

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-GRUNENTHAL GmbH.- Solicitud de Patente de Invención
para "BASES DE MANNICH INDOLICAS. PROCEDIMIENTO
PARA SU PREPARACIÓN. MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN
ESTOS COMPUESTOS Y SU USO PARA LA PREPARACIÓN DE
MEDICAMENTOS".- Clase A61.-Expediente número 00-097.385.-

1. Me refiero a mi solicitud arriba nombrada de fecha 22 de Diciembre de 2000.

2. Anexos me permito presentar a usted:

(1) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud alemana número 19963178.6 de 27 de Diciembre de 1999, junto con su traducción oficial correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento; y

(3) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga quien elaboró la traducción de la legalizaciones de la solicitud alemana número 19963178.6 de 27 de Diciembre de 1999.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor SuperIntendente,


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

112 X6

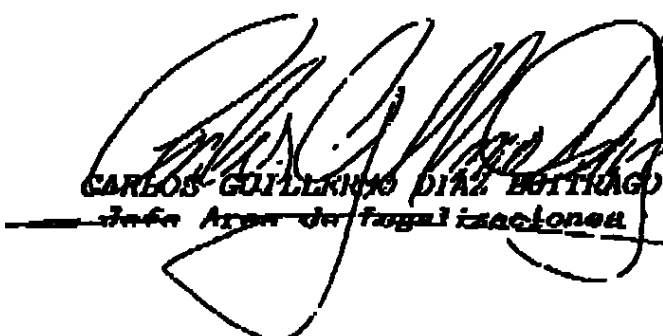
**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

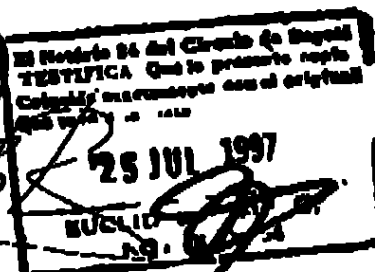
CERTIFICA

Que en los expedientes de los registros que se llevan en el Ministerio de
Legalizaciones aparece la firma de la señora LUZ CARRIAGA EDR
HERNANDEZ como traductora e intérprete oficial para los idiomas
ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN según resolución No. 500 del
20 de marzo de 1978.

En la anterior certificación se expide a solicitud de
quien se identificó con cédula de extranjería No. 123456789
emitida en Bogotá.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los veintiseis
días del mes de febrero de 1997


CARLOS GUILLERMO DIAZ BOTTO
Jefe del Área de legalizaciones



TRADUCCION OFICIAL No. 8089

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

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de una certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente alemana No. 199 63 178.6, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente:	199 63 178.6
Fecha solicitud	27 de diciembre 1999
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación:	Bases indólicas de Mannich sustituídas
IPC:	C 07 D, A 61 K

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

Munich, 21 de noviembre 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible
Waasmaier

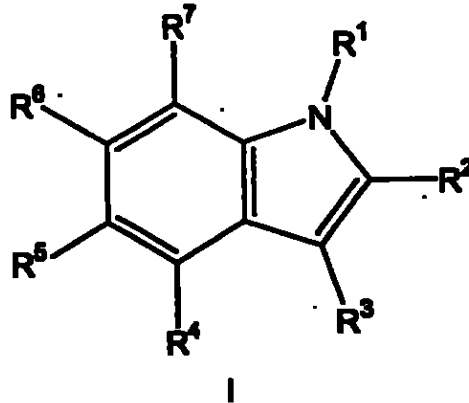
(Cinta y sello de oblea)

199 63 178.6
OR 930

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.589 Minjusticia

Reivindicaciones:

1. Bases indólicas de Mannich sustituidas de la fórmula general I



en la cual

R^1 representa H, un radical C_{1-10} -alquilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno,

R^2 representa H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^8 , SR^9 , OR^{10} , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $CO(OR^{11})$, $CH_2CO(OR^{12})$, COR^{19} , un radical C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno,

R^3 representa $CH(R^{13})N(R^{14})(R^{15})$,

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHR⁸, SR⁹, OR¹⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR²¹, CO(OR¹¹), CH₂CO(OR¹²), COR¹³, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos,

R⁸ representa H, COR¹⁶, C₁₋₁₀-alquilo o arilo y preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R⁹ representa H, C₁₋₁₀-alquilo o arilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo o fenilo,

R¹⁰ representa H, COR¹⁷, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos,

R¹¹ representa H, C₁₋₁₀-alquilo o arilo,

R¹² representa H, C₁₋₁₀-alquilo arilo,

R¹³ representa un radical arilo, un radical heteroarilo o alquilo sin protón ácido en posición α

R^{14} , R^{15} , que pueden ser iguales o diferentes, representan C_{1-10} -alquilo, arilo o un radical arilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno

o R^{14} y R^{15} juntos representan $(CH_2)_n$ con n = un número entero de 3 a 6 o $(CH_2)_2O(CH_2)_2$,

R^{16} representa C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo,

R^{17} representa C_{1-10} -alquilo,

R^{18} representa C_{1-10} -alquilo, arilo, heteroarilo o naftilo

R^{19} representa H, NH_2 , NHR^{20} , C_{1-10} -alquilo, arilo, heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno,

R^{20} representa H, C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno

R^{21} representa H, COR^{17} , C_{1-10} -alquilo, arilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno

199 63 178.6
OR 930

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 599 Minjusticia

y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables,

excluyéndose los racematos de los compuestos en los cuales R^3 representa $CH(R^{13})N(R^{14})(R^{15})$ y respectivamente

R^4 hasta R^7 y R^2 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} juntos forman $(CH_2)_3$ y R^1 representa H, CH_3 o bencilo,

o

R^4 a R^7 y R^2 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} , R^{15} representan sendos radicales CH_3 , y R^1 representa H, CH_3 o bencilo,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, $R^{13} = 2$ -clorofenilo, R^{14} y R^{15} representan sendos radicales CH_3 o R^{14} y R^{15} juntos representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, $R^2 = COOR^{11}$ y $R^{11} = C_2H_5$ y los correspondientes clorhidratos,

o

LUZ ARRIAGA DE JESER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga
Resolución No 599 Minjusticia

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} = fenilo, R^{14} y R^{15} juntos forman $(CH_2)_5$, R^2 representa $COOR^{11}$ y R^{11} representa CH_3 en forma de clorhidrato,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^1 = H, R^{13} = 4-nitrofenilo, R^{14} y R^{15} juntos = $(CH_2)_5$, R^2 = $COOR^{11}$ y R^{11} = C_2H_5 así como el correspondiente clorhidrato

o

R^4 hasta R^7 representan H, R^{13} = 4-dimetilaminofenilo, R^{14} = CH_3 , R^{15} = fenilo o R^{14} y R^{15} respectivamente = CH_3 o C_2H_5 o R^{14} y R^{15} juntos = $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ o $(CH_2)_5$, R^1 = C_2H_5 y R^2 = CH_3

o

R^4 hasta R^7 = H, R^{13} = 4-benciletilaminofenilo, R^{14} y R^{15} respectivamente = CH_3 , R^1 = C_2H_5 y R^2 = CH_3

o

R^4 hasta R^7 y R^2 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} juntos forman $(CH_2)_4$, R^1 representa H, CH_3 , CH_2 -

CH=CH₂ o 4-clorobencilo y para R¹ = CH₃ también el correspondiente clorhidrato,

o

R⁴ hasta R⁷ y R¹ y R² representan H, R¹³ representa fenilo, R¹⁴ representa fenilo y R¹⁵ representa 4-etoxifenilo,

o

R⁴ hasta R⁷ representan H, R¹³ representa 2,4,6-trimetoxifenilo, R¹⁴ y R¹⁵ juntos forman (CH₂)₂O(CH₂)₂, R¹ representa CH₃ y R² representa fenilo,

o

R⁴ hasta R⁷ y R¹ representan H, R¹³ representa fenilo, 2-hidroxifenilo o 2-hidroxi-5-metilfenilo, R¹⁴ y R¹⁵ juntos forman (CH₂)₃ y R² representa CH₃,

o

R⁴ hasta R⁷ y R¹ representan H, R¹³ representa fenilo, R¹⁴ y R¹⁵ juntos forman (CH₂)₂O(CH₂)₂, y R² representa CH₃,

o

R⁴ hasta R⁷ y R¹ representan H, R¹³ representa fenilo, R¹⁴ y R¹⁵ juntos forman (CH₂)₅, R² representa COOR¹¹ y R¹¹ representa CH₃ como clorhidrato,

o

R⁴ hasta R⁷ y R¹ y R² representan H y R¹, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ respectivamente representan CH₃

o

R⁴ hasta R⁷ y R² representan H, R¹³ representa CH(CH₃)₂, R¹ representa CH₃ y R¹⁴ y R¹⁵ juntos representan (CH₂)₅

o

R¹, R⁴, R⁶ y R⁷ representan H, R² representa COOR¹¹, R¹¹ representa C₂H₅, R¹⁴ y R¹⁵ representan sendos radicales CH₃, R¹³ representa 2-clorofenilo y R⁵ representa 3-[(2-clorofenil)-dimetilaminometil]-5-metilen-1H-indol-2-carboxilato de etilo o 3-[(2-clorofenil)-dimetilaminometil]-5-hidroxato-1H-indol-2-carboxilato de etilo.

2. Bases indólicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, caracterizadas porque R¹ representa C₁-

199 63 178.6
OR 930

LIZ ADRIANA DE HARVEY
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No 598 Minjusticia

121 ~~121~~
5

s-alquilo, y R^2 hasta R^{21} tienen el significado según la reivindicación 1.

3. Bases indólicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, caracterizadas porque R^1 representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^2 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
4. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque R^2 representa H, y R^3 hasta R^{21} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.
5. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque R^2 representa C_{1-6} -alquilo, y R^3 hasta R^{21} tienen el significado según la reivindicación 1.
6. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque R^2 representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos, y R^3

122
708

10

hasta R^{21} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

7. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque R^2 representa Cl o F y R^3 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
8. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque R^2 representa NO_2 y R^3 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
9. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque R^2 representa OR^{11} y R^3 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
10. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque R^2 representa $CO(OR^{11})$ y R^3 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

199 63 178.6
OR 930

INIZ ARRIACA DE 11/11/88
EL DUCORAL 2 INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 393 Minjusticia

11

11. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque al menos uno de R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ representa H y los demás R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ y R⁸ hasta R²¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

12. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque al menos uno de R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ representa Cl o F y los demás R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ y R⁸ hasta R²¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

13. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas porque al menos uno de R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ representa C₁₋₆-alquilo, y los demás R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ y R⁸ hasta R²¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

14. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque al menos uno de R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ representa NO₂ y los demás R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ y R⁸ hasta R²¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

15. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa anillo ligado a través de C_{1-2} -alquileo y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
16. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa OR^{10} y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
17. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa $CO(OR^{11})$ y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
18. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizadas porque R^8

125 ~~129~~

13

representa C₁₋₆-alquilo y R⁹ hasta R²¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

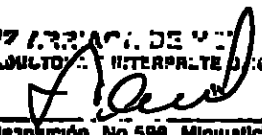
19. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizadas porque R⁹ representa C₁₋₆-alquilo y R¹⁰ hasta R²¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

20. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizadas porque R⁹ representa fenilo y R¹⁰ hasta R²¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

21. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizadas porque R¹⁰ representa H y R¹¹ hasta R²¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

22. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizadas porque R¹⁰ representa C₁₋₆-alquilo y R¹¹ hasta R²¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

199 63 178.6
OR 930

MINISTERIO DE VIOLENCIA
EJECUTIVO INTERPRETE JUDICIAL

Resolución No.598 Minjusticia

24

23. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizadas porque R^{10} representa anillo ligado a través de C_{1-2} -alquileo y R^{11} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

24. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizadas porque R^{11} representa H y R^{12} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

25. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizadas porque R^{11} representa C_{1-6} -alquilo y R^{12} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

26. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizadas porque R^{12} representa C_{1-6} -alquilo y R^{13} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

27. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizadas porque R^{13}

199 63 178.6
OR 930

LUZ AGUIRRE DEL ROSARIO
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 589 Municipal

127 ~~134~~

- ~~18~~

RESOLUCION

31. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 30, caracterizadas porque R^{16} representa C_{1-6} -alquilo y R^{17} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
32. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizadas porque R^{17} representa C_{1-6} -alquilo y R^{18} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
33. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 32, caracterizadas porque R^{18} representa C_{1-6} -alquilo y R^{19} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
34. Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 33, caracterizadas porque R^{19} representa C_{1-6} -alquilo y R^{20} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
35. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 33, caracterizadas porque R^{19}

124

41

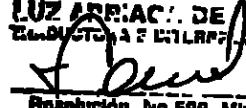
representan anillo ligado a través de C_{1-2} -alquileo y R^{20} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

36. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 35, caracterizadas porque R^{20} representa C_{1-6} -alquilo y R^{21} tiene el significado según la reivindicación 1.

37. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 35, caracterizadas porque R^{20} representa anillo ligado a través de C_{1-2} -alquileo y R^{21} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

38. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 37, caracterizadas porque R^{21} representa hidrógeno.

39. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 37, caracterizadas R^{21} representa C_{1-2} -alquilo.

LUZ ARRACIL DE JESUS
Escribana Pública Oficial

Resolución No. 589 Minjusticia

40. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 37, caracterizadas porque R²¹ representa un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos.

41. Bases indólicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1:

3-dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Acido 3-(dimetilaminofenilmetil-1H-indol-2-carboxílico

[(5-fluoro-1H-indol-3-il)-fenilmentil]-dimetilamina

[(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-fenilmetilmetil]-dimetilamina

[(5-metoxi-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

Acido 3-(dimetilaminofenilmetil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

131 ~~SS~~

15

Dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-4-ol

Dimetil-[(4-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

[(5-cloro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

[(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

Acetato de -3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-4-ilo

{[2-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-
dimetilamina

Acido 5-benciloxi-3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-
carboxílico

Dimetil-[(2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-
amina

Dimetil-[(2-metil-6-nitro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-
amina

199 63 178.6
QR 930

SECRETARÍA DE INTERPRETACIÓN OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 899 Minjusticia

[(6-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-
dimetilamina

{[2-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-
dimetilamina

{[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-
dimetilamina

[(7-etil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

Acido 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-6-carboxílico

Dimetil-[(1-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

1-metil-3-(morfolin-4-il-fenilmetil)-1H-indol

3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-metil-1H-
indol

1-etil-2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

3-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-1-etil-2-fenil-1H-indol

1-etil-2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

1-etil-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil-2-fenil-1H-indol

2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

2-fenil-3-(piperidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

3-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol

Dimetil-[(2-fenil-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil-amina

2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

3-[(2-metoxi-fenil)-pirrolidin-1-il-metil-2-fenil-1H-indol

4-metil-3-(piperidin-1-il-o-tolil-metil)-1H-indol

134 139

22

3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-4-metil-1H-indol

5-benciloxi-3-(fenil-piperidin-1-il-metil)-1H-indol

[(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-o-tolilmetil]-dimetilamina

7-etil-3-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-1H-indol

3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol

5-cloro-3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-1H-indol

5-cloro-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-indol

5-benciloxi-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-indol

[(2-metoxifenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina

199 63 178.6
OR 930

LUZ AFRACA DE LOS
TUBOS DE LA ENLAPRE
Resolución No. 599 Manzanilla

135
135

28

{[1-(4-metoxibencil)-1H-indol-3-il]-fenil-metil}-
dimetilamina

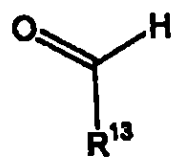
3-(fenilpiperidin-1-il-metil)-1H-indol

1-metil-3-(fenilpiperidin-1-il-metil)-1H-indol

3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

[(1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

42. Procedimiento de preparación de bases indólicas de Mannich sustituidas de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 41, caracterizadas porque se hacen reaccionar compuestos aldehídicos aromáticos y/o heteroaomáticos y/o alifáticos de la fórmula general II.



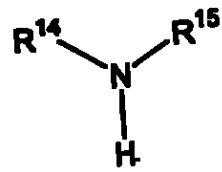
II

en la cual R^{13} tiene el significado según la fórmula general I, en solución, en presencia de una base, a una

199 63 178.6
OR 930

LEY ANTONIO DE MENDOZA
LEGISLACIÓN E INTELIGENCIA OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 100 Minjuecía

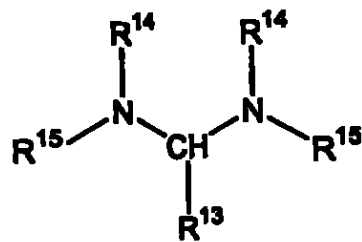
temperatura preferiblemente de -10 hasta 110°C, con aminas secundarias de la fórmula general III



III

en la que R^{14} y R^{15} tienen significados según la fórmula general I,

para dar compuestos de amina de la fórmula general IV

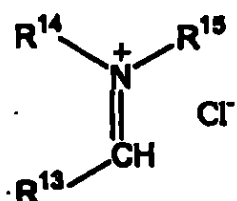


IV

y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con un cloruro de ácido, en un solvente absoluto, para dar sales de iminio de la fórmula general V

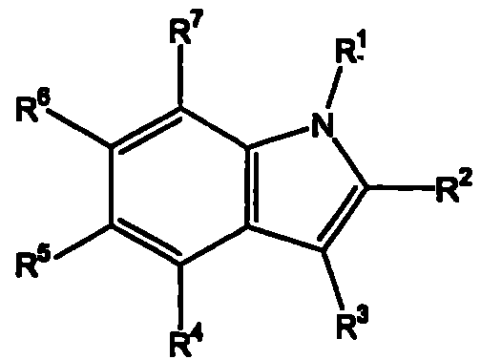
137
~~144~~

28



V

y estas sales de iminio de la formula general V se hacen reaccionar sin ulterior purificación en solución, preferiblemente en acetonitrilo y/o tolueno con indol y/o compuestos de indol sustituidos de la fórmula general VI



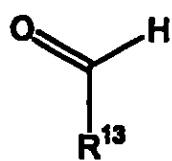
VI

en la cual R³ representa H y R¹, R², R⁴ hasta R¹² y R¹⁶ hasta R²¹ tienen los significados indicados para la fórmula general I, y las bases indólicas de Mannich sustituidas así obtenidas, de la fórmula general I, según una de las reivindicaciones 1 a 41, se purifican por extracción y/o lavado, preferiblemente por lavado con acetona y se aíslan por métodos convencionales.

199 63 178.6
 OR 930

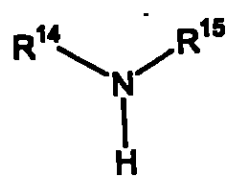
199 63 178.6
 199 63 178.6
[Signature]
 199 63 178.6

43. Procedimiento de preparación de bases indólicas de Mannich sustituidas, de la fórmula general I, según una de las reivindicaciones 1 a 41, en donde R^1 es distinto de hidrógeno y R^2 hasta R^{21} tienen los significados según la fórmula general I, caracterizado porque se hacen reaccionar los compuestos aldehídicos aromáticos y/o heteroaromáticos y/o alifáticos de la fórmula general II



II

en que R^{13} tiene el significado indicado para la fórmula general I, en solución, en presencia de una base, a una temperatura preferiblemente de -10 hasta 110°C , con aminas secundarias de la fórmula general III

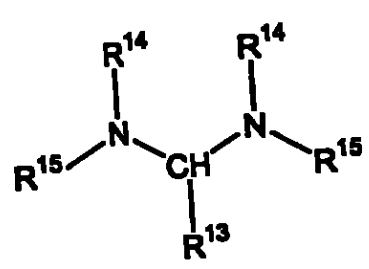


III

199 63 178.6
OR 930

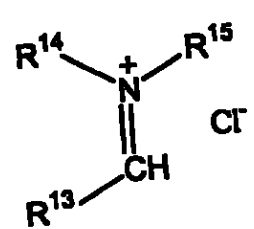
LUZ A. VACA DE HENDES
TALLER DE INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución 1.0 592 Minjusticia

en la que R^{14} y R^{15} tienen el significado según la fórmula general I, para dar compuestos de amina de la fórmula general IV



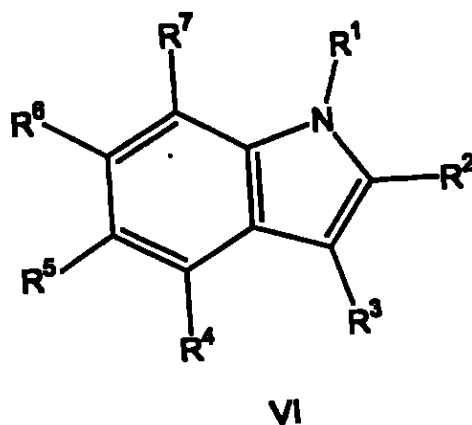
IV

y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con un cloruro de ácido, en un solvente absoluto, para dar sales de iminio de la fórmula general V



V

y estas sales de iminio de la fórmula general V se hacen reaccionar sin ulterior purificación en solución preferiblemente en acetonitrilo y/o tolueno con indol y/o compuestos de indol sustituidos de la fórmula general VI



en la cual R^1 y R^3 representa H y R^2 , R^4 hasta R^{12} y R^{16} hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, y los compuestos así obtenidos de la fórmula general VI, en donde R^1 representa H y R^2 hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, en solución, se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general XR^{22} , en que R^{22} representa C_{1-10} -alquilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno, y $X = Cl, Br$ o I , a una temperatura preferiblemente de 10 a $150^\circ C$, en presencia de una base, y los compuestos así obtenidos de la fórmula general I, en que R^1 representa C_{1-10} -alquilo o arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno y R^2 hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, se purifican por filtración y se aíslan por los métodos convencionales.

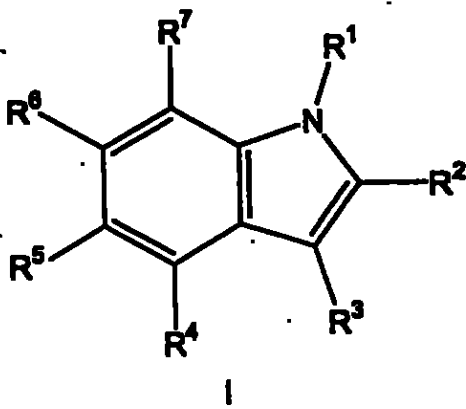
44. Procedimiento según la reivindicación 43, caracterizado porque la reacción con los compuestos de la fórmula general XR^{22} se lleva a cabo en sulfóxido de dimetilo.
45. Procedimiento según la reivindicación 43 o 44, caracterizado porque X representa Cl.
46. Procedimiento según una de las reivindicación 43 a 45, caracterizado porque R^{22} representa C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos.
47. Procedimiento según una de las reivindicaciones 43 a 46, caracterizado porque la reacción con los compuestos de la fórmula general XR^{22} se realiza en presencia de hidróxido de potasio como base.
48. Procedimiento según una de las reivindicaciones 43 a 47, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I se purifican por filtración a través de una resina secuestrante, preferiblemente por filtración a través de tris(2-aminoetil)-amina ligada a polímero y/o 3-(3-mercaptofenil)propanamidometil-poliestireno.

49. Procedimiento según una de las reivindicaciones 42 a 48, caracterizado porque los compuestos aldehídicos aromáticos y/o heteroaromáticos y/o alifáticos de la fórmula general II se hacen reaccionar en solventes orgánicos, preferiblemente tolueno, con aminas secundarias de la fórmula general III.
50. Procedimiento según una de las reivindicaciones 42 a 49, caracterizado porque los compuestos aldehídicos aromáticos y/o heteroaromáticos y/o alifáticos de la fórmula general II se hacen reaccionar en presencia de carbonato de potasio y/o anhídrido bórico como base.
51. Procedimiento según una de las reivindicaciones 42 a 50, caracterizado porque los compuestos de amina de la fórmula general IV se hacen reaccionar con cloruro de acetilo para dar sales de iminio de la fórmula general V.
52. Procedimiento según una de las reivindicaciones 42 a 51, caracterizado porque los compuestos de amina de la fórmula general IV se hacen reaccionar con éter

31

dietílico absoluto para dar sales de iminio de la fórmula general V.

53. Medicamentos que contienen como sustancia activa al menos una base indólica de Mannich sustituida, de la fórmula general I,



en la cual

R¹ representa H, un radical C₁₋₁₀-alquilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileno, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un radical C₁₋₂-alquileno.

R² representa H, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHR⁸, SR⁹, OR¹⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR²¹, CO(OR¹¹), CH₂CO(OR¹²), COR¹³, un radical

C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente H, Cl, F, NO₂, OR¹⁰, CO(OR¹¹), C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos,

R³ representa CH(R¹³)N(R¹⁴)(R¹⁵),

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, representan H, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHR⁸, SR⁹, OR¹⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR²¹, CO(OR¹¹), CH₂CO(OR¹²), COR¹⁹, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente H, Cl, F, NO₂, OR¹⁰, CO(OR¹¹), C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos,

R⁸ representa H, COR¹⁶, C₁₋₁₀-alquilo o arilo y preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R⁹ representa H, C₁₋₁₀-alquilo o arilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo o fenilo,

R¹⁰ representa H, COR¹⁷, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos,

preferiblemente H, C₁₋₆-alquilo o arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos,

R¹¹ representa H, C₁₋₁₀-alquilo o arilo, preferiblemente H o C₁₋₆-alquilo,

R¹² representa H, C₁₋₁₀-alquilo o arilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R¹³ representa un radical arilo, un radical heteroarilo o alquilo sin protón ácido en posición α, preferiblemente fenilo, tiofeno o furfurilo sustituido o no sustituido o un radical C₁₋₆-alquilo sin protón ácido en posición α.

R¹⁴ y R¹⁵ que puede ser iguales o diferentes, representan C₁₋₁₀-alquilo, arilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo, fenilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos,

o R¹⁴ y R¹⁵ juntos forman el radical (CH₂)_n siendo n un número entero de 3 a 6 o (CH₂)₂O(CH₂)₂,

34

R¹⁶ representa C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R¹⁷ representa C₁₋₁₀-alquilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R¹⁸ representa C₁₋₁₀-alquilo, arilo, heteroarilo o naftilo preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R¹⁹ representa H, NHHN₂, NHR²⁰, C₁₋₁₀-alquilo, arilo, heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileno, preferiblemente C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno,

R²⁰ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno, preferiblemente C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno,

R²¹ representa H, COR¹⁷, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno, preferiblemente H, C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno,

147
#54

38

y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases y sales con ácidos fisiológicamente tolerables, y eventualmente otras sustancias activas y/o auxiliares.

54. Medicamento según la reivindicación 53, caracterizado porque comprende como sustancia activa una mezcla de enantiómeros de al menos una base indólica de Mannich sustituida, de la fórmula general I, según una de las reivindicaciones 1 a 41, que contiene la mezcla los enantiómeros en proporciones no equimolares.

55. Medicamento según la reivindicación 54, caracterizado porque la proporción relativa de uno de los enantiómeros de la mezcla es de 5 a 45 mol-%, preferiblemente 10 a 40 mol-% con relación a la mezcla de enantiómeros.

56. Medicamento según una de las reivindicaciones 53 a 55 para el tratamiento o para combatir dolores y/o reacciones inflamatorias y/o reacciones alérgicas y/o abEmpleo de drogas y/o abEmpleo de alcohol y/o diarreas y/o gastritis y/o úlceras y/o enfermedades cardiovasculares y/o incontinencia urinaria y/o

199 63 178.6
OR 930

LUZ ARIACA DE HEREDIA
ABOGADO EN EL TRIBUNAL
F. Ariaca
Resolución No 549 Minjusticia

depresiones y/o estados de shock y/o migraña y/o narcolepsia y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndrome hipercinético.

57. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para combatir dolores.
58. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias.
59. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones alérgicas.
60. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del abuso de drogas y/o alcohol.

31

61. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diarrea.
62. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de gastritis.
63. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de úlceras.
64. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
65. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria.

66. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.
67. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estado de shock.
68. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de migraña.
69. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de narcolepsia.
70. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de sobrepeso.
71. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma.

72. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma
73. Empleo de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síndrome de hipercinético.

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

Bogotá, 12 de enero 2001.

FIRMANTE DEL ABOGADO
CONDUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 594 Minjusticia



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 63 178.6

Anmeldetag: 27. Dezember 1999

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Substituierte Indol-Mannichbasen

IPC: C 07 D, A 61 K

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

München, den 21. November 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Haumeyer Waasmaier

Substituierte Indol-Mannichbasen

Die Erfindung betrifft substituierte Indol-Mannichbasen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Es besteht ein weltweiter Bedarf an wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opiode, wie z.B. das Morphin, sind bei der Therapie starker bis sehr starker Schmerzen wirksam. Als unerwünschte Begleiterscheinungen weisen sie jedoch unter anderem Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation sowie eine Toleranzentwicklung auf.

Tramadolhydrochlorid - (1RS, 2RS) - 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol - nimmt unter den zentral wirksamen Analgetika eine Sonderstellung ein, da dieser Wirkstoff eine starke Schmerzhemmung ohne die für Opiode bekannten Nebenwirkungen hervorruft. (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 33 (1993)). Nach weiteren schmerzhemmenden Mitteln wird weltweit geforscht.

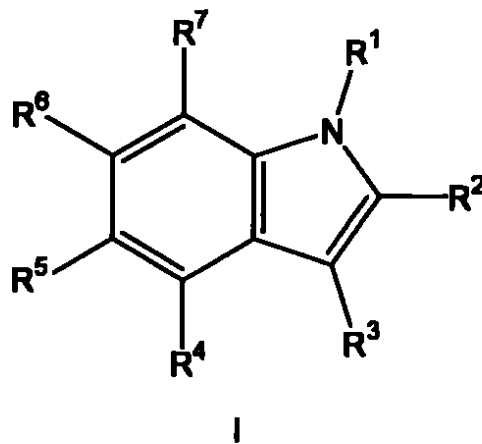
Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich insbesondere als Wirkstoffe in Arzneimitteln eignen.

Diese Wirkstoffe sollen sich insbesondere zur Schmerztherapie und zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Diarrhoe, Gastritis, Ulcera, kardiovaskulären Erkrankungen, Harninkontinenz, Depressionen, Schockzuständen, Migräne, Narkolepsie,

154

Übergewicht, Asthma, Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom eignen. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung substituierter Indol-Mannichbasen der nachstehenden allgemeinen Formel I gelöst, die eine ausgeprägte analgetische Wirkung aufweisen, und die sich darüber hinaus zur Behandlung/Bekämpfung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Diarrhoe, Gastritis, Ulcera, kardiovaskulären Erkrankungen, Harninkontinenz, Depressionen, Schockzuständen, Migräne, Narkolepsie, Übergewicht, Asthma, Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom eignen.

Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte Indol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I,



worin

R^1 = H, einen C_{1-10} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^2 = H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^8 , SR^9 , OR^{10} , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $CO(OR^{11})$, $CH_2CO(OR^{12})$, COR^{18} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest,

155

vorzugsweise = H, Cl, F, NO₂, OR¹⁰, CO(OR¹¹), einen C₁₋₆-Alkyl- oder einen über eine C₁₋₂-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R³ = CH(R¹³)N(R¹⁴)(R¹⁵) bedeutet,

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, gleich oder verschieden, = H, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHR⁸, SR⁸, OR¹⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR²¹, CO(OR¹¹), CH₂CO(OR¹²), COR¹⁹, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise = H, Cl, F, NO₂, OR¹⁰, CO(OR¹¹), einen C₁₋₆-Alkyl- oder einen über eine C₁₋₂-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeuten,

R⁸ = H, COR¹⁸, einen C₁₋₁₀-Alkyl- oder einen Aryl-Rest, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl-Rest bedeutet,

R⁹ = H, einen C₁₋₁₀-Alkyl- oder einen Aryl-Rest, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl- oder einen Phenyl-Rest bedeutet,

R¹⁰ = H, COR¹⁷, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, einen Aryl-Rest oder einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise = H, einen C₁₋₆-Alkyl-Rest oder einen über eine C₁₋₂-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R¹¹ = H, einen C₁₋₁₀-Alkyl- oder einen Aryl-Rest, vorzugsweise = H oder einen C₁₋₆-Alkyl-Rest bedeutet,

R¹² = H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-Rest oder einen Aryl-Rest, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl-Rest bedeutet,

R¹³ = einen Aryl-Rest, einen Heteroaryl-Rest oder einen Alkyl-Rest ohne acides Proton in α -Stellung, vorzugsweise einen substituierten oder unsubstituierten Phenyl-, Thiophen- oder Furfuryl-Rest oder einen C₁₋₆-Alkyl-Rest ohne acides Proton in α -Stellung bedeutet,

R^{14} , R^{15} , gleich oder verschieden, einen C_{1-10} -Alkyl, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Phenyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeuten

oder R^{14} und R^{15} zusammen $(CH_2)_n$ mit n = eine ganze Zahl von 3 bis 6 oder $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten,

R^{16} = einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest bedeutet,

R^{17} = einen C_{1-10} -Alkyl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest bedeutet,

R^{18} = einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder Naphthyl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest bedeutet,

R^{19} = H, $NHNH_2$, NHR^{20} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet

R^{20} = H, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^{21} = H, COR^{17} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-Rest oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise =H, einen C_{1-6} -Alkyl-Rest oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren,

157

wobei die Racemate der Verbindungen, in denen der Rest $R^3 = \text{CH}(R^{13})\text{N}(R^{14})(R^{15})$ bedeutet und jeweils die

die Reste R^4 bis R^7 und $R^2 = \text{H}$, der Rest $R^{13} = \text{Phenyl}$, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (\text{CH}_2)_5$ und der Rest $R^1 = \text{H}$, CH_3 oder Benzyl bedeuten

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^2 = \text{H}$, der Rest $R^{13} = \text{Phenyl}$, die Reste R^{14} , R^{15} jeweils $= \text{CH}_3$, und der Rest $R^1 = \text{H}$, CH_3 oder Benzyl bedeuten

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^1 = \text{H}$, der Rest $R^{13} = 2\text{-Chlorphenyl}$, die Reste R^{14} und R^{15} jeweils $= \text{CH}_3$ oder die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, der Rest $R^2 = \text{COOR}^{11}$ und der Rest $R^{11} = \text{C}_2\text{H}_5$ bedeuten sowie die entsprechenden Hydrochloride

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^1 = \text{H}$, der Rest $R^{13} = \text{Phenyl}$, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (\text{CH}_2)_5$, der Rest $R^2 = \text{COOR}^{11}$ und der Rest $R^{11} = \text{CH}_3$ bedeuten als Hydrochlorid

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^1 = \text{H}$, der Rest $R^{13} = 4\text{-Nitrophenyl}$, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (\text{CH}_2)_5$, der Rest $R^2 = \text{COOR}^{11}$ und der Rest $R^{11} = \text{C}_2\text{H}_5$ bedeuten sowie das entsprechende Hydrochlorid

oder

die Reste R^4 bis $R^7 = \text{H}$, der Rest $R^{13} = 4\text{-Dimethylaminophenyl}$, der Rest $R^{14} = \text{CH}_3$, der Rest $R^{15} = \text{Phenyl}$ oder die Reste R^{14} und R^{15} jeweils beide $= \text{CH}_3$ oder C_2H_5

158

oder die Reste R^{14} und R^{15} zusammen = $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ oder $(CH_2)_5$, der Rest $R^1 = C_2H_5$ und der Rest $R^2 = CH_3$ bedeuten

oder

die Reste R^4 bis $R^7 = H$, der Rest $R^{13} = 4$ -Benzylethylaminophenyl, die Reste R^{14} und R^{15} jeweils = CH_3 , der Rest $R^1 = C_2H_5$ und der Rest $R^2 = CH_3$ bedeuten

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^2 = H$, der Rest $R^{13} = \text{Phenyl}$, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen = $(CH_2)_4$, der Rest $R^1 = H, CH_3, CH_2-CH=CH_2$ oder 4-Chlorbenzyl sowie für $R^1 = CH_3$ auch das entsprechende Hydrochlorid der Verbindung

oder

die Reste R^4 bis R^7, R^1 und $R^2 = H$, der Rest $R^{13} = \text{Phenyl}$, der Rest $R^{14} = \text{Phenyl}$ und der Rest $R^{15} = 4$ -Ethoxyphenyl bedeuten

oder

die Reste R^4 bis $R^7 = H$, der Rest $R^{13} = 2,4,6$ -Trimethoxyphenyl, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen = $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, der Rest $R^1 = CH_3$ und der Rest $R^2 = \text{Phenyl}$ bedeuten

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^1 = H$, der Rest $R^{13} = \text{Phenyl}, 2$ -Hydroxyphenyl oder 2-Hydroxy-5-methylphenyl, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen = $(CH_2)_5$ und der Rest $R^2 = CH_3$ bedeuten

oder

159

die Reste R^4 bis R^7 und $R^1 = H$, der Rest $R^{13} = \text{Phenyl}$, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ und der Rest $R^2 = CH_3$ bedeuten

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^1 = H$, der Rest $R^{13} = \text{Phenyl}$, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (CH_2)_5$, der Rest $R^2 = COOR^{11}$ und der Rest $R^{11} = CH_3$ bedeutet als Hydrochlorid

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^2 = H$ und die Reste R^1, R^{13}, R^{14} und R^{15} jeweils $= CH_3$ bedeuten

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^2 = H$, der Rest $R^{13} = CH(CH_3)_2$, der Rest $R^1 = CH_3$ und die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (CH_2)_5$ bedeuten

oder

die Reste $R^1, R^4, R^6, R^7 = H$, der Rest $R^2 = COOR^{11}$, der Rest $R^{11} = C_2H_5$, die Reste R^{14} und R^{15} jeweils $= CH_3$, der Rest $R^{13} = 2\text{-Chlorphenyl}$ und der Rest $R^5 = 3\text{-}[(2\text{-Chlorphenyl})\text{-dimethylaminomethyl}]\text{-5-methylen-1H-indol-2-carbonsäureethylester}$ oder $3\text{-}[(2\text{-Chlorphenyl})\text{-dimethylaminomethyl}]\text{-5-hydroxat-1H-indol-2-carbonsäureethylester}$ bedeuten

ausgenommen sind.

Unter Alkyl-Resten werden auch mindestens einfach, vorzugsweise mit Halogen und/oder einem OH-Rest, besonders bevorzugt mit F und/oder einem OH-Rest, substituierte Kohlenwasserstoffe verstanden. Enthalten diese mehr als einen Substituenten, so können diese Substituenten gleich oder verschieden sein. Die

164
160

Kohlenwasserstoffe können verzweigt, unverzweigt oder cyclisch sein.

Vorzugsweise sind die Alkyl-Reste Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Heptyl, Nonyl oder Decanyl.

Unter einem Aryl-Rest werden auch mindestens einfach, mit einem OH-, einem Halogen-, vorzugsweise F, Br oder Cl, einem CF_3 -, einem C_{1-6} -Alkyl-, einem C_{1-6} -Alkoxy- oder einem Phenyl-Rest substituierte Phenyl- oder Naphthyl-Reste verstanden. Die unsubstituierten oder substituierten Phenyl-Reste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein. Vorzugsweise sind die Aryl-Reste 2-, 3-, 4-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 4-Cyanophenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-, 3-, 4-Fluorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-, 3-, 4-Methylphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 2-, 4-Trifluormethylphenyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden aromatische Verbindungen verstanden, die wenigstens ein Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, besonders bevorzugt Stickstoff und/oder Sauerstoff aufweisen. Ganz besonders bevorzugt ist der Heteroaryl-Rest ein substituiertes oder unsubstituiertes Thiophen-, Pyrrolyl- oder Furfuryl-Rest.

Besonders bevorzugt sind folgende substituierte Indol-Mannichbasen:

3-(Dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester

3-(Dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-2-carbonsäure

[(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

[(1-Ethyl-2-phenyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

[(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

3-(Dimethylaminophenylmethyl)-5-hydroxy-1H-indol-2-carbonsäure

Dimethyl-[(2-methyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin

3-(Dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-4-ol

Dimethyl-[(4-methyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin

[(5-Chloro-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

[(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

Essigsäure-3-(dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-4-yl-ester

{[2-(4-Chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-phenylmethyl}-dimethylamin

5-Benzoyloxy-3-(dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-2-carbonsäure

Dimethyl-[(2-methyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin

Dimethyl-[(2-methyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin

[(6-Fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

{[2-(4-Fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-phenylmethyl}-dimethylamin

{[2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-phenylmethyl}-dimethylamin

[(7-Ethyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

3-(Dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-6-carbonsäure

Dimethyl-[(1-methyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin

1-Methyl-3-(morpholin-4-yl-phenylmethyl)-1H-indol

3-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1-methyl-1H-indol

1-Ethyl-2-phenyl-3-(pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)-1H-indol

3-[(2-Chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-1-ethyl-2-phenyl-1H-indol

1-Ethyl-2-phenyl-3-(phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-1H-indol

1-Ethyl-3-[(2-methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-2-phenyl-1H-indol

2-Phenyl-3-(pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)-1H-indol

2-Phenyl-3-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-1H-indol

3-[(2-Chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-2-phenyl-1H-indol

Dimethyl-[(2-phenyl-1H-indol-3-yl)-o-tolyl-methyl]-amin

2-Phenyl-3-(phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-1H-indol

3-[(2-Methoxy-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-2-phenyl-1H-indol

4-Methyl-3-(piperidin-1-yl-o-tolyl-methyl)-1H-indol

3-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-4-methyl-1H-indol

5-Benzyloxy-3-(phenyl-piperidin-1-yl-methyl)-1H-indol

[(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-o-tolylmethyl]-dimethylamin

7-Ethyl-3-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-1H-indol

3-[(2-Methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-2-phenyl-1H-indol

5-Chloro-3-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-1H-indol

5-Chloro-3-[(2-methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1H-indol

5-Benzoyloxy-3-[(2-methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1H-indol

[(2-Methoxyphenyl)-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-methyl]-dimethylamin

[[1-(4-Methoxybenzyl)-1H-indol-3-yl]-phenyl-methyl]-dimethylamin

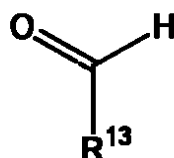
3-(Phenylpiperidin-1-yl-methyl)-1H-indol

1-Methyl-3-(phenylpiperidin-1-yl-methyl)-1H-indol

3-(Phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-1H-indol

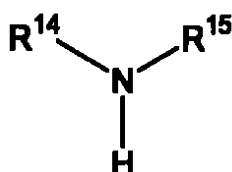
[(1H-Indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten Indol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I, die dadurch gekennzeichnet sind, daß man aromatische Aldehydverbindungen und/oder heteroaromatische Aldehydverbindungen und/oder aliphatische Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II,



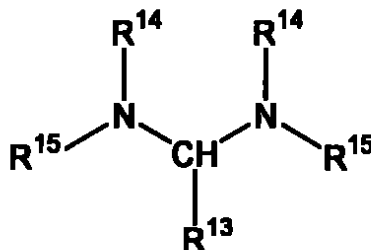
II

worin R^{13} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, in Lösung, vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Toluol, in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Kaliumcarbonat oder Borsäureanhydrid bei einer Temperatur von vorzugsweise -10 bis 110 °C mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel III,



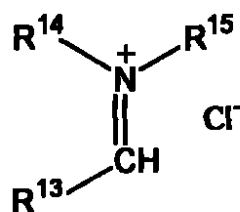
III

in denen R^{14} und R^{15} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, zu Aminalverbindungen der allgemeinen Formel IV,



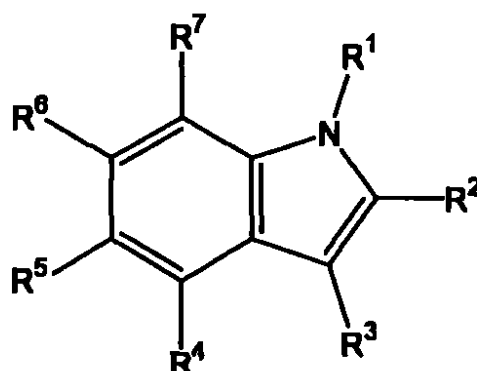
IV

umsetzt, und diese Aminalverbindungen der allgemeinen Formel IV ohne weitere Aufreinigung mit einem Säurechlorid, vorzugsweise mit Acetylchlorid, in absolutem Lösungsmittel, vorzugsweise in Diethylether zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V



V

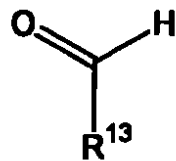
umsetzt, und diese Iminiumsalze der allgemeinen Formel V ohne weitere Aufreinigung in Lösung, vorzugsweise in Acetonitril und/oder Toluol mit Indol und/oder substituierten Indolverbindungen der allgemeinen Formel VI,



VI

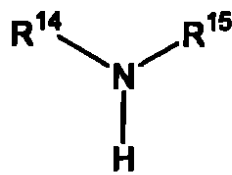
in denen der Rest $R^3 = H$ bedeutet und die Reste R^1 , R^2 , R^4 bis R^{12} und R^{16} bis R^{21} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umsetzt, und die so erhaltenen Indol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I durch Waschen und/oder Extraktion, vorzugsweise durch Waschen mit Aceton reinigt und nach den üblichen Methoden isoliert.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind auch alternative Verfahren zur Herstellung von substituierten Indol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I, in denen der Rest $R^1 \neq H$ ist und die Reste R^2 bis R^{21} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, die dadurch gekennzeichnet sind, daß man aromatische Aldehydverbindungen und/oder heteroaromatische Aldehydverbindungen und/oder aliphatische Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II,



II

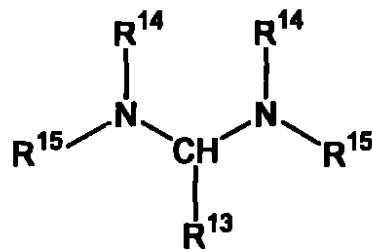
worin R^{13} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, in Lösung, vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Toluol, in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Kaliumcarbonat oder Borsäureanhydrid bei einer Temperatur von vorzugsweise -10 bis 110 °C mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel III,



III

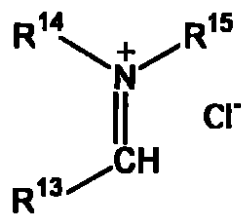
in denen die Reste R^{14} und R^{15} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben,

zu Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV



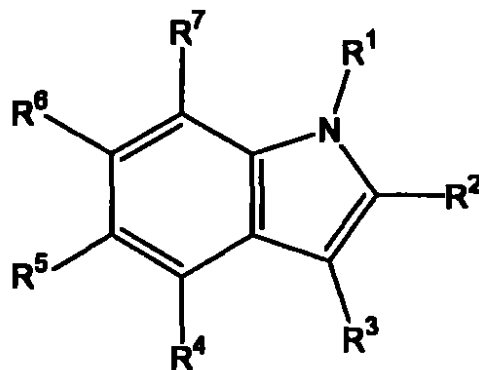
IV

umsetzt, und diese Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV ohne weitere Aufreinigung mit einem Säurechlorid, vorzugsweise mit Acetylchlorid, in absolutem Lösungsmittel, vorzugsweise in Diethylether, zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V



V

umsetzt, und diese Iminiumsalze der allgemeinen Formel V ohne weitere Aufreinigung in Lösung, vorzugsweise in Acetonitril und/oder Toluol, mit Indol und/oder substituierten Indolverbindungen der allgemeinen Formel VI,



VI,

worin die Reste R^1 und $R^3 = H$ bedeuten und die Reste R^2 , R^4 bis R^{12} und R^{18} bis R^{21} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt, und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel VI, in denen $R^1 = H$ ist und die Reste R^2 bis R^{21} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, in Lösung, vorzugsweise in Dimethylsulfoxid mit Verbindungen der allgemeinen Formel XR^{22} , in der der Rest R^{22} einen C_{1-10} -Alkyl-Rest oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet und $X = Cl, Br$ oder I , vorzugsweise Cl bedeutet, bei einer Temperatur von vorzugsweise 10 bis $150^\circ C$ in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Triethylamin oder Kalium-tert.-Butylat umgesetzt, und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 für einen C_{1-10} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht und die übrigen Reste R^2 bis R^{21} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, durch Filtration, vorzugsweise durch Filtration über ein Scavenger-Harz, besonders bevorzugt durch Filtration über polymergebundenes Tris(2-aminoethyl)-amin (Novabiochem, Bad Soden) und/oder 3-(3-Mercaptophenyl)propan-amidomethylpolystyrol (Argonaut, Muttenez, Schweiz) reinigt und nach den üblichen Methoden isoliert.

Vorzugsweise erfolgt die Synthese der erfindungsgemäßen substituierten Indol-Mannichbasen auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark gemäß Figur 1 und Figur 2 wie untenstehend beschrieben.

Die erfindungsgemäßen substituierten Indol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in einer dem Fachmann an sich bekannten Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt erfolgt die Salzbildung mit Trimethylchlorsilan in Methyllethylketon.

Die erfindungsgemäßen substituierten Indol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I sind toxikologisch unbedenklich und stellen daher geeignete pharmazeutische Wirkstoffe dar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher auch Arzneimittel, die als Wirkstoff wenigstens eine substituierte Indol-Mannichbase der allgemeinen Formel I und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Vorzugsweise kann das Arzneimittel als Wirkstoff auch ein Gemisch aus Enantiomeren wenigstens einer substituierten Indol-Mannichbase der allgemeinen Formel I enthalten, wobei das Gemisch die Enantiomere vorzugsweise nicht in äquimolaren Mengen aufweist. Besonders bevorzugt beträgt der relative Anteil eines der Enantiomere 5 bis 45 Mol-%, ganz besonders bevorzugt 10 bis 40 Mol-%, bezogen auf das Gemisch der Enantiomere.

Vorzugsweise werden die Arzneimittel zur Behandlung/Bekämpfung von Schmerzen und/oder inflammatorischen Reaktionen und/oder allergischen Reaktionen und/oder Drogenmißbrauch und/oder Alkoholmißbrauch und/oder Diarrhoe und/oder Gastritis und/oder Ulcera und/oder kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Depressionen und/oder Schockzuständen und/oder Migräne und/oder Narkolepsie und/oder Übergewicht und/oder Asthma und/oder Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom eingesetzt.

Die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Indol-Mannichbase der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Bekämpfung von Schmerzen und/oder inflammatorischen Reaktionen und/oder allergischen Reaktionen und/oder Drogenmißbrauch und/oder Alkoholmißbrauch und/oder Diarrhoe und/oder Gastritis und/oder Ulcera und/oder kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Depressionen und/oder Schockzuständen und/oder Migräne und/oder Narkolepsie und/oder Übergewicht und/oder Asthma und/oder Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom ist ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einer substituierten Indol-Mannichbase der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich die Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays.

Die erfindungsgemäßen Indol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mittel, stellen geeignete perkutane Applikationszubereitungen dar. Aus oralen oder perkutanen Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freigesetzt werden.

Beispiele:

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Allgemeine Synthesevorschriften zur Herstellung von Aminoalkoholen der allgemeinen Formel IV:**Allgemeine Synthesevorschrift 1:**

Zu 2,7 Äquivalenten einer 40%-igen Lösung des jeweiligen sekundären Amins mit der allgemeinen Formel III wurden langsam unter Rühren bei 20°C 1,0 Äquivalente der jeweiligen aromatischen, heteroaromatischen oder aliphatischen Aldehydverbindung der allgemeinen Formel II getropft. Dann wurde die Lösung weitere 30 Minuten bei einer Temperatur von 80°C nachgerührt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 0,57 Äquivalenten Kaliumcarbonat versetzt. Hierbei bildeten sich zwei Phasen, die voneinander getrennt wurden, wobei die wässrige Phase dreimal mit jeweils 100 ml Essigester extrahiert wurde. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltenen Aminoalkohole der allgemeinen Formel IV wurden dann ohne weitere Aufreinigung in den nachfolgenden Reaktionen eingesetzt.

Allgemeine Synthesevorschrift 2:

Zu einer Lösung von 1,0 Äquivalenten der jeweiligen aromatischen, heteroaromatischen oder aliphatischen Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II in 80 ml absolutem Toluol wurden 1,6 Äquivalente Borsäureanhydrid gegeben. Anschließend wurde eine Lösung von 2,4 Äquivalenten eines sekundären Amins der allgemeinen Formel III in 85 ml absolutem Toluol unter starkem Rühren zugegeben. Das Starten der Reaktion ließ sich an einem deutlichen Temperaturanstieg erkennen. Dann wurde die Reaktionslösung für weitere zwei Stunden bei einer Temperatur von 45 bis 50°C nachgerührt. Nach dem Abkühlen

auf Raumtemperatur wurde das überschüssige Borsäureanhydrid abgetrennt und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltenen Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV wurden ohne weitere Aufreinigung in den nachfolgenden Reaktionen eingesetzt.

Allgemeine Synthesevorschrift zur Synthese von Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V:

Allgemeine Synthesevorschrift 3:

Eine Lösung von 1,0 Äquivalenten Acetylchlorid in absolutem Diethylether wurde langsam unter Rühren zu 1,0 Äquivalenten einer eisgekühlten Lösung bzw. Suspension des nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 oder 2 hergestellten Amins der allgemeinen Formel III getropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei ca. 20 °C nachgerührt. Hierbei entstand ein Niederschlag, der unter Stickstoff abgesaugt und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet wurde. Die so erhaltenen Iminiumsalze der allgemeinen Formel V wurden ohne weitere Aufreinigung in den nachfolgenden Reaktionen eingesetzt.

Allgemeine Synthesevorschrift zur Synthese der Indol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I:

Allgemeine Synthesevorschrift 4:

Die Synthese der erfindungsgemäßen Indol-Mannichbasen erfolgte auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark gemäß Figur 1 bzw. Figur 2:

Dabei umfaßt Figur 1 eine Capper-Station (Ziff. 1) zum Verschließen der Reaktionsröhrchen, einem Roboter 1 (Ziff. 2) und einem Roboter 2 (Ziff. 3), wobei der Roboter 1 die Reaktionsröhrchen bewegt und der Roboter 2 die Reagenzien in die Reaktionsröhrchen pipettiert, einen temperierbaren Reaktorblock (Ziff. 4), Rührblöcke (Ziff. 5) und eine Filtrationsstation (Ziff. 6), in der die Reaktionslösung abfiltriert wird.

Figur 2 umfaßt ebenfalls einen Roboter 1 (Ziff. 1) und einen Roboter 2 (Ziff. 2), wobei beide Roboter die Gefäße mit den Reaktionsprodukten auf die verschiedenen Stationen bringen, auf denen die Syntheseprodukte aus der automatischen Syntheseanlage gemäß Figur 1 aufgearbeitet werden.

Dabei werden die Syntheseprodukte auf einem Vortexer (Ziff. 3) mit Aceton versetzt, in einem Spin Reaktor (Ziff. 4) durchmischt und anschließend das Aceton abdekantiert.

Zur Synthese wurde ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde manuell mit einem Röhrer versehen und auf der Capper-Station (Ziff. 1) mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde von Roboter 1 (Ziff. 2) in den auf 0°C temperierten Reaktorblock gestellt. Roboter 2 (Ziff. 3) pipettierte nacheinander folgende Reagenzien hinzu:

- 1.) 1 ml einer 0,1 M Lösung von Indol oder einer substituierten Indolverbindung der allgemeinen Formel VI in Acetonitril
- 2.) 1,2 ml einer 0,1 M Lösung eines Iminiumsalses der allgemeinen Formel V in Acetonitril

Die Iminiumsalses wurden zuvor wie in den nachfolgenden Beispielen angegeben hergestellt. Das Reaktionsgemisch wurde im Anschluss bei 15°C in einem der Röhrblöcke (Ziff. 5) 665 min lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an der Filtrations-Station (Ziff. 6) abfiltriert.

Zunächst wurde in einer Vakuumzentrifuge das Lösungsmittel entfernt. Das Rack mit den Röhrchen wurde anschließend manuell auf eine automatische Aufarbeitungsanlage (Ziff. 3) Figur 2 gestellt. Dort wurde das Reaktionsgemisch auf einem Vortexer mit 2 ml Aceton versetzt. Im Spinreaktor (Ziff. 4) wurde 10 Minuten lang gründlich gemischt und schließlich das Aceton abdekantiert. Dieser Prozess wurde weitere dreimal durchgeführt und abschließend in einer Vakuumzentrifuge das Lösungsmittel entfernt.

Allgemeine Synthesevorschrift zur Synthese von N-alkylierten Indol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I:

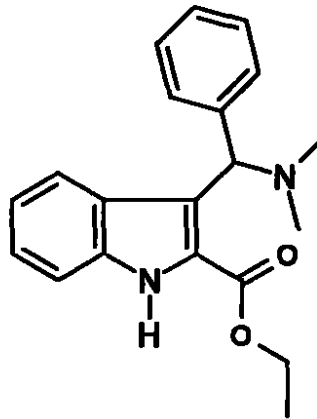
Allgemeine Synthesevorschrift 5:

Eine Lösung von 1,0 Äquivalenten Indol Mannich Base der allgemeinen Formel I mit $R_1 = H$ in absolutem Dimethylsulfoxid wurde 15 Minuten mit 1,0 Äquivalenten Kaliumhydroxid behandelt, im Anschluss mit 1,0 Äquivalenten Alkylierungsreagenz (R_2-Hal) versetzt und für weitere 24 Stunden bei ca. 20°C nachgerührt. Hierzu gab man anschließend 3,0 Äquivalente 3-(3-Mercaptophenyl)-propanamidomethylpolystyrol, ließ weitere drei Stunden miteinander reagieren, filtrierte vom PS-Harz ab und konzentrierte das Filtrat im Vakuum auf. Den so erhaltenen Rückstand nahm man in einem 1:1 Dichlormethan/ Wasser-Gemisch auf, rührte 30 Minuten, trennte die Phasen, wobei die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 mL Dichlormethan extrahiert wurde. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Allgemeine Synthesevorschrift zur Synthese von N-acylierten Indol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I:

Allgemeine Synthesevorschrift 6:

Eine Lösung von 1,0 Äquivalenten Indol- Mannich Base der allgemeinen Formel I mit $R_1 = H$ in absolutem Dimethylsulfoxid wurde 15 Minuten mit 1,0 Äquivalenten Kaliumhydroxid behandelt, im Anschluss mit 1,0 Äquivalenten Acylierungsreagenz (R_2-Hal) versetzt und für weitere 24 Stunden bei ca. 20°C nachgerührt. Hierzu gab man anschließend 3,0 Äquivalente polymergebundenenes Tris(2-aminoethyl)amin, ließ weitere drei Stunden miteinanderreagieren, filtrierte vom PS-Harz ab und konzentrierte das Filtrat im Vakuum auf. Den so erhaltenen Rückstand nahm man in einem 1:1 Dichlormethan/ Wasser-Gemisch auf, rührte 30 Minuten, trennte die Phasen, wobei die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 mL Dichlormethan extrahiert wurde. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Beispiel 1:**3-(Dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester****1. Stufe****Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid**

Die Umsetzung von 32,0 ml (0,213 mol) Dimethylaminlösung und 8,0 ml (0,079 mol) Benzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 1 und nachfolgende Reaktion mit 4,7 ml (0,079 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 9,5 g (entsprechend 70,7 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid.

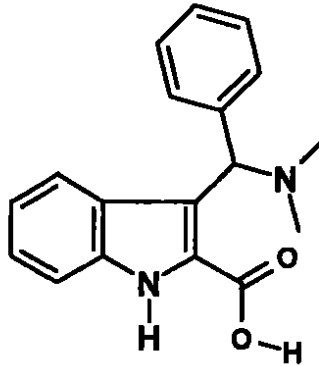
2. Stufe**3-(Dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1H-Indol-2-carbonsäureethylester und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 323.2, 278.4 (M^+).

Beispiel 2:



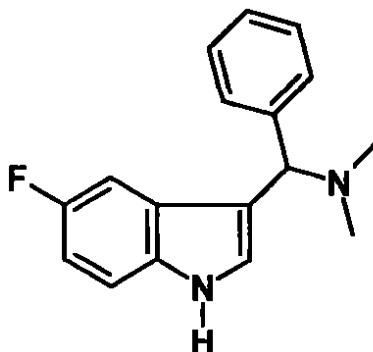
3-(Dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-2-carbonsäure

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1H-Indol-2-carbonsäure und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 295.2, 250.4, 206.6 (M^+).

Beispiel 3:



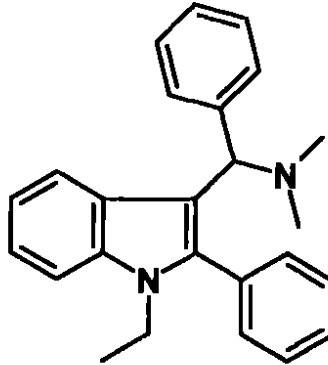
[(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 5-Fluoro-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 313.3, 268.3, 224.6 (M').

Beispiel 4:

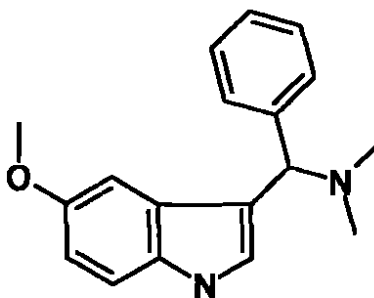
**[(1-Ethyl-2-phenyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Ethyl-2-phenyl-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 310.5 (M').

Beispiel 5:



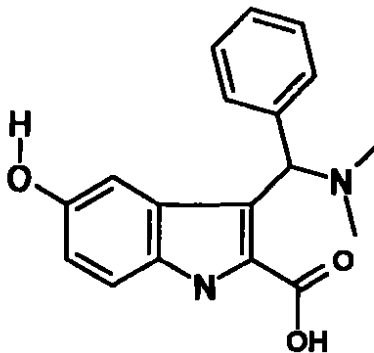
[(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 5-Methoxy-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 325.1, 280.3(M⁺).

Beispiel 6:

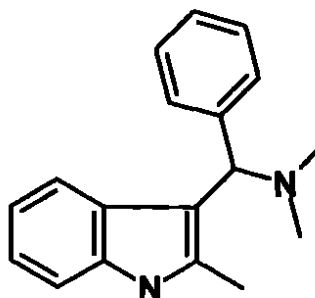
**3-(Dimethylaminophenylmethyl)-5-hydroxy-1H-indol-2-carbonsäure**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 5-Hydroxy-1H-indol-2-carbonsäure und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 310.6, 266.4, 222.5(M⁺).

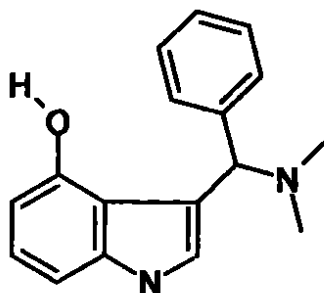
Beispiel 7:



Dimethyl-[(2-methyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin

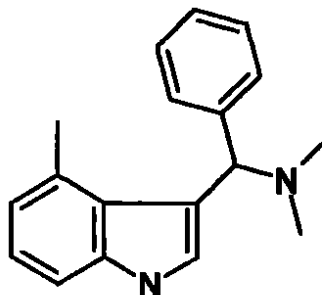
Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Methyl-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:
MS (EI) m/z: 220.5(M⁺).

Beispiel 8:**3-(Dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-4-ol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 4-Hydroxy-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:
MS (EI) m/z: 267.1, 222.5(M⁺).

Beispiel 9:

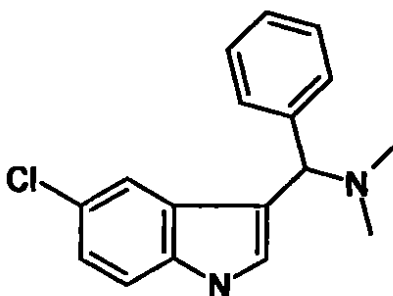
Dimethyl-[(4-methyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 4-Methyl-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 220.5(M⁺).

Beispiel 10:

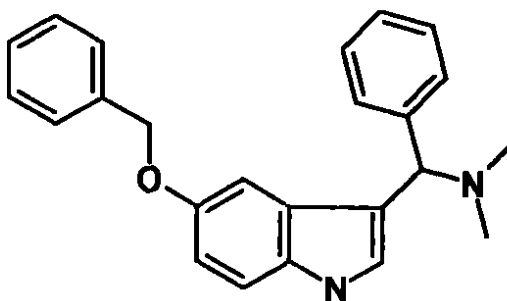
**[(5-Chloro-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 5-Chloro-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 240.6 (M⁺).

Beispiel 11:



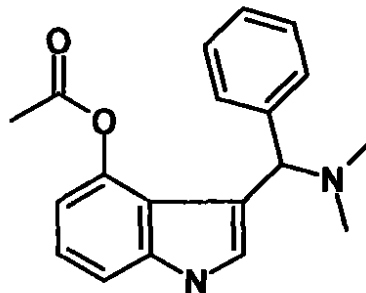
[(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 5-Benzyloxy-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 312.4 (M⁺).

Beispiel 12:

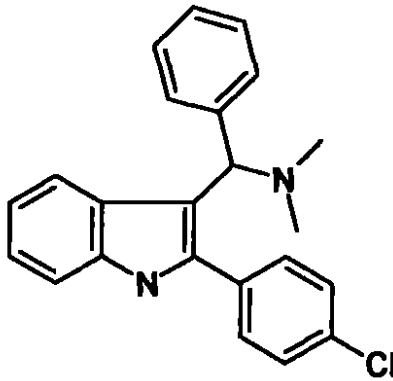
**Essigsäure-3-(dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-4-yl-ester**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus Essigsäure-1H-indol-4-yl-ester und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 264.3, 222.5 (M⁺).

Beispiel 13:



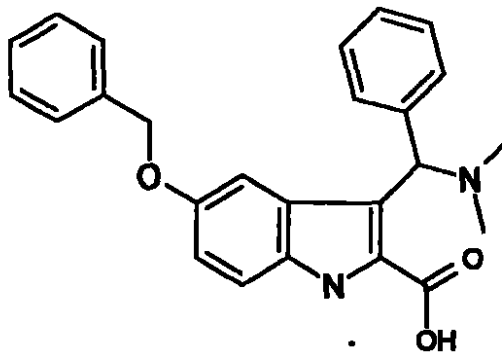
([2-(4-Chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-phenylmethyl)-dimethylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-(4-Chlorophenyl)-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 316.3 (M^+).

Beispiel 14:

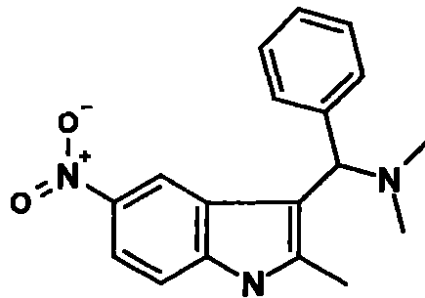


5-Benzyloxy-3-(dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-2-carbonsäure

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 5-Benzyloxy-1H-indol-2-carbonsäure und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

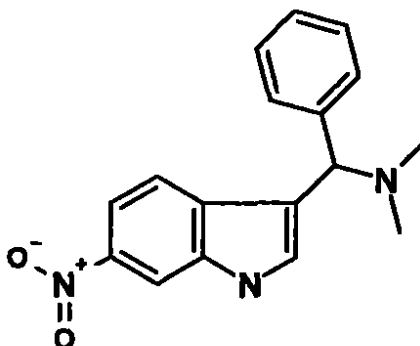
MS (EI) m/z : 401.1, 356.3, 312.4 (M^+).

Beispiel 15:**Dimethyl-[(2-methyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Methyl-5-nitro-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 265.4, 235.6 (M^+).

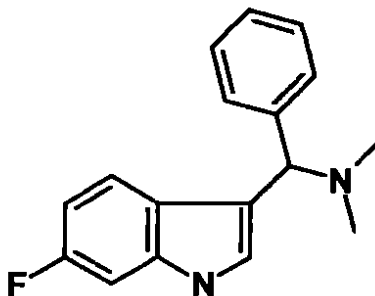
Beispiel 16:**Dimethyl-[(6-nitro-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 6-Nitro-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 251.4 (M^+).

Beispiel 17:



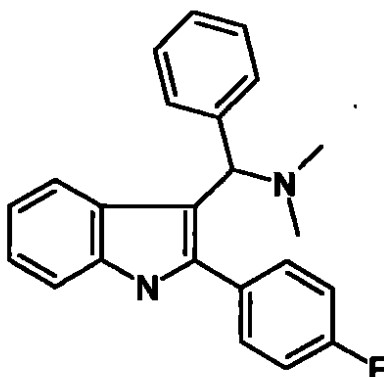
[(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 6-Fluoro-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 224.4 (M^+).

Beispiel 18:



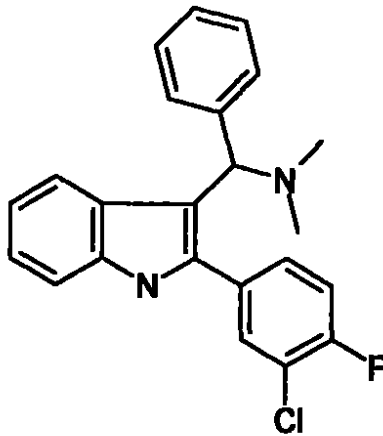
{2-(4-Fluoro-phenyl)-1H-indol-3-yl}-phenylmethyl-dimethylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-(4-Fluorophenyl)-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 300.5, 224.5 (M^+).

Beispiel 19:



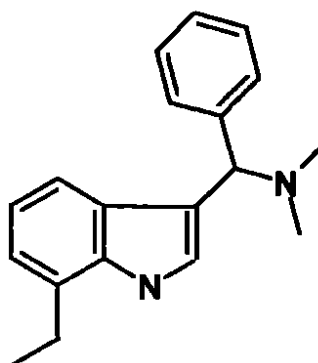
{[2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-phenylmethyl}-dimethylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 334.4 (M^+).

Beispiel 20:



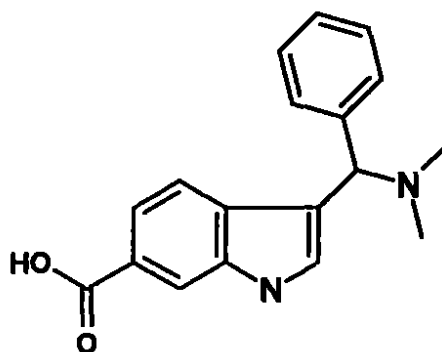
[(7-Ethyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 7-Ethyl-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 234.5 (M^+).

Beispiel 21:



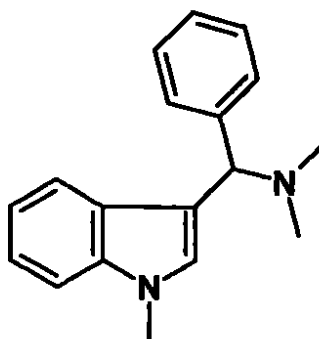
3-(Dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-6-carbonsäure

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1H-indol-6-carbonsäure und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 264.4, 250.5 (M^+).

Beispiel 22:

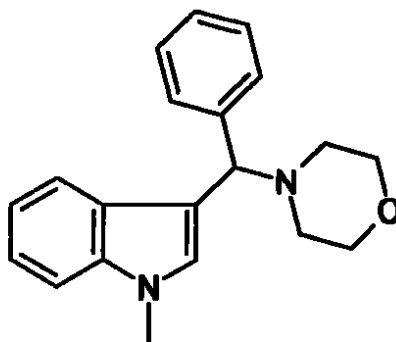


Dimethyl-[(1-methyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Methyl-1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 265.1 (M⁺).

Beispiel 23:**1-Methyl-3-(morpholin-4-yl-phenylmethyl)-1H-indol****1. Stufe****4-Benzyliden-morpholin-4-ium-chlorid**

Die Umsetzung von 17,9 ml (0,200 mol) Morpholin und 10,1 ml (0,100 mol) Benzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 6,0 ml (0,100 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 10,1 g (entsprechend 48 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 4-Benzyliden-morpholin-4-ium-chlorid.

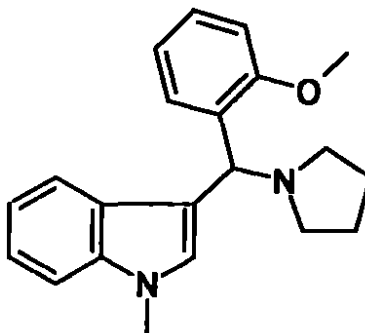
2. Stufe**1-Methyl-3-(morpholin-4-yl-phenylmethyl)-1H-indol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Methyl-1H-indol und 4-Benzyliden-morpholin-4-ium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 220.4 (M^+).

Beispiel 24:



3-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1-methyl-1H-indol

1. Stufe

1-(2-Methoxy-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid

Die Umsetzung von 6,9 ml (0,084 mol) Pyrrolidin und 4,8 g (0,035 mol) 2-Methoxybenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 2,1 ml (0,035 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 6,2 g (entsprechend 78 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-(2-Methoxy-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid.

2. Stufe

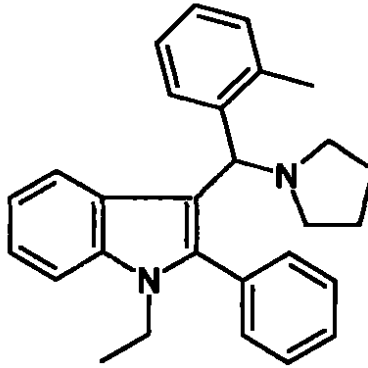
3-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1-methyl-1H-indol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Methyl-1H-indol und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 250.4 (M^+).

Beispiel 25:



1-Ethyl-2-phenyl-3-(pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)-1H-indol

1. Stufe

1-(2-Methyl-benzyliden)-pyrrolidinium- chlorid

Die Umsetzung von 8,2 ml (0,100 mol) Pyrrolidin und 7,0 g (0,050 mol) 2-Methylbenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 3,9 g (0,050 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 6,6 g (entsprechend 63 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-(2-Methyl-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid.

2. Stufe

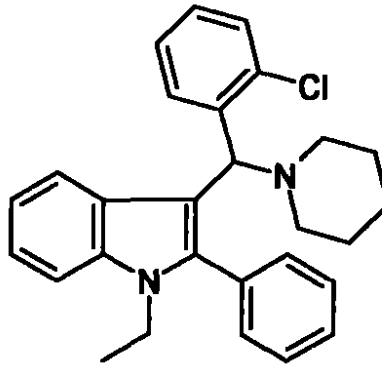
1-Ethyl-2-phenyl-3-(pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)-1H-indol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Ethyl-2-phenyl-1H-indol und 1-(2-Methyl-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 324.4 (M⁺).

Beispiel 26:



3-[(2-Chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-1-ethyl-2-phenyl-1H-indol

1. Stufe

1-(2-Chlor-benzyliden)-piperidinium-chlorid

Die Umsetzung von 8,5 g (0,100 mol) Piperidin und 7,0 g (0,050 mol) 2-Chlorbenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 3,9 g (0,050 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 7,1 g (entsprechend 58 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-(2-Chlor-benzyliden)-piperidinium-chlorid.

2. Stufe

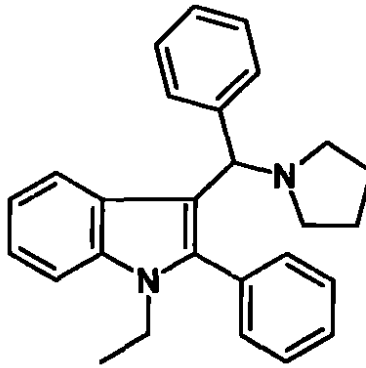
3-[(2-Chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-1-ethyl-2-phenyl-1H-indol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Ethyl-2-phenyl-1H-indol und 1-(2-Chlor-benzyliden)-piperidinium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 344.4 (M^+).

Beispiel 27:



1-Ethyl-2-phenyl-3-(phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-1H-indol

1. Stufe



1-Benzyliden-pyrrolidinium-chlorid

Die Umsetzung von 16,4 ml (0,200 mol) Pyrrolidin und 10,1 ml (0,100 mol) Benzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 6,0 ml (0,100 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 14,1 g (entsprechend 72 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-Benzyliden-pyrrolidinium-chlorid.

2. Stufe

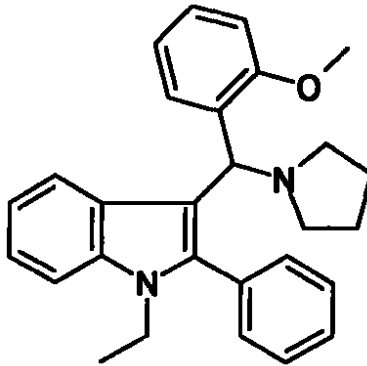
1-Ethyl-2-phenyl-3-(phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-1H-indol



Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Ethyl-2-phenyl-1H-indol und 1-Benzyliden-pyrrolidinium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

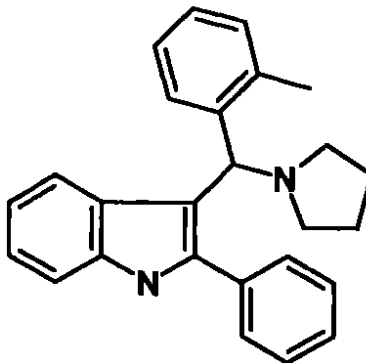
MS (EI) m/z: 310.5 (M⁺).

Beispiel 28:**1-Ethyl-3-[(2-methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-2-phenyl-1H-indol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Ethyl-2-phenyl-1H-indol und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 24 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 340.4 (M⁺).

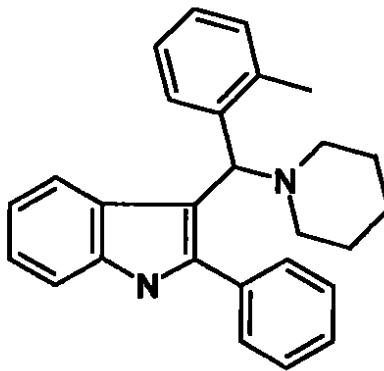
Beispiel 29:**2-Phenyl-3-(pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)-1H-indol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Phenyl-1H-indol und 1-(2-Methyl-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 25 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 296.5 (M^+).

Beispiel 30:



1. Stufe

1-(2-Methyl-benzyliden)-piperidinium-chlorid

Die Umsetzung von 9,5 ml (0,096 mol) Piperidin und 4,7 ml (0,040 mol) 2-Methylbenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 2,4 ml (0,040 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 5,8 g (entsprechend 65 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-(2-Methyl-benzyliden)-piperidinium-chlorid.

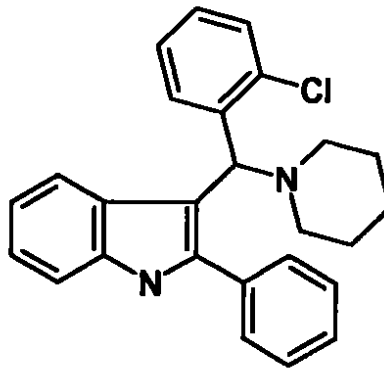
2. Stufe

2-Phenyl-3-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-1H-indol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Phenyl-1H-indol und 1-(2-Methyl-benzyliden)-piperidinium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

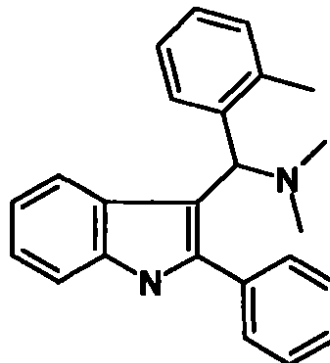
MS (EI) m/z : 296.5 (M^+).

Beispiel 31:**3-[(2-Chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-2-phenyl-1H-indol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Phenyl-1H-indol und 1-(2-Chlor-benzyliden)-piperidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 26 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 316.5 (M^+).

Beispiel 32:**Dimethyl-[(2-phenyl-1H-indol-3-yl)-o-tolylmethyl]-amin**

1. Stufe**Dimethyl-(2-methyl-benzyliden)-ammonium-chlorid**

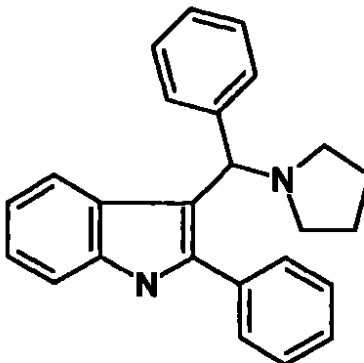
Die Umsetzung von 14,0 ml (0,108 mol) Dimethylaminlösung und 4,6 ml (0,040 mol) 2-Methylbenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 1 und nachfolgende Reaktion mit 2,4 ml (0,040 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 5,3 g (entsprechend 73 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an Dimethyl-(2-methyl-benzyliden)-ammonium-chlorid.

2. Stufe**Dimethyl-[(2-phenyl-1H-indol-3-yl)-o-tolylmethyl]-amin**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Phenyl-1H-indol und Dimethyl-(2-methyl-benzyliden)-ammonium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

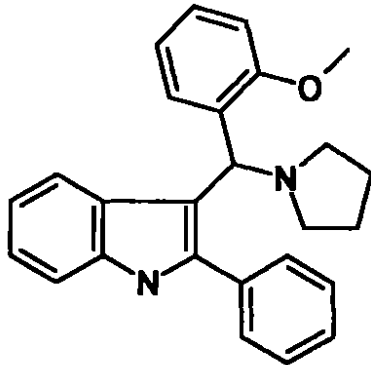
MS (EI) m/z : 296.6 (M^+).

Beispiel 33:**2-Phenyl-3-(phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-1H-indol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Phenyl-1H-indol und 1-Benzyliden-pyrrolidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 27 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:
MS (EI) m/z: 282.5 (M⁺).

Beispiel 34:

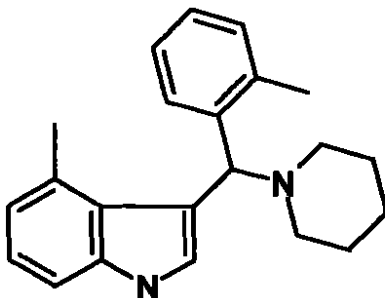


3-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-2-phenyl-1H-indol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Phenyl-1H-indol und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 24 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:
MS (EI) m/z: 312.3 (M⁺).

Beispiel 35:

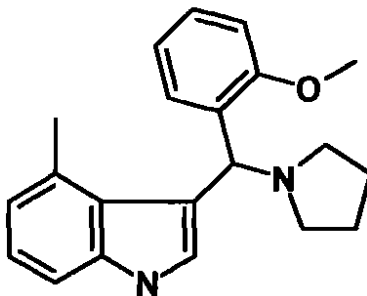


4-Methyl-3-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-1H-indol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 4-Methyl-1H-indol und 1-(2-Methyl-benzyliden)-piperidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 30 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

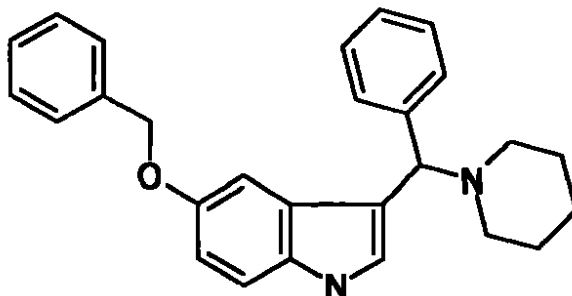
MS (EI) m/z : 234.5 (M^+).

Beispiel 36:**3-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-4-methyl-1H-indol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 4-Methyl-1H-indol und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 24 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 250.4 (M^+).

Beispiel 37:

5-Benzoyloxy-3-(phenylpiperidin-1-yl-methyl)-1H-indol**1. Stufe****1-Benzyliden-piperidinium-chlorid**

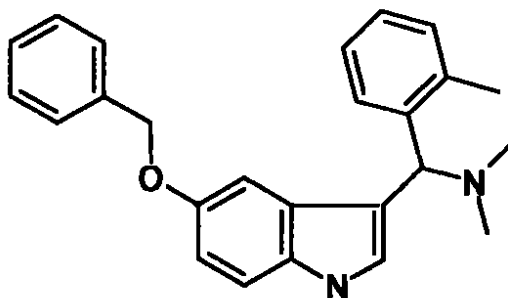
Die Umsetzung von 19,8 ml (0,200 mol) Piperidin und 10,1 ml (0,100 mol) Benzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 6,0 ml (0,100 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 11,7 g (entsprechend 56 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-Benzyliden-piperidinium-chlorid.

2. Stufe**5-Benzoyloxy-3-(phenylpiperidin-1-yl-methyl)-1H-indol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 5-Benzoyloxy-1H-indol und 1-Benzyliden-piperidinium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 397.3, 312.5 (M^+).

Beispiel 38:

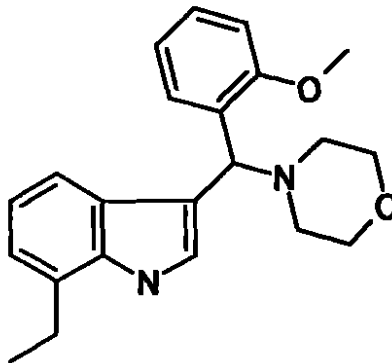
[(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-o-tolylmethyl]-dimethylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 5-Benzyloxy-1H-indol und Dimethyl-(2-methyl-benzyliden)-ammonium-chlorid, welches gemäß Beispiel 32 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 326.5 (M^+).

Beispiel 39:



7-Ethyl-3-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-1H-indol

1. Stufe

4-(2-Methoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid

Die Umsetzung von 18,8 ml (0,216 mol) Morpholin und 12,4 g (0,09 mol) 2-Methoxybenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 5,3 ml (0,110 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 7,61 g (entsprechend 38 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 4-(2-Methoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid.

2. Stufe

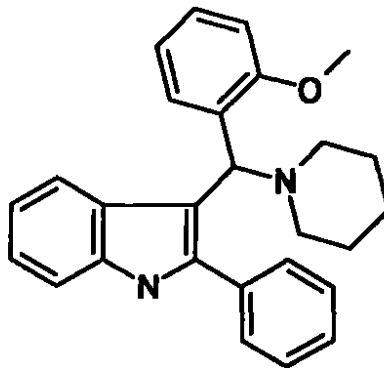
7-Ethyl-3-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-1H-indol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 7-Ethyl-1H-indol und 4-(2-Methoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 264,3 (M^+).

Beispiel 40:



3-[(2-Methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-2-phenyl-1H-indol

1. Stufe

1-(2-Methoxy-benzyliden)-piperidinium-chlorid

Die Umsetzung von 18,4 g (0,216 mol) Piperidin und 25,9 g (0,090 mol) 2-Methoxybenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 5,3 ml (0,11 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 13,4 g (entsprechend 62 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-(2-Methoxy-benzyliden)-piperidinium-chlorid.

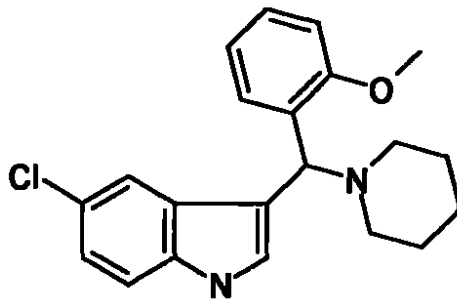
2. Stufe

3-[(2-Methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-2-phenyl-1H-indol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Phenyl-1H-indol und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-piperidinium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:
MS (EI) m/z : 312.3 (M^+).

Beispiel 41:

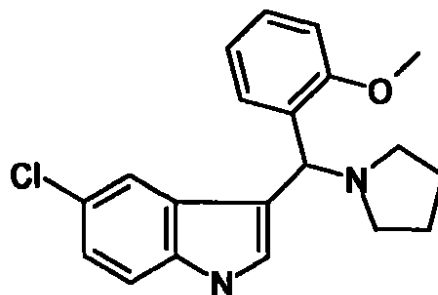


5-Chloro-3-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-1H-indol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 5-Chloro-1H-indol und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-piperidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 40 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:
MS (EI) m/z : 355.0, 270.3 (M^+).

Beispiel 42:

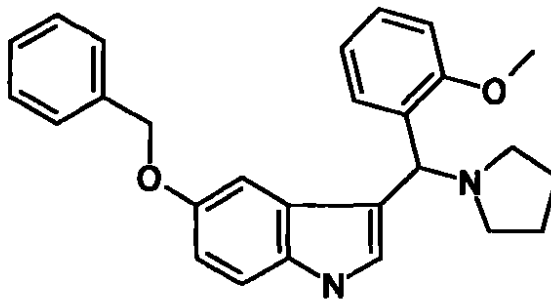


5-Chloro-3-[(2-methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1H-indol

Die Herstellug erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 5-Chloro-1H-indol und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 24 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

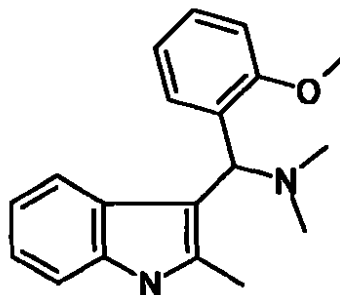
MS (EI) m/z: 340.9, 270.2 (M⁺).

Beispiel 43:**5-Benzyloxy-3-[(2-methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1H-indol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 5-Benzyloxy-1H-indol und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 24 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 412.9, 342.3 (M⁺).

Beispiel 44:

[(2-Methoxyphenyl)-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-methyl]-dimethylamin

1. Stufe

(2-Methoxy-benzyliden)-dimethyl-ammonium-chlorid

Die Umsetzung von 17,0 ml (0,135 mol) Dimethylaminlösung und 6,8 g (0,050 mol) 2-Methoxybenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 1 und nachfolgende Reaktion mit 3,0 ml (0,050 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 4,8 g (entsprechend 48 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 2-Methoxy-benzyliden-dimethyl-ammonium-chlorid.

2. Stufe

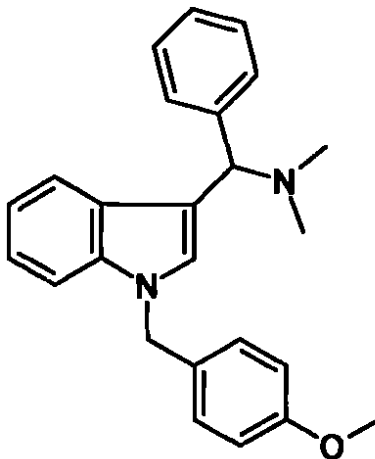
[(2-Methoxyphenyl)-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-methyl]-dimethylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Methyl-1H-indol und (2-Methoxy-benzyliden)-dimethyl-ammonium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 250.3 (M⁺).

Beispiel 45:



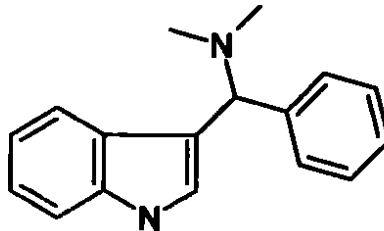
{[1-(4-Methoxybenzyl)-1H-indol-3-yl]-phenylmethyl}-dimethylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 und 5 aus 1H-Indol, Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid und 4-Methoxybenzylchlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 327.1 (M⁺).

Beispiel 46:

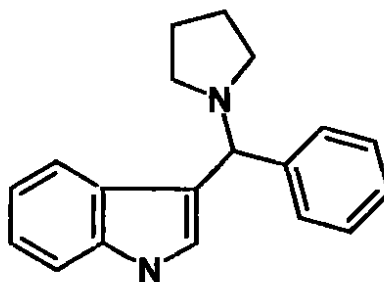


[(1H-Indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1H-indol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels: ¹³C-NMR, δ = 144,35; 136,73; 128,30; 127,89; 126,55; 126,28; 123,32; 121,20; 119,96; 118,75; 111,72; 69,67; 44,49 ppm.

Beispiel 47:

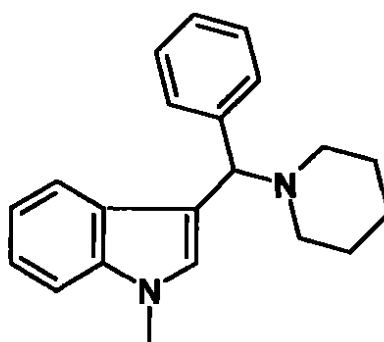


3-(Phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-1H-indol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1H-indol und 1-Benzyliden-pyrrolidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 27 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 276,38 g/mol, gefundene Masse M+H = 276,9 g/mol.

Beispiel 48:

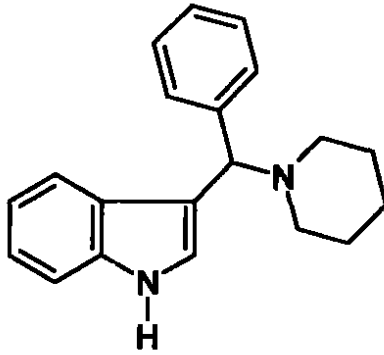


1-Methyl-3-(phenylpiperidin-1-yl-methyl)-1H-indol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Methyl-1H-indol und 1-Benzyliden-piperidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 37 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 304,44 g/mol, gefundene Masse M+H = 304,8 g/mol.

Beispiel 49:



3-(Phenylpiperidin-1-yl-methyl)-1H-indol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1H-indol und 1-Benzyliden-piperidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 37 hergestellt worden ist.

Der Nachweis der Struktur erfolgte mittels ESI-MS: berechnete Masse 290,41 g/mol, gefundene Masse M+H = 290,9 g/mol.

Pharmakologische Untersuchungen:

1.) In vitro-Tests

Die breite Austestung der erfindungsgemäßen Indol-Mannichbasen auf ihre Wirksamkeit erfolgte nach den üblichen High Throughput Screening Methoden, wie sie in John P. Devlin, High Throughput Screening, 1997, Marcel Dekker Inc. beschrieben sind. Sie werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten somit als Teil der Offenbarung.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Indol-Mannichbasen wird insbesondere durch die Affinität zur N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA) Rezeptorfamilie, zu α -adrenergen Rezeptoren und opioiden Rezeptoren bestimmt.

2.) Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Die vertiefte Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus

(modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25-30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02 %igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhielten.

Alle Substanzen wurden in der Standarddosis von 10 mg/kg getestet. Die Hemmung der Writhingreaktionen durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

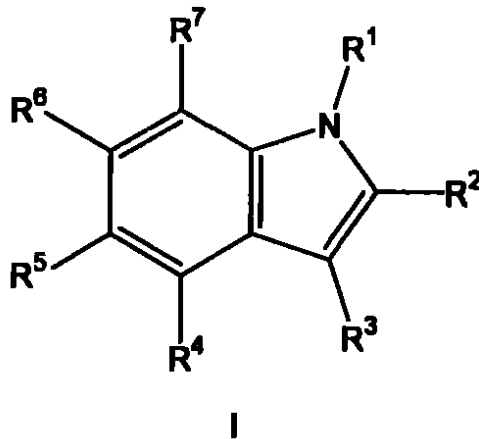
$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Writhingreaktion behan. Tiere}}{\text{Writhingreaktion Kontrolle}} \times 100 \right]$$

Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine analgetische Wirkung.

Die Ergebnisse ausgewählter Writhing-Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1: Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Beispiel Nr.	Hemmung der Writhingreaktion in %
22	39
23	75
46	41
47	57
48	6
49	82

Patentansprüche:**1. Substituierte Indol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I,**

worin

R^1 = H, einen C_{1-10} -Alkyl-Rest oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

R^2 = H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^8 , SR^9 , OR^{10} , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $CO(OR^{11})$, $CH_2CO(OR^{12})$, COR^{18} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

R^3 = $CH(R^{13})N(R^{14})(R^{15})$ bedeutet,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , gleich oder verschieden, = H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^8 , SR^9 , OR^{10} , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $CO(OR^{11})$, $CH_2CO(OR^{12})$, COR^{18} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten,

R^8 = H, COR^{18} , einen C_{1-10} -Alkyl- oder einen Aryl-Rest bedeutet,

R^9 = H, einen C_{1-10} -Alkyl- oder einen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{10} = H, COR^{17}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-Rest oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{11} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl- oder einen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{12} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-Rest oder einen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{13} =$ einen Aryl-Rest, einen Heteroaryl-Rest oder einen Alkyl-Rest ohne acides Proton in α -Stellung bedeutet,

R^{14}, R^{15} , gleich oder verschieden, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl-Rest bedeuten

oder R^{14} und R^{15} zusammen $(CH_2)_n$ mit $n =$ eine ganze Zahl von 3 bis 6 oder $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten,

$R^{16} =$ einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{17} =$ einen C_{1-10} -Alkyl-Rest bedeutet,

$R^{18} =$ einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder Naphthyl-Rest bedeutet,

$R^{19} = H, NHNH_2, NHR^{20}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{20} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{21} = H, COR^{17}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-Rest oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren,

wobei die Racemate der Verbindungen, in denen der Rest $R^3 = \text{CH}(R^{13})\text{N}(R^{14})(R^{15})$ bedeutet und jeweils die

die Reste R^4 bis R^7 und $R^2 = \text{H}$, der Rest $R^{13} = \text{Phenyl}$, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (\text{CH}_2)_5$ und der Rest $R^1 = \text{H}, \text{CH}_3$ oder Benzyl bedeuten

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^2 = \text{H}$, der Rest $R^{13} = \text{Phenyl}$, die Reste R^{14}, R^{15} jeweils $= \text{CH}_3$, und der Rest $R^1 = \text{H}, \text{CH}_3$ oder Benzyl bedeuten

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^1 = \text{H}$, der Rest $R^{13} = 2\text{-Chlorphenyl}$, die Reste R^{14} und R^{15} jeweils $= \text{CH}_3$ oder die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, der Rest $R^2 = \text{COOR}^{11}$ und der Rest $R^{11} = \text{C}_2\text{H}_5$ bedeuten sowie die entsprechenden Hydrochloride

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^1 = \text{H}$, der Rest $R^{13} = \text{Phenyl}$, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (\text{CH}_2)_5$, der Rest $R^2 = \text{COOR}^{11}$ und der Rest $R^{11} = \text{CH}_3$ bedeuten als Hydrochlorid

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^1 = \text{H}$, der Rest $R^{13} = 4\text{-Nitrophenyl}$, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (\text{CH}_2)_5$, der Rest $R^2 = \text{COOR}^{11}$ und der Rest $R^{11} = \text{C}_2\text{H}_5$ bedeuten sowie das entsprechende Hydrochlorid

oder

die Reste R^4 bis $R^7 = H$, der Rest $R^{13} = 4$ -Dimethylaminophenyl, der Rest $R^{14} = CH_3$, der Rest $R^{15} = Phenyl$ oder die Reste R^{14} und R^{15} jeweils $= CH_3$ oder C_2H_5 oder die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$ oder $(CH_2)_5$, der Rest $R^1 = C_2H_5$ und der Rest $R^2 = CH_3$ bedeuten

oder

die Reste R^4 bis $R^7 = H$, der Rest $R^{13} = 4$ -Benzylethylaminophenyl, die Reste R^{14} und R^{15} jeweils $= CH_3$, der Rest $R^1 = C_2H_5$ und der Rest $R^2 = CH_3$ bedeuten

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^2 = H$, der Rest $R^{13} = Phenyl$, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (CH_2)_4$, der Rest $R^1 = H, CH_3, CH_2-CH=CH_2$ oder 4-Chlorbenzyl sowie für $R^1 = CH_3$ auch das entsprechende Hydrochlorid der Verbindung

oder

die Reste R^4 bis R^7, R^1 und $R^2 = H$, der Rest $R^{13} = Phenyl$, der Rest $R^{14} = Phenyl$ und der Rest $R^{15} = 4$ -Ethoxyphenyl bedeuten

oder

die Reste R^4 bis $R^7 = H$, der Rest $R^{13} = 2,4,6$ -Trimethoxyphenyl, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (CH_2)_2O(CH_2)_2$, der Rest $R^1 = CH_3$ und der Rest $R^2 = Phenyl$ bedeuten

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^1 = H$, der Rest $R^{13} = Phenyl, 2$ -Hydroxyphenyl oder 2-Hydroxy-5-methylphenyl, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen $= (CH_2)_5$, und der Rest $R^2 = CH_3$ bedeuten

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^1 = H$, der Rest $R^{13} = \text{Phenyl}$, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen = $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ und der Rest $R^2 = CH_3$ bedeuten

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^1 = H$, der Rest $R^{13} = \text{Phenyl}$, die Reste R^{14} und R^{15} zusammen = $(CH_2)_5$, der Rest $R^2 = COOR^{11}$ und der Rest $R^{11} = CH_3$ bedeutet als Hydrochlorid

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^2 = H$ und die Reste R^1 , R^{13} , R^{14} und R^{15} jeweils = CH_3 bedeuten

oder

die Reste R^4 bis R^7 und $R^2 = H$, der Rest $R^{13} = CH(CH_3)_2$, der Rest $R^1 = CH_3$ und die Reste R^{14} und R^{15} zusammen = $(CH_2)_5$ bedeuten

oder

die Reste R^1 , R^4 , R^6 , $R^7 = H$, der Rest $R^2 = COOR^{11}$, der Rest $R^{11} = C_2H_5$, die Reste R^{14} und R^{15} jeweils = CH_3 , der Rest $R^{13} = 2\text{-Chlorphenyl}$ und der Rest $R^5 = 3\text{-}[(2\text{-Chlorphenyl})\text{-dimethylaminomethyl}]\text{-5-methylen-1H-indol-2-carbonsäureethylester}$ oder $3\text{-}[(2\text{-Chlorphenyl})\text{-dimethylaminomethyl}]\text{-5-hydroxat-1H-indol-2-carbonsäureethylester}$ bedeuten

ausgenommen sind.

2. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^1 für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^2 bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
3. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^1 für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^2 bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
4. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^2 für H steht und die Reste R^3 bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
5. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^2 für einen C_{1-6} -Alkyl -Rest steht und die Reste R^3 bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
6. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^2 für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die übrigen Reste R^3 bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
7. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^2 für Cl oder F steht und die übrigen Reste R^3 bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
8. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^2 für NO_2 steht und die übrigen Reste R^3 bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
9. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^2 für OR^{11} steht und die übrigen Reste R^3 bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

10. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^2 für $\text{CO}(\text{OR}^{11})$ steht und die übrigen Reste R^3 bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
11. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^4 , R^5 , R^6 oder R^7 für H steht und die jeweils übrigen Reste R^4 , R^5 , R^6 oder R^7 und R^8 bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
12. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^4 , R^5 , R^6 oder R^7 für Cl oder F steht und die jeweils übrigen Reste R^4 , R^5 , R^6 oder R^7 und R^8 bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
13. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^4 , R^5 , R^6 oder R^7 für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die jeweils übrigen Reste R^4 , R^5 , R^6 oder R^7 und R^8 bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
14. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^4 , R^5 , R^6 oder R^7 für NO_2 steht und die jeweils übrigen Reste R^4 , R^5 , R^6 oder R^7 und R^8 bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
15. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^4 , R^5 , R^6 oder R^7 für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppen gebundenen Aryl-Rest steht und die jeweils übrigen Reste R^4 , R^5 , R^6 oder R^7 und R^8 bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
16. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^4 , R^5 , R^6 oder R^7 für

OR¹⁰ steht und die jeweils übrigen Reste R⁴, R⁵, R⁶ oder R⁷ und R⁸ bis R²¹ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

17. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R⁴, R⁵, R⁶ oder R⁷ für CO(OR¹¹) steht und die jeweils übrigen Reste R⁴, R⁵, R⁶ oder R⁷ und R⁸ bis R²¹ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
18. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R⁸ für einen C₁₋₆-Alkyl-Rest steht und die Reste R⁸ bis R²¹ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
19. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R⁸ für einen C₁₋₆-Alkyl-Rest steht und die Reste R¹⁰ bis R²¹ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
20. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R⁸ für einen Phenyl-Rest steht und die Reste R¹⁰ bis R²¹ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
21. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R¹⁰ für H steht und die Reste R¹¹ bis R²¹ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
22. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R¹⁰ für einen C₁₋₆-Alkyl-Rest steht und die Reste R¹¹ bis R²¹ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
23. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R¹⁰ für einen über eine C₁₋₂-Alkyl-

217

Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{11} bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

24. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{11} für H steht und die Reste R^{12} bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
25. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{11} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{12} bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
26. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{12} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{13} bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
27. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{13} für einen Phenyl-, einen Thiophen- oder einen Furfuryl-Rest oder einen C_{1-6} -Alkyl-Rest ohne acides Proton in α -Stellung steht und die Reste R^{14} bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
28. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^{14} oder R^{15} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und der jeweils andere Rest R^{14} oder R^{15} und die Reste R^{16} bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
29. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^{14} oder R^{15} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und der jeweils andere Rest R^{14} oder R^{15} und die Reste R^{16} bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

218

30. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^{14} oder R^{15} für einen Phenyl-Rest steht und der jeweils andere Rest R^{14} oder R^{15} und die Reste R^{16} bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
31. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{16} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{17} bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
32. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{17} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{16} bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
33. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{18} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{16} bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
34. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{19} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{20} und R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
35. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{19} für einen über eine C_{1-2} -Alkylengruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{20} und R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
36. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{20} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und der Rest R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.
37. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{20} für einen über eine C_{1-2} -Alkylengruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{16} bis R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

219

Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und der Rest R^{21} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.

38. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{21} für H steht.
39. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{21} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht.
40. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{21} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht.
41. Substituierte Indol-Mannichbasen gemäß Anspruch 1:

3-(Dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester

3-(Dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-2-carbonsäure

[(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

[(1-Ethyl-2-phenyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

[(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

3-(Dimethylaminophenylmethyl)-5-hydroxy-1H-indol-2-carbonsäure

Dimethyl-[(2-methyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin

3-(Dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-4-ol

Dimethyl-[(4-methyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin

[(5-Chloro-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

[(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

Essigsäure-3-(dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-4-yl-ester

{[2-(4-Chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-phenylmethyl}-dimethylamin

5-Benzoyloxy-3-(dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-2-carbonsäure

Dimethyl-[(2-methyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin

Dimethyl-[(2-methyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin

[(6-Fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

{[2-(4-Fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-phenylmethyl}-dimethylamin

{[2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-phenylmethyl}-dimethylamin

[(7-Ethyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

3-(Dimethylaminophenylmethyl)-1H-indol-6-carbonsäure

Dimethyl-[(1-methyl-1H-indol-3-yl)-phenylmethyl]-amin

1-Methyl-3-(morpholin-4-yl-phenylmethyl)-1H-indol

3-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1-methyl-1H-indol

1-Ethyl-2-phenyl-3-(pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)-1H-indol

3-[(2-Chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-1-ethyl-2-phenyl-1H-indol

1-Ethyl-2-phenyl-3-(phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-1H-indol

1-Ethyl-3-[(2-methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-2-phenyl-1H-indol

2-Phenyl-3-(pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)-1H-indol

2-Phenyl-3-(piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-1H-indol

3-[(2-Chlorophenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-2-phenyl-1H-indol

Dimethyl-[(2-phenyl-1H-indol-3-yl)-o-tolyl-methyl]-amin

2-Phenyl-3-(phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-1H-indol

3-[(2-Methoxy-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-2-phenyl-1H-indol

4-Methyl-3-(piperidin-1-yl-o-tolyl-methyl)-1H-indol

3-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-4-methyl-1H-indol

5-Benzyloxy-3-(phenyl-piperidin-1-yl-methyl)-1H-indol

[(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-o-tolylmethyl]-dimethylamin

7-Ethyl-3-[(2-methoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-1H-indol

3-[(2-Methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-2-phenyl-1H-indol

5-Chloro-3-[(2-methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-1H-indol

5-Chloro-3-[(2-methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1H-indol

5-Benzyloxy-3-[(2-methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1H-indol

[(2-Methoxyphenyl)-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-methyl]-dimethylamin

{[1-(4-Methoxybenzyl)-1H-indol-3-yl]-phenyl-methyl}-dimethylamin

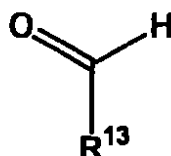
3-(Phenylpiperidin-1-yl-methyl)-1H-indol

1-Methyl-3-(phenylpiperidin-1-yl-methyl)-1H-indol

3-(Phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-1H-indol

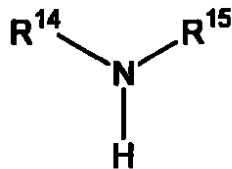
[(1H-Indol-3-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin.

42. Verfahren zur Herstellung von substituierten Indol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 41, dadurch gekennzeichnet, daß man aromatische Aldehydverbindungen und/oder heteroaromatische Aldehydverbindungen und/oder aliphatische Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II,



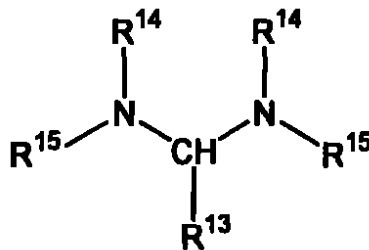
II

in denen R^{13} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 hat, in Lösung in Gegenwart einer Base bei einer Temperatur von vorzugsweise -10 bis + 110°C mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel III



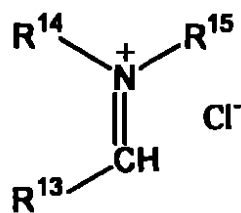
III,

in denen die Reste R^{14} und R^{15} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 haben
zu Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV,



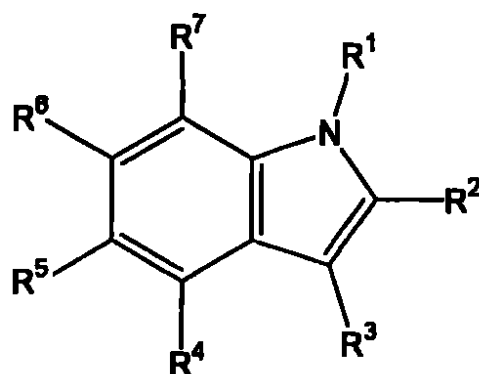
IV

umsetzt, und diese Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV ohne weitere Aufreinigung mit einem Säurechlorid in absolutem Lösungsmittel zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V



V

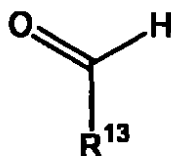
umsetzt, und diese Iminiumsalze der allgemeinen Formel V ohne weitere Aufreinigung in Lösung, vorzugsweise in Acetonitril und/oder Toluol mit Indol und/oder substituierten Indolverbindungen der allgemeinen Formel VI,



VI,

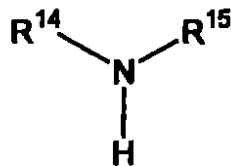
in denen der Rest $R^3 = H$ bedeutet und die Reste R^1 , R^2 , R^4 bis R^{12} und R^{16} bis R^{21} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt, und die so erhaltenen substituierten Indol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 41 durch Extraktion und/oder Waschen, vorzugsweise durch Waschen mit Aceton reinigt und nach den üblichen Methoden isoliert.

43. Verfahren zur Herstellung von substituierten Indol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 41, in denen der Rest $R^1 \neq H$ ist und die Reste R^2 bis R^{21} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, dadurch gekennzeichnet, daß man aromatische Aldehydverbindungen und/oder heteroaromatische Aldehydverbindungen und/oder aliphatische Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II,



II

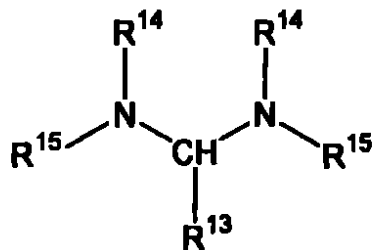
worin R^{13} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I, in Lösung in Gegenwart einer Base bei einer Temperatur von vorzugsweise -10 bis 110°C mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel III,



III

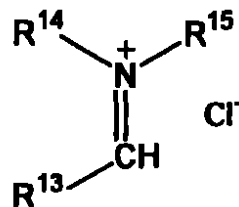
in denen die Reste R^{14} und R^{15} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben,

zu Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV



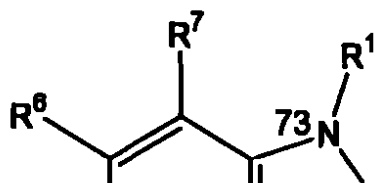
IV,

umsetzt, und diese Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV ohne weitere Aufreinigung mit einem Säurechlorid in absolutem Lösungsmittel zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V



V

umsetzt, und diese Iminiumsalze der allgemeinen Formel V ohne weitere Aufreinigung in Lösung, vorzugsweise in Acetonitril und/oder Toluol mit Indol und/oder substituierten Indolverbindungen der allgemeinen Formel VI,

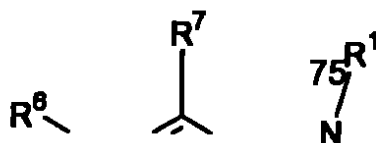


VI

in denen die Reste R^1 und R^3 jeweils = H bedeuten und die Reste R^2 , R^4 bis R^{12} und R^{19} bis R^{21} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umsetzt, und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel VI, in denen R^1 = H ist und die Reste R^2 bis R^{21} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, in Lösung mit Verbindungen der allgemeinen Formel XR^{22} , in denen R^{22} einen C_{1-10} -Alkyl-Rest oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet und X = Cl, Br oder I bedeutet, bei einer Temperatur von vorzugsweise 10 bis 150°C in Gegenwart einer Base umsetzt, und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 einen C_{1-10} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet und die übrigen Reste R^2 bis R^{21} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, durch Filtration reinigt und nach den üblichen Methoden isoliert.

44. Verfahren gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel XR^{22} in Dimethylsulfoxid erfolgt.
45. Verfahren gemäß Anspruch 43 oder 44, dadurch gekennzeichnet, daß X = Cl bedeutet.
46. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 43 bis 45, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{22} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht.

47. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 43 bis 46, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel XR^{22} in Gegenwart von Kaliumhydroxid als Base durchgeführt wird.
48. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 43 bis 47, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Filtration über ein Scavenger-Harz, vorzugsweise durch Filtration über polymergebundenes Tris(2-aminoethyl)-amin und/oder 3-(3-Mercaptophenyl)propanamidomethylpolystyrol gereinigt werden.
49. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 42 bis 48, dadurch gekennzeichnet, daß die aromatischen Aldehydverbindungen und/oder heteroaromatischen und/oder aliphatischen Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise Toluol mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel III umgesetzt werden.
50. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 42 bis 49, dadurch gekennzeichnet, daß die aromatischen Aldehydverbindungen und/oder die heteroaromatischen Aldehydverbindungen und/oder die aliphatischen Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II in Gegenwart von Kaliumcarbonat und/oder Borsäureanhydrid als Base umgesetzt werden.
51. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 42 bis 50, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV mit Acetylchlorid zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V umgesetzt werden.
52. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 42 bis 51, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV in absolutem Diethylether zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V umgesetzt werden.
53. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine substituierte Indol-Mannichbase der allgemeinen Formel I,



I

worin

$R^1 = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-Rest oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^2 = H, F, Cl, Br, CF_3, CN, NO_2, NHR^8, SR^8, OR^{10}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{21}, CO(OR^{11}), CH_2CO(OR^{12}), COR^{18}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise $= H, Cl, F, NO_2, OR^{10}, CO(OR^{11})$, einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^3 = CH(R^{13})N(R^{14})(R^{15})$ bedeutet,

R^4, R^5, R^6, R^7 , gleich oder verschieden, $= H, F, Cl, Br, CF_3, CN, NO_2, NHR^8, SR^8, OR^{10}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{21}, CO(OR^{11}), CH_2CO(OR^{12}), COR^{18}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise $= H, Cl, F, NO_2, OR^{10}, CO(OR^{11})$, einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeuten,

$R^8 = H, COR^{16}$, einen C_{1-10} -Alkyl- oder einen Aryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest bedeutet,

$R^9 = H$, einen C_{1-10} -Alkyl- oder einen Aryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen Phenyl-Rest bedeutet,

$R^{10} = H, COR^{17}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-Rest oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise $= H$, einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{11} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl- oder einen Aryl-Rest, vorzugsweise $= H$ oder einen C_{1-6} -Alkyl-Rest bedeutet,

$R^{12} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-Rest oder einen Aryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest bedeutet,

$R^{13} =$ einen Aryl-Rest, einen Heteroaryl-Rest oder einen Alkyl-Rest ohne acides Proton in α -Stellung, vorzugsweise einen substituierten oder unsubstituierten Phenyl-, Thiophen- oder Furfuryl-Rest oder einen C_{1-6} -Alkyl-Rest ohne acides Proton in α -Stellung bedeutet,

R^{14}, R^{15} , gleich oder verschieden, einen C_{1-10} -Alkyl, einen-Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Phenyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeuten

oder R^{14} und R^{15} zusammen $(CH_2)_n$ mit $n =$ eine ganze Zahl von 3 bis 6 oder $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ bedeuten,

$R^{16} =$ einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest bedeutet,

R^{17} = einen C_{1-10} -Alkyl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest bedeutet,

R^{18} = einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen Naphthyl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest bedeutet,

R^{19} = H, $NHNH_2$, NHR^{20} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^{20} = H, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^{21} = H, COR^{17} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-Rest oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise = H, einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe.

54. Arzneimittel gemäß Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff ein Gemisch aus Enantiomeren wenigstens einer substituierten Indol-Mannichbase der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 41 enthält, wobei das Gemisch die Enantiomere in nicht äquimolaren Mengen aufweist.

55. Arzneimittel gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, daß der relative Anteil eines der Enantiomere an dem Gemisch 5 bis 45 Mol-%, vorzugsweise 10 bis 40 Mol-%, bezogen auf das Gemisch der Enantiomere beträgt.
56. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 53 bis 55 zur Behandlung/Bekämpfung von Schmerzen und/oder inflammatorischen Reaktionen und/oder allergischen Reaktionen und/oder Drogenmißbrauch und/oder Alkoholmißbrauch und/oder Diarrhoe und/oder Gastritis und/oder Ulcera und/oder kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Depressionen und/oder Schockzuständen und/oder Migräne und/oder Narkolepsie und/oder Übergewicht und/oder Asthma und/oder Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom.
57. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.
58. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen Reaktionen.
59. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allergischen Reaktionen.
60. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch.
61. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diarrhoe.

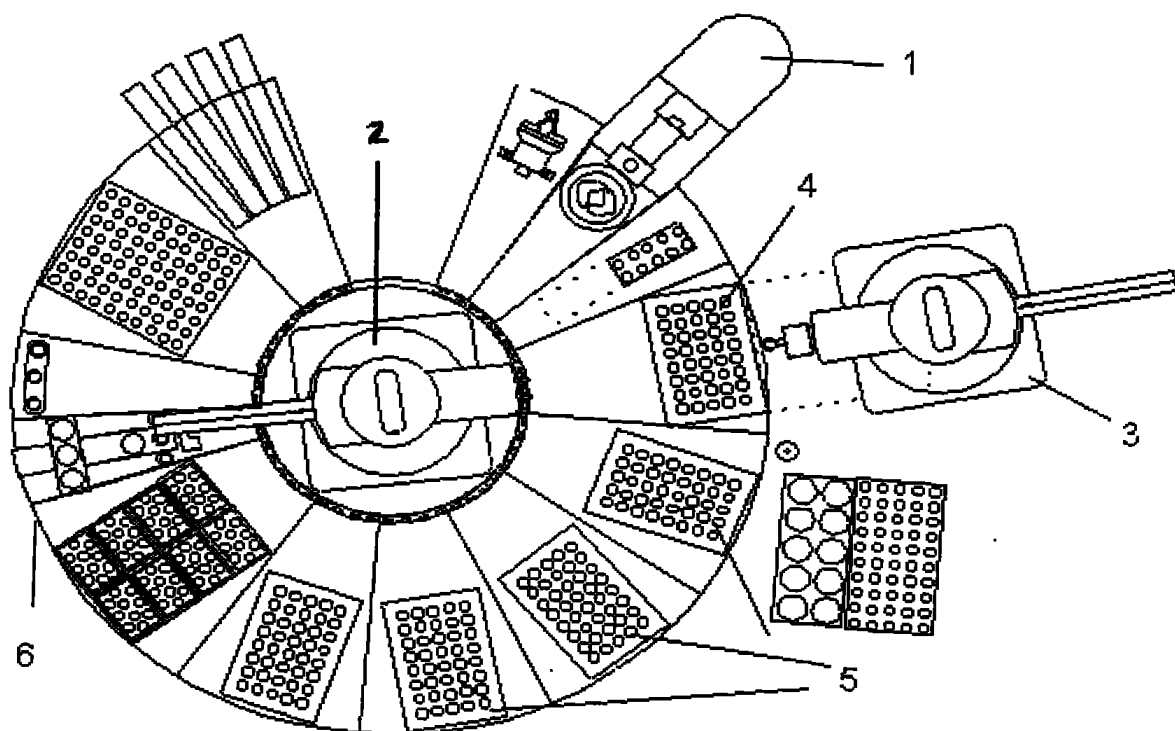
62. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Gastritis.
63. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Ulcera.
64. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.
65. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Häminkontinenz.
66. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.
67. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schockzuständen.
68. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne.
69. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Narkolepsie.

70. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Übergewicht.
71. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma.
72. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Glaukomen.
73. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 41 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung bei hyperkinetischem Syndrom.

Zusammenfassung:

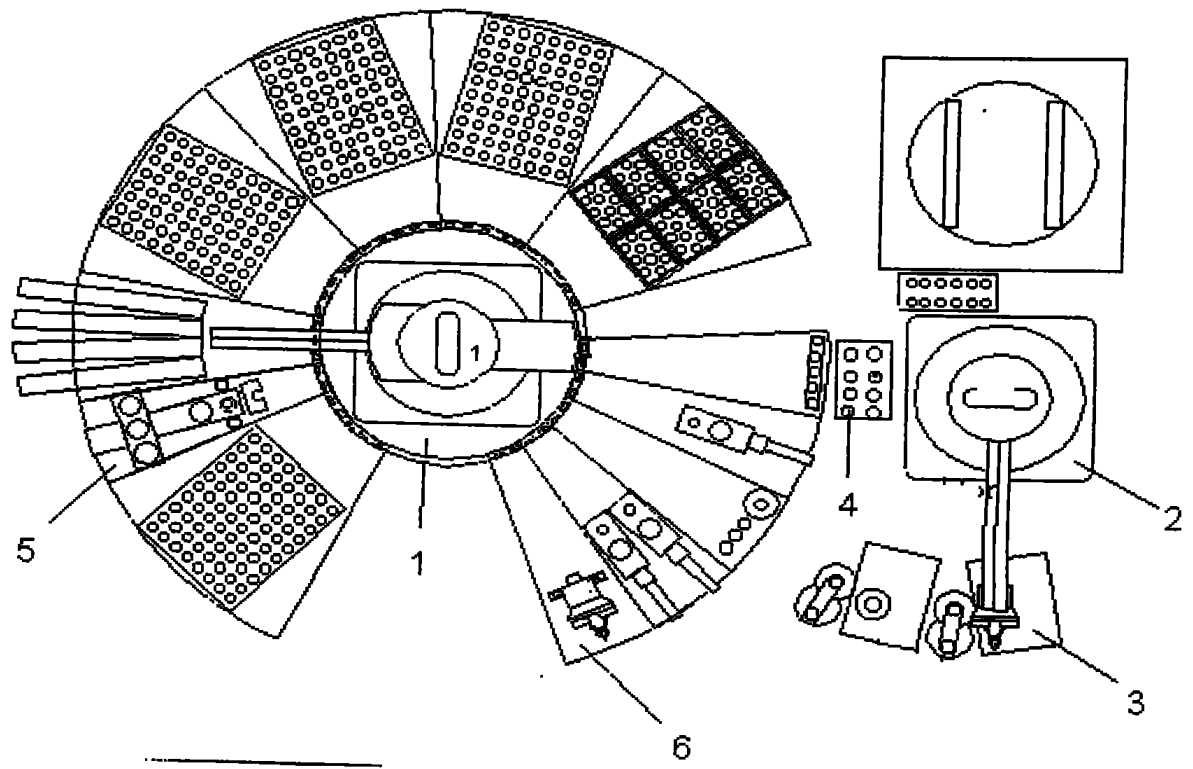
Die Erfindung betrifft substituierte Indol-Mannichbasen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Figur 1



Handwritten signature or mark.

Figure 2



2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

REFERENCIA:	Radicación No.	00-97385
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0878
	Folios	001

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:

- 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).

- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

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.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2001.

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 al inglés 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@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia