

CAVELIER

ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01009901 00000004

Folios: 128

Fecha (AND): 2001-07-03 16:35:30

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO 329 COMPLETOS 11

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

WEB SITE: www.caveller-abogados.com
E-MAIL: caveller@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

TRAMITE: 02 - EVENTO: 01 - ACTUACION: 329

Referencia : Expediente No. 01.009.901
Solicitante : MERCK PATENT GmbH
Asunto : Solicitud de patente para: "DERIVADOS DE INDOL-3-
ILO"
Fecha de solicitud : 9 de febrero de 2001

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitud en referencia, me refiero a mi memorial número 01009901 00000003 radicado el 11 de junio de 2001 junto con el cual presenté una copia de la copia certificada de la solicitud de patente alemana No. 100 06 139.7 del 11 de febrero de 2000, de la cual se reclama prioridad en esta solicitud de patente.
2. Presento junto con este escrito el original de dicho documento junto con la traducción de su descripción y sus reivindicaciones.
3. Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 3 - JUL 2001

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO: 09266-801-026-4
MRE/MRM-Id-211



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 06 139.7

Anmeldetag: 11. Februar 2000

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE

Bezeichnung: Indol-3-yl-Derivate

IPC: C 07 D, A 61 K

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

München, den 27. Dezember 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

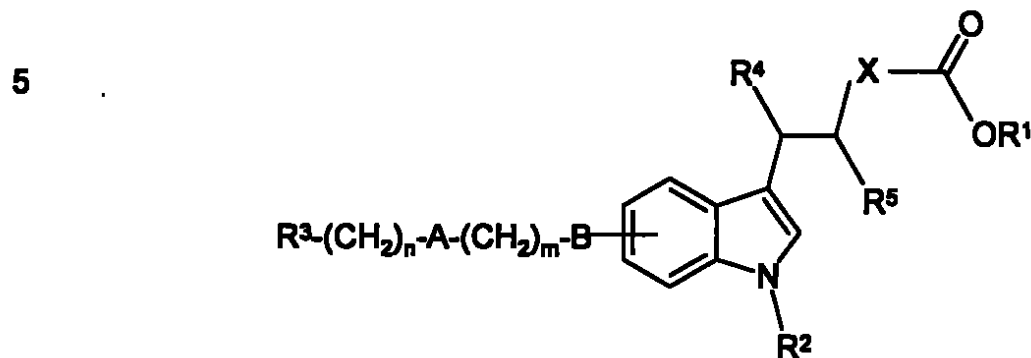
102
191

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Indol-3-yl-Derivate

Indol-3-yl-Derivate

Die Erfindung betrifft Indol-3-yl-Derivate der Formel I



10

worin

A und B jeweils unabhängig voneinander O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO oder eine direkte Bindung,

X unsubstituiertes oder durch R⁴ oder R⁵ monosubstituiertes Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen oder eine direkte Bindung,

15

R¹ H, Z oder -(CH₂)₆-Ar,

R² H, R⁷ oder -C(O)Z,

R³ NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶ oder Het¹,

20

R⁴ oder R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, oxo, R⁷, -(CH₂)₆-Ar, -C(O)-(CH₂)₆-Ar, -C(O)-(CH₂)₆-R⁷, -C(O)-(CH₂)₆-Het, Het, NHR⁶, NHAr, NH-Het, OR⁷, OAr, OR⁶ oder O-Het,

R⁶ H, -C(O)R⁷, -C(O)-Ar, R⁷, COOR⁷, COO-(CH₂)₆-Ar, SO₂-Ar, SO₂R⁷ oder SO₂-Het,

25

R⁷ Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 1 bis 10 C-Atomen,

R⁸ Hal, NO₂, CN, Z, -(CH₂)₆-Ar, COOR¹, OR¹, CF₃, OCF₃, SO₂R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NH-C(O)R¹, NHCOOR¹ oder C(O)R¹,

R⁹ CN oder NO₂,

Z Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

30

Ar unsubstituiertes oder durch R⁸ substituiertes Aryl,

Hal F, Cl, Br oder I,

5 **Het** einen gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, wobei 1 oder 2 N- und/oder 1 oder 2 S- oder O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest ein- oder zweifach durch R⁶ substituiert sein kann,

Het¹ einen mono- oder bicyclischen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Hal, R⁷, OR⁷, CN, NHZ oder NO₂ substituiert sein kann,

n 0, 1 oder 2

10 **m** 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

o 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

15 Teilweise ähnliche Verbindungen sind aus WO 99/30713 oder WO 94/12478 bekannt.

20 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie
25 insbesondere die Wechselwirkungen der α v-, β 3- oder β 5-Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen, wie z.B. die Bindung von Vitronectin an den Integrinrezeptor. Integrine sind membrangebundene, heterodimere Glycoproteine, die aus einer α -Untereinheit und einer kleineren β -Untereinheit bestehen. Die relative Affinität und Spezifität für eine
30 Ligandenbindung wird durch Kombination der verschiedenen α - und β -

200
194

Untereinheiten bestimmt. Besondere Wirksamkeit zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen im Fall der Integrine $\alpha\beta 1$, $\alpha\beta 3$, $\alpha\beta 5$, $\alpha 11\beta 3$ sowie $\alpha\beta 6$ und $\alpha\beta 8$, bevorzugt von $\alpha\beta 3$ und $\alpha\beta 5$, sowie $\alpha 11\beta 3$. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere potente

5 Inhibitoren des Vitronectinrezeptors $\alpha\beta 3$ und/oder $\alpha\beta 5$ und/oder des Fibrinogenrezeptors $\alpha 11\beta 3$. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind besonders bevorzugt Inhibitoren des Vitronectinrezeptors $\alpha\beta 3$.

10 Essentiell für die Aktivität von Integrininhibitoren ist die Anwesenheit einer Säurefunktion in einem geeigneten Abstand zu einem Basenzentrum. Durch Anpassung der Spacerlänge und Art des Basenzentrums kann die Aktivität und Spezifität gesteuert werden. Als zentrales Templat eignet sich Indol.

15 Das $\alpha\beta 3$ Integrin wird auf einer Reihe von Zellen, z.B. Endothelzellen, Zellen der glatten Gefäßmuskulatur beispielsweise der Aorta, Zellen zum Abbau von Knochenmatrix (Osteoclasten) oder Tumorzellen, exprimiert.

20 Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271 beschrieben wird.

B. Felding-Habermann und D.A. Cheresh beschreiben in Curr. Opin. Cell Biol. 1993, 5, 864 die Bedeutungen der Integrine als Adhäsionsrezeptoren für die unterschiedlichsten Phänomene und Krankheitsbilder, speziell in

25 Bezug auf den Vitronectinrezeptor $\alpha\beta 3$.

Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 1994, 264, 569-571 beschrieben.

30

not
195

Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T. Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 1994, 79, 1157-1164 beschrieben. Es wurden darin z.B. $\alpha v \beta 3$ -Antagonisten oder Antikörper gegen $\alpha v \beta 3$ beschrieben, die eine Schrumpfung von Tumoren durch Einleiten von Apoptose bewirken.

Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfindungsgemäßen Verbindungen die Anheftung von lebenden Zellen auf den entsprechenden Matrixproteinen verhindern und dementsprechend auch die Anheftung von Tumorzellen an Matrixproteine verhindern, kann in einem Zelladhäsionstest erbracht werden, analog der Methode von F. Mitjans et al., J. Cell Science 1995, 108, 2825-2838.

P.C. Brooks et al. beschreiben in J. Clin. Invest. 1995, 96, 1815-1822 $\alpha v \beta 3$ -Antagonisten zur Krebsbekämpfung und zur Behandlung tumor-induzierter angiogener Krankheiten.

Die Verbindungen können die Bindung von Metallproteinasen an Integrine hemmen und so verhindern, daß die Zellen die enzymatische Aktivität der Proteinase nutzen können. Ein Beispiel ist in der Hemmbarkeit der Bindung von MMP-2- (Matrix-Metallo-Proteinase-2-) an den Vitronectin-Rezeptor $\alpha v \beta 3$ durch ein Cyclo-RGD-Peptid zu finden, wie in P.C. Brooks et al., Cell 1996, 85, 683-693 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittelwirkstoffe insbesondere zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Osteoporosen, osteolytischen Erkrankungen sowie zur Unterdrückung der Angiogenese eingesetzt werden.

30

Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z.B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa oder $\alpha II\beta 3$) blockieren, verhindern die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase und können daher als antimetastatisch wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, bei denen Tumore chirurgisch entfernt oder angegriffen werden. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch die Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt. Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Ligandenbindung an die entsprechenden Integrinrezeptoren, z.B. $\alpha v\beta 3$ oder $\alpha II\beta 3$, auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die entsprechenden Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

Verbindungen der Formel I hemmen neben der Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des von-Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen auch die Bindung weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchentromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose eingesetzt werden.

Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 1962, 4832, 927-929) nachweisen.

- 5 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen des Kreislaufs, Thrombose, Herzinfarkt, Arteriosklerose, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, wie Tumorentwicklung oder Tumormetastasierung, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen
- 10 Krankheiten wie z.B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose nach Angioplastie, Multiplesklerose, viraler Infektion,
- 15 bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung des Heilungsprozesses.

- 20 Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden. Dabei wirken sie antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das von P. Valentin-Weigund et al. in Infection and Immunity, 1988, 2851-2855 beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

- 25 Ein Maß für die Aufnahme eines Arzneimittelwirkstoffs in einen Organismus ist seine Bioverfügbarkeit.

- Wird der Arzneimittelwirkstoff in Form einer Injektionslösung dem Organismus intravenös zugefügt, so liegt seine absolute Bioverfügbarkeit, d.h. der Anteil des Pharmakons, der unverändert im systemischen Blut,
- 30 d.h. in den großen Kreislauf gelangt, bei 100%.

204
198

Bei oraler Vergabe eines therapeutischen Wirkstoffs liegt der Wirkstoff in der Regel als Feststoff in der Formulierung vor und muß sich daher zuerst auflösen, damit er die Eintrittsbarrieren, beispielsweise den Gastrointestinaltrakt, die Mundschleimhaut, nasale Membranen oder die Haut, insbesondere das Stratum corneum, überwinden kann bzw. vom Körper resorbiert werden kann. Daten zur Pharmakokinetik, d.h. zur Bioverfügbarkeit können analog zu der Methode von J. Shaffer et al, J. Pharm. Sciences, 1999, 88, 313-318 erhalten werden.

10 Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als therapeutische Wirkstoffe.

15 Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als α v-Integrininhibitoren.

20 Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als GPIIb/IIIa-Antagonisten.

25 Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Anwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

30 Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens ein chirales Zentrum und können daher in mehreren stereoisomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z.B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z.B. die DL-Formen) sind in der Formel eingeschlossen.

In die erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 sind auch sogenannte Prodrug-Derivate eingeschlossen, d.h. mit z.B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Ferner können freie Aminogruppen oder freie Hydroxygruppen als Substituenten von Verbindungen der Formel I mit entsprechenden Schutzgruppen versehen sein.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Additionsverbindungen mit Alkoholen, wie z.B. mit Methanol oder Ethanol.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate nach Anspruch 1 sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, oder

b) einen Rest R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und/oder R^6 in einen anderen Rest R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und/oder R^6 umwandelt, indem man beispielsweise

- i) eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,
- ii) einen Ester verseift,
- iii) eine Aminogruppe alkyliert oder acyliert,

2008
200

iv) eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt,

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

5

In den vorstehenden Formeln bedeutet Z Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome. Z bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

10

Besonders bevorzugt für Z ist Methyl oder Ethyl.

15

Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen kann linear oder verzweigt sein und hat vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch n-Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, n-Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl.

20

Alkylen mit 1 bis 2 C-Atomen bedeutet Methylen der Ethylen, wobei mindestens eine C-H-Bindung des Alkylens durch eine C-R⁴- oder C-R⁵-Bindung substituiert sein kann.

25

Ar bedeutet unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach R⁶ substituiertes Aryl, wobei Aryl Phenyl, Naphthyl, Anthryl oder Biphenyl bedeutet.

Vorzugsweise ist Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R⁶

30

2008
201

substituiertes Phenyl oder Naphthyl. Besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes oder durch R⁶ substituiertes Phenyl.

Ar bedeutet daher bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m-, p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dihydroxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl oder 3-Chlor-4-Fluorphenyl, 4-Fluor-2-hydroxyphenyl, Naphthalin-1-yl, Naphthalin-2-yl oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Methyl-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Ethyl-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chlor-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Fluor-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Brom-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Hydroxy-naphthalin-1-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Methyl-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Ethyl-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chlor-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Fluor-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Brom-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Hydroxy-naphthalin-2-yl.

Ganz besonders bevorzugt ist Ar Phenyl.

25

C(O)Z bedeutet Alkanoyl und ist vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl oder Hexanoyl.

C(O)-Ar bedeutet Aroyl, wobei Ar die oben genannten Bedeutungen hat.

30

Besonders bevorzugt ist Benzoyl.

COO-(CH₂)_o-Ar bedeutet Arylalkyloxycarbonyl, wobei **-(CH₂)_o-Ar** eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt ist Benzyloxycarbonyl.

5

Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

Cycloalkyl bedeutet ebenfalls mono- oder bicyclische Terpene, vorzugsweise p-Menthan, Menthol, Pinan, Boman oder Campher, wobei

10

jede bekannte stereoisomere Form eingeschlossen ist oder Adamantyl. Für Campher bedeutet dies sowohl L-Campher als auch D-Campher.

-(CH₂)_o-Ar bedeutet bevorzugt Ar für o = 0 oder Benzyl, Phenylethyl oder Naphthylmethyl für o = 1 oder 2. Besonders bevorzugt für **-(CH₂)_o-Ar** ist

15

Benzyl, für o = 1 oder Ar, für o = 0.

Hal bedeutet F, Cl, Br oder I, besonders bevorzugt F, Cl oder Br.

20

Het ist vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isöthiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-

25

Triazol-1-, -4 oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-

30

Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-1H-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-

2008
203

Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 4- oder 5-Benzothiadiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoliny, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinoliny, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridiny, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnoliny, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazoliny. Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het kann also auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidiny, Tetrahydro-1-, -2- oder -3-pyrrolyl, Tetrahydro-1-, -2- oder 4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-1H-indolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidiny, 1-, 2-, 3- oder 4-Azepanyl, 2-, 3- oder 4-Morpholiny, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridaziny, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidiny, 1-, 2- oder 3-Piperaziny, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinoliny.

Het ist vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 4-Pyridyl oder 4-Benzothiadiazolyl.

Het¹ ist vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidiny, weiterhin bevorzugt 3- oder 4-Pyridaziny, Pyraziny, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-1H-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder

289
204

- 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoliny, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinoliny, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnoliny, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxaliny, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazoliny. Die
- 5 heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het¹ kann also auch bedeuten 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidiny, Tetrahydro-1-, -2- oder -3-pyrrolyl, Tetrahydro-1-, -2- oder 4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-1H-indolyl, 2,3-Dihydro-1-
- 10 , -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,5-Dihydro-imidazol-4-on-2- oder -5-yl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidiny, 1-, 2-, 3- oder 4-Azepanyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-
- 15 pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidiny, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinoliny.
- Die genannten heterocyclischen Ringe können auch ein- oder zweifach
- 20 durch =O oder NHZ substituiert sein.
- Het¹ bedeutet besonders bevorzugt 2-Pyridyl, 2-Benzimidazolyl oder 2-Imidazolyl.
- 25 A und B sind jeweils unabhängig voneinander O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO oder eine direkte Bindung, wobei R⁷ eine der nachfolgend genannten Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt für A ist NH, CONH, NHCO oder eine direkte Bindung, ganz besonders bevorzugt NH. Besonders bevorzugt für B ist O, CONH oder eine direkte Bindung, ganz
- 30 besonders bevorzugt O.

X bedeutet unsubstituiertes oder durch R^4 oder R^5 monosubstituiertes Alkylen mit 1 bis 2 C-Atomen, wobei R^4 oder R^5 eine der nachstehend beschriebenen Bedeutungen haben, oder eine direkte Bindung. Besonders bevorzugt bedeutet **X** eine Bindung oder durch Phenyl substituiertes Methylen. Ganz besonders bevorzugt bedeutet **X** eine direkte Bindung.

m bedeutet 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6. Besonders bevorzugt ist **m** 1, 2, 3 oder 4. Ganz besonders bevorzugt ist **m** 3 oder 4.

n bedeutet 0, 1 oder 2. Besonders bevorzugt ist **n** 0.

R^1 bedeutet H, Z oder $-(CH_2)_o-Ar$, wobei Z und $-(CH_2)_o-Ar$ eine der zuvor genannten Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt für R^1 ist H.

R^2 bedeutet H, R^7 oder $-C(O)Z$, wobei R^7 eine der nachstehenden Bedeutungen hat und Z eine der zuvor erwähnten Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt für R^2 ist H, Methyl oder Acetyl. Ganz besonders bevorzugt ist R^2 H.

R^3 bedeutet NHR^8 , $-NR^8-C(=NR^8)-NHR^8$, $-C(=NR^8)-NHR^8$, $-NR^8-C(=NR^8)-NHR^8$, $-C(=NR^8)-NHR^8$ oder Het^1 , wobei R^8 eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen hat und Het^1 eine der zuvor genannten Bedeutungen hat. Bevorzugt für R^4 ist Amino, Guanidino, NHBoc, $-C(=N-Boc)-NHBoc$, $-NH-C(=N-Boc)-NHBoc$, $-NBoc-C(=N-Boc)-NH_2$, wobei Boc tert.-Butyloxycarbonyl bedeutet oder 1H-Imidazol-2-yl, 1H-Benzimidazol-2-yl, 1H-Pyrrol-2-yl, 4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl, 3,5-Dihydro-imidazol-4-on-2-yl, Pyridin-2-yl oder 1,4,5,6-Tetrahydro-pyrimidin-2-yl. Besonders bevorzugt für R^3 ist 1H-Imidazol-2-yl oder Pyridin-2-yl.

30

206.1
211

R^4 und R^5 bedeuten jeweils unabhängig voneinander H, oxo, R^7 , $-(CH_2)_6$ -Ar, $-C(O)-(CH_2)_6$ -Ar, $-C(O)-(CH_2)_6$ - R^7 , $-C(O)-(CH_2)_6$ -Het, Het, NHR^6 , $NHAr$, NH -Het, OR^7 , OAr , OR^6 oder O-Het, wobei Ar, $-(CH_2)_6$ -Ar und Het eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben und R^6 oder R^7 eine der nachstehenden Bedeutungen haben.

$-C(O)-(CH_2)_6$ -Ar bedeutet vorzugsweise Phenylcarbonyl, Benzylcarbonyl oder Phenylethylcarbonyl.

In $-C(O)-(CH_2)_6$ - R^7 hat R^7 eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen. $-C(O)-(CH_2)_6$ - R^7 bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butanoyl, Cyclohexylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl, Cyclohexylmethylcarbonyl oder Cyclohexylethylcarbonyl.

In $-C(O)-(CH_2)_6$ -Het hat Het eine der zuvor angegebenen Bedeutungen. Vorzugsweise bedeutet $-C(O)-(CH_2)_6$ -Het Pyridin-4-ylcarbonyl, Pyridin-4-ylmethylcarbonyl oder Pyridin-4-ylethylcarbonyl.

Vorzugsweise sind R^4 oder R^5 jeweils unabhängig voneinander H, oxo, Phenyl, 4-Methylphenyl, Phenylloxycarbonylamino, Benzamido, Benzensulfonamido, Phenylamino, Pyridin-4-yl, Benzothiadiazol-4-yl, Naphthalin-1-yl oder Naphthalin-2-yl. Besonders bevorzugt ist R^4 Phenyl. Besonders bevorzugt ist R^5 H.

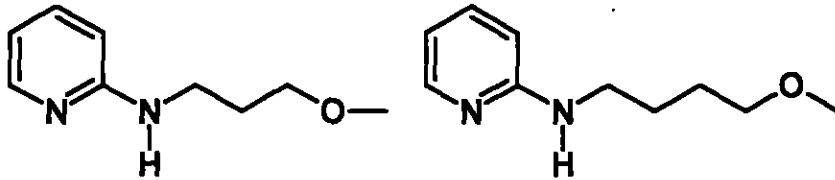
R^6 ist vorzugsweise H, $-C(O)R^7$, $-C(O)Ar$, R^7 , $COOR^7$, $COO-(CH_2)_6$ -Ar, SO_2 -Ar, SO_2R^7 oder SO_2 -Het, wobei Ar und Het eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben und R^7 Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen bedeutet. R^6 ist bevorzugt H, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl.

R^8 bedeutet Hal, NO_2 , CN, Z, $-(CH_2)_6$ -Ar, $COOR^1$, OR^1 , CF_3 , OCF_3 , SO_2R^1 , NHR^1 , $N(R^1)_2$, $NH-C(O)R^1$, $NHCOOR^1$ oder $C(O)R^1$, wobei Hal, Z, $-(CH_2)_6$ -Ar und R^1 eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben.

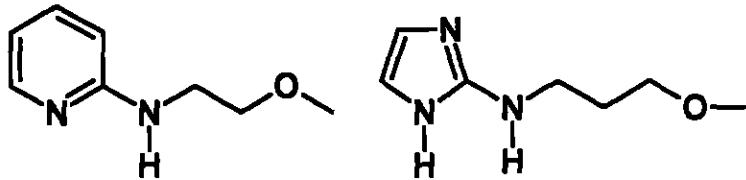
R^9 bedeutet CN oder NO_2 .

Bevorzugte Ausführungen für den Substituenten $R^3-(\text{CH}_2)_n\text{-A-(CH}_2)_m\text{-B-}$ sind

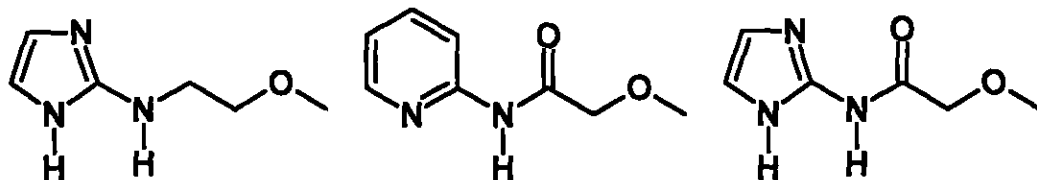
5



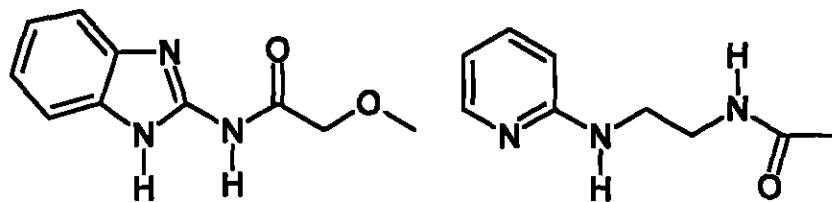
10



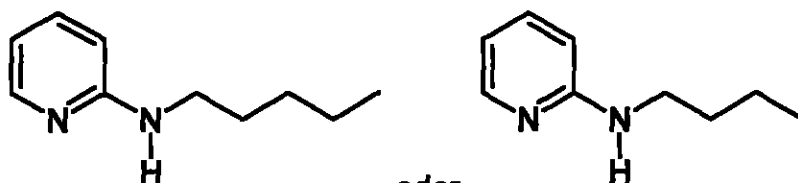
15



20



25



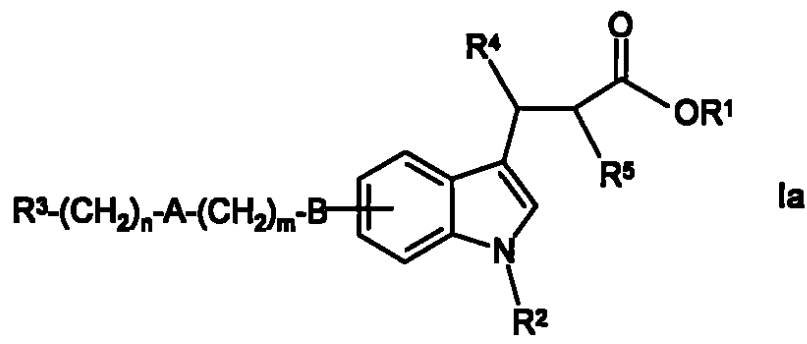
oder

Bevorzugt befindet sich der Substituent $R^3-(\text{CH}_2)_n\text{-A-(CH}_2)_m\text{-B-}$ in der 5- oder 6-Position des Indolrings, besonders bevorzugt in 6-Position.

30

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ii ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia X eine direkte Bindung bedeutet

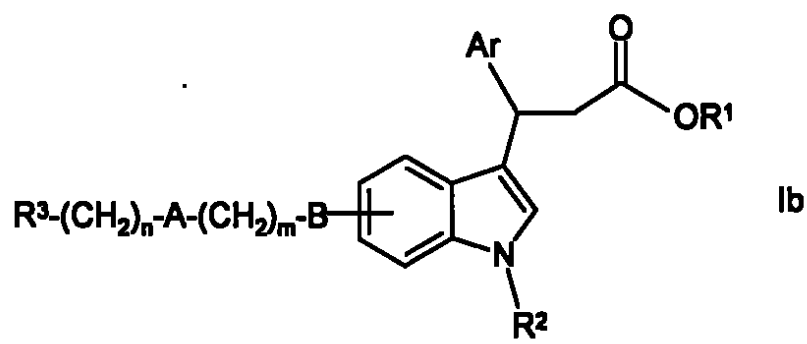


in Ib X eine direkte Bindung,

R² H,

R⁵ H und

R⁴ Ar bedeutet



in Ic X eine direkte Bindung,

R⁵ H und

R⁴ Ar oder Het,
bedeutet;

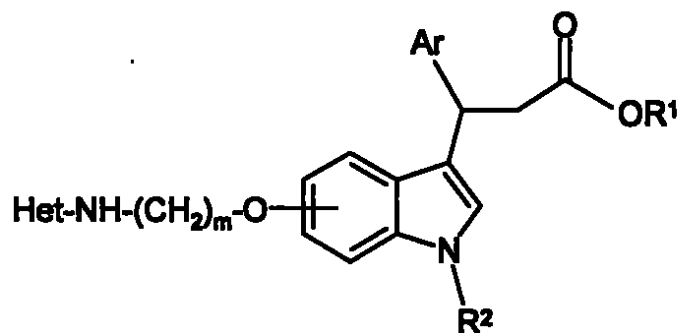
30

209

in Id X eine direkte Bindung,
R⁵ H,
B O,
A NH,
n 0,
m 3 oder 4,
R³ Het und
R⁴ Ar bedeutet

5

10



Id

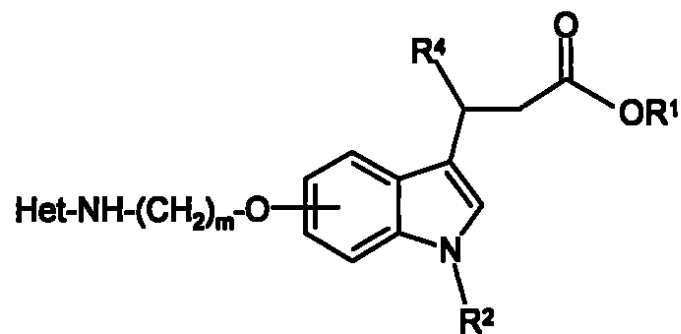
;

15

in le X eine direkte Bindung,
R⁵ H,
B O,
A NH,
n 0,
m 3 oder 4 und
R³ Het bedeutet

20

25



le

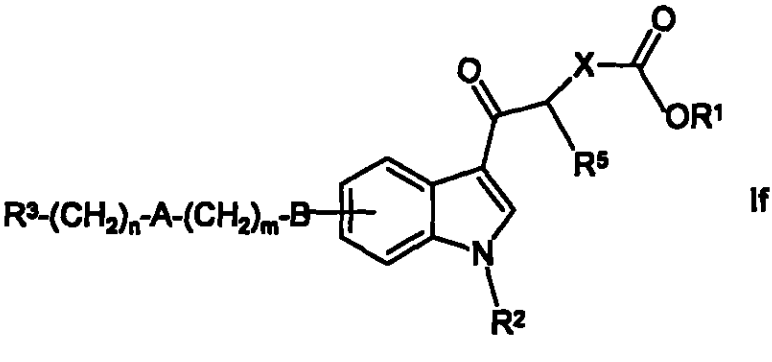
;

30

in If X unsubstituiertes oder durch Ar substituiertes Methylen,

R² H,
R⁵ H oder Ar und
R⁴ oxo bedeutet

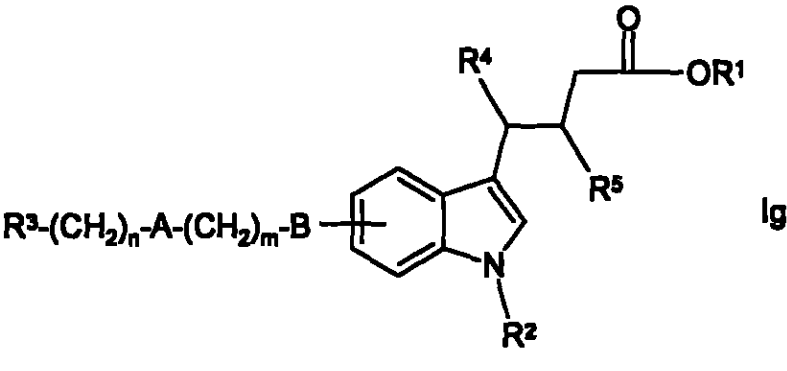
5



10

in lg X Methylen bedeutet,

15



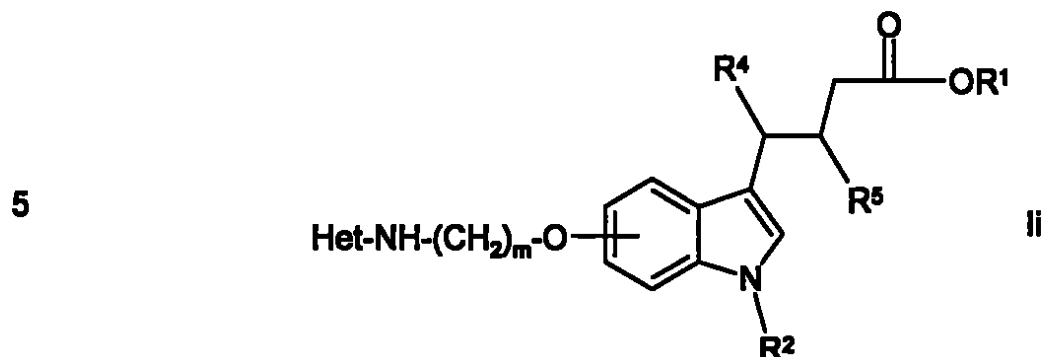
20

in lh X Methylen,
R⁴ H oder Ar,
R⁵ H oder Ar und
R² H bedeutet;

25

in li X Methylen,
R⁴ H oder Ar,
R⁵ H oder Ar,
B O,
A NH,
n 0,
m 3 oder 4
30 R³ Het und

R^2 H bedeutet



10 Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und auch die
Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich
bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den
Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie,
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter
15 Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und
geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht
näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

20 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden,
so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort
weiter zu den Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 umsetzt.

25 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem
man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate
durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden
Mittel in Freiheit setzt.

30 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind
solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder
mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende
geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, insbesondere

solche, die anstelle einer H-N-Gruppe eine SG¹-N-Gruppe tragen, worin SG¹ eine Aminoschutzgruppe bedeutet und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOSG² tragen, worin SG² eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden (vgl. dazu: T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York 1991 oder P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York, 1994, H. Kunz, H. Waldmann in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6 (Hrsg. B.M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, 1991, S. 631-701).

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren). Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Synthesesequenz) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren im weitesten Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy-carbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxy-

carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluy; Aryloxyalkanoyl wie Phenoxyacetyl; Alkoxy-carbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, Boc, 2-Iodethoxycarbonyl; Alkenyloxycarbonyl wie Allyloxycarbonyl (Aloc), Aralkyloxycarbonyl wie CBZ (synonym mit Z), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl (MOZ), 4-Nitro-benzyloxycarbonyl oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc); 2-(Phenylsulfonyl)ethoxycarbonyl; Trimethylsilylethoxycarbonyl (Teoc) oder Arylsulfonyl wie 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl (Mtr). Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind Boc, Fmoc und Aloc, ferner Z, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl-, Aroyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen, Alkyl-, Aryl- oder Aralkyl-silylgruppen oder O,O- oder O,S-Acetale. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Synthesesequenz wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Aralkylgruppen wie Benzyl, 4-Methoxybenzyl oder 2,4-Dimethoxybenzyl, Aroylgruppen wie Benzoyl oder p-Nitrobenzoyl, Acylgruppen wie Acetyl oder Pivaloyl, p-Toluolsulfonyl, Alkylgruppen wie Methyl oder tert.-Butyl, aber auch Allyl, Alkylsilylgruppen wie Trimethylsilyl (TMS); Triisopropylsilyl (TIPS), tert.-Butyldimethylsilyl (TBS) oder Triethylsilyl, Trimethylsilylethyl, Aralkylsilylgruppen wie tert.-Butyldiphenylsilyl (TBDPS), cyclische Acetale wie Isopropyliden-, Cyclopentyliden-, Cyclohexyliden-, Benzyliden-, p-Methoxybenzyliden- oder o,p-Dimethoxybenzylidenacetal, acyclische Acetale wie Tetrahydropyranyl

214

(Thp), Methoxymethyl (MOM), Methoxyethoxymethyl (MEM), Benzyloxymethyl (BOM) oder Methylthiomethyl (MTM). Besonders bevorzugte Hydroxyschutzgruppen sind Benzyl, Acetyl, tert.-Butyl oder TBS.

5

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten ist für die jeweils benutzte Schutzgruppe aus der Literatur bekannt (z.B. T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York 1991 oder P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York, 1994). Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

10

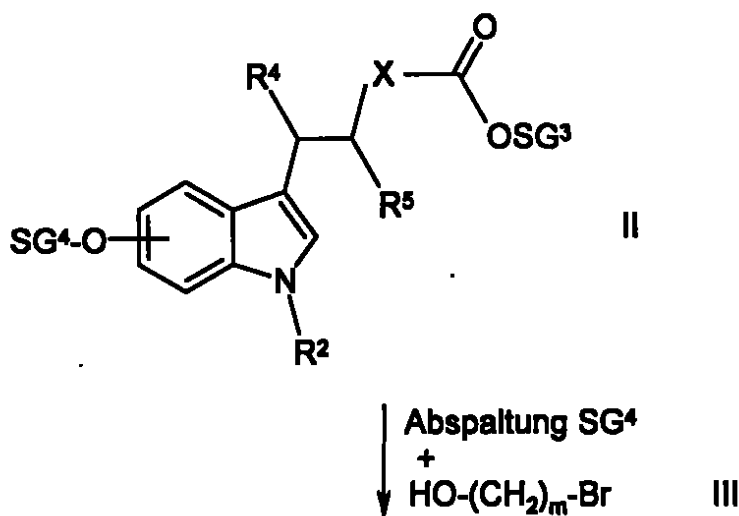
15

Verbindungen der Formel I, in denen $R^3 = \text{Het}$, $B = O$, $A = \text{NH}$ und $n = 0$ bedeutet, können vorzugsweise nach folgendem Reaktionsschema 1 erhalten werden. SG^3 oder SG^4 sind Hydroxyschutzgruppen, wie zuvor definiert. SG^5 ist eine Aminoschutzgruppe, wie zuvor beschrieben. Die in den Verbindungen II-VII genannten Reste X , R^1 , R^2 , R^4 und R^5 und die Variable m haben die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

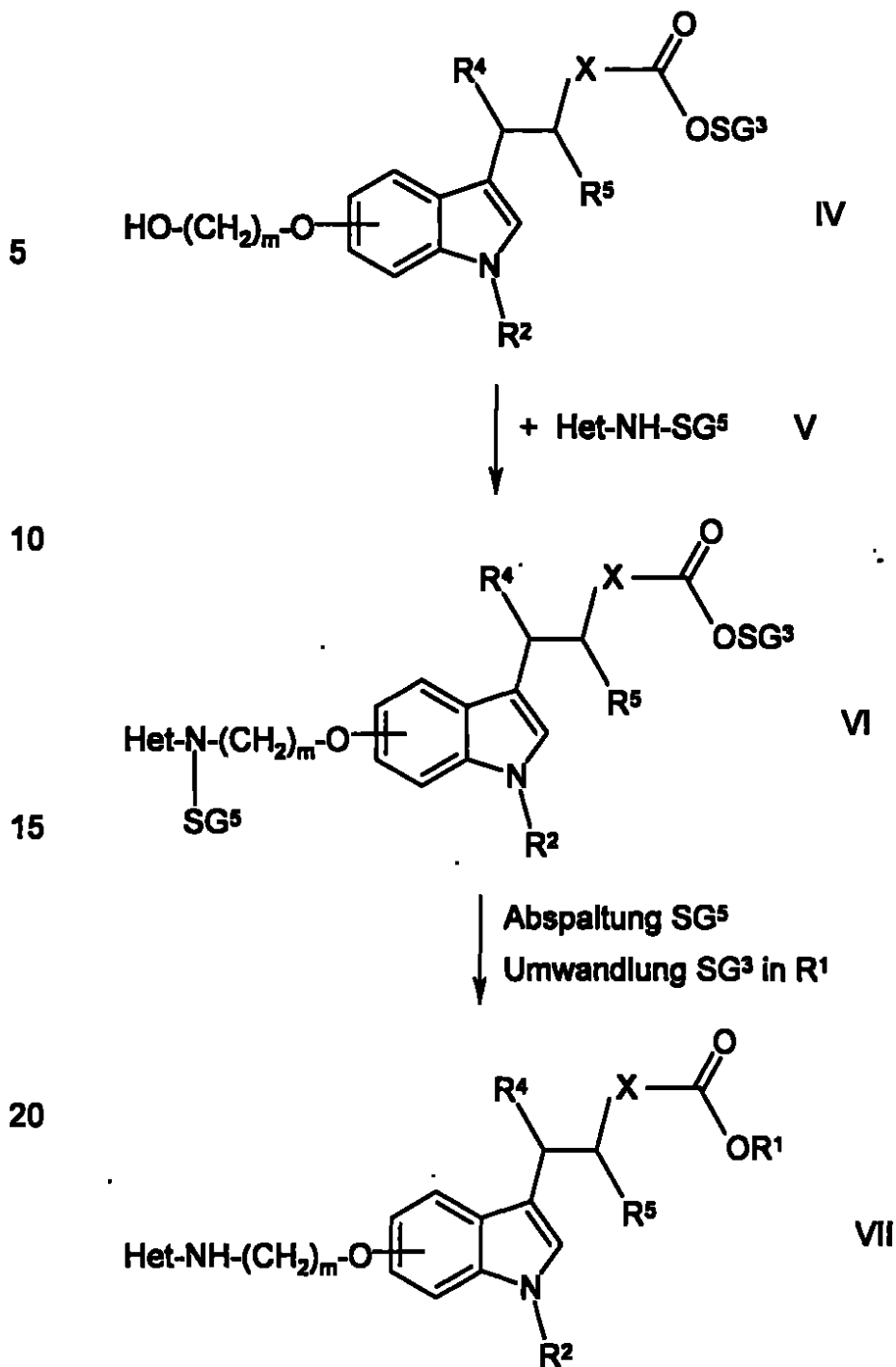
20

Reaktionsschema 1:

25



30

220
215

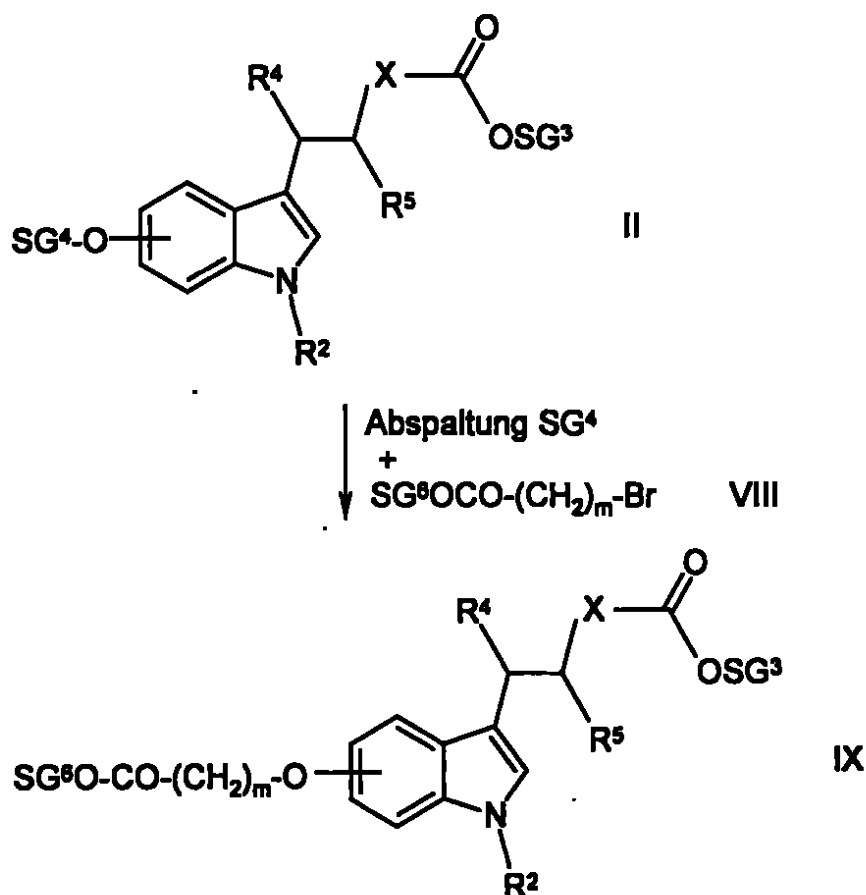
Nach Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe SG^4 der Verbindung der Formel II unter den entsprechenden bekannten Reaktionsbedingungen wird analog zu Reaktionsbedingungen von nucleophilen Substitutionen mit der Verbindung der Formel III umgesetzt. Unter den bekannten Reaktionsbedingungen für eine Mitsunobu Reaktion [Literatur: O.

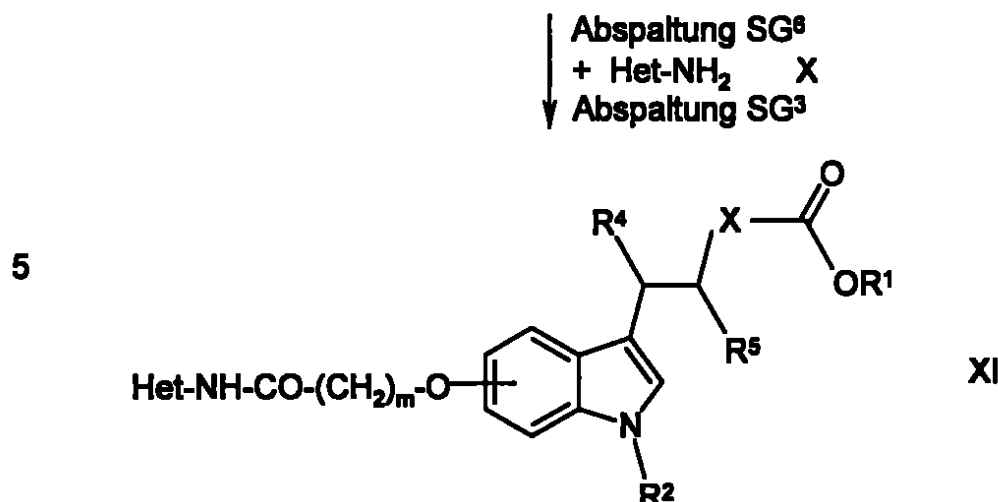
20x
216

Mitsunobu, Synthesis 1981, 1-28] wird im nachfolgenden Schritt mit einer Verbindung der Formel V umgesetzt und die Aminoschutzgruppe SG⁵ entsprechend deblockiert. Eine Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe SG³ führt zu einer freien Säure der Formel VII (R¹ = H). Gegebenenfalls wird die Hydroxyschutzgruppe SG³ in einen Substituenten R¹ umgewandelt.

Verbindungen der Formel I, in denen R³ = Het, B = O, A = NHCO und n = 0 bedeutet, können vorzugsweise nach folgendem Reaktionsschema 2 erhalten werden. SG³, SG⁴ oder SG⁶ sind Hydroxyschutzgruppen, wie zuvor definiert. Die in den Verbindungen II, VIII bis XI genannten Reste X, R¹, R², R⁴ und R⁵ und die Variable m haben die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Reaktionsschema 2:



222
217

10

Nach Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe SG⁴ der Verbindung der Formel II unter den entsprechenden bekannten Reaktionsbedingungen wird analog zu Reaktionsbedingungen von nucleophilen Substitutionen mit der Verbindung der Formel VIII umgesetzt. Nach Abspaltung der

15

Hydroxyschutzgruppe SG⁶ wird unter den bekannten Reaktionsbedingungen für peptidanalogue Kupplungen mit einer Verbindung der Formel X umgesetzt. Eine Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe SG³ führt zu einer freien Säure der Formel XI (R¹ = H). Gegebenenfalls wird die Hydroxyschutzgruppe SG³ in einen Substituenten R¹ umgewandelt.

20

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol,

25

n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie

30

Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff;

Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

- 5 Ferner ist es möglich, daß man einen Rest R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und/oder R^6 in einen anderen Rest R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und/oder R^6 umwandelt.

So ist es möglich, einen Ester der Formel I unter Standardbedingungen, z.B. NaOH in Dioxan/Wasser, 0-60°C, zu verseifen.

- 10 Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z.B. Pd/C.

- 15 Zur Herstellung eines Amidins der Formel I ($R^3 = -C(=NH)-NH_2$) kann man an ein Nitril der Formel I Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H_2S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH_3I , in den entsprechenden S-Alkylimidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH_3 zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das
- 20 Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

- 25 Die Umwandlung einer Aminogruppe in eine Guanidinogruppe erfolgt mit einem amidierenden Mittel, z.B. 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol (DPFN), das insbesondere in Form seines Nitrats eingesetzt wird. Man arbeitet zweckmäßig unter Zusatz einer Base wie Triethylamin oder Ethyl-diisopropylamin in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0
- 30 und 120°C, vorzugsweise zwischen 60 und 120°C.

201
219

5 Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°C.

10 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, schweflige Säure, Dithionsäure, 15 Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie z.B. Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder 20 mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Octansäure, Decansäure, Hexadecansäure, Octadecansäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, 25 Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Trimethoxybenzoessäure, Adamantancarbonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Glycolsäure, Embonsäure, Chlorphenoxyessigsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Prolin, Glyoxylsäure, Palmitinsäure, Parachlorphenoxyisobuttersäure, 30 Cyclohexancarbonsäure, Glucose-1-phosphat, Naphthalin-mono- und

220

disulfonsäuren oder Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

5 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall- oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden. Als Salze kommen ferner substituierte Ammoniumsalze, z.B. die Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropyl-ammoniumsalze, Monoethanol-, Diethanol- oder
10 Diisopropylammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Dibenzylethylendiammoniumsalze, weiterhin z.B. Salze mit Arginin oder Lysin.

Die Verbindungen der Formel I enthalten mindestens ein chirales Zentrum und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Isomeren getrennt werden.

Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als
20 Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L- Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie β -Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven
25 Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoyl-phenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.

Eine Diastereomerentrennung kann auch durch Standardreinigungsprozesse, wie z.B. Chromatographie oder fraktionierte Kristallisation
30 erfolgen.

Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

5

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate, die insbesondere auf nicht-chemischem Wege hergestellt werden. Hierbei können die

10 Verbindungen der Formel I zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

15 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, 20 Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung 25 Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen 30 können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-,

Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

5

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z.B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z.B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

10

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als Integrininhhibitoren bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen verwendet werden.

15

Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze finden auch Verwendung bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden, insbesondere bei Tumoren, Restenosen, diabetischer Retinopathie, makularer degenerativer Krankheit oder rheumatoider Arthritis.

20

25

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in WO 99/30713 und WO 94/12478 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen

30

zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man wäscht die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, gegebenenfalls mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel, durch präparative HPLC und/oder durch Kristallisation. Die gereinigten Verbindungen werden gegebenenfalls gefriergetrocknet.

HPLC: Eluent A = Wasser + 0.3% TFA, Eluent B = Acetonitril/Wasser + 0.3% TFA im Verhältnis 4:1. R_t bedeutet Retentionszeit. R_f bedeutet Retentionsfaktor.

Beispiel 1:

1. 5-[Phenyl-(6-O-benzyl-indol-3-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4,6-dion 2

5 g (22.4 mmol) 6-Benzyl-oxy-indol werden mit 2.26 ml (22.4 mmol) Benzaldehyd und 3.23 g (22.4 mmol) Meldrumsäure (2,2-Dimethyl-

[1,3]dioxan-4,6-dion) in 100 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und in Gegenwart von 129 mg (1.1 mmol) L-Prolin bei 30°C bis zur vollständigen Umsetzung gerührt (3 h, DC-Kontrolle). Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht diesen mit Ether aus. Nach gutem Trocknen wird das Rohprodukt 5-[Phenyl-(6-O-benzyl-indol-3-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4,6-dion ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 50:50→1:99 in 1 h mit A = Wasser + 0.3%TFA, B = Acetonitril/Wasser + 0.3% TFA 4:1) $R_t = 41.4$ min;
DC: Si-60, Toluol/Aceton 4:1, $R_f = 0.3$;
FAB-MS: $M+1 = 456$.

2. 3-Phenyl-3-(6-O-benzyl-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 3

5 g (11 mmol) 2 werden mit 300 mg Kupferpulver und 3 ml getrocknetem Ethanol in 30 ml wasserfreiem Pyridin vorgelegt und 3 h unter Rückfluß und Rühren gekocht (DC-Kontrolle). Anschließend filtriert man über Kieselgur, engt die Lösung ein und nimmt den Rückstand in Ethylacetat auf. Es wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3-Phenyl-3-(6-O-benzyl-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester, der durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/Aceton 20:1 als Eluent gereinigt wird.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 50:50→1:99 in 1 h wie oben) $R_t = 54$ min;
DC: Si-60, Toluol/Aceton 4:1, $R_f = 0.7$;
FAB-MS: $M+1 = 400$.

3. 3-Phenyl-3-(6-hydroxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 4

3.7 g (9.26 mmol) 3 werden in 60 ml Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur und Normaldruck 2.5 h in Gegenwart von 900 mg Palladium/10% auf Aktivkohle hydriert. Nach vollständiger Benzylspaltung filtriert man vom Katalysator ab, wäscht mit etwas Ethanol nach und engt die Lösung ein. Man erhält 3-Phenyl-3-(6-hydroxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) R_f = 40.3 min;

DC: Si-60, Toluol/Aceton 4:1, R_f = 0.2;

FAB-MS: $M+1$ = 310.

4. 3-Phenyl-3-[6-(3-hydroxy-propyloxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester
5

1.2 g (3.88 mmol) 4 werden mit 0.66 ml (7.6 mmol) 3-Brom-1-propanol und 2.1 g (15.2 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Aceton über Nacht unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen filtriert man vom unlöslichen Rückstand und engt das Filtrat ein. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Eluentengradient Toluol/Aceton 9:1→4:1) gereinigt werden. Man erhält 3-Phenyl-3-[6-(3-hydroxy-propyloxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) R_f = 42.4 min;

DC: Si-60, Toluol/Aceton 4:1, R_f = 0.1;

FAB-MS: $M+1$ = 368.

5. 3-Phenyl-3-(6-{3-[(pyridin-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-propyloxy}-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 6

30

In 7.5 ml wasserfreiem THF werden 500 mg (1.36 mmol) 5 und 550 mg (2.04 mmol) 2-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amino)-pyridin und 907 mg (2.72 mmol) Triphenylphosphin (polymergebunden) vorgelegt und dazu bei Raumtemperatur eine Lösung von 0.32 ml (2.04 mmol)

- 5 Azodicarbonsäurediethylester (Diethylazodicarboxylat, DEAD) in 7.5 ml THF innerhalb von 30 min zugetropft. Die DC-Kontrolle zeigt nach 1.5 h einen vollständigen Umsatz. Das Polymer wird abfiltriert, die Lösung mit etwas Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand lässt sich durch Chromatographie an Kieselgel (Eluentengradient Toluol/Aceton
- 10 20:1→4:1). Man erhält 3-Phenyl-3-(6-{3-[(pyridin-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-propyloxy}-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester.

- HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) $R_t = 56.1$ min;
- 15 DC: Si-80, Toluol/Aceton 4:1, $R_f = 0.5$;
- FAB-MS: $M+1 = 619$.

6. 3-Phenyl-3-{6-[(3-pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure-ethylester 7

- 20 275 mg (0.44 mmol) 6 werden mit 500 mg Zinkstaub, 0.5 ml Wasser und 0.5 ml Essigsäure in 5 ml THF bei Raumtemperatur 2.5 h gerührt. Nach vollständiger Reaktion filtriert man vom Zink ab, engt die Lösung ein und reinigt den Rückstand durch präparative HPLC an RP-18 (Eluentengradient
- 25 Wasser/Acetonitril 99:1→1:99). Man erhält 3-Phenyl-3-{6-[(3-pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure-ethylester Trifluoracetat.

- HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) $R_t = 42.8$ min;
- FAB-MS: $M+1 = 444$.

30

7. 3-Phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure 8

80 mg (0.18 mmol) 7 werden in 2 ml Dioxan gelöst und bei
5 Raumtemperatur über Nacht mit 0.9 ml 1 N NaOH (0.9 mmol) gerührt.
Nach vollständiger Esterspaltung neutralisiert man die Lösung mit etwas
Essigsäure. Man erhält 3-Phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-
indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC erhält man 3-Phenyl-3-
10 {6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;
Smp. 232° (Zers.).

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) $R_t = 34.7$ min;
FAB-MS: $M+1 = 416$.

15 Beispiel 2:

**1. 3-Phenyl-3-(6-{3-[(imidazol-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-
propyloxy}-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 9**

Entsprechend Beispiel 1.5 werden zu einer Lösung von 500 mg (1.36
20 mmol) 5, 527 mg (2.04 mmol)) und 2-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-
amino)-imidazol in 7.5 ml wasserfreiem THF 907 mg (2.72 mmol)
Triphenylphosphin (polymergebunden) zugegeben und anschließend bei
Raumtemperatur 0.32 ml (2.04 mmol) DEAD langsam zugetropft. Man rührt
die Lösung über Nacht, filtriert vom Polymer ab, wäscht die THF-Lösung
25 mit Wasser und engt nach dem Trocknen über $MgSO_4$ ein. Das Rohprodukt
wird durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält 3-Phenyl-3-(6-{3-
[(imidazol-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-propyloxy}-indol-3-yl)-
propionsäure-ethylester Trifluoracetat.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) $R_t = 47.5$ min

FAB-MS: $M+1 = 608$.

5 2. 3-Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-
propionsäure-ethylester 10

Entsprechend Beispiel 1.6 werden 185 mg (0.304 mmol) 9 mit 400 mg
Zinkstaub und 0.4 ml Essigsäure in 4 ml THF umgesetzt und aufgearbeitet.
Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC an RP-18. Man erhält 3-
10 Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure-
ethylester Trifluoracetat.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) $R_t = 40.9$ min;

FAB-MS: $M+1 = 433$.

15

3. 3-Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-
propionsäure 11

25 mg (0.058 mmol) 10 werden in 1 ml Dioxan mit 0.3 ml 1 N HCl (0.3
20 mmol) 36 h bei 70°C gerührt. Man erhält 3-Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-
amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC erhält
man 3-Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-
propionsäure Trifluoracetat.

25 HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) $R_t = 33.4$ min;

FAB-MS: $M+1 = 405$.

Beispiel 3:

Analog zu Beispiel 1 erhält man aus der Umsetzung von 6-Benzoyloxy-indol

30

mit 4-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

5

mit 3-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(3-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(3-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

10

mit 2-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(2-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(2-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

15

mit 4-Trifluormethyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

20

mit 4-Methoxy-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Methoxy-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Methoxy-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

25

mit 4-Ethoxy-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Ethoxy-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Ethoxy-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

30

230:
95

mit 4-Chlor-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Chlor-phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Chlor-phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

5

mit 4-Fluor-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Fluor-phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Fluor-phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

10

mit Pyridin-4-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-Pyridin-4-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Pyridin-4-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

15

mit Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

20

mit Naphthalin-1-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-Naphthalin-1-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Naphthalin-1-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat oder

25

mit Naphthalin-2-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

30

23) 23/8

3-Naphthalin-2-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Naphthalin-2-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat.

5 **Beispiel 4:**

Analog zu Beispiel 1 und Beispiel 2 erhält man aus der Umsetzung von 6-Benzyl-oxy-indol

mit 4-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

10 3-(4-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure

Nach präparativer HPLC: 3-(4-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

15 mit 3-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(3-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(3-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

20 mit 2-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(2-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(2-Methyl-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

25 mit 4-Trifluormethyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

30

mit 4-Methoxy-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Methoxy-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Methoxy-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

5

mit 4-Ethoxy-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Ethoxy-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Ethoxy-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

10

mit 4-Chlor-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Chlor-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Chlor-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

15

mit 4-Fluor-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-(4-Fluor-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Fluor-phenyl)-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

20

mit Pyridin-4-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-Pyridin-4-yl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Pyridin-4-yl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

25

mit Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

3-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-

30

Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat;

mit Naphthalin-1-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

- 5 3-Naphthalin-1-yl-3-{6-[3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Naphthalin-1-yl-3-{6-[3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat oder

mit Naphthalin-2-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz

- 10 3-Naphthalin-2-yl-3-{6-[3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Naphthalin-2-yl-3-{6-[3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat.

Beispiel 5:

- 15 1. 3-Phenyl-3-[6-(4-hydroxy-butyloxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester 12

Analog zu Beispiel 1.4 werden 1.2 g (3.88 mmol) 3-Phenyl-3-(6-hydroxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester mit 1.16 g (7.6 mmol) 4-Brom-1-butanol in Gegenwart von 2.1 g (15.2 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Aceton
20 umgesetzt. Man erhält 3-Phenyl-3-[6-(4-hydroxy-butyloxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h wie oben) R_t = 43.4 min;

DC: Si-60, Toluol/Aceton 4:1, R_f = 0.13;

- 25 FAB-MS: $M+1$ = 382.

2. 3-Phenyl-3-(6-{4-[(pyridin-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-butyloxy}-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 13

30

Die Umsetzung von 170 mg (0.45 mmol) 12 mit 178 mg (0.66 mmol) 2-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amino)-pyridin in Gegenwart von 293 mg (0.88 mmol) Triphenylphosphin (polymergebunden) und 0.103 ml (0.66 mmol) DEAD in 6 ml THF entsprechend Beispiel 1.5 liefert nach

5 Aufarbeitung und Chromatographie 3-Phenyl-3-(6-[4-[(pyridin-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-butyloxy]-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h wie oben) R_t = 57.4 min;
10 DC: Si-60, Toluol/Aceton 4:1, R_f = 0.47;
FAB-MS: $M+1$ = 633.

3. 3-Phenyl-3-(6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 14

15

Analog zu Beispiel 1.6 erhält man nach Troc-Spaltung mit Zink in Essigsäure/THF 3-Phenyl-3-(6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester.

20 HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h wie oben) R_t = 44.3 min;
FAB-MS: $M+1$ = 458.

4. 3-Phenyl-3-(6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl)-propionsäure 15

25

Analog zu Beispiel 1.7 erhält man nach basischer Ethylesterspaltung mit 1 N Natronlauge in Dioxan 3-Phenyl-3-(6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl)-propionsäure. Nach präparativer HPLC 3-Phenyl-3-(6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl)-propionsäure Trifluoracetat.

30

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h wie oben) $R_f = 36.1$ min;

FAB-MS: $M+1 = 430$.

5 **Beispiel 6:**

1. Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 5-Benzoyloxy-indol mit Benzaldehyd und Meldrumsäure und nachfolgender Synthesesequenz 3-Phenyl-3-{5-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure.

Nach präparativer HPLC: 3-Phenyl-3-{5-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat, Smp. 240° (Zers.).

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h wie oben) $R_f = 33.5$ min;

FAB-MS: $M+1 = 416$.

15 2. Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 5-Benzoyloxy-indol mit Benzaldehyd und Meldrumsäure und nachfolgender Synthesesequenz mit 4-Brom-1-butanol 3-Phenyl-3-{5-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Phenyl-3-{5-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat.

20 HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h wie oben) $R_f = 35.1$ min;

FAB-MS: $M+1 = 430$.

Beispiel 7:

25 1. 3-Phenyl-3-[6-(tert.butoxy-carbonylmethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester 18

Die analog zu Beispiel 1.1-1.3 hergestellte Verbindung 3-Phenyl-3-(6-hydroxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 4 (3.23 mmol) wird mit 0.94 ml (6.4 mmol) Bromessigsäure-tert.butylester und 1.8 g (13 mmol)

- Kaliumcarbonat in 20 ml Aceton bei 60°C über Nacht gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle Toluol/Aceton 4:1) wird vom Rückstand abfiltriert, die Lösung eingeeengt und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent Toluol/Aceton 9:1) gereinigt.
- 5 Man erhält 3-Phenyl-3-[6-(tert.butoxy-carbonylmethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester.

DC: Si-60, Toluol/Aceton 4:1, $R_f = 0.56$;

FAB-MS: $M+1 = 424$.

10



2. 3-Phenyl-3-(6-carboxymethoxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 19

15

1 g (2,36 mmol) 18 werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 2 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Anschließend engt man die Lösung ein und reinigt den Rückstand durch präparative HPLC an RP-18. Man erhält 3-Phenyl-3-(6-carboxymethoxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester Trifluoracetat.

Ausbeute: 320 mg (37% d. Th.) 19 als weißes, amorphes Pulver.

20



HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1 → 1:99 in 1 h) $R_t = 40.72$ min;

FAB-MS: $M+1 = 368$.

3. 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester 20

25

100 mg (0.27 mmol) 19 werden mit 51 mg (0.54 mmol) 2-Amino-pyridin in Gegenwart von 112 mg (0.35 mmol) TBTU (O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat), 11 mg (81 µmol) HOBt, (1-Hydroxy-benzotriazol Hydrat) und 90 µl (0.82 mmol) 4-Methylmorpholin in 5 ml DMF über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung gießt man die Reaktionslösung auf 100 ml Wasser und

30

extrahiert mit Ethylacetat. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester.

- 5 HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) R_t = 40.96 min;
FAB-MS: $M+1$ = 444.

4. 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-
propionsäure 21

10

Die Umsetzung von 50 mg (113 μ mol) 20 mit 0.15 ml 1-N NaOH in 1 ml Dioxan liefert bei Raumtemperatur nach 24 h 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure
15 Trifluoracetat.

FAB-MS: $M+1$ = 416.

Beispiel 8:

- 20 1. Analog zu Beispiel 7.3 wird 3-Phenyl-3-(6-carboxymethoxy-indol-3-yl)-
propionsäure-ethylester mit 2-Amino-benzimidazol umgesetzt. Man erhält
nach Esterverseifung unter den Bedingungen von Beispiel 7.4 3-Phenyl-3-
[6-(benzimidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure.
Nach präparativer HPLC: 3-Phenyl-3-[6-(benzimidazol-2-yl-
25 amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat.

FAB-MS: $M+1$ = 455.

- 30 2. Analog zu Beispiel 7.3 wird 3-Phenyl-3-(6-carboxymethoxy-indol-3-yl)-
propionsäure-ethylester mit 2-Amino-imidazol umgesetzt. Man erhält nach

Esterverseifung unter den Bedingungen von Beispiel 7.4 3-Phenyl-3-[6-(imidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Phenyl-3-[6-(imidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat.

5

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99:1→1:99 in 1 h) R_f = xxx min

FAB-MS: $M+1$ = 405.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

10

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

15

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

20

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

30

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

5

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

10

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

20

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

25

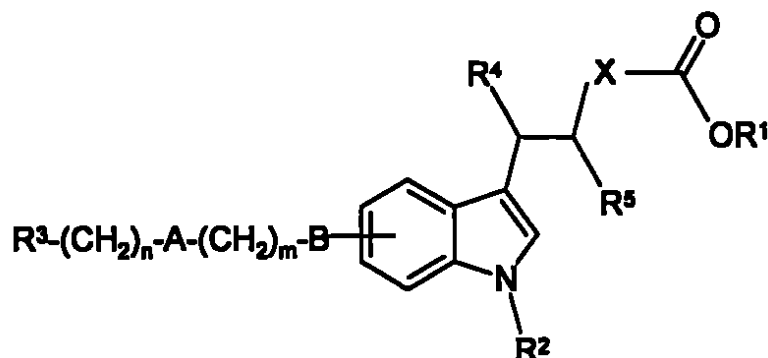
Beispiel I: Inhalations-Spray

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

30

Patentansprüche

1. Indol-3-yl-Derivate der Formel I



10
 worin

A und B jeweils unabhängig voneinander O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO oder eine direkte Bindung,

X unsubstituiertes oder durch R⁴ oder R⁵ monosubstituiertes Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen oder eine direkte Bindung,

15 R¹ H, Z oder -(CH₂)₀-Ar,

R² H, R⁷ oder -C(O)Z,

R³ NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶ oder Het¹,

20 R⁴ oder R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, oxo, R⁷, -(CH₂)₀-Ar, -C(O)-(CH₂)₀-Ar, -C(O)-(CH₂)₀-R⁷, -C(O)-(CH₂)₀-Het, Het, NHR⁶, NHA_r, NH-Het, OR⁷, OAr, OR⁶ oder O-Het,

R⁶ H, -C(O)R⁷, -C(O)-Ar, R⁷, COOR⁷, COO-(CH₂)₀-Ar, SO₂-Ar, SO₂R⁷ oder SO₂-Het,

25 R⁷ Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 1 bis 10 C-Atomen,

R⁸ Hal, NO₂, CN, Z, -(CH₂)₀-Ar, COOR¹, OR¹, CF₃, OCF₃, SO₂R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NH-C(O)R¹, NHCOOR¹ oder C(O)R¹,

R⁹ CN oder NO₂,

Z Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

30 Ar unsubstituiertes oder durch R⁸ substituiertes Aryl,

Hal F, Cl, Br oder I,

Het einen gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, wobei 1 oder 2 N- und/oder 1 oder 2 S- oder O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest ein- oder zweifach durch R⁶ substituiert sein kann,

5

Het¹ einen mono- oder bicyclischen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Hal, R⁷, OR⁷, CN, NHZ oder NO₂ substituiert sein kann,

n 0, 1 oder 2

m 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

o 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

10

15

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

a) 3-Phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure;

b) 3-Phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure;

20

c) 3-Phenyl-3-{6-[4-(pyridin-2-ylamino)-butoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure;

d) 3-Phenyl-3-{5-[4-(pyridin-2-ylamino)-butoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure;

e) 3-Phenyl-3-{5-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl}-propionsäure;

25

f) 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure;

g) 3-Phenyl-3-[6-(benzimidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure oder

30

h) 3-Phenyl-3-[6-(imidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

5 3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze oder Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,
10 oder

b) daß man einen Rest R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und/oder R^6 in einen anderen Rest R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und/oder R^6 umwandelt, indem man beispielsweise

- 15 i) eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,
ii) einen Ester verseift,
iii) eine Aminogruppe alkyliert oder acyliert,
iv) eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt,

20

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

25 4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als therapeutische Wirkstoffe.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Integrininhibitoren.

30

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Anwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.
- 5 7. Pharmazeutische Zubereitung gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate.
- 10 8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 15 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Entzündungen, rheumatischer Arthritis, makularer degenerativer Krankheit, diabetischer Retinopathie, Tumorerkrankungen, Osteoporose, Infektionen und Restenose nach Angioplastie.
- 20
- 25
- 30

245
1 250

TRADUCCION: Se traduce la carátula y la descripción anexas a una copia de la solicitud de patente alemana No. 100 06 139.7, escrita en alemán para el invento denominado Derivados de indol-3-ilo.

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(escudo)

**Certificación de prioridad sobre la presentación de una
solicitud de patente**

Expediente: 100 06 139.7

Fecha solicitud: 11 de febrero 2000

Solicitante/titular: Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE

Denominación: Derivados de indol-3-ilo

IPC: C 07 D, A 61 K

**Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los
documentos originales de esta solicitud de patente**

Munich, 27 de diciembre 2000

El Presidente de la Oficina Alemana de Marcas y Patentes

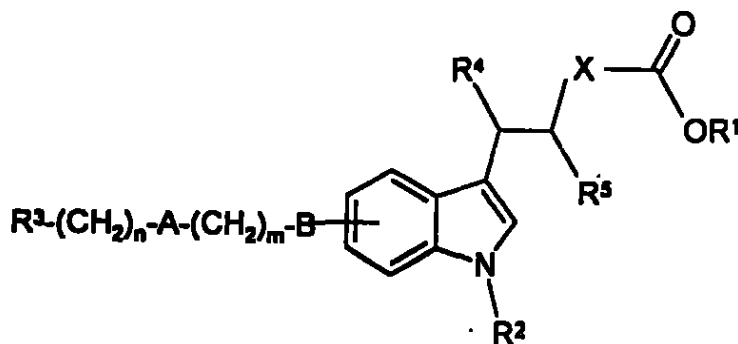
(E) Fdo.: firma ilegible

(Cinta y sello de oblea)

Oficina Alemana de Marcas y Patentes

Derivados de indol-3-ilo

La invención se refiere a derivados de indol-3-ilo de la fórmula I



donde

A y B independientemente entre si significan O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO o un enlace directo,

X significa alquileno insustituido o monosustituido con R⁴ o R⁵ con 1 a 2 átomos de C o un enlace directo,

R¹ significa H, Z o -(CH₂)₀-Ar,

R² significa H, R⁷ o -C(O)Z,

R³ significa NHR⁶, -NH⁶-C(=NH⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁹)-NHR⁶, -C(=NR⁹)-NHR⁶ o Het¹,

R⁴ o R⁵ independientemente entre si significan H, oxo, R⁷, -(CH₂)₀-Ar, -C(O)-(CH₂)₀-Ar, -C(O)-(CH₂)₀-R⁷, -C(O)-

$(CH_2)_0$ -Het, Het, NHR^6 , $NHAr$, NH -Het, OR^7 , OAr , OR^6 o O -Het

R^6 significa H, $-C(O)R^7$, $-C(O)-Ar$, R^7 , $COOR^7$, COO -
 $(CH_2)_0$ -Ar, SO_2R^7 o SO_2 -Het,

R^7 significa alquilo con 1 a 10 átomos de C o cicloalquilo con 1 a 10 átomos de C,

R^8 significa Hal, NO_2 , CN, Z, $-(CH_2)_0$ -Ar, $COOR^1$, OR^1 , CF_3 , OCF_3 , SO_2R^1 , NHR^1 , $N(R^1)_2$, $NH-C(O)R^1$, $NHCOOR^1$ o $C(O)R^1$,

R^9 significa CN o NO_2 ,

Z significa alquilo con 1 a 6 átomos de C,

Ar significa arilo insustituido o sustituido o una o varias veces con R^6 ,

Hal significa F, Cl, Br o I,

Het significa un resto mono- o bicíclico saturado, parcial o totalmente insaturado con 5 a 10 elementos del anillo, donde pueden estar presentes 1 o 2 átomos de N y/o 1 o átomos de S o O y el resto heterocíclico puede estar sustituido una o dos veces con R^8 ,

Het¹ significa un mono- o bicíclico heterociclo aromático con 1 a 4 átomos de N que puede estar

248
257

insustituido o sustituido una o dos veces con Hal,
R', OR', CN, NHZ o NO₂,

n significa 0, 1 o 2,

m significa 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

o significa 0, 1 o 2

así como sus sales y solvatos fisiológicamente compatibles.

Se conocen compuestos parcialmente similares por medio de la patente mundial WO 99/30713 o WO 94/12478.

La invención tenía por objeto hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en especial aquellos que se pudieran emplear para la preparación de medicamentos.

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas y buena tolerancia. Actúan ante todo como inhibidores de la integrina, inhibiendo especialmente las interacciones de los receptores de la integrina α_v , β_3 o β_5 con ligandos, como por ej. la unión de la vitronectina al receptor de la integrina. Las integrinas son glicoproteínas heterodímeras unidas a membrana que consisten de una subunidad α . y una subunidad menor β . Por medio de la combinación de diferentes

249
254

subunidades α y $\beta 3$ diferentes se determina la afinidad relativa y especificidad para una unión al ligando. Especial eficacia presentan los compuestos de acuerdo con la invención en el caso de las integrinas $\alpha_v\beta 1$, $\alpha_v\beta 3$, $\alpha_v\beta 5$, $\alpha IIb\beta 3$ y $\alpha_v\beta 8$, preferentemente de las integrinas $\alpha_v\beta 3$ y $\alpha_v\beta 5$ y de la $\alpha IIb\beta 3$. Los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente inhibidores potentes del receptor de la vitronectina $\alpha IIb\beta 3$ y/o $\alpha_v\beta 5$ y/o del receptor de fibrinógeno $\alpha IIb\beta 3$. Los compuestos de acuerdo con la invención son muy especialmente inhibidores del receptor de la vitronectina $\alpha IIb\beta 3$.

Es esencial para la actividad de los inhibidores de las integrinas la presencia de una función ácida en una distancia adecuada con respecto a un centro de base. Por medio de la adaptación del largo del espaciador (spacer) y del tipo de centro de base se puede regular la actividad y especificidad. Como templado central es adecuado el indol.

La integrina $\alpha IIb\beta 3$ se expresa sobre una serie de células, por ej. células endoteliales, células de la musculatura vascular lisa por ej. de la aorta, células para la

descomposición de la matriz ósea (osteoclastos) o células tumorales.

La acción de los compuestos de acuerdo con la invención se puede demostrar por ej. de acuerdo con el método que describen J. W. Smith et al. en J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271.

B. Felding-Habermann y D. A. Cheresh describen en Curr. Opin. Cell. Biol. 1993, 5, 864 la importancia de las integrinas como receptores de adhesión para los fenómenos y cuadros clínicos más variados, en especial en relación con el receptor de la vitronectina $\alpha_v\beta_3$.

P. C. Brooks, R. A. Clark y D. A. Cheresh describen en Science 1994, 264, 569-71 cómo el origen de la angiogénesis depende de la interacción entre integrinas vasculares y proteínas extracelulares de la matriz.

P. C. Brooks, A. M. Montgomery, M. Rosenfeld, R. A. Reisfeld, T. Hu, G. Klier y D. A. Cheresh describen en Cell 1994, 79, 1157-64 la posibilidad de inhibir esta interacción y por lo tanto de iniciar la apoptosis (muerte celular programada) de células vasculares angiogénicas por medio de un péptido cíclico. Allí se describen por ej. antagonistas de

25!
W

$\alpha_v\beta_3$ o anticuerpos contra $\alpha_v\beta_3$ que generan una reducción del tumor por iniciación de la apoptosis.

La demostración experimental de que los compuestos de acuerdo con la invención también impiden que las células vivas se adhieran sobre las correspondientes proteínas de la matriz y, por lo tanto, también impiden la adhesión de células tumorales a proteínas de la matriz, se puede llevar a cabo por medio de un test de adhesión de células, realizado en forma análoga al método de F. Mitjans et al., J. Cell Science 1995, 108, 2825-2838.

P.C. Brooks et al. describen en J. Clin. Invest. 1995, 96, 1815-1822 antagonistas de la integrina $\alpha_v\beta_3$ para la lucha contra el cáncer y para el tratamiento de enfermedades angiogénicas inducidas por tumores.

Los compuestos pueden inhibir la unión de proteinasas metálicas a integrinas e impedir de esa forma que las células puedan utilizar la actividad enzimática de la proteinasa. Un ejemplo se basa en la capacidad de inhibición de la unión de MMP-2- (matriz-metallo-proteinasa-2) al receptor de la vitronectina $\alpha_v\beta_3$ por medio de un ciclo-RGDpéptido, como se describe en P. C. Brooks et al., Cell 1996, 85, 683-693.

252
✓

Por es , los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención se pueden aplicar como sustancias activas de medicamentos, en especial para el tratamiento de enfermedades tumorales, de la osteoporosis, de enfermedades osteolíticas así como para inhibir la angiogénesis.

Los compuestos de la fórmula I que bloquean la interacción entre los receptores de la integrina y ligandos, como por ej. de fibrinógeno al receptor de fibrinógeno (glucoproteína IIb/ IIIa o α IIb3), impiden la diseminación de células tumorales mediante metástasis y por eso se pueden aplicar como sustancias con acción antimetastásica en cirugías, en las que se eliminan o atacan quirúrgicamente tumores. Esto se demuestra por medio de las siguientes observaciones:

La diseminación de células tumorales de un tumor local en el sistema vascular tiene lugar por medio de la formación de microagregados (microtrombos) por medio de la interacción de las células tumorales con plaquetas. Las células tumorales están protegidas dentro del microagregado y no son reconocidas por las células del sistema inmunológico.

Los microagregados se pueden fijar a las paredes de los vasos, con lo cual se facilita adicionalmente la penetración de las células tumorales en el tejido. Dado que la formación de los microtrombos es mediada por la unión de ligandos a los correspondientes receptores de las integrinas, se puede considerar que los correspondientes antagonistas son inhibidores efectivos de las metástasis.

Los compuestos de la fórmula I inhiben, además de la unión de fibrinógeno, fibronectina y del factor de Willebrand al receptor de fibrinógeno de las plaquetas, también la unión de otras proteínas adhesivas, como vitronectina, colágeno y laminina, a los correspondientes receptores sobre la superficie de diferentes tipos celulares. Evitan en especial la formación de trombos de plaquetas y por eso se pueden aplicar para el tratamiento de trombosis, apoplejía, infarto de miocardio, inflamaciones y arterioesclerosis.

La acción inhibidora de la agregación de los trombocitos se puede demostrar in vitro por medio del método de Born (Nature 1962, 4832, 927-929)

Los compuestos de la fórmula I se pueden aplicar como sustancias activas de medicamentos en la medicina humana y

veterinaria, en especial para la profilaxis y/o terapia de enfermedades del sistema circulatorio, trombosis, infarto del miocardio, arterioesclerosis, apoplejía, angina de pecho, enfermedades tumorales, como desarrollo de tumores o metástasis de tumores, enfermedades osteolíticas como osteoporosis, enfermedades angiogénicas patológicas como por ej. inflamaciones, enfermedades oftalmológicas, retinopatía diabética, degeneración macular, miopía, histoplasmosis ocular, restenosis, artritis reumática, osteoartritis, glaucoma rubeótico, colitis ulcerativa, Morbus Crohn, arterioesclerosis, psoriasis, restenosis después de angioplastia, esclerosis múltiple, infección viral, infección bacteriana, infección fúngica, en el fallo renal agudo y en la curación de heridas para apoyar el proceso de curación.

Los compuestos de la fórmula I se pueden aplicar como sustancias con acción antimicrobiana en cirugías, en las que se usan biomateriales, implantados, catéteres o marcapasos. Actúan como antisépticos. La eficacia de la actividad antimicrobiana se puede demostrar por medio del proceso descrito por P. Valentin-Weigund et al. en Infection and Immunity 1988, 2851-2855.

255
208

10

La medida para la asimilación de una sustancia activa de medicamento en un organismo es su biodisponibilidad.

Cuando la sustancia activa del medicamento se administra al organismo por vía intravenosa en forma de una solución para inyección, entonces su biodisponibilidad absoluta, o sea la proporción de fármaco que pasa en forma inalterada a la sangre sistémica, es decir, al sistema circulatorio grande, es del 100%.

En la administración oral de una sustancia activa terapéutica la sustancia activa se presenta en general como sólido en la formulación y, por eso, es necesario que se disuelva primero, para que pueda superar las barreras de entrada, por ej. el tracto gastrointestinal, la mucosa oral, las membranas nasales o la piel, especialmente el estrato córneo, y pueda ser absorbida por el cuerpo. Datos sobre la farmacocinética, o sea la biodisponibilidad se pueden obtener análogamente al método de J. Shaffer et al., J. Pharm. Sciences, 1999, 88, 313-318.

Una finalidad de la invención son los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales y/o

solvatos fisiológicamente compatibles como sustancias activas terapéuticas.

Una finalidad de la invención son por lo tanto los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales y/o solvatos fisiológicamente compatibles como inhibidores de la integrina αv .

Otra finalidad de la invención son los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales y/o solvatos fisiológicamente compatibles como antagonistas de la GPIIb/IIIa.

Una finalidad de la invención son los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales y/o solvatos fisiológicamente compatibles para la aplicación en la lucha contra enfermedades.

Los compuestos de la fórmula I poseen por lo menos un centro quiral y por eso se pueden presentar en varias formas estereoisoméricas. Todas estas formas (por ej. las formas D y L) y sus mezclas (por ej. las formas DL) están incluidas dentro de la fórmula.

En los compuestos de acuerdo con la invención según reivindicación 1 también están incluidos los llamados derivados prodroga "prodrug", o sea compuestos de la fórmula I derivados con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos que se desdoblan rápidamente en el organismo para dar los compuestos activos de acuerdo con la invención.

Además, es posible que los grupos amino libres o grupos hidroxí libres como sustituyentes de los compuestos de la fórmula I estén provistos de los correspondientes grupos protectores.

Por solvatos de los compuestos de la fórmula I se entienden adiciones de moléculas de disolventes inertes a los compuestos de la fórmula I que se forman en base a sus atracción recíproca. Solvatos son por ej. los mono- o dihidratos o compuestos de adición con alcoholes, como por ej. metanol o etanol.

Una finalidad de la invención son los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos según reivindicación 1 así como un procedimiento para la preparación de los compuestos

258
13

de la fórmula I así como sus sales y solvatos, caracterizado porque

a) se libera un compuesto de la fórmula I de uno de sus derivados funcionales por medio del tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis,

o

b) se convierte un resto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y/o R^6 en otro resto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y/o R^6 ,

i) convirtiendo por ej. Un grupo amino en un grupo guanidino por reacción con un agente de amidación,

ii) saponificando un éster,

iii) alquilando o acilando un grupo amino,

iv) convirtiendo un grupo ciano en un grupo amidino, y/o convirtiendo una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

En las fórmulas anteriores Z significa alquilo y es lineal o ramificado y tiene 1 a 6, preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C. Z significa preferentemente metilo, también etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o ter-butilo, además, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2- 2,3- o 3,3-

dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.

De especial preferencia Z es metilo o etilo.

Alquilo con 1 a 10 átomos de C puede ser lineal o ramificado y presenta preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C. Alquilo con 1 a 10 átomos de C significa de preferencia metilo, además, también etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o ter-butilo, además, también n-pentilo, 1- 2- o 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo o n-decilo.

Alquilenos con 1 a 2 átomos de C significa metileno o etileno, donde por lo menos un enlace C-H del alquileno puede estar sustituido con un enlace C-R4 o C-R5.

Ar significa arilo insustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁸, donde arilo significa fenilo, naftilo, antrilo o bifenilo. Preferentemente Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo insustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁸. De especial preferencia Ar significa fenilo o bifenil-4-ilo insustituido o sustituido una o varias veces con Ar significa por eso preferentemente fenilo, o-, m- o p-

metilfenilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter-butilfenilo, o-, m- o p-ter-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo-, o-, m- o p-trifluormetoxifenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o p-carboxifenilo, además,, preferiblemente, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dihidroxifenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetoxifenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, 3-fluor-4-trifluorometilfenilo, 4-fluor-2-hidroxifenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-cloro-3,6-difluorfenilo, 3-ciano-4-dimetilamino-2-fluorofenilo o bifenil-4-ilo, naftalin-1-ilo, naftalin-2-ilo o 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-metil-naftalin-1-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-o 8-etil-naftalin-1-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cloro - naftalin-1-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-fluor-naftalin-1-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-bromo-naftalin-1-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-hidroxi-naftalin-1-ilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-metil-naftalin-2-ilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-etil-naftalin-2-ilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cloro-

naftalin-2-ilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-fluor-naftalin-2-ilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-bromo-naftalin-2-ilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-hidroxi-naftalin-2-ilo.

Muy especialmente Ar representa fenilo.

C(O)Z significa alcanoilo y es preferentemente formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo o hexanoilo.

C(O)-Ar significa aroilo, donde Ar tiene los significados mencionados anteriormente. De especial preferencia es benzoilo.

COO- (CH₂)₀-Ar significa arilalquiloxicarbonilo, donde - (CH₂)₀-Ar tiene uno de los significados indicados a continuación. De especial preferencia significa benciloxicarbonilo.

Cicloalquilo con 3 a 10 átomos de C significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Cicloalquilo significa también terpenos mono- o bicíclicos, preferentemente p-mentano, mentol, pinano, bornano o alcanfor, donde está incluida cada

forma estereoisomérica conocida o adamantilo. Para alcanfor significa tanto L-alcanfor como D-alcanfor.

$-(CH_2)_o-Ar$ significa de preferencia Ar para $o = 0$ o bencilo, feniletilo o naftilmetilo para $o = 1$ o 2. De especial preferencia $-(CH_2)_o-Ar$ es bencilo, para $o = 1$ o Ar, para $o = 0$.

Hal significa F, Cl, Br o I, de especial preferencia F, Cl o Br.

Het representa preferentemente 2- o 3-furilo sustituido o insustituido, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 3- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-4-o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además, preferiblemente, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-2H-tiopiranilo, 2-, 3- o 4-2H-tiopiranilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo, 2-, 3-, 4-,

5-, 6- o 7-benzotienilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-1H-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 3-,4-,5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7- benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 1-2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-,6-,7- o 8-isoquinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-carbazolilo, 1-,2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, 3-, 4-, 5-,6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo. Los restos heterociclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados. O sea que Het también puede significar 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o-3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -3-pirrolilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o-4-piridilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o-4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1,2,3,6-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 1-, 2-, 3- o 4-

azepanilo, 2-, 3- o 4-morfolino, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4-o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidrol, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolinilo.

Het¹ es preferentemente 1-, 2- o 3-pirrolilo sustituido o insustituido, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además,, preferiblemente, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-1H-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazo00000 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolino, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-quinoxali-nilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo sustituidos o insustituidos. Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados. O sea Het¹ también significar 2,3-dihidr-1, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirroli-dinilo, tetrahidro-1-, -2- o -3-pirrolilo,

tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-1H-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,5-dihidro-imidazol-4-on-2- o -5-ilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1,2,3,6-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 1-, 2-, 3- o 4-azepanilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, 4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolinilo.

Los anillos heterocíclicos mencionados pueden estar una o dos veces sustituidos con =O o NHZ.

Het¹ representa muy especialmente 2-piridil, 3-benzimidazolilo o 2-imidazolilo.

A y B son independientemente entre sí O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO o un enlace directo, donde R⁷ tiene uno de los significados indicados a continuación. De especial preferencia A significa NH, CONH, NHCO o un enlace directo,

muy especialmente NH. De especial preferencia B significa O, CONH o un enlace directo, muy especialmente B significa O.

X significa alquileno con 1 a 2 átomos de (7 insustituido o monosustituido con R^4 o R^5 , donde R^4 o R^5 tiene uno de los significados descritos más adelante, o un enlace directo. De especial preferencia X significa un enlace o metileno sustituido con fenilo. De muy especial preferencia X significa un enlace directo.

m significa 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. De especial preferencia m es 1, 2, 3 o 4. De muy especial preferencia m es 3 o 4.

n significa 0, 1 o 2. De especial preferencia n es 0.

R^1 significa H, Z o $(CH_2)_0-Ar$, donde Z, o y $(CH_2)_0-Ar$ tienen uno de los significados mencionados anteriormente. R^1 significa preferentemente H.

R^2 significa H, R^7 o $-C(O)Z$, donde R^7 tiene uno de los significados mencionados anteriormente y donde Z tiene uno de los significados mencionados anteriormente. R^2 significa preferente H, metilo o acetilo. De preferencia muy especial R^2 significa H.

26720
22

R^3 significa NHR^6 , $-NR^6-C(=NR^6)-NHR^6$, $-C(=NH^6)-NHR^6$, $-NR^6-C(=NR^6)-NHR^6$, $-C(=NR^6)-NHR^6$, o Het^1 , donde R^6 tiene uno de los significados mencionados anteriormente y Het^1 tiene uno de los significados mencionados anteriormente. R^4 significa preferentemente amino, guanidino, $NHBoc$, $-C(=N-Boc)-NHBoc$, $-NH-C(=N-Boc)-NHBoc$, $-NBoc-C(=N-Boc)-NH_2$, donde Boc significa ter-butiloxycarbonilo, o 1H-imidazol-2-ilo, 3,5-dihidroimidazol-4-on-2-ilo, piridin-2-ilo o 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo. Especialmente preferido para R^3 es 1-H-imidazol-2-ilo o piridin-2-ilo.

R^4 y R^5 significan independientemente entre sí H, oxo, R^7 , $-(CH_2)_0-Ar$, $-C(O)-(CH_2)_0-Ar$, $-C(O)-(CH_2)_0-R^7$, $-C(O)-(CH_2)_0-Het$, Het , NHR^6 , $NHar$, $NH-Het$, $CONH-R^7$, $CONH-(CH_2)_0-Ar$, $CONH-(CH_2)_0-Het$, OR^7 , Oar , OR^6 o $O-Het$, donde Ar y Het tienen los significados mencionados anteriormente y R^6 y R^7 tienen uno de los significados que se mencionan más adelante.

$-C(O)-(CH_2)_0-Ar$ significa preferentemente fenilcarbonilo, bencilcarbonilo o feniletilcarbonilo.

En $-C(O)-(CH_2)_0-R^7$ R^7 tiene uno de los significados indicados a continuación. $-C(O)-(CH_2)_0-R^7$ significa acetilo, propionilo,

butanoilo, ciclohexilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo o ciclohexiletilcarbonilo.

En $-C(O)-(CH_2)_0-Het$, Het tiene uno de los significados mencionados anteriormente. Preferentemente $-C(O)-(CH_2)_0-Het$ significa piridin-4-il-carbonilo, piridin-4-il-metil-carbonilo o piridin-4-il-etil-carbonilo.

Preferentemente R^4 y R^5 independientes entre sí son H, oxo, fenilo, 4-metilfenilo, feniloxycarbonilamino, benzamido, benzensulfonamido, fenilamino, piridin-4-ilo, benzotiadiazol-4-ilo, naftalin-1-ylo o naftalin-2-ilo. Muy especialmente es R^4 fenilo. Muy especialmente es R^5 H.

R^6 es preferentemente H, $-C(O)R^7$, $-C(O)-Ar$, R^7 , $COOR^7$, $COO-(CH_2)_0-Ar$, SO_2-Ar , SO_2R^7 , o SO_2-Het , donde Ar y Het tienen uno de los significados mencionados anteriormente y R^7 significa alquilo con 1 a 10 átomos de C o cicloalquilo con 3 a 10 átomos de C. R^6 tiene preferentemente el significado de H, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, ter-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo.

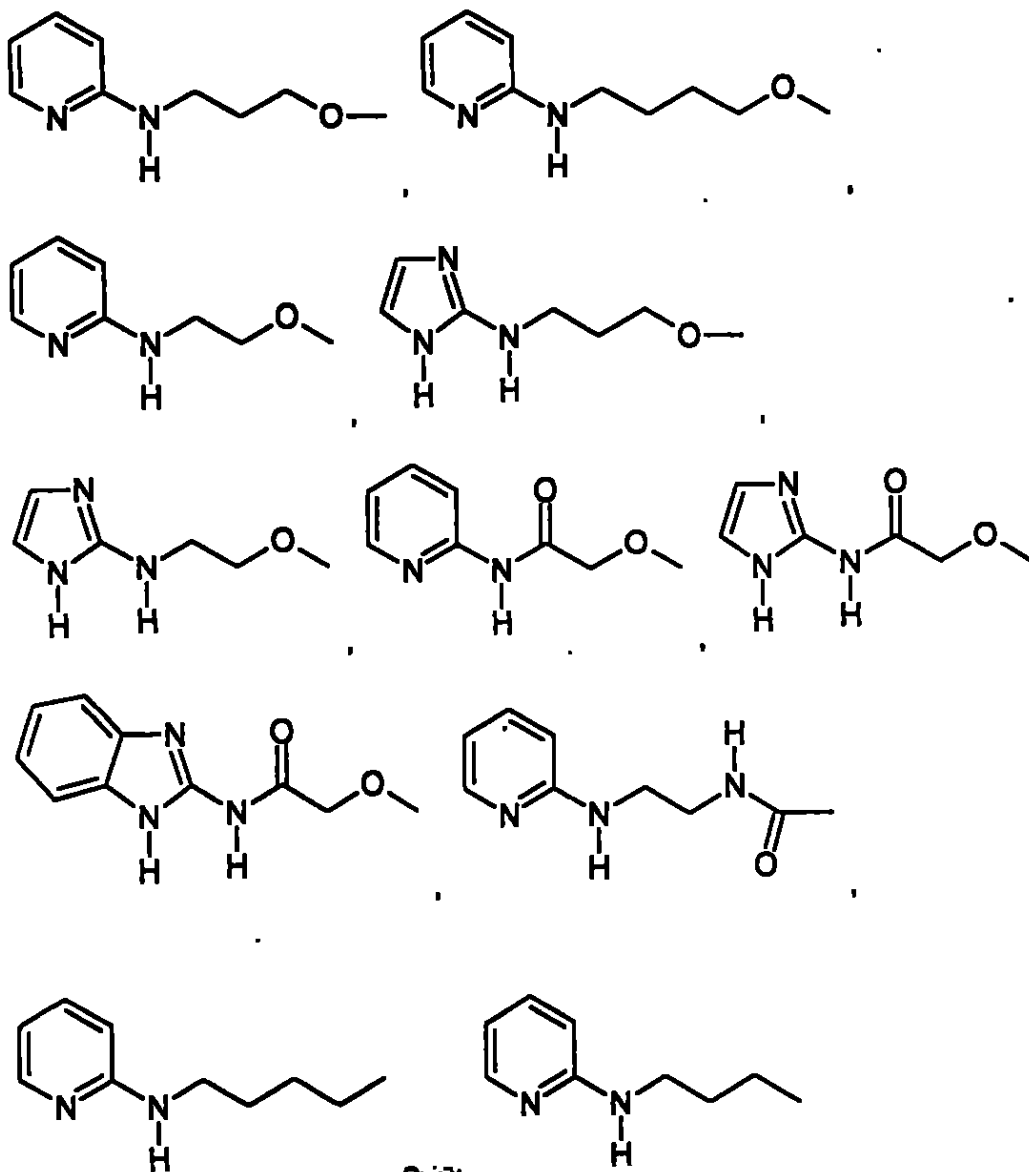
R^8 significa Hal, NO_2 , CN, Z, $-(CH_2)_0-AR$, $COOR^1$, OR^1 , CF_3 , OCF_3 , SO_2R^1 , NHR^1 , $N(R^1)_2$, $NH-C(O)R^1$, $NHCOOR^1$ o $C(O)R^1$, donde Hal, Z, -

269
274

$(CH_2)_6-AR$ y R^1 , tienen los significados indicados anteriormente.

R^2 significa CN o NO_2 .

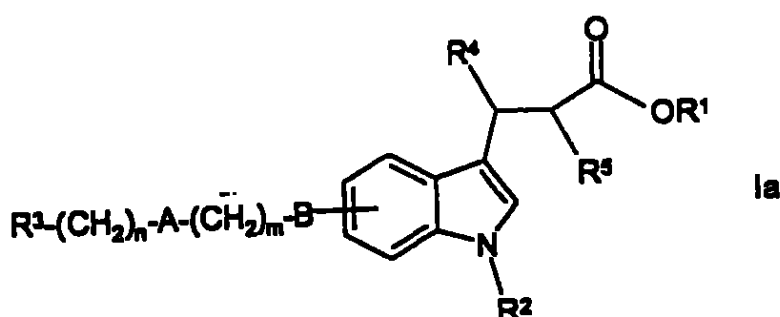
Son ejecuciones preferidas para el sustituyente $R^3-(CH_2)_n-A-$
 $(CH_2)_n-B-$:



Preferentemente se encuentra el sustituyente $R^3-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-B-$ en la posición 5 o 6 del anillo indol, muy especialmente en posición 6.

Por lo tanto, una finalidad de la invención son especialmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales por lo menos uno de los restos mencionados tiene uno de los significados preferidos antes mencionados. Algunos grupos preferidos de compuestos se pueden expresar por medio de las siguientes fórmulas parciales Ia a Ii que equivalen a la fórmula I y donde los restos no detallados tienen el significado indicado en la fórmula I, pero donde, sin embargo,

en Ia X significa un enlace directo



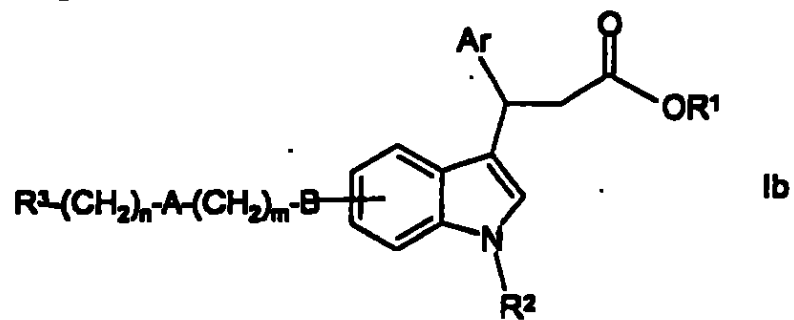
26 271

en Ib X significa un enlace directo

R² H

R⁵ H y

R⁴ Ar



en Ic X significa un enlace directo

R⁵ H y

R⁴ Ar o Het

en Id X significa un enlace directo

R⁵ H

B O

A NH

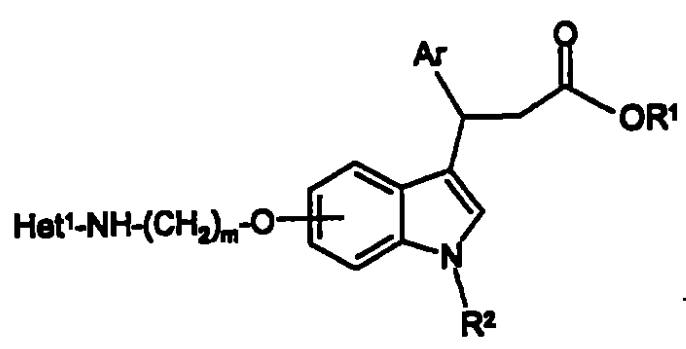
n 0

m 3 o 4

R³ Het y

R⁴ Ar

27
272



Id

en Ie X significa un enlace directo

R³ H

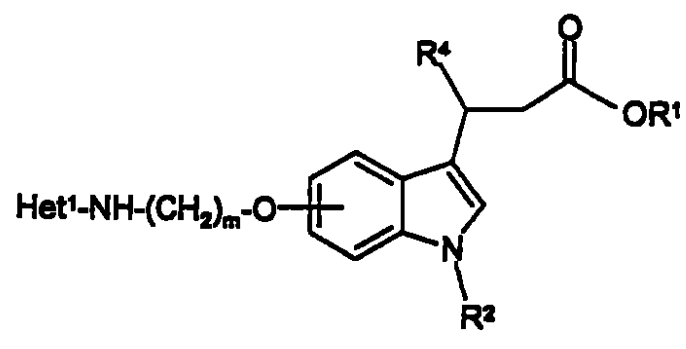
B O

A NH

n O

m 3 o 4

R³ Het



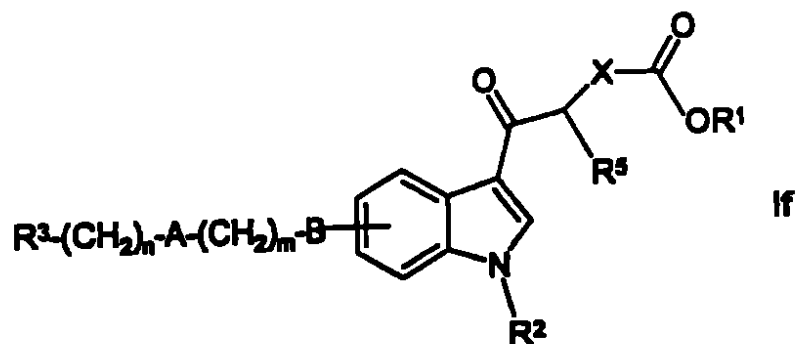
Ie

en If X significa metileno insustituido o sustituido con Ar

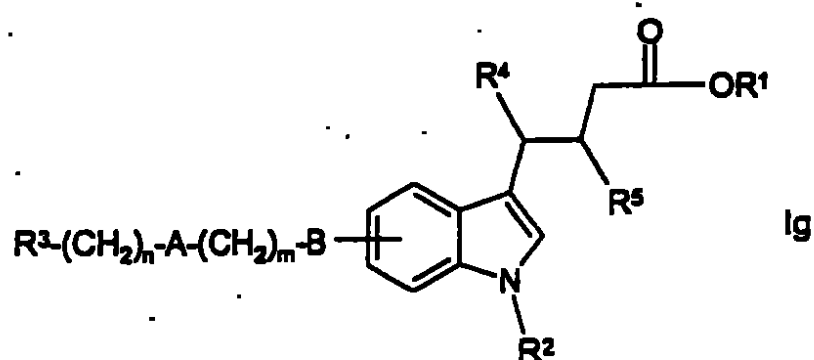
R² H

R⁵ H o Ar

R⁴ oxo



en Ig X significa metileno



en Ih X significa metileno

R⁴ H o Ar

R⁵ H o Ar y

R² H

en Ii X significa metileno

R⁴ H o Ar

R⁵ H o Ar

B O

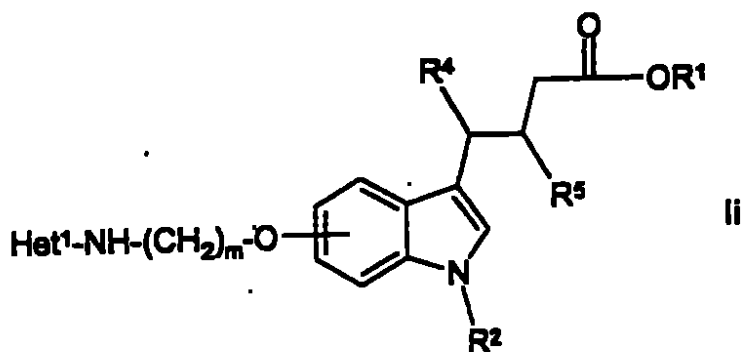
A NH

n 0

m 3 o 4

R³ Het y

R² H



Los compuestos de la fórmula I según reivindicación 1 y también las sustancias iniciales para su preparación se preparan de acuerdo con métodos en sí conocidos, como se describen en la literatura (por ej. en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg--Thieme-Verlag, Stuttgart), y bajo las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones

275 200

30

mencionadas. También se pueden aplicar variantes en sí conocidas que aquí no se mencionan con mayor detalle.

Las sustancias iniciales se pueden formar in situ, si se desea, de tal manera que no se aíslan de la mezcla de reacción, sino que se hacen reaccionar inmediatamente para obtener los compuestos de la fórmula I según reivindicación

Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener preferentemente liberando los compuestos de la fórmula I de uno de sus derivados funcionales por medio del tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis.

Sustancias iniciales preferidas para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellas que por lo demás corresponden a la fórmula I, pero que en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxí libres contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxí, de preferencia aquellos que portan en lugar de un grupo H-N un grupo SG¹-N, donde SG¹ significa un grupo amino protector y/o aquellos que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxí porta un grupo hidroxí protector, por ej., los que corresponden a la fórmula I, pero que en lugar

276
288

de un grupo -COOH portan un grupo -COOSG^2 , donde SG^2 significa un grupo protector hidroxil.

En la molécula de la sustancia inicial también pueden estar presentes varios grupos amino y/o hidroxil protegidos, iguales o diferentes. En el caso que los grupos protectores presentes sean diferentes entre sí, en muchos casos se pueden desdoblar selectivamente (comparar al respecto T.W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Ed., Wiley, Nueva York 1991 o P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart-Nueva York, 1994, H. Kunz, H. Waldmann en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6 (Ed. por B. M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, 1991, pág. 631-701)

El término "grupo protector amino" es de conocimiento general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) a un grupo amino de reacciones químicas. Son típicos de tales grupos especialmente los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo insustituídos o sustituidos. Dado que los grupos amino protectores se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de síntesis), su tipo y tamaño no son críticos; sin embargo, se

277-2
280

22

prefieren aquellos con 1-20 átomos de C. El término "grupo acilo" deberá interpretarse en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Comprende los grupos acilo derivados de los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como especialmente grupos alcoxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, ariloxycarbonilo y especialmente grupos aralcoxycarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanilo como feniloxiacetilo; alcoxycarbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC, 2-iodoetoxycarbonilo; alqueniloxycarbonilo como aliloxycarbonilo (Aloc), aralquiloxycarbonilo como CBZ (sinónimo de Z), 4-metoxibenciboxycarbonilo (MOZ), 4-nitro-benciboxycarbonilo o 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc); 2-(fenilsulfonil) etoxycarbonilo; trimetilsililetoxycarbonilo (Teoc) o arilsulfonilo como 4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonilo (Mtr). Son grupos amino protectores Boc, Fmoc y Aloc, además Z, bencilo y acetilo.

278
203

25

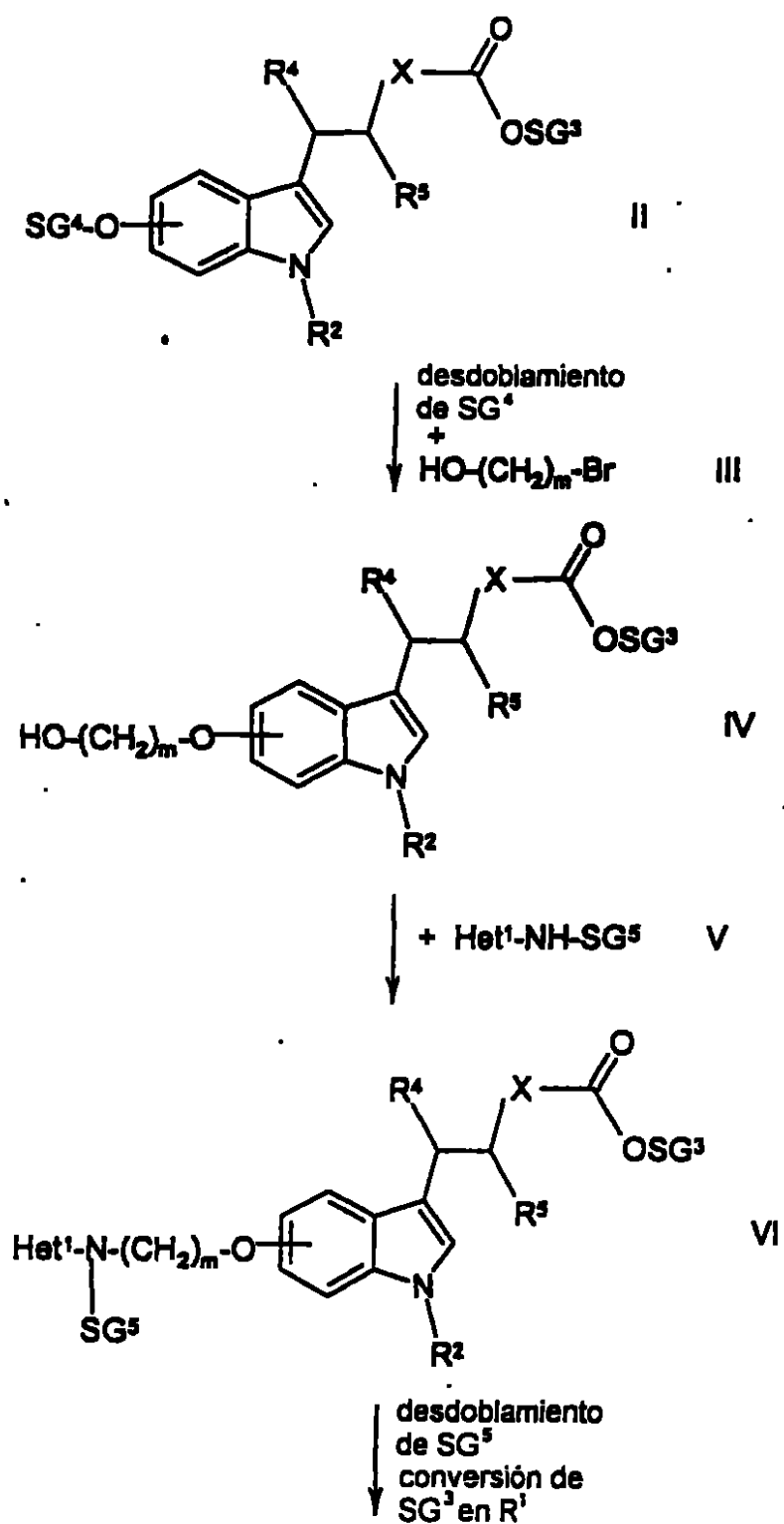
También el término "grupo protector hidroxí" es de conocimiento general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxí de reacciones químicas. Son típicos para tales grupos los grupos arilo, aralquilo, aroilo o acilo insustituídos o sustituidos mencionados anteriormente, además también los grupos alquilo, grupos alquil-, aril- o aralquil-sililo o O,O- o O,S-acetales. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores hidroxí no son críticos, dado que se vuelven a eliminar después de la reacción química o secuencia de síntesis deseada; se prefieren los grupos con 1 a 20 átomos de C, en especial con 1 a 10 átomos de C. Son ejemplos de grupos protectores hidroxí entre otros los grupos aralquilo, como bencilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, grupos aroilo como benzoilo o p-nitrobenzoilo, grupos acilo como acetilo o pivaloilo, p-toluensulfonilo, grupos alquilo como metilo o ter-butilo, pero también alilo, grupos alquilsililo como trimetilsililo (TMS), triisopropilsililo (TIPS), tert.-butildimetilsililo (TBS) o trietilsililo, trimetilsililetilo, grupos aralquilsililo como ter.butildifenilsililo (TBDPS), acetales cíclicos como isopropilideno, ciclopentilideno, benzilideno-, p-metoxibenzilideno u o,p-dimetoxibenzilidenacetal, acetales acíclicos como

tetrahidropiraniilo (Thp), metoximetilo (MOM), metoxietoximetilo (MEM). benziloximetilo (BOM) o metiltiommetilo (MTM). Son grupos protectores especialmente preferidos benzilo, acetilo, tert.butilo o TBS.

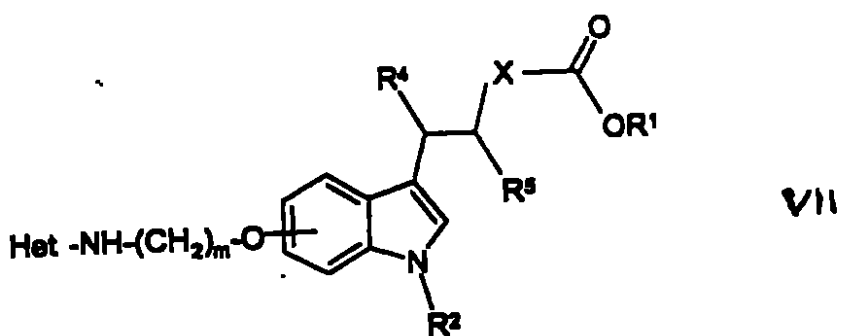
La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se conoce de la literatura para cada grupo protector usado (por ej., T.W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 2. Ed., Wiley, Nueva York 1991 o P. J. Kocienski, Protecting Groups, 1. Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart-Nueva York, 1994). También se pueden utilizar variantes en sí conocidas que aquí no se mencionan en forma detallada.

Los compuestos de la fórmula I, en los cuales $R^3 = \text{Het}$, $B = O$, $A = \text{NH}$ y $n = 0$ se pueden obtener preferentemente según el siguiente esquema de reacción 1. SG^3 o SG^4 son grupos protectores hidroxilo, como ya fueron definidos. SG^5 es un grupo protector amino, como ya se describió. Los restos X, R^1 , R^2 , R^4 y R^5 y la variable m mencionados en los compuestos II-VII tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

Esquema de reacción 1



251
286



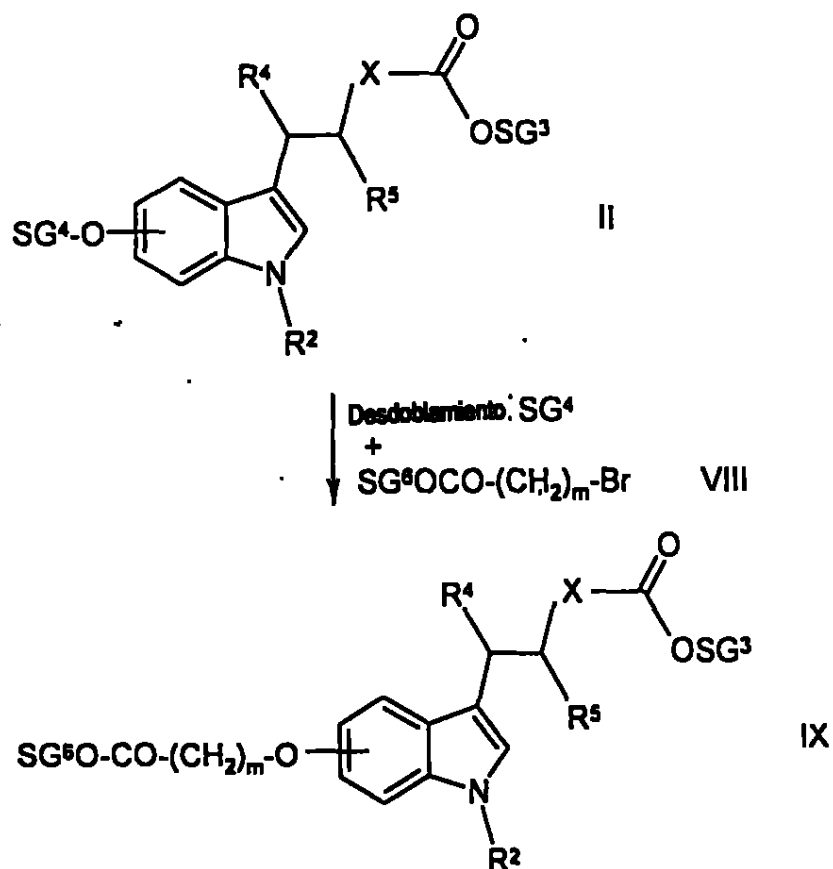
Después del desdoblamiento del grupo protector hidroxí SG⁴ del compuesto de la fórmula II bajo las correspondientes condiciones de reacción conocidas se hace reaccionar bajo condiciones de reacción análogas a las sustituciones nucleófilas con el compuesto de la fórmula III. Bajo las condiciones de reacción conocidas para una reacción de Mitsunobu [Literatura: O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1-28] se hace reaccionar en el siguiente paso de la reacción con un compuesto de la fórmula V y se desbloquea en la forma correspondiente el grupo protector amino SG⁵. Un desdoblamiento del grupo protector hidroxí SG³ lleva a un ácido libre de la fórmula VII (R¹=H) Eventualmente se convierte el grupo protector hidroxí SG³ en un sustituyente R¹.

Los compuestos de la fórmula I, en los cuales R³ = Het, B = O, A = NHCO y n = 0 se pueden obtener mediante el siguiente

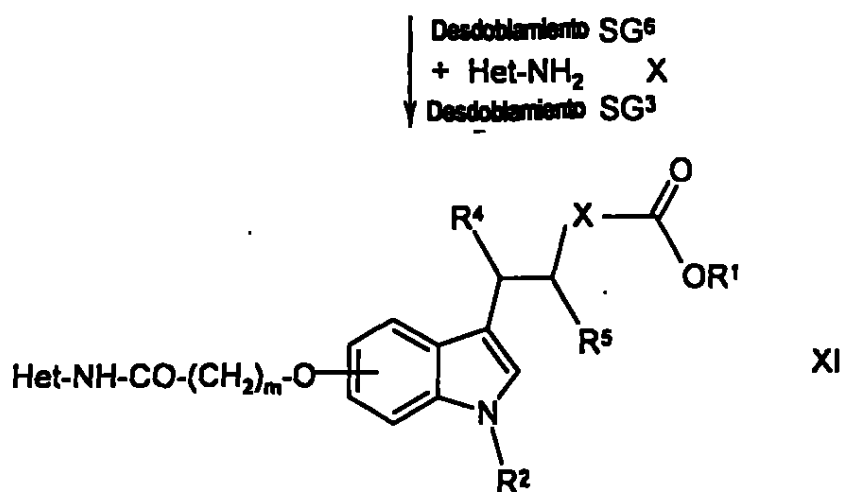
282
31 28

esquema de reacción 2. SG^3 , SG^4 o SG^6 son grupos protectores hidroxil, como los ya definidos. Los radicales X , R^1 , R^2 , R^4 y R^5 mencionados en los compuestos II, VIII a XI, y la variable m , tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

Esquema de reacción 2



283
283



Después del desdoblamiento del grupo protector hidroxí SG⁴ del compuesto de la fórmula II bajo las correspondientes condiciones de reacción conocidas se hace reaccionar análogamente a las condiciones de reacción de sustituciones nucleófilas con el compuesto de la fórmula VIII. Después del desdoblamiento del grupo protector hidroxí SG⁶ se hace reaccionar bajo las condiciones de reacción conocidas para acoplamientos análogos a péptidos con un compuesto de la fórmula X. Un desdoblamiento del grupo protector hidroxí SG³ lleva a un ácido libre de la fórmula XI (R¹=H). Eventualmente se convierte el grupo protector hidroxí SG³ en un sustituyente R¹.

Como disolventes inertes se pueden considerar, por ej. hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1, 2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres como etilenglicolmonometil- o monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicol-dimetiléter (diglimes); cetonas tales como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DME); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono, ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

Además, también es posible convertir un resto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y/o R^6 en otro resto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y/o R^6 . Así es posible saponificar un éster de la fórmula I bajo condiciones estándar, por ej. NaOH en dioxano/agua a 0-60°C. La conversión de un grupo ciano en un grupo amidino se realiza mediante reacción con por ej. hidroxilamina y

285.8
6

subsiguiente reducción de la N-hidroxiamidina con hidrógeno en presencia de un catalizador, por ej. Pd/C.

Para preparar una amidina de la fórmula I ($R^3 = -C(=NH)-NH_2$) se puede adicionar amoníaco a un nitrilo de la fórmula I. La adición se lleva a cabo en la forma conocida, preferentemente en varias etapas, a) primero se convierte el nitrilo con H_2S en una tioamida, la cual con un agente de alquilación, por ej. CH_3I , se convierte en el correspondiente S-alquilimidotioéster, el que a su vez reacciona con NH_3 para dar amidina, b) luego se convierte el nitrilo con un alcohol, por ej. etanol en presencia de HCl , en el correspondiente imidoéster y éste se trata con amoníaco, o c) se hace reaccionar el nitrilo con bis(trimetilsilil)-amida de litio y a continuación se hidroliza el producto.

La conversión de un grupo amino en un grupo guanidino se lleva a cabo con un agente de amidación, por ej. 1-amino-3,5-dimetilpirazol (DPFN) que se aplica especialmente en forma de su nitrato. Se trabaja convenientemente bajo agregado de una base como trietilamina o etildiisopropilamina en un disolvente inerte o en una mezcla de disolventes inertes, como por ej. agua/dioxano a temperaturas entre 0 y $120^\circ C$.

Además, se pueden acilar los grupos amino libres en la forma usual con un cloruro o anhídrido de ácido o se pueden alquilar con un halogenuro de alquilo insustituido o sustituido, convenientemente en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas entre -60 y $+30^{\circ}\text{C}$.

Una base de la fórmula I se puede convertir con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido, por ej. mediante reacción de cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte como etanol y subsiguiente evaporación. Para esta reacción entran en consideración especialmente ácidos que proporcionan sales fisiológicamente compatibles. Así es posible usar ácidos inorgánicos, por ej. ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, hidrácidos como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos como ácido ortofosfórico, ácido sulfamínico, también ácidos orgánicos, en especial ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, de una o varias bases, por ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexánico, ácido octánico, ácido decánico, ácido hexadecánico, ácido octadecánico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido

pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácidometan- o etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido trimetoxibenbzoico, ácido adamantancarboxílico, ácido p-toluensulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido asparagínico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido palmítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexancarboxílico, glucosa-1-fosfato, ácidos naftalen-mono- y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico. Sales con ácidos fisiológicamente compatibles, por ej. picratos, se pueden usar para el aislamiento y/o purificación de los compuestos de la fórmula I. Por otro lado se pueden convertir los compuestos de la fórmula I con bases (por ej. hidróxido o carbonato de sodio o de potasio) en las correspondientes sales de metales especialmente de metales alcalinos, alcalinotérreos o en las correspondientes sales de amonio. Como sales entran en consideración también sales de amonio, por ej. las sales de dimetil-, dietil- o diisopropilamonio, monoetanol, dietanol o diisopropilamoníaco, sales de ciclohexil- o de dicitclohexilamonio, sales de dibenciletilendiamonio, también, por ej. sales con arginina o lisina.

Los compuestos de la fórmula I contienen por lo menos un centro quiral y por eso se pueden presentar en forma racémica u ópticamente activa. Los racematos obtenidos se pueden separar mecánica o químicamente en los isómeros por medio de métodos en sí conocidos. Preferentemente de la mezcla racémica se forman diastereómeros por medio de la reacción con un agente de separación ópticamente activo. Como agentes de separación son adecuados por ej. ácidos ópticamente activos, como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diferentes ácidos canforsulfónicos ópticamente activos como ácido β -canforsulfónico. También es ventajosa una separación de los enantiómeros por medio de una columna llena de un agente de separación ópticamente activo (por ej. dinitrobenzoil-fenilglicina); como eluyente es adecuada por ej. una mezcla de hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ej. en una relación de volúmenes de 82:15:3.

Una separación de diastereómeros también se puede llevar a cabo con procesos de purificación estándar, como por ej. cromatografía o cristalización fraccionada.

Naturalmente también es posible obtener compuestos de la fórmula I ópticamente activos de acuerdo con los métodos

descritos anteriormente, si se emplean las sustancias iniciales que ya son ópticamente activas.

También son una finalidad de la invención las preparaciones que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o una de sus sales o solvatos fisiológicamente compatibles que se preparan especialmente por la vía no-química. Los compuestos de la fórmula I se pueden llevar a la forma de dosificación adecuada junto con por lo menos una sustancia portadora o auxiliar sólida, líquida y/o semilíquida y eventualmente en combinación con una o varias sustancias auxiliares adicionales.

Estas preparaciones se pueden aplicar como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. En calidad de sustancias portadoras entran en consideración sustancias orgánicas e inorgánicas que sean apropiadas para la aplicación enteral (por ej. oral), parenteral o tópica y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ej. agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerina, gelatina, hidratos de carbono como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación oral sirven especialmente comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, polvos, granulados, jarabes,

jugos o gotas, para la aplicación rectal supositorios, para la aplicación parenteral soluciones, preferentemente soluciones oleosas o acuosas, además, suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación tópica, pomadas, cremas o talcos. Los nuevos compuestos también se pueden usar liofilizados y los liofilizados obtenidos se pueden usar por ej. para la preparación de preparados para inyecciones. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o pueden contener sustancias auxiliares como agentes deslizantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para influir sobre la presión osmótica, sustancias buffer, colorantes, saborizantes y/o varias otras sustancias activas, por ej. una o varias vitaminas.

Para la aplicación como spray para inhalación se pueden emplear sprays que contienen a la sustancia activa ya sea disuelta o suspendida en un gas impelente o mezcla de gases impelentes (por ej. CO₂ o hidrocarburos fluorados y dorados) . En este caso resulta conveniente emplear a la sustancia activa en forma micronizada, pudiéndose agregar uno o varios disolventes fisiológicamente compatibles adicionales, por ej. etanol. Las soluciones de inhalación se pueden administrar con los inhaladores convencionales.

29/10/88
20/10/88

Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente compatibles se pueden aplicar como inhibidores de la integrina en la lucha contra enfermedades, en especial trombosis, infarto de miocardio, enfermedades cardíacas coronarias, tumores, osteoporosis, inflamaciones e infecciones.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente compatibles también se pueden aplicar en procesos patológicos que se generan y propagan debido a una angiogénesis, especialmente en tumores, restenosis, retinopatía diabética, enfermedad degenerativa macular o artritis reumatoidea.

Las sustancias de acuerdo con la invención se administran en general en forma análoga a otros péptidos conocidos que se encuentran en el mercado, especialmente en forma análoga a los compuestos descritos en las patentes mundiales WC 99/30713 y WC/94/12478, preferentemente en dosificaciones que oscilan aproximadamente entre 0,05 y 500 mg, en especial entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria oscila preferentemente entre aprox. 0,01 y 2 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la dosis especial para cada paciente depende de los factores más variados, por

ejemplo de la eficacia del compuesto especial aplicado, de la edad, del peso corporal, del estado general de salud, del sexo, de la alimentación, del momento y la vía de aplicación del medicamento, de la velocidad de eliminación, de la combinación de medicamentos y de la gravedad de cada enfermedad a la que va dirigida la terapia. Se prefiere la aplicación parenteral.

Todas las temperaturas mencionadas anteriormente y que se mencionarán a continuación son en °C. En los siguientes ejemplos "tratamiento usual" significa: Se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaHCC_3 , eventualmente con agua y una solución saturada de NaCl , se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice por medio de una HPLC preparativa y/o mediante cristalización. Los compuestos purificados se secan eventualmente por congelación.

HPLC: eluyente A = agua + 0,3% de TFA, eluyente B = acetonitrilo/agua + 0,3% de TFA en una relación de 4:1. R_t significa tiempo de retención. R_f significa factor de retención.

293.00
#8

Ejemplo 1:

1. 5-[fenil-(6-O-bencil-indol-3-il)-metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona 2

Se disuelven 5 g (22,4 mmol) de 6-benciloxi-indol con 2,26 ml (22,4 mmol) de benzaldehído y 3,23 g (22,4 mmol) de ácido según Meldrum (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona) en 100 ml de acetonitrilo anhidro y se agita en presencia de 129 mg (1,1 mmol) de L-prolina a 30°C hasta que se completa la reacción (3 h, control con DC) Se deja enfriar a temperatura ambiente, se aspira el precipitado formado y éste se lava con éter. Después de secar bien se sigue haciendo reaccionar el producto crudo 5-[fenil-(6-O-bencil-indol-3-il)-metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona sin ninguna purificación adicional.

HPLC: (RP-18, gradiente A/E 50:50 --> 1:99 en 1 h con A = agua + 0.3 % TFA, B acetonitrilo/agua + 0,3% TFA 4:1) R_t = 41,1 min; DC: Si-60, tolueno/acetona 4:1, R_f = 0,3;

FAB-MS: (M+1) = 456

2. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-O-bencil--indol-3-il)-propiónico 3

294
18°

Se preparan 5 g (11 mmol) de 2 con 300 mg de polvo de cobre y 3 ml de etanol en 30 ml de piridina anhidra y se hierve durante 3 h bajo reflujo y agitación (control de DC). A continuación se filtra sobre kieselgur, se concentra la solución y se absorbe el residuo en acetato de etilo. Se somete al tratamiento usual. Se obtiene el éster etílico de ácido 3-fenil-3- (6-O-bencil-indol-3-il)-propiónico que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con tolueno/acetona 20:1 como eluyente.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 50:50 --> 1:99 en 1 h como anterior) R_t = 54 mm; DC: Si-60, tolueno/acetona 4:1, R_f = 0,7;

FAB-MS: (M+1) = 400

3. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-hidroxil-indol-3-il)-propiónico 4

Se disuelven 3,7 g (9,26 mmol) de 3 en 60 ml de etanol y se hidrogena a temperatura ambiente y bajo presión normal durante 2,5 h en presencia de 900 mg de paladio/10% sobre carbón activado. Después del desdoblamiento completo de bencilo se separa del catalizador por filtración, se lava posteriormente con algo de etanol y se concentra la solución.

295
50
P. 9

Se obtiene el éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-hidroxi-indol-3-il) -propiónico.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 40,3$

minutos; DC: Si-60, tolueno/acetona 4:1, $R_f = 0,2$;

FAB-MS: $(M+1) = 310$

4. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-[6-(3-hidroxi-propiloxi)-indol-3-il]-propiónico 5

Se hierven bajo reflujo durante la noche 1,2 g (3,88 mmol) de 4 con 0,66 ml (7,6 mmol) de 3-bromo-1-propanol y 2,1 g (15,2 mmol) de carbonato de potasio en 30 ml de acetona. Después de enfriar se filtra el residuo insoluble y se concentra el filtrado. El producto crudo se puede purificar mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: tolueno/acetona 9:1 --> 4:1). Se obtiene el éster etílico de ácido 3-fenil-3-[6-(3-hidroxi-propiloxi)-indol-3-il]-propiónico.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 42,4$ min; DC: Si-60, tolueno/acetona 4:1, $R_f = 0,1$;

FAB-MS: $(M+1) = 368$

29.6.1
ST 28.4

5. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-(3-[(piridin-2-il)-(2,2,2,-tricloroetoxicarbonil)-amino]-propiloxi)-indol-3-il) -propiónico 6

En 7,5 ml de THF anhidro se colocan 500 mg (1,36 mmol) de 5 y 550 mg (2,04 mmol) de 2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-piridina y 907 mg (2,72 mmol) de trifenilfosfina (unida a polímero) y a esta mezcla se agrega bajo goteo y a temperatura ambiente una solución de 0,32 ml (2,04 mmol) de éster dietílico de ácido azodicarboxílico (dietilazocarboxilato, DEAD) en 7,5 ml de THF en el transcurso de 30 min. El control de DC indica después de 1,5 h que se completó la reacción. El polímero se separa por filtración, la solución se lava con algo de agua, se seca y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyentes tolueno/acetona 20:1 --> 4:1). Se obtiene el éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-(3-[(piridin-2-il)-(2,2,2,-tricloroetoxicarbonil)-amino]-propiloxi)-indol-3-il)-propiónico.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 56,1$ min; DC: Si-GO, tolueno/acetona 4:1, $R_f = 0,5$;
FAB-MS: $(M+1) = 619$

297
282

6. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-{6-[(3-piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico 7

Se agitan 275 mg (0,44 mmol) de 6 con 500 mg de polvo de zinc, 0,5 ml de agua y 0,5 ml de ácido acético en 5 ml de THF a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de haberse completado la reacción se separa el zinc por filtración, se concentra la solución y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyentes agua/acetonitrilo 99:1 --> 1:99). Se obtiene el éster etílico de ácido 3-fenil-3-{6-[(3-piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 42,8$ min;

FAB-MS: $(M+1) = 444$

7. Acido 3-fenil-3-{6-[(3-piridin-2-il-amixio)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico 8

Se disuelven 80 mg (0,18 mmol) de 7 en 2 ml de dioxano y se agita a temperatura ambiente durante la noche con 0,9 ml de NaOH 1 N (0,9 mmol). Después de un desdoblamiento completo del éster se neutraliza la solución con algo de ácido

acético. Se obtiene el ácido 3-fenil-3-{6-[(3-piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato; Punto de fusión 2320 (desc.)

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 34,7$ min;

FAB-MS: $(M+1) = 416$

Ejemplo 2:

1. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-{3-[(imidazol-2-il)-(2,2,2,-tricloroetoxycarbonil)-amino]-propiloxi}-indol-3-il)-propiónico 9

De acuerdo con el ejemplo 1.5 se agregan a una solución de 500 mg (1,36 mmol) de 5, 527 mg (2,04 mmol) y 2-(2,2,2-tricloroetoxycarbonil-amino)-imidazol en 7,5 ml de THF anhidro 907 mg (2,72 mmol) de trifenilfosfina (unida a polímero) y a continuación se agrega a esta mezcla bajo goteo y a temperatura ambiente una solución de 0,32 ml (2,04 mmol) de DEAD. La solución se agita durante la noche, el polímero se separa por filtración, se lava la solución de THF con agua y se concentra después de secado sobre $MgSO_4$. El producto crudo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtiene el

299X
84
m

éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-{3-[(imidazol-2-il)-(2,2,2,-tricloroetoxicarbonil)-amino]-propiloxi}-indol-3-il)-propiónico como trifluoracetato.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 47,5 min;

FAB-MS: (M+1) = 608

2. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-{3-[(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il)-propiónico 10

De acuerdo con el ejemplo 1.6 se hacen reaccionar 185 mg (0,304 mmol) de 9 con 400 mg de polvo de zinc y 0,4 ml de ácido acético en 4 ml de THF y se procesan. La purificación se lleva a cabo mediante una HPLC preparativa en una RP-18. Se obtiene el éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-{3-[(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il)-propiónico como trifluoracetato.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 40,9 min;

FAB-MS: (M+1) = 433

300
50
28

3. Ácido 3-fenil-3-(6-{3-[(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il})-propiónico 11

Se agitan 25 mg (0,058 mmol) de 10 en 1 ml de dioxano con 0,3 ml de HCl 1N (0,3 mmol) durante 36 h a 70°C. Se obtiene el ácido 3-fenil-3-(6-{3-[(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il})-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-fenil-3-(6-{3-[(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il})-propiónico como trifluoracetato.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 33,4$ mm;

FAB-MS: (M+1) = 405

Ejemplo 3:

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene a partir de la reacción de 6-benciloxi-indol con 4-metilbenzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis el ácido 3-(4-metil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-pro-piloxi]-indol-3-il})-propiónico.

Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(4-metil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il})-propiónico como trifluoracetato;

con 3-metilbenzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(3-metil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(3-metil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con 2-metil-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(2-metil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(2-metil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con 4-trifluormetil-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(4-trifluormetil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(4-trifluormetil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con 4-metoxi-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(4-metoxi-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC

307
✓
9/2

preparativa se obtiene el ácido 3-(4-metoxi-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxil-indol-3-il]-propiónico como trifluoracetato;

con 4-etoxi-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(4-etoxi-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxil-indol-3-il]-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(4-etoxi-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxil-indol-3-il]-propiónico como trifluoracetato;

con 4-cloro-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(4-cloro--fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxil-indol-3-il]-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(4-cloro-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxil-indol-3-il]-propiónico como trifluoracetato;

con 4-fluor-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(4-fluor-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxil-indol-3-il]-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(4-fluor-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxil-indol-3-il]-propiónico como trifluoracetato;

303
2003

con piridin-4-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-piridin-4-il-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-piridin-4-il-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con benzo[1,2,5] tiadiazol-4-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con naftalín-1-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-naftalín-1-il-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-naftalín-1-il-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato o

con nafatlin-2-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-naftalín-2-il-3-{6-[3-(piridin-2-il-

304
59
15

amino)-propoxi]-1H-indol-3-il)-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-naftalín-2-il-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il)-propiónico como trifluoracetato.

Ejemplo 4

Análogamente al ejemplo 2 se obtiene a partir de la reacción de 6-benciloxi-indol

con 4-metil-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(4-metil-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il)-propiónico.

Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(4-metil-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il)-propiónico como trifluoracetato;

con 3-metil-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(3-metil-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il)-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(3-metil-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il)-propiónico como trifluoracetato;

305
60
9/10

con 2-metil-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(2-metil-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(2-metil-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con 4-trifluormetil-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(4-trifluormetil-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con 4-metoxi-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(4-metoxi-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(4-metoxi-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con 4-etoxi-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(4-etoxi-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC

306
311

preparativa se obtiene el ácido 3-(4-etoxi-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con 4-cloro-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(4-cloro-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(4-cloro-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con 4-fluor-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-(4-fluor-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(4-fluor-fenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con piridin-4-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-piridin-4-il-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-piridin-4-il-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

307
2/20

con benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-3{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-prpoxi]-1H-idol-3-il}propiónico como trifluoracetato;

con nafatlin-1-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-naftalin-1-il-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-naftalin-1-il-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato o

con nafatlin-2-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-naftalin-2-il-3-{6-[3-(imidazol-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-naftalin-2-il-3-{6 [3-(imidazol-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato.

Ejemplo 5

1. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-[6-(4-hidroxi-butiloxi)-indol-3-il] -propiónico 12

Análogamente al ejemplo 1.4 se hacen reaccionar 1,2 g (3,88 mmol) de éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propiónico con 1,16 g (7,6 mmol) de 4-bromo-1-butanol en presencia de 2,1 g (15,2 mmol) de carbonato de potasio en 30 ml de acetona. Se obtiene el éster etílico de ácido 3-fenil-3-[6-(4-hidroxi-butiloxi)-indol-3-il]-propiónico.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h como antes)

R_t = 43,4 min; DC: Si-60, tolueno/acetona 4:1, R_f = 0,13;

FAB-MS: (M+1) =382

2. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-{4[(piridin-2-il)-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-amino]-butiloxi}-indol-3-il)-propiónico 13

Por medio de la reacción de 170 mg (0,45 mmol) de 12 con 178 mg (0,66 mmol) de 2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil-amino)-piridina en presencia de 293 mg (0,88 mmol) de trifenilfosfina (unida a polímero) y 0,103 ml (0,66 mmol) de DEAD en 6 ml de THF de acuerdo con el ejemplo 1.5 se obtiene

309
27

después del tratamiento y de una cromatografía el éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-{4[(piridin-2-il)-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-amino]-butiloxi}-indol-3-il)-propiónico.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h como antes)

R_t = 57,4 min; DC: Si-60, tolueno/acetona 4:1, R_f = 0,47;

FAB-MS: (M+1) = 633

3. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-[4-(piridin-2-il-amino)-butiloxi]-indol-3-il)-propiónico 14

Análogamente al ejemplo 1.6 se obtiene después de un desdoblamiento Troc con zinc en ácido acético/THF el éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-[4-(piridin-2-il-amino)-butiloxi]-indol-3-il)-propiónico.

HPLC: (RP-18, gradiente A/E 99:1 --> 1:99 en 1 h como antes)

R_t = 44,3 min;

FAB-MS: (M+1) = 458

4. Ácido 3-fenil-3-(6-[4-(piridin-2-il-amino)-butiloxi]-indol-3-il)-propiónico 15

310
2/5

Análogamente al ejemplo 1.7 se obtiene después de un desdoblamiento del éster etílico con hidróxido de sodio 1 N en dioxano el ácido 3-fenil-3-{6-[4-(piridin-2-il-amino)-butiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-fenil-3-{6-[4-(piridin-2-il-amino)-butiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h como antes)

R_t = 36,1 min;

FAB-MS: (M+1) = 430

Ejemplo 6:

1. Análogamente al ejemplo 1 se obtiene a partir de la reacción de 5-benciloxi-indol con benzaldehído y ácido según Meldrum y subsiguiente secuencia de síntesis, el ácido 3-fenil-3-{5-[3[(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il]-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-fenil-3-{5-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato Pto. de fusión 240°C (desc.).

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h como antes)

R_t = 33,5 min;

FAB-MS: (M+1) = 416

372
66

2. Análogamente al ejemplo 1 se obtiene a partir de la reacción de 6-benciloxi-indol con benzaldehído y ácido según Meldrum y subsiguiente secuencia de síntesis, con 4-bromo-1-butanol el ácido 3-fenil-3-{5-[4-(piridin-2-il-amino)-butiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-fenil-3-{5-[4-(piridin-2-il-amino)-butiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato.

○ HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h como antes)

$R_t = 35,1 \text{ min};$

FAB-MS: $(M+1) = 430$

Ejemplo 7:

1. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-[6-(ter-butoxi-carbonilmetoxi)-indol-3-il]-propiónico 18

○ El compuesto éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-hidroxindol-3-il)-propiónico 4 (3,23 mmol) preparado en forma análoga los ejemplos 1.1 - 1.3 se agita durante la noche con 0,94 ml (6,4 mmol) de ter-butiléster de ácido bromoacético y 1,8 g (13 mmol) de carbonato de potasio en 20 ml de acetona a

60°C. Después de haber completado la reacción (control de DC tolueno/acetona 4:1) se separa el residuo por filtración, se concentra la solución y se purifica el producto crudo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente tolueno/acetona 9:1) . Se obtiene el éster etílico de ácido 3-fenil-3-[6-(ter-butoxi-carbonilmetoxi)indol-3-il)-propiónico.

DC: Si-60, tolueno/acetona 4:1, Rf = 0,56;

FAB-MS: (M+1) = 424

2. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-carboximetoxi-indol-3-il)-propiónico 19

1 g (2,36 mmol) de 18 se disuelven en 20 ml de diclorometano y se agitan durante 20 h a temperatura ambiente con 2 ml de ácido trifluoracético. A continuación se concentra la solución y se purifica el residuo por medio de una HPLC preparativa en RP-18. Se obtiene el éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-carboximetoxi-indol-3-il)-propiónico como tri-fluoracetato.

Rendimiento: 320 mg (37% de Th.) 19 como polvo amorfo, blanco

3/3
68
2/10

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 40,72 min;

FAB-MS: (M+1) = 368

3. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-[6-(piridin-2-il-amidocarboximetoxi)-indol-3-il)-propiónico 20

Se agitan 100 mg (0,27 mmol) de 19 con 51 mg (0,54 mmol) de 2-amino-piridina en presencia de 112 mg (0,35 mmol) de TBTU (O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniotetrafluoroborato), 11 mg (81 μ mol) de HOBT, (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol) y 90 μ l (0,82 mmol) de 4-metilmorfolina en 5 ml de DMF durante la noche a temperatura ambiente. Después de finalizada la reacción se vierte la solución de reacción sobre 100 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Después de someter a un tratamiento usual se obtiene el éster etílico de ácido 3-fenil-3-[6-(piridin-2-il-amidocarboximetoxi)-indol-3-il)-propiónico.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 40,96 min;

FAB-MS: (M+1) = 444

4. Ácido 3-fenil-3-[6-(piridin-2-il-amidocarboximetoxi)-indol-3-il)-propiónico 21

3/4
69
2/3

Mediante reacción de 50 mg (113 μ mol) de 20 en 0,15 ml de NaOH 1N en 1 ml de dioxano se obtiene después de 24 h a temperatura ambiente el ácido 3-fenil-3-[6-(piridin-2-il-amidocarboximetoxi)-indol-3-il]-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-fenil-3-[6-(piridin-2-il-amidocarboximetoxi)-indol-3-il]-propiónico como trifluoracetato.

FAB-MS: (M+1) = 416

Ejemplo 8:

1. Análogamente al ejemplo 7.3 se hace reaccionar el éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-carboximetoxi-indol-3-il)-propiónico con 2-amino-benzimidazol. Después de la saponificación del éster se obtiene bajo las condiciones del ejemplo 7.4 el ácido 3-fenil-3-[6-(benzimidazol-2-il-amidocarboximetoxi)-indol-3-il]-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-fenil-3-[6-(benzimidazol-2-il-amidocarboximetoxi)-indol-3-il]-propiónico como trifluoracetato.

FAB-MS: (M+1) = 455

2. Análogamente al ejemplo 7.3 se hace reaccionar el éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-carboximetoxi-indol-3-il)-

315
28

propiónico con 2-amino-imidazol. Después de la saponificación del éster se obtiene bajo las condiciones del ejemplo 7.4 el ácido 3-fenil-3-[6-(imidazol-2-il-amidocarboximetoxi)-indol-3-il]-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-fenil-3-[6-(imidazol-2-il-amidocarboximetoxi)-indol-3-il]-propiónico como trifluoroacetato.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = xxx min

FAB-MS: $M+1$ = 405.

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Frascos para inyecciones

Una solución de 100 g de una sustancia activa de la fórmula I y 5 g de fosfato ácido de disodio se ajusta en pH 6,5 con 3 l de agua bidestilada con ácido clorhídrico 2 n, se esteriliza por filtración, se usa para llenar frascos para inyecciones, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra bajo condiciones de esterilidad. Cada frasco para inyecciones contiene 5 mg de sustancia activa.

3/6
21

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de la sustancia activa de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao se vierten en moldes y se dejan enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de la sustancia activa.

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución de 1 g de la sustancia activa de la fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH en 6,8, se completa a 1 lit. y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución se puede aplicar en forma de gotas oftalmológicas.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de una sustancia activa de la fórmula I con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

31.7-1
22

Ejemplo E: Comprimidos

Una mezcla de 1 kg de la sustancia activa de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se comprimen en la forma usual para obtener comprimidos, de tal manera que cada comprimido contenga 10 mg de la sustancia activa.

Ejemplo F: Grageas

○ Análogamente al Ejemplo E se comprimen comprimidos que luego se recubren en la forma usual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

○ Con 2 kg de la sustancia activa de la fórmula I se llenan en la forma usual cápsulas de gelatina dura, de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

Ejemplo H: Ampollas

○ Una solución de 1 kg de la sustancia activa de la fórmula I en 60 lit. de agua bidestilada, se esteriliza por filtración,

73 318 23
se usa para llenar ampollas, se liofilizan bajo condiciones estériles y se cierran estérilmente. Cada ampolla contiene 10 mg de la sustancia activa.

Ejemplo I: Spray de inhalación

Se disuelven 14 g de la sustancia activa de la fórmula I en 10 lit. de solución isotónica de NaCl y con la solución se llenan recipientes atomizadores comerciales convencionales con mecanismo de bombeo. La solución se pulveriza en la boca o en la nariz. Cada pulverización (aprox. 0,1 ml) equivale a una dosis aprox. de 0,14 mg.