ether, methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran, dioxane or alternatively dichloromethane. The reaction solution is then heated for 1 to 5 hours to a temperature between 10°C . and 120°C ., preferably between 20°C . and 80°C ., particularly between 30°C . and 60°C ., and the solvent is then evaporated. The residue of the (indol-3-yl)glyoxyl chloride which remains is dissolved or suspended in an aprotic solvent, such as, for example, tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether, toluene or alternatively in a dipolar aprotic solvent, such as, for example, dimethylformamide, dimethylacetamide or dimethyl sulfoxide, cooled to a temperature between -10°C . and $+10^{\circ}\text{C}$., preferably to -5°C . to 0°C ., and treated in the presence of an acid scavenger with a solution of the primary or secondary amine in a diluent. Possible diluents are the solvents used for dissolving the "indolyl-3-glyoxyl chloride". Acid scavengers used are triethylamine, pyridine, dimethylaminopyridine, basic ion exchanger, sodium carbonate, potassium carbonate, powdered potassium hydroxide and excess primary or secondary amine employed for the reaction. The reaction takes place at a temperature from 0°C . to 120°C ., preferably at 20 – 80°C ., particularly between 40°C . and 60°C . After a reaction time of 1–4 hours and standing at room temperature for 24 hours, the mixture is filtered, the precipitate is digested with water, filtered off with suction and dried in vacuo. The desired compound is purified by recrystallization in an organic solvent or by column chromatography on silica gel or alumina. The eluent used is, for example, a mixture of dichloromethane and ethanol (10:1, vol/vol).

2nd Stage

The "indol-3-ylglyoxylamide" obtained according to the above procedure of the 1st Stage is dissolved in a protic, dipolar aprotic or nonpolar organic solvent, such as, for example, in isopropanol, tetrahydrofuran, dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, toluene or methylene chloride and added dropwise to a suspension of a base prepared in a three-necked flask under an N_2 atmosphere or employed in a molar amount or in excess, such as, for example, sodium hydride, powdered potassium hydroxide, potassium tert-butoxide, dimethylaminopyridine or sodium amide, in a suitable solvent. The desired alkyl, aralkyl or heteroaralkyl halide is then added either undiluted or in a diluent, which was also used, for example, for dissolving the "indol-3-

10

ylglyoxylamide", if appropriate with addition of a catalyst, such as, for example, copper and the mixture is allowed to react for some time, e.g. for 30 minutes to 12 hours, and the temperature is kept within a range between 0°C . and 120°C ., preferably between 30°C . and 80°C ., particularly between 50°C . and 70°C . After completion of the reaction, the reaction mixture is added to water, the solution is extracted, for example, with diethyl ether, dichloromethane, chloroform, methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran or n-butanol and the organic phase obtained in each case is dried using anhydrous sodium sulfate. The organic phase is concentrated in vacuo, the residue which remains is crystallized by trituration or the oily residue is purified by distillation or by column or flash chromatography on silica gel or alumina. The eluent used is, for example, a mixture of methylene chloride and diethyl ether in the ratio 8:2 (vol/vol) or a mixture of methylene chloride and ethanol in the ratio 9:1 (v/v).

3rd Stage

The N-nitrobenzyl-substituted "indoleglyoxylamide" obtained according to the above procedure (2nd stage) is dissolved in a protic solvent, such as, for example, methanol, ethanol, propanol or butanol or in a nonpolar solvent, such as, for example, tetrahydrofuran, dioxane or glycol dimethyl ether or in a dipolar aprotic solvent, such as, for example, dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, dimethylacetamide or N-methylpyrrolidone and the solution is treated with a hydrogenation catalyst such as, for example, Raney nickel, palladium/carbon or platinum under a nitrogen atmosphere and with stirring. Hydrogen is passed into the suspension with moderate shaking at a gas pressure of 1–15 bar, preferably 2–10 bar, particularly at 4–6 bar and the temperature is raised to about 20 – 80°C ., preferably 30 – 60°C ., particularly to 45 – 55°C . If appropriate, after about 1 hour a further amount of catalyst is added and the hydrogenation is continued. The hydrogenation was complete after a reaction time of 4–6 hours. The catalyst was filtered off under a nitrogen atmosphere, the solvent was concentrated to dryness and the colorless to yellowish residue was dried in vacuo at 40°C .

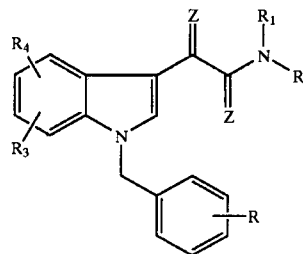
According to this general procedure for stages 1–3, on which the synthesis scheme 2 is based, the compounds D-68836 and D-68838 were synthesized, which have also already been prepared according to the synthesis procedure of reaction scheme 1.

It was possible to show the activity of the present compounds in a tubulin polymerization assay. In particular, proof was provided that D-68838 inhibits the polymerization of tubulin and thus exerts a destabilizing effect on microtubuli or the mitotic spindles.

What is claimed is:

1. A substituted N-benzylindol-3-ylglyoxylic acid derivative having antitumor action of the Formula 1

Formula 1



where

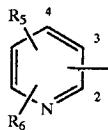
11

R is
 nitro, amino, mono- or di(C₁-C₆)-alkylamino, mono-
 or di (C₁-C₆)-cycloalkylamino, (C₁-C₆)-acylamino,
 phenyl (C₁-C₆)-alkylamino, aroylamino, (C₁-C₆)-
 alkylsulfonamido, arylsulfonamido, maleimido, 5
 succinimido, phthalimido,
 benzyloxycarbonylamino, tert-butoxy-
 carbonylamino, 9-fluorenylmethoxy-carbonylamino,
 triphenylmethylamino, diphenylmethylsilylamino;
 or

when R₁ is hydrogen, methyl, phenylmethyl group,
 benzyloxycarbonyl radical, tert-butoxycarbonyl
 radical or acetyl group, R is —NH—CH₂—COOH,
 —NH—CH(CH₃)—COOH, (CH₃)₂CH—CH₂—
 CH₂—CH(NH)—COOH, H₃C—CH₂—CH(CH₃)—
 CH(NH)—COOH, HOH₂C—CH(NH)—COOH, 15
 phenyl-CH₂—CH(NH)—COOH, HN=C(NH₂)—
 NH—(CH₂)₃—CH(NH)—COOH, H₂N—(CH₂)₄—
 CH(NH)—COOH, H₂N—CO—CH₂—CH(NH)—
 COOH, or HOOC—(CH₂)₂—CH(NH)—COOH;
 wherein R radicals can alternatively be substituted on the
 carbon atoms 2, 3 and 4 of the phenyl ring;

R₁ is
 hydrogen; (C₁-C₆)-alkyl, where the alkyl group are,
 optionally, mono- or polysubstituted with a phenyl
 ring, which is, optionally, mono- or polysubstituted
 with halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl,
 carboxyl groups, carboxyl groups esterified with
 C₁-C₆-alkanols, trifluoromethyl groups, hydroxyl
 groups, methoxy groups, ethoxy groups, benzyloxy
 groups, or with a benzyl group which is mono- or
 polysubstituted in the phenyl moiety with (C₁-C₆)-
 alkyl groups, halogen atoms or trifluoromethyl
 groups; or
 benzyloxycarbonyl group, tertiary-butoxycarbonyl
 radical, or acetyl group;

R₂ is a pyridine according to the formula 2



Formula 2

or its N-oxide, where the pyridine is alternatively
 bonded to the ring carbon atoms 2, 3 and 4 and is,
 optionally, substituted with substituents R₅ and R₆,
 where R₅ and R₆ are the same or different and are
 (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₆)-alkoxy,

12

nitro, amino, hydroxyl, halogen, trifluoromethyl,
 ethoxycarbonylamino radical and a (C₁-C₄)-
 carboxyalkyloxy I group;

R₃ and R₄ are the same or different and are hydrogen,
 (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₆)-alkanoyl,
 (C₁-C₆)-alkoxy, halogen, benzyloxy, nitro, amino,
 (C₁-C₄)-mono- or dialkyl-substituted amino, (C₁-C₆)-
 alkoxy carbonylamino, or (C₁-C₆)-
 alkoxy carbonylamino-(C₁-C₆)-alkyl group; and

Z is O or S.

2. N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]-
 glyoxylamide.

3. N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)indol-3-yl]-
 glyoxylamide.

4. Acid addition salts of the acid derivative according to
 any one of claims 1, 2 or 3, wherein said salts are salts of
 mineral acids, selected from hydrochloric acid, sulfuric acid,
 or phosphoric acid; salts of organic acids selected from
 acetic acid, lactic acid, malonic acid, maleic acid, fumaric
 acid, gluconic acid, glucuronic acid, citric acid, ascorbic
 acid, embonic acid, methanesulfonic acid, trifluoroacetic
 acid, succinic acid, 2-hydroxy-ethanesulfonic acid, nicotinic
 acid or p-toluene-sulfonic acid.

5. A pharmaceutical composition comprising an acid
 derivative according to any one of claims 1, 2 or 3, or its salt
 according to claim 4, with physiologically acceptable inor-
 ganic or organic acids and, optionally, pharmaceutically
 acceptable vehicles, diluents, excipients or mixtures thereof.

6. A pharmaceutical composition according to claim 5 in
 the form of tablets, coated tablets, capsules, solutions for
 infusion or ampoules, suppositories, patches, powder prepa-
 rations suitable for use by inhalation, suspensions, creams
 and ointments.

7. An antitumor composition comprising an acid deriva-
 tive of the Formula 1 according to claim 1.

8. A method of treatment of oncoses comprising admin-
 istering to a patient in need of such treatment a pharmaceu-
 tical composition comprising an acid derivative of the
 Formula 1 according to claim 1.

9. A novel acid derivative of Formula 1 according to claim
 1, wherein R₂ is unsubstituted pyridine.

10. A novel acid derivative of Formula 1 according to
 claim 1, wherein R₁, R₃ and R₄ are the same or different and
 are hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl group.

* * * * *

201 203



(11) EP 1 240 157 B1

(12) EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
11.02.2004 Patentblatt 2004/07

(51) Int Cl.7: C07D 401/12, A61K 31/404,
A61P 35/00

(21) Anmeldenummer: 00983349.2

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2000/012947

(22) Anmeldetag: 19.12.2000

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2001/047913 (05.07.2001 Gazette 2001/27)

(54) SUBSTITUIERTE N-BENZYL-INDOL-3-YL- GLYOXYLSÄURE-DERIVATE MIT ANTITUMORWIRKUNG

SUBSTITUTED N-BENZYL-INDOL-3-YL GLYOXYLIC ACID DERIVATIVES HAVING AN ANTI-TUMORAL EFFECT

DERIVES SUBSTITUES D'ACIDE N-BENZYL-INDOL-3-YL-GLYOXALIQUE A ACTION ANTITUMORALE

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
LT LV MK RO SI

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-00/67802 WO-A-01/22954
WO-A-98/09946 WO-A-99/43654
WO-A-99/51224 WO-A-99/55696

(30) Priorität: 23.12.1999 DE 19962300

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
18.09.2002 Patentblatt 2002/38

(73) Patentinhaber: Zentaris GmbH
60314 Frankfurt/Main (DE)

(72) Erfinder:
• GÜNTHER, Eckhard
63477 Maintal (DE)
• EMIG, Peter
63486 Bruchköbel (DE)
• REICHERT, Dietmar
63863 Eschau (DE)
• LE BAUT, Guillaume
F-44230 Saint Sebastien (FR)
• NICKEL, Bernd
64367 Mühlthal (DE)
• BACHER, Gerald
82110 Germering (DE)

- POLYMEROPOULOS ET AL.: "A peptidic binding site model for PDE 4 inhibitors" QUANT. STRUCT. -ACT. RELAT., Bd. 18, Nr. 6, 1999, Seiten 543-7, XP001030741
- BACHER, GERALD ET AL: "D-24851, a novel synthetic microtubule inhibitor, exerts curative antitumoral activity in vivo, shows efficacy toward multidrug-resistant tumor cells, and lacks neurotoxicity" CANCER RES. (2001), 61(1), 392-399, XP002173885
- ANDRADE-GORDON P ET AL: "Design, synthesis, and biological characterization of a peptide-mimetic antagonist for a tethered-ligand receptor" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, Bd. 96, Nr. 22, 26. Oktober 1999 (1999-10-26), Seiten 12257-12262, XP002157104 ISSN: 0027-8424

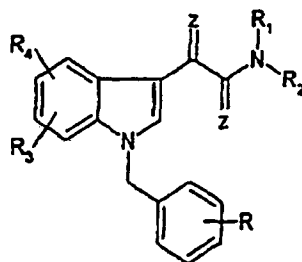
Bemerkungen:

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

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).

Beschreibung

- [0001] Indol-3-glyoxylamide finden als pharmakodynamische Verbindungen und als Synthesebausteine in der pharmazeutischen Chemie eine vielfältige Verwendung.
- 5 [0002] In der Patentanmeldung Neth. Appl. 6502481 sind Verbindungen beschrieben, die über ein antiinflammatorisches und antipyretisches Wirkprofil und analgetische Aktivität verfügen.
- [0003] In der britischen Anmeldung GB-PS 1 028 812 finden Derivate der Indol-3-glyoxylsäure und deren Amide Erwähnung als analgetisch, antikonvulsiv und β -adrenergisch wirksame Verbindungen.
- 10 [0004] G. Domschke et al. (Ber. 94, 2353 (1961)) beschreibt 3-Indolyl-glyoxylamide, die pharmakologisch nicht charakterisiert sind.
- [0005] E. Walton berichtet in J. Med. Chem 11, 1252 (1968) über Indolyl-3-glyoxylsäure-Derivate, die inhibitorisch auf die Glycerophosphat-Dehydrogenase und Lactat-Dehydrogenase wirken.
- [0006] In der Europäischen Patentschrift EP 675 110 werden 1H-Indol-3-glyoxylsäureamide beschrieben, die als sPLA2-inhibitoren profiliert werden und bei Behandlung des septischen Schocks, bei Pankreatitis, bei der Behandlung
- 15 allergischer Rhinitis und rheumatischer Arthritis zur Anwendung kommen.
- [0007] Es wurde ferner in der deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 198 14 838.0 bereits vorgeschlagen, die Verbindungen gemäß DE-OS 196 36 150 A1 als Antitumormittel einzusetzen.
- [0008] In der Patentschrift WO 99/51224 werden Derivate der Indolyl-3-glyoxylsäure veröffentlicht, die zur Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt werden können. Es werden Verbindungen beschrieben, bei denen der Indol-
- 20 Stickstoff mit Arylalkyl-Gruppen substituiert sein kann, bei denen der Arylbaustein jedoch keine Stickstoffsubstitution besitzt.
- [0009] E. Polymeropoulos et al. berichtet in "A peptidic binding site model for PDE 4 inhibitors", Quant. Struct.-Act. Relat., Bd. 18, Nr. 6, 1999, Seiten 543-7, XP001030741 über ein neuartiges peptidisches Bindungsmodell von PDE-4-inhibitorisch aktiven 5-Methoxy- und 5-Hydroxy-indol-3-yl-glyoxylsäure-Derivaten.
- 25 [0010] Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, neue Verbindungen aus der Indol-3-ylglyoxylsäure-Reihe der allgemeinen Formel 1 zur Verfügung zu stellen, die eine gute antitumoraktive Wirkung besitzen und zur Herstellung von Antitumormitteln eingesetzt werden können;



Formel 1

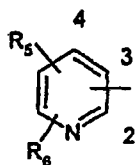
Wobei die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄ und Z die folgende Bedeutung haben

- 45 R = Nitro, Amino, Mono-bzw. Di(C₁-C₆)-alkylamino, Mono- bzw. Di(C₁-C₆)-cycloalkylamino, (C₁-C₆)-Acylamino, Phenyl (C₁-C₆)-alkylamino, Aroylamino, Heteroaroylamino, (C₁-C₆)-Alkylsulfonamido, Arylsulfonamido, Maleinimido, Succinimido, Phthalimido, Benzyloxycarbonylamino (Z-Amino), tert.-Butoxycarbonylamino (BOC-Amino), 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino (Fmoc-Amino), Triphenylmethylamino (Tr-Amino), 2-(4'-Pyridyl)-ethoxycarbonylamino (Pyoc-Amino), Diphenylmethylsilyl-amino (DPMS-Amino), wobei die Reste für R wahlweise an den C-Atomen 2,3 und 4 des Phenylrings substituiert sein können,
- 50 R kann weiterhin für den Fall, daß R₁=Wasserstoff, die Methyl-oder Phenylmethylgruppe sowie den Benzyloxycarbonyl-Rest (Z-Rest), den tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) und die Acetylgruppe darstellt, die folgenden Reste bedeuten:
- 55 - NH-CH₂-COOH; -NH-CH(CH₃)-COOH;
 (CH₃)₂CH-CH₂-CH₂-CH(NH)-COOH; H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH(NH)-COOH;
 HOH₂C-CH(NH)-COOH; Phenyl-CH₂-CH(NH)-COOH; (4-Imidazolyl)-CH₂-CH(NH)-COOH;
 HN=C(NH₂)-NH-(CH₂)₃-CH(NH)-COOH; H₂N-(CH₂)₄-CH(NH)-COOH;

293

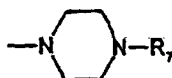
EP 1 240 157 B1

$H_2N-CO-CH_2-CH(NH)-COOH$; $HOOC-(CH_2)_2-CH(NH)-COOH$
 $R_1 =$ Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch den Phenylring substituiert sein kann und dieser Phenylring seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit C_1-C_6 -Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen sowie durch eine im Phenylteil ein- oder mehrfach mit (C_1-C_6) - Alkylgruppen, Halogenatomen oder Trifluormethylgruppen substituierte Benzylgruppe substituiert sein kann,
 R_1 steht ferner für die Benzyloxycarbonyl-Gruppe (Z-Gruppe) und für den tertiär-Butoxycarbonylrest (Boc-Rest), weiterhin für die Acetylgruppe.
 R_2 kann den Phenylring, der ein- oder mehrfach mit (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, (C_1-C_6) -Alkylamino, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl-amino und mit der Carboxylgruppe bzw. mit der mit C_1-C_6 - Alkanolen veresterten Carboxylgruppe substituiert ist, oder ein Pyridin-Gerüst der Formel 2



Formel 2

bedeuten und dessen N-Oxid, wobei das Pyridin-Gerüst wahlweise an den Ringkohlenstoff Atomen 2, 3 und 4 gebunden ist und mit den Substituenten R_5 und R_6 substituiert sein kann. Die Reste R_5 und R_6 können gleich oder verschieden sein und die Bedeutung (C_1-C_6) -Alkyl sowie die Bedeutung (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Nitro, Amino, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl besitzen und ferner den Ethoxycarbonylamino-Rest sowie die Gruppe Carboxyalkoxy darstellen, bei dem die Alkylgruppe über 1-4 C-Atome verfügen kann.
 R_2 kann ferner ein 2-bzw. 4-Pyrimidinyl-Heterocyclus sein, wobei der 2-Pyrimidinyl-Ring ein- oder mehrfach mit der Methylgruppe substituiert sein kann, weiterhin das mit (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminogruppe und dem (C_1-C_6) -Alkylamino-Rest substituierte 2-,3-,4-,5-,6-,7- und 8-Chinolylgerüst bedeuten, eine 2-, 3- und 4-Chinolylmethylgruppe darstellen, wobei die Ringkohlenstoffe des Pyridylmethylrestes der Chinolylgruppe und des Chinolylmethyl-Restes mit (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Nitro, Amino und (C_1-C_6) -Alkoxycarbonylamino substituiert sein können.
 R_2 kann weiterhin für den Fall, daß R_1 =Wasserstoff, die Methyl- oder Benzylgruppe sowie den Benzyloxycarbonyl-Rest (Z-Rest), den tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) und die Acetylgruppe darstellt, die folgenden Reste bedeuten:
 $-CH_2COOH$; $-CH(CH_3)-COOH$; $(CH_3)_2CH-(CH_2)_2-CH(COOH)-$; $H_3C-H_2C-CH(CH_3)-CH(COOH)-$; $HO-H_2C-CH(COOH)-$; Phenyl- $CH_2-CH(COOH)-$; (4-Imidazolyl)- $CH_2-CH(COOH)-$; $HN=C(NH_2)-NH-(CH_2)_3-CH(COOH)-$; $H_2N-(CH_2)_4-CH(COOH)-$; $H_2N-CO-CH_2-CH(COOH)-$; $HOOC-(CH_2)_2-CH(COOH)-$;
 R_2 kann weiterhin für den Fall, daß R_1 Wasserstoff, die Z-Gruppe, den BOC-Rest, die Acetyl- oder die Benzylgruppe bedeuten, der Säurerest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure sein, z.B. den α -Glycyl-, den α -Sarkosyl-, den α -Alanyl-, den α -Leucyl-, den α -iso-Leucyl-, den α -Seryl-, den α -Phenylalanyl-, den α -Histidyl-, den α -Prolyl-, den α -Arginyl-, den α -Lysyl-, den α -Asparagyl- und den α -Glutamyl-Rest darstellen, wobei die Aminogruppen der jeweiligen Aminosäuren ungeschützt vorliegen oder geschützt sein können. Als Schutzgruppe der Aminofunktion kommen der Carbobenzoxy-Rest (Z-Rest) und der tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) sowie die Acetylgruppe in Frage. Im Fall des für R_2 beanspruchten Asparagyl- und Glutamylrestes liegt die zweite, nicht gebundene Carboxylgruppe als freie Carboxylgruppe oder in Form einer mit C_1-C_6 -Alkanolen veresterten Carboxylgruppe, z.B. als Methyl-, Ethyl- bzw. als tert.- Butylester vor. Weiterhin kann R_2 die Allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe bedeuten. R_1 und R_2 können ferner zusammen mit dem Stickstoff-Atom, an das sie gebunden sind, einen Piperazinring der Formel 3 oder einen Homopiperazinring bilden, sofern R_2 eine Aminoalkylengruppe darstellt, bei dem



Formel 3

5

10

R₃ und R₄

15

Z

R₇ einen Alkylrest darstellt, einen Phenylring bedeutet, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion und mit der (C₁-C₆)-Alkylaminogruppe substituiert sein kann. R₇ bedeutet ferner die Benzhydryl-Gruppe und die Bis-p-fluorbenzhydryl-Gruppe. R₃ und R₄ können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Halogen und Benzyloxy bedeuten. Weiterhin können R₃ und R₄ die Nitrogruppe, die Aminogruppe, die (C₁-C₄)-mono- oder dialkylsubstituierte Aminogruppe und die (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino-Funktion oder die (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino-(C₁-C₆)-alkyl-Funktion bedeuten.

20

25

30

35

40

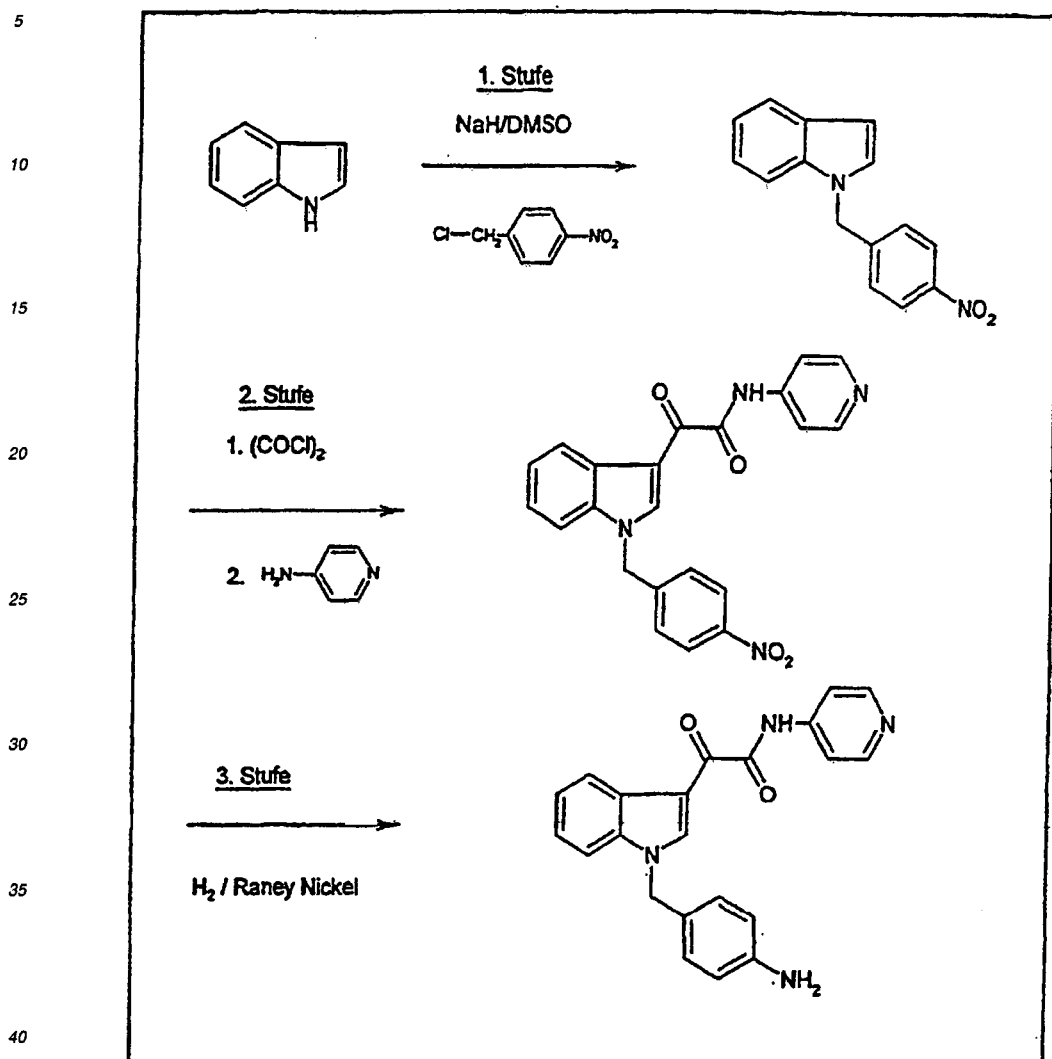
45

50

55

[0011] Unter der Bezeichnung Alkyl-, Alkanol-, Alkoxy- oder Alkylaminogruppe sind für die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ regelmäßig sowohl "geradkettige" als auch "verzweigte" Alkylgruppen zu verstehen, wobei "geradkettige Alkylgruppen" beispielsweise Reste wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl bedeuten können und "verzweigte Alkylgruppen" beispielsweise Reste wie Isopropyl oder tert.-Butyl bezeichnen. Unter "Cycloalkyl" sind Reste wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen. Die Bezeichnung "Halogen" steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Die Bezeichnung "Alkoxygruppe" stellt Reste wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Isopropoxy, Isobutoxy oder Pentoxy dar. Unter der Bezeichnung Acyl der Acylamino-Reste sind die Gruppen Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeryl und Isovaleryl zu verstehen. Die Bezeichnung Aroyl der Aroylamino-Gruppen steht für Benzoyl, Naphthoyl, Toluoyl, Phthaloyl und die Gruppierung Heteroaroyl der Heteroaroylamino-Reste steht für Nicotinoyl, Isonicotinoyl, Thenoyl und Furoyl. Unter der Bezeichnung Aryl der Arylsulfon-amido-Gruppe versteht man Phenyl, Toly und Naphthyl. Die Verbindungen können auch als Säureadditionssalze eingesetzt werden, beispielsweise als Salze von Mineralsäuren, wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salze von organischen Säuren, wie beispielsweise Essigsäure, Milchsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure, Bernsteinsäure, 2-Hydroxy-ethansulfonsäure, Nicotinsäure und p-Toluol-sulfonsäure. Sowohl die Verbindungen der Formel 1 als auch deren Salze sind biologisch aktiv. Die Verbindungen der Formel 1 können in freier Form oder als Salze mit physiologisch verträglichen Säuren verabreicht werden. Die Applikation kann peroral, parenteral, intravenös, transdermal oder inhalativ vorgenommen werden. Weiterhin betrifft die Erfindung pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen der Formel 1 oder deren Salze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbaren Träger- und/oder Verdünnungs- bzw. Hilfsstoffen. Als Applikationsformen eignen sich beispielsweise Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen zur Infusion oder Ampullen, Suppositorien, Pflaster, inhalativ einsetzbare Pulverzubereitungen, Suspensionen, Cremes und Salben. [0012] Die Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden in den folgenden Reaktionsschemata 1 u. 2 (Stufen 1-3) sowie in allgemeinen Vorschriften beschrieben. Alle Verbindungen lassen sich, wie beschrieben, oder analog herstellen: Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit Z=O, R=NO₂ und NH₂ und R₂=Aryl, Alkyl und Heteroaroyl sind gemäß des folgenden Schemas 1 erhältlich:

Schema 1



1. Stufe:

45

[0013] Das Indol-Derivat, das unsubstituiert oder an C-2 oder im Phenylgerüst einfach oder mehrfach substituiert sein kann, wird in einem protischen, dipolar aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dioxan, Toluol oder Methylenechlorid gelöst und tropfenweise zu einer in einem Dreihalskolben unter N_2 -Atmosphäre vorbereiteten molaren oder überschüssig eingesetzten Suspension einer Base, wie beispielsweise Natriumhydrid, pulverisiertes Kaliumhydroxid, Kalium-tert.butylat, Dimethylaminopyridin oder Natriumamid in einem geeigneten Lösungsmittel gegeben. Sodann gibt man beispielsweise das gewünschte Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylhalogenid gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators, wie z.B. Kupfer, zu und läßt einige Zeit, beispielsweise 30 Minuten bis 12 Stunden, nachreagieren und hält die Temperatur innerhalb eines Bereichs von 0°C bis 120°C , vorzugsweise zwischen 30°C bis 80°C , besonders zwischen 50°C und 65°C . Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung in Wasser gegeben, die Lösung z.B. mit Diethylether, Dichlormethan, Chloroform, Methyl-tert.-butylether oder Tetrahydrofuran extrahiert und die jeweils erhaltene organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Man engt die organische Phase im Vakuum ein, kristallisiert den verbleibenden Rückstand durch Anreiben oder reinigt den öligen Rück-

296
289

EP 1 240 157 B1

stand durch Umkristallisation, Destillation oder durch Säulen- bzw. Flash-Chromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel dient beispielsweise ein Gemisch aus Dichlormethan und Diethylether im Verhältnis 8:2 (Vol/Vol) oder ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol im Verhältnis 9:1 (Vol/Vol).

5 2. Stufe

[0014] Das nach obenstehender Vorschrift der 1. Stufe erhaltene N-substituierte Indol wird unter Stickstoffatmosphäre in einem aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Xylol, Methylenchlorid oder Chloroform gelöst und zu einer unter Stickstoff-
10 Atmosphäre bereiteten Lösung einer einfach molaren bis zu 60-prozentig überschüssigen Menge Oxalylchlorid in einem aprotischen oder unpolaren Lösungsmittel, wie z.B. in Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Xylol, Methylenchlorid gegeben, wobei die Temperatur zwischen -5°C und 20°C gehalten wird. Man erhitzt sodann die Reaktionslösung bei einer Temperatur zwischen 10°C und 130°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 80°C, besonders zwischen 30°C und 50°C für einen Zeitraum von 30 Minuten bis zu 5 Stunden und dampft anschließend das Lösungsmittel ab. Der verbleibende Rückstand des auf diese Weise gebildeten "Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids" wird in einem aprotischen Lösungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, Toluol oder auch in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid gelöst, auf eine Temperatur zwischen 10°C und -15°C, vorzugsweise zwischen -5°C und 0°C, gekühlt und in Gegenwart eines Säurefängers mit einer Lösung des primären oder sekundären Amins in einem Verdünnungsmittel versetzt. Als
20 Verdünnungsmittel kommen die oben zur Auflösung des Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids verwendeten Lösungsmittel in Frage. Als Säurefänger finden Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, bas. Ionenaustauscher, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, pulverisiertes Kaliumhydroxid sowie überschüssiges, zur Reaktion eingesetztes, primäres oder sekundäres Amin Verwendung. Die Reaktion findet bei einer Temperatur von 0°C bis 120°C, vorzugsweise bei 20°-80°C, besonders zwischen 40°C und 60°C statt. Nach 1-3 stündiger Reaktionszeit und 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Hydrochlorid des Säurefängers filtriert, das Filtrat i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus einem organischen Lösungsmittel umkristallisiert oder durch Säulenchromatographie über Kieselgel oder Aluminiumoxid gereinigt. Als Laufmittel findet z.B. ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol (95:5, Vol/Vol) Verwendung.

3. Stufe

30 [0015] Das nach obenstehender Vorschrift (2. Stufe) erhaltene N-Nitrobenzyl-substituierte "Indolglyoxylsäureamid" wird in einem protischen Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol bzw. Butanol oder in einem unpolaren Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether oder in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid bzw. N-Methylpyrrolidon gelöst und
35 die Lösung unter Stickstoff-Atmosphäre und Rühren mit einem Hydrierkatalysator wie z.B. Raney-Nickel, Palladium/Kohle oder Platin versetzt. In die Suspension wird Wasserstoff unter mäßigem Schütteln bei einem Gasdruck von 1-15 bar, vorzugsweise 2-10 bar, besonders bei 4-6 bar eingeleitet und die Temperatur auf ca. 20°-80°C, vorzugsweise 30°-60°C, besonders auf 45°-55°C erhöht. Gegebenenfalls wird nach ca. 1 Stunde nochmals eine Katalysatormenge zugegeben und die Hydrierung fortgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4-10 Stunden war die Hydrierung beendet. Man
40 filtriert den Katalysator unter Stickstoffatmosphäre, engt das Lösungsmittel im Vakuum zur Trockne ein und trocknet den farblosen bis gelblichen Rückstand i. Vak. bei 40°C.

Ausführungsbeispiele

45 [0016] Gemäß dieser allgemeinen Vorschrift für die Stufen 1 -3, denen das Syntheschema 1 zugrundeliegt, wurden folgende Verbindungen synthetisiert, die unter Angabe der jeweiligen chemischen Bezeichnung aus der nachfolgenden Übersicht hervorgehen:

Beispiel 1

50 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)-indol-3-yl] glyoxylsäureamid (D-68838)

1. Stufe

55 1-(4-Nitrobenzyl)-indol

[0017] Eine Mischung von 5,28 g Natriumhydrid (0,22 Mol, Mineralölsuspension) in 200 ml Dimethylsulfoxid wird mit einer Lösung von 23,4 g (0,2 Mol) Indol in 100 ml Dimethylsulfoxid versetzt. Man erhitzt 1 Stunde auf 65°C, läßt

17

danach abkühlen und tropft sodann 37,7 g (0,22 Mol) 4-Nitrobenzyl-chlorid zu. Die Lösung wird auf 60°C erwärmt, 14 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt und sodann unter Rühren in 700 ml Wasser gegossen. Man extrahiert portionsweise mit insgesamt 300 ml Methylenchlorid, trocknet die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat, filtriert und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt (Kieselgel 60. Fa. Merck AG, Dannstadt; Laufmittel Methylenchlorid/Ethanol 9:1, V/V).

Ausbeute: 43,9 g (87% d.Th.)

[0018] MS: m/e 253 (M+H)

2. Stufe

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)-indol-3-yl]glyoxylsäureamid (D-68836)

[0019] Eine Lösung von 4,50 ml Oxalylchlorid in 50 ml Ether wird bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise mit einer Lösung von 10,09 g (0,04 Mol) 1-(4-Nitrobenzyl)-indol in 50 ml Ether versetzt. Es wird 2 Stunden bei Rückflußtemperatur erhitzt und anschließend das Lösungsmittel abgedampft. Zum Rückstand gibt man 100 ml Tetrahydrofuran, kühlt auf -5°C und gibt tropfenweise eine Lösung von 9,32 g (0,099 Mol) 4-Aminopyridin in 400 ml Tetrahydrofuran zu. Man erhitzt 3 Stunden zum Rückfluß und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das 4-Aminopyridin Hydrochlorid wird abgesaugt, der Niederschlag mit Tetrahydrofuran gewaschen, das Filtrat i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 13,5 g (84% d. Th.)

[0020] MS: m/e 401 (M+H)

3.Stufe

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)-indol-3-yl]glyoxylsäureamid (D-68838)

[0021] Eine Mischung aus 200 mg Raney Nickel in 50 ml Dioxan wird mit einer Suspension von 320 mg (0,8 mMol) N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylsäureamid in einem Lösungsmittelgemisch von 150 ml Dioxan und 20 ml Isopropanol versetzt. In diese Suspension wird unter Schütteln Wasserstoff bei einem Gasdruck von 5 bar eingeleitet und die Temperatur bei 30-35°C gehalten. Nach ca. 3 Stunden werden nochmals 400 mg Raney Nickel zugeetzt und die Hydrierung unter lebhaftem Schütteln nochmals 8 Stunden bei 35°C und 5 bar fortgesetzt. Man filtriert den Katalysator unter N₂-Atmosphäre, engt das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und trocknet den Rückstand im Vakuum bei 40°C.

Ausbeute: 273 mg (92% d.Th.)

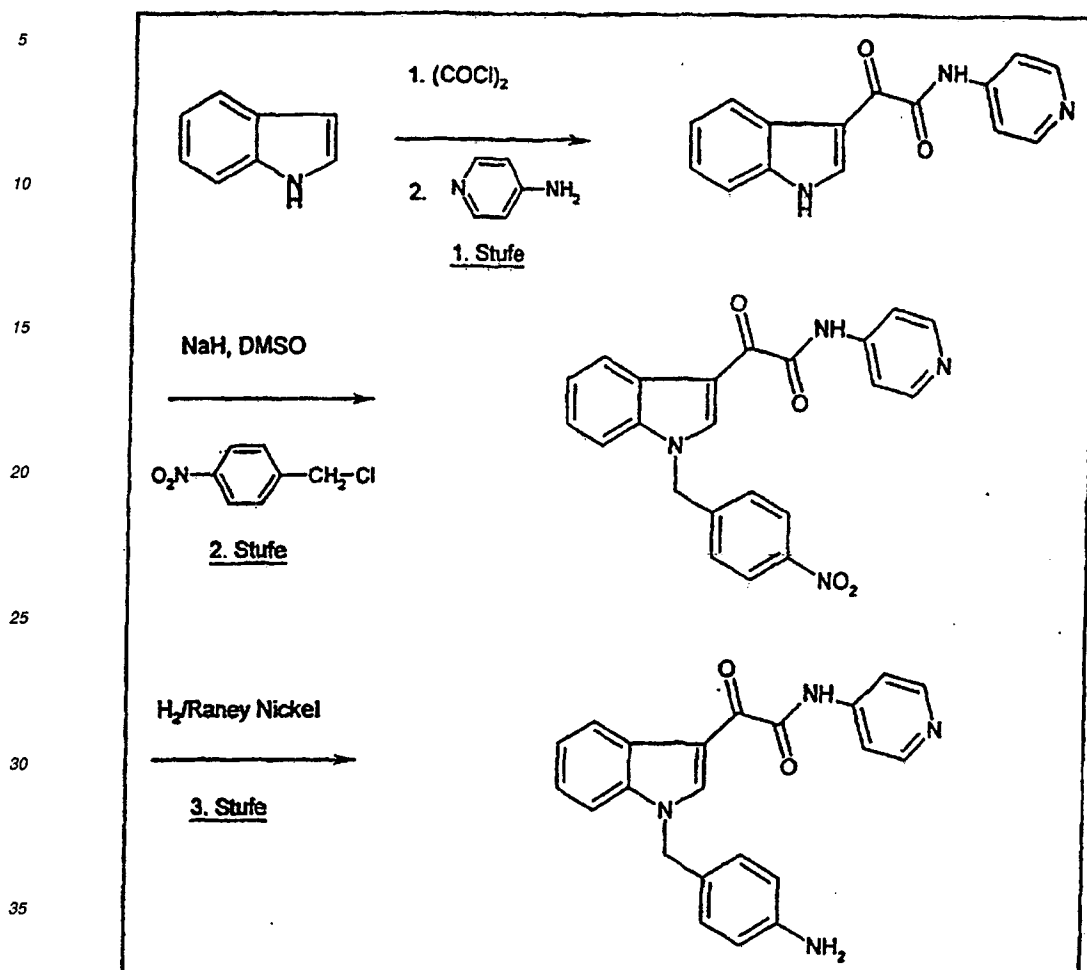
[0022] MS: m/e 371 (M+H)

[0023] Ferner lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit Z=O, R=NO₂ und NH₂ und R₂= Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl und der Allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe auch nach dem Syntheseweg des Schemas 2 synthetisieren:

297
289

18

Schema 2



40 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]glyoxylsäureamid

1. Stufe

45 N-(Pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylsäureamid

[0024] Zu einer Lösung von 9 ml Oxalylchlorid in 100 ml wasserfreiem Ether wird tropfenweise bei 0°C eine Lösung von 10 g (85,3 mMol) Indol in 100 ml Ether zugegeben. Man hält das Gemisch 3 Stunden unter Rückfluß. Sodann wird bei -5°C eine Suspension von 12 g (127,9 mMol) 4-Amino-pyridin in 500 ml Tetrahydrofuran zugetropft, das Reaktionsgemisch unter Rühren 3 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man filtrierte, behandelte den Niederschlag mit Wasser und reinigte die getrocknete Verbindung über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60, Fa. Merck AG, Darmstadt) unter Anwendung des Elutionsmittels Methylenchlorid/Ethanol (10:1, v/v).

Ausbeute: 9,8 g (43,3% d.Th.)

55 [0025] MS: m/e 266 (M+H)

299
161

2. Stufe

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)-indol-3-yl] glyoxylsäureamid (D-68836)

- 5 [0026] Das nach der 1. Stufe (Schema 2) erhaltene N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)-indol-3-yl]glyoxylsäureamid wird gemäß der "Benzilylierungsvorschrift" (Seite 5) mit 4-Nitrobenzylchlorid umgesetzt und die erhaltene Verbindung N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl) indol-3-yl] glyoxylsäureamid isoliert.

[0027] Ausbeute: 64% d.Th.

[0028] MS: m/e 401 (M+H)

10

3. Stufe

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]glyoxylsäureamid (D-68838)

- 15 [0029] Das nach der 2. Stufe (Schema 2) erhaltene N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)-indol-3-yl] glyoxylsäureamid wird gemäß der "Hydriervorschrift" (Seite 7) Katalytisch hydriert und die erhaltene Verbindung N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl) indol-3-yl] glyoxylsäureamid isoliert.

[0030] Ausbeute: 94% d.Th.

20 MS: m/e 371 (M+H)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Schema 2

1. Stufe:

25

- [0031] Zu einer unter Stickstoffatmosphäre bereiteten Lösung einer einfach molaren bis zu 60% überschüssigen Menge Oxalylchlorid in einem aprotischen oder unpolaren Lösungsmittel, wie z.B. in Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder auch Dichlormethan, wird bei einer Temperatur zwischen -5°C und +5°C tropfenweise das in einem Lösungsmittel, wie z.B. oben für Oxalylchlorid angegeben, gelöste Indol-Derivat, das unsubstituiert oder an C-2 bzw. im Phenylring substituiert sein kann, zugegeben. Man erhitzt sodann die Reaktionslösung für 1 bis zu 5 Stunden auf eine Temperatur zwischen 10°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 80°C, besonders zwischen 30°C und 60°C und dampft anschließend das Lösungsmittel ab. Der verbleibende Rückstand des (Indol-3-yl) glyoxylsäurechlorids wird in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, Toluol oder auch in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid gelöst bzw. suspendiert, auf eine Temperatur zwischen -10°C und +10°C, vorzugsweise auf -5°C bis 8°C gekühlt und in Gegenwart eines Säurefängers mit einer Lösung des primären oder sekundären Amins in einem Verdünnungsmittel versetzt. Als Verdünnungsmittel kommen die zur Auflösung des "Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids" verwendeten Lösungsmittel in Frage. Als Säurefänger finden Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, bas. Ionenaustauscher, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, pulverisiertes Kaliumhydroxid sowie überschüssiges, zur Reaktion eingesetztes primäres oder sekundäres Amin Verwendung. Die Reaktion findet bei einer Temperatur von 0°C bis 120 °C, vorzugsweise bei 20-80°C, besonders zwischen 40°C und 60°C statt. Nach 1-4-stündiger Reaktionszeit und 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird filtriert, der Niederschlag mit Wasser digeriert, abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man reinigt die gewünschte Verbindung durch Umkristallisation in einem organischen Lösungsmittel oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel findet z.B. ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol (10:1, vol/vol) Verwendung.
- 30
35
40
45

2. Stufe

- [0032] Das nach obenstehender Vorschrift der 1. Stufe erhaltene "Indol-3-yl-glyoxylsäureamid" wird in einem protischen, dipolar aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie z.B. in Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dioxan, Toluol oder Methylenchlorid gelöst und tropfenweise zu einer in einem Dreihalskolben unter N₂-Atmosphäre vorbereiteten molaren oder überschüssig eingesetzten Suspension einer Base, wie z.B. Natriumhydrid, pulverisiertes Kaliumhydroxid, Kalium-tert.-butylat, Dimethylaminopyridin oder Natriumamid, in einem geeigneten Lösungsmittel gegeben. Sodann gibt man das gewünschte Alkyl-, Aryl- bzw. Heteroarylhalogenid entweder unverdünnt oder in einem Verdünnungsmittel, das z.B. auch zur Lösung des "Indol-3-yl-glyoxylsäureamids" verwendet wurde, gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators, wie z.B. Kupfer, zu und läßt einige Zeit, z.B. 30 Minuten bis 12 Stunden, reagieren und hält die Temperatur innerhalb eines Bereichs zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 30°C und 80°C, besonders zwischen 50°C und 70°C.
- 50
55

20

Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegeben, die Lösung z.B. mit Diethylether, Dichlormethan, Chloroform, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran bzw. n-Butanol extrahiert und die jeweils erhaltene organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Man engt die organische Phase im Vakuum ein, kristallisiert den verbleibenden Rückstand durch Anreiben bzw. reinigt den öligen Rückstand durch Destillation oder durch Säulen- bzw. Flashchromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel dient beispielsweise ein Gemisch aus Methylenechlorid und Diethylether im Verhältnis 8:2 (Vol/Vol) oder ein Gemisch aus Methylenechlorid und Ethanol im Verhältnis 9:1 (V/V).

3. Stufe

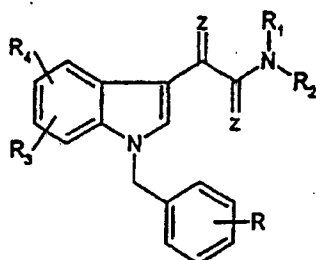
[0033] Das nach obenstehender Vorschrift (2.Stufe) erhaltene N-Nitrobenzyl-substituierte "Indolglyoxylsäureamid" wird in einem protischen Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, Ethanol, Propanol bzw. Butanol oder in einem unpolaren Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether oder in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid bzw. N-Methylpyrrolidon gelöst und die Lösung unter Stickstoff-Atmosphäre und Rühren mit einem Hydrierkatalysator wie z.B. Raney-Nickel, Palladium/Kohle oder Platin versetzt. In die Suspension wird Wasserstoff unter mäßigem Schütteln bei einem Gasdruck von 1-15 bar, vorzugsweise 2-10 bar, besonders bei 4-6 bar eingeleitet und die Temperatur auf ca. 20°-80°C, vorzugsweise 30°-60°C, besonders auf 45°-55°C erhöht. Gegebenenfalls wird nach ca. 1 Stunde nochmals eine Katalysatormenge zugegeben und die Hydrierung fortgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4-6 Stunden war die Hydrierung beendet. Man filtriert den Katalysator unter Stickstoffatmosphäre, engt das Lösungsmittel zur Trockne ein und trocknet den farblosen bis gelblichen Rückstand im Vakuum bei 40°C.

[0034] Gemäß dieser allgemeinen Vorschrift für die Stufen 1-3, denen das Syntheschema 2 zugrundeliegt, wurden die Verbindungen D-68836 und D-68838 synthetisiert, die auch schon gemäß des Syntheseablaufs des Reaktionsschemas 1 dargestellt wurden.

[0035] In einem Tubulin-Polymerisations-Assay konnte die Aktivität der vorliegenden Verbindungen gezeigt werden. Insbesondere wurde unter Beweis gestellt, daß D-68838 die Polymerisation von Tubulin hemmt und somit einen destabilisierenden Effekt auf Mikrotubuli bzw. die mitotische Spindel ausübt.

Patentansprüche

1. Neue, substituierte N-Benzyl-Indol-3-yl- glyoxylsäure-Derivate mit Antitumorwirkung der allgemeinen Formel 1



Formel 1

Wobei die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄ und Z die folgende Bedeutung haben:

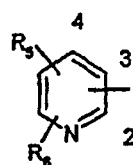
R = Nitro, Amino, Mono- bzw. Di(C₁-C₆)-alkylamino, Mono- bzw. Di(C₁-C₆)-cycloalkylamino, (C₁-C₆)-Acylamino, Phenyl (C₁-C₆)-alkylamino, Aroylamino, Heteroaroylamino, (C₁-C₆)-Alkylsulfonamido, Arylsulfonamido, Maleinimido, Succinimido, Phthalimido, Benzyloxycarbonylamino (Z-Amino), tert.-Butoxycarbonylamino (BOC-Amino), 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino (Fmoc-Amino), Triphenylmethylamino (Tr-Amino), 2-(4'-Pyridyl)-ethoxycarbonylamino (Pyoc-Amino), Diphenylmethylsilylamino (DPMS-Amino), wobei die Reste für R wahlweise an den C-Atomen 2,3 und 4 des Phenylrings substituiert sein können,

R kann weiterhin für den Fall, daß R₁=Wasserstoff, die Methyl-oder Phenylmethylgruppe sowie den

307/293

Benzoyloxycarbonyl-Rest (Z-Rest), den tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) und die Acetylgruppe darstellt, die folgenden Reste bedeuten:

- 5
- NH-CH₂-COOH; -NH-CH(CH₃)-COOH;
(CH₃)₂CH-CH₂-CH₂-CH(NH)-COOH; H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH(NH)-COOH;
HOH₂C-CH(NH)-COOH; Phenyl-CH₂-CH(NH)-COOH; (4-Imidazolyl)-CH₂-CH(NH)-COOH;
HN=C(NH₂)-NH-(CH₂)₃-CH(NH)-COOH; H₂N-(CH₂)₄-CH(NH)-COOH;
H₂N-CO-CH₂-CH(NH)-COOH; HOOC-(CH₂)₂-CH(NH)-COOH
R₁ = Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch den Phenylring substituiert sein kann und dieser Phenylring seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl,
10 (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit C₁-C₆-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzoyloxygruppen sowie durch eine im Phenylteil ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkylgruppen, Halogenatomen oder Trifluormethylgruppen substituierte Benzylgruppe substituiert sein kann,
R₁ steht ferner für die Benzoyloxycarbonyl-Gruppe (Z-Gruppe) und für den tertiär-Butoxycarbonylrest (Boc-Rest), weiterhin für die Acetylgruppe
15 R₂ kann den Phenylring, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Benzoyloxy, Nitro, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl-amino und mit der Carboxylgruppe bzw. mit der mit C₁-C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppe substituiert ist, oder ein Pyridin-Gerüst der Formel 2 und deren N-Oxid
20



Formel 2

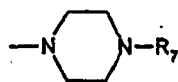
- 30 bedeuten und dessen N-Oxid, wobei das Pyridin-Gerüst wahlweise an den Ringkohlenstoff Atomen 2, 3 und 4 gebunden ist und mit den Substituenten R₅ und R₆ substituiert sein kann
R₅ und R₆ in der Formel 2 können gleich oder verschieden sein und die Bedeutung (C₁-C₆)-Alkyl sowie die Bedeutung (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Amino, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl besitzen und ferner den Ethoxycarbonylamino-Rest sowie die Gruppe Carboxyalkyloxy darstellen, bei dem die Alkylgruppe über 1-4 C-Atome verfügen kann.
35 R₂ kann ferner ein 2-bzw. 4-Pyrimidinyl-Heterocyclus sein, wobei der 2-Pyrimidinyl-Ring ein- oder mehrfach mit der Methylgruppe substituiert sein kann, weiterhin das mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminogruppe und dem (C₁-C₆)-Alkylamino-Rest substituierte 2-,3-,4-,5-,6-,7- und 8-Chinolylgerüst bedeuten, eine 2-, 3- und 4-Chinolylmethylgruppe darstellen, wobei die Ringkohlenstoffe des Pyridylmethylrestes der Chinolylgruppe und des Chinolylmethyl-Restes mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Amino und (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino substituiert sein können
40 R₂ kann weiterhin für den Fall, daß R₁=Wasserstoff, die Methyl-oder Benzylgruppe sowie den Benzoyloxycarbonyl-Rest (Z-Rest), den tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) und die Acetylgruppe darstellt, die folgenden Reste bedeuten:
45 -CH₂COOH; -CH(CH₃)-COOH; (CH₃)₂CH-(CH₂)₂-CH(COOH)-; H₃C-H₂C-CH(CH₃)-CH(COOH)-; HO-H₂C-CH(COOH)-; Phenyl-CH₂-CH(COOH)-; (4-Imidazolyl)-CH₂-CH(COOH)-; HN=C(NH₂)-NH-(CH₂)₃-CH(COOH)-; H₂N-(CH₂)₄-CH(COOH)-; H₂N-CO-CH₂-CH(COOH)-; HOOC-(CH₂)₂-CH(COOH)-;
50 R₂ kann weiterhin für den Fall, daß R₁ Wasserstoff, die Z-Gruppe, den BOC-Rest, die Acetyl- oder die Benzylgruppe bedeuten, der Säurerest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure sein, z.B. den α-Glycyl-, den α-Sarkosyl-, den α-Alanyl-, den α-Leucyl-, den α-iso-Leucyl-, den α-Seryl-, den α-Phenylalanyl-, den α-Histidyl-, den α-Prolyl-, den α-Arginyl-, den α-Lysyl-, den α-Asparagyl- und den α-Glutamyl-Rest darstellen, wobei die Aminogruppen der jeweiligen Aminosäuren ungeschützt vorliegen oder geschützt sein können. Als Schutzgruppe der Aminofunktion kommen der Carbobenzoyloxy-Rest (Z-Rest) und der tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) sowie die Acetylgruppe in Frage.
55 Im Fall des für R₂ beanspruchten Asparagyl-und Glutamylrestes liegt die zweite, nicht gebundene Carboxylgruppe als freie Carboxylgruppe oder in Form einer mit C₁-C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppe, z.B. als Methyl-, Ethyl- bzw. als tert.-Butylester vor, weiterhin kann R₂ die Allylamino-

22

302 299

carbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe bedeuten;

R₁ und R₂ können ferner zusammen mit dem Stickstoff-Atom, an das sie gebunden sind, einen Piperazinring der Formel 3 oder einen Homopiperazinring bilden, sofern R₂ eine Aminoalkylengruppe darstellt, bei dem



Formel 3

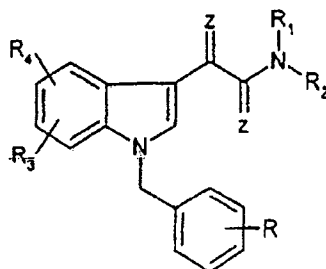
R₇ einen Alkylrest darstellt, einen Phenylring bedeutet, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion und mit der (C₁-C₆)-Alkylaminogruppe substituiert sein kann; R₇ bedeutet ferner die Benzhydryl-Gruppe und die Bis-p-fluorbenzhydryl-Gruppe.

R₃ und R₄ können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Halogen und Benzyloxy bedeuten; weiterhin können R₃ und R₄ die Nitrogruppe, die Aminogruppe, die (C₁-C₄)-mono- oder dialkylsubstituierte Aminogruppe und die (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino-Funktion oder die (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₆)-alkyl-Funktion bedeuten
Z steht für O und S.

2. N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)-indol-3-yl] glyoxylsäureamid (D-68838)
3. N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)-indol-3-yl] glyoxylsäureamid (D-68836)
4. Säureadditionssalze der Verbindungen nach Anspruch 1-4 der allgemeinen Formel 1 als Salze von Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salze von organischen Säuren, insbesondere Essigsäure, Milchsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure, Bernsteinsäure, 2-Hydroxy-ethansulfonsäure, Nicotinsäure und p-Toluol-sulfonsäure.
5. Pharmazeutische Zubereitungen der Verbindungen nach Anspruch 1-4 der allgemeinen Formel 1 mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen der Formel 1 oder deren Salze nach Anspruch 3 mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbaren Träger- und/oder Verdünnungs- bzw. Hilfsstoffen.
6. Applikationsformen der Verbindungen nach Anspruch 1-4 der allgemeinen Formel 1 mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen der Formel 1 oder deren Salze nach Anspruch 3 in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen zur Infusion oder Ampullen, Suppositorien, Pflaster, inhalativ einsetzbare Pulverzubereitungen, Suspensionen, Cremes und Salben
7. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1-4 der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung von Antitumormitteln.
8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1-4 der allgemeinen Formel 1 zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

Claims

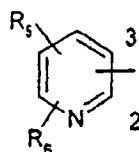
1. Novel, substituted N-benzylindol-3-ylglyoxylic acid derivatives having antitumour action of the general formula 1



Formula 1

Where the radicals R, R₁, R₂, R₃, R₄ and Z have the following meaning:

- R = nitro, amino, mono- or di(C₁-C₆)-alkylamino, mono- or di(C₁-C₆)-cycloalkylamino, (C₁-C₆)-acylamino, phenyl (C₁-C₆)-alkylamino, aroylamino, heteroaroylamino, (C₁-C₆)-alkylsulphonamido, arylsulphonamido, maleimido, succinimido, phthalimido, benzyloxycarbonylamino (Z-amino), tert-butoxycarbonylamino (BOC-amino), 9-fluorenylmethoxycarbonylamino (Fmoc-amino), triphenylmethylamino (Tr-amino), 2-(4'-pyridyl)ethoxycarbonylamino (Pyoc-amino), diphenylmethylsilylamino (DPMS-amino), where the radicals for R can be selectively attached to the C atoms 2, 3 and 4 of the phenyl ring,
- R can furthermore be, in the case in which R₁=hydrogen, the methyl or phenylmethyl group and the benzyloxycarbonyl radical (Z radical), the tert-butoxycarbonyl radical (BOC radical) and the acetyl group, the following radicals:
 - NH-CH₂-COOH; -NH-CH(CH₃)-COOH;
 (CH₃)₂CH-CH₂-CH₂-CH(NH)-COOH; H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH(NH)-COOH;
 HOH₂C-CH(NH)-COOH; phenyl-CH₂-CH(NH)-COOH;
 (4-imidazolyl)-CH₂-CH(NH)-COOH;
 HN=C(NH₂)-NH-(CH₂)₃-CH(NH)-COOH; H₂N-(CH₂)₄-CH(NH)-COOH;
 H₂N-CO-CH₂-CH(NH)-COOH; HOOC-(CH₂)₂-CH(NH)-COOH
- R₁ = hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, where the alkyl group can be mono- or polysubstituted by the phenyl ring and this phenyl ring for its part can be mono- or polysubstituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, by carboxyl groups, carboxyl groups esterified with C₁-C₆-alkanols, trifluoromethyl groups, hydroxyl groups, methoxy groups, ethoxy groups, benzyloxy groups and by a benzyl group which is mono- or polysubstituted in the phenyl moiety by (C₁-C₆)-alkyl groups, halogen atoms or trifluoromethyl groups,
- R₁ is further the benzyloxycarbonyl group (Z group) and the tertiary-butoxycarbonyl radical (Boc radical), furthermore the acetyl group,
- R₂ can be the phenyl ring, which is mono- or polysubstituted by (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, cyano, halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, benzyloxy, nitro, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino and by the carboxyl group or by the carboxyl group esterified with C₁-C₆-alkanols, or can be a pyridine structure of the formula 2



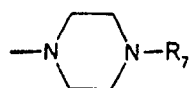
Formula 2

and its N-oxide, where the pyridine structure is selectively attached at the ring carbon atoms 2, 3 and 4 and can be substituted by the substituents R₅ and R₆.

R₅ and R₆ in formula 2 can be identical or different and have the meaning (C₁-C₆)-alkyl and the meaning (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, nitro, amino, hydroxyl, halogen and trifluoromethyl and further are the ethoxycarbonylamino radical and the group carboxyalkyloxy in which the alkyl group

304 2
96

- can have 1-4 C atoms,
- R_2 can further be a 2- or 4-pyrimidinyl heterocycle, where the 2-pyrimidinyl ring can be mono- or polysubstituted by the methyl group, furthermore can be the 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- and 8-quinolyl structure substituted by (C₁-C₆)-alkyl, halogen, the nitro group, the amino group and the (C₁-C₆)-alkylamino radical, can be a 2-, 3- or 4-quinolylmethyl group, where the ring carbons of the pyridylmethyl radical of the quinolyl group and of the quinolylmethyl radical can be substituted by (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, nitro, amino and (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino,
- R_2 in the case in which R_1 =hydrogen, the methyl or benzyl group and the benzyloxycarbonyl radical (Z radical), the tert-butoxycarbonyl radical (BOC radical) and the acetyl group can furthermore be the following radicals:
- CH₂COOH; -CH(CH₃)-COOH; (CH₃)₂CH-(CH₂)₂-CH(COOH)-;
H₃C-H₂C-CH(CH₃)-CH(COOH)-; [HO-H₂C-CH(COOH)-;
phenyl-CH₂-CH(COOH)-; (4-imidazolyl)-CH₂-CH(COOH)-;
HN=C(NH₂)-NH-(CH₂)₃-CH(COOH)-; H₂N-(CH₂)₄-CH(COOH)-;
H₂N-CO-CH₂-CH(COOH)-; HOOC-(CH₂)₂-CH(COOH)-;
- R_2 in the case in which R_1 is hydrogen, the Z group, the BOC radical, the acetyl or the benzyl group can furthermore be the acid radical of a natural or unnatural amino acid, e.g. the α -glycyl, the α -sarcosyl, the α -alanyl, the α -leucyl, the α -isoleucyl, the α -seryl, the α -phenylalanyl, the α -histidyl, the α -prolyl, the α -arginyl, the α -lysyl, the α -asparagyl and the α -glutamyl radical, where the amino groups of the respective amino acids can be present unprotected or can be protected. A possible protective group of the amino function is the carbobenzoxy radical (Z radical) and the tert-butoxycarbonyl radical (BOC radical) as well as the acetyl group. In the case of the asparagyl and glutamyl radical claimed for R_2 , the second, unbonded carboxyl group is present as a free carboxyl group or in the form of a carboxyl group esterified with C₁-C₆-alkanols, e.g. as a methyl, ethyl or as a tert-butyl ester; furthermore, R_2 can be the allylaminocarbonyl-2-methylprop-1-yl group;
- R_1 and R_2 can further form, together with the nitrogen atom to which they are bonded, a piperazine ring of the formula 3 or a homopiperazine ring, provided R_2 is an aminoalkylene group, in which



Formula 3

- R_7 is an alkyl radical, is a phenyl ring which can be mono- or polysubstituted by (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, halogen, the nitro group, the amino function and by the (C₁-C₆)-alkylamino group; R_7 is furthermore the benzhydryl group and the bis-p-fluorobenzhydryl group.
- R_3 and R_4 can be identical or different and are hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₆)-alkanoyl, halogen and benzyloxy; R_3 and R_4 can furthermore be the nitro group, the amino group, the (C₁-C₄)-mono- or dialkyl-substituted amino group, and the (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino function or the (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino-(C₁-C₆)-alkyl function,
- Z is O and S.
2. N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]-glyoxylamide (D-68838).
 3. N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)indol-3-yl]-glyoxylamide (D-68836).
 4. Acid addition salts of the compounds according to Claims 1-4 of the general formula 1 as salts of mineral acids, such as hydrochloric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, salts of organic acids, in particular acetic acid, lactic acid, malonic acid, maleic acid, fumaric acid, gluconic acid, glucuronic acid, citric acid, ascorbic acid, embonic acid, methanesulphonic acid, trifluoroacetic acid, succinic acid, 2-hydroxyethanesulphonic acid, nicotinic acid and p-toluenesulphonic acid.
 5. Pharmaceutical preparations of the compounds according to Claims 1-4 of the general formula 1 containing at least one of the compounds of the formula 1 or their salts according to Claim 3 with physiologically tolerable inorganic or organic acids and, if appropriate, pharmaceutically utilizable vehicles and/or diluents or excipients.

25

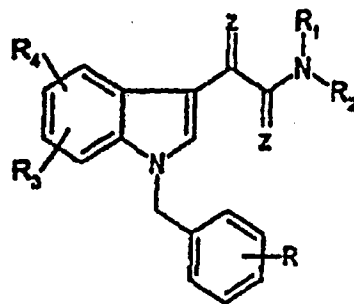
6. Application forms of the compounds according to Claims 1-4 of the general formula 1 containing at least one of the compounds of the formula 1 or their salts according to Claim 3 in the form of tablets, coated tablets, capsules, solutions for infusion or ampoules, suppositories, patches, powder preparations which can be employed by inhalation, suspensions, creams and ointments.

7. Use of the compounds according to Claims 1-4 of the general formula 1 for the production of antitumour compositions.

8. Use of compounds according to Claims 1-4 of the general formula 1 for the treatment of oncoses.

Revendications

1. Nouveaux dérivés d'acide N-benzyl-indol-3-yl-glyoxylique substitués à action anti-tumorale de formule générale 1



Formule 1

dans laquelle les radicaux R, R₁, R₂, R₃, R₄ et Z ont la signification suivante :

R = nitro, amino, mono- ou selon les cas di-alkyle en C₁ à C₆-amino, mono- ou selon les cas di-cycloalkyle en C₁ à C₆-amino, acylamino en C₁ à C₆, phényl-alkylamino en C₁ à C₆, aroylamino, hétéroaroylamino, alkyle en C₁ à C₆-sulfonamido, arylsulfonamido, maléinimido, succinimido, phtalimido, benzyloxycarbonyl amino (Z-amino), tert.-butoxycarbonylamino (BOC-amino), 9-fluorénylméthoxycarbonyl amino (Fmoc-amino), triphénylméthylamino (Tr-amino), 2-(4'-pyridyl)-éthoxycarbonylamino (Pyoc-amino), diphénylméthyl silyl-amino (DPMS-amino), les restes pour R pouvant au choix être substitués sur les atomes de carbone 2, 3 et 4 du noyau phényle,

R peut en outre, dans le cas où R₁ représente un hydrogène, représenter le groupe méthyle ou le groupe phénylméthyle, ainsi que le radical benzyloxy carbonyl (radical Z), le radical tert.-butoxy carbonyl (radical BOC), et le groupe acétyle, les radicaux ayant les significations suivantes :

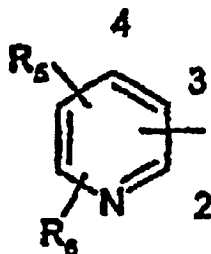
-NH-CH₂-COOH ; -NH-CH(CH₃)-COOH ;
(CH₃)₂CH-CH₂-CH₂-CH(NH)-COOH ; H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH(NH)-COOH ;
HOH₂C-CH(NH)-COOH, phényl-CH₂-CH(NH)-COOH ; (4-imidazolyl)-CH₂-CH(NH)-COOH ;
HN=C(NH₂)-NH-(CH₂)₃-CH(NH)-COOH ; H₂N-(CH₂)₄-CH(NH)-COOH ;
H₂N-CO-CH₂-CH(NH)-COOH ;
HOOC-(CH₂)₂-CH(NH)-COOH

R₁ représente un hydrogène, un alkyle en C₁ à C₆, le groupe alkyle pouvant être mono- ou polysubstitué par le noyau phényle et ce noyau phényle pouvant être de son côté mono- ou polysubstitué par un halogène, un alkyle en C₁ à C₆, un cycloalkyle en C₃ à C₇, ou par des groupes carboxyle, par des groupes carboxyle estérifiés par des alcanols en C₁ à C₆, par des groupes trifluorométhyle, des groupes hydroxyle, des groupes méthoxy, des groupes éthoxy, des groupes benzyloxy ainsi qu'être mono- ou polysubstitué par un groupe benzyle mono- ou polysubstitué dans la partie phényle par des groupes alkyle en C₁ à C₆, des atomes d'halogène ou des groupes trifluorométhyle,

R₁ représente en outre un groupe benzyloxy carbonyl (groupe Z) et le radical tert.-butoxy carbonyl (radical Boc) ainsi que le groupe acétyle,

R₂ peut représenter le noyau phényle, qui est mono- ou polysubstitué par un alkyle en C₁ à C₆, un alcoxy en

C₁ à C₆, un cyano, un halogène, un trifluorométhyle, un hydroxy, un benzyloxy, un nitro, un amino, un alkylamino en C₁ à C₆, un alcoxy en C₁ à C₆ carbonylamino et estérifié avec le groupe carboxyle ou selon les cas des alcanols en C₁ à C₆, ou une ossature pyridine de formule 2



Formule 2

et son N-oxyde, l'ossature de pyridine pouvant au choix être liée aux atomes de carbone cycliques 2, 3 et 4 et pouvant être substituée par les substituants R₅ et R₆, les radicaux R₅ et R₆ peuvent être identiques ou différents et représenter un alkyle en C₁ à C₆ ou un cycloalkyle en C₃ à C₇, un alcoxy en C₁ à C₆, un nitro, un amino, un hydroxy, un halogène ou un trifluorométhyle, et peuvent en outre représenter le radical éthoxycarbonyl amino ainsi que le groupe carboxyalkyloxy dans lequel le groupe alkyle peut disposer 1 à 4 atomes de carbone,

R₂ peut en outre être un hétérocycle 2- ou selon les cas 4-pyrimidinyle, où le noyau 2-pyrimidinyle peut être mono- ou polysubstitué par le groupe méthyle, ainsi que l'ossature 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, et 8-quinoléyle substituée par un alkyle en C₁ à C₆, un halogène, le groupe nitro, le groupe amino et le radical alkylamino en C₁ à C₆, un groupe 2-, 3- et 4-quinoléylméthyle, les atomes de carbone du cycle du radical pyridyl méthyle du groupe quinoléyle et du radical quinoléyl méthyle pouvant être substitués par un alkyle en C₁ à C₆, un alcoxy en C₁ à C₆, un nitro, un amino et un alcoxy en C₁ à C₆-carbonylamino,

R₂ peut en outre, dans le cas où R₁ représente un hydrogène, représenter le groupe méthyle ou le groupe benzyle ainsi que le radical benzyloxy carbonyle (radical Z), le radical tert.-butoxycarbonyle (radical BOC) et le groupe acétyle, et les radicaux ont les significations qui suivent :

-CH₂COOH ; -CH(CH₃)-COOH, (CH₃)₂CH-(CH₂)₂-CH(COOH) ;

H₂C-H₂C-CH(CH₃)-CH(COOH)- ;

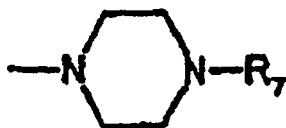
HO-H₂C-CH(COOH) ; phényl-CH₂-CH(COOH)- ; (4-imidazolyl)-CH₂-CH(COOH)- ;

HN=C(NH₂)-NH(CH₂)₃-CH(COOH)- ; H₂N-(CH₂)₄-CH(COOH)- ; H₂N-CO-CH₂-CH(COOH)- ; HOOC-(CH₂)₂-CH(COOH)- ;

R₂ peut en outre, dans le cas où R₁ représente un hydrogène, représenter le groupe z, le radical BOC, le groupe acétyle ou le groupe benzyle, le radical acide d'un acide aminé naturel ou non naturel, par exemple le radical α-glycyle, le radical α-sarcosyle, le radical α-alanyle, α-leucyle, α-iso-leucyle, le radical α-séryle, le radical α-phénylalanyle, le radical α-histidyle, le radical α-prolyle, le radical α-arginyle, le radical α-lysyle, le radical α-asparagyle et le radical α-glutamyle, les groupes amino des acides aminés respectifs pouvant se présenter sous forme non protégée ou protégée. Comme groupe protecteur de la fonction amino, il faut mentionner le radical carbobenzoxy (radical Z) et le radical tert.-butoxycarbonyle (radical BOC), ainsi que le groupe acétyle. Dans le cas du radical aspargyle et du radical glutamyle revendiqués pour R₂, le second groupe carboxyle, non lié, se présente sous la forme d'un groupe carboxyle libre ou sous la forme d'un groupe carboxyle estérifié par des alcanols en C₁ à C₆, par exemple sous forme d'ester méthylique, éthylique ou selon les cas tert.-butylique. En outre, R₂ peut représenter le groupe allylamino carbonyl-2-méthyl-prop-1-yle ;

R₁ et R₂ peuvent en outre, ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, former un noyau pipérazine de formule 3 ou un noyau homopipérazine, dans la mesure où R₂ représente un groupe aminoalkylène, dans lequel

307w
8



Formule 3

5

10

R₇ représente un radical alkyle, un noyau phényle, qui peut être mono- ou polysubstitué par un alkyle en C₁ à C₆, un alcoxy en C₁ à C₆, un halogène, le groupe nitro, la fonction amino et avec le groupe alkylamino en C₁ à C₆; R₇ représente en outre le groupe benzhydryle et le groupe bis-p-fluorobenzhydryle.

15

R₃ et R₄ peuvent être identiques ou différents et représenter un hydrogène, un alkyle en C₁ à C₆, un cycloalkyle en C₃ à C₇, un alcanoyloxy en C₁ à C₆, un halogène ou un benzyloxy; en outre, R₃ et R₄ peuvent représenter le groupe nitro, le groupe amino, le groupe amino mono- ou disubstitué par un alkyle en C₁ à C₄ et la fonction alcoxy en C₁ à C₆-carbonylamino ou la fonction alcoxy en C₁ à C₆-carbonylamino-alkyle en C₁ à C₆.

Z représente O ou S.

20

2. Amide de l'acide N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)-indol-3-yl] glyoxylique (D-68838).

3. Amide de l'acide N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)-indol-3-yl] glyoxylique (D-68836).

25

4. Sels d'addition d'acides des composés selon les revendications 1-4 de formule générale 1 sous forme de sels d'acides minéraux, comme de l'acide chlorhydrique, de l'acide sulfurique, de l'acide phosphorique, les sels d'acides organiques, en particulier l'acide acétique, l'acide lactique, l'acide malonique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide gluconique, l'acide glucuronique, l'acide citrique, l'acide ascorbique, l'acide embonique, l'acide méthane sulfonique, l'acide trifluoroacétique, l'acide succinique, l'acide 2-hydroxy éthane sulfonique, l'acide nicotinique et l'acide p-toluène sulfonique.

30

5. Préparations pharmaceutiques des composés selon les revendications 1-4 de formule générale 1, contenant au moins un des composés de formule 1 ou leurs sels selon la revendication 3 avec des acides organiques ou inorganiques physiologiquement acceptables et le cas échéant des supports et/ou diluants ou selon les cas additifs pharmaceutiquement acceptables.

35

6. Formes d'application des composés selon les revendications 1 à 4, de formule générale 1 contenant au moins un des composés de formule 1 ou leurs sels selon la revendication 3 sous forme de comprimés, de dragées, de gélules, aux fins de transfusion ou d'ampoules, de suppositoires, d'emplâtres, de préparations pulvérulentes utilisables par inhalation, de suspensions, de crèmes et d'onguents.

40

7. Utilisation des composés selon les revendications 1 à 4, de formule 1 pour la production d'agents anti-tumoraux.

8. Utilisation des composés selon les revendications 1 à 4, de formule 1 pour le traitement des maladies tumorales.

45

50

55

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación N° 00097375

Una vez recibido y estudiado el recurso de reposición presentado por el interesado, contra lo que dicta la Resolución N° 7120 de 29 de febrero de 2008 donde se niega el otorgamiento de Patente de Invención, se emite el siguiente concepto:

1. Documentos estudiados:

- 1.1. Descripción: Folios: 20 a 38.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 a 8 (Folios: 39 a 44), modificadas 1 a 6 (Folios: 209 a 213). Modificadas 1 a 6 (folios: 260 a 262).
- 1.3. Rta del Solicitante: Folios: 254: a 257.
- 1.4. Recurso Reposición: Folios: 280 a 283.
- 1.5. Anexos I y II: Folios: 225 a 240.
- 1.6. Prioridad: Folios: 50 a 79, (23 de diciembre de 1999, DE 19962300.7).

2. Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Derivados sustituidos del ácido N-bencil-indol-3-il-glioxílico".

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados del ácido N-bencil-indol-3-il-glioxílico; las indol-3-glioxilamidas se aplican en múltiples formas como compuestos farmacodinámicamente activos y como elementos estructurales de la síntesis en la química farmacéutica.

Según la descripción, los compuestos también pueden utilizarse como sales de adición de ácidos, por ejemplo como sales de ácidos minerales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, sales de ácidos orgánicos como por ejemplo, ácido acético, ácido láctico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido embónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, ácido succínico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido nicotínico y ácido p-toluensulfónico.

Tanto los compuestos de fórmula 1 como sus sales son biológicamente activos. Los compuestos de la fórmula 1 pueden administrarse en forma libre o como sales con ácidos de tolerancia fisiológica. La aplicación puede realizarse en forma peroral, parenteral, endovenosa, transdérmica o inhalativa. Además, la invención se refiere a preparados farmacéuticos por ejemplo: comprimidos, las grageas, las cápsulas, las soluciones para infusión o las ampollas, los supositorios, los emplastos, los preparados en polvo de aplicación inhalatoria, las suspensiones, las cremas y los ungüentos.

Reivindicaciones 1 a 3 (folios: 260 y 261): Derivados sustituidos del ácido N-bencil-indol-3-il-glioxílico de fórmula general 1.

Reivindicación 4 (folio: 261): Sales de adición de ácidos de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4.

Reivindicación 5 (folio: 262): Preparados farmacéuticos de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4.

Reivindicación 6 (folio: 262): Un procedimiento para preparar un medicamento antitumoral.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos con buen efecto antitumoral.

La solución propuesta por la presente es solicitud consiste en compuestos de la serie del ácido indol-3-il-glioxílico de la fórmula general 1, que poseen un buen efecto antitumoral y que pueden utilizarse para preparar fármacos antitumorales.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/4045.

3. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

3.1. Fundamentos con respecto a la Novedad:

El señor recurrente afirma lo siguiente: "... el documento D1 describe derivados de hidroxiindol en los cuales el grupo indol se encuentra sustituido por lo menos por un grupo hidroxil. Por el contrario, en la presente solicitud, los sustituyentes R³ y R⁴ no representan en ningún caso el grupo hidroxil. Así pues, es evidente que el compuesto reivindicado en la presente solicitud no es igual al revelado en la anterioridad D1..." (Folios: 281 y 282).

Se revisó nuevamente la anterioridad D1 y se encontró que los grupos R² y R³ pueden ser hidrógeno o hidroxil, donde al menos uno de R² y R³ es OH; R⁴ puede ser hidrógeno. Se comparó nuevamente con el compuesto de fórmula I de la presente solicitud y se puede apreciar que dicho compuesto no tiene el grupo OH de la anterioridad D1 (que se encuentre en la posición de R³ o R⁴ de la presente solicitud). Por lo tanto, se puede decir que el compuesto de fórmula I sí es nuevo.

3.2. Fundamentos con respecto al Nivel Inventivo:

El señor recurrente señala lo siguiente: "... si bien es cierto que la presente invención y el documento D1 definen compuestos estructuralmente cercanos con una estructura básica representada por un grupo indol y un grupo glioxilamida en la posición 3 de dicho anillo, a través de los datos biológicos incluidos en la presente solicitud, resulta claro que un efecto biológico modificado no depende de una estructura básica, sino que la mejora de un efecto biológico a menudo se origina solo en un cambio menor efectuado en determinado sustituyente..." (Folio: 282).

Se analizó nuevamente la tabla presentada por el señor solicitante (folio: 240) y se pudo observar una actividad antiproliferativa mejorada respecto a compuestos con la misma actividad. Asimismo, se analizó nuevamente la anterioridad D1 (WO 99/55696) y se observó que su actividad terapéutica es distinta a la de los compuestos de la presente solicitud, es decir, D1 revela compuestos inhibidores de

303

310

fosfodiesterasas 4 los cuales se emplean para el tratamiento de procesos inflamatorios. Por lo cual, se puede decir que los compuestos de fórmula I de la presente solicitud no podrían predecirse; el problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de compuestos con buen efecto antitumoral, no se había resuelto con la información del documento D1; además, hay datos comparativos con otros agentes antiproliferativos y se observa un efecto mejorado. Por lo anterior, se puede decir que el objeto reivindicado tiene Nivel Inventivo.

Teniendo en cuenta lo anterior y debido a que los argumentos presentados en el Recurso de Reposición no desvirtúan lo que dicta la Resolución N° 7120 donde se niega el otorgamiento de la Patente de Invención, se recomienda rectificar dicha Resolución donde se niega el Privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 6 (folios: 260 a 262) y conceder el Privilegio de Patente para tales reivindicaciones.

Lo anterior para los efectos legales a que haya lugar.

Bogotá, D.C., 20 de mayo de 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 1343	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
----------------------------------	--

1/303

34
6
A

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DETALLE DE NOTIFICACION DE PROVIDENCIA**

COMO CONTINUAR LA CONSULTA	
RESOLUCION 7120 de fecha 29/02/2008	
Establece Notificar a:	CASTELLANOS ABONDANO MARGARITA
Con notificación directamente a:	CASTELLANOS ABONDANO MARGARITA
Vinculación del Notificado al Asunto :	APODERADO
Presentó Recurso :	SI en Fecha 03/04/2008
Notificación :	POR LISTADO ≈ Listado No. : 45, Consecutivo No. 4175 del Año 2008 • NOTIFICAR
Fechas del Edicto (dd/mm/aaaa) :	FIJADO el: 11/03/2008 y DESFIJADO el 27/03/2008
Fecha de Notificación :	27/03/2008 (dd/mm/aaaa)
Forma de Notificación :	LOCAL
Fecha de Vencimiento :	10/03/2008 (dd/mm/aaaa)
Fecha de Ejecutoria Individual :	
Despacho Comisorio:	
Renuncia a Término:	
Estado General de la providencia • RESOLUCION 7120 de fecha 29/02/2008	
Povidencia Recurrida	SI
Fecha de Notificación	
Fecha de Ejecutoria	Calculada por el sistema
Correspondencia Remitida a la(s) siguiente(s) direccion(es)	
CALLE 94 A NO. 7 A-09 de la ciudad de BOGOTA D.C. , Procesada en fecha 29/02/2008	
Estado de Correspondencia: ENVIADO , de fecha 2008-03-03 08:00:00	
 Salir	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN **Nº 2 3 2 1 4**

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

28811

Rad. No. 00-097375

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en los artículos 4, numeral 24 del decreto 2153 de 1992 y 50 del Código Contencioso Administrativo, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución 7120 29 de febrero de 2008, la Superintendencia de Industria y Comercio, negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada: 'DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ÁCIDO N-BENCIL-INDOL-3-IL-GLIOXÍLIXO CON EFECTO ANTITUMORAL'.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 3 de abril de 2008, bajo el número 00-097375-00019-0000, la doctora Margarita Castellanos Abondano, en su calidad de apoderada de la sociedad ZENTARIS GMBH, interpuso recurso de reposición contra la decisión contenida en la citada resolución, con el objeto de que se revoque la mencionada providencia y, en su lugar, se conceda el privilegio de patente solicitado.

TERCERO: Que el recurso a que hace referencia el ordinal anterior se fundamentó, en síntesis, de la siguiente manera:

Señala la recurrente respecto a la novedad que: "Según el Manual Andino de Patentes, para determinar la novedad de una invención, se debe comprobar si existen anticipaciones en el estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica.

"Teniendo en cuenta lo anterior, el solicitante discrepa respetuosamente del Examinador en cuanto al examen de novedad realizado ya que el documento D1 describe derivados de hidroxindol en los cuales el grupo indol se encuentra sustituido por lo menos por un grupo hidroxil. Por el contrario, en la presente solicitud, los sustituyentes R3 y R4 no representan en ningún caso el grupo hidroxil. Así pues, es evidente que el compuesto reivindicado en la presente solicitud no es igual al revelado en la anterioridad D1 teniendo en cuenta dicha diferencia y lo estipulado en el Manual Andino de Patentes para la evaluación de novedad. En consecuencia, el compuesto revelado en la presente solicitud es novedoso en vista de D1.

"Adicionalmente a lo anteriormente expuesto me permito informar a su despacho que la presente solicitud fue concedida en Europa bajo el número **EP 1 240 157 B1** y en Estados Unidos bajo el número **US 6 432 982**. Cabe anotar que durante el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN ^{Nº} 2 3 2 1 4

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

28811

Rad. No. 00-097375

trámite de dichas solicitudes, el documento D1 también fue analizado y no obstante ambas solicitudes fueron concedidas. Este hecho es extremadamente significativo tendiendo (sic) en cuenta que las respectivas Oficinas de Patentes, de Europa y Estados Unidos llevan a cabo un exhaustivo análisis de novedad y nivel inventivo. Por lo tanto, ruego al señor examinador tener en cuenta estos antecedentes durante la evaluación de novedad de la presente invención.

"Ahora bien, teniendo en cuenta que los compuestos acá reivindicados son novedosos, la objeción por segundo uso debe tenerse como superada."

Finalmente, respecto al nivel inventivo agrega la recurrente: "...pongo de presente a su despacho que si bien es cierto que la presente invención y el documento D1 definen compuestos estructuralmente cercanos con una estructura básica representada por un grupo indol y un grupo glioxilamida en la posición 3 de dicho anillo, a través de los datos biológicos incluidos en la presente solicitud, resulta claro que un efecto biológico modificado no depende de una estructura básica, sino que la mejora de un efecto biológico a menudo se origina solo en un cambio menor efectuado en determinado sustituyente.

"Es así como la anterioridad D1 no revela una aplicación antitumoral aunque presenta una estructura básica de indol y un resto de glioxilamida. Es más, los compuestos revelados en D1 condicionados por la presencia del grupo hidroxil, no manifiestan una acción antitumoral sino solo la inhibición de la 4-fosfodiesterasa e influencia sobre los eosinófilos. Por lo tanto, resulta sorprendente y no previsible para un experto en la materia a partir de D1 que los compuestos de la presente solicitud no presenten actividad inhibitoria de la 4 fosfodiesterasa ni tampoco efecto sobre los eosinófilos sino actividad inhibitoria XTT y por ende actividad antitumoral.

"De hecho, el Manual Andino de Patentes en su aparte de nivel inventivo establece que la existencia de un efecto o uso sorprendente es la manera más común de establecer altura inventiva para compuestos nuevos, particularmente cuando tienen estructuras muy similares a las del estado de la técnica.

"En consecuencia, toda vez que se ha demostrado la novedad y el nivel inventivo de los compuestos acá reivindicados, solicito a su Despacho conceder el privilegio de Patente de invención a la presente solicitud."

CUARTO: Que para atender lo señalado en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo es preciso resolver todas las cuestiones que hayan sido planteadas y las que aparezcan con motivo del recurso, en los siguientes términos:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 2 3 2 1 4

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

28811

Rad. No. 00-097375

NORMA APLICABLE

El artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

El artículo 16 de la Decisión 486 señala: "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."...

Por su parte, el artículo 18 de la misma Decisión reza: "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

EL CASO EN ESTUDIO

Examinado nuevamente el expediente al que se refiere este trámite administrativo se advierte que el objeto de la solicitud se refiere a "derivados del ácido N-bencil-indol-3-il-glioxílico; las indol-3-glioxilamidas se aplican en múltiples formas como compuestos farmacodinámicamente activos y como elementos estructurales de la síntesis en la química farmacéutica." (Ver folio 308).

Para impugnar la decisión expuesta en la Resolución 7120 de 29 de febrero de 2008, señala la recurrente respecto a la novedad que: "...el documento D1 describe derivados de hidroxiindol en los cuales el grupo indol se encuentra sustituido por lo menos por un grupo hidroxil. Por el contrario, en la presente solicitud, los sustituyentes R3 y R4 no representan en ningún caso el grupo hidroxil. Así pues, es evidente que el compuesto reivindicado en la presente solicitud no es igual al revelado en la anterioridad D1..."

Al respecto cabe señalar, que una vez revisada la anterioridad D1, se encuentra que los grupos R² y R³ pueden ser hidrógeno o hidroxil, donde al menos uno de R² y R³ es OH, y R⁴ puede ser hidrógeno. Una vez comparada nuevamente la anterioridad D1 con el compuesto de fórmula I de la presente solicitud se puede apreciar que dicho compuesto no tiene el grupo OH de la anterioridad D1 (que se encuentre en la posición de R³ y R⁴ de la presente solicitud). Por lo tanto, se llega

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 2 3 2 1 4
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

28811

Rad. No. 00-097375

a la conclusión que el compuesto de fórmula I es nuevo, cumpliendo así con dicho requisito.

Por su parte, respecto a los argumentos del recurrente sobre nivel inventivo cabe indicar que analizada nuevamente la tabla presentada por el solicitante (ver folio 240) se pudo observar una actividad antiproliferativa mejorada respecto a compuestos con la misma actividad. Así mismo, se analizó la anterioridad D1 (WO 99/55696) y se observó que su actividad terapéutica es distinta a la de los compuestos de la presente solicitud, es decir, D1 revela compuestos inhibidores de fosfodiesterasas 4 los cuales se emplean para el tratamiento de procesos inflamatorios. Por tal razón, se puede decir que los compuestos de fórmula I de la presente solicitud no podrían predecirse; el problema técnico planteado en esta solicitud, es decir, la necesidad de compuestos con buen efecto antitumoral no se había resuelto con la información del documento D1. Se suma a lo anterior, que hay datos comparativos con otros agentes antiproliferativos y se observa un efecto mejorado. Por lo anterior, el objeto reivindicado cumple con el requisito de nivel inventivo.

Por lo anteriormente expuesto, la presente solicitud es novedosa y tiene nivel inventivo, razón por la cual el contenido de las reivindicaciones 1 – 6 (folios 260 a 262) de la presente solicitud cumplen con dichos requisitos, y se concede el privilegio solicitado para las mencionadas reivindicaciones.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Revocar la decisión contenida en la Resolución 7120 de 29 de febrero de 2008 por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada: **'DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACIDO N-BENCIL-INDOL-3-IL-GLIOXILICO CON EFECTO ANTITUMORAL'**.

Clasificación IPC: A61K 31/4045

Reivindicaciones: 1 a 6 de los folios: 260 a 262

Titular: ZENTARIS GMBH

Domicilio: Weissmüllerstrasse 50, D-60314 Frankfurt am Main- Alemania.

Inventores: Eckhard Gunther, Peter EMIG, Dietmar REICHERT, Guillaume LE BAUT, Bernd Nickel, Gerald Bacher

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 2 3 2 1 4
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. No. 00-097375

28811

Prioridad: DE 199 62 300.7 de diciembre 23 de 1999

Vigencia desde: 22 de diciembre de 2000 **Hasta:** 22 de diciembre de 2020

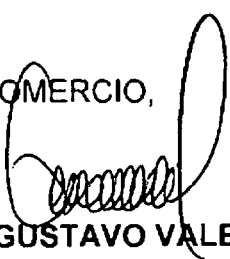
ARTICULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTICULO CUARTO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO QUINTO: Notificar personalmente el contenido de esta resolución a la doctora Margarita Castellanos Abondano, en su calidad de apoderada de la sociedad ZENTARIS GMBH o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D. C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctora
Margarita Castellanos Abondano
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá D.C.

202067 RC

3176
9

Superintendencia de Industria y Comercio

Otorga la Patente de Invención a:

Lentaris GMBH

Frankfurt am Main, Alemania

A la Creación denominada:

"Derivados sustituidos del ácido n-bencil-indol-3-il-glicoxílico con efecto antitumoral"

Inventor(es):

Eckhard Gunther

Peter Emig

Dietmar Reichert

Guillaume Le Baut

Bernd Nickel

Gerald Bacher

Certificado No. 28811

Clasificación Internacional: A61K 31/4045
de Patentes

6 Reivindicaciones
Vigente Desde: 22/12/2000
Hasta: 22/12/2020

Prioridad No. DE DE 199 62 300.7 23/12/1999

Que la solicitud de Patente de Invención No. 0.97375 cumple con los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes, Resolución No. 23214 de 27/06/2008, en testimonio de ello se estampa la firma del funcionario competente y el sello de esta Entidad.

Superintendente de Industria y Comercio