

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
Carrera 9 No. 83 - 09
A.A. 6949
Santa Fe de Bogotá, D.C., COLOMBIA

64
49

REGISTRARIA Y COMERCIO
Inscripción: 2001-01-21
Fecha: 2001-01-21
Folio: 001
Folio: 001
Folio: 001

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E.

S.

D.

Ref.: Expediente No. 00.097.375

Solicitud de Patente de Invención titulada : "DERIVADOS
SUSTITUIDOS DEL ACIDO N-BENCIL-INDOL-3-IL-GLIOXILICO CON EFECTO
ANTITUMORAL"

Solicitante: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT

Yo, MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad,
identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me
permite presentar a usted la copia certificada del documento de Prioridad
de Alemania No. 199 62300.7 de Diciembre 23 de 1.999, junto con su
traducción simple de carátula y reivindicaciones.

En consecuencia atentamente solicito a Ud. se anexe dicho
documento al expediente correspondiente a esta solicitud de Patente de
Invención.

Del Señor Jefe,

Margarita Castellanos
Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70819 del Consejo Sup. de la Judicatura
Carrera 9ª. No. 83 - 09 - de Bogotá
Teléfonos: 610 74 80 y 610 74 80

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
2001.

2 / MAR. 2001.



37562
4801
50 6

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 62 300.7

Anmeldetag: 23. Dezember 1999

Anmelder/Inhaber: ASTA Medica Aktiengesellschaft, Dresden/DE

Bezeichnung: Substituierte N-Benzyl-Indol-3-yl-glyoxylsäure-Derivate mit Antitumorwirkung

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. Dezember 2000
Deutsches Patent- und Markenamt

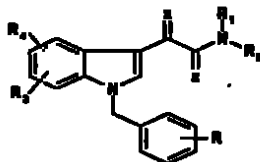
Der Präsident

Im Auftrag

Selic

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue, substituierte N-Benzylindol-3-yl-glyoxylsäure-Derivate der nachfolgenden Formel und deren Verwendung zur Behandlung von Tumorerkrankungen



Ferner sind Gegenstand der Erfindung, deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze und sofern möglich deren N-Oxide. Des weiteren betrifft die Erfindung pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen der o.g. Formel oder deren Salze bzw. N-Oxide mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbaren Träger- und/oder Verdünnungs- bzw. Hilfstoffen sowie Applikationsformen der Verbindungen der o. g. Formel mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen dieser Formel oder deren Salze in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen zur Infusion oder Ampullen, Suppositorien, Pflaster, inhalativ einsetzbare Pulverzubereitungen, Suspensionen, Cremes und Salben

25.12.99

45
52
66
68

Substituierte N-Benzyl-Indol-3-yl-glyoxylsäure-Derivate mit Antitumorwirkung

Indol-3-glyoxylamide finden als pharmakodynamisch aktive Verbindungen und als
5 Synthesebausteine in der pharmazeutischen Chemie eine vielfältige Verwendung.

In der Patentanmeldung Neth. Appl. 6502481 sind Verbindungen beschrieben, die über ein
antientzündliches und antipyretisches Wirkprofil und analgetische Aktivität verfügen.

10 In der britischen Anmeldung GB-PS 1 028 812 finden Derivate der Indolyl-3-glyoxylsäure und
deren Amide Erwähnung als analgetisch, antikonvulsiv und β -adrenergisch wirksame
Verbindungen.

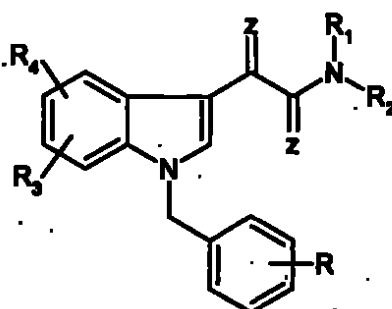
G. Domschke et al. (Ber. 94, 2353 (1961)) beschreibt 3-Indolyl-glyoxylamide, die pharma-
15 kologisch nicht charakterisiert sind.

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.

20 In der Europäischen Patentschrift EP 675110 werden 1H-Indol-3-glyoxylsäureamide
beschrieben, die als sPLA2-Inhibitoren profiliert werden und bei Behandlung des septischen
Schocks, bei Pankreatitis, bei der Behandlung allergischer Rhinitis und rheumatischer
Arthritis zur Anwendung kommen.

Es wurde ferner in der deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 19814 838.0.
bereits vorgeschlagen, die Verbindungen gemäß DE- OS 196 36 150 A1
als Antitumormittel einzusetzen.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, neue Verbindungen aus der Indol-3-yl-glyoxylsäure-
30 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

R= Nitro, Amino, Mono-bzw. Di(C₁-C₈)-alkylamino, Mono- bzw. Di(C₁-C₈)-cycloalkylamino, (C₁-C₈)-Acylamino, Phenyl (C₁-C₈)-alkylamino, Arylamino, Heteroarylamino, (C₁-C₈)-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;

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:

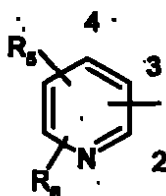
-NH-CH₂-COOH; -NH-CH(CH₃)-COOH;
 (CH₂)₂-CH-CH₂-CH₂-CH(NH)-COOH; H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH(NH)-COOH;
 HOH₂C-CH(NH)-COOH; Phenyl-CH₂-CH(NH)-COOH; (4-Imidazolyl)-CH₂-CH(NH)-COOH;
 HN=C(NH₂)-NH-(CH₂)₃-CH(NH)-COOH; H₂N-(CH₂)₄-CH(NH)-COOH;
 H₂N-CO-CH₂-CH(NH)-COOH; HOOC-(CH₂)₂-CH(NH)-COOH

R₁= Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch den Phenylring substituiert sein kann und dieser Phenylring seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit C₁-C₈-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen sowie durch eine im Phenylteil ein-

54 6 7
oder mehrfach mit (C₁-C₈)- Alkylgruppen, Halogenatomen oder Trifluormethylgruppen substituierte Benzylgruppe substituiert sein kann,

R₁ steht ferner für die Benzyloxycarbonyl-Gruppe (Z-Gruppe) und für den tertär-Butoxycarbonylrest (Boc-Rest), weiterhin für die Acetylgruppe.

- 5 R₂ kann den Phenylring, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, (C₁-C₈)-Alkylamino, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl-amino und mit der Carboxylgruppe bzw. mit der mit C₁-C₈ Alkanolen veresterten Carboxylgruppe substituiert ist, oder ein Pyridin-Gerüst der Formel 2



Formel 2

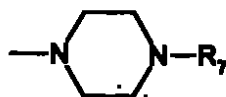
- 15 bedeuten und dessen N-Oxid, wobei das Pyridin-Gerüst wahlweise an den Ringkohlenstoff Atomen 2, 3 und 4 gebunden ist und mit den Substituenten R₅ und R₆ substituiert sein kann. Die Reste R₅ und R₆ können gleich oder verschieden sein und die Bedeutung (C₁-C₈)-Alkyl sowie die Bedeutung (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Nitro, Amino, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl besitzen und ; ferner den
- 20 Ethoxycarbonylamino-Rest sowie die Gruppe Carboxyalkyloxy darstellen, bei dem die Alkylgruppe über 1-4 C-Atome verfügen kann.

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-C₈)-Alkyl, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminogruppe und dem (C₁-C₈)-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-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Nitro, Amino und (C₁-C₈)-Alkoxycarbonylamino substituiert sein können.

R₂ kann weiterhin für den Fall, daß R₁=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:

30 -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)-;
35 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 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 -Protyl-, 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 Carbobenzoxycarboxyl-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

R_7 einen Alkylrest darstellt, einen Phenylring bedeutet, der ein- oder mehrfach mit (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion und mit der (C_1-C_6) -Alkylaminogruppe substituiert sein kann. R_7 bedeutet ferner die Benzhydryl-Gruppe und die Bis-p-fluorbenzhydryl-Gruppe.

R_3 und R_4 können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Halogen und Benzyloxy bedeuten. Weiterhin können R_3 und R_4 die Nitrogruppe, die Aminogruppe, die (C_1-C_6) -mono- oder dialkylsubstituierte Aminogruppe und die (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonylamino-Funktion oder die (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonylamino- (C_1-C_6) -alkyl-Funktion bedeuten.

Z steht für O und S

Unter der Bezeichnung Alkyl-, Alkanol-, Alkoxy- oder Alkylaminogruppe sind für die Reste R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 regelmäßig sowohl "geradkettige" als auch "verzweigte" Alkylgruppen zu verstehen, wobei "geradkettige Alkylgruppen" beispielsweise Reste wie

56 A 9 21

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 Arylsulfonamido-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 I 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.

03.10.99

ST 9
11
20

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 $Z=O$, $R=NO_2$ und NH_2 und $R_2=Aryl$, Alkyl und Heteroaryl sind gemäß des folgenden Schemas 1 erhältlich:

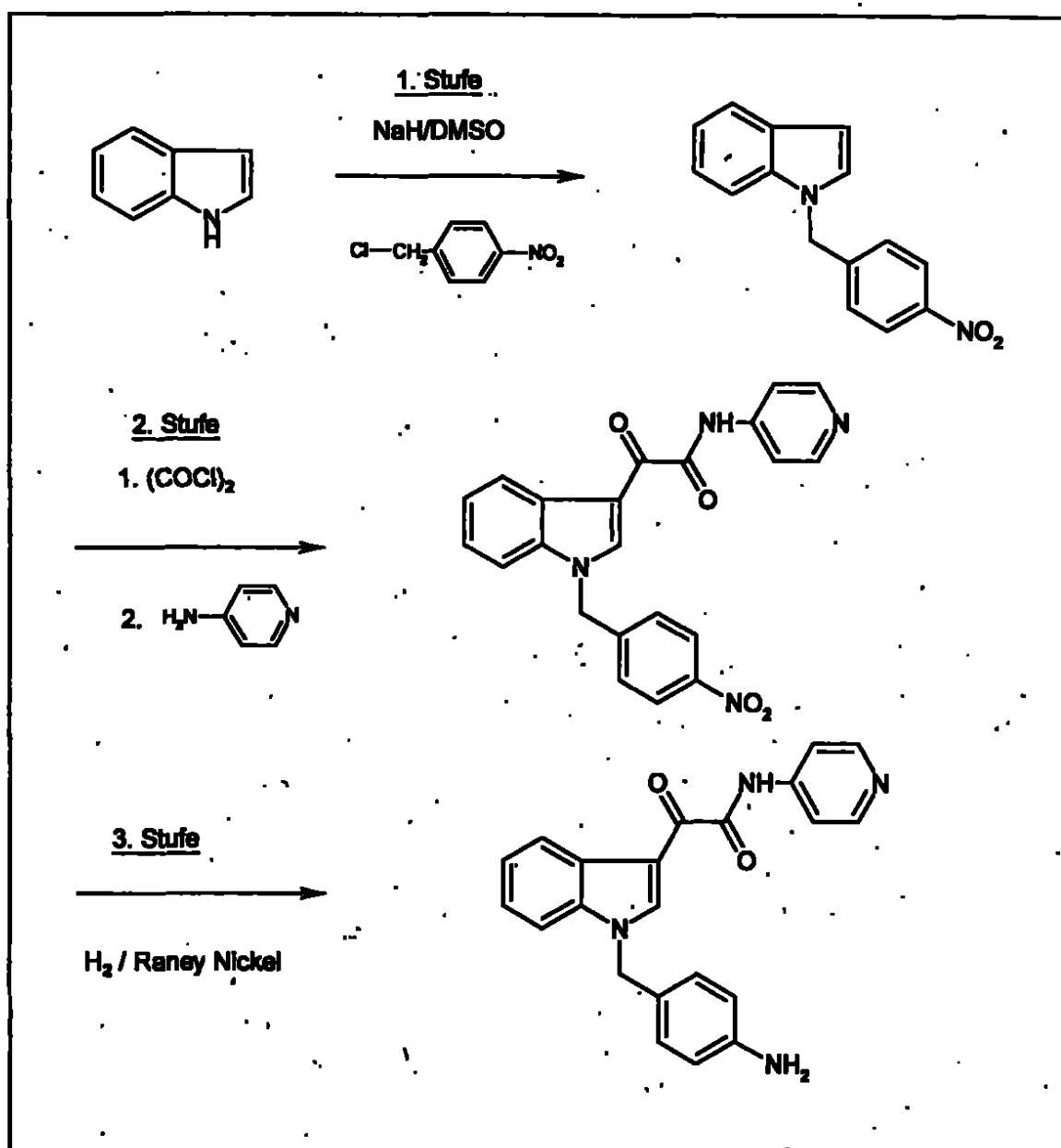
5

10

15

20

Schema 1

1. Stufe:

5

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 Methylenchlorid gelöst und tropfenweise zu einer in einem Dreihalskolben unter N₂-Atmosphäre vorbereiteten molaren oder überschüssig eingesetzten Suspension einer Base, wie beispielsweise Natriumhydrid, pulverisiertes Kaliumhydroxid, Kalium-tert.-butylat, Dimethylaminopyridin oder Natriumamid in einem geeigneten Lösungsmittel

10

59

gegeben. Sodann gibt man beispielsweise das gewünschte Alkyl-, Aralkyl- bzw. Heteroaralkylhalogenid 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 Rückstand 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).

2. Stufe

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-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 Verdünnungsmittel kommen die oben zur Auflösung des

Indolyl-3-glyoxylsäurechloride verwendeten Lösungsmittel in Frage. Als Säurefänger finden Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, bas. Ionenaustauscher, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, pulverisiertes Kallumhydroxid 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

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. Dimethylsulfoxyd, 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 4-10 Stunden war die Hydrierung beendet. Man 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

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

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

1. Stufe

1-(4-Nitrobenzyl)-indol

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 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, Darmstadt; Laufmittel Methylenchlorid/Ethanol 9:1, V/V).

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

MS: m/e 253 (M+H)

2. Stufe

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

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-

62 77

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. eingengt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert.

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

MS: m/e 401 (M+H),

3. Stufe

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

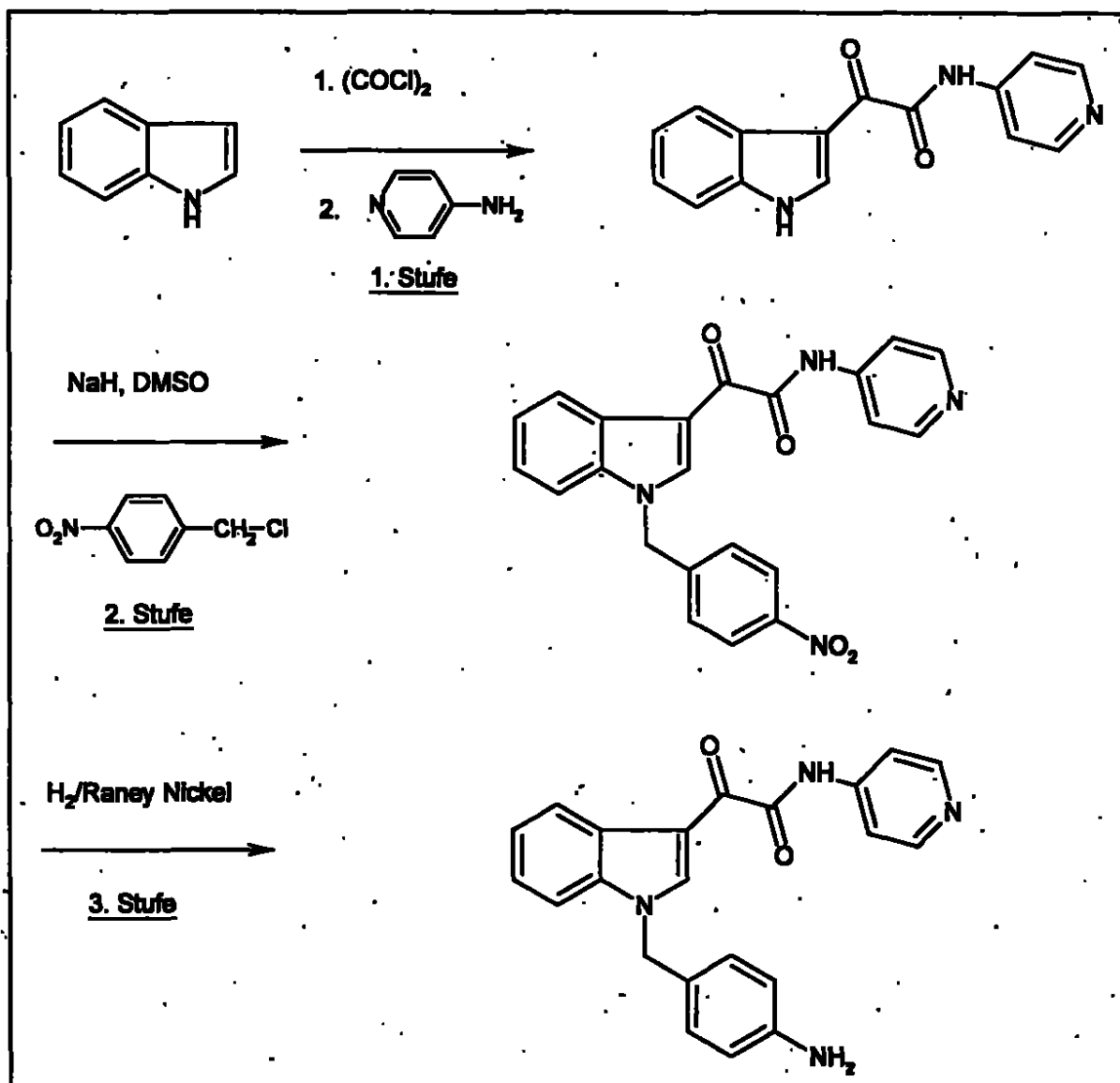
Eine Mischung aus 200 mg Raney Nickel in 50 ml Dioxan wird mit einer Suspension von 320 mg (0,8 mMol) N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylsäureamid in einem Lösungsmittelgemisch von 150 ml Dioxan und 20 ml Isopropanol versetzt. In diese Suspension wird unter Schütteln Wasserstoff bei einem Gasdruck von 5 bar eingeleitet und die Temperatur bei $30-35^{\circ}\text{C}$ gehalten. Nach ca. 3 Stunden werden nochmals 400 mg Raney Nickel zugesetzt und die Hydrierung unter lebhaftem Schütteln nochmals 8 Stunden bei 35°C und 5 bar fortgesetzt. Man filtriert den Katalysator unter N_2 -Atmosphäre, engt das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und trocknet den Rückstand im Vakuum bei 40°C .

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

MS: m/e 371 (M+H)

Ferner lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit $Z=O$, $R=NO_2$ und NH_2 und $R_2=$ Aryl, Alkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl und der Allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe auch nach dem Syntheseweg des Schemas 2 synthetisieren:

5. Schema 2



10

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

1. Stufe

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

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 stengelassen. Man filtriert, behandelt den Niederschlag mit Wasser und reinigt 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.)

MS: m/e 286 (M+H)

2. Stufe

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

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

Ausbeute: 64% d.Th.

MS: m/e 401 (M+H)

3. Stufe

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

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.

Ausbeute: 94% d.Th.

MS: m/e 371 (M+H)

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

1. Stufe:

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 0°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.

2. Stufe

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. 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 Methylenchlorid und Diethylether im Verhältnis 8:2 (Vol/Vol) oder ein Gemisch aus Methylenchlorid und Ethanol im Verhältnis 9:1 (V/V).

3. Stufe

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.

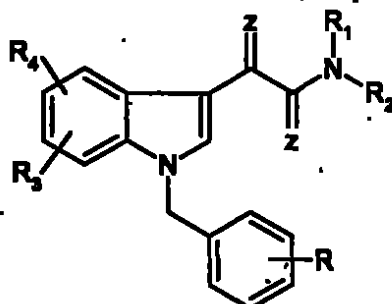
Gemäß dieser allgemeinen Vorschrift für die Stufen 1-3, denen das Syntheschema 2 zugrundeliegt, wurden die Verbindungen D-68836 und D-68838 synthetisiert, die auch schon gemäß des Syntheseablaufs des Reaktionsschemas 1 dargestellt wurden.

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, Arylamino, Heteroarylamino, (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,

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:

-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;

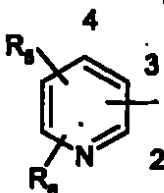
HN=C(NH₂)-NH-(CH₂)₅-CH(NH)-COOH; H₂N-(CH₂)₄-CH(NH)-COOH;



R_1 = Wasserstoff, (C_1-C_8) -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_8) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit C_1-C_8 -Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzoyloxygruppen sowie durch eine im Phenylteil ein- oder mehrfach mit (C_1-C_8) -Alkylgruppen, Halogenatomen oder Trifluormethylgruppen substituierte Benzylgruppe substituiert sein kann,

R_1 steht ferner für die Benzoyloxycarbonyl-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_8) -Alkyl, (C_1-C_8) -Alkoxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Benzoyloxy, Nitro, Amino, (C_1-C_8) -Alkylamino, (C_1-C_8) -Alkoxycarbonyl-amino und mit der Carboxylgruppe bzw. mit der mit C_1-C_8 -Alkanolen veresterten Carboxylgruppe substituiert ist, oder ein Pyridin-Gerüst der Formel 2 und deren N-Oxid



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

R_5 und R_6 in der Formel 2 können gleich oder verschieden sein und die Bedeutung (C_1-C_8) -Alkyl sowie die Bedeutung (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_1-C_8) -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.

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_8) -Alkyl, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminogruppe und dem (C_1-C_8) -Alkylamino-Rest substituierte 2-,3-,4-,5-,6-,7- und 8-Chinolygerüst bedeuten, eine 2-, 3- und 4-Chinolylmethylgruppe darstellen, wobei die Ringkohlenstoffe des Pyridylmethylrestes der

Chinolygruppe und des Chinolymethyl-Restes mit (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Nitro, Amino und (C_1-C_6) -Alkoxycarboñylamino 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:

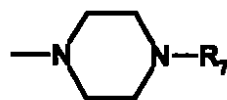
$-CH_2COOH$; $-CH(CH_3)COOH$; $(CH_2)_2CH-(CH_2)_2CH(COOH)-$; $H_3C-H_2C-CH(CH_3)-CH(COOH)-$;

$HO-H_2C-CH(COOH)-$; 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

R_7 einen Alkylrest darstellt, einen Phenylring bedeutet, der ein- oder mehrfach mit (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion und mit der (C_1-C_6) -Alkylaminogruppe substituiert sein kann; R_7 bedeutet ferner die Benzhydryl-Gruppe und die Bis-p-fluorbenzhydryl-Gruppe.

28
71-24
86

R_3 und R_4 können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Halogen und Benzyloxy bedeuten; weiterhin können R_3 und R_4 die Nitrogruppe, die Aminogruppe, die (C_1-C_6) -mono- oder dialkylsubstituierte Aminogruppe und die (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonylamino-Funktion oder die

5 (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonylamino- (C_1-C_6) -alkyl-Funktion bedeuten

Z steht für O und S.

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

10 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, 15 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. Hilfstoffen.

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.

72

3416

República Federal de Alemania

Certificación de prioridad de la presentación de una solicitud de patente

Nº de actas: 199 62 300.7

Día de la solicitud: 23 de diciembre de 1999

Solicitante / propietario: ASTA Medica Aktiengesellschaft, Dresde /
DE

Denominación: Derivados sustituidos del ácido N - bencil -
indol - 3 - il - glioxílico con efecto
antitumoral

CIP: C 07 D, A 61 K

**Las certificaciones encuadernadas son una correcta y exacta reproducción
de los documentos originales de esta solicitud de patente.**

Munich, 11 de diciembre de 2000

El Presidente de la Oficina Alemana de Patentes y Marcas

Por poder

Reivindicaciones

1. Nuevos derivados sustituidos del ácido N - bencil - indol - 3 - il - glioxílico con efecto antitumoral de fórmula general 1

****Fórmula 1 – de página 17 del original****

donde los radicales R, R₁, R₂, R₃, R₄ y Z tienen el siguiente significado:

R = nitro, amino, mono o di (C₁ - C₆) - alquilamino, mono o di (C₁ - C₆) - cicloalquilamino, (C₁ - C₆) - acilamino, fenil (C₁ - C₆) - alquilamino, aroilamino, heteroaroilamino, (C₁ - C₆) - alquilsulfonamido, arilsulfonamido, maleinimido, succinimido, ftalimido, benciloxycarbonilamino (Z - amino), tert. - butoxycarbonilamino (BOC.- amino), 9 - fluorenilmetoxycarbonilamino (Fmoc - amino), trifenilmetilamino (Tr - amino), 2 - (4' - piridil) - etoxycarbonilamino (Pyoc - amino), difenilmetilsilil - amino (DPMS - amino), donde los radicales para R pueden estar sustituidos opcionalmente en los átomos de C 2, 3 y 4 del anillo del fenilo,

R para el caso de que R₁ = hidrógeno y represente el grupo metilo o fenilmetilo, así como el radical benciloxycarbonilo (radical Z), el radical de tert. - butoxycarbonilo (radical BOC) y el grupo acetilo, puede significar además los siguientes radicales:

- NH - CH₂ - COOH; - NH - CH (CH₃) - COOH; (CH₃)₂ CH - CH₂ - CH₂ - CH (NH) - COOH; H₃C - CH₂ - CH (CH₃) - CH (NH) - COOH; HOH₂C - CH (NH) - COOH; fenil - CH₂ - CH (NH) - COOH; (4 - imidazoil) - 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 = hidrógeno, (C₁ - C₆) - alquilo, donde el grupo alquilo puede estar sustituido una o varias veces por el anillo del fenilo y este anillo del fenilo puede estar sustituido a su vez una o varias veces por halógeno, (C₁ - C₆) - alquilo, (C₃ - C₇) - cicloalquilo, por grupos carboxilo, grupos carboxilo esterificados con C₁ - C₆ - alcoholes, grupos trifluorometilo, grupos hidroxilo, grupos metoxi, grupos etoxi, grupos benciloxi, así como por un grupo bencilo sustituido una o varias veces en la parte del fenilo con grupos (C₁ - C₆) - alquilo, átomos de halógeno o grupos trifluorometilo,

R₁ es, además, el grupo benciloxycarbonilo (grupo Z) y el radical de butoxycarbonilo terciario (radical Boc), además es el grupo acetilo.

R₂ puede significar el anillo del fenilo que está sustituido una o varias veces con (C₁ - C₆) - alquilo, (C₁ - C₆) - alcoxi, ciano, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, benciloxi, nitro, amino, (C₁ - C₆) - alquilamino, (C₁ - C₆) - alcóxicarbonil - amino y el grupo carboxilo

27
40
75

o carboxilo esterificado con $C_1 - C_6$ - alcoholes, o una estructura de piridina de la fórmula 2 y su N - óxido

****Fórmula 2 – de página 22 ****

y su N - óxido, donde la estructura de piridina está unida opcionalmente a los átomos del carbono anular 2, 3 y 4 y puede estar sustituido con los sustituyentes R_5 y R_6 . Los radicales R_5 y R_6 en la fórmula 2 pueden ser iguales o diferentes y poseer el significado ($C_1 - C_6$) - alquilo y el significado ($C_3 - C_7$) - cicloalquilo, ($C_1 - C_6$) - alcoxi, nitro, amino, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo y además, representar el radical de etoxicarbonilamino así como el grupo carboxialquiloxi, en el que el grupo alquilo puede disponer de 1 - 4 átomos de C.

R_2 puede ser, además, un heterociclo de 2 ó 4 - pirimidinilo, donde el anillo de 2 - pirimidinilo puede estar sustituido una o varias veces con el grupo metilo, además puede significar la estructura de 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 - y 8 - quinolilo sustituida con ($C_1 - C_6$) - alquilo, halógeno, el grupo nitro, el grupo amino y el radical ($C_1 - C_6$) - alquilamino, puede representar un grupo 2 -, 3 - y 4 - quinolilmetilo, donde los carbonos anulares del radical piridilmetilo del grupo quinolilo y del radical quinolilmetilo puede estar sustituido con ($C_1 - C_6$) - alquilo, ($C_1 - C_6$) - alcoxi, nitro, amino y ($C_1 - C_6$) - alcoxycarbonilamino.

R₂ para el caso de que R₁ = hidrógeno, represente el grupo metilo o bencilo así como el radical benciloxycarbonilo (radical Z), el radical tert. - butoxycarbonilo (radical BOC) y el grupo acetilo, puede significar además los siguientes radicales: - CH₂COOH; - CH (CH₃) - COOH; (CH₃)₂ CH - (CH₂)₂ - CH (COOH) -; H₃C - H₂C - CH (CH₃) - CH (COOH) -; HO - H₂C - CH (COOH) -; fenil - CH₂ - CH (COOH) -; (4 - imidazolil) - 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 además, para el caso de que R₁ signifique hidrógeno, el grupo Z, el radical BOC, el grupo acetilo o el grupo bencilo, puede ser el radical del ácido de un aminoácido natural o no natural, por ejemplo puede representar el radical α - glicilo, α - sarcosilo, α - alanilo, α - leucilo, α - isoleucilo, α - serilo, α - fenilalanilo, α - histidilo, α - prolilo, α - arginilo, α - lisilo, α - asparagilo y α - glutamilo, donde los grupos amino de los correspondientes aminoácidos pueden estar desprotegidos o protegidos. Como grupo de protección de la función amino se tienen en cuenta el radical carbobenzoxi (radical Z) y el radical tert. - butoxycarbonilo (radical BOC), así como el grupo acetilo. En el caso del radical asparagilo y glutamilo reivindicado para R₂, el segundo grupo carboxilo no unido existe como grupo carboxilo libre o en forma de un grupo carboxilo esterificado con C₁ - C₆ - alcoholes, por ejemplo como éster metílico, éster etílico o éster metilbutílico terciario. Además, R₂ puede significar el grupo

alilaminocarbonil - 2 - metil - prop - 1 - ilo. R_1 y R_2 pueden formar, además, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperazina de la fórmula 3 ó un anillo de homopiperazina, siempre que R_2 represente un grupo aminoalquileo, donde

****Fórmula 3 – de página 23 del original****

R_7 representa un radical alquilo, significa un anillo de fenilo que puede estar sustituido una o varias veces con $(C_1 - C_6)$ alquilo, $(C_1 - C_6)$ - alcoxi, halógeno, el grupo nitro, la función amino y con el grupo $(C_1 - C_6)$ - alquilamino. R_7 significa, además, el grupo benzhidrilo y el grupo bis - p - fluorobenzhidrilo.

R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes, y significar hidrógeno, $(C_1 - C_6)$ - alquilo, $(C_3 - C_7)$ - cicloalquilo, $(C_1 - C_6)$ - alcenoilo, $(C_1 - C_6)$ - alcoxi, halógeno y benciloxi; además, R_3 y R_4 pueden significar el grupo nitro, el grupo amino, el grupo amino sustituido con mono - o di - $(C_1 - C_4)$ - alquilo y significar la función $(C_1 - C_6)$ - alcoxi - carbonilamino o la función $(C_1 - C_6)$ - alcóxicarbonilamino - $(C_1 - C_6)$ - alquilo.

Z es O y S.

2. Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) - indol - 3 - il] glioxílico (D - 68838)

3. Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitroencil) - indol - 3 - il] - glioxílico (D - 68836)
4. Sales de adición de ácidos de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de fórmula general 1 como sales de ácidos minerales, sales de ácidos orgánicos, en especial ácido acético, ácido láctico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido embónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, ácido succínico, ácido 2 - hidroxí - etansulfónico, ácido nicotínico y ácido p - toluensulfónico.
5. Preparados farmacéuticos de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de fórmula general 1 con un contenido de por lo menos uno de los compuestos de fórmula 1 o sus sales de acuerdo con la reivindicación 3 con ácidos inorgánicos u orgánicos de tolerancia fisiológica y eventualmente vehículos y / o diluyentes o excipientes de utilidad farmacéutica.
6. Formas de aplicación de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de la fórmula general 1 con un contenido de por lo menos uno de los compuestos de la fórmula 1 o sus sales de acuerdo con la reivindicación 3 en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones para infusión o ampollas, supositorios, emplastros, preparaciones en polvo de aplicación inhalatoria, suspensiones, cremas y ungüentos.

7. Utilización de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de la fórmula general 1 para preparar medicamentos antitumorales.
8. Utilización de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de la fórmula general 1 para el tratamiento de afecciones tumorales.