



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 37 210 T2** 2007.12.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 025 077 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 37 210.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/21609**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 953 459.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/019293**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.10.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **22.04.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.08.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **28.02.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.12.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 217/48** (2006.01)

C07D 295/08 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

950818	15.10.1997	US
161653	28.09.1998	US

(73) Patentinhaber:

Wyeth, Madison, N.J., US

(74) Vertreter:

**Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**RAVEENDRANATH, Panolil, Monroe, NY 10950,
US; ZELDIS, Joseph, New City, NY 10956, US; VID,
Galina, New City, NY 10956, US; POTOSKI, John
Richard, West Nyack, NY 10994, US; REN, Jianxin,
Tenafly, NJ 07670, US**

(54) Bezeichnung: **NEUE ARYLOXY-ALKYL-DIALKYLAMINE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung schlägt für die Produktion biologisch aktiver Verbindungen brauchbare neuartige Verbindungen sowie Verfahren zu deren Herstellung vor. Insbesondere schlägt diese Erfindung neuartige, für die Produktion pharmazeutischer Produkte nützliche Aryloxy-Alkyl-Dialkylamine vor.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Matrixmetallproteinasen (MMPs) sind eine Gruppe von Enzymen, die an der pathologischen Zerstörung von Bindegewebe und Basalmembranen beteiligt sind [Woessner J. F. Jr., FASEB J. 1991, 5, 2145; Birkedal-Hansen H.; Moore W. G. I.; Bodden M. K.; Windsor L. J.; Birkedal-Hansen B.; DeCarlo A.; Engler J. A., Crit. Rev. Oral Biol. Med. [Kritische Rezensionen in der oralen Biomedizin] 1993, 4, 197; Cawston T. E., Pharmacol. Ther. [Pharmakologische Therapie] 1996, 70, 163; Powell W. C.; Matrisian L. M., Cur. Top. Microbiol. and Immunol. [Kurative topographische Mikrobiologie und Immunologie] 1996, 213, 1]. Diese Zink enthaltenden Endopeptidasen bestehen aus mehreren Untergruppen von Enzymen einschließlich Kollagenasen, Stromelysinen und Gelatinasen. Von diesen Klassen haben sich die Gelatinasen als die am engsten bei Wachstum und Streuung von Tumoren involvierten MMPs erwiesen, während die Kollagenasen mit der Pathogenese der Osteoarthritis in Verbindung gebracht werden [Howell D. S.; Pelletier J.-P. in Arthritis and Allied Conditions [Arthritis und verbundene Zustände]; McCarthy D. J.; Koopman W. J., Herausgeber; Lea und Febiger: Philadelphia, 1993; 12. Ausgabe, Band 2, S. 1723; Dean D. D., Sem. Arthritis Rheum. [Seminar über rheumatoide Arthritis] 1991, 20, 2; Crawford H. C.; Matrisian L. M., Invasion Metast. [Metastatische Invasion] 1994–95, 14, 234; Ray J. M.; Stetler-Stevenson W. G., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1996, 5, 323].

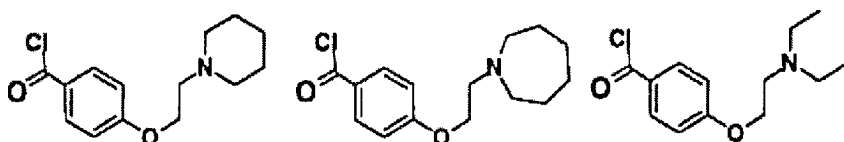
[0003] Der Einsatz der Hormonersatztherapie zur Vorbeugung gegen Knochenschwund hat sich bei postmenopausalen Frauen sehr bewährt. Das normale Protokoll verlangt einen Östrogenzusatz unter Verwendung von Präparaten, die Östron, Östriol, Ethynylöstradiol oder konjugierte, aus natürlichen Quellen isolierte Östrogene enthalten (d. h. konjugierte Premarin® Östrogene von Wyeth-Ayerst). Bei manchen Patienten kann die Therapie kontraindiziert sein auf Grund der proliferativen Effekte, die nicht opponierte Östrogene (Östrogene, die nicht in Kombination mit Progestinen verabreicht werden) auf das uterine Gewebe ausüben. Diese Proliferation wird mit dem erhöhten Risiko der Endometriose und/oder des Endometriumkarzinoms in Verbindung gebracht. Die Wirkungen nicht opponierter Östrogene auf das Brustgewebe sind weniger klar, haben aber etwas damit zu tun. Der Bedarf an Östrogenen, die den Knochenerhaltungseffekt aufrechterhalten können bei Minimierung der proliferativen Effekte im Uterus und Brust ist offenkundig. Gewisse nichtsteroidale Antiöstrogene haben gezeigt, dass sie die Knochenmasse beim ovariectomierten Rattenmodell sowie in klinischen Versuchen mit Menschen erhalten. Tamoxifen (als Tamoxifencitrat unter dem Markennamen Novadex® von Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware, vertrieben) ist zum Beispiel ein brauchbares Palliativum zur Behandlung von Brustkrebs und übt nachgewiesenermaßen eine Östrogenagonisten ähnliche Wirkung auf die Knochen beim Menschen aus. Jedoch wirkt es auch wie ein partieller Agonist im Uterus und dies ist der Grund für einige Besorgnis. Raloxifen, ein Benzthiophen-Antiöstrogen, zeigte in geringerem Maße als Tamoxifen eine stimulierende Wirkung auf das Uteruswachstum bei ovariectomierten Ratten, behielt aber die Fähigkeit, den Knochen zu erhalten. Eine geeignete Übersicht über gewebe selektive Östrogene liefert der Artikel "Tissue-Selective Actions of Estrogen Analogs" [Gewebe selektive Wirkung von Östrogenanalogen], in Bone [Knochen], Band 17, Ausgabe vom 4. Oktober 1995, 181S–190S.

[0004] Die vorliegende Erfindung schlägt neuartige Zwischenverbindungen vor, die für die Produktion pharmazeutischer Verbindungen zu anti-östrogenen und MMP-inhibierenden Zwecken eingesetzt werden können. Die Verwendung der 4-Carbamoylmethoxy-Methoxybenzylchlorid-Verbindungen folgender Strukturen:

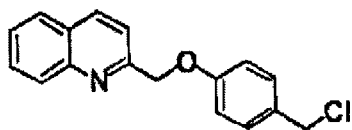


wird im Dokument NL 6402393, 1964, und in Chem. Abstr. [Chemische Zusammenfassung], 1965, 62, 7698 gelehrt.

[0005] Die Verwendung der 4-(2-Dialkylaminoethoxy)Benzoylchlorid-Verbindungen der folgenden Strukturen:



sind in Sharpe C. J. et al., J. Med. Chem. [Zeitschrift für medizinische Chemie] 1972, 15, 523, und Jones C. D. et al., J. Med. Chem. 1984, 27, 1057, offen gelegt. Desgleichen ist die Verwendung von 4-(2-Chinolinylmethoxy)Benzylchlorid



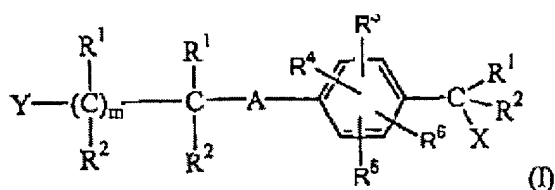
durch Huang F. C. et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 1194, offen gelegt.

[0006] Gewisse Alkoxybenzylhalidderivate sind bekannt durch Collect. Czech. Chem. Commun. [Sammlung tschechischer chemischer Mitteilungen], 55, 1602–1612 (1990); J. Chem. Soc. [Zeitschrift der Chemischen Gesellschaft] 1965, 954–973; Arzneim. Forsch., 29, 591–4 (1979); Chem. Abst. 54, 648d und 568h und das Dokument EP 00428312.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Die vorliegende Erfindung schlägt neue Verbindungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung vor, die zur Herstellung pharmazeutisch aktiver Verbindungen verwendet werden können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können insbesondere als Zwischenprodukte bei der Herstellung pharmazeutischer Verbindungen verwendet werden, wie Non-Peptid-Niedrigmolekularmassen-Inhibitoren der Matrixmetalloproteinasen (z. B. Gelatinasen, Stromelysine und Kollagenasen) und das TNF-Konversionsenzym (TACE, Tumornekrosefaktor-Konversionsenzym), die zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Enzyme impliziert sind, wie Arthritis, Tumormetastase, Gewebeulzeration, abnorme Wundheilung, Periodontalerkrankung, Knochenerkrankung, Proteinurie, aneurysmale Aorta-Erkrankung, degenerativer Knorpelverlust nach traumatischem Gelenkschaden, demyelinisierende Krankheiten des Nervensystems und HIV-Infektion nützlich sind. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, um Verbindungen zu produzieren, die sich durch Senkung des Cholesterins und Verhütung des Knochenschwunds wie Östrogenagonisten verhalten. Deshalb sind diese Verbindungen zur Behandlung vieler Krankheiten einschließlich Osteoporose, Prostatahyperplasie, Infertilität, Brustkrebs, endometriale Hyperplasie und Krebs, Herzgefäßerkrankung, Kontrazeption, Alzheimer-Krankheit und Melanome von Nutzen.

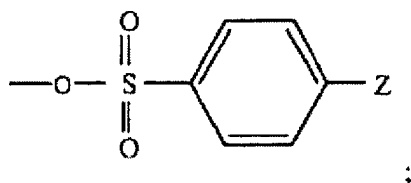
[0008] Die vorliegende Erfindung umfasst neuartige pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der Formel (I):



wobei:

R¹ und R² unabhängig aus H, C₁-C₁₂ Alkyl, vorzugsweise C₁-C₆ Alkyl, oder C₁-C₆ perfluoriertem Alkyl, vorzugsweise -CF₃, ausgewählt sind;

X eine Abgangsgruppe ist, die aus Halogen, -O-SO₂-CH₃, -O-SO₂-CF₃ oder einem Anteil der folgenden Struktur ausgewählt ist:



Z aus -NO₂, Halogen, -CH₃ oder -CF₃ ausgewählt ist;

A aus -O- oder -S-, -SO- oder -SO₂- ausgewählt ist;

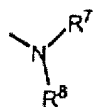
m eine ganze Zahl von 0 bis 3, vorzugsweise 1 ist;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig aus H, Halogen, -NO₂, Alkyl (vorzugsweise C₁-C₁₂ Alkyl, bevorzugter C₁-C₆ Alkyl), Alkoxy (vorzugsweise C₁-C₁₂ Alkoxy, bevorzugter C₁-C₆ Alkoxy), C₁-C₆ perfluoriertem Alkyl (vorzugsweise

CF₃), OH oder den C₁-C₄ Estern oder Alkylethern davon, -CN, -O-R¹, -O-Ar, -S-R¹, -S-Ar, -SO-R¹, -SO-Ar, -SO₂-R¹, -SO₂-Ar, -CO-R¹, -CO-Ar, -CO₂-R¹ oder -CO₂-Ar ausgewählt sind und

Y ausgewählt ist aus:

a) dem Anteil:



wobei R⁷ und R⁸ durch -(CH₂)_p- verbunden sind, wobei p 6 ist, um einen Ring zu bilden und der so gebildete Ring optional durch einen bis drei Substituenten substituiert ist, die aus der aus C₁-C₃ Alkyl, Trifluormethyl, Halogen, Wasserstoff, Phenyl, -NO₂ und CN bestehenden Gruppe ausgewählt sind;

oder

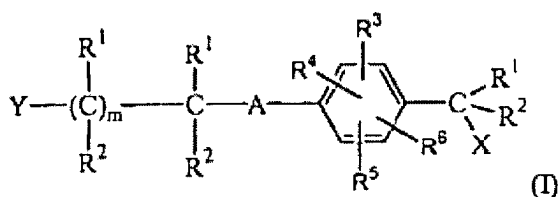
b) einem siebengliedrigen gesättigten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus, der bis zu zwei Heteroatome enthält, die aus der aus -O-, -NH-, -N(C₁-C₄ Alkyl)-, -N= und -S(O)_n- bestehenden Gruppe ausgewählt sind, wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist, optional substituiert durch 1 bis 3 Substituenten, die unabhängig aus der aus Wasserstoff, Hydroxyl, Halo, C₁-C₄ Alkyl, Trihalomethyl, C₁-C₄ Alkoxy, Trihalomethoxy, C₁-C₄ Acyloxy, C₁-C₄ Alkylthio, C₁-C₄ Alkylsulfinyl, C₁-C₄ Alkylsulfonyl, Hydroxy(C₁-C₄)Alkyl, Phenyl optional substituiert durch 1 bis 3 (C₁-C₄)Alkyl, -CO₂H, -CN, -CONHR¹, -NH₂, C₁-C₄ Alkylamino, C₁-C₄ Dialkylamino, -NHSO₂R¹, -NHCOR¹, -NO₂ bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0009] Aus vorstehender Generika-Beschreibung und den anderen hier genannten Gruppen wird deutlich, dass in jedem Fall, in dem sie auftreten, R¹ und R² unabhängig aus der Gruppe der aufgelisteten Substituenten ausgewählt sind. Jedes in irgendeiner hier genannten Struktur aufgelistete R¹ muss nicht denselben Substituenten wie ein anderes R¹ darstellen, und jedes R² muss nicht derselbe Substituent sein wie ein anderes R², auch wenn mehr als ein R¹ oder R² in derselben Struktur vorgefunden werden.

[0010] In vorstehender Beschreibung bedeutet das Symbol "Ar" eine monocyclische oder polycyclische Aryl- oder Heteroarylgruppe, die optional durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein kann, die aus Halogen, C₁-C₆ Alkyl oder -CF₃ ausgewählt sind. Beispiele bevorzugter Arylgruppen umfassen Anthracenyl und Phenanthrenylgruppen sowie die bevorzugteren Phenyl-, Cumenyl-, Mesityl-, Toly-, Xyl- und Naphthalenylgruppen. Beispiele bevorzugter Heteroarylgruppen umfassen die Indoliziny-, Indazolyl-, Purinyl-, Chinoziny-, Isochinoliny-, Chinoliny-, Phthaloziny-, Naphtyridiny-, Chinoxaliny-, Chinazoliny-, Cinnoliny- und Pteridinygruppen und dergleichen, sowie die bevorzugteren Pyridyl-, Pyraziny-, Pyrimidiny-, Pyridiziny- und Indolygruppen.

[0011] Die Erfindung umfasst annehmbare Salze, die durch zusätzliche Reaktion mit entweder anorganischen oder organischen Säuren gebildet werden. Anorganische Säuren wie die Salzsäure, Bromwasserstoff-, Iodwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Stickstoffsäure sind nützlich ebenso wie organische Säuren wie die Essig-, Propion-, Citronen-, Malein-, Apfel-, Wein-, Phthal-, Bernstein-, Methansulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalensulfon-, Kampfersulfon-, Benzolsulfonsäure. Es ist bekannt, dass Verbindungen, die einen basischen Stickstoff enthalten, mit vielen unterschiedlichen (sowohl protischen als auch nicht protischen) Säuren einen Komplex bilden können, und üblicherweise verabreicht man vorzugsweise eine erfindungsgemäße Verbindung in Form eines Säurezusatzsalzes. Außerdem umfasst diese Erfindung quaternäre Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen, die durch Reaktion der nucleophilen Amine der Seitenkette mit einem geeignet reaktiven alkylierenden Mittel wie einem Alkylhalid oder Benzylhalid zubereitet werden können.

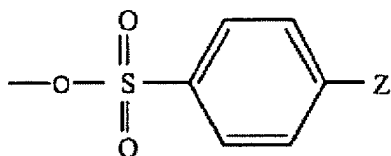
[0012] Unter den bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche der folgenden Formel (I):



wobei:

R¹ und R² unabhängig aus H, C₁-C₁₂ Alkyl, vorzugsweise C₁-C₆ Alkyl, oder C₁-C₆ perfluoriertem Alkyl, vorzugsweise -CF₃ ausgewählt sind;

X Halogen, $-O-SO_2-CH_3$, $-O-SO_2-CF_3$ oder ein Anteil der folgenden Struktur ist:



Z aus $-NO_2$, Halogen, $-CH_3$ oder $-CF_3$ ausgewählt ist;

A aus $-O-$ oder $-S-$, $-SO-$ oder $-SO_2-$ ausgewählt ist;

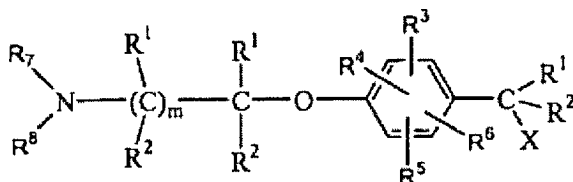
m eine ganze Zahl von 0 bis 3, vorzugsweise 1 ist;

Y ausgewählt ist aus

einer Gruppe, die aus Azepin, Diazepin, Oxazepin, Thiazepin, Oxapin und Thiepin ausgewählt ist, wobei die Gruppe optional durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus der aus Wasserstoff, Hydroxyl, Halo, C_1-C_4 Alkyl, Trihalomethyl, C_1-C_4 Alkoxy, Trihalomethoxy, C_1-C_4 Acyloxy, C_1-C_4 Alkylthio, C_1-C_4 Alkylsulfinyl, C_1-C_4 Alkylsulfonyl, Hydroxy (C_1-C_4)Alkyl, Phenyl optional substituiert durch 1 bis 3 (C_1-C_4)Alkyl, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR^1$, $-NH_2$, C_1-C_4 Alkylamino, C_1-C_4 Dialkylamino, $-NHSO_2R^1$, $-NHCOR^1$, $-NO_2$ bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0013] Weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der Formel (I)

[0014] Unter den bevorzugteren erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche mit der allgemeinen Formel



(II),

wobei:

R^1 und R^2 unabhängig aus H, C_1-C_6 Alkyl oder C_1-C_6 perfluoriertem Alkyl, unter den perfluorierten Alkylgruppen vorzugsweise $-CF_3$ ausgewählt sind;

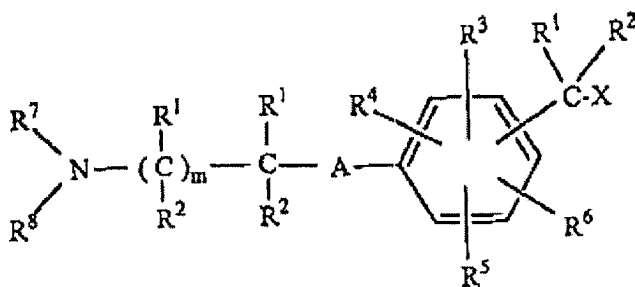
R^3 , R^4 , R^5 und R^6 unabhängig aus H, OH oder den C_1-C_4 Estern oder Alkylethern davon, Halogen, $-CN$, C_1-C_6 Alkyl oder Trifluormethyl ausgewählt sind;

m eine ganze Zahl von 0 bis 3, vorzugsweise 1 ist;

R^7 und R^8 durch $-(CH_2)_p-$ verbunden sind, wobei p 6 ist, um einen Ring zu bilden und der Ring optional durch einen bis drei Substituenten substituiert ist, die aus der aus Wasserstoff, Hydroxyl, Halo, C_1-C_3 Alkyl, Trihalomethyl, Alkylthio, C_1-C_4 Alkylsulfinyl, C_1-C_4 Alkoxysulfonyl, Hydroxy (C_1-C_4)Alkyl, $-CO_2H$, $-CN$ und $-NO_2$ bestehenden Gruppe ausgewählt sind und

X wie oben definiert ist.

[0015] Unter den bevorzugteren erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch solche mit der allgemeinen Formel



(III)

wobei:

R^1 und R^2 unabhängig aus H, C_1-C_6 Alkyl oder C_1-C_6 perfluoriertem Alkyl, vorzugsweise unter den perfluorierten Alkylgruppen $-CF_3$ ausgewählt sind;

R^3 , R^4 , R^5 und R^6 unabhängig aus H, OH oder den C_1-C_4 Estern oder Alkylethern davon, Halogen, $-CN$, C_1-C_6

Alkyl oder Trifluormethyl ausgewählt sind;

m eine ganze Zahl von 0 bis 3, vorzugsweise 1 ist;

A aus -S-, -SO- oder -SO₂- ausgewählt ist;

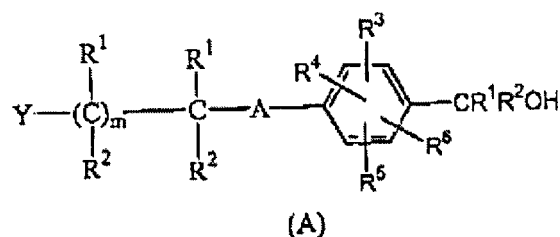
R⁷ und R⁸ durch -(CH₂)_p- verbunden sind, wobei p 6 ist, um einen Ring zu bilden und der Ring optional durch einen bis drei Substituenten substituiert ist, die aus der aus Wasserstoff, Halo, C₁-C₃ Alkyl, Trifluormethyl, Alkylthio, C₁-C₄ Alkylsulfinyl, C₁-C₄ Alkylsulfonyl, Hydroxy (C₁-C₄)Alkyl, -CO₂H, -CN und -NO₂ bestehenden Gruppe ausgewählt sind und

X wie oben definiert ist.

[0016] Diese Erfindung umfasst auch ein Verfahren zur Herstellung oben genannter Verbindungen.

[0017] Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Erfindung können unter Anwendung eines Verfahrens zubereitet werden, das einen der folgenden Schritte umfasst:

a) Konvertieren eines Alkohols der Formel



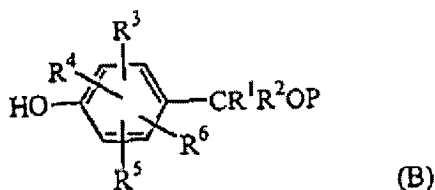
in eine entsprechende Verbindung der Formel (I), wobei X eine Abgangsgruppe ist, durch geeignete Mittel, z. B. unter Verwendung eines Halogenisierungs-, Sulfonylisierungs- oder Acylierungsmittels, das die Abgangsgruppe X enthält; erforderlichenfalls Konvertieren der gebildeten Verbindung der Formel (I) zu einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon;

oder

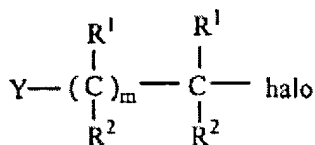
b) Oxidieren einer Verbindung der Formel (I), wobei A S ist, um eine entsprechende Verbindung der Formel (I) zu ergeben, wobei A SO oder -SO₂- ist; erforderlichenfalls Konvertieren der gebildeten Verbindung der Formel (I) zu einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon oder

c) Konvertieren einer Verbindung der Formel (I) zu einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon.

[0018] Verbindungen der Formel A können zubereitet werden durch Reaktion eines Phenols der Formel



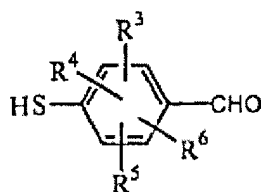
wobei P eine Hydroxyschutzgruppe ist und A und R¹⁻⁶ wie oben definiert sind (z. B. sind R¹ und R² ein jedes H oder C₁-C₁₂ Alkyl), mit einer Verbindung der Formel



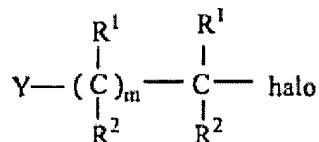
wobei Y, R¹, R² und m wie oben definiert sind und Halo F, Cl, Br oder I ist, gefolgt von der Entfernung der Schutzgruppe.

[0019] Erfindungsgemäße Verbindungen, wobei "A" Sauerstoff ist, können durch folgende Verfahrensschritte synthetisiert werden:

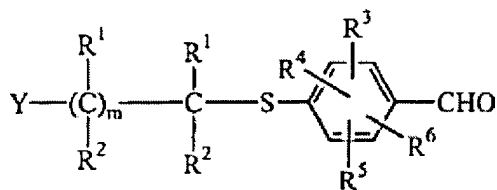
a) Alkylieren eines relevanten Hydroxybenzaldehyds der folgenden Formel:



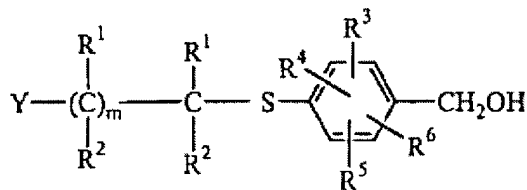
wobei R^3 - R^6 wie oben definiert sind, mit einem relevanten Alkylhalid der Formel:



wobei Y, R^1 , R^2 und m wie in den Generika und Subgenerika oben definiert sind und Halo Cl, F, Br oder I sein kann, um ein Aldehyd der folgenden Formel zu produzieren:



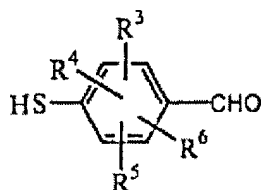
b) Reduzieren des Aldehydprodukts des Schritts a), um den relevanten Alkohol der folgenden Formel zu bilden:



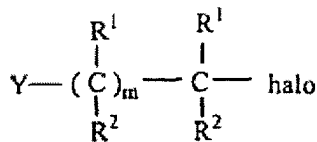
c) Konvertieren des Alkohols des Schritts b) zu seinem Hydrochloridsalz mit zum Beispiel HCl/THF und
d) Konvertieren des Alkohols zu einer bevorzugten Abgangsgruppe durch zum Beispiel Behandlung mit Methansulfonylchlorid, Toluolsulfonylchlorid oder Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart einer Base wie Pyridin oder Triethylamin.

[0020] Desgleichen schlägt diese Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wobei "A" Schwefel ist, durch folgende Schritte vor:

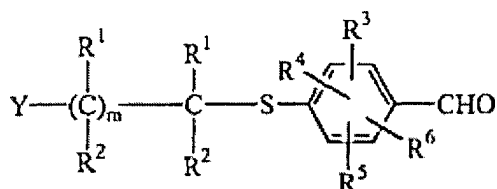
a) Alkylieren einer Verbindung der folgenden Formel:



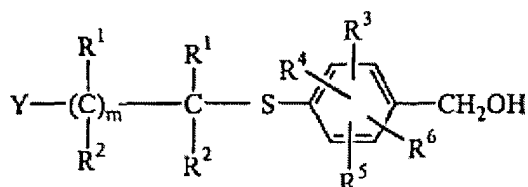
mit einem alkylierenden Mittel der Formel:



wobei Y und m wie oben definiert sind und Halo aus Cl, F, Br oder I ausgewählt ist, um ein Aldehyd der folgenden Formel zu produzieren:



b) Reduzieren des Aldehydprodukts des Schritts a) durch zum Beispiel Natriumborhydrid zu einem Alkohol der folgenden Formel:



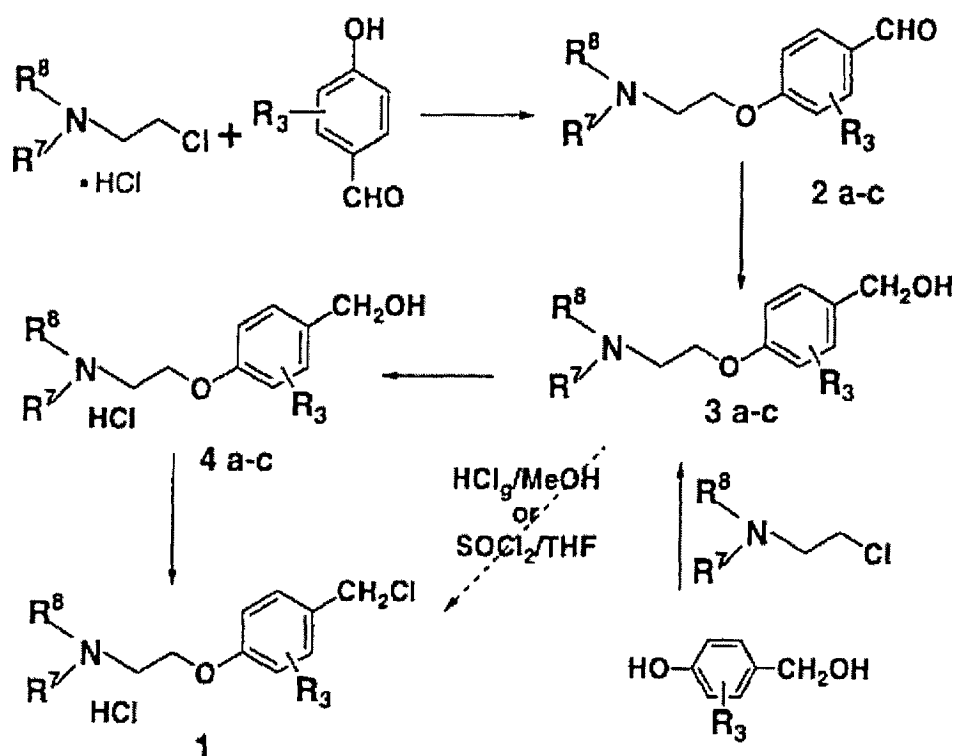
c) Behandlung des Alkohols des Schritts b) mit gasförmiger HCl, um sein Hydrochlorid zu erzeugen und
 d) Konvertieren des Alkoholhydrochloridprodukts des Schritts c) zu einer bevorzugten Abgangsgruppe durch zum Beispiel Behandlung mit Methansulfonylchlorid, Toluolsulfonylchlorid oder Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart einer Base wie Pyridin oder Triethylamin, oder weitere Behandlung mit HCl, um das entsprechende Benzylchlorid zu bilden und
 e) optional Beendigung der kontrollierten Oxidation des Schwefels zu Sulfoxid oder Sulfon mit zum Beispiel m-Chlorperbenzoesäure.

[0021] Das Ausgangsmaterial Thiophenoxidaldehyd des Schritts a) oben kann aus seinem entsprechenden Thiophenolaldehyd, zum Beispiel mit Natriumhydrid generiert werden, das als ein Schritt vorstehenden Verfahrens gelten kann oder nicht.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

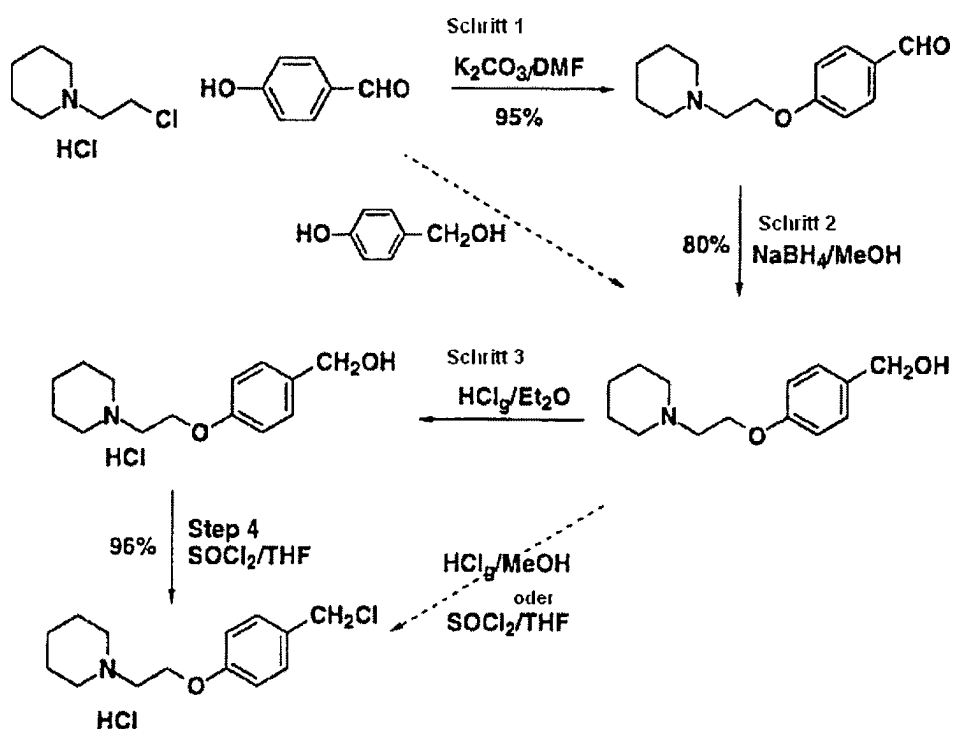
[0022] Die folgenden Reaktionsschemata I bis V stellen die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Analoge dar unter Verwendung unterschiedlicher Variablen für "Y". Die Reagenzien und Lösungsmittel für die einzelnen Schritte sind nur zu Veranschaulichungszwecken angegeben und können durch andere, Fachleuten der Technologie bekannte Reagenzien und Lösungsmittel ersetzt werden.

Schema I

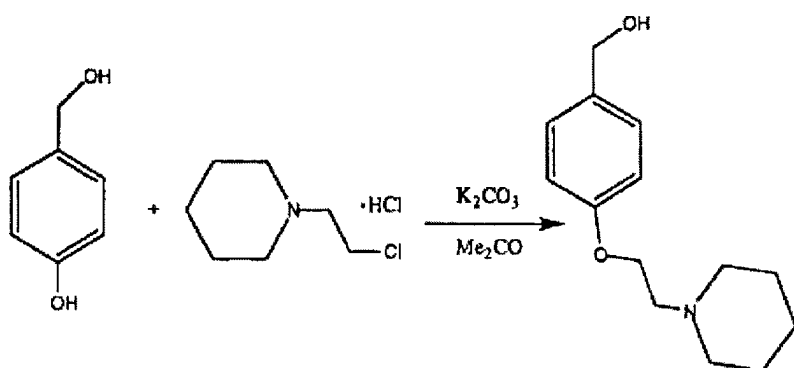


a, $R^7 R^8 = (CH_2)^5$; b, $R^7 R^8 = (CH_2)^6$; c, $R^7 = R^8 = CH_3$ und $R_3 = H$.

SCHEMA II

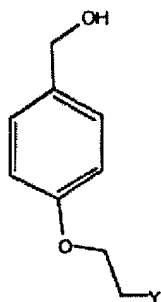


Schema IIa

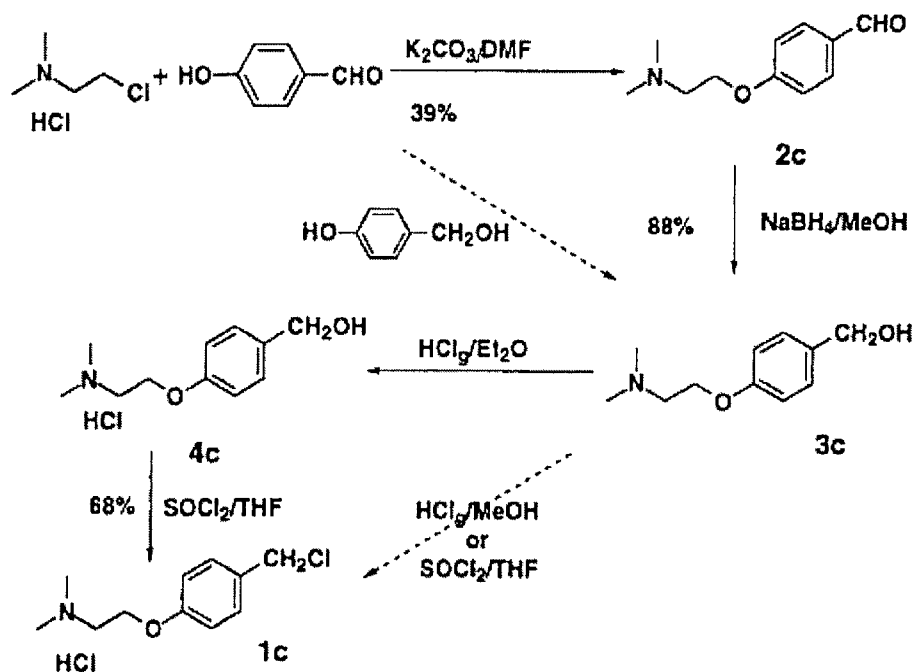


[0023] Das Schema IIa bietet eine alternative Synthese der erfindungsgemäßen Benzylalkohole, wobei die Synthese des 4-(2-Piperidinyloxy)Benzylalkohols beispielhaft dargestellt ist. Bei dieser Synthese wird 4-Hydroxybenzylalkohol mit einem gewünschten Arylaminoalkylchlorid behandelt, um den entsprechenden Alkoxybenzylalkohol zu ergeben. In dem spezifischen Beispiel des Schemas IIa kann der 4-Hydroxybenzylalkohol mit 1-(2-Chlorethyl)-Piperidinhydrochlorid in Gegenwart von K_2CO_3/Me_2CO behandelt werden, um 4-(2-Piperidinyloxy)Benzylalkohol zu liefern.

[0024] Das Schema IIa veranschaulicht auch spezifischer eine andere bevorzugte Ausführung dieser Erfindung. Diese Erfindung umfasst auch ein Verfahren zur Herstellung nützlicher Alkoholverbindungen der Formel:

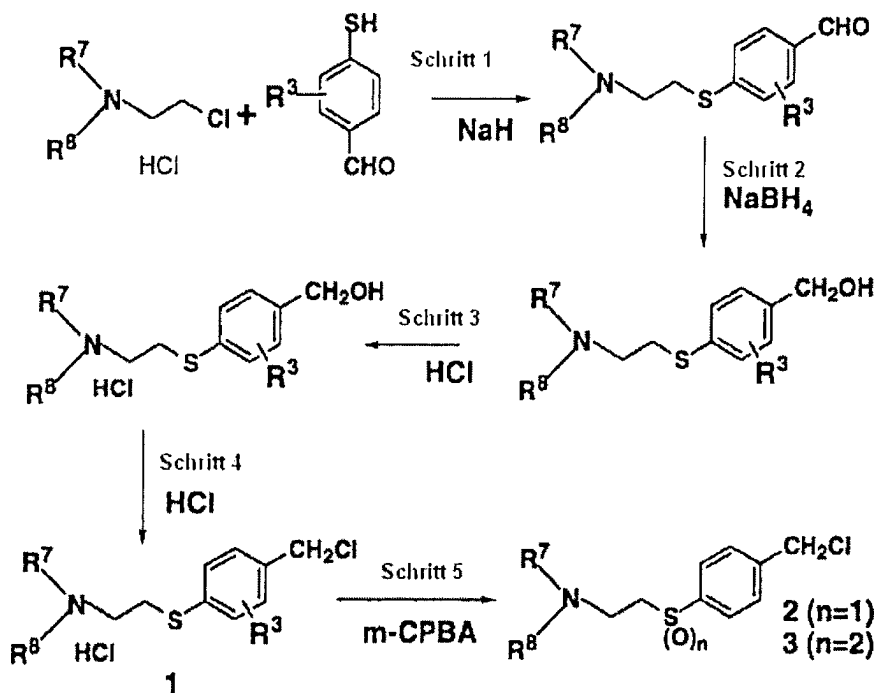


Schema IV



[0028] Bei Durchführung ähnlicher Schritte können die erfindungsgemäßen Verbindungen, wobei "A" Schwefel ist, wie in Schema V unten gezeigt hergestellt werden. Bei einem ersten Schritt kann Thiophenoxid mit Natriumhydrid produziert werden, gefolgt von der Alkylierung und Reduzierung zum relevanten Aldehyd zum Beispiel mit Natriumborhydrid oder katalytisch mit Wasserstoff und Raneynickel oder Platin oder Palladium auf Kohlenstoffkatalysatoren. Der resultierende Alkohol kann dann mit gasförmiger HCl behandelt werden zur Erzeugung seines Hydrochlorids und mit weiterer HCl-Behandlung zur Bildung eines Benzylchlorids. Das Endprodukt kann dann durch kontrollierte Oxidation des Schwefels zu Sulfoxid und dann zu Sulfon zum Beispiel mit m-Chlorperbenzoesäure gebildet werden.

Schema V



[0029] Die folgenden Beispiele sind dargestellt, um den Umfang der Erfindung zu veranschaulichen, nicht ihn einzuschränken.

[0030] In den oben beschriebenen Verfahren werden Verbindungen der Formel (I), wobei R^1 und R^2 angrenzend an den X-Anteil Wasserstoff darstellen, aus primären Alkoholen (z. B. Schema I, Verbindungen 3a–c) zubereitet, die selbst durch Reduzierung der Aldehydvorläufer (z. B. Schema I, Verbindungen 2a–c) zubereitet wurden.

[0031] Analoge Verbindungen der Formel (I), wobei eines von R^1 und R^2 angrenzend an den X-Anteil Alkyl oder Perfluoralkyl und das andere Wasserstoff ist, können aus geeigneten sekundären Alkoholen zubereitet werden, die selbst aus entsprechenden Ketonen, z. B. Verbindungen, die einen COR^1 -Anteil besitzen, wobei R^1 Alkyl oder Perfluoralkyl ist, zubereitet werden können.

[0032] Analoge Verbindungen der Formel (I), wobei R^1 und R^2 beide angrenzend an den X-Anteil aus Alkyl und Perfluoralkyl ausgewählt sind, können aus geeigneten tertiären Alkoholen zubereitet werden.

[0033] Die folgenden Beispiele und Schemata veranschaulichen Zubereitung und Verwendung der Verbindungen der Formel I. Die Beispiele 1, 3 bis 5, 7, 8, 10, 11, 13, 15, 18 bis 20 und 24 bis 26 sind Vergleichsbeispiele.

BEISPIEL 1

4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)Benzylaldehyd (2a)

[0034] Zu einer gut gerührten Aufschlämmung von p-Hydroxybenzaldehyd (83,5 g, 0,68 mol, 1,05 äq.) und K_2CO_3 (224 g, 1,6 mol, 2,5 äq.) in DMF (1 l) wird 1-(2-Chlorethyl)Piperidin Hydrochlorid (120 g, 0,65 mol, 1,0 äq.) zugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 2 h zum Rückfluss erhitzt bei kräftigem mechanischem Rühren. Die TLC zeigt an diesem Punkt kein Ausgangsmaterial, hauptsächlich das Produkt (EtOAc/Hexan 1 : 1). Die Reaktionsmischung wird durch Kieselgur filtriert, mit EtOAc (2 l) verdünnt und mit Wasser (3 × 500 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird auf einem Rotationsverdampfer konzentriert, um 147 g (97 %) des Aldehyds (2a) als gelbes Öl zu ergeben.

1H NMR ($CDCl_3$ /TMS): 9,87 (s, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,01 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,03 Hz), 2,79 (t, 2H, J = 6,03 Hz), 2,51 (m, 4H), 1,6–1,4 (m, 6H).

BEISPIEL 2

4-(2-Hexamethylenimin-1-yl-Ethoxy)Benzylaldehyd (2b)

[0035] Zu einer gut gerührten Aufschlämmung von NaH (65 g, 60 % Öldispersion, 1,6 mol, 2,2 äq.) in DMF (500 ml) wird eine Lösung von p-Hydroxybenzaldehyd Hydrochlorid (90 g, 0,74 mol, 1,0 äq.) bei 0 °C dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 30 Minuten gerührt, dann 4-[2-(Hexamethylenimin)]Ethylchlorid (153 g, 0,77 mol, 1,0 äq.) in Portionen zugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 1 h gerührt. Die TLC zeigt an diesem Punkt wenig Ausgangsmaterial, hauptsächlich das Produkt (EtOAc/Hexan 1 : 1). Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (1 l) verdünnt und mit Ether (5 l) extrahiert. Die organische Schicht wird über $MgSO_4$ getrocknet und auf einem Rotationsverdampfer konzentriert, um 176,8 g (97 %) Aldehyd (2b) als gelbes Öl zu ergeben.

1H NMR ($CDCl_3$ /TMS): 9,87 (s, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 6,09 Hz), 2,98 (t, 2H, J = 6,14 Hz), 2,78 (m, 4H), 1,66–1,61 (m, 8H).

BEISPIEL 3

4-(2-Dimethylaminoethoxy)-Benzylaldehyd (2c)

[0036] Zu einer gut gerührten Aufschlämmung von p-Hydroxybenzaldehyd (9,54 g, 0,078 mol, 1,00 äq.) und K_2CO_3 (27 g, 0,195 mol, 2,5 äq.) in DMF (100 ml) wird 1-(2-Chlorethyl)Dimethylamin Hydrochlorid (11,26 g, 0,078 mol, 1,0 äq.) zugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 2 h bei 60 bis 70 °C gerührt, die TLC zeigt an diesem Punkt kein Ausgangsmaterial, hauptsächlich das Produkt (EtOAc/Hexan/ Et_3N 3 : 7 : 1). Die Reaktionsmischung wird in eine Wasser/Eismischung (200 ml) gegossen und mit Et_2O (3 × 200 ml) extrahiert. Die organische Schicht wird mit $MgSO_4$ getrocknet und auf einem Rotationsverdampfer konzentriert, um 5,9 g (39 %) Aldehyd (2c) als rötliche Flüssigkeit zu ergeben.

1H NMR ($CDCl_3$ /TMS): 9,88 (s, 1H), 7,8 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 5,64 Hz), 2,77 (t, 2H, J = 5,64 Hz), 2,35 (s, 6H).

BEISPIEL 4

4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)-Benzylalkohol (3a)

[0037] Zu einer gerührten Lösung aus dem Aldehyd 2a (115 g, 0,494 mol, 1,0 äq.) in Methanol (360 ml) bei 0/+5 °C wird Natriumborhydrid (9,44 g, 0,249 mol, 0,5 äq.) in Portionen zugefügt. Die Reaktion wird für 30 Minuten gerührt.

[0038] Die TLC zeigt an diesem Punkt kein Ausgangsmaterial, hauptsächlich das Produkt (EtOAc/Hexan/Triethylamin 3 : 7 : 1). Die Reaktionsmischung wird in Wasser (1,1 l) gegossen, mit Methylenchlorid (3 × 550 ml) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wird auf einem Rotationsverdampfer konzentriert, um 91,6 g (80 %) des Alkohols 3a als ein dickes Öl zu ergeben, das sofort beim Aussäen kristallisierte.

¹H NMR (CDCl₃/TMS): 7,23 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,56 (s, 2H), 3,99 (t, 2H, J = 6,12 Hz), 2,69 (t, 2H, J = 6,14 Hz), 2,47 (m, 4H), 1,6–1,25 (m, 6H).

¹³C NMR (DMSO-d₆): 158,23, 135,34, 128,70, 114,84, 66,42, 63,44, 58,27, 55,29, 26,45, 24,80.

BEISPIEL 5

4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)-Benzylalkohol (3a)

[0039] 4-Hydroxybenzylalkohol (6,2 g, 0,05 mol) wurde in wässrigem Natriumhydroxid (5N, 30 ml) gelöst. Toluol (30 ml) wurde zugefügt, gefolgt von 1-(2-Chlorethyl)Piperidinhydrochlorid (9,29 g, 0,05 mol) und Benzyltriethylammoniumbromid (0,3 g). Die Reaktionsmischung wurde unter kräftigem Rühren für 1,5 h erhitzt. Die Schichten wurden getrennt, die wässrige Schicht wurde mit Toluol (2 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte und die organische Schicht wurden mit Wasser (50 ml), Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf einem Rotationsverdampfer konzentriert, um 8,725 g (75 %) des Alkohols (3a) als gelblich-braunes Öl zu ergeben.

BEISPIEL 6

4-(2-Hexamethylenimin-1-yl-Ethoxy)-Benzylalkohol (3b)

[0040] Zu einer gerührten Lösung des Aldehyds 2b (200 g, 0,72 mol, 1,0 äq.) in Methanol (400 ml) bei 0/+5 °C wurde Natriumborhydrid (15,6 g, 0,41 mol, 0,57 äq.) in Portionen zugefügt. Die Reaktion wird für 30 Minuten gerührt. Die TLC an diesem Punkt zeigt kein Ausgangsmaterial, hauptsächlich das Produkt (EtOAc/Hexan/Triethylamin 3 : 7 : 1). Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (400 ml) verdünnt, mit Methylenchlorid (3 × 400 ml) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wird auf einem Rotationsverdampfer konzentriert, um 201 g (100 %) des Alkohols 3b als dickes Öl zu ergeben.

¹H NMR (CDCl₃/TMS): 7,27 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,87 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,60 (s, 2H), 4,05 (t, 2H, J = 6,21 Hz), 2,93 (t, 2H, J = 6,15 Hz), 2,77 (m, 4H), 1,7–1,5 (m, 8H).

BEISPIEL 7

4-(2-Dimethylaminethoxy)-Benzylalkohol (3c)

[0041] Zu einer gerührten Lösung des Aldehyds 2c (5,9 g, 0,031 mol, 1,0 äq.) in Methanol (20 ml) bei 22 °C wird Natriumborhydrid (0,58 g, 0,015 mol, 0,5 äq.) in Portionen zugefügt. Die Reaktion wird für 30 Minuten gerührt. Die TLC an diesem Punkt zeigt kein Ausgangsmaterial, hauptsächlich das Produkt (EtOAc/Hexan/Triethylamin 5 : 5 : 1). Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (50 ml) verdünnt, mit Methylenchlorid (3 × 40 ml) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wird auf einem Rotationsverdampfer konzentriert, um 5,25 g (88 %) des Alkohols 3c als dickes Öl zu ergeben.

¹H NMR (CDCl₃/TMS): 7,25 (d, 2H, J = 8,64 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,64 Hz), 4,52 (s, 2H), 3,99 (t, 2H, J = 5,88 Hz), 2,67 (t, 2H, J = 5,79 Hz), 2,29 (s, 6H).

BEISPIEL 8

(4-Chlormethylphenoxy)-Ethylpiperidin-1-yl Hydrochlorid (1a)

[0042] Eine Lösung des Alkohols 3a (61,3 g, 0,26 mol, 1 äq.) in THF (500 ml) wird auf 0/–5 °C (Eiswasserbad) abgekühlt und mit gasförmiger HCl besprüdelt. Das Sprudeln wird fortgesetzt, bis keine Verdickung der Reak-

tionsmischung mehr eintritt. Das Kühlbad wird entfernt. Thionylchlorid (29 ml, 0,39 mol, 1,5 äq.) wird zu der dicken Aufschlämmung des Hydrochlorids 4a zugefügt und die Mischung auf 50 °C erhitzt, bis sie klar ist. Die Reaktionsmischung wird auf -3 °C abgekühlt und für 30 Minuten gerührt. Der erhaltene weiße Feststoff wird filtriert und getrocknet, um 72 g (96 %) des Chlorids 1a zu ergeben.

4a: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 10,9 (s, HCl), 7,25 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,94 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 4,42 (m, 4H), 3,41 (m, 4H).

1a: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 11 (br s, HCl), 7,39 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,99 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 4,74 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,69 (m, 2H) und 1,9–1,2 (m, 6H).

BEISPIEL 9

(4-Chlormethylphenoxy)-Ethylhexamethylenimin-1-yl Hydrochlorid (1 b)

[0043] Zu einer Lösung des Alkohols 3b (179 g, 0,72 mol, 1 äq.) in THF (300 ml) wird eine Lösung aus HCl (26,3 g HCl in 263 ml THF, 0,72 mol, 1,0 äq.) bei 0/+10 °C dazugetropft. Ein weißes Präzipitat wird gebildet. Thionylchlorid (80 ml, 1,1 mol, 1,5 äq.) wird zu der dicken Aufschlämmung des Hydrochlorids 4b zugefügt und die Mischung auf 50 °C erhitzt, bis sie klar ist. Die Reaktionsmischung wird zu 350 ml konzentriert und im Kühlschrank über Nacht aufbewahrt. Der erhaltene weiße Feststoff wird filtriert, mit kalter THF (100 ml) gewaschen und getrocknet, um 147 g (67 %) des Chlorids 1b zu ergeben.

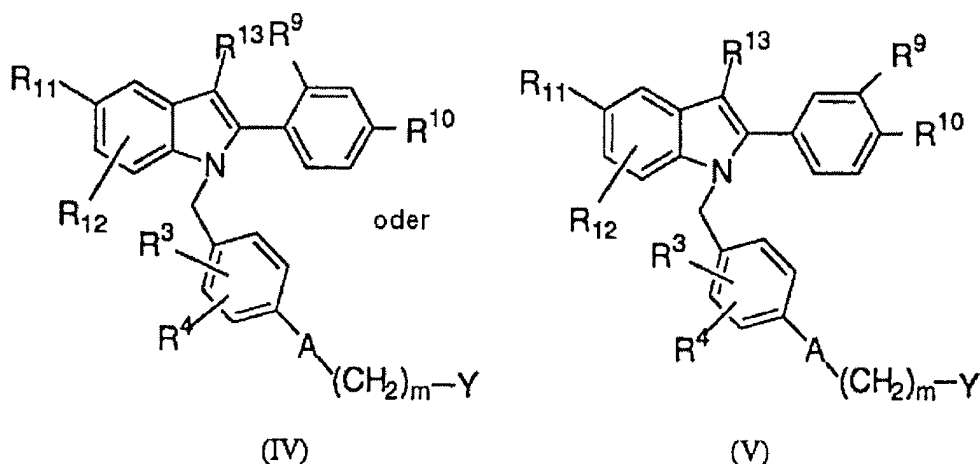
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 11 (br s, HCl), 7,40 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,00 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 4,74 (s, 2H), 4,44 (t, 2H, $J = 5,25$), 3,64–3,39 (m, 4H), 3,25–3,17 (m, 2H), 1,84–1,54 (m, 8H).

BEISPIEL 10

(4-Chlormethylphenoxy)-Ethyldimethylamino Hydrochlorid (1c)

[0044] Eine Lösung des Alkohols 3c (5,25 g, 0,027 mol, 1 äq.) in THF (100 ml) wurde mit gasförmiger HCl bei 0/+25 °C für 15 Minuten besprudelt. Ein weißes Präzipitat bildet sich. Thionylchlorid (6 ml, 9,6 g, 0,081 mol, 3,0 äq.) wird zu der dicken Aufschlämmung des Hydrochlorids 4c zugefügt und die Mischung auf 30 °C erhitzt, bis sie klar ist. Die Reaktionsmischung wird zu 350 ml konzentriert und im Kühlschrank über Nacht aufbewahrt. Der erhaltene weiße Feststoff wird filtriert, mit kalter THF (100 ml) gewaschen und getrocknet, um 4,57 g (68 %) des Chlorids 1c zu ergeben.

[0045] Unter den pharmakologisch aktiven Verbindungen, die unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen produziert werden können, befinden sich die 2-Phenyl-1-[4-(2-Aminoethoxy)-Benzyl]-Indol-Verbindungen, die als östrogenwirksame Substanzen von Nutzen sind. Diese Verbindungen umfassen solche der folgenden Formeln IV und V:



wobei:

R_{11} aus H, OH oder den (gerad- oder verzweigt-kettigen) C_1 - C_{12} Estern oder den (gerad- oder verzweigt-kettigen oder cyclischen) C_1 - C_{12} Alkylethern davon oder Halogenen oder halogenierten Ethern, einschließlich Trifluormethylether und Trichlormethylether, ausgewählt ist,

R_{12} , R_9 und R_{10} unabhängig aus H, OH oder den (gerad- oder verzweigt-kettigen) C_1 - C_{12} Estern oder (gerad- oder verzweigt-kettigen oder cyclischen) C_1 - C_{12} Alkylethern davon, Halogenen oder halogenierten Ethern einschließlich Trifluormethylether und Trichlormethylether, Cyano, (gerad- oder verzweigt-kettigem) C_1 - C_6 Alkyl oder Trifluormethyl, unter der Voraussetzung, dass wenn R_1 H ist, R_2 nicht OH ist, ausgewählt sind,

R¹³ aus H, C₁-C₆ Alkyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Halogen ausgewählt ist und Y, A, m, R³ und R⁴ wie hier definiert sind.

[0046] Die 2-Phenyl-1-[4-(2-Aminoethoxy)-Benzyl]-Indol-Verbindungen dieses Typs sind partielle Östrogenagonisten und weisen eine hohe Affinität für den Östrogenrezeptor auf. Anders als viele Östrogene lösen diese Verbindungen jedoch keine Vermehrung des uterinen Nassgewichts aus. Diese Verbindungen sind im Uterus antiöstrogen und können die trophischen Effekte der Östrogenagonisten im uterinen Gewebe vollkommen antagonisieren. Diese Verbindungen sind für die Behandlung oder Verhütung von Krankheitszuständen oder Syndromen, die durch Östrogenmangel ausgelöst werden oder mit diesem einhergehen, bei einem Säugetier von Nutzen.

[0047] Diese Verbindungen haben die Fähigkeit, sich wie Östrogenagonisten zu verhalten durch Senkung des Cholesterins und Verhütung von Knochenschwund. Deshalb sind diese Verbindungen nützlich für die Behandlung vieler Krankheiten einschließlich Osteoporose, Prostatahyperplasie, Infertilität, Brustkrebs, Endometriumkarzinom, Herzgefäßerkrankungen, Kontrazeption, Alzheimer-Krankheit und Melanome. Außerdem können diese Verbindungen in der Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen oder anderen Östrogenmangelzuständen eingesetzt werden, wo ein Östrogenzusatz günstig wäre.

[0048] Die 2-Phenyl-1-[4-(2-Aminoethoxy)-Benzyl]-Indol-Verbindungen, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen produziert werden, können auch bei Verfahren zur Behandlung von Knochenschwund nützlich sein, der durch ein Ungleichgewicht der Bildung neuer Knochengewebe oder der Resorption älterer Gewebe bei einem Individuum ausgelöst werden kann, wodurch ein deutlicher Knochenverlust verursacht wird. Ein solcher Knochenflüssigkeitsentzug tritt bei einer Reihe von Individuen auf, insbesondere bei Frauen nach der Menopause oder die einer Hysterektomie unterzogen wurden, ausgedehnte kortikosteroide Therapien erhalten oder erhielten und solchen, die unter Gonadendysgenese oder dem Cushing-Syndrom leiden. Ein besonderer Bedarf an Knochenersatz kann auch durch die Verwendung dieser Verbindungen gedeckt werden bei Personen mit Knochenfrakturen, defekten Knochenstrukturen und solchen, die Knochenoperationen und/oder der Implantation einer Prothese unterzogen werden. Außer bei den oben beschriebenen Problemen können diese Verbindungen auch zur Behandlung der Osteoarthritis, des Paget-Karzinoms, der Osteomalazie, Osteohalisterese, des Endometriumkarzinoms, multiplen Myeloms und anderer Formen von Krebs, die zerstörerische Effekte auf Knochengewebe ausüben, zum Einsatz kommen. Die Verfahren zur Behandlung der hier aufgezählten Krankheiten beinhalten auch die Verabreichung an ein Individuum, das dieser Behandlung bedarf, einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung oder mehrerer Verbindungen dieser Erfindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon. Diese Erfindung umfasst auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der vorliegenden Verbindungen und/oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon zusammen mit einem oder mehreren der pharmazeutisch annehmbaren Träger, sonstigen Bestandteile usw. verwenden.

[0049] Es ist selbstverständlich, dass Dosierung, Schema und Modus der Verabreichung dieser 2-Phenyl-1-[4-(2-Aminoethoxy)-Benzyl]-Indol-Verbindungen je nach der Krankheit und dem zu behandelnden Individuum variieren und von der Beurteilung des beteiligten Arztes abhängen. Vorzugsweise beginnt die Verabreichung einer oder mehrerer der vorliegenden Verbindungen mit einer niedrigen Dosis, die gesteigert wird, bis die gewünschten Effekte erzielt werden.

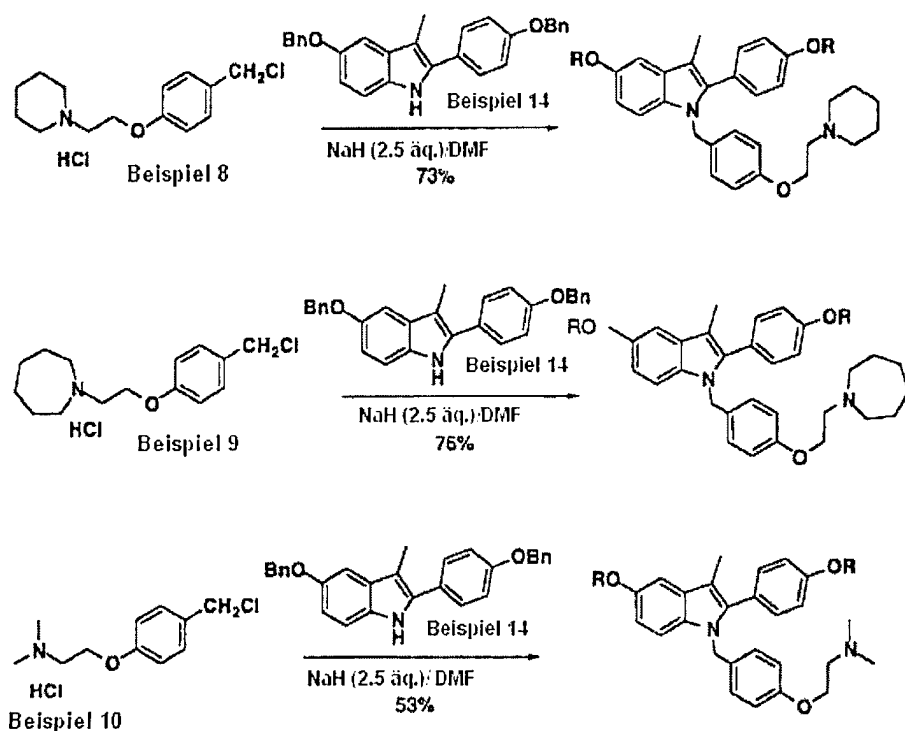
[0050] Die wirksame Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in einer Dosis von etwa 0,1 mg/Tag bis etwa 1000 mg/Tag betragen. Vorzugsweise beträgt die Verabreichung von etwa 50 mg/Tag bis etwa 600 mg/Tag in einer Einzeldosis oder in zwei oder mehreren unterteilten Dosierungen. Solche Dosen können auf eine Weise verabreicht werden, die zweckmäßig ist, um die erfindungsgemäßen aktiven Verbindungen in den Blutstrom des Empfängers zu leiten, einschließlich der oralen, parenteralen (einschließlich intravenöser, intraperitonealer und subkutaner Injektionen) und transdermalen Verabreichung. Zum Zwecke dieser Offenlegung beinhalten transdermale Verabreichungen alle diejenigen über die Oberfläche des Körpers und die Innenauskleidungen der körperlichen Passagen einschließlich der epithelialen und mukösen Gewebe. Solche Verabreichungen können unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen oder pharmazeutisch annehmbarer Salze davon in Form von Lotionen, Cremes, Schäumen, Pflastern, Suspensionen, Lösungen und (rektalen und vaginalen) Suppositorien durchgeführt werden.

[0051] Orale Zubereitungen, die die erfindungsgemäßen aktiven Verbindungen enthalten, können jede herkömmlich verwendete orale Form annehmen, einschließlich Tabletten, Kapseln, Lutschtabletten in verschiedenen Formen wie Pastillen oder Rauten, und oral einzunehmende Flüssigkeiten, Suspensionen oder Lösungen. Kapseln können Mixturen der aktiven Verbindung(en) mit inerten Füllstoffen und/oder Verdünnungsmitteln ent-

halten wie pharmazeutisch annehmbare Stärken (z. B. Mais-, Kartoffel- oder Tapiokastärke), Zuckerarten, künstliche Süßstoffe, pulverisierte Cellulosen, wie kristalline und mikrokristalline Cellulosen, Mehlsorten, Gelatine, Gummis usw. Nützliche Tablettenzubereitungen können mittels herkömmlicher Kompression, nasser oder trockener Granulationsmethoden hergestellt werden und pharmazeutisch annehmbare Verdünnungsmittel, Bindemittel, Schmiermittel, Zerkleinerungsmittel, Suspendiermittel oder Stabilisatoren, einschließlich zum Beispiel Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talk, Natriumlaurylsulfat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylcellulose, Calcium, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Alginsäure, Gummi arabicum, Xanthangummi, Natriumcitrat, Komplexsilikate, Calciumcarbonat, Glycin, Dextrin, Saccharose, Sorbitol, Dicalciumphosphat, Calciumsulfat, Lactose, Kaolin, Mannit, Natriumchlorid, Talk, trockene Stärken und pulverisierten Zucker enthalten. Orale erfindungsgemäße Zubereitungen können Formulierungen verwenden, die verzögert oder über einen gewissen Zeitraum freigesetzt werden, um die Absorption der aktiven Verbindung(en) zu verändern. Präparate in Form von Suppositorien können aus traditionellen Materialien hergestellt sein, einschließlich Kakaobutter, mit Zugabe von Wachsen oder ohne eine solche, um den Schmelzpunkt der Suppositorien zu verändern, und Glycerin. Wasserlösliche Suppositoriengrundlagen wie Polyethylenglykole mit verschiedenen Molarmassen können auch verwendet werden.

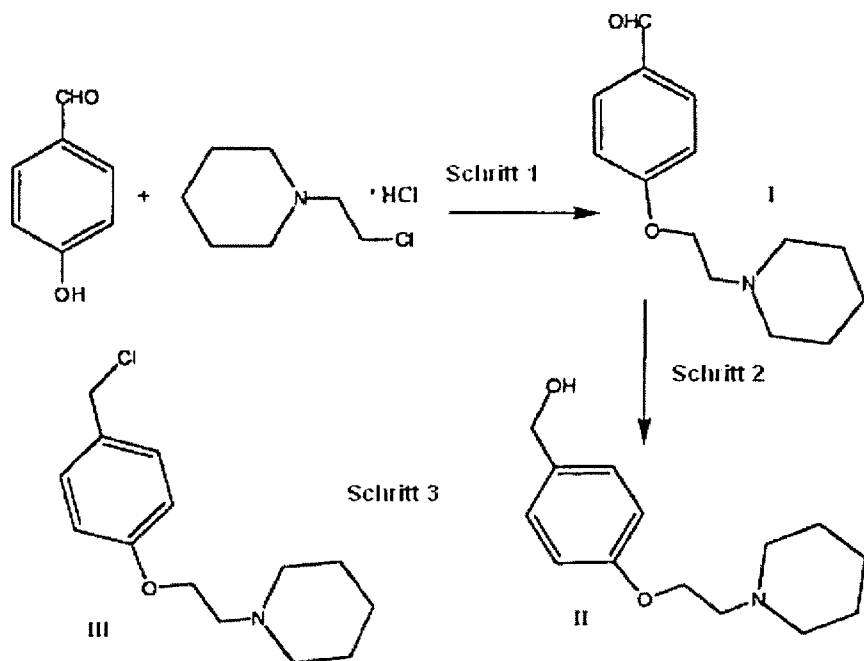
[0052] Wie in Schema VI dargestellt können die Verbindungen dieser Gruppe durch Alkylieren des Indolstickstoffs mit erfindungsgemäßen Verbindungen synthetisiert werden, wie es in den folgenden Beispielen 11 bis 13 veranschaulicht ist, unter Verwendung von jeweils (4-Chlormethylphenoxy)-Ethyl-Piperidin-1-yl Hydrochlorid des Beispiels 8, (4-Chlormethylphenoxy)-Ethyl-Hexamethylenimin-1-yl Hydrochlorid des Beispiels 9 und (4-Chlormethylphenoxy)-Ethyldimethylamino Hydrochlorid des Beispiels 10. Außer NaH können andere Basen verwendet werden, einschließlich Kalium-*t*-Butoxid oder Natrium-*t*-Butoxid.

SCHEMA VI



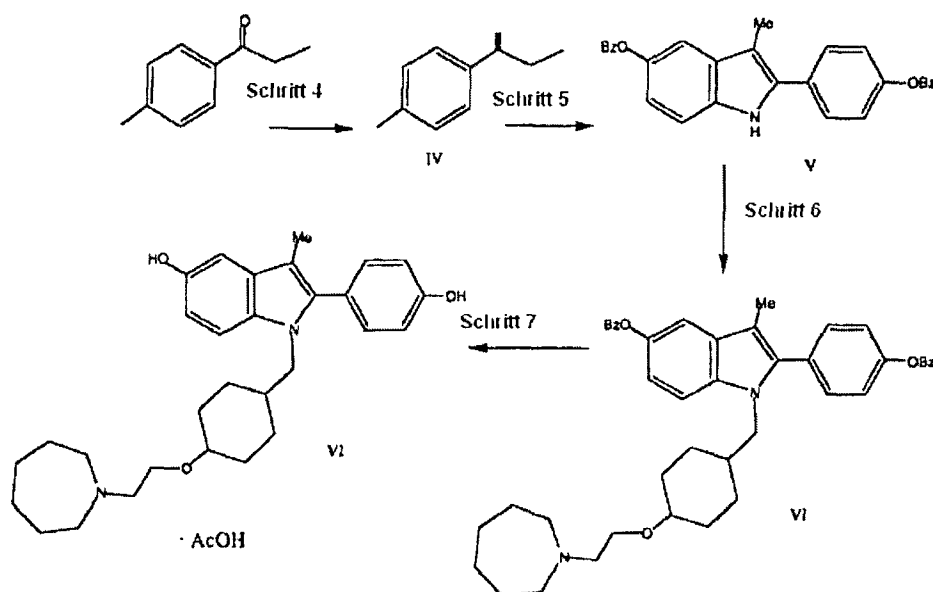
[0053] Die Schemata VII und VIII stellen beispielhaft die Synthese des 1-[4-(2-Azepan-1-yl-Ethoxy)-Benzyl]2-(4-Hydroxyphenyl)-3-Methyl-1H-Indol-5-ol Hydrochlorids unter Verwendung von erfindungsgemäßen Zwischenverbindungen dar.

SCHEMA VII



[0054] Schema VII veranschaulicht die Alkylierung des 4-Hydroxybenzaldehyds mit 2-(Hexamethylamino)Ethylchloridhydrochlorid, die in Gegenwart von Kaliumcarbonat durchgeführt werden kann, um das entsprechende Aldehyd I (Schritt 1) zu ergeben. Sobald die Reaktion abgeschlossen ist, kann die Mixtur geklärt, mit Toluol gemischt und mit Wasser gewaschen werden. Die Toluollösung kann dann konzentriert und der resultierende Rest mit Isopropanol bearbeitet werden, um eine Lösung des Aldehyds I zu ergeben. Die Isopropanol-Lösung von I kann zur katalytischen Reduktion zum Beispiel mit Raneynickel bearbeitet werden, um den Alkohol II (Schritt 2) zu liefern. Nach der Reduktion kann die Reaktionsmischung geklärt und konzentriert werden, wobei der resultierende Rest in Ethylendichlorid aufgelöst wird, um eine Lösung zu liefern, die den Alkohol II enthält. Diese Lösung kann mit Thionylchlorid behandelt werden, gefolgt von Konzentration. Der resultierende Rest kann dann mit 1,2 Dimethoxyethan behandelt werden, um das Kristallin III (Schritt 3) zu liefern.

SCHEMA VIII



[0055] Im Schema VIII, Schritt 4, wird 4-Benzyloxypropiophenon in Essigsäure mit Brom bromiert. Sobald die Reaktion abgeschlossen ist, kann die Mixtur mit Wasser gelöscht werden und das resultierende Präzipitat wird mit verdünnter Essigsäure, Wasser und Heptan gewaschen. Der resultierende Feststoff wird getrocknet, um IV, 4-Benzyloxyanilinhydrochlorid, zu ergeben. Beim Schritt 5 wird eine Mixtur aus IV, N,N-Diisopropylethyla-

min und Toluol unter Reflux und Entfernung von Wasser erhitzt. Sobald die Reaktion abgeschlossen ist, kann die Mixtur abgekühlt und mit Methanol verdünnt werden. Die produzierten Feststoffe können gesammelt, mit Methanol gewaschen und getrocknet werden, um das Verbindungsindol V zu liefern. Eine Mixtur der Verbindungen V und III kann beim Schritt 6 mit Natrium-tert-Butoxid in N,N-Dimethylformamid gemischt und gerührt werden, bis die Reaktion abgeschlossen ist. Dann kann die Mixtur mit Salzlösung gelöscht und mit Toluol extrahiert werden. Die Extrakte werden konzentriert und der Rest mit Methanol verdünnt. Die resultierenden Feststoffe können gesammelt, in Ethylacetat aufgelöst, geklärt und mit Methanol verdünnt werden. Die Feststoffe können aus dieser Verdünnung entnommen und getrocknet werden, um die Verbindung VI zu ergeben.

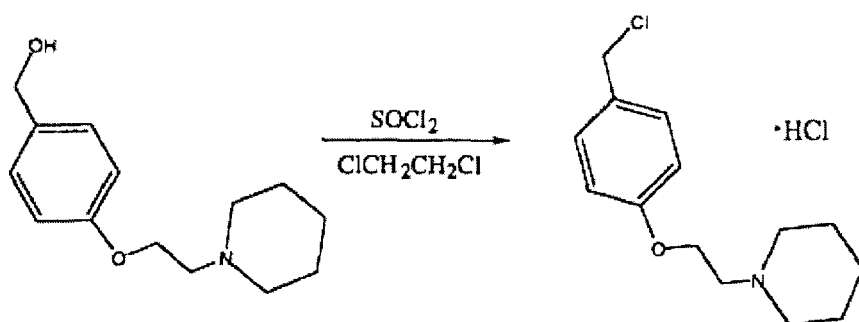
[0056] In einem (nicht dargestellten) Schritt 7 kann die Verbindung VI in einer Lösung von Ethanol mit einem Pd-Aktivkohle-Katalysator hydriert werden. Nach Klärung kann das hydrierte Material mit einer kleinen Menge Ascorbinsäure gemischt und mit Essigsäure behandelt werden. Das resultierende kristalline Präzipitat kann dann gesammelt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet werden, um das Endprodukt 1-[4-(2-Azepan-1-yl-Ethoxy)-Benzyl]2-(4-Hydroxyphenyl)-3-Methyl-1H-Indol-5-ol Hydrochlorid zu ergeben. Das Produkt kann dann aus Ethanol, der optional eine kleine Menge Ascorbinsäure, vorzugsweise von etwa 0,5 Gew.-% bis etwa 3,0 Gew.-% enthält, umkristallisiert werden.

[0057] In den oben stehenden Beschreibungen können die Zwischenprodukte III bis VI als Feststoffe fertig isoliert werden. Alle anderen Zwischenprodukte können bevorzugter als Lösungen in organischen Lösungsmitteln verwendet werden.

[0058] Die Schemata IX bis XII stellen beispielhaft die Synthese von 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-Methyl-1-[4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)-Benzyl]-1H-Indol-5-ol unter Verwendung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte dar. Das oben beschriebene Schema IIa kann als der erste Schritt des Schemas IX oder ein Schritt davor angesehen werden. Bei diesem Schritt wird der 4-Hydroxybenzylalkohol mit einem gewünschten Arylaminoalkylchlorid behandelt, um den entsprechenden Alkoxybenzylalkohol zu liefern. In dem spezifischen Beispiel des Schemas IIa wird der 4-Hydroxybenzylalkohol mit 1-(2-Chlorethyl)-Piperidinhydrochlorid in Gegenwart von K_2CO_3/Me_2CO behandelt, um 4-(2-Piperidinylethoxy)Benzylalkohol zu liefern. Toluol und Salzlösung können zur resultierenden Alkoholmixtur hinzugefügt werden zur Trennung ihrer Phasen. Die Toluolphase kann dann nacheinander mit wässrigem Alkali und Salzlösung gewaschen werden. Die resultierende Charge kann dann konzentriert und Ethylendichlorid zugefügt werden, um eine Lösung des Zwischenprodukts 4-(2-Piperidinylethoxy)Benzylalkohol zu bilden.

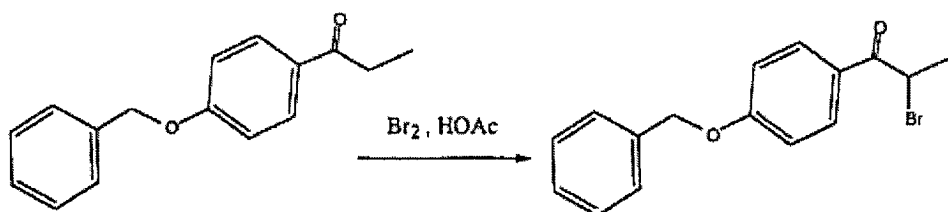
[0059] Die Lösung von 4-(2-Piperidinylethoxy)Benzylalkohol in Ethylendichlorid kann mit Thionylchlorid vereinigt und erhitzt werden, bis die Reaktion abgeschlossen ist. Nach Kühlung kann die Mixtur konzentriert werden, gefolgt von der Zugabe von 1,2-Dimethoxyethan und zusätzlicher Konzentration. Das Präzipitat kann gesammelt und getrocknet werden, um das Zwischenprodukt 4-(2-Piperidinylethoxy)Benzylchlorid Hydrochlorid wie in Schema IX dargestellt zu ergeben.

Schema IX



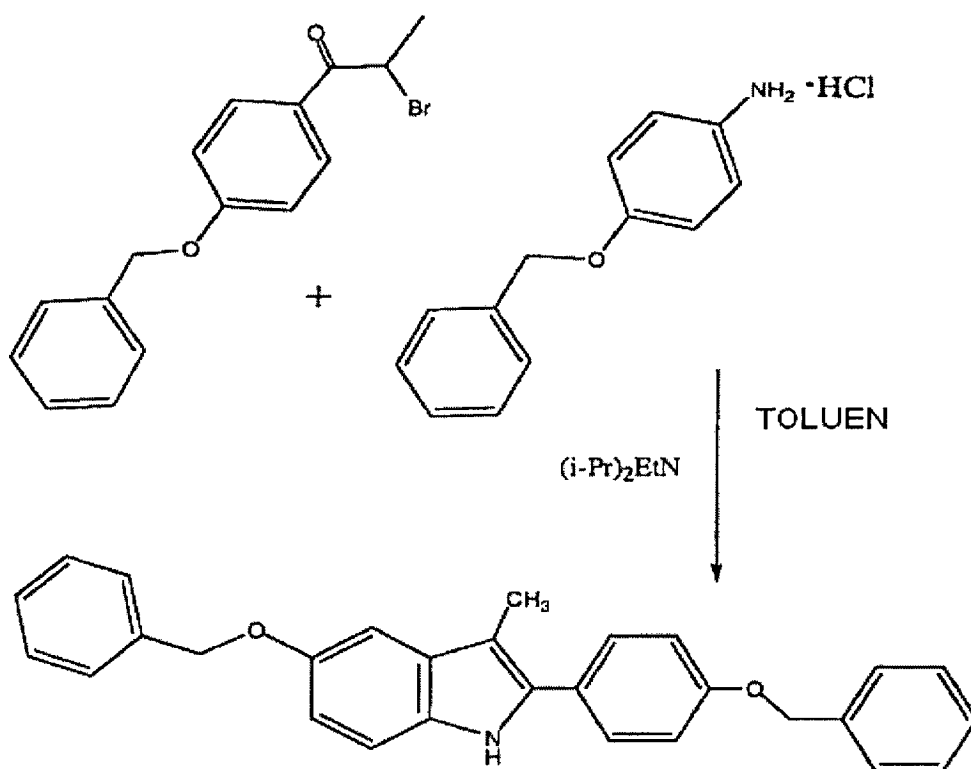
[0060] Wie in Schema IX dargestellt kann eine Lösung von 4-(2-Piperidinylethoxy)Benzylalkohol mit Ethylendichlorid und Thionylchlorid vereinigt und erhitzt werden, um eine Reaktionsmixtur zu erzeugen. Nach Kühlung kann die Reaktionsmixtur mit 1,2-Dimethoxyethan behandelt und noch einmal konzentriert werden. Das resultierende Präzipitat 4-(2-Piperidinylethoxy)Benzylchlorid Hydrochlorid kann dann gesammelt und getrocknet werden.

Schema X



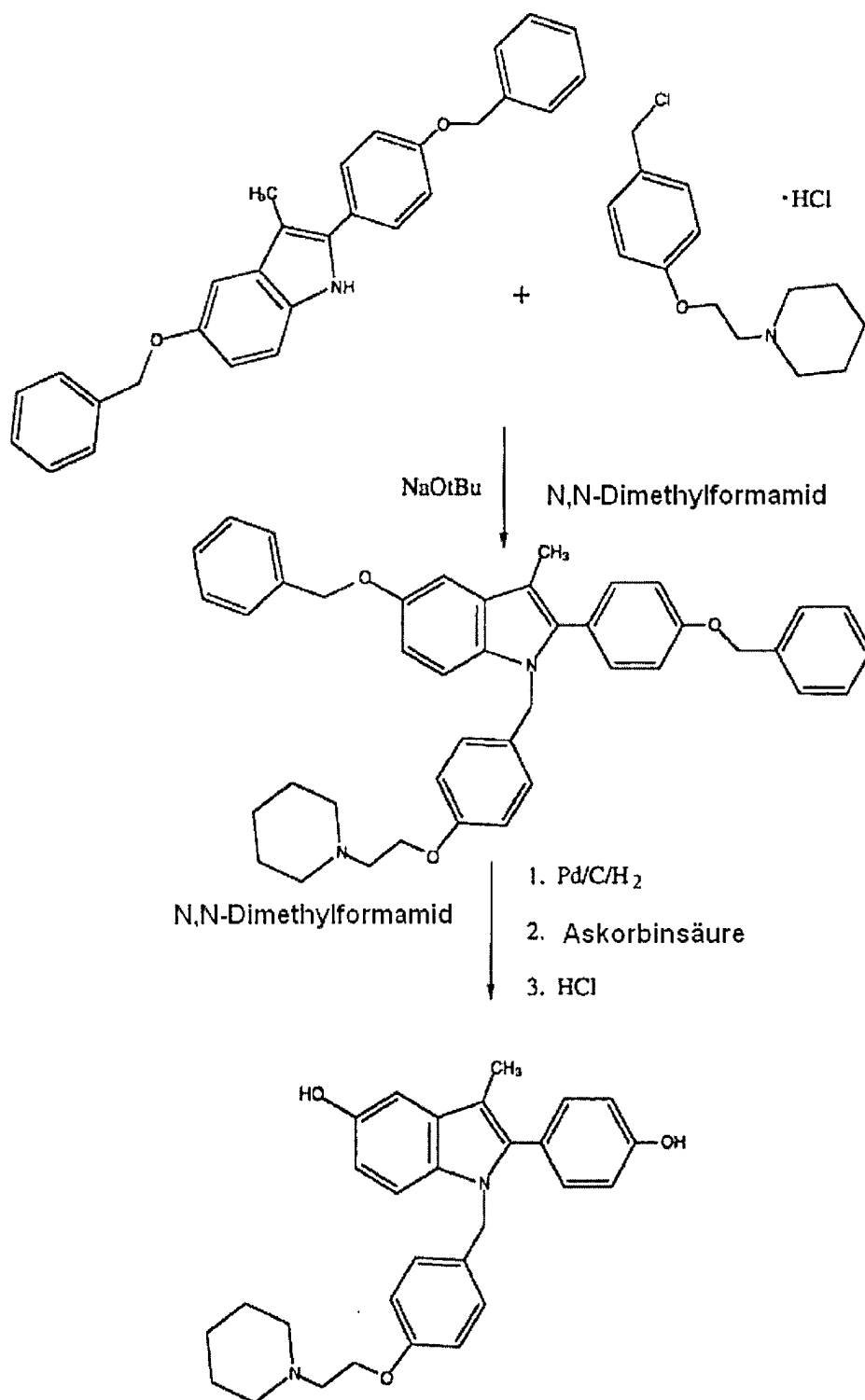
[0061] Schema X stellt die Bromierung von 4-Benzyloxypropiophenon in Essigsäure mit Brom dar, um 4'-(Benzyloxy)-2-Brompropiophenon zu ergeben. Sobald diese Reaktion abgeschlossen ist, kann die Mischung mit Wasser gelöscht werden. Das resultierende Präzipitat kann gesammelt, mit verdünnter Essigsäure, Wasser und Heptan gewaschen und getrocknet werden.

SCHEMA XI



[0062] Das 4'-(Benzyloxy)-2-Brompropiophenon-Produkt des Schemas X kann mit 4-Benzyloxyanilinhydrochlorid in Gegenwart von N,N-Diisopropylethylamin und Toluol unter Reflux bei azeotroper Entfernung von Wasser erhitzt werden, wie in Schema XI dargestellt ist. Sobald die Reaktion abgeschlossen ist, kann die Mischung gekühlt und mit Methanol verdünnt werden. Die resultierenden Feststoffe 3-Methyl-2-(4-Benzyloxy)Phenyl-5-Benzyloxyindol können gesammelt, mit Methanol gewaschen und getrocknet werden.

SCHEMA XII



[0063] Das 3-Methyl-2-(4-Benzyloxy)Phenyl-5-Benzyloxyindol-Produkt des Schemas XI kann dann mit 4-(2-Piperidinyloxy)Benzylchlorid Hydrochlorid in Gegenwart von Natrium-tert-Butoxid in N,N-Dimethylformamid zur Reaktion gebracht werden. Die resultierende Mixtur kann mit Salzlösung gelöscht und mit Toluol extrahiert werden. Nach Klärung können die Extrakte konzentriert und mit Methanol verdünnt werden. Die resultierenden Feststoffe 5-Benzyloxy-2-(4-Benzyloxyphenyl)-1-[4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)Benzyl]-1H-Indol können gesammelt, in Ethylacetat aufgelöst und mit Methanol verdünnt und getrocknet werden. Diese Feststoffe können in Ethanol-Tetrahydrofuran aufgelöst und hydriert werden unter Verwendung eines Pd-Aktivkohle-Katalysators. Die Lösung kann dann geklärt, optional mit einer kleinen Menge Askorbinsäure vermischt und dann mit wässriger HCl behandelt werden. Das Präzipitat kann dann gesammelt, mit Ethanol-Tetrahydrofuran und Wasser gewaschen und getrocknet werden, um das Endprodukt 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-Methyl-1-[4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)Benzyl]-1H-Indol-5-ol zu liefern.

BEISPIEL 11

5-Benzyloxy-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-1-[4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)-Benzyl]-1H-Indol

[0064] Zu einer Lösung von 5-Benzyloxy-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-Methyl-1H-Indol (117,5 g, 0,28 mol, 1,0 äq.) in DMF (1,3 l) wurde NaH (28,0 g, 60 % Öldispersion, 0,7 mol, 2,5 äq.) in Portionen bei –5/–8 °C über 1 h zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h gerührt. Eine Lösung des Chlorids aus Beispiel 8 in THF (1,0 l) wurde bei –10/0 °C über 2 h dazugetropft. Die Reaktionsmischung wurde bei 25 °C über Nacht gerührt. Die TLC an diesem Punkt zeigte kein Ausgangsmaterial, hauptsächlich das Produkt (EtOAc/Hexan 1 : 5). Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (6 l) verdünnt, mit EtOAc (2 × 3 l) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösung wurde bis zu 1 l konzentriert, in MeOH (2,5 l) gegossen und für 1 h gerührt. Das Präzipitat wurde filtriert und getrocknet, um die Titelverbindung (129 g, 73 %) zu ergeben.

¹H NMR (CDCl₃/TMS): 7,64–6,63 (m, 21H), 5,12 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,07 (t, 2H, J = 6,06 Hz), 2,72 (t, 2H, J = 6,06 Hz), 2,48 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,62–1,24 (m, 6H).

BEISPIEL 12

5-Benzyloxy-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-1-[4-(2-Hexamethylenimin-1-yl-Ethoxy)-Benzyl]-1H Indol

[0065] Zu einer Aufschlämmung von NaH (20,0 g, 60 % Öldispersion, 0,5 mol, 2,5 äq.) wurde die Lösung von 5-Benzyloxy-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-Methyl-1H-Indol (84 g, 0,2 mol, 1,0 äq.) in DMF (100 ml) bei 0/+10 °C über 1 h zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 30 Minuten gerührt. Eine Lösung des Chlorids aus Beispiel 9 (67 g, 0,22 mol, 1,1 äq.) in DMF (200 ml) wurde bei 0/+10 °C über 2 h dazugetropft. Die Reaktionsmischung wurde bei 25 °C für 2 h gerührt. Die TLC an diesem Punkt zeigte kein Ausgangsmaterial, hauptsächlich das Produkt (EtOAc/Hexan 1 : 5). Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (1 l) verdünnt, mit EtOAc (3 × 1 l) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde bis zu 150 ml konzentriert, in MeOH (750 ml) gegossen und über Nacht gerührt. Das Präzipitat wurde filtriert und getrocknet, um die Titelverbindung (99 g, 76 %) zu liefern.

¹H NMR (CDCl₃/TMS): 7,48–6,74 (m, 21H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,00 (t, 2H, J = 6,24 Hz), 2,91 (t, 2H, J = 6,27 Hz), 2,75 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,71–1,52 (m, 8H).

BEISPIEL 13

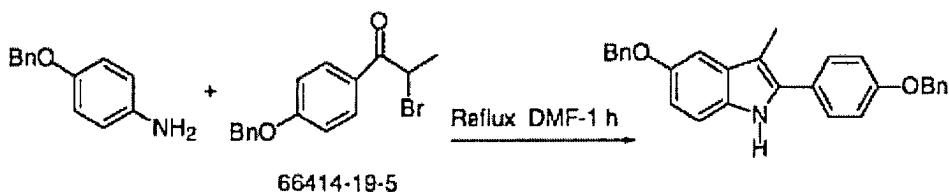
5-Benzyloxy-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-Benzyl]-1H Indol

[0066] Zu einer Aufschlämmung von NaH (1,1 g, 60 % Öldispersion, 0,05 mol, 2,5 äq.) und Indol-Lösung wurde 5-Benzyloxy-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-Methyl-1H-Indol (6,97 g, 0,017 mol, 1,0 äq.) in DMF (100 ml) bei 0/+10 °C über 0,5 h zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 30 Minuten gerührt. Eine Lösung des Chlorids aus Beispiel 10 (4,57 g, 0,018 mol, 1,1 äq.) wurde portionsweise bei 0/+10 °C über 2 h zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei 25 °C für 0,5 h gerührt. Die TLC an diesem Punkt zeigte kein Ausgangsmaterial, hauptsächlich das Produkt (EtOAc/Hexan 1 : 5). Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (200 ml) verdünnt, mit EtOAc (3 × 200 ml) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde bis zu 150 ml konzentriert, in MeOH (300 ml) gegossen und über Nacht gerührt. Das Präzipitat wurde filtriert und getrocknet, um die Titelverbindung 5,6 g (53 %) zu liefern.

¹H NMR (CDCl₃/TMS): 7,50–6,66 (m, 21H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,99 (t, 2H, J = 5,76 Hz), 2,69 (t, 2H, J = 5,73 Hz), 2,31 (s, 6H), 2,42 (s, 3H).

BEISPIEL 14

5-Benzyloxy-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-Methyl-1H-Indol



[0067] In einen Kolben wurden mit 4-Benzyloxyanilin (45 g, 0,23 mol), 4'-Benzyloxy-2-Bromphenylpropiophenon (66414-19-5) (21 g, 0,066 mol) und 50 ml DMF gegeben. Die Reaktion wurde für 30 Minuten zum Rück-

fluss erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt und dann zwischen 250 ml EtOAc und 100 ml 1N HCl (aq) aufgeteilt. Der EtOAc wurde mit NaHCO₃ (aq) und Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde konzentriert und der Rest in CH₂Cl₂ aufgenommen und Hexane zugefügt, um 25 g des rohen Feststoffs auszufällen. Der Feststoff wurde in CH₂Cl₂ aufgelöst und auf Kieselgel evaporiert und chromatographiert unter Verwendung von CH₂Cl₂/Hexan (1 : 5), um 9,2 g eines dunkelgelben Feststoffs (33 %) zu ergeben: Schmelzpunkt = 150–152 °C; ¹H NMR (DMSO) 10,88 (s, 1H), 7,56 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,48 (d, 4H, J = 7,9 Hz), 7,42–7,29 (m, 6H), 7,21 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 5,16 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,33 (s, 3H); IR (KBr) 3470, 2880, 2820, 1620 cm⁻¹; MS EI m/z 419.

BEISPIEL 15

2-(4-Hydroxyphenyl)-3-Methyl-1-[4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)-Benzyl]-1H-Indol-5-ol

[0068] Eine Suspension von 10 % Pd/C (1,1 g) in EtOH wurde mit einer Lösung der Titelverbindung aus Beispiel 11 (2,2 g, 3,4 mmol) in THF/EtOH behandelt. Cyclohexadien (6,0 ml, 63 mmol) wurde zugefügt und die Reaktion für 48 Stunden gerührt. Der Katalysator wurde durch Kieselgur filtriert und die Reaktionsmischung konzentriert und auf Kieselgel chromatographiert unter Verwendung einer Gradientenelution von MeON/CH₂Cl₂ (1 : 19 bis 1 : 10), um 0,8 g des Produkts als weißen Feststoff zu liefern, Schmelzpunkt = 109–113 °C; CHN berechnet für C₂₉H₃₂N₂O₃ + 0,5 H₂O; ¹H NMR 9,64 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,14 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,74 (s, 4H), 6,56 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 5,09 (s, 2H), 3,95–3,93 (m, 2H), 2,60–2,51 (m, 2H), 2,39–2,38 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,46–1,45 (m, 4H), 1,35–1,34 (m, 2H); IR (KBr) 3350 (br), 2920, 1620, 1510 cm⁻¹; MS (EI) m/z 456.

In vitro Östrogenrezeptorbindungsassay

Rezeptorherstellung

[0069] CHO-Zellen, die den Östrogenrezeptor überexprimieren, wurden in 150 mm² – Schalen in DMEM + 10 % dextranüberzogenem charcoal-stripped fetalem Rinderserum gezüchtet. Die Platten wurden zweimal mit PBS und einmal mit 10 mM Tris-HCl, pH 7,4, 1 mM EDTA gewaschen. Die Zellen wurden durch Abschaben der Oberfläche geerntet und dann wurde die Zellsuspension auf Eis gelegt. Die Zellen wurden mit einem handgehaltenen motorisierten Gewebezerkleinerer unter Anwendung zweier 10-Sekundensprengungen zerbrochen. Das rohe Präparat wurde mit 12000 g für 20 Minuten zentrifugiert gefolgt von Schleudern während 60 Minuten mit 100000 g, um ein ribosomenfreies Zytosol zu erzeugen. Das Zytosol wurde dann gefroren und bei –80 °C gelagert. Die Proteinkonzentration des Zytosols wurde mittels Durchführung des BCA-Assay mit einem Referenzstandardprotein geschätzt.

Bindungsassaybedingungen

[0070] Der Kompetitionsassay wurde in einer 96-Wellplatte (Polystyren*) durchgeführt, die < 2,0 % der gesamten Eingabe [³H]17_Östradiol bindet, und jeder Datenpunkt wurde dreifach aufgezeichnet. 100 uG/100 ul der Rezeptorzubereitung wurden in Aliquoten pro Well aufgeteilt. Eine sättigende Dosis von 2,5 nM [³H]17_Östradiol + Kompetitor (oder Puffer) in einem Volumen von 50 ul wurde bei der vorbereitenden Kompetition zugefügt, wenn 100- und 500-facher Kompetitor ausgewertet wurde, wurden nur 0,8 nM [³H]17_Östradiol verwendet. Die Platte wurde bei Raumtemperatur für 2,5 h inkubiert. Am Ende dieser Inkubationsperiode wurden 150 ul eiskalte dextranüberzogene Aktivkohle (5 % aktivierte Aktivkohle überzogen mit 0,05 % 69K Dextran) jedem Well zugefügt und die Platte sofort mit 99 g für 5 Minuten bei 4 °C zentrifugiert. 200 ul der überstehenden Lösung wurden dann für die Szintillationszählung entfernt. Die Proben wurden zu 2 % oder 10 Minuten lang gezählt, je nachdem was zuerst eintritt. Weil Polystyren eine kleine Menge [³H]17_Östradiol absorbiert, wurden Wells, die Radioaktivität und Zytosol enthielten, aber nicht mit Aktivkohle reagierten, zu quantitativen Mengen verfügbarer Isotope zusammengefasst. Auch wurden Wells, die Radioaktivität, aber kein Zytosol enthielten, mit Aktivkohle bearbeitet, um nicht entfernbare DPM von [³H]17_Östradiol zu schätzen. Corning #25880-96 96-Wellplatten wurden verwendet, weil sie nachweislich die geringste Menge Östradiol binden.

Analyse der Resultate

[0071] Die Zähler pro Minute (CPM) der Radioaktivität wurden durch den Beckman LS 7500 Szintillationszähler automatisch in Zerfallene pro Minute (DPM) konvertiert unter Verwendung eines Satzes gelöschter Standards, um ein H# für jede Probe zu generieren. Um den %-Wert der Östradiolbindung in Gegenwart von 100- oder 500-fachem Kompetitor zu berechnen wurde die folgende Formel angewandt:

((DPM-Probe – durch Aktivkohle nicht entfernte DPM)/(DPM Östradiol – durch Aktivkohle nicht entfernte DPM))
 $\times 100 \% = \% \text{ der Östradiolbindung.}$

[0072] Für die Generierung der IC_{50} -Kurven wird der %-Wert der Bindung gegenüber der Verbindung geplottet. IC_{50} 's werden für Verbindungen generiert, die $> 30 \%$ Konkurrenz bei einer 500-fachen Konkurrentkonzentration aufweisen. Eine Beschreibung dieser Verfahren findet sich bei Hulme E. C., Ausgabe 1992, Receptor-Ligand Interactions: A Practical Approach [Rezeptorligandeninteraktionen: eine praktische Annäherung], IRL Press, New York (siehe insbesondere Kapitel 8). Der Verweis in den nachstehenden Tabellen auf die Verbindung des Beispiels 1 bezieht sich auf das Endprodukt 2-(4-Hydroxyphenyl)-3-Methyl-1-[4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)-Benzyl]-1H-Indol-5-ol.

Östrogenrezeptoraffinität (bezeichnet als RBA : 17 β -Östradiol = 100)

Verbindung	RBA
Raloxifen	200
Tamoxifen	1,8
Equilin	5,3
Beispiel 15	400

Alkalische Ishikawa-Zellphosphataseassay

Zellaufbewahrung und -behandlung:

[0073] Ishikawa-Zellen wurden in DMEM/F-12 (50 % : 50 %), das Phenolrot + 10 % fetales Rinderserum enthielt, aufbewahrt und das Medium wurde durch 2 mM Glutamax, 1 % Pen/Strap und 1 mM Natriumpyruvat ergänzt. Fünf Tage vor Beginn eines jeden Experiments (Behandlung der Zellen) wurde das Medium ausgetauscht durch Phenolrot freies DMEM/F-12 + 10 % dextranüberzogenes charcoal-stripped Serum. Am Tag vor der Behandlung wurden die Zellen mittels 0,5 % Trypsin/EDTA geerntet und mit einer Dichte von 5×10^4 Zellen/Well in 96-Wellgewebekulturplatten propagiert. Die Testverbindungen wurden dosiert zu 10^{-6} , 10^{-7} und 10^{-8} M zusätzlich zu 10^{-6} M (Verbindung) + 10^{-9} M 17 β -Östradiol, um die Fähigkeit der Verbindungen, als Antiöstrogene zu fungieren, zu bewerten. Die Zellen wurden 48 h vor dem Assay behandelt. Jede 96-Wellplatte enthielt eine 17 β -Östradiolkontrolle. Die Probenpopulation für jede Dosis war $n = 8$.

Alkalische Phosphataseassay:

[0074] Am Ende von 48 h werden die Medien abgesaugt und die Zellen dreimal mit phosphatgepufferter Saline (PBS) gewaschen. 50 μ l Lysepuffer (0,1 M Tris-HCl, pH 9,8, 0,2 % Triton X-100) werden zu jeden Well hinzugefügt. Die Platten werden mindestens 15 Minuten unter -80°C gesetzt. Die Platten werden bei 37°C aufgetaut, gefolgt von der Zugabe von 150 μ l 0,1 M Tris-HCl, pH 9,8, der 4 mM para-Nitrophenylphosphat (pNPP) enthielt, in jeden Well (Endkonzentration 3 mM pNPP). Die Absorptionskoeffizienten- und Gefälleberechnungen wurden mittels KineticCalc Application program [des Anwendungsprogramms zur Kinetikkalkulation] (Bio-Tek Instruments, Inc., Winooski, VT) durchgeführt. Die Resultate werden als Mittelwert \pm Standardabweichung der Enzymreaktionsrate (Gefälle), die aus dem linearen Abschnitt der kinetischen Reaktionskurve (optische Dichteerfassung alle 5 Minuten während 30 Minuten Absorptionskoeffizientenerfassung) als Durchschnitt erfasst wird, ausgedrückt. Die Resultate für die Verbindungen werden als Prozentwert der Antwort bezogen auf 1 nM 17 β -Östradiol summiert. Unterschiedliche Verbindungen wurden durch die Methode der alkalischen Phosphatase auf ihre östrogene Aktivität hin geprüft und die entsprechenden ED50-Werte (95 % C.I.) wurden errechnet. Die vier nachstehend Aufgelisteten werden als Referenzstandards verwendet:

17 β -Östradiol	0,03 nM	17 β -Östradiol	1,42 nM
Östriol	0,13 nM	Östron	0,36 nM

[0075] Eine Beschreibung dieser Verfahren findet sich bei Holinka C. F., Hata H., Kuramoto H. und Gurpide E. (1986), Effects of Steroid hormones and antisteroids on alkaline Phosphatase activity in human endometrial Cancer cells (Ishikawa Line) [Effekte steroider Hormone und Antisteroide auf die alkalische Phosphataseaktivität in humanen Endometriumkarzinomzellen] (Ishikawa-Zelllinie). Cancer Research [Krebsforschung], 46: 2771–2774 und bei Littlefield B. A., Gurpide E., Markiewicz L., McKinley B. und Hochberg R. B. (1990), A simple and sensitive microtiter plate estrogen bioassay based on stimulation alkaline phosphatase in Ishikawa cells; Estrogen action of D5 adrenal Steroids [Einfacher und sensitiver Mikrotiterplatten-Östrogen-Bioassay basierend auf der Stimulation der alkalischen Phosphatase in Ishikawa-Zellen; Östrogene Wirkung von adrenalen

D5 Steroiden] Endocrinology [Endokrinologie], 6: 2757–2762.

Ishikawa Alkalische Phosphatase-Assay

Verbindung	% Aktivierung
17_-Östradiol	100 % Aktivität
Tamoxifen	0 % Aktivität (45 % mit 1 nM 17_-Östradiol)
Raloxifen	5 % Aktivität (5 % mit 1 nM 17_-Östradiol)
Beispiel 15	1 % Aktivität (1 % mit 1 nM 17_-Östradiol)

2X VIT ERE Transfektionsassay

Zellaufbewahrung und -behandlung

[0076] Mit humanem Östrogenrezeptor stabil transfizierte Eierstockzellen von chinesischen Hamstern (CHO) wurden in DMEM + 10 % fetalem Rinderserum (FBS) aufbewahrt. 48 h vor der Behandlung wurde das Wachstumsmedium durch DMEM, dem Phenolrot fehlte, + 10 % dextranüberzogenes charcoal-stripped FBS (Behandlungsmedium) ersetzt. Die Zellen wurden mit einer Dichte von 5000 Zellen/Well in 96-Wellplatten propagiert, die 200_1 Medium/Well enthielten.

Calciumphosphat-Transfektion

[0077] Reporter DNA (Promegaplasmid pGL2, das zwei Tandem-Kopien des Vitellogenin-ERE gegenüber dem minimalen Thymidinkinasepromoters enthält, der das Luciferasegen lenkt) wurde mit dem B-Galactosidaseexpressionsplasmid pCH110 (Pharmacia) und dem DNA-Träger (pTZ18U) in folgendem Verhältnis vereinigt:
 10 uG der Reporter DNA
 5 uG der pCH110 DNA
 5 uG des pTZ18U
 20 uG DNA/1 ml Transfektionslösung.

[0078] Die DNA (20 uG) wurde in 500 ul von 250 mM steriler CaCl_2 aufgelöst und zu 500 ul von 2 × HeBS (0,28 M NaCl, 50 mM HEPES, 1,5 mM Na_2HPO_4 , pH 7,05) dazugetropt und bei Raumtemperatur für 20 Minuten inkubiert. 20 ul dieser Mixtur wurden jedem Zellenwell zugefügt und verblieben auf den Zellen für 16 h. Am Ende dieser Inkubation wurde das Präzipitat entfernt, die Zellen wurden mit Medium gewaschen, frisches Behandlungsmedium wurde verwendet und die Zellen entweder mit Vehikel, 1 nM 17_-Östradiol, 1 uM Verbindung oder 1 uM Verbindung + 1 nM 17_-Östradiol (Tests bezüglich Östrogenantagonismus) behandelt. Jede Behandlungsbedingung wurde auf 8 Wells (n = 8) ausgeführt, die für 24 h vor dem Luciferaseassay inkubiert wurden.

Luciferaseassay

[0079] Nach 24 h Exposition der Verbindungen wurde das Medium entfernt und jeder Well 2 × mit 125 ul PBS, der Mg^{++} und Ca^{++} fehlten, gewaschen. Nach Entfernung der PBS wurden 25 ul Promegalysepuffer zu jedem Well zugefügt und dies wurde für 15 Minuten bei Raumtemperatur, gefolgt von 15 Minuten bei -80°C und 15 Minuten bei 37°C stehen gelassen. 20 ul Lysat wurden zur Luciferaseaktivitätsbewertung auf eine opake 96-Wellplatte übertragen und das verbleibende Lysat (5 ul) wurde für die B-Galactosidaseaktivitätsbewertung (Transfektionsnormierung) verwendet. Das Luciferinsubstrat (Promega) wurde in 100 ul Aliquoten jedem Well durch den Luminometer automatisch zugefügt und das erzeugte Licht (relative Lichteinheiten) wurde 10 Sekunden nach der Zugabe gelesen.

Infektionsluciferaseassay

Verbindung	% Aktivierung
17_-Östradiol	100 % Aktivität
Östriol	38 % Aktivität
Tamoxifen	0 % Aktivität (10 % mit 1 nM 17_-Östradiol)
Raloxifen	0 % Aktivität (0 % mit 1 nM 17_-Östradiol)
Beispiel 15	0 % Aktivität (0 % mit 1 nM 17_-Östradiol)

B-Galactosidaseassay

[0080] Zu den verbleibenden 5 µl Lysat wurden 45 µl PBS zugefügt. Dann wurden 50 µl Promega B-Galactosidase 2 × Assaypuffer zugefügt, gut gemischt und bei 37 °C für 1 Stunde inkubiert. Eine Platte, die eine Standardkurve (0,1 bis 1,5 Millieinheiten in dreifacher Ausfertigung) enthielt, wurde für jeden Versuchslauf angesetzt. Die Platten wurden auf einem spektrophotometrischen Plattenleser von Molecular Devices bei 410 nm analysiert. Die optischen Dichten im Unbekannten wurden durch mathematische Extrapolation aus der Standardkurve zu Millieinheiten der Aktivität konvertiert.

Analyse der Resultate

[0081] Die Luciferasedaten wurden als relative Lichteinheiten (RLUs) erzeugt, die während einer 10 Sekundenmessung akkumulierten und automatisch zu einer JMP (SAS Inc.) Datei übertragen wurden, wo Hintergrund-RLUs subtrahiert wurden. Die B-Galactosidasewerte wurden automatisch in die Datei importiert und diese Werte wurden in die RLUs dividiert, um die Daten zu normieren. Durchschnittswert und Standardabweichungen wurden aus $n = 8$ für jede Behandlung bestimmt. Die Aktivität der Verbindungen wurde mit 17 β -Östradiol für jede Platte verglichen. Der Prozentwert der Aktivität aus dem Vergleich mit 17 β -Östradiol wurde berechnet mittels der Formel $\% = ((\text{Östradiol} - \text{Kontrolle}) / (\text{Verbindungswert})) \times 100$. Diese Techniken sind bei Tzukerman M. T., Esty A., Santiso-Mere D., Danielian P., Parker M. G., Stein R. B., Pike J. W. und McDonnell D. P. (1994) beschrieben: Human estrogen receptor transactivational capacity was determined by both cellular and promoter context and mediated by two functionally distinct intramolecular regions [Die Transaktivitätskapazität des humanen Östrogenrezeptors wurde sowohl durch den zellulären als auch den Promoterkontext bestimmt und durch zwei funktionell unterschiedliche intramolekulare Regionen vermittelt] (siehe Molecular Endocrinology [Molekulare Endokrinologie], 8: 21–30).

Uterotrophischer/Antiuterotrophischer Bioassay an Ratten

[0082] Die östrogenen und antiöstrogenen Eigenschaften der Verbindungen wurden in einem uterotrophischen Assay an unreifen (4 Tage alten) Ratten bestimmt, (wie bereits beschrieben durch L. J. Black und R. L. Goode, Life Sciences [Biowissenschaften], 26, 1453 (1980)). Unreife Sprague-Dawley Ratten (weiblich, 18 Tage alt) wurden in Gruppen von sechs getestet. Die Tiere wurden durch tägliche intraperitoneale Injektion von 10 µg der Verbindung, 100 µg der Verbindung (100 µg der Verbindung + 1 µg 17 β -Östradiol) zur Prüfung der Antiöstrogenizität und 1 µg 17 β -Östradiol mit 50 % DMSO/50 Salzlösung als Injektionsvehikel behandelt. Am Tag 4 wurden die Tiere durch CO₂ Asphyxierung geopfert, ihr Uterus wurde entfernt und überschüssiges Fett abgestreift, jegliche Flüssigkeit entfernt und das Nassgewicht bestimmt. Ein kleiner Schnitt eines Horns wird der Histologie unterbreitet und der Rest zur Isolierung der gesamten RNA für die Bewertung der Genexpression der Komplementärkomponente 3 verwendet.

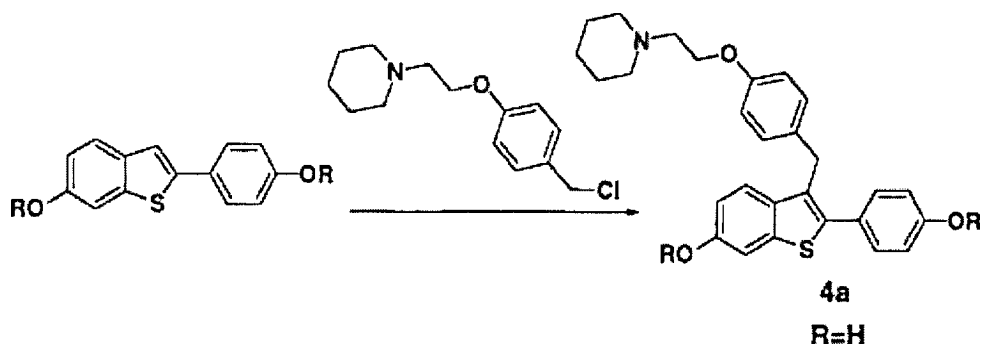
3 Tage altes ovariectomisiertes Rattenmodell

<u>Verbindung</u>	<u>10 µG</u>	<u>100 µG</u>
Tamoxifen	69,6 mg	71,4 mg
Raloxifen	47,5	43,2
Kontrolle = 42,7 mg	1 µg 17 β -Östradiol = 98,2	

<u>Verbindung</u>	<u>10 µG</u>	<u>100 µG</u>	<u>100 µG + 1 µg 17-Östradiol</u>
Beispiel 15	39,9 mg	27,4 mg	24,3 mg
Kontrolle = 30,7 mg	1 µg 17 β -Östradiol = 63,2		

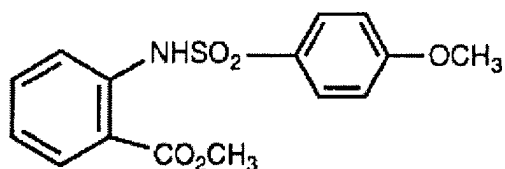
[0083] Die Verbindung Raloxifen [2-(4-Hydroxyphenyl)-6-Hydroxybenzo[b]Thien-3-yl][4-(1-Piperidinyl)Ethoxy]Phenylmethanon Hydrochlorid ist repräsentativ für eine Klasse von Verbindungen, die als selektive Östrogenrezeptormodulatoren bekannt sind und östrogenagonistenähnliche Wirkungen auf Knochengewebe und dichte Fette besitzen, während sie einen Östrogenantagonismus im Uterus- und Brustgewebe aufweisen. Palkowitz et al. schlagen in J. Med. Chem. [Zeitschrift für Medizinische Chemie] 1997, 40, 1407 aktive Analoge des Raloxifen vor, die auch unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen produziert werden können.

nen. Zum Beispiel kann deren offen gelegte Verbindung 4a, [2-(4-Hydroxyphenyl)-6-Hydroxybenzo[b]Thien-3-yl][4-(1-Piperidinyloxy) Phenylmethan Hydrochlorid nach dem nachstehenden allgemeinen Reaktionsschema produziert werden.



BEISPIEL 16

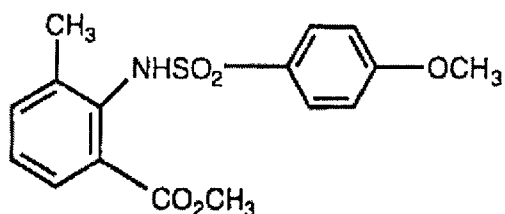
2-(4-Methoxybenzolsulfonylamino)-Benzoessäuremethylester



[0084] Zu einer Lösung von 2,00 g (0,013 mol) Methylantranilat, aufgelöst in 20 ml Chloroform, wurden 3,2 ml (0,039 mol) Pyridin gefolgt von 2,733 g (0,013 mol) p-Methoxybenzolsulfonylchlorid zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 5 h gerührt und dann mit 3N HCl und Wasser gewaschen. Die organischen Substanzen wurden dann über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der resultierende weiße Feststoff wurde mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 3,7 g (87 %) des gewünschten Sulfonamids zu liefern, CI-Massenspektrometrie: 322 (M+H).

BEISPIEL 17

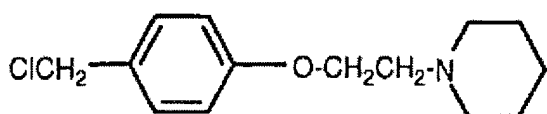
2-(4-Methoxybenzolsulfonylamino)-3-Methylbenzoessäuremethylester



[0085] Auf dieselbe wie in Beispiel 16 beschriebene Weise lieferten 6,24 g (0,038 mol) Methyl-3-Methylantranilat 6,21 g (49 %) des gewünschten Sulfonamids als weißen Feststoff. Elektrospray-Massenspektrometrie 336,2 (M+H).

BEISPIEL 18

4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)-Benzylchlorid



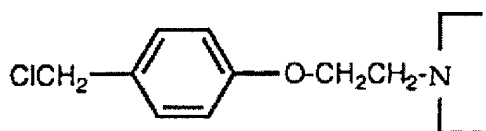
[0086] Zu einer gerührten Lösung von 4-Hydroxybenzaldehyd (12,2 g, 0,1 mol) und K_2CO_3 (25 g, Überschuss) in N,N-Dimethylformamid (250 ml) wurde 1-(2-Chlorethyl)piperidin Monohydrochlorid (20,0 g, 1,08 mol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde auf 80 °C für 24 Stunden erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Re-

aktionsmischung wurde mit eiskaltem Wasser gelöscht und mit Chloroform extrahiert. Die organischen Substanzen wurden mit Wasser gewaschen, über wasserfreier MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Methanol aufgelöst und Natriumborhydrid (10 g, Überschuss) wurde langsam bei 0 °C zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und dann mit Wasser gelöscht. Der Alkohol wurde mit Chloroform extrahiert, die organischen Substanzen wurden gut mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert.

[0087] Der so erhaltene rohe Alkohol wurde in THF (200 ml) aufgelöst und HCl-Gas für 30 Minuten bei 0 °C durchgeleitet. Zu der so erhaltenen Hydrochloridsuspension wurde Thionylchlorid (30 ml, Überschuss) langsam zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für dreißig Minuten zum Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde dann bis zur Trockenheit konzentriert und mit wasserfreiem Ether trituriert. Der ausgefällte Feststoff wurde filtriert und unter Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet, um 25 g (86 %) des Produkts als weißen Feststoff zu ergeben; Schmelzpunkt 145–148 °C. Elektrospray-Massenspektrometrie: 256 (M+H).

BEISPIEL 19

4-(2-N,N-Diethylethoxy)-Benzylchlorid



[0088] Zu einer gerührten Lösung von 4-Hydroxybenzaldehyd (12,2 g, 0,1 mol) und K_2CO_3 (25 g, Überschuss) in N,N-Dimethylformamid (250 ml) wurde 2-Diethyl-aminoethylchlorid Monohydrochlorid (20,0 g, 1,2 mol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde auf 80 °C für 24 Stunden erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde mit eiskaltem Wasser gelöscht und mit Chloroform extrahiert. Die organischen Substanzen wurden mit Wasser gewaschen, über wasserfreier MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Methanol aufgelöst und Natriumborhydrid (10 g, Überschuss) wurde langsam bei 0 °C zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und dann mit Wasser gelöscht. Der Alkohol wurde mit Chloroform extrahiert, gut mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert.

[0089] Der so erhaltene rohe Alkohol wurde in THF (200 ml) aufgelöst und HCl-Gas für 30 Minuten bei 0 °C durchgeleitet. Zu der so erhaltenen Hydrochloridsuspension wurde Thionylchlorid (30 ml, Überschuss) langsam zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für dreißig Minuten zum Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde dann bis zur Trockenheit konzentriert und mit wasserfreiem Ether trituriert. Der ausgefällte Feststoff wurde filtriert und unter Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet, um 18 g (65 %) des Produkts als weißen Feststoff zu ergeben; Schmelzpunkt 76–79 °C. Elektrospray-Massenspektrometrie: 244 (M+H).

BEISPIEL 20

N-Hydroxy-2-[[4-(4-Methoxyphenyl)Sulfonyl][4-2-(1-Piperidinyl)Ethoxy]Phenyl]Methyl]Amino]-3-Methylbenzamid

[0090] Zu einer Lösung von 1,00 g (2,985 mmol) 2-(4-Methoxybenzolsulfonylamino)-3-Methylbenzoesäuremethylester in 5 ml DMF wurden 0,952 g (3,284 mmol) 4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)Benzylchlorid und 1,65 g (11,9 mmol) Kaliumcarbonat zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde dann bei Raumtemperatur für 18 h gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organischen Stoffe wurden dann mit 6 N HCl-Lösung extrahiert und die wässrige Säureschicht wurde dann mit 6 N NaOH-Lösung basisifiziert und dann mit Ether extrahiert. Die resultierende Etherschicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, um 0,965 g des Piperidinesters als farbloses Öl zu liefern; Elektrospray-Massenspektrometrie: 553,5 (M+H)⁺.

[0091] Zu einer Lösung von 0,889 g (1,611 mmol) Piperidinester in 7 ml THF wurden 0,203 g Lithiumhydroxidmonohydrat zugefügt. Die resultierende Mischung wurde für 15 h auf Reflux erhitzt und dann im Vakuum bis zu einem Rest konzentriert. Der Rest wurde mit Wasser verdünnt, mit 5 % HCl-Lösung neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, um 0,872 g Carbonsäure als weißen Schaum zu ergeben; Elektrospray-Massenspektrometrie: 539,2

(M+H)⁺.

[0092] Zu einer Lösung von 0,814 g (1,513 mmol) Carbonsäure in 10 ml DMF wurden 0,245 g (1,82 mmol) HOBt und 0,386 g (2,01 mmol) EDC zugefügt. Die Reaktion wurde dann für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und 0,46 ml (7,57 mmol) einer 50 % Lösung Hydroxylamin in Wasser zugefügt. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt und dann im Vakuum zu einem Rest konzentriert. Der Rest wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser und Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum zu einem Rest konzentriert. Der Rest wurde in 5 ml Dichlormethan aufgelöst und 0,69 ml einer 1 N Lösung HCl in Ether wurden zugefügt. Nach 1 h wurde die Reaktion mit Ether verdünnt und der resultierende Feststoff filtriert und im Vakuum getrocknet, um 0,179 g des Hydroxamataminsalzes als weißen Feststoff zu ergeben; Elektrospray-Massenspektrometrie: 554,5 (M+H)⁺.

BEISPIEL 21

2-[[4-(2-Diethylaminoethoxy)-Benzyl]-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-Amino]-N-Hydroxy-3-Methylbenzamid

[0093] Zu einer Lösung von 1,0 g (2,653 mmol) von 2-(4-Methoxybenzolsulfonylamino)-3-Methylbenzoesäuremethylester in 10 ml DMF wurden 0,811 g (2,918 mmol) 4-(2-N,N-Diethylethoxy)Benzylchlorid und 1,5 g (10,9 mmol) Kaliumcarbonat zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde dann bei Raumtemperatur für 18 h gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organischen Stoffe wurden dann mit 6 N HCl-Lösung extrahiert und die wässrige Säureschicht dann mit 6 N NaOH-Lösung basifiziert und dann mit Ether extrahiert. Die resultierende Etherschicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, um 0,575 g des N,N-Diethylaminoesters als dunkelgelben Schaum zu liefern; Elektrospray-Massenspektrometrie: 583,1 (M+H)⁺.

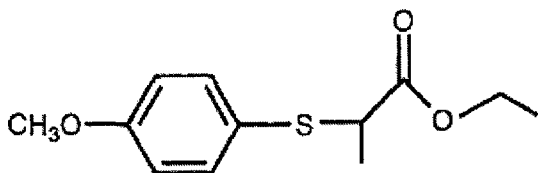
[0094] Zu einer Lösung von 0,539 g (0,926 mmol) des N,N-Diethylaminoesters in Dichlormethan wurden 2 ml Trifluoressigsäure zugefügt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und dann im Vakuum zu einem Rest konzentriert. Der Rest wurde mit Ether trituriert und der resultierende Feststoff durch Filtrierung gesammelt und im Vakuum getrocknet, um 0,369 g der Carbonsäure als weißen Feststoff zu ergeben; Elektrospray-Massenspektrometrie: 525,2 (M-H)⁻.

[0095] Zu einer Lösung von 0,328 g (0,513 mmol) Carbonsäure in 6,5 ml Dichlormethan wurden 0,12 ml DMF gefolgt von 0,77 ml 2,0 M Oxalylchlorid in CH₂Cl₂ zugefügt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 1 h gerührt.

[0096] In einen getrennten Kolben wurden bei 0 °C zu einer Mischung von 0,47 ml (7,7 mmol) einer 50 % Lösung Hydroxylamin in Wasser 8 ml THF und 1,7 ml Wasser zugefügt. Nachdem diese Mischung für 15 Minuten bei 0 °C gerührt worden war, wurde die Säure-Chloridlösung in einer Portion dazu gegeben und die resultierende Lösung ließ man bis Raumtemperatur unter Rühren über Nacht erwärmen. Die Reaktionsmischung wurde dann zu pH 3 mit 10 % HCl azidifiziert und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum zu einem Rest konzentriert. Der Rest wird mit Ether trituriert, um 0,194 g des Hydroxamataminsalzes als weißen Feststoff zu liefern. Elektrospray-Massenspektrometrie: 542,3 (M+H)⁺.

BEISPIEL 22

2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-Propionsäureethylester

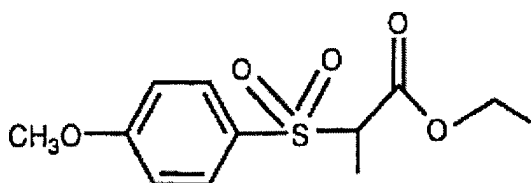


[0097] Zu einer gerührten Lösung von 4-Methoxybenzothiol (2,5 g, 14 mmol) und wasserfreier K₂CO₃ (4,0 g, Überschuss) in trockenem Aceton (100 ml) wurde Ethyl 2-Brompropionat (3,0 g, 16 mmol) in einem Rundkolben zugefügt und die Reaktionsmischung für 8 Stunden unter gutem Rühren auf Reflux erhitzt. Am Ende ließ man die Reaktion abkühlen, filtrierte sie und die Reaktionsmischung wurde zu einem Rest konzentriert. Der Rest wurde mit Chloroform extrahiert und mit H₂O gewaschen und die organische Schicht über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, um 2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-Propionsäureethylester als hellgelbes Öl zu liefern. Ausbeu-

te 3,6 g (94 %).

BEISPIEL 23

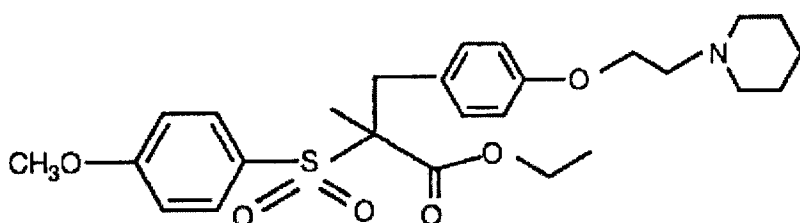
2-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-Propionsäureethylester



[0098] Zu einer gerührten Lösung von 12,0 g (50 mmol) 2-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-Propionsäureethylester in 300 ml Methylenchlorid bei 0 °C wurde langsam in einer Rate zur Kontrolle der Exothermie zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt und mit 600 ml Hexanen verdünnt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat mit 500 ml einer gesättigten Na_2SO_3 -Lösung für 3 Stunden gerührt. Die organische Schicht wurde getrennt, gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum verdampft, um 12 g eines halbfesten Stoffs zu ergeben.

BEISPIEL 24

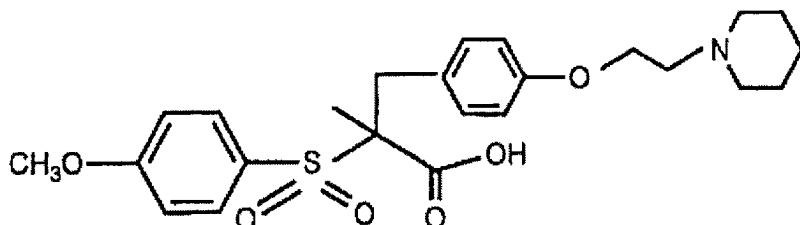
2-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2-Methyl-3-[4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)-Phenyl]Propionsäureethylester



[0099] Eine gerührte Mischung von 2,7 g (10 mmol) 2-(4-Methoxy-Benzolsulfonyl)Propionsäureethylester, 3,03 g (10 mmol) 4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)Benzylchlorid, 10 g K_2CO_3 und 500 mg 18-Krone-6 in 250 ml Aceton wurde für 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss wurde die Reaktionsmischung filtriert und die Acetonschicht zu einem Rest konzentriert. Der Rest wurde mit Chloroform extrahiert, gut mit Wasser gewaschen, über wasserfreier MgSO_4 getrocknet, gefiltert und zu einem Rest konzentriert. Der erhaltene Rest wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie unter Elution mit 50 % Ethylacetat-Hexanen gereinigt, um 4,8 g (92 %) des gewünschten Produkts als ein Öl zu ergeben; MS: 490 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

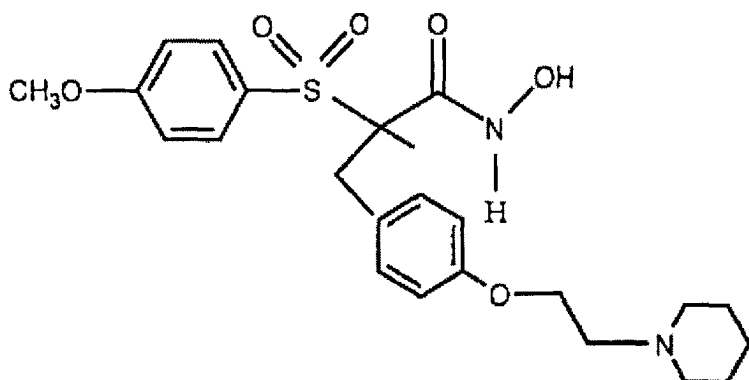
BEISPIEL 25

2-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2-Methyl-3-[4-(2-Piperidinyl-1-yl-Ethoxy)-Phenyl]-Propionsäure



[0100] Zu einer gerührten Lösung von 2-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2-Methyl-3-[4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)Phenyl]Propionsäureethylester (4,9 g, 10 mmol) in Methylalkohol wurden 10 N NaOH (20 ml, Überschuss) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 48 Stunden gerührt. Am Ende wurde die Reaktionsmischung konzentriert und sorgfältig mit verdünnter HCl neutralisiert. Der erhaltene Rest wurde mit Chloroform extrahiert, gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert. Das erhaltene Produkt wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie unter Elution mit Ethylacetat: Methanol (95 : 5) gereinigt, um das Produkt des Beispiels als farblose Kristalle zu ergeben; Schmelzpunkt 106 °C; MS: 462,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Ausbeute 4,1 g, 88-1.

2-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-2-Methyl-3-[4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)-Phenyl]-Propionamid



[0101] Zu einer gerührten Lösung von 2-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-2-Methyl-3-Phenyl-[4-(2-Piperidin-1-yl-Ethoxy)]Propionsäure (2,3 g, 5 mmol) von DMF (2 Tropfen) in CH_2Cl_2 (100 ml) bei 0 °C wurde Oxalylchlorid (1,2 g, 10 mmol) dazugetropt. Nach der Zugabe wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Gleichzeitig wurde in einem getrennten Kolben eine Mischung von Hydroxylaminhydrochlorid (3,4 g, 50 mmol) und Triethylamin (10,1 g, 100 mmol) in THF : Wasser (5 : 1, 50 ml) bei 0 °C für 1 Stunde gerührt. Nach 1 Stunde wurde die Oxalylchloridreaktionsmischung konzentriert und der blassgelbe Rest in 10 ml CH_2Cl_2 aufgelöst und langsam zu dem Hydroxylamin bei 0 °C zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt und konzentriert. Der erhaltene Rest mit Chloroform extrahiert und gut mit Wasser gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt und mit Ethylacetat eluiert. Das Produkt des Beispiels wurde als farbloser Feststoff isoliert; Schmelzpunkt 98 °C; Ausbeute 48 %; MS: 477 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,2 (s, 3H), 3,5–1,5 (m, 16H), 3,9 (s, 3H), 4,4 (m, 1H); 6,5–7,8 (m, 8H); 10,8 (bs, 1H).

[0102] Die Verbindungen, die Gegenstand dieser Erfindung sind, wurden auf ihre biologische Aktivität hin nach den folgenden Verfahren getestet.

In Vitro Gelatinaseassay

[0103] Der Assay basiert auf der Spaltung des Thiopeptidsubstrats ((Ac-Pro-Leu-Gly (2 Mercapto-4 Methylpentanoyl)-Leu-Gly-OEt), Bachem Bioscience) durch das Enzym Gelatinase, welches das Substratprodukt, das kalorimetrisch mit DTNB ((5,5'-Dithio-bis(2-Nitrobenzoesäure)) reagiert, freisetzt. Die Enzymaktivität wird anhand der Farbzunahmerate gemessen. Das Thiopeptidsubstrat wird frisch hergestellt als ein 20 mM Vorrat in 100 % DMSO und die DTNB wird in 100 % DMSO als ein 100 mM Vorrat gelöst und bei Raumtemperatur im Dunkeln gelagert. Sowohl Substrat als auch DTNB werden zusammen zu 1 mM mit Substratpuffer (50 mM HEPES pH 7,5, 5 mM CaCl_2) vor der Verwendung verdünnt. Der Vorrat an humaner neutrophiler Gelatinase B wird mit Assaypuffer (50 mM HEPES pH 7,5, 5 mM CaCl_2 , 0,02 % Brij) zu einer Endkonzentration von 0,15 nM verdünnt. Assaypuffer, Enzym, DTNB/Substrat (500 μM Endkonzentration) und Vehikel oder Inhibitor werden zu einer 96-Wellplatte (gesamtes Reaktionsvolumen von 200 μl) zugefügt und die Farbzunahme wird spektrophotometrisch für 5 Minuten mit 405 nm auf einem Plattenleser verfolgt. Der Anstieg an OD_{405} wird geplottet und das Gefälle der Linie, die die Reaktionsrate darstellt, wird berechnet. Die Linearität der Reaktionsrate wird bestätigt ($r^2 > 0,85$). Der Mittelwert ($\bar{x} \pm \text{Sem}$) der Kontrollrate wird berechnet und auf die statistische Signifikanz hin ($p < 0,05$) mit arzneistoffbehandelten Raten verglichen unter Anwendung des multiplen Vergleichstests von Dunnett. Die Dosis-Antwort-Verhältnisse können unter Anwendung multipler Arzneistoffdosen generiert werden und die IC_{50} -Werte mit 95 % CI werden anhand der linearen Regression (IPRED, HTB) geschätzt. Verweise: Weingarten H. und Feder J., Spectrophotometric assay for vertebrate collagenase [Spektrophotometrischer Assay für Wirbeltierkollagenase] Anal. Biochem. [Analytische Biochemie] 147, 437–440 (1985).

In Vitro Kollagenaseassay

[0104] Der Assay basiert auf der Spaltung eines Peptidsubstrats ((Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMa)- NH_2), Peptide International, Inc.) durch Kollagenase, die die fluoreszierende NMa Gruppe freisetzt, die auf dem Fluorometer quantifiziert wird. Das Dnp löscht die NMa Fluoreszenz im intakten Substrat. Der Assay wird in HCBC Assaypuffer (50 mM HEPES, pH 7,0, 5 mM Ca^{+2} , 0,02 % Brij, 0,5 % Cystein) mit humaner rekombinanter Fibroblastkollagenase (abgeschnitten, Molarmasse =

18828, WAR, Radnor) durchgeführt. Das Substrat wird in Methanol aufgelöst und gefroren in 1 mM Aliquote gelagert. Die Kollagenase wird gefroren in Puffer in 25 µM Aliquote gelagert. Für den Assay wird das Substrat in HCBC Puffer aufgelöst bis zu einer Endkonzentration von 10 µM und die Kollagenase bis zu einer Endkonzentration von 5 nM. Die Verbindungen werden in Methanol, DMSO oder HCBC aufgelöst. Das Methanol und DMSO werden in HCBC bis < 1,0 verdünnt. Die Verbindungen werden zu der Enzym enthaltenden 96-Wellplatte zugefügt und die Reaktion wird durch Zusatz von Substrat gestartet. Die Reaktion wird für 10 Minuten abgelesen (Stimulation 340 nm, Emission 444 nm) und der Fluoreszenzanstieg in Funktion der Zeit wird als lineare Linie geplottet. Das Gefälle der Linie wird berechnet und stellt die Reaktionsrate dar. Die Linearität der Reaktionsrate wird bestätigt ($r^2 > 0,85$). Der Mittelwert ($\bar{x} \pm \text{Sem}$) der Kontrollrate wird berechnet und auf die statistische Signifikanz hin ($p < 0,05$) mit arzneistoffbehandelten Raten verglichen unter Anwendung des multiplen Vergleichstest von Dunnett. Die Dosis-Antwort-Verhältnisse können unter Anwendung multipler Arzneistoffdosen generiert werden und die IC_{50} -Werte mit 95 % CI werden anhand der linearen Regression (IPRED, HTB) geschätzt.

Verweise: Bickett D. M. et al., A high throughput fluorogenic substrate for interstitial collagenase (MMP-1) and gelatinase (MMP-9) [Fluorogenes Substrat mit hohem Durchsatz für die interstitielle Kollagenase (MMP-1) und Gelatinase (MMP-9)], Anal. Biochem. [Analytische Biochemie] 212, 58–64 (1993).

Verfahren zur Messung der TACE Inhibition

[0105] Unter Verwendung von schwarzen 96-Well Mikrotiterplatten erhält jeder Well eine Lösung, die aus 10 µl TACE (Immunex, Endkonzentration 1 µg/ml), 70 µl Trispuffer, pH 7,4, 10 % Glycerol enthaltend, (Endkonzentration 10 mM) und 10 µl der Testverbindungslösung in DMSO (Endkonzentration 1 µM, DMSO Konzentration < 1 %) zusammengesetzt ist und für 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert wird. Die Reaktion wird initiiert durch Zugabe eines fluoreszierenden Peptidylsubstrats (Endkonzentration 100 µM) zu jedem Well und dann Schütteln auf einem Schüttelapparat für 5 Sekunden. Die Reaktion (Stimulation 340 nm, Emission 420 nm) wird für 10 Minuten gelesen und der Anstieg der Fluoreszenz in Funktion der Zeit wird als lineare Linie geplottet. Das Gefälle der Linie wird berechnet und stellt die Reaktionsrate dar. Die Linearität der Reaktionsrate wird bestätigt ($r^2 > 0,85$). Der Mittelwert ($\bar{x} \pm \text{Sem}$) der Kontrollrate wird berechnet und auf die statistische Signifikanz hin ($p < 0,05$) mit arzneistoffbehandelten Raten verglichen unter Anwendung des multiplen Vergleichstest von Dunnett. Die Dosis-Antwort-Verhältnisse können unter Anwendung multipler Arzneistoffdosen generiert werden und die IC_{50} -Werte mit 95 % CI werden anhand der linearen Regression geschätzt.

[0106] Die nach diesen experimentellen Standardtestverfahren erhaltenen Resultate sind in der nachstehenden Tabelle dargestellt:

IC 50 (nM oder % Inhibition bei 1 Mikromolar)

Beispiel	MMP 1	MMP 9	MMP 13	TACE
26	238,6	8,9	1,4	41,00%

Verfahren zum Messen der MMP-1-, MMP-9- und MMP-13-Inhibition

[0107] Diese Assays basieren auf der Spaltung eines Thiopeptidsubstrats wie des Ac-Pro-Leu-Gly(2 Mercapto-4 Methylpentanoyl)-Leu-Gly-OEt durch die Matrixmetallproteinasen MMP-1, MMP-13 (Kollagenasen) oder MMP-9 (Gelatinase), die zur Freisetzung eines Substratprodukts führt, das kalorimetrisch mit DTNB (5,5'-Dithiobis(2-Nitrobenzoesäure)) reagiert. Die Enzymaktivität wird anhand der Farbzunahmerate gemessen. Das Thiopeptidsubstrat wird frisch hergestellt als ein 20 mM Vorrat in 100 % DMSO und die DTNB wird in 100 % DMSO als ein 100 mM Vorrat gelöst und im Dunkeln bei Raumtemperatur gelagert. Sowohl Substrat als auch DTNB werden zusammen zu 1 mM mit Substratpuffer (50 mM HEPES pH 7,5, 5 mM CaCl_2) vor der Verwendung verdünnt. Der Vorrat an Enzym wird mit Assaypuffer (50 mM HEPES pH 7,5, 5 mM CaCl_2 , 0,02 % Brij) zur gewünschten Endkonzentration verdünnt. Assaypuffer, Enzym, Vehikel oder Inhibitor und das DTNB/Substrat werden in dieser Reihenfolge in eine 96-Wellplatte (gesamtes Reaktionsvolumen von 200 µl) gegeben und die Farbzunahme wird spektrophotometrisch für 5 Minuten mit 405 nm auf einem Plattenleser verfolgt und die Farbzunahme in Funktion der Zeit als eine lineare Linie geplottet.

[0108] Alternativ wird ein fluoreszierendes Peptidsubstrat verwendet. Bei diesem Assay enthält das Peptidsubstrat eine fluoreszierende Gruppe und eine löschende Gruppe. Nach Spaltung des Substrats durch eine MMP wird die generierte Fluoreszenz auf dem Fluoreszenzplattenleser quantifiziert. Der Assay wird in HCBC Assaypuffer (50 mM HEPES, pH 7,0, 5 mM Ca^{+2} , 0,02 Brij, 0,5 % Cystein) mit humaner rekombinanter MMP-1,

MMP-9 oder MMP-13 durchgeführt. Das Substrat wird in Methanol aufgelöst und gefroren in 1 mM Aliquote gelagert. Für den Assay werden Substrat und Enzyme in HCBC Puffer zu den gewünschten Konzentrationen verdünnt. Die Verbindungen werden zu der Enzym enthaltenden 96-Wellplatte zugefügt und die Reaktion wird durch Zusatz von Substrat gestartet. Die Reaktion wird für 10 Minuten abgelesen (Stimulation 340 nm, Emission 444 nm) und der Fluoreszenzanstieg in Funktion der Zeit als lineare Linie geplottet.

[0109] Entweder für die Thiopeptid- oder fluoreszierenden Peptidassays wird das Gefälle der Linie berechnet und stellt die Reaktionsrate dar. Die Linearität der Reaktionsrate wird bestätigt ($r^2 > 0,85$). Der Mittelwert ($\bar{x} \pm \text{Sem}$) der Kontrollrate wird berechnet und auf die statistische Signifikanz hin ($p < 0,05$) mit arzneistoffbehandelten Raten verglichen unter Anwendung des multiplen Vergleichstest von Dunnett. Die Dosis-Antwort-Verhältnisse können unter Anwendung multipler Arzneistoffdosen generiert werden und die IC_{50} -Werte mit 95 % CI werden anhand der linearen Regression geschätzt.

In vivo MMP-Inhibition

[0110] Ein 2 cm großes Stück eines Dialyseröhrchens (Molarmasse des Verschnitts 12000–14000, 10 mm flache Breite), das ein Matrixmetallproteinaseenzym (Stromelysin, Kollagenase oder Gelatinase in 0,5 ml Puffer) enthielt, wird entweder intraperitoneal oder subkutan (auf dem Rücken) einer Ratte (Sprague-Dawley, 150–200 g) oder Maus (CD-1, 25–50 g) unter Anästhesie implantiert. Die Arzneimittel werden oral, intraperitoneal, subkutan oder intravenös durch eine Kanüle in die V. jugularis verabreicht. Die Arzneimittel werden im Dosisvolumen von 0,1 bis 0,25 ml/Tier verabreicht. Die Inhalte des Dialyseröhrchens werden gesammelt und die Enzymaktivität wird bestimmt.

[0111] Die Enzymreaktionsrate wird für jedes Dialyseröhrchen berechnet. Röhrchen von mindestens 3 verschiedenen Tieren werden verwendet, um den Mittelwert \pm Sem zu berechnen. Die statistische Signifikanz ($p < 0,05$) von vehikelbehandelten Tieren gegenüber arzneistoffbehandelten Tieren wird durch Analyse der Varianz bestimmt (Agents and Actions [Wirkstoffe und Wirkungen] 21: 331, 1987).

Verfahren zum Messen der TACE Inhibition

[0112] Unter Verwendung von schwarzen 96-Well-Mikrotiterplatten erhält jeder Well eine Lösung, die aus 10 μl TACE (Immunex, Endkonzentration 1 $\mu\text{g/ml}$), 70 μl Trispuffer, pH 7,4, 10 % Glycerol enthaltend, (Endkonzentration 10 mM) und 10 μl der Testverbindungslösung in DMSO (Endkonzentration 1 μM , DMSO Konzentration $< 1 \%$) zusammengesetzt ist und für 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert wird. Die Reaktion wird initiiert durch Zugabe eines fluoreszierenden Peptidylsubstrats (Endkonzentration 100 μM) zu jedem Well und dann Schütteln auf einem Schüttelapparat für 5 Sekunden.

[0113] Die Reaktion (Stimulation 340 nm, Emission 420 nm) wird für 10 Minuten gelesen und der Anstieg der Fluoreszenz in Funktion der Zeit als lineare Linie geplottet. Das Gefälle der Linie wird berechnet und stellt die Reaktionsrate dar.

[0114] Die Linearität der Reaktionsrate wird bestätigt ($r^2 > 0,85$). Der Mittelwert ($\bar{x} \pm \text{Sem}$) der Kontrollrate wird berechnet und auf die statistische Signifikanz hin ($p < 0,05$) mit arzneistoffbehandelten Raten verglichen unter Anwendung des multiplen Vergleichstest von Dunnett. Die Dosis-Antwort-Verhältnisse können unter Anwendung multipler Arzneistoffdosen generiert werden und die IC_{50} -Werte mit 95 % CI werden anhand der linearen Regression geschätzt.

[0115] Die nach den oben ausgeführten pharmakologischen in-vitro- und in-vivo-Assays bezüglich der Matrixmetallproteinase- und TACE-Inhibition erhaltenen Resultate sind in der nachstehenden Tabelle 1 dargestellt:

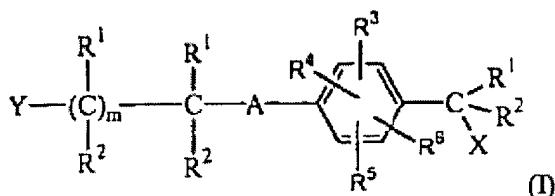
Tabelle I, Inhibition von MMP und TACE

Beispiel	MMP-1 ¹	MMP-9 ¹	MMP-13 ¹	in-vivo	
				MMP ²	TACE ¹
20	176	6,9	56		277
21	96	2,3	8,8		215

1. IC₅₀ nM oder % Inhibition bei 1 µM Konzentration
2. % inhibition gegenüber MMP-9 (Dose, mg/kg), ip = intraperitoneal, po = oral

Patentansprüche

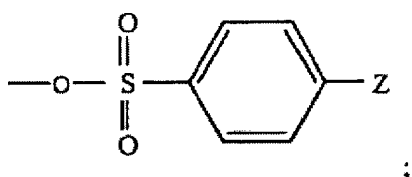
1. Pharmazeutisch annehmbares Salz einer Verbindung der Formel:



wobei:

R¹ und R² unabhängig aus H, C₁-C₁₂ Alkyl oder C₁-C₆ perfluoriertem Alkyl ausgewählt sind;

X aus Halogen, -O-SO₂-CH₃, -O-SO₂-CF₃ oder eines Anteils der folgenden Struktur ausgewählt ist:



Z -NO₂, Halogen, -CH₃ oder -CF₃ ist;

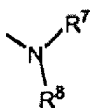
A aus -O- oder -S-, -SO- oder -SO₂- ausgewählt ist;

m eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig aus H, Halogen, -NO₂, Alkyl, Alkoxy, C₁-C₆ perfluoriertem Alkyl, OH oder den C₁-C₄ Estern oder Alkylethern davon, -CN, -O-R¹, -O-Ar, -S-R¹, -S-Ar, -SO-R¹, -SO-Ar, -SO₂-R¹, -SO₂-Ar, -CO-R¹, -CO-Ar, -CO₂-R¹ oder -CP₂-Ar ausgewählt sind und

Y ausgewählt ist aus:

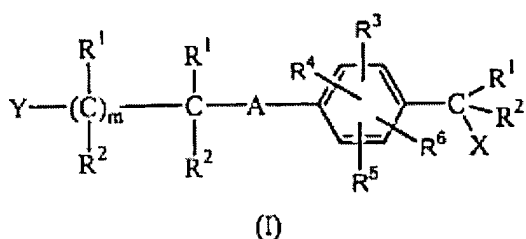
a) dem Anteil:



wobei R¹ und R⁸ durch -(CH₂)_p- verbunden sind, wobei p 6 ist, um einen Ring zu bilden und der so gebildete Ring optional durch einen bis drei Substituenten substituiert ist, die aus der aus C₁-C₃ Alkyl, Trifluormethyl, Halogen, Wasserstoff, Phenyl, -NO₂ und CN bestehenden Gruppe ausgewählt sind;

oder b) einem siebengliedrigen gesättigten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus, der bis zu zwei Heteroatome enthält, die aus der aus -O-, -NH-, -N(C₁-C₄ Alkyl)-, -N= und -S(O)_n- bestehenden Gruppe ausgewählt sind, wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist, optional substituiert durch 1 bis 3 Substituenten, die unabhängig aus der aus Wasserstoff, Hydroxyl, Halo, C₁-C₄ Alkyl, Trihalomethyl, C₁-C₄ Alkoxy, Trihalomethoxy, C₁-C₄ Acyloxy, C₁-C₄ Alkylthio, C₁-C₄ Alkylsulfinyl, C₁-C₄ Alkylsulfonyl, Hydroxy(C₁-C₄)Alkyl, Phenyl optional substituiert durch 1 bis 3 (C₁-C₄)Alkyl, -CO₂H, -CN, -CONHR¹, -NH₂, C₁-C₄ Alkylamino, C₁-C₄ Dialkylamino, -NHSO₂R¹, -NHCOR¹, -NO₂ bestehenden Gruppe ausgewählt sind;

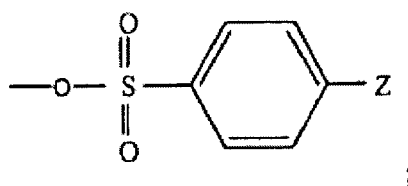
2. Verbindung nach Anspruch 1:



wobei:

R¹ und R² unabhängig aus H, C₁-C₁₂ Alkyl oder C₁-C₆ perfluoriertem Alkyl ausgewählt sind;

X Halogen, $-O-SO_2-CN_3$, $-O-SO_2-CF_3$ oder ein Anteil der folgenden Struktur ist:



Z $-NO_2$, Halogen, $-CH_3$ oder $-CF_3$ ist;

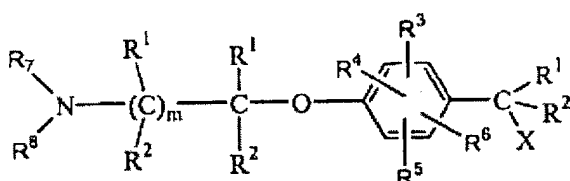
A aus $-O-$ oder $-S-$, $-SO-$ oder $-SO_2-$ ausgewählt ist;

m eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist;

Y ausgewählt ist aus:

einer aus Azepin, Diazepin, Oxazepin, Thiazepin, Oxapin und Thiepin ausgewählten Gruppe, wobei die Gruppe optional durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus der aus Wasserstoff, Hydroxyl, Halo, C_1-C_4 Alkyl, Trihalomethyl, C_1-C_4 Alkoxy, Trihalomethoxy, C_1-C_4 Acyloxy, C_1-C_4 Alkylthio, C_1-C_4 Alkylsulfinyl, C_1-C_4 Alkylsulfonyl, Hydroxy(C_1-C_4)Alkyl, Phenyl optional substituiert durch 1 bis 3 (C_1-C_4)Alkyl, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR^1$, $-NH_2$, C_1-C_4 Alkylamino, C_1-C_4 Dialkylamino, $-NHSO_2R^1$, $-NHCOR^1$, $-NO_2$ bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

3. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



wobei:

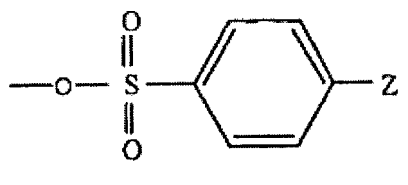
R^1 und R^2 unabhängig aus H, C_1-C_{12} Alkyl oder C_1-C_6 perfluoriertem Alkyl ausgewählt sind;

R^3 , R^4 , R^5 und R^6 unabhängig aus H, OH oder den C_1-C_4 Estern oder Alkylethern davon, Halogen, $-CN$, C_1-C_6 Alkyl oder Trifluormethyl ausgewählt sind und

m eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist;

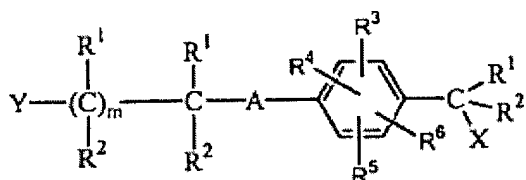
R^7 und R^8 durch $-(CH_2)_p-$ verbunden sind, wobei p 6 ist, um einen Ring zu bilden und der Ring optional durch einen bis drei Substituenten substituiert ist, die aus der aus Wasserstoff, Hydroxyl, Halogen, C_1-C_3 Alkyl, Trifluormethyl, CN und $-NO_2$ bestehenden Gruppe ausgewählt sind und

X Halogen, $-O-SO_2-CN_3$, $-O-SO_2-CF_3$ oder ein Anteil der folgenden Struktur ist:



Z aus $-NO_2$, Halogen, $-CH_3$ oder $-CF_3$ ausgewählt ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



wobei:

A aus $-S-$, $-SO-$ oder $-SO_2-$ ausgewählt ist;

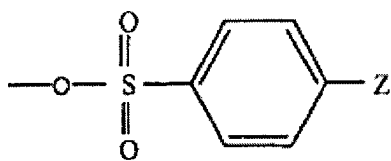
R^1 und R^2 unabhängig aus H, C_1-C_6 Alkyl oder C_1-C_6 perfluoriertem Alkyl ausgewählt sind;

R^3 , R^4 , R^5 und R^6 unabhängig aus H, OH oder den C_1-C_4 Estern oder Alkylethern davon, Halogen, $-CN$, C_1-C_6 Alkyl oder Trifluormethyl ausgewählt sind und

m eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist;

Y $-NR^7R^8$ ist, wobei R^7 und R^8 durch $-(CH_2)_p-$ verbunden sind, wobei p 6 ist, um einen Ring zu bilden und der

Ring optional durch einen bis drei Substituenten substituiert ist, die aus der aus Wasserstoff, Halogen, C₁-C₃ Alkyl, Trifluormethyl, -CN und -NO₂ bestehenden Gruppe ausgewählt sind und X Halogen, -O-SO₂-CH₃, -O-SO₂-CF₃ oder ein Anteil folgender Struktur ist:

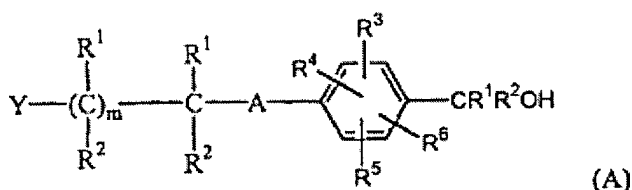


Z aus -NO₂, Halogen, -CH₃ oder -CF₃ ausgewählt ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, die (4-Chlormethylphenoxy)-Ethyl-Hexamethylenimin-1-yl Hydrochlorid ist.

6. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes einer Verbindung der Formel (I) wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4 beansprucht, das einen der folgenden Schritte umfasst:

a) Konvertieren eines Alkohols der Formel



wobei m, A, Y und R¹⁻⁶ wie in Anspruch 1 definiert sind, um eine entsprechende Verbindung der Formel (I) zu ergeben, wobei X eine Abgangsgruppe ist, durch geeignete Mittel, z. B. unter Verwendung eines Halogenisierungs-, Sulfonylisierungs- oder Acylierungsmittels, das die Abgangsgruppe X enthält; erforderlichenfalls Konvertieren der gebildeten Verbindung der Formel (I) zu einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon; oder

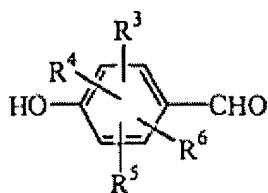
b) Oxidieren einer Verbindung der Formel (I), wobei A S ist, um eine entsprechende Verbindung der Formel (I) zu ergeben, wobei A SO oder -SO₂- ist; erforderlichenfalls Konvertieren der gebildeten Verbindung der Formel (I) zu einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon

oder

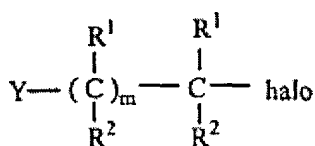
c) Konvertieren einer Verbindung der Formel (I) zu einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, wobei A O ist, das die Schritte umfasst:

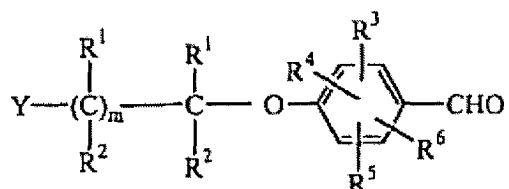
a) Alkylieren eines Hydroxybenzaldehyds der Formel:



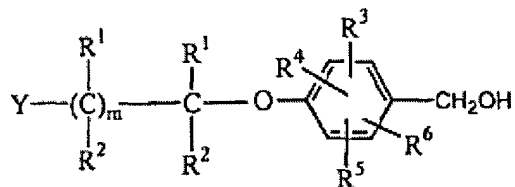
wobei R³⁻⁶ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Alkylhalid der Formel:



wobei Y, R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, m eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist und Halo aus Cl, F, Br oder I ausgewählt ist, um ein Aldehyd der folgenden Formel zu ergeben:



b) Reduzieren des Aldehydprodukts des Schritts a), um einen Alkohol mit der folgenden Formel zu liefern:

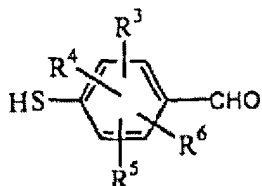


c) Konvertieren des Alkohols des Schritts b) in sein Hydrochloridsalz und

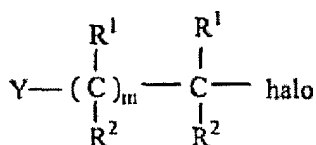
d) Konvertieren des Alkohols in der Verbindung des Schritts c) zu einer Abgangsgruppe.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A S ist und das Verfahren folgende Schritte umfasst:

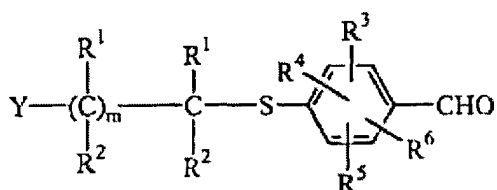
a) Alkylieren einer Verbindung der folgenden Formel:



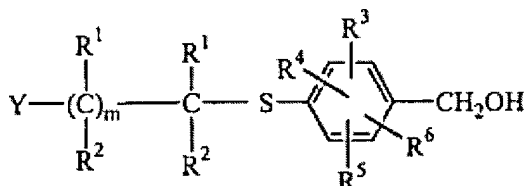
wobei R^{3-6} wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Alkylierungsmittel der Formel:



wobei Y, R^1 , R^2 und m wie in Anspruch 1 definiert sind, Halo Cl, F, Br oder I sein kann, um ein Aldehyd der folgenden Formel zu produzieren:



b) Reduzieren des Aldehyds, wie mit Natriumborhydrid zu einem Alkohol der Formel:



c) Behandlung des Alkohols des Schritts b) mit gasförmiger HCl, um sein Hydrochlorid zu erzeugen und

d) Konvertieren des Alkoholhydrochloridprodukts des Schritts c) zu einer Abgangsgruppe.

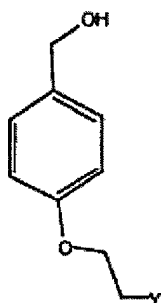
9. Verfahren nach Anspruch 8, das ferner den Schritt der kontrollierten Oxidation des Schwefels in dem Alkoholhydrochlorid des Schritts d) zum Sulfoxid oder Sulfon umfasst.

10. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 6 bis 9, wobei der Alkohol durch Behandlung mit Methan-

sulfonylchlorid, Toluensulfonylchlorid oder Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin oder Triethylamin zu einer Abgangsgruppe konvertiert wird.

11. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 6 bis 10, wobei Halo Cl, m 1 ist.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel:



wobei Y einen siebengliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten heterocyclischen Ring darstellt, der ein Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome enthält, wobei der heterocyclische Ring an die Ethoxybrücke an einem Stickstoffatom in dem Ring gebunden und optional durch 1 bis 3 Gruppen substituiert ist, die aus C_1 - C_6 Alkyl, C_1 - C_6 Alkoxy, C_1 - C_6 Thioalkyl, $-CF_3$ oder $-NO_2$ ausgewählt sind; wobei das Verfahren die Reaktion in einem alkalinen Medium von 4-Hydroxybenzylalkohol mit einem Salz einer Verbindung der folgenden Formel umfasst:



wobei Y wie oben definiert ist.

13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei das alkaline Medium mit einem pH-Wert von 9 oder darüber aufrechterhalten wird.

14. Verwendung einer Verbindung wie in Anspruch 5 beansprucht in einem Verfahren zur Herstellung von 1-[4-(2-Azepan-1-yl-Ethoxy)-Benzyl]-2-(4-Hydroxyphenyl)-3-Methyl-1H-Indol-5-ol Hydrochlorid, das die Reaktion einer Verbindung nach Anspruch 5 mit 3-Methyl-2-(4-Benzyloxy)Phenyl-5-Benzyloxyindol in Gegenwart einer Base gefolgt von Entschützung umfasst, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen