

PETITORIO

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



01 9901

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 01023901 02000238 Folios: 134
Fecha (P.D.): 2001-02-09 17:17:12
Trasite: C22 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Vencimiento: 2003 DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: MERCK PATENT GmbH sociedad de Alemania Dirección: 64271 Darmstadt, Alemania Teléfono: 546 09 70 E-mail: clientes@camyp.com Fax: 249 40 70 Domicilio: 64271 Darmstadt, Alemania	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: Emílio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 E-mail: cavelier@cavelier.com Fax: 217 92 11 Domicilio: Bogotá, Colombia	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: 1- Mathias WIESNER 2- Simon GOODMAN 3- Rudolf GOTTSCHLICH Dirección: 64271 Darmstadt, Alemania Respectivamente.	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____	
5 TITULO (54) DERIVADOS DE INDOL-3-IL			
6 Clasificación Internacional (51) A61K 31/404			
7 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen DE.	(32) Fecha 11 de Febrero de 2000	(31) Número de Solicitud 100 06 139.7
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☒ Otro ☐			
9 Comprobante de pago No. 6.113 por \$ 356.640.00 Fecha: 5 de febrero de 2001 Comprobante de pago No. 6.032 por \$ 100.640.00 Fecha: 5 de febrero de 2001			

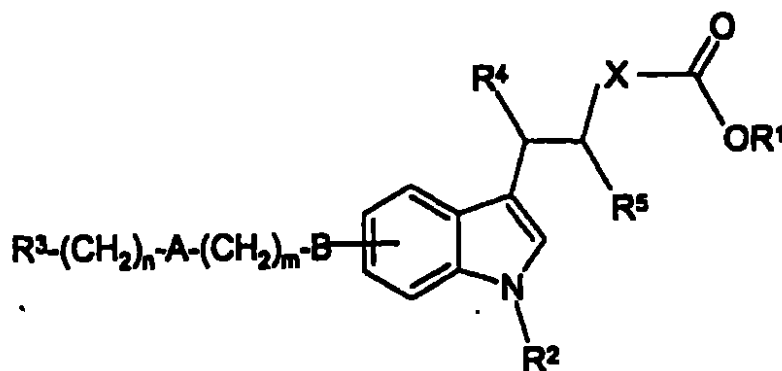
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la Invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: EMILIO FERRERO

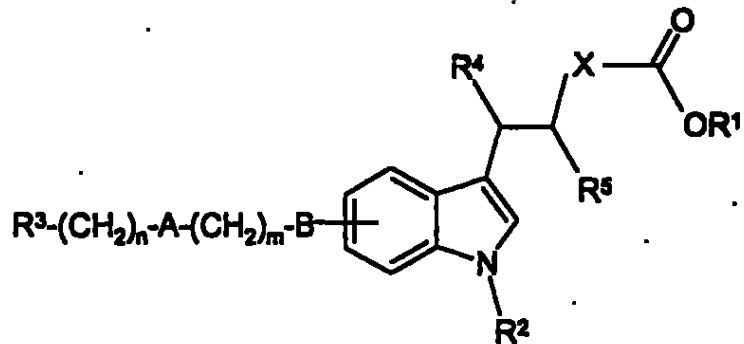
FIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

Derivados de indol-3-ilo

La invención se relaciona con los derivados de indol-3-ilo de la fórmula I



donde

- A y B independientemente entre sí 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)₆-Ar,
- R² significa H, R⁷ o -C(O)Z,
- R³ significa NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁹)-NHR⁶, -C(=NR⁹)-NHR⁶ o Het¹,
- R⁴ o R⁵ independientemente entre sí significan H, oxo, R⁷, -(CH₂)₆-Ar, -C(O)-(CH₂)₆-Ar, -C(O)-(CH₂)₆-R⁷, -C(O)-(CH₂)₆-Het, Het, NHR⁶, NHAṛ, NH-Het, CONH-R⁷, CONH-(CH₂)₆-Ar, CONH-(CH₂)₆-Het, OR⁷, OAr, OR⁶ o O-Het,

- R^6 significa H, $-C(O)R^7$, $-C(O)-Ar$, $-C(O)-Het$, R^7 , $COOR^7$, $COO-(CH_2)_6-Ar$, $COO-(CH_2)_6-Het$, SO_2-Ar , SO_2R^7 o SO_2-Het ,
- R^7 significa alquilo con 1 a 10 átomos de C o cicloalquilo con 3 a 10 átomos de C,
- R^8 significa Hal, NO_2 , CN, Z, $-(CH_2)_6-Ar$, $COOR^1$, OR^1 , CF_3 , OCF_3 , SO_2R^1 , NHR^1 , $N(R^1)_2$, $NH-C(O)R^1$, $NHCOOR^1$, $COOH$, $COOZ$ 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 una o varias veces con R^8 ,
- 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 2 átomos de S o O y el resto heterocíclico puede estar sustituido una o dos veces con R^8 ,
- Het^1 significa un resto mono- o bicíclico heterocíclico saturado, parcial- o totalmente insaturado con 5 a 10 elementos del anillo y 1 a 4 átomos de N, que puede estar insustituido o sustituido una o dos veces con Hal, R^7 , OR^7 , CN, NH_2 , oxo o NO_2 ,
- n significa 0, 1 o 2,

3
y

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

o significa 0,1 o 2,

así como sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos.

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 subunidades α y β 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 $\alpha_v\beta_6$ 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 $\alpha_v\beta_3$ y/o $\alpha_v\beta_5$ y/o del receptor

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 $\alpha v \beta 3$ o anticuerpos contra $\alpha v \beta 3$ que generan una reducción del tumor por iniciación de la apoptosis.

La demostración experimental, 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 impidan 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 a 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

11

de fibrinógeno α Ib β 3. Los compuestos de acuerdo con la invención son muy especialmente inhibidores del receptor de la vitronectina α v β 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 α v β 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 α v β 3.

P. C. Brooks, R. A. Clark y D. A. Cheresh describen en Science 1994, 264, 569-71 cómo el origen de la angiogénesis

67

proteínasa. Un ejemplo se basa en la capacidad de inhibición de la unión de MMP-2- (matriz-metallo-proteínasa-2) al receptor de la vitronectina $\alpha v \beta 3$ por medio de un ciclo-RGD-péptido, como se describe en P. C. Brooks et al., Cell 1996, 85, 683-693.

Por eso, los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I 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 $\alpha II \beta 3$), 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.

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

9

inalterada a la sangre sistémica, o sea 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 inofensivos 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 inofensivos como inhibidores de la integrina α_v .

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 inofensivos 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 inofensivos 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.

Luego 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.

Bajo 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 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 A significa de preferencia metilo, luego también etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o ter-butilo, luego 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, luego también etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o ter-butilo, luego 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 R¹, donde arilo significa fenilo, naftilo, antrilo o bifenilo. Preferentemente Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo insustituido o sustituido una, dos o tres veces con R¹. De especial preferencia Ar significa fenilo o bifenil-4-ilo insustituido o sustituido una o varias veces con R¹.

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-trifluormetilfenilo, o-,

m- o p-trifluormetoxifenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o p-carboxifenilo, luego de preferencia 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-fluorfenilo, 4-cloro-3-trifluormetilfenilo, 3-fluor-4-trifluormetilfenilo, 4-fluor-2-hidroxifenilo, 2,4,6-trifluorfenilo, 2-cloro-3,6-difluorfenilo, 3-ciano-4-dimetilamino-2-fluorfenilo 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.

De especial preferencia Ar significa fenilo, m- o p-trifluormetoxifenilo, p-isopropilfenilo, p-fluorfenilo, m-clorofenilo, m-hidroxifenilo, p-carboxifenilo, 2,4- o 3,5-

14
15

diclorofenilo, 4-cloro-3-trifluormetilfenilo, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 3-fluor-4-trifluormetilfenilo, 2,4,6-trifluorfenilo, 2-cloro-3,6-difluorfenilo, 3-ciano-4-dimetilamino-2-fluorfenilo o bifenil-4-ilo. De preferencia muy especial Ar significa fluorfenilo.

C(O)Z significa alcanilo 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)_o-Ar significa arilalquilocarbonilo, donde -(CH₂)_o-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.

-(CH₂)_o-Ar significa de preferencia Ar para o = 0 o bencilo, feniletilo o naftilmetilo para o = 1 o 2. De especial preferencia -(CH₂)_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 significa preferentemente 2- o 3-furilo preferentemente 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, luego de preferencia 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-tiopiraniilo, 2-, 3- o 4-2H-tiopiraniilo, 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 heterocíclicos también pueden estar parcial- o

totalmente hidrogenados. O sea Het también puede significar 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahydro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahydro-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, tetrahydro-1-, -2- o -3-pirrolilo, tetrahydro-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, tetrahydro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, tetrahydro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1,2,3,6-tetrahydro-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, tetrahydro-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-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolinilo.

Het es preferentemente morfolin-4-ilo, tetrahydro-piran-4-io, piperidin-4-ilo, indol-2-ilo, pirrol-2-io, piridin-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo o benzotiadiazol-5-ilo sustituidos con Z o insustituidos. Het es de

especial preferencia indol-2-ilo insustituido, pirrol-2-ilo, piridin-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo o benzotiadiazol-5-ilo.

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, luego de preferencia 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-1H-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 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-quinoxalínilo, 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-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahydro-1-, -2- o -3-pirrolilo, tetrahydro-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, tetrahydro-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-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 1-, 2-, 3- o 4-aze-

panilo, tetrahydro-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-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolinilo.

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

Het¹ significa preferentemente 3-nitro-piridin-2-ilo, 3-amino-piridin-2-ilo, 3-(N-acetilamino)-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 1,4,5,6-tetrahydro-piridin-2-ilo, benzimidazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-imidazol-2-ilo, 3,5-dihidro-imidazol-4-on-2-ilo, pirimidin-2-ilo o 1,4,5,6-tetrahydro-pirimidin-2-ilo.

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

X significa alquileo con 1 a 2 átomos de C insustituido o monosustituido con R⁴ o R⁵, donde R⁴ o R⁵ 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 3 o 4. De muy especial preferencia m es 3.

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

o significa 0, 1 o 2, preferentemente 0 o 1, de especial preferencia 0.

R¹ significa H, Z o (CH₂)₀-Ar, donde Z, o y (CH₂)₀-Ar tienen uno de los significados mencionados anteriormente. R¹ significa preferentemente H.

R² significa H, R⁷ o -C(O)Z, donde R⁷ tiene uno de los significados mencionados anteriormente y donde Z tiene uno de los significados mencionados anteriormente. R² significa preferentemente H, metilo o acetilo. De preferencia muy especial R² significa H.

R³ significa NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, o Het¹, donde R⁶ tiene uno de los significados mencionados anteriormente y Het¹ tiene uno de los significados mencionados anteriormente. R³ significa preferentemente amino, guanidino, NHBoc, -C(=N-Boc)-NHBoc, -NH-C(=N-Boc)-NHBoc, -NBoc-C(=N-Boc)-NH₂, donde Boc significa ter-butiloxycarbonilo, -NH-C(=N-CN)-NR⁶, -NH-C(=N-NO₂)-NR⁶, donde R⁶ tiene uno de los significados mencionados anteriormente, o 3-nitro-piridin-2-ilo, 3-amino-piridin-2-ilo, 3-(N-acetilamino)-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridin-2-ilo, benzimidazol-2-ilo,

imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-imidazol-2-ilo, 3,5-dihidro-imidazol-4-on-2-ilo, pirimidin-2-ilo o 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo. De especial preferencia R' es 1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-imidazol-2-ilo, 3,5-dihidro-imidazol-4-on-2-ilo o piridin-2-ilo.

R' y R⁵ significan independientemente entre sí H, oxo, R', -(CH₂)₆-Ar, -C(O)-(CH₂)₆-Ar, -C(O)-(CH₂)₆-R', -C(O)-(CH₂)₆-Het, Het, NHR⁶, NHA_r, NH-Het, CONH-R', CONH-(CH₂)₆-Ar, CONH-(CH₂)₆-Het, OR', oAr, OR⁶ o O-Het, donde Ar y Het tienen los significados mencionados anteriormente y R⁶ y R' tienen uno de los significados que se mencionan más adelante.

-C(O)-(CH₂)₆-Ar significa preferentemente fenilcarbonilo, bencilcarbonilo o feniletilcarbonilo.

En -C(O)-(CH₂)₆-R' R' tiene uno de los significados indicados a continuación. -C(O)-(CH₂)₆-R' significa acetilo, propionilo, butanoilo, ciclohexilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo o ciclohexiletalcarbonilo.

En -C(O)-(CH₂)₆-Het Het tiene uno de los significados mencionados anteriormente. Preferentemente -C(O)-(CH₂)₆-Het significa piridin-4-il-carbonilo, piridin-4-il-metil-carbonilo o piridin-4-il-etil-carbonilo.

En CONH-R' R' tiene uno de los significados que se mencionan más adelante.

-CONH-R' significa preferentemente metilaminocarbonilo,

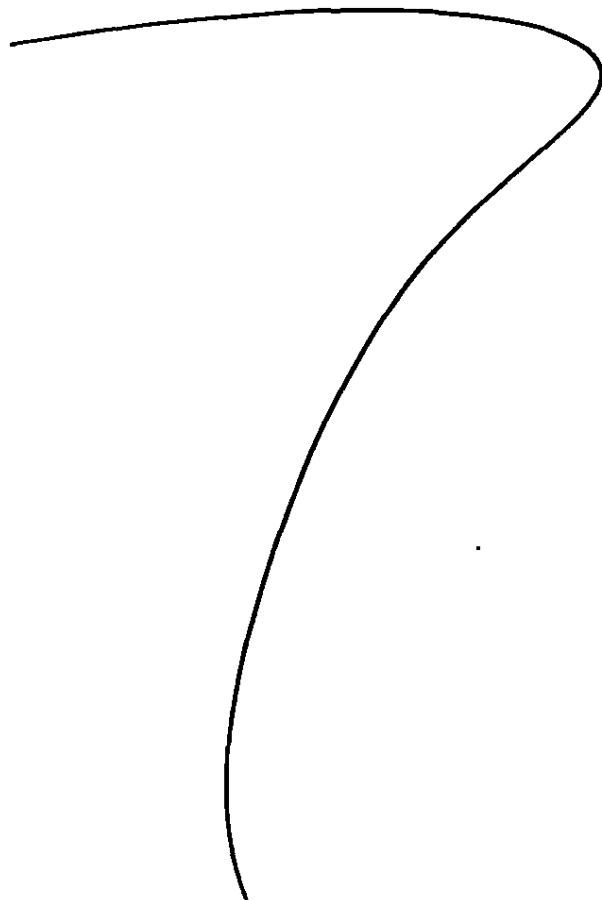
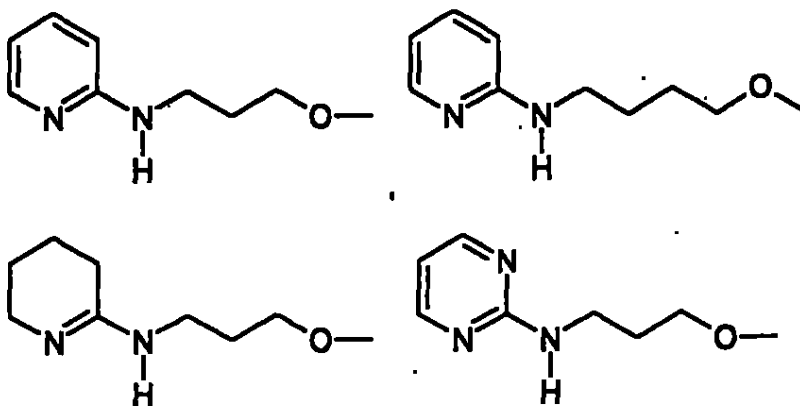
cicloalquilo con 3 a 10 átomos de C, donde los nombres alquilo o cicloalquilo tienen uno de los significados mencionados anteriormente. De preferencia R' significa terbutilo, 2,2-dimetil-propilo, ciclopropilo o ciclohexilo.

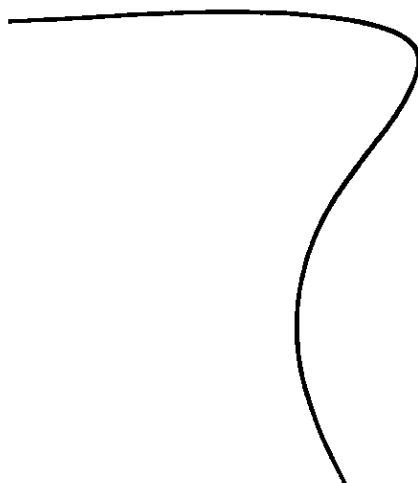
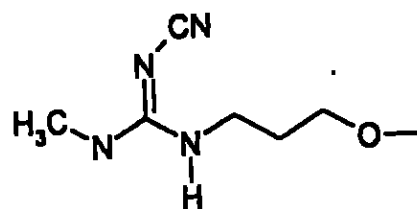
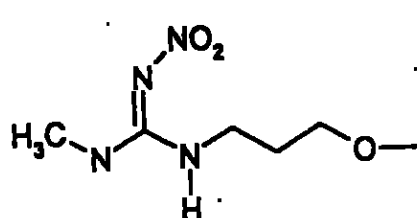
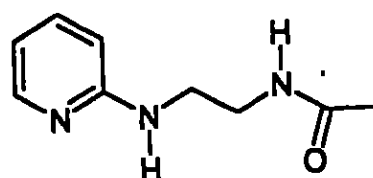
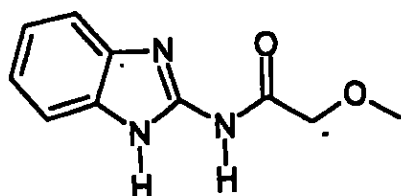
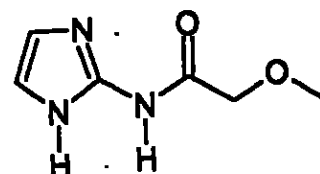
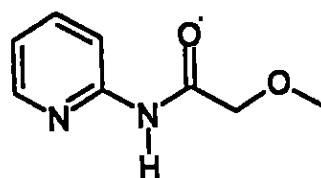
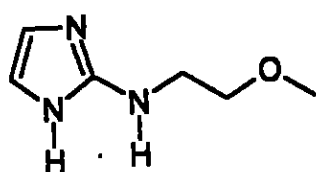
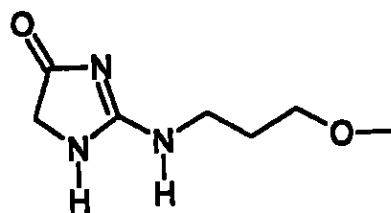
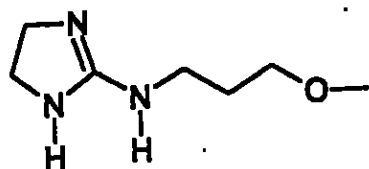
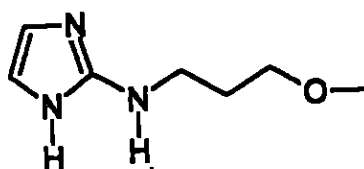
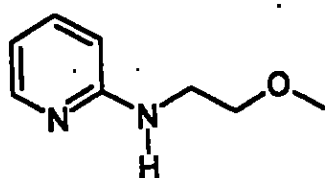
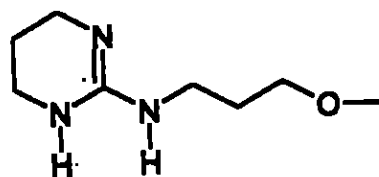
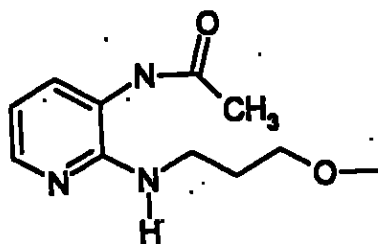
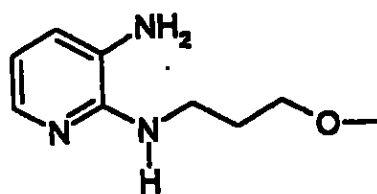
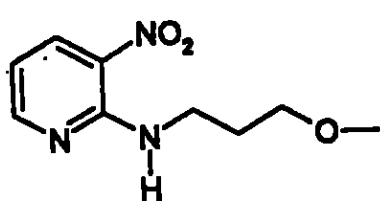
R¹ significa Hal, NO₂, CN, Z, -(CH₂)_n-Ar, COOR¹, OR¹, CF₃, OCF₃, SO₂R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NH-C(O)R¹, NHCOOR¹ o C(O)R¹, donde Hal, Z, -(CH₂)_n-Ar y R¹ tienen los significados indicados anteriormente.

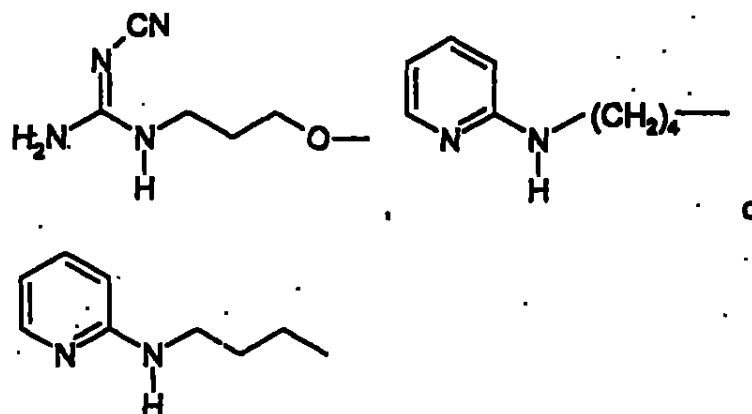
R² significa CN o NO₂, de especial preferencia CN.

Realizaciones preferidas para el sustituyente R³-(CH₂)_n-

A-(CH₂)_n-B son



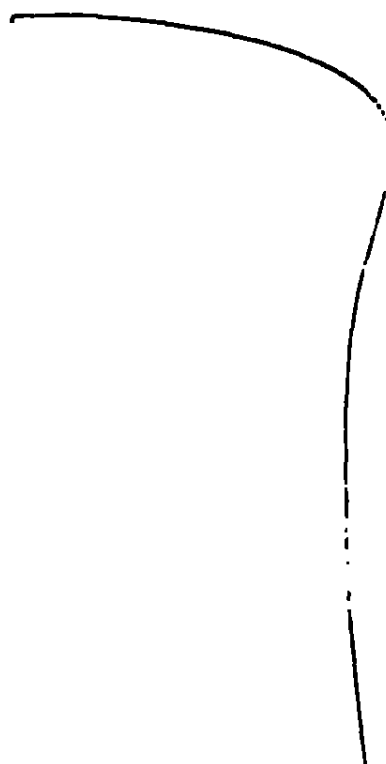


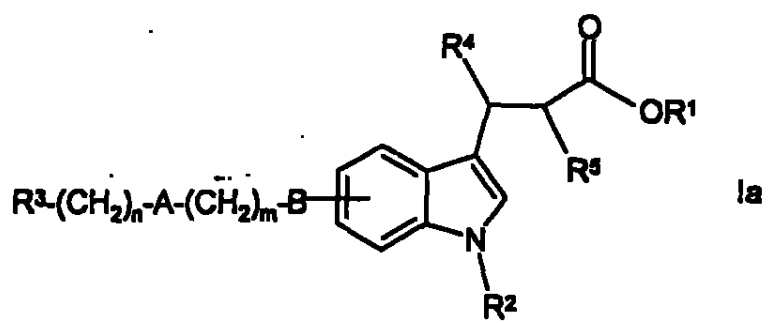


Preferentemente el sustituyente $R^1-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-B$ se encuentra en la posición 5 o 6 del anillo de indol, de especial preferencia en la posición 6.

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 mencionados anteriormente. 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





en Ib

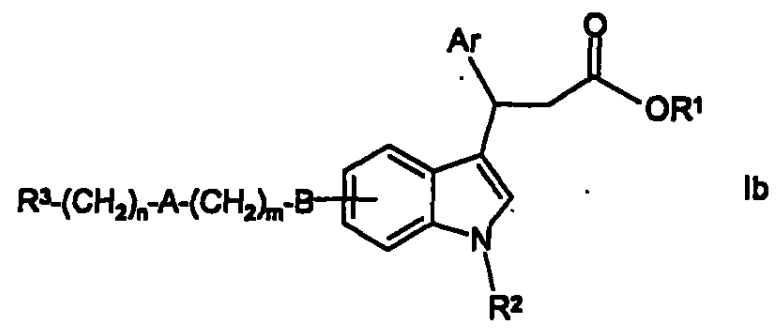
X significa un enlace directo

R³ significa H,

R⁵ significa H,

R⁴ significa (CH₂)₆-Ar y

o significa O



en Ic

X significa un enlace directo

R⁵ significa H,

R⁴ significa (CH₂)₆-Ar o Het y

o significa O;

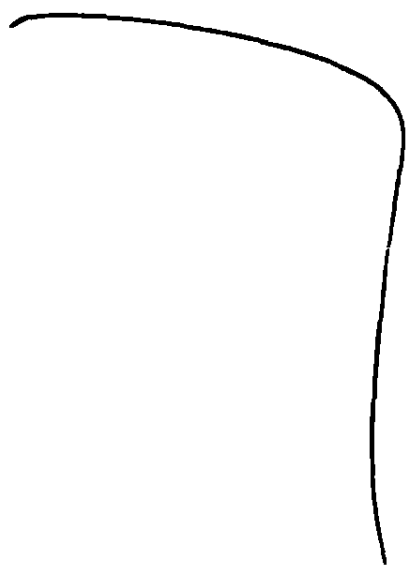
en Id

X significa un enlace directo

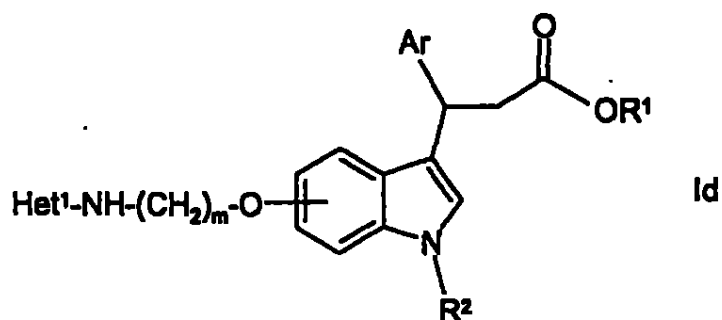
R⁵ significa H,

B significa O,

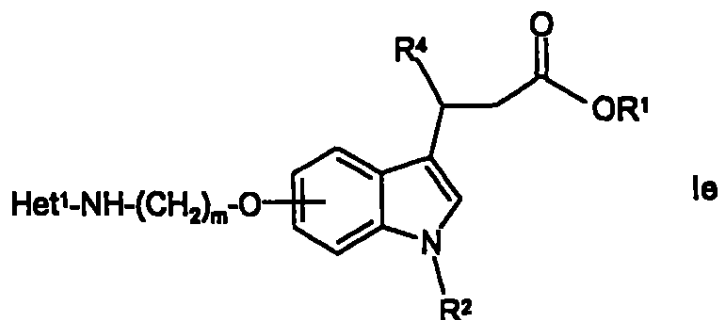
A significa NH,



n significa 0,
m significa 3 o 4,
R³ significa Het¹,
R⁴ significa (CH₂)₀-Ar y
 significa 0



en Ie X significa un enlace directo,
 R⁵ significa H,
 B significa 0,
 A significa NH,
 n significa 0,
 m significa 3 o 4,
 R³ significa Het¹,



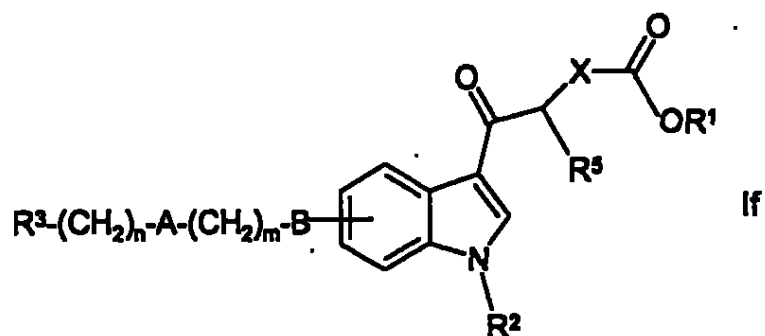
en If X significa metileno insustituido o

sustituido con Ar,

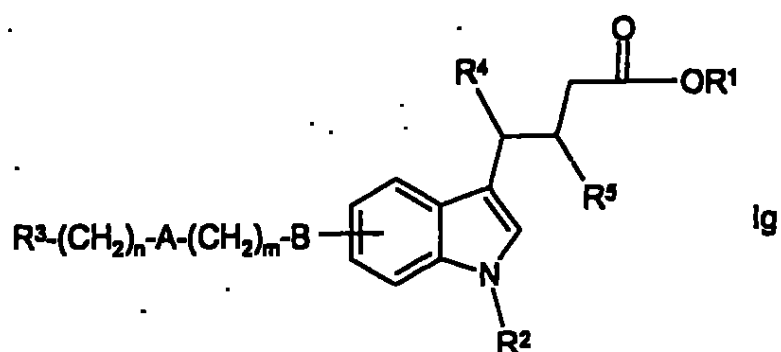
R^2 significa H,

R^5 significa H o Ar y

R^4 significa oxo



n Ig X significa metileno



en Ih X significa metileno,

R^4 significa H o $(CH_2)_6$ -Ar,

R^5 significa H o $(CH_2)_6$ -Ar,

o significa 0 y

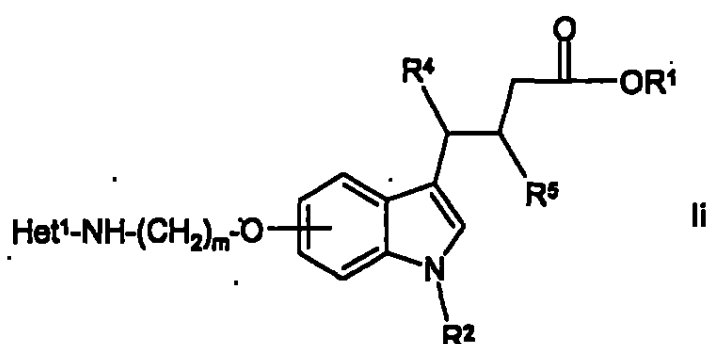
R^2 significa H;

en Ii X significa metileno,

R^4 significa H o $(CH_2)_6$ -Ar,

R^5 significa H o $(CH_2)_6$ -Ar,

- o significa 0 y
 B significa 0,
 A significa NH,
 n significa 0,
 m significa 3 o 4
 R¹ significa Het¹ y
 R² significa 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 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 aislan de la mezcla de

reacción, sino que se hacen reaccionar inmediatamente para obtener los compuestos de la fórmula I según reivindicación 1.

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 hidroxil libres contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxil, 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 hidroxil porta un grupo hidroxil protector, por ej. aquellos que corresponden a la fórmula I, pero que en lugar de un grupo -COOH portan un grupo -COO SG², donde SG² 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. De., 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 (De. B. M. Trost, Y. Fleming, E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, 1991; pág. 631-701).

El término $\times$ grupo protector amino $\times$ es de conocimiento general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) a un grupo amino de reacciones químicas. Son típicos para tales grupos en especial 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 prefieren aquellos con 1-20 átomos de C. El término $\times$ grupo acilo $\times$ 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, tales como especialmente grupos alcóxicarbonilo, alquéniloxicarbonilo, ariloxicarbonilo y ante todo grupos aralcoxicarbonilo. Ejemplos para tales grupos acilo son alcanoilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoilo tales como fenilacetilo; aroilo tales como benzoilo o toluilo; ariloxialcanoilo como feniloxiacetilo; alcóxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-iodoetoxicarbonilo;

alqueniloxicarbonilo como aliloxicarbonilo (Aloc), aralquiloxicarbonilo como CBZ (sinónimo de Z), 4-metoxibenciloxicarbonilo (MOZ), 4-nitro-benciloxicarbonilo o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo; trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc) o arilsulfonilo como 4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonilo (Mtr). Grupos amino protectores son Boc, Fmoc y Aloc, luego Z, bencilo y acetilo.

También el término ~~el~~ grupo protector hidroxial es de conocimiento general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxil de reacciones químicas. Son típicos para tales grupos los grupos arilo, aralquilo, aroilo o acilo insustituídos o sustituidos mencionados anteriormente, luego 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 hidroxil 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. Ejemplos de grupos protectores hidroxil son entre otros los grupos aralquilo, como bencilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, grupos aroilo como benzoilo o p-nitrobenzoilo, grupos acilo como acetilo opivaloilo, p-toluensulfonilo, grupos alquilo como metilo o ter-butilo, pero también alilo, grupos alquilsililo como

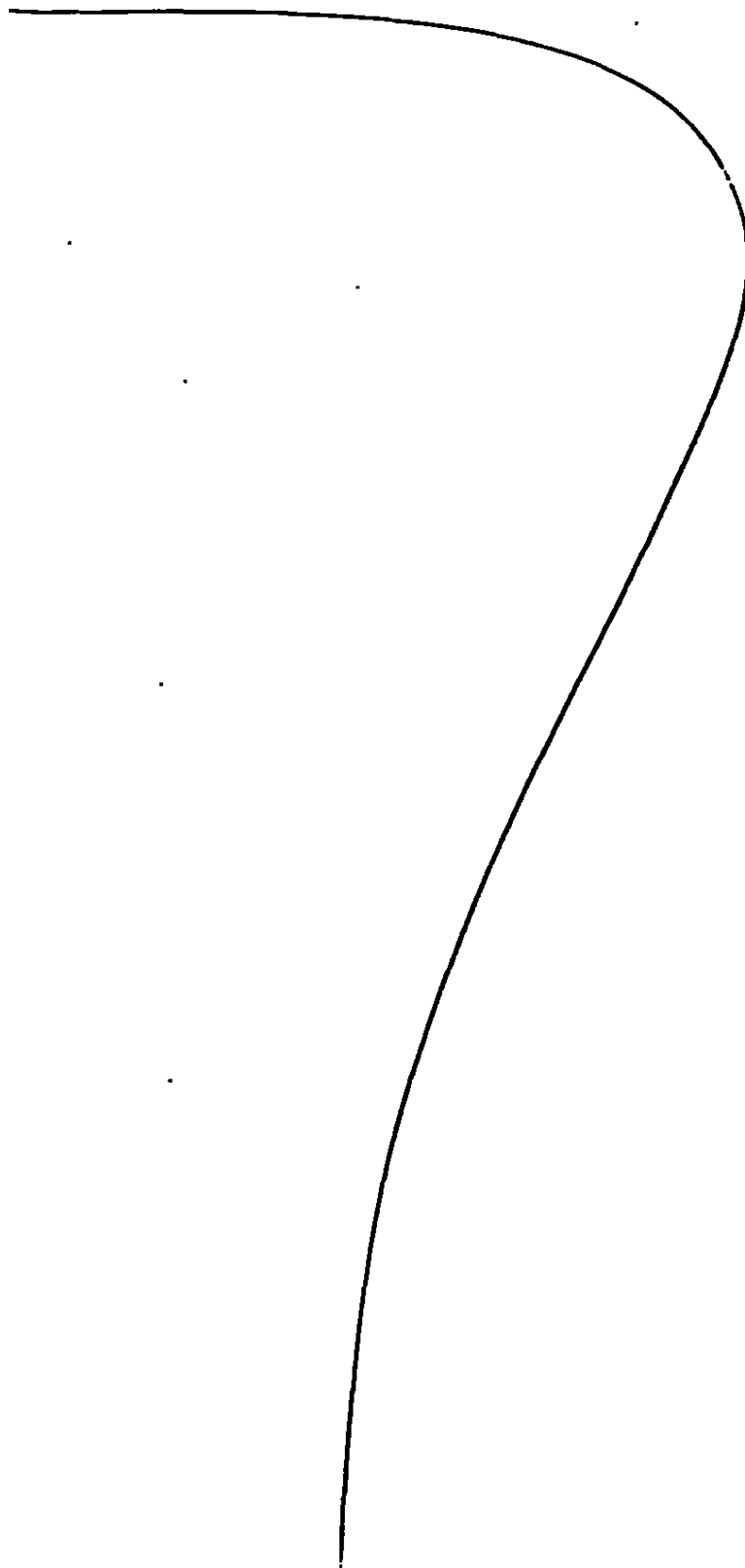
trimetilsililo (TMS), triisopropilsililo (TIPS), ter-butildimetilsililo (TBS) o trietilsililo, trimetilsililetilo, grupos aralkilsililo como ter-butildifenilsililo (TBDPS), acetales cíclicos como isopropiliden-, ciclopentiliden- ciclohexiliden-, benciliden-, p-metoxibenciliden- o o,p-dimetoxibencilidenacetal, acetales acíclicos como tetrahidro piranilo (Thp), metoximetilo (MOM), metoxietoximetilo (MEM), benciloximetilo (BOM) o metiltiomietilo (MTM). Grupos protectores hidroxí especialmente preferidos son bencilo, acetilo, ter-butilo o TBS.

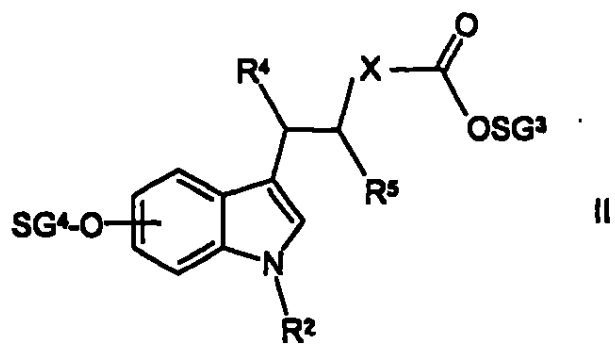
La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se conoce de la literatura para cada grupo protector usado (por ej. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 2. Ed., Wiley, Nueva York 1991 o P.J. Kocienski, Protecting Groups, 1. Ed., Georg Thieme Verlag,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

Los compuestos de la fórmula I, en los que $R^1 = \text{Het}^1$, B = O, A = NH y n = 0 (Fórmula I-1), se pueden obtener preferentemente de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1. SG³ o SG⁴ son grupos protectores hidroxí como se ha definido anteriormente. SG⁵ es un grupo protector amino como se ha definido anteriormente. Los restos X, R¹, R², R⁴ y

R^s que se mencionan en los compuestos I-1, II-VI y la variable m tienen los significados mencionados en la reivindicación 1.

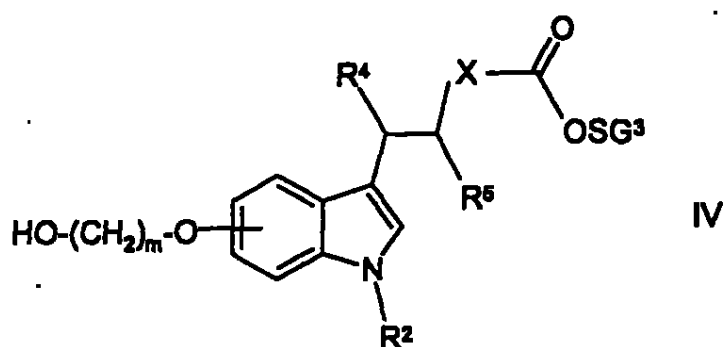
Esquema de reacción 1:





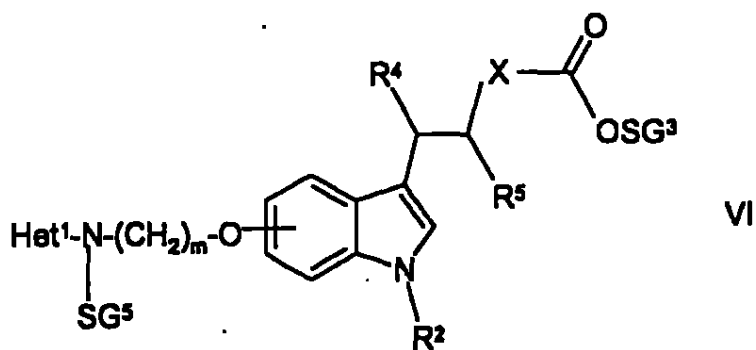
desdoblamiento
de SG⁴
+ HO-(CH₂)ₘ-Br

III

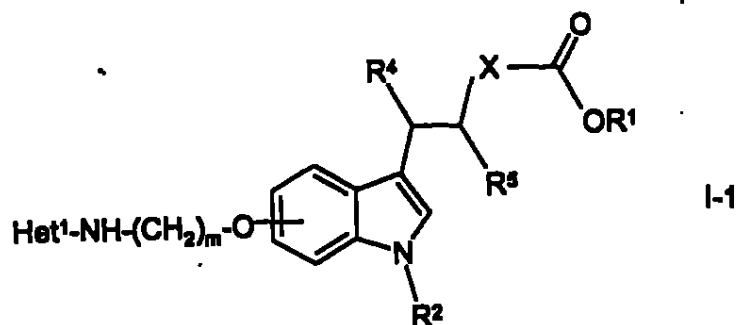


+ Het¹-NH-SG⁵

V

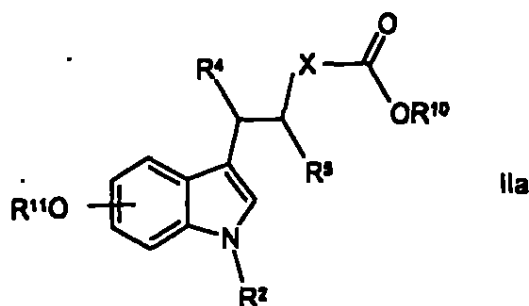


desdoblamiento
de SG⁵
conversión de
SG³ en R¹



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 SG⁷ lleva a un ácido libre de la fórmula I-1 (R¹=H). Eventualmente se convierte el grupo protector hidroxí SG⁷ en un sustituyente R¹.

Una finalidad de la invención son también los compuestos de la fórmula IIa



donde R², R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y

X significa un enlace,

R¹⁰ significa un grupo protector hidroxil o H y

R¹¹ significa un grupo protector hidroxil o H.

De preferencia R¹⁰ significa H o un grupo alquilo Z como grupo protector hidroxil, donde Z tiene uno de los significados descritos anteriormente.

De preferencia el grupo hidroxil OR¹¹ se encuentra en posición 6 del anillo de indol. Los compuestos de la fórmula IIa son valiosas etapas intermedias en la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I, donde X significa un enlace.

Compuestos de la fórmula IIa preferidos son

éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-O-bencil-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-hidroxil-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-fenil-3-(5-O-bencil-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-fenil-3-(5-hidroxil-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(4-metil-fenil)-3-(6-O-bencil-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(4-metil-fenil)-3-(6-hidroxil-indol-

3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(3-metil-fenil)-3-(6-O-bencil-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(3-metil-fenil)-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(2-metil-fenil)-3-(6-O-bencil-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(2-metil-fenil)-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-[(4-trifluormetil)-fenil]-3-(6-O-bencil-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-[(4-trifluormetil)-fenil]-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(4-metoxi-fenil)-3-(6-O-bencil-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(4-metoxi-fenil)-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(4-etoxi-fenil)-3-(6-O-bencil-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(4-etoxi-fenil)-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-3-(6-O-bencil-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-(6-O-bencil-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-4-il-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-4-il-propiónico;

éster etílico de ácido 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-benzo[1,2,3]tiadiazol-5-il-3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-3-naftalen-1-il-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-naftalen-1-il-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-3-naftalen-2-il-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-naftalen-2-il-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-3-(1H-

indol-2-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-(1H-indol-2-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-3-(tiofen-2-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-(tiofen-2-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-3-(1H-pirrol-2-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-(1H-pirrol-2-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-3-(tiazol-2-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-(tiazol-2-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-3-(1H-indol-2-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-(1H-indol-2-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-bifenil-4-il-3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-bifenil-4-il-3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(3-ciano-4-dimetilamino-2-fluorfenil)-3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(3-ciano-4-dimetilamino-2-fluor-fenil)-3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(4-isopropil-fenil)-3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(4-isopropil-fenil)-3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-ciclohexil-3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-ciclohexil-3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-ciclopropil-3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-ciclopropil-3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-propiónico;

éster etílico de ácido 3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-4,4-dimetil-pentánico;

éster etílico de ácido 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-4,4-dimetil-pentánico;

éster etílico de ácido 3-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-hexánico;

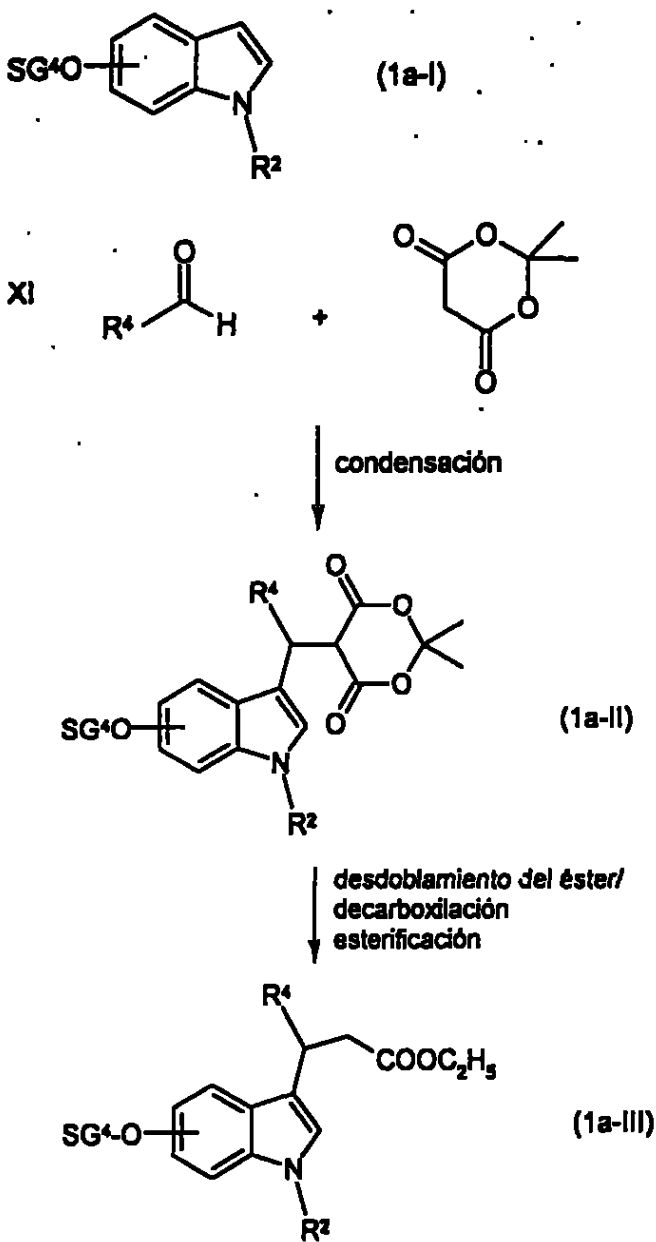
éster etílico de ácido 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-5,5-di-

41
V2

metil-hexánico.

Los compuestos de la fórmula IIa, como se han definido anteriormente, se pueden preparar análogamente al ejemplo 1 de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1a, donde R¹ significa H y R¹¹ significa un grupo protector hidroxí SG⁴.

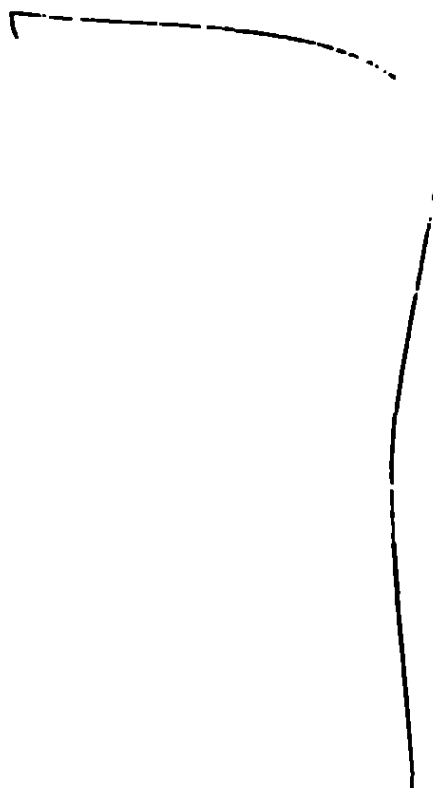
Esquema de reacción 1a:



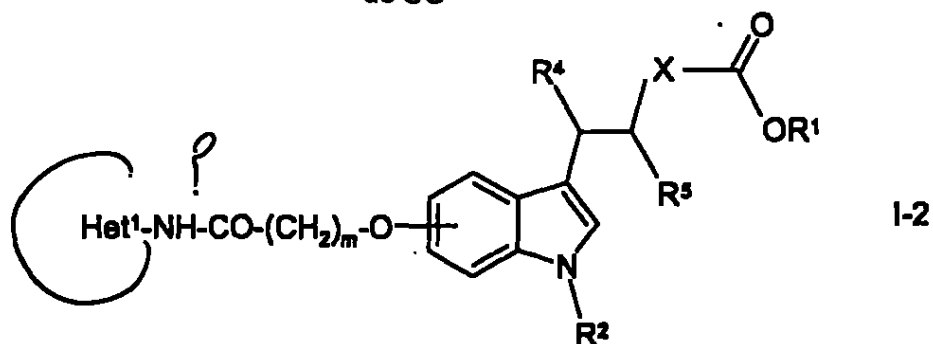
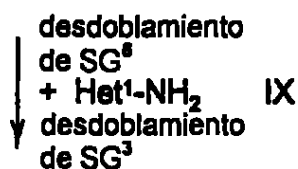
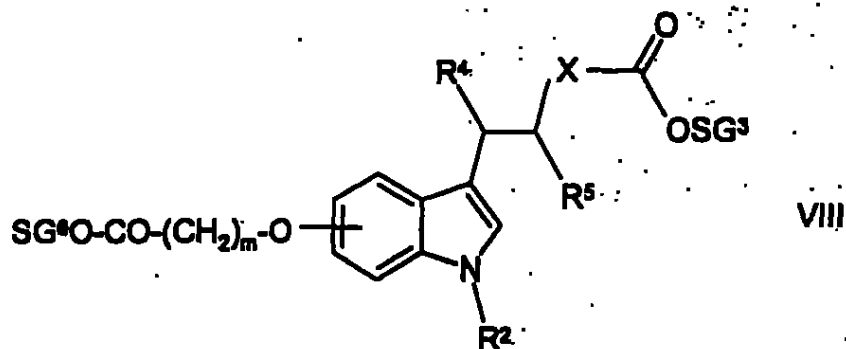
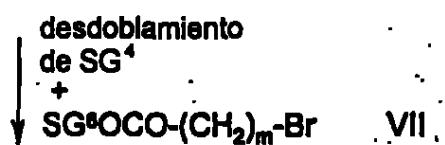
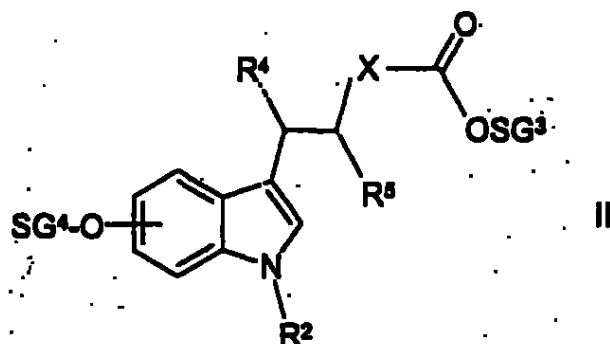
La condensación de un compuesto de la fórmula (1a-I) con un aldehído XI y 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona (ácido según Meldrum) lleva bajo las condiciones de reacción conocidas para reacciones de condensación a compuestos de la fórmula (1a-II). Después de un desdoblamiento del éster/ decarboxilación/ esterificación combinados se obtiene el éster etílico de la fórmula (1a-III). El grupo protector hidroxí SG⁴ se puede eliminar de acuerdo con procedimientos conocidos de la literatura y se obtienen los compuestos hidroxí libres de la fórmula IIa. Un desdoblamiento del éster de los compuestos de la fórmula (1a-II) o del análogo hidroxí lleva a ácidos libres de la fórmula IIa.

Los compuestos de la fórmula I en los cuales R¹ = Het¹, B = O, A = NHCO y n = 0 (fórmula I-2) se pueden obtener preferentemente de acuerdo con el esquema de reacción 2. SG¹, SG⁴ y SG⁵ son grupos protectores hidroxí como se han definido anteriormente. Los restos X, R¹, R², R⁴ y R⁵ mencionados en los compuestos I-2, II, VII a IX y la variable m tienen los significados mencionados en la reivindicación 1.

Esquema de reacción 2:



43
44



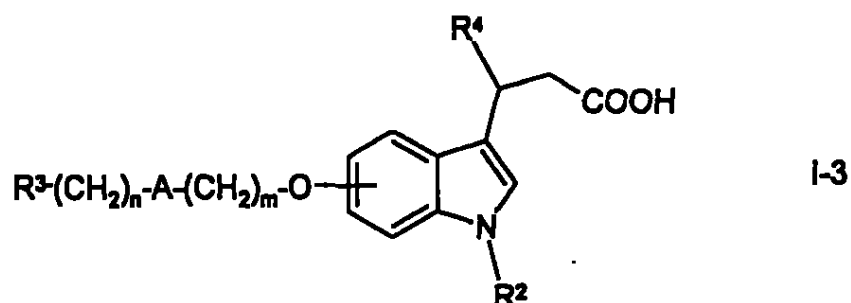
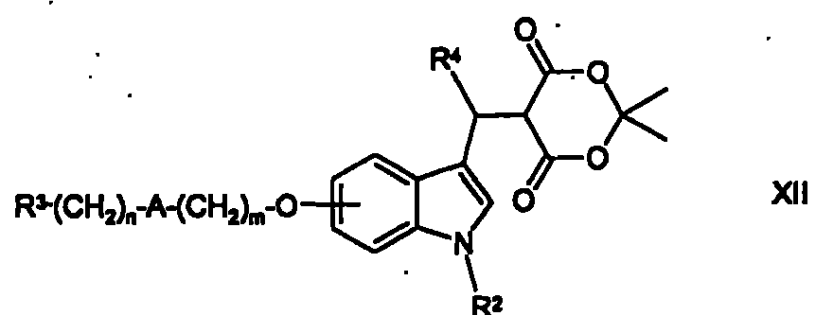
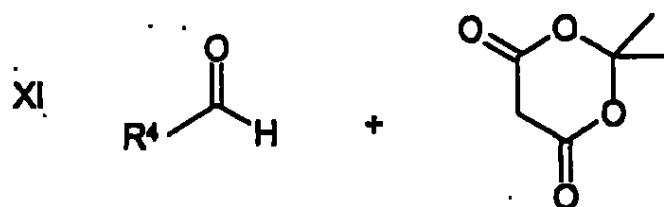
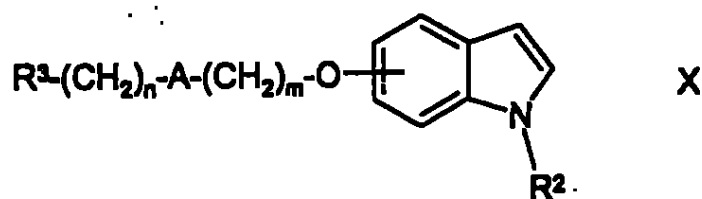
Después del desdoblamiento del grupo protector hidroxí SG⁴ del compuesto de la fórmula II bajo las correspondientes condiciones de reacción conocidas se hace reaccionar

44
✓

análogamente a las condiciones de reacción de sustituciones nucleófilas con el compuesto de la fórmula VII. 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 IX. Un desdoblamiento del grupo protector hidroxí SG⁷ lleva a un ácido libre de la fórmula I-2 (R¹=H). Eventualmente se convierte el grupo protector hidroxí SG⁷ en un sustituyente R¹.

Los compuestos de la fórmula I, en los que B = O, X = un enlace, R¹ = H y R⁵ = H (Fórmula I-3), se pueden obtener preferentemente de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 3. Los restos R¹, R² y R⁴ y las variables A, n y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1, estando protegidos durante la síntesis los grupos amino libres en R³ por medio de grupos protectores amino. En la última etapa de la reacción se desdoblan los grupos protectores.

Esquema de reacción 3:



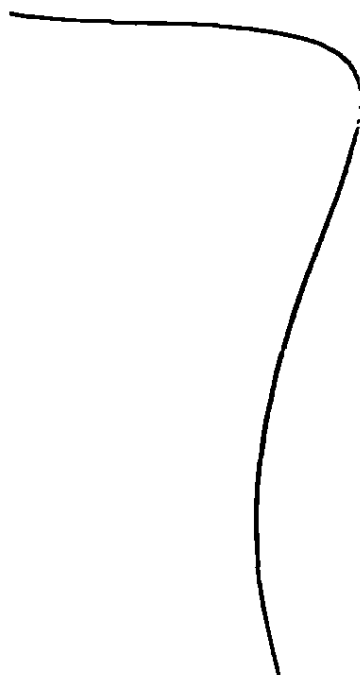
La condensación de un compuesto de la fórmula X con un aldehído XI y 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona lleva a los compuestos de la fórmula XII bajo las condiciones de

reacción conocidas para las reacciones de condensación. Después del desdoblamiento del éster y de la decarboxilación se obtiene el ácido libre de la fórmula I-3. Eventualmente se convierte el grupo hidroxilo en un sustituyente R^1 o el ácido de la fórmula I-3 en una sal fisiológicamente inofensiva.

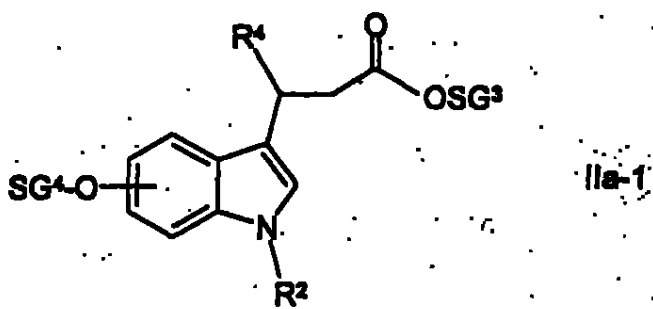
Los compuestos de la fórmula X se obtienen por alquilación de 1H-indol-6-ol con un bromuro de la fórmula XIII ($R^1-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-Br$ XIII), donde el resto mencionado R^1 y las variables A, n y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

Los compuestos de la fórmula I, en los que $R^1 = Het^1$, $R^2 = H$, X = un enlace, A = NH, B = O y n = 0 (fórmula I-4) se pueden obtener preferentemente de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 4. En los compuestos de la fórmula Iia, como se ha descrito anteriormente, R^{10} significa SG^3 y R^{11} significa SG^4 (Fórmula Iia-1), donde SG^3 y SG^4 son grupos protectores hidroxilo como se ha definido anteriormente. SG^5 es un grupo protector amino como se ha definido anteriormente. Los restos R^1 , R^2 y R^4 y la variable m mencionados en los compuestos I-4, XV-XVIII tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

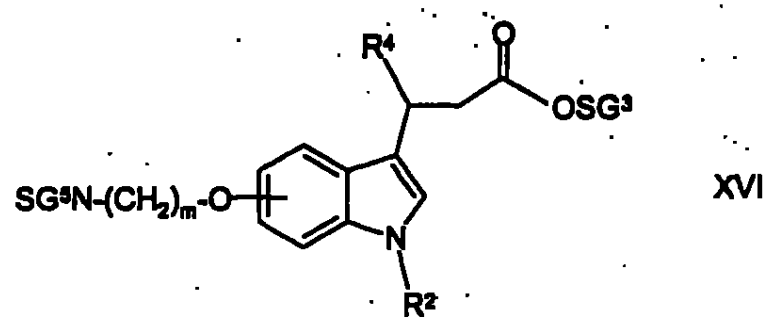
Esquema de reacción 4:



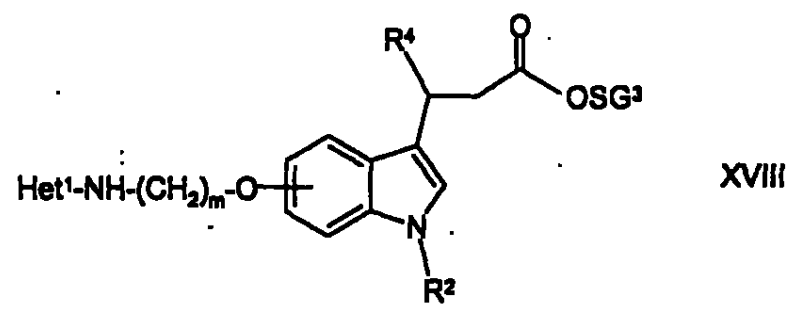
AT
KD



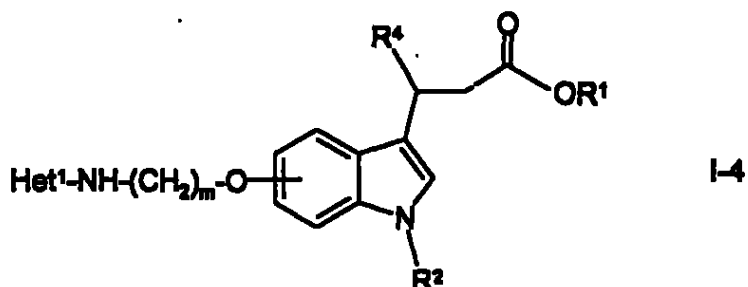
desdoblamiento
de SG^4
+ $SG^5N-(CH_2)_m-Br$ **XV**



desdoblamiento
de SG^5
+ Het^1-SMe o Het^1-Cl **XVII.**

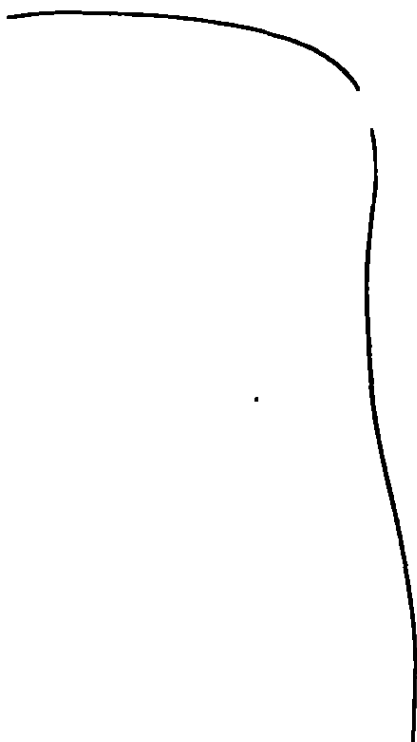


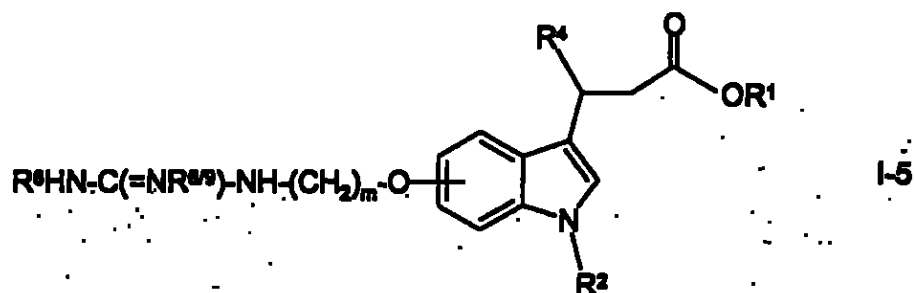
conversión de
 SG^3 en R^1



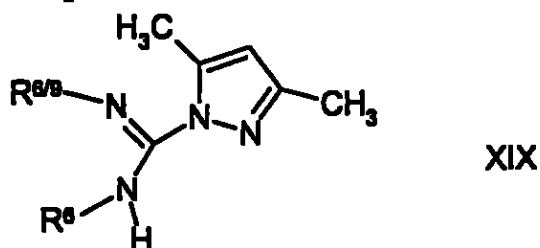
Después del desdoblamiento del grupo protector hidroxí SG⁴ del compuesto de la fórmula IIa-1 del esquema de reacciones 4 bajo las correspondientes condiciones de reacción conocidas se hace reaccionar análogamente a las condiciones de reacción de sustituciones nucleófilas con el compuesto de la fórmula XV. En el siguiente paso se desdobla el grupo protector amino SG⁵ y se hace reaccionar la amina libre con un compuesto de la fórmula XVII de tiometilo o de cloro. Un desdoblamiento del grupo protector hidroxí SG³ lleva a un ácido libre de la fórmula I-4 (R¹=H). Eventualmente se convierte el grupo protector hidroxí SG³ en un sustituyente R¹.

Los compuestos de la fórmula I, en los que R¹ = -C(=NR⁶)-NH R⁶ o -C(=NR⁶)-NHR⁶, R⁵=H, X=un enlace, A=NH, B=O y n = 0 (Fórmula I-5), también se pueden obtener preferentemente de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 4.





Sin embargo, en lugar de la reacción con los compuestos de la fórmula XVII (Het¹-SMe o Het¹-Cl) tiene lugar una reacción con un compuesto de la fórmula XIX



o un compuesto de la fórmula XX

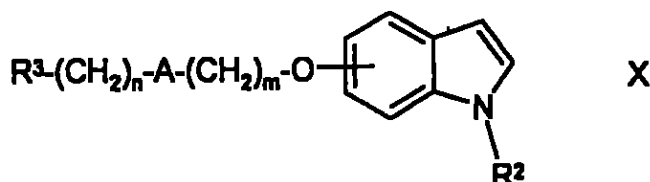


con subsiguiente sustitución con una amina de la fórmula XXI



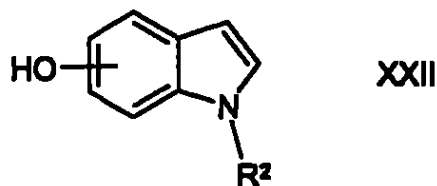
Los restos R⁶ y R⁷ mencionados en los compuestos I-4, XIX-XXI tienen los significados mencionados en la reivindicación 1.

Los compuestos de la fórmula X



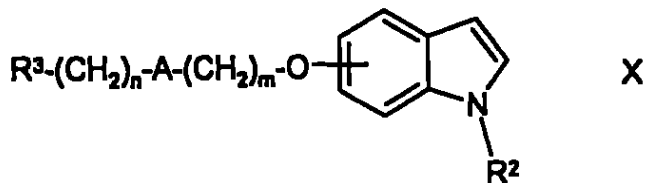
en los que R², R³, A, n y m tienen el significado indicado en la reivindicación 1 se pueden preparar análogamente a la secuencia de síntesis del esquema de reacción 4, si en lugar del compuesto IIa-1 se aplica un compuesto de indol

hidroxisustituido XXII



donde R² tiene el significado indicado en la reivindicación 1. Después de la reacción del hidroxindol XXII con un compuesto de la fórmula XV y desdoblamiento del grupo protector amino SG³, como se ha descrito anteriormente, se puede hacer reaccionar según el sustituyente R¹ con un compuesto de la fórmula XVII o XIX o con un compuesto de la fórmula XX y subsiguiente reacción con un compuesto de la fórmula XXI. Los grupos amino libres en los compuestos de la fórmula XVII están protegidos durante la síntesis por medio de grupos protectores amino.

Una finalidad de la invención también son los compuestos de la fórmula X



en los que R², R¹, A, n y m tienen el significado indicado en la reivindicación 1 o sus sales.

Compuestos de la fórmula X preferidos son
6-(3-(N-bencilpiridinio-2-il-amino)propiloxi)-indol;
hidrobromuro de 6-(3-(N-bencilpiridinio-2-il-amino)-propiloxi)-indol;

6-(3-(piridin-2-il-amino)propiloxi)-indol;

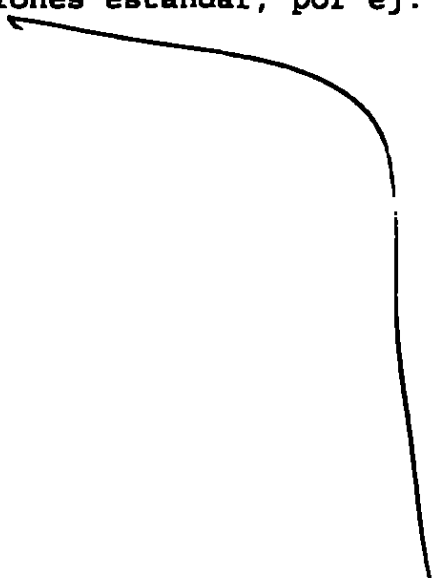
6-(3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)propiloxi)-indol o

6-(3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)butiloxi)-indol.

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

Luego 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



52
53

60°C.

La conversión de un grupo ciano en un grupo amidino tiene lugar mediante reacción con por ej. hidroxilamina y subsiguiente reducción de la N-hidroxiamidina con hidrógeno en presencia de un catalizador como por ej. Pd/ C.

Para la preparación de una amidina de la fórmula I ($R^1 = -C(=NH)-NH^2$) se puede adicionar amoníaco a un nitrilo de la fórmula I. La adición se lleva a cabo de preferencia en varias etapas, a) primero se convierte el nitrilo con H_2S en una tioamida convierte en la forma convencional, la que se convierte con un agente de alquilación, por ej. CH_3I , 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-amidino-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°C, de preferencia entre 60 y 120°C.

Luego 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°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 inofensivas. Así es posible usar ácidos inorgánicos, como por ej. ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, hidrácidos tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos tales como ácido ortofosfórico, ácido sulfamínico, luego 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, ácido metan- 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 inofensivos, por ej. picratos, se pueden usar para el aislamiento y/o purificación de los compuestos de la fórmula Y. 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. En calidad de sales entran en consideración también sales de amonio, por ej. las sales de dimetil-, dietil- o diisopropilamonio, monoetanol, dietanol o diisopropilamonio, sales de ciclohexil- o de dicitclohexilamonio, sales de dibenciletilendiamonio, luego 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 mecánicamente 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. En calidad de agente 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 rellena con un agente de separación ópticamente activo (por ej. dinitorbenzoil-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.

Luego también es 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 inofensivos 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, luego 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 clorados). En este caso resulta conveniente emplear a la sustancia activa en forma micronizada, pudiéndose agregar uno o varios disolventes fisiológicamente inofensivos adicionales, por ej. etanol. Las soluciones de inhalación se pueden administrar con los inhaladores convencionales.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente inofensivas 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 inofensivas 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 WO 99/30713 y WO/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 NaHCO₃, 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 % en TFA en una relación de 4:1.

R_t significa tiempo de retención, R_f significa factor de retención

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/B 50:50 --> 1:99 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

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 arriba) $R_t = 54$ min; 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-hidroxi-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. 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) $R_t = 40,3$ min; 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: $(M+1) = 368$

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-tricloroetoxicarbonil-amino)-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-60, tolueno/ acetona 4:1, $R_t = 0,5$;

FAB-MS: $(M+1) = 619$

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 cinc, 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 cinc 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

como trifluoracetato.

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

FAB-MS: (M+1) = 444

7. Ácido 3-fenil-3-{6-[(3-piridin-2-il-amino)-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 232° (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-tricloroetoxicarbonil)-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-tricloroetoxicarbonil-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 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 cinc 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

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) $R_t = 33,4$ min;

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

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

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 34,3$ min;

FAB-MS: (M+1) = 450

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;

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 20,7$ min;

FAB-MS: (M+1) = 417

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 naftalin-1-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis el ácido 3-naftalin-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-naftalin-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-naftalin-2-il-3-{6-[3-(piridin-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-(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;

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-trifluormetil-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 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;

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)-propoxi]-1H-indol-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

22
23

como trifluoracetato.

Ejemplo 5:

1. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-[6-(4-hidroxibutiloxi)-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-hidroxindol-3-il)-propiónico con 1,16g (7,6 mmol) de 4-bromo-1-butanol en presencia de 2,1g (15,2 mmol) de carbonato de potasio en 30ml de acetona. Se obtiene el éster etílico de ácido 3-fenil-3-[6-(4-hidroxibutiloxi)-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_t = 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 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 cinc 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/B 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

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

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 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-hidroxi-indol-3-il)-propiónico 4 (3,23 mmol) preparado en forma análoga al ejemplo 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, $R_f = 0,56$;

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 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 trifluoracetato.

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'-tetrametiluronio-tetra-fluorborato), 11 mg (81 µmol) de HOBT, (hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol) y 90 µl (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

Mediante reacción de 50 mg (113 µmol) 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.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 32,1 min;

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.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 35,4 min;

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)-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-amidocarboximeto-xi)-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

trifluoracetato.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 29,3 min;

FAB-MS: (M+1) = 405

Ejemplo 9:

1. 6-(3-benciloxicarbonilamino-propiloxi)-indol 22

Se disuelven 10 g (75 mmol) de 6-hidroxiindol y 21,5 g (79 mmol) de bromuro de 3-benciloxicarbonilaminopropilo en 150 ml de acetonitrilo y se agita durante 12 horas a 80°C junto con 31,1 g (225 mmol) de carbonato de potasio. Después de haberse completado la reacción (control de DC: gel de sílice Si-60 con tolueno/acetona 10 :1) se separa el residuo insoluble por filtración, se concentra la solución y se purifica el producto mediante una cromatografía en gel de sílice con tolueno/ acetona 10 :1 como eluyente.

HPLC-MS: (Chromolith RP-18, gradiente A:B de 80:20 --> 0:100 en 3,5 min con A = agua + 0,01 % de TFA, B = acetonitrilo), R_t = 2,13 min;

DC: Si-60, tolueno/ acetona 6: 1, R_f = 0,31

FAB-MS: (M+1) = 325

2. 6-(3-aminopropiloxi)-indol 23

Se disuelven 15 g (46 mmol) de 22 en 100 ml de etanol y se hidrogena a temperatura ambiente (TA) con 2 g de paladio/ carbón activado (10 %) bajo presión normal. Después de 4 horas se separa el catalizador por filtración y se concentra

79
80
la solución. El producto crudo se puede aplicar sin ninguna purificación adicional para las siguientes reacciones.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 19,1 min; DC: Si-60, acetato de etilo/ metanol/ agua 4: 3: 2, R_t = 0,07

FAB-MS: (M+1) = 191

3. Hidrobromuro de 6-(3-(N-bencilpiridinio-2-il-amino)-propiloxi)-indol 24

Se agitan 3,5 g (18,4 mmol) de 23 con 5,2 g (18,4 mmol) de hidrobromuro de N-bencil-2-cloro-piridinio en presencia de 11 g (129 mmol) de bicarbonato de sodio en 200 ml de etanol a TA bajo gas protector (nitrógeno) durante 12 horas. Finalizada la reacción se separan las sales inorgánicas por filtración y se concentra la solución en el vacío.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 35,6 min; DC: Si-60, diclorometano / metanol 6: 1, R_t = 0,55

FAB-MS: M^+ = 438.

4. Hidrobromuro de 3-[(1-(4-fluor-fenil)-2-(4,6-dioxo-2,2-dimetil-[1,3]-dioxan-5-il)-etil)-6-(3-(N-bencilpiridinio-2-il-amino)-propiloxi)]-indol 25

Se agitan 500 mg (1,05 mmol) de 24 con 110 ml (1,05 mmol) de 4-fluorbenzaldehído, 150 mg (1,05 mmol) de ácido según Meldrum (2,2-dimetil-[1,3]-dioxan-4,6-diona) y 6 mg (0,05 mmol) de L-prolina en 4 ml de acetonitrilo a 30°C durante 12 horas. Después de concentrar la solución se

tritura el producto crudo con MTB-éter (metil-ter-butil-éter) y se aspira el residuo cristalino. Este se puede seguir usando directando para el desdoblamiento del éster y la decarboxilación.

HPLC-MS: (Chromolith RP-18, gradiente A:B de 80:20 --> 0:100 en 3,5 min con A = agua + 0,01 % de TFA, B = acetonitrilo), $R_t = 1,77$ min;

$M^+ = 608$.

5. Trifluoracetato de ácido 3-(4-fluorfenil)-3-{6-[3-(N-bencil-piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico 26

Se disuelven 295 mg (0,43 mmol) de 25 en 3,5 ml de DMSO y se agitan con 36 mg (0,85 mmol) de cloruro de litio y 9 µl de agua durante 12 horas a 100°C. Finalizada la reacción (control por medio de HPLC-MS) se concentra la solución y se purifica el residuo mediante una HPLC preparativa en RP-18. El producto se presenta después del secado por congelación de la solución de HPLC como un sólido blanco, amorfo en forma de trifluoracetato.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 38,1$ min;

FAB-MS: $M^+ = 524$.

6. Ácido 3-(4-fluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico 27

Se disuelven 60 mg (94 µmol) de 26 en 5 ml de acetona y

se hidrogena en presencia de 40 mg (0,48 mmol) de bicarbonato de sodio y 20 mg de paladio/ carbón activado (10 %) durante 10 horas a TA y presión normal. Después de separar el catalizador por filtración y de concentrar la solución se obtiene el ácido 3-(4-fluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico.

Después de una HPLC preparativa en RP-18 se obtiene el ácido 3-(4-fluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 31,6$ min;

FAB-MS: (M+1) = 434.

Ejemplo 10:

Análogamente al ejemplo 9 se obtiene por medio de la reacción de hidrobromuro de 6-(3-(N-bencilpiridinio-2-il-amino)-propiloxi)-indol 24

con 3,5-Bis(trifluormetil)-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-[3,5-Bis(trifluormetil)fenil]-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-[3,5-Bis(trifluormetil)fenil]-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 36,5$ min;

FAB-MS: (M+1) = 594;

con 3,5-dicloro-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-(3,5-diclorofenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-[3,5-diclorofenil]-3-{6-[3-(piridin-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 = 37,2 min;

FAB-MS: (M+1) = 485;

con 4,6-dicloro-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-(4,6-diclorofenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-[4,6-diclorofenil]-3-{6-[3-(piridin-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 = 37,3 min;

FAB-MS: (M+1) = 485;

con 4-cloro-5-trifluorometil-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-(4-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de

una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-[4-cloro-5-tri-fluormetil-fenil]-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 38,7$ min;

FAB-MS: (M+1) = 518;

con 3-ciclohexil-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

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

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 37,2$ min;

FAB-MS: (M+1) = 422;

con benzo[1,2,5]tiadiazol-5-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico. después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 30,7$ min;

FAB-MS: (M+1) = 474;

con 2,6-difluor-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-(2,6-difluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(2,6-difluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-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 = 32,6 min;

FAB-MS: (M+1) = 452;

con 2-cloro-3,6-difluor-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-(2-cloro-3,6-difluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(2-cloro-3,6-difluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-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 = 34,6 min;

FAB-MS: (M+1) = 486;

con 2,4,6-trifluor-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-(2,4,6-trifluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC

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

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 33,8$ min;

FAB-MS: (M+1) = 470;

con 4-metoxycarbonil-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

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

Ejemplo 11:

1. 6-[3-piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol 28

Se disuelven 6 g (12,9 mmol) de hidrobromuro de 6-(3-(N-bencilpiridinio-2-il-amino)-propiloxi)-indol 24 [preparado análogamente al ejemplo 9.1 - 9.3] en 300 ml de acetona y se hidrogena a temperatura ambiente y bajo presión normal durante 8 h en presencia de 2 mg de paladio/ 10 % sobre carbón activado. Después de separar el catalizador por filtración y concentrar la solución se obtiene el producto crudo como sólido blanco.

DC: Si-60, diclorometano/ metanol 6:1, $R_f = 0,67$;

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 28,6$

min;

FAB-MS: (M+1) = 268;

2. 3-[(1-(4-trifluormetoxi-fenil)-2-(4,6-dioxo-2,2-dimetil-[1,3]-dioxan-5-il)-etil]-6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol 29

Se agitan 350 mg (1,3 mmol) de 28 con 190 µl (1,3 mmol) de 4-trifluormetoxibenzaldehído, 190 mg (1,3 mmol) de ácido según Meldrum y 9 mg (0,07 mmol) de prolina en 5 ml de acetonitrilo a TA durante 12 horas. Finalizada la reacción (control mediante HPLC-MS) se concentra la solución y se sigue usando el producto sin ninguna purificación adicional para el desdoblamiento del éster y la decarboxilación.

HPLC-MS: (Chromolith RP-18, gradiente A:B de 80:20 --> 0:100 en 3,5 min con A = agua + 0,01 % de TFA, B = acetonitrilo), $R_t = 1,71$ min;

(M + 1) = 544

3. Trifluoracetato de ácido 3-(4-trifluormetoxi-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico 30

De acuerdo con el ejemplo 9.5 se agitan 760 mg (1,3 mmol) de 29 en 4 ml de DMSO con 110 mg de cloruro de litio y 29 µl de agua a 100°C durante 12 horas. Después de haberse completado la reacción se concentra la solución y se obtiene el ácido 3-(4-trifluormetoxi-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una

HPLC preparativa en RP-18 se obtiene el ácido 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 36,7$ min;

FAB-MS: (M+1) = 498;

Análogamente al ejemplo 11 se obtiene a partir de la reacción de 6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol 28 con 3-trifluormetoxi-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

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

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 40,2$ min;

FAB-MS: (M+1) = 500.

Ejemplo 12:

1. 6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol 31

Se disuelven 500 mg (2,6 mmol) de 6-(3-aminopropiloxi)-indol 23 [preparado análogamente al ejemplo 9.1] con 0,97 g (3,9 mmol) de hidrobromuro de 2-(3,5-dimetilpirazolil)-4,5-dihidroimidazol y 1,7 ml (11,9 mmol) de trietilamina en 10

ml de DMF y se agita a 60°C durante 12 horas. Después de concentrar la solución se purifica el producto crudo por medio de una HPLC preparativa.

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 26,7 min;

FAB-MS: (M+1) = 259.

2. 3-[(1-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-2-(4,6-dioxo-2,2-dimetil-[1,3]-dioxan-5-il)-etil)-6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol 32

De acuerdo con el ejemplo 11.2 se hacen reaccionar 100 mg (0,33 mmol) de 31 con 53 mg (0,33 mmol) de 5-formil-benzo[1,2,5]tiadiazol, 46 mg (0,33 mmol) de ácido según Meldrum y 2 mg de L-prolina en 4 ml de acetonitrilo a 30°C. Después de concentrar se obtiene un residuo, que se deja seguir reaccionando sin ninguna purificación adicional.

HPLC-MS: (Chromolith RP-18, gradiente A:B de 80:20 --> 0:100 en 3,5 min con A = agua + 0,01 % de TFA, B = acetonitrilo), R_t = 1,29 min; M+1 = 549.

3. Ácido 3-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico 33

El producto crudo 32 se agita en 4 ml de DMSO con 27 mg de cloruro de litio y 7 µl de agua durante 12 horas a 100°C y luego se concentra. Se obtiene el ácido 3-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico.

no)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una purificación con una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-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 = 28,1 min;

FAB-MS: (M+1) = 465.

Ejemplo 13:

Análogamente al ejemplo 12 se obtiene por medio de la reacción de 6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol 31

con 4-fluor-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-(4-fluor-fenil)-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-(4-fluor-fenil)-propiónico como trifluoracetato;

con benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propiónico como trifluoracetato;

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 29,8 min;

FAB-MS: (M+1) = 407.

con piridin-4-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-piridin-4-il-3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-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-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato.

Análogamente al ejemplo 12 se obtiene a partir de la reacción de 6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-butoxi]-indol, preparado análogamente al ejemplo 9.1 - 9.3 por medio de la reacción con bromuro de 4-benciloxicarbonilaminobutilo

con benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-{6-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-butoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-{6-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-butoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propiónico como trifluoracetato;

HPLC: (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 30,5 min;

FAB-MS: (M+1) = 421.

Ejemplo 14:

1. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-[6-(3-ftalimido-propiloxi)-indol-3-il]-propiónico 34

Se disuelven 25 g (81 mmol) de éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propiónico 4 [preparado de acuerdo con el ejemplo 1.1 - 1.2] con 30,3 mg (113 mmol) de N-(3-bromopropil)-ftalimida en 250 ml de acetonitrilo y después del agregado de 26,4 g (80,6 mmol) de carbonato de cesio y 0,67 g (4 mmol) de ioduro de potasio se hierve durante 12 horas bajo reflujo. Se deja enfriar la solución de reacción, se filtra sobre una capa de kieselgur y se concentra el filtrado. El producto crudo se recristaliza a partir de etanol caliente.

Pto. de fusión: 95°C,

DC: Si-60, tolueno/ MTB-éter 4:1, $R_f = 0,31$,

HPLC (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 49,9$ min;

FAB-MS: (M+1) = 497.

2. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-[6-(3-amino-propiloxi)-indol-3-il]-propiónico 35

Se disuelven 34,6 g (69,7 mmol) de 34 en 350 ml de etanol y se hierven con 5,1 ml (104,5 mmol) de hidrato de hidrazina bajo reflujo hasta lograr una descomposición total después de 2,5 horas. Después de enfriada la solución en el baño de hielo se separa la ftalhidrazida precipitada, se acidifica la solución con HCl etanólico. El nuevo

precipitado del hidrocloreto de ftalhidrazida se vuelve a aspirar y la solución se concentra hasta que quedan aproximadamente 100 ml. El producto cristaliza de la solución etanólica a 0°C como hidrocloreto.

Pto. de fusión: 158°C;

DC: Si-60, diclorometano/ metanol/ amoníaco 4:1:0,1, R_t = 0,33 min;

FAB-MS: (M+1) = 367.

3. Ácido 3-fenil-3-[6-(3-amino-propiloxi)-indol-3-il]-
propiónico 36

Se disuelven 1,6 g (4 mmol) de 35 en 10 ml de dioxano y se agitan durante 2 días a TA con 10 ml de hidróxido de sodio 2N. Después de completada la reacción se neutraliza la solución con HCl 2N y el producto precipita en acetona. El compuesto se puede seguir haciendo reaccionar sin purificación adicional.

HPLC (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 25,8 min;

FAB-MS: (M+1) = 339.

4. Ácido 3-fenil-3-[6-(3-guanidino-propiloxi)-indol-3-
il]-propiónico 37

Se disuelven 250 mg (0,74 mmol) de 36 con 223 mg (1,11 mmol) de nitrato de 3,5-dimetil-1-pirazoloil-formamidinio y 0,31 ml (2,22 mmol) de trietilamina en 10 ml de DMF a 60°C durante 12 horas. Después de completada la reacción (control

mediante HPLC-MS) se concentra la solución. Se obtiene el ácido 3-fenil-3-[6-(3-guanidino-propiloxi)-indol-3-il]-propiónico. Después de la purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-fenil-3-[6-(3-guanidino-propiloxi)-indol-3-il]-propiónico como trifluoracetato.

HPLC (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 28,9$ min;

FAB-MS: (M+1) = 381.

Ejemplo 15:

Análogamente al ejemplo 14 se obtiene por medio de la reacción de éster etílico de ácido 3-fenil-3-(6-hidroxindol-3-il)-propiónico 4 con N-(4-bromobutil)-ftalimida y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-[6-(4-guanidina-butoxi)-1H-indol-3-il]-3-fenilpropiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-[6-(4-guanidino-butoxi)-1H-indol-3-il]-3-fenilpropiónico como trifluoracetato.

HPLC (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 30,6$ min;

FAB-MS: (M+1) = 395.

Ejemplo 16:

Ácido 3-fenil-3-(6-[3-(1,5-dihidro-imidazol-4-on-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il)-propiónico 38

Se agitan 130 mg (0,29 mmol) de 36, preparado análogamente al ejemplo 14, 115 mg (0,87 mmol) de 2-metil-

94
95

sulfanil-1,5-dihidro-imidazol-4-ona y 0,12 ml (0,87 mmol) de trietilamina en una mezcla de 2 ml de etanol y 1 ml de DMF a TA durante 24 horas. Se obtiene el ácido 3-fenil-3-(6-[3-(1,5-dihidro-imidazol-4-on-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il)-propiónico.

Después de una purificación mediante HPLC preparativa en RP-18 se obtiene el ácido 3-fenil-3-(6-[3-(1,5-dihidro-imidazol-4-on-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il)-propiónico como trifluoracetato. FAB-MS: (M+1) = 421.

Ejemplo 17:

Análogamente al ejemplo 16 se obtiene por medio de la reacción de ácido 3-(4-fluor-fenil)-3-[6-(3-amino-propiloxi)-indol-3-il)-propiónico (preparado análogamente al ejemplo 1.1 - 1.2 y 15) con 2-metilsulfanil-1,5-dihidro-imidazol-4-ona y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-(4-fluor-fenil)-3-{6-[3-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico.

Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(4-fluor-fenil)-3-{6-[3-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato.

Análogamente al ejemplo 16 se obtiene por medio de la reacción de ácido 3-[6-(3-amino-propoxi)-1H-indol-3-il]-3-piridin-4-il-propiónico (preparado análogamente al ejemplo 1.1 - 1.2 y 15) con 2-metilsulfanil-1,5-dihidro-imidazol-4-

ona y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-{6-[3-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-piridin-4-il-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-{6-[3-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-piridin-4-il-propiónico como trifluoracetato.

Análogamente al ejemplo 16 se obtiene mediante reacción del ácido 3-[6-(3-amino-propoxi)-1H-indol-3-il]-3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-propiónico (preparado análogamente al ejemplo 1.1 - 1.2 y 15) con 2-metilsulfanil-1,5-dihidro-imidazol-4-ona y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3-{6-[3-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3-{6-[3-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato.

Ejemplo 18:

Éster etílico de ácido 3-fenil-3-{6-[3-(pirimidin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico 39

Se disuelve 1 g (2,48 mmol) de 35 preparado de acuerdo con el ejemplo 14.2 con 426 mg (3,72 mmol) de 2-cloropirimidina y 1 ml (7,44 mmol) de trietilamina en 30 ml de etanol anhidro y se lleva a ebullición durante 20 horas bajo reflujo. Después de concentrar se cromatografía el residuo

en gel de sílice (eluyente acetato de etilo).

DC: Si-60, acetato de etilo, $R_f = 0,42$ min;

HPLC (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 39,0$ min;

FAB-MS: (M+1) = 445.

Por medio del desdoblamiento del éster con hidróxido de sodio en dioxano a TA se obtiene el ácido libre del ácido 3-fenil-3-{6-[3-(pirimidin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico

FAB-MS: (M+1) = 417.

Ejemplo 19:

Éster etílico de ácido 3-fenil-3-{6-[3-(3,4,5,6-tetra-hidropirimidin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico

40

Se disuelven 200 g (0,45 mmol) de 39 en 10 ml de etanol y se hidrogenan durante 3 horas en presencia de 0,68 ml (1,35 mmol) de HCl 2N y 60 mg de paladio/ carbón activado (10 %) a TA y bajo presión normal. Después de haber completado la reacción se separa el catalizador por filtración, se concentra la solución y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa en RP-18.

DC: Si-60, acetato de etilo/ metanol 4:1, $R_f = 0,08$,

HPLC-MS: (Chromolith RP-18, gradiente A:B de 80:20 --> 0:100 en 3,5 min con A = agua + 0,01 % de TFA, B = acetonitrilo) $R_t = 1,39$ min;

FAB-MS: (M+1) = 449.

A partir del éster etílico se obtiene por medio del desdoblamiento del éster con hidróxido de sodio en dioxano a TA el ácido libre del ácido 3-fenil-3-{6-[3-(3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico.

FAB-MS: (M+1) = 421.

Ejemplo 20:

1. Éster etílico de ácido 3-fenil-3-{6-[3-(3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-il)-aminopropiloxi]-indol-3-il}-propiónico 41

De acuerdo con el ejemplo 19 se hidrogen 200 mg de ácido 3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico 7 en presencia de ácido clorhídrico 2N y paladio/ carbón activado (10 %) con lo que se obtiene 41.

FAB-MS: (M+1) = 448

A partir del desdoblamiento del éster con hidróxido de sodio en dioxano a TA se obtiene el ácido libre del ácido 3-fenil-3-{6-[3-(3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico.

FAB-MS: (M+1) = 420.

2. Análogamente al ejemplo 9 se hace reaccionar el compuesto 24 con 3-hidroxibenzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis para obtener el éster metílico de ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-

propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico.

Análogamente al ejemplo 19 se hidrogena el éster metílico de ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-indol-3-il}-propiónico. Se obtiene el éster metílico de ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-3-{6-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-piridin-2-il-amino)-propoxi]-indol-3-il}-propiónico.

A partir del desdoblamiento del éster con hidróxido de sodio en dioxano a TA se obtiene el ácido libre del ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-3-{6-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-piridin-2-il-amino)-propoxi]-indol-3-il}-propiónico.

HPLC (RP-18, gradiente A/B 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 26,6 min;

FAB-MS: (M+1) = 436.

Ejemplo 21:

1. Ácido 3-fenil-3-{6-[3-(tiometil-N-cianoimino-metil)amino-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico 42

Se agita 1 g (2,9 mmol) de 36 con 1,3 g (8,7 mmol) de dimetil-N-ciano-ditioiminocarbonato en 10 ml de DMF a 80°C durante 20 horas. Después de haber completado la reacción se concentra la solución y se purifica el producto crudo 42 mediante cromatografía en gel de sílice con tolueno/ acetato de etilo 1:1 como eluyente.

DC: Si-60, tolueno/ metanol 3:1, R_f = 0,55,

HPLC-MS (chromolith RP-18, gradiente A:B de 80:20 --> 0:100

20

en 3,5 min con A = agua + 0,01 % de TFA, B = acetonitrilo),
 $R_t = 1,75$ min; $M+1 = 437$.

2. Ácido fenil-3-{6-[3-(N'-metil-N''-ciano-guanidino)-
 propiloxi]-indol-3-il}-propiónico 43

Se disuelven 100 mg (0,23 mmol) de 42 en 2 ml de DMF y se agitan con 1 ml de una solución de metilamina (33 % en etanol) a 60°C durante 12 horas. La solución se concentra a continuación y de esa manera se obtiene el ácido fenil-3-{6-[3-(N'-metil-N''-ciano-guanidino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico. Después de una purificación mediante HPLC preparativa en RP-18 se obtiene el ácido fenil-3-{6-[3-(N'-metil-N''-ciano-guanidino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato.

DC: Si-60, diclorometano / metanol 1:1, $R_f = 0,53$;

HPLC-MS: (Chromolith RF-18, gradiente A:B de 80:20 --> 0:100 en 3,5 min con A = agua + 0,01 % de TFA, B = acetonitrilo)
 $R_t = 1,49$ min;

FAB-MS: $(M+1) = 420$.

Ejemplo 22:

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene por medio de la reacción de 6-benciloxi-indol

con 1H-indol-2-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-{1H-indol-2-il}-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC

preparativa se obtiene el ácido 3-(1H-indol-2-il)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con tiofen-2-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

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

con 1H-pirrol-2-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

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

con tiazol-2-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

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

con bifenil-4-carbaldehído y subsiguiente secuencia de

síntesis

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con 6-dimetilamino-2-fluor-3-formil-benzonitrilo y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-(3-ciano-4-dimetilamino-2-fluor-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico.

Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(3-ciano-4-dimetilamino-2-fluor-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con 3-fluor-4-trifluormetilbenzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con 4-isopropil-benzaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 3-(4-isopropil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico. Después de una HPLC

preparativa se obtiene el ácido 3-(4-isopropil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico como trifluoracetato;

con ciclopropan-carbaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

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

con 2,2-dimetilpropionaldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 4,4-dimetil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-pentánico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 4,4-dimetil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-pentánico como trifluoracetato;

con 2,2-dimetilbutiraldehído y subsiguiente secuencia de síntesis

el ácido 5,5-dimetil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-hexánico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 5,5-dimetil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-hexánico como trifluoracetato.

Ejemplo 23:

Análogamente al ejemplo 1.7 se agita el éster etílico de ácido 4-(2-etoxicarbonil-1-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-pro-

103
104

poxi]-1H-indol-3-il}-etil)-benzoico, preparado en forma análoga al ejemplo 1.1 - 1.6., con dioxano/ NaOH 1N. Se obtiene el ácido 4-(2-carboxi-1-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-etil)-benzoico.

Ejemplo 24:

Análogamente al ejemplo 18 se hace reaccionar el compuesto 35 preparado en forma análoga al ejemplo 14.2, 2-cloro-3-nitro-piridina y trietilamina. Se obtiene el ácido 3-{6-[3-(3-nitro-piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-{6-[3-(3-nitro-piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propiónico como trifluoracetato.

DC: Si-60, tolueno/ metanol 4:1, $R_f = 0,36$;

HPLC (RP-18, gradiente A:B de 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 43,5$ min;

MS-FAB: (M+1) = 461.

Por medio de la reducción del grupo nitro mediante hidrogenación catalítica (paladio/carbón activado, hidrógeno, etanol) se obtiene el ácido 3-{6-[3-(3-amino-piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propiónico. Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-{6-[3-(3-amino-piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propiónico como trifluoracetato.

HPLC (RP-18, gradiente A:B de 99:1 --> 1:99 en 1 h) $R_t = 33,3$ min;

MS-FAB: (M+1) = 431.

Mediante N-acilación del grupo amino con anhídrido acético se obtiene el ácido 3-{6-[3-(3-acetilamino-piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propiónico.

Después de una HPLC preparativa se obtiene el ácido 3-{6-[3-(3-acetilamino-piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propiónico como trifluoracetato;

HPLC (RP-18, gradiente A:B de 99:1 --> 1:99 en 1 h) R_t = 31,7 min;

MS-FAB: (M+1) = 473.

Ejemplo 25:

1. Ácido (3S)-3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico 46

Se separan 50 g (0,113 mol) de éster etílico de ácido 3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico 7, preparado de acuerdo con el ejemplo 1, mediante cromatografía continua en un portador de celulosa modificado (Chiracel OD-H) en isopropanol- heptano 30-70 en ambos enantiómeros.

Rendimiento: 24,5 g (98 % del teórico) del enantiómero S activo

HPLC: Chiracel OD-H, i-propanol/ n-heptano 30/70, R_t = 14,08 min.

Para el desdoblamiento del éster se disuelven 24,4 g (55 mmol) del enantiómero S en 100 ml de etanol y se agita

durante 12 horas a 60°C con 110 ml (110 mmol) de NaOH 1N. Después de haber completado la reacción se deja enfriar la solución de reacción y se acidifica con HCl 1N a pH 6. El precipitado que aparece se aspira, se lava con agua y luego con MTB-éter y se seca. Se obtiene el ácido (3S)-3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico.

Pto. de fusión: 137°C;

HPLC (RP-18, gradiente A:B de 99:1 --> 1:99 en 1 h con A = agua + 0,3 % de TFA, B = acetonitrilo/agua + 0,3 % de TFA 4:1) R_t = 31,1 min; HPLC quiral: Chirobiotic V, agua (+ 1 % de acetato de trietilamonio)/metanol 65:35, R_t = 21,15 min.

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

Se disuelven 2 g (4,8 mmol) de la sal interna 46 en 5 ml de dioxano y se agita durante 2 horas a TA con 20 ml (20 mmol) de HCl 1N. A continuación se seca la solución por congelación. Se obtiene el hidrocloruro de ácido (3S)-3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico.

Análisis: calculado: 66,4 % de C, 5,80 % de H, 9,30 % de N, 7,84 % de Cl

encontrado: 65,9 % de C, 5,91 % de H, 9,11 % de N, 7,44 % de Cl

3. Metansulfonato de ácido (3S)-3-fenil-3-{6-[3-

(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico

Se disuelven 2 g (4,8 mmol) de la sal interna 46 en 5 ml de dioxano y se agita durante 2 horas a TA con 310 μ l (4,8 mmol) de ácido metansulfónico en 5 ml de agua. A continuación se concentra la solución. Se obtiene el metansulfonato de ácido (3S)-3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico.

Análisis: calculado: 61,04 % de C, 5,71 % de H, 8,21 % de

N, 6,26 % de S

encontrado: 60,90 % de C, 5,99 % de H, 8,01 % de

N, 5,92 % de S

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 2n, se esteriliza por filtración, se usa para llenar frascos para inyecciones, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra bajo esterilidad. Cada frasco para inyecciones contiene 5 mg de sustancia activa.

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 y se deja 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 en pH 6,8, se completa a 1 l 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.

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

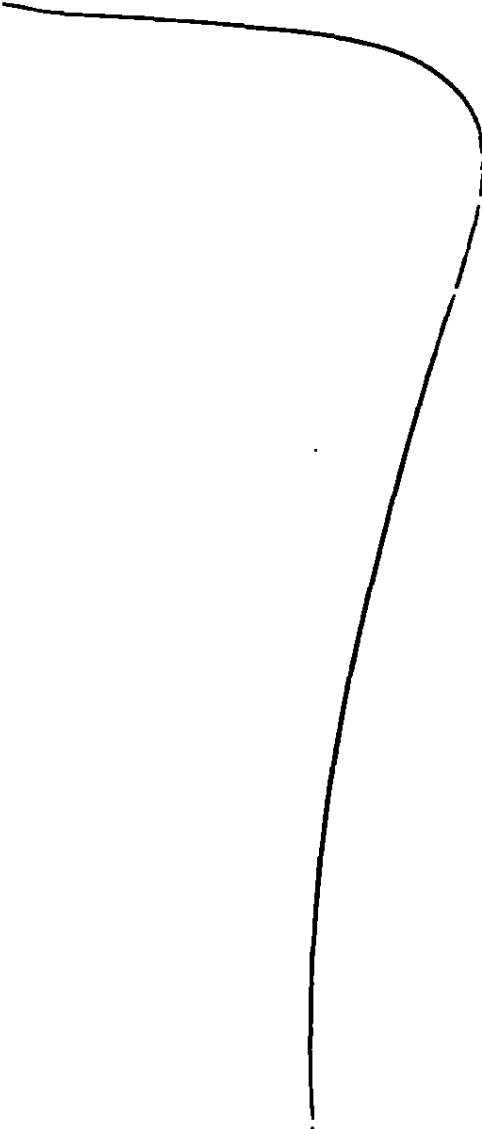
activa.

Ejemplo H: Ampollas

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

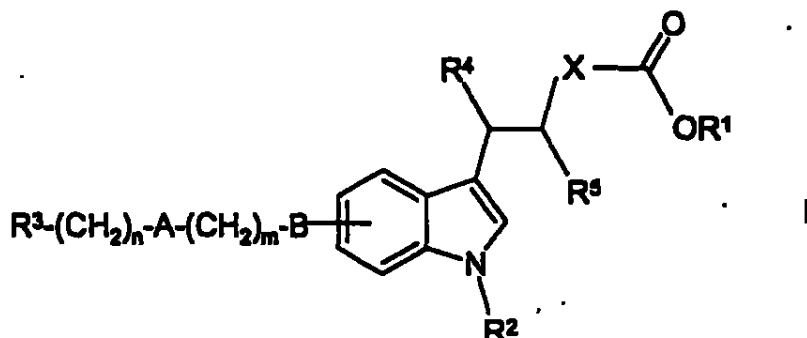
Se disuelven 14 g de la sustancia activa de la fórmula I en 10 l de solución isotónica de NaCl y con la solución se llenan recipientes atomizadores comerciales convencionales con mecanismo de bombeo. La solución se pulveriza en la boca o en la nariz. Cada pulverización (aprox. 0,1 ml) equivale a una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



10

REIVINDICACIONES

1. Derivados de indol-3-ilo de la fórmula I



donde

- A y B independientemente entre sí 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)ₐ-Ar,
- R² significa H, R⁷ o -C(O)Z,
- R³ significa NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁹)-NHR⁶, -C(=NR⁹)-NHR⁶ o Het¹,
- R⁴ o R⁵ independientemente entre sí significan H, oxo, R⁷, -(CH₂)ₐ-Ar, -C(O)-(CH₂)ₐ-Ar, -C(O)-(CH₂)ₐ-R⁷, -C(O)-(CH₂)ₐ-Het, Het, NHR⁶, NHA_r, NH-Het, CONH-R⁷, CONH-(CH₂)ₐ-Ar, CONH-(CH₂)ₐ-Het, OR⁷, OAr, OR⁶ o O-Het,
- R⁶ significa H, -C(O)R⁷, -C(O)-Ar, -C(O)-Het, R⁷, COOR⁷, COO-(CH₂)ₐ-Ar, COO-(CH₂)ₐ-Het, SO₂-Ar, SO₂R⁷ o

///

	SO ₂ -Het,
R ⁷	significa alquilo con 1 a 10 átomos de C o cicloalquilo con 3 a 10 átomos de C,
R ⁸	significa Hal, NO ₂ , CN, Z, -(CH ₂) ₆ -Ar, COOR ¹ , OR ¹ , CF ₃ , OCF ₃ , SO ₂ R ¹ , NHR ¹ , N(R ¹) ₂ , NH-C(O)R ¹ , NHCOOR ¹ , COOH, COOZ 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 una o varias veces con R ⁸ ,
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 2 átomos de S o O y el resto heterocíclico puede estar sustituido una o dos veces con R ⁸ ,
Het ¹	significa un resto mono- o bicíclico heterocíclico saturado, parcial- o totalmente insaturado con 5 a 10 elementos del anillo y 1 a 4 átomos de N, que puede estar insustituido o sustituido una o dos veces con Hal, R ⁷ , OR ⁷ , CN, NHZ, oxo o NO ₂ ,
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 inofensivos.

2. Los enantiómeros de la fórmula I según reivindicación 1.

3. Los compuestos de la fórmula I según reivindicaciones 1 y 2, caracterizados porque X es un enlace directo.

4. Los compuestos de la fórmula I según reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque

B significa O,

R⁴ significa R', -(CH₂)₀-Ar o Het,

o significa 0 o 1,

R⁵ significa H y

R⁷ significa alquilo con 1 a 10 átomos de C o cicloalquilo con 3 a 10 átomos de C.

5. Los compuestos de la fórmula I según reivindicación 1

- a) ácido 3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico;
- b) ácido 3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico;
- c) ácido 3-fenil-3-{6-[4-(piridin-2-il-amino)-butoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico;
- d) ácido 3-fenil-3-{5-[4-(piridin-2-il-amino)-butoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico;
- e) ácido 3-fenil-3-{5-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-1H-

- indol-3-il}-propiónico;
- f) ácido 3-fenil-3-[6-(piridin-2-il-amidocarboximetoxi)-indol-3-il]-propiónico;
- g) ácido 3-fenil-3-[6-(benzimidazol-2-il-amidocarboximetoxi)-indol-3-il]-propiónico;
- h) ácido 3-fenil-3-[6-(imidazol-2-il-amidocarboximetoxi)-indol-3-il]-propiónico;
- i) ácido 3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propiónico;
- j) ácido 3-(4-fluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico;
- k) ácido 3-(3,5-diclorofenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico;
- l) ácido 3-(4-cloro-5-trifluormetil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico;
- m) ácido 3-ciclohexil-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico;
- n) ácido 3-piridin-4-il-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico;
- o) ácido 3-(3-cloro-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico;
- p) ácido 3-fenil-3-[6-(3-guanidino-propiloxi)-indol-3-il]-propiónico;
- q) ácido 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propiónico;

- r) ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propoxi]-indol-3-il}-propiónico;
- s) ácido 3-[4-metoxycarbonil-fenil]-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propiónico,
- y sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos.

6. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I según reivindicación 1 y sus sales o solvatos, caracterizado porque

- a) se libera un compuesto de la fórmula I de uno de sus derivados funcionales tratándolo 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.

7. Los los compuestos de la fórmula I según reivindicación 1 y sus sales y solvatos fisiológicamente

inofensivos como sustancias activas terapéuticas.

8. Los compuestos de la fórmula I según reivindicación 1 y sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos como inhibidores de la integrina.

9. Preparación farmacéutica caracterizada por un contenido de por lo menos un compuesto de la fórmula I según reivindicación 1 y/o una de sus sales o solvatos fisiológicamente inofensivos.

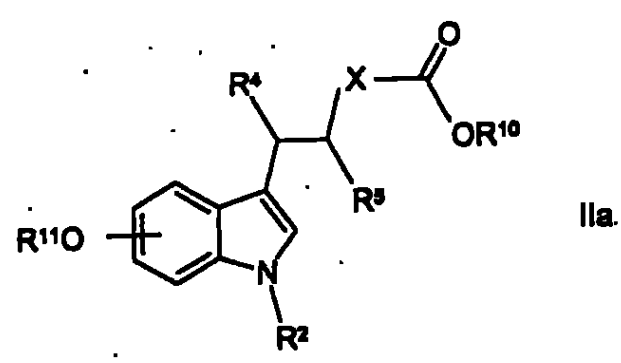
10. Empleo de los compuestos de la fórmula I según reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la preparación de un medicamento.

11. Empleo de los compuestos de la fórmula I según reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trombosis, infarto del miocardio, enfermedades cardíacas coronarias, arterioesclerosis, inflamaciones, restenosis, artritis reumática, enfermedad degenerativa macular, retinopatía diabética, enfermedades tumorales, osteoporosis, infecciones y restenosis después de angioplastia.

12. Los compuestos de la fórmula IIa



116

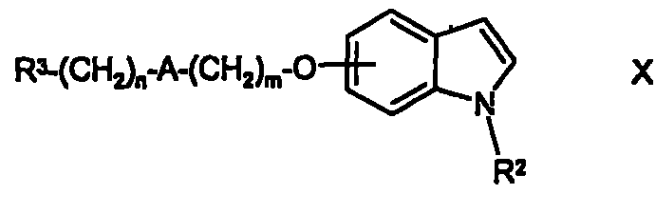


donde R^2 , R^4 y R^5 tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y

X significa un enlace,
 R^{10} y R^{11} independientemente entre sí significan un grupo protector hidroxilo o H.

13
 12

Los compuestos de la fórmula X



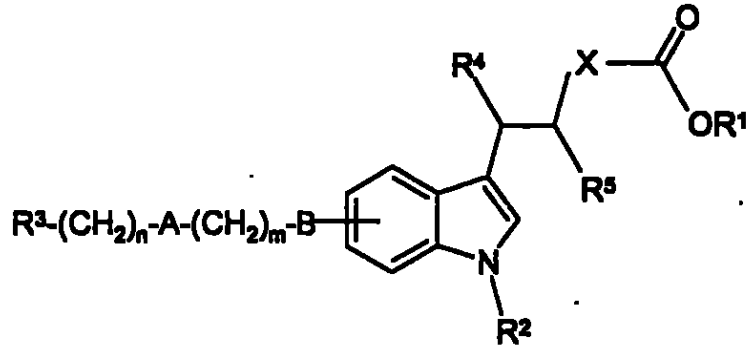
donde

R^2 , R^1 , A, n y m tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y sus sales.

117

RESUMEN

Derivados de indol-3-ilo de la fórmula general I



donde

A, B, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, n o m tienen el significado indicado en la reivindicación 1 así como sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos son inhibidores de la integrina y se pueden aplicar para el tratamiento de trombosis, infarto del miocardio, enfermedades cardíacas coronarias, arterioesclerosis, inflamaciones, tumores, osteoporosis, artritis reumática, enfermedad degenerativa macular, retinopatía diabética, infecciones y restenosis después de angioplastia o en procesos patológicos que se originan o propagan debido a una angiogénesis.

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

047

La suscrita Cónsul General de Colombia en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, vistos los documentos presentados por los interesados,

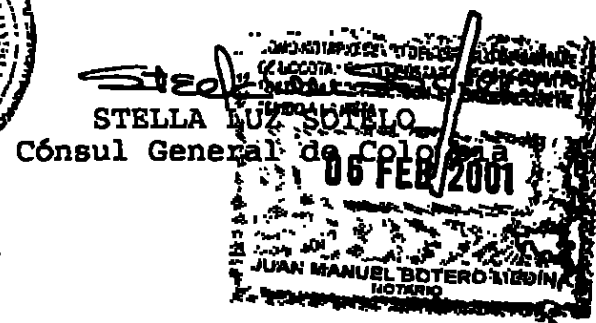
CERTIFICA:

Que el Señor Wellenreuther ejercía las funciones de representante del Presidente del Tribunal Regional en Darmstadt en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en este Consulado.

Que la empresa Merck Patent GmbH es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los Señores Jens Jürgen HEUMANN y Dr. Reinhard SCHÜTTLER quienes en su carácter de apoderados y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario Dr. Ebner son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Junio 14, 1995



PAGADOS:
Impuesto Timbre
Nacional USS: 6,=
Derechos Cons./
Fdo. Rotat. USS: 100,=

Handwritten signature: 1044945-1000

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
179024
DOCUMENTO RESISTENTE
A LAS FUNCIONES INDICADAS
NO SE ASU
RESPONSABILIDAD
1995 JUL 14 A 11
OFICINA DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

PODER

Yo, (nosotros) abajo firmado(s) MERCK PATENT GMBH

domiciliado(s) en Darmstadt, Alemania,

(hermos) poder a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER, domiciliados en

la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, modelos y dibujos; registros de marcas de fábrica, colectivas, defensivas y de servicio; depósito de nombres comerciales y enseñas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, o licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, licencias; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) Para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este poder, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, aceptar notificaciones, nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy

en

Firma del poderdante:

MERCK PATENT GMBH

ppa.

Dr. Schüttler

ppa.

Heumann

principal officers

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 19

ante mí, Notario Público de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del poder
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

Ciudad

Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 19

ante mí, Notario Público de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del poder
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

Ciudad

Notario Público

NOTA: Para los poderes otorgados en ~~el extranjero~~, México, Venezuela y los Estados Unidos, el notario
debe otorgar el anterior certificado y el señor Cónsul de Colombia autenticará solamente la firma
del notario.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, de de 19

compareció(eron) ante mí

a quien(es) conozco personalmente, y que fir-
ma(n) este documento en representación de la
Sociedad/Compañía denominada

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos *:

MERCK PATENT GMBH



2. Que dichos documentos prueban lo si-
guiente:

2.1. Que
es una Sociedad/Compañía legítimamente consti-
tuida y existente de acuerdo con las leyes de

Alemania
2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Com-
pañía es Darmstadt, Alemania,

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder están comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada So-
ciedad/Compañía.

2.4. Que el Sr. (los Sres.)

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente
Poder.

Ciudad

Estado

Dr. Schüttler

Herr Heumann

Notario Público

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

120

Para los países que no son parte del Protocolo sobre Uniformidad del Régimen Legal de los Poderes, el
Cónsul colombiano debe certificar como sigue *:

Fecha:

Nº

El suscrito CONSUL DE COLOMBIA en

CERTIFICA:

1º Que el señor
quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones de:

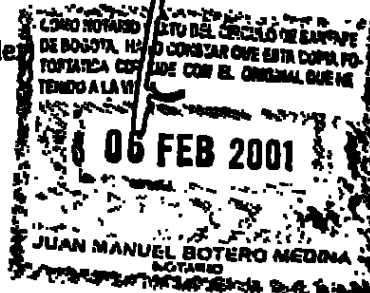
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus
actos oficiales.

2º Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía

existe legalmente,

que actualmente ejerce su objeto social; y

3º Que el señor
quien firmó el poder que precede en su carácter de
está autorizado para representarla en este acto, y otorgar el poder



Cónsul de Colombia

* Son parte del Protocolo: Colombia, El Salvador, México, Venezuela y los Estados Unidos. En los demás países el señor Cónsul de Colombia debe otorgar el certificado arriba transcrito en esta página.

121

Nr. 299 der Urkundenrolle für 1995 (E)

Umstehende, heute vor mir vollzogenen Unterschriften der mir persönlich bekannten Herren der Firma Merck Patent GmbH in Darmstadt:

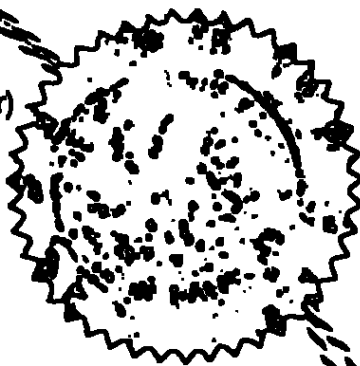
1. Jens Jürgen Heumann, Prokurist,
 2. Dr. Reinhard Schüttler, Prokurist,
- beide Dienstanschrift: 64293 Darmstadt, Frankfurter Str. 250,

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich hiermit aufgrund der heute vorgenommenen Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Darmstadt unter HRB 1547, daß die Herren Jens Jürgen Heumann und Dr. Reinhard Schüttler als Gesamtprokuristen gemeinsam zur Vertretung der Firma Merck Patent GmbH in Darmstadt berechtigt sind.

Darmstadt, den 23. Mai 1995


(Dr. Ebner, Notar)



Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 5.000,- (festgesetzt gem. § 30,2 KostO)	
Gebühr gem. §§ 32, 141, 45	KostO DM 20,-
Gebühr gem. § 150	KostO DM 20,-
Gebühr gem. §§ 137, 152	KostO DM 5,-
15 % Mehrwertsteuer	<u>DM 6,75</u>
Gesamt	DM 51,75




(Dr. Ebner, Notar)

• 910 E 2/2 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Wolfgang Ebner
in Darmstadt
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels werden hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorge-
nannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

Geb. Verz. Nr. 1a) gg) bb) JVKostO: DM. 20,-

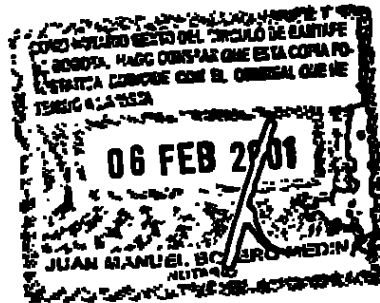
Darmstadt, den 06.06.95

Der Präsident des Landgerichts

Im Auftrag

Weilenreuther

Vorsitzender Richter



122

TRADUCCION OFICIAL No. 4915

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO Y ERNESTO CAVELIER, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Darmstadt, Alemania:)

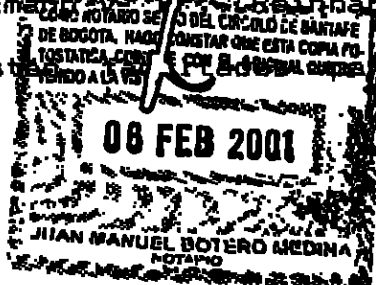
Protocolo notarial No. 299 del 1995 (E)

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes, puestas hoy ante mí, por los señores

1. Jens Jürgen Heumann, apoderado
2. Dr. Reinhard Schüttler, apoderado

ambos con domicilio comercial en: 69293 Darmstadt,
Frankfurter Str. 230.

Igualmente certifico, por haber examinado en el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Darmstadt - HRB 1547 -, que los señores Jens Jürgen Heumann y Dr. Reinhard Schüttler, como apoderados generales, están habiendo a la



representar conjuntamente a la firma Merck Patent GmbH,
domiciliada en Darmstadt.

Darmstadt, 23 de mayo de 1995

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Ebner, Notario)

(Hilo y oblea notarial en relieve)

Costas

Valor del negocio: 5.000.-- DM (fijados seg. Art. 30,2 KostO)

Derechos seg. Art. 32, 141, 45	KostO DM 20.--
Derechos seg. Art. 150	KostO DM 20.--
Derechos seg. Art. 137, 152	KostO DM 5.--
15% IVA	<u>DM 6,75</u>
Total	DM 51,75

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Ebner, Notario)

- 910 E 2/2

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario
de Darmstadt, Dr. Wolfgang Ebner, y la del sello oficial que la
acompaña. Igualmente se certifica que el notario
estaba facultado para realizar ese acto ofi



Reglamento de costas No. 1a) bb) JVKost0: DM 20,--

Darmstadt, 06 de junio de 1995

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

Weillenreuther

Juez Presidente

(sello redondo en tinta:)

El Presidente del Tribunal Regional de Darmstadt

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt bajo el No. 047 del 14 de junio de 1995 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 179024 del 14 de julio de 1995.

Pagado impuesto de timbre y F.R. US\$ 106,--

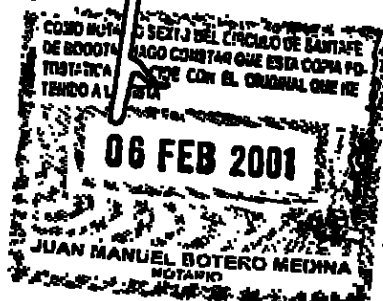
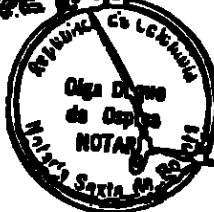
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santa Fe de Bogotá, 24 de julio de 1995

COMO NOTARIA SEXTA DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE *[Firma]*

C. C. *[Firma]*
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA.

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.



[Handwritten signature]

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

20 JUL 25 11:46
Jefe de Legación
SANTAFE DE BOGOTA DC

COMO NO SE Asume RESPONSABILIDAD DEL TEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA PO-
TENTANCA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE ME
TERNO A LA VISTA

06 FEB 2001

DOCUMENTO DESARROLLADO
LAS FUNCIONES INVESTIGATIVAS

125

CAVELIER

ABOGADOS

TELÉFAX : (57) (1) 2358850
CARLES CAVELEYES
TELÉFAX 48479

EDIFICIO SISKI
CARRERA 41, No 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELÉFONO : (57) (1) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: MERCK PATENT GMBH

Poder conferido el: 23-05-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros faltan en este momento.

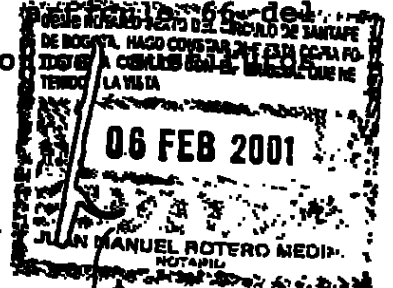
Señor Jefe,



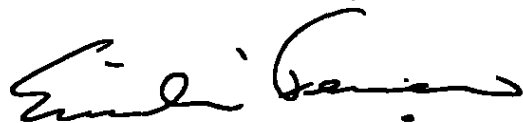
GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá



Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

folio - 130-131
para publicación
202050 Dic-5-2000

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. E., 25 JUN 1995
Ante MI, OLGA-DUQUE DE OSPINA,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ,

compareció(eron) personalmente
.....
.....

quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
.....
.....

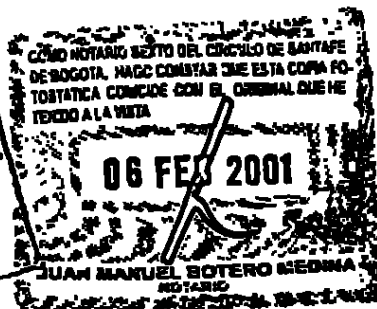
y la(s) Libreta(s) Militar(es)
.....
.....

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que ap-
recen(n) en el presente documento co(n) la(s) cuya(s) y que e'
contenido del mismo es cierto.

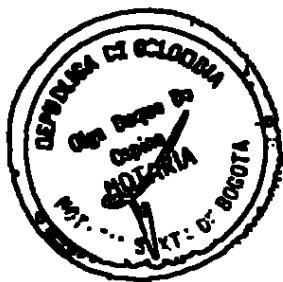
En constancia se firma esta Diligencia

[Signature]

NOTARIA SEXTA
BOGOTÁ



[Signature]



Se retornan folios 128 a 129
Tarjetas 23-03-01



F R M A T O D E D I G I T A L I Z A C I O N
R E L A C I O N D E A N E X O S



Roynt
Technologies S.A.
Integración de Soluciones Tecnológicas

126

Expediente No		No de Folio
2001009901		126
No de Unidades		✓
1	CD	2
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIÓDICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA X	1 ✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: Ate Final		



127

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 REGISTRO DE MARCAS Y DISEÑOS
 Fecha: 05/02/2001 17:17:12
 Tipo: 1 002 MARCAS D 1 REGISTRO: 411 PRESENTO
 Descripción: 002 PRODUCTOS DE ALIMENTOS PREPARADOS

NIT : 300176707 2

RESIDUO OFICIAL DE CASH : 01 - 6,123
 FECHA : FEBRERO 5 DE 2001

*** CONSOLIDACION ***

DEPOSITANTE	TIPO DE	CLASE	CUENTA	CL. MARCA	FECHA MARCA	CL. MARCA
CAJALUNTA ALIMENTOS	COMERCIAL	002	000110 1	000110 1	05/02/2001	000110 1

*** CONSOLIDACION ***

CL. MARCA	CONCEPTO	TOTAL DEPOSITO
-----------	----------	----------------

000110 1 002 MARCAS D 1 REGISTRO: 411 PRESENTO 75,000.00
 TOTAL 75,000.00

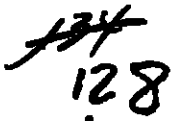
000110 1 002 MARCAS D 1 REGISTRO: 411 PRESENTO 75,000.00

FECHA DE DEPÓSITO: 05/02/2001

FECHA DE DEPÓSITO: 05/02/2001

000110 1 002 MARCAS D 1 REGISTRO: 411 PRESENTO 75,000.00

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador: 382 0840
 Fax: 350 5220
 e-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia



12
1 REGISTER/ 411 FRENCH
LETS OFFICER

[illegible]

ה'תשס"ח **אדר א'** **י"ג** **ד' ניסן** **ה' אייר** **ו' סיוון** **ז' תמוז** **ח' אב** **ט' עומר**

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1

22. 2024 11 23

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

የጥቅምት ፳፻፲፱ ዓ.ም ሰላማዊ የኢትዮጵያ አባይ ባለቤትነት ምርመራ ሪፖርት

606 EX-106-801-026-4

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [X] 133

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

123
Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

130
+36



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado sustituto

REFERENCIA: Radicación No. 01-9801
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio No. 1021
 Folios 001

Q

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Para efectos de entendimiento, y posterior digitalización de la solicitud es importante que los documentos aportados se encuentren completos, por lo tanto se sugiere enviar un nuevo capítulo reivindicatorio, ya que el presentado con la solicitud contiene defectos en la numeración.
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

D

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

05 ABR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia