



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	102000900886310
Data Deposito	03/11/2000
Data Pubblicazione	03/05/2002

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

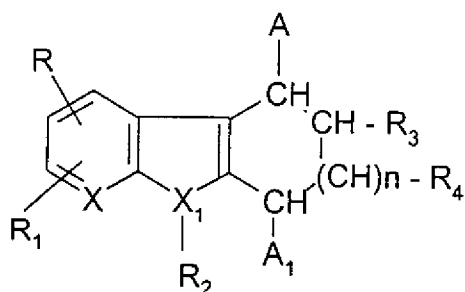
Titolo

DERIVATI TRICICLICI DELL'INDOLO AD ATTIVITA' ANTIANGIOGENICA.

RM 2000 A 000570

La presente invenzione si riferisce a composti aventi struttura tricyclica del tipo tetraidrociclopent[b]indolo (1), tetraidrocarbazolo (2), e esaidrociclopt[b]indolo (3), procedimenti per la loro preparazione, il loro uso come medicinali, in particolare quali
5 principi attivi per la preparazione di medicinali ad attività antiangiogenica e/o antitumorale, e composizioni farmaceutiche che li comprendono.

Detti composti hanno la seguente formula (I):



dove:

10 X = CH, N

X₁ = O, S, N, CH

R e R₁, uguali o diversi tra loro, sono scelti nel gruppo costituito da :

-H, ossidrile, OR₅ in cui R₅ può essere alchile C₁-C₄ o benzile,
15 nel caso di due gruppi OR₅ vicinali R₅ è metilene; oppure R e R₁ possono indipendentemente essere nitro; ammino eventualmente mono- o disostituito con alchile C₁-C₄;carbossi; alcossi(C₁-C₄)carbonile;

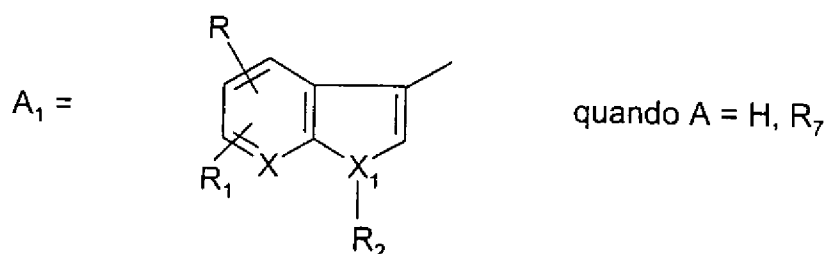
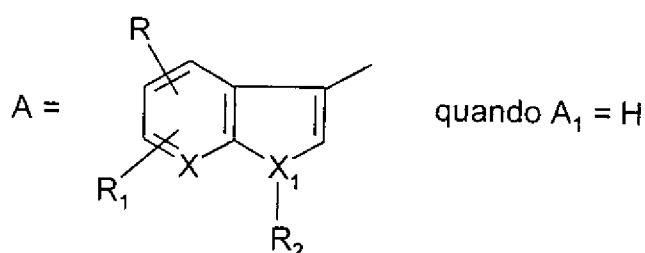
R e R₁ insieme possono formare un ciclo a 5 o 6 termini
20 alifatico o aromatico;

quando $X_1 = N, CH$, allora

R_2 è scelto nel gruppo costituito da $-H$, fenile, benzile, alchile C_1-C_6 lineare o ramificato;

n = è un numero intero compreso fra 0 e 4;

- 5 R_3 , uguale o diverso da R_4 , può essere: $-H$, $-OH$, $-OR_6$, in cui R_6 è alchile lineare o ramificato C_1-C_4 , o nel caso in cui $R_3 = R_4 = OR_6$ vicinali, R_6 è isopropilidene



- R_7 = alchile lineare o ramificato C_1-C_4 eventualmente sostituito da uno o due gruppi OH , OR_6 , nel caso di 2 gruppi OR_6 vicinali, R_6 è isopropilidene; oppure R_7 è formile (CHO), ossima ($CH=NOH$).
- 10

L'invenzione include anche tutti i possibili isomeri, stereoisomeri e loro miscele, metaboliti e precursori metabolici o bio-precursori (cosiddetti pro-drug) della formula generale.

Sfondo dell'invenzione

Angiogenesi tumorale

La prima molecola ad attività antiangiogenica fu scoperta nelle cartilagini da Henry Brem e Judath Folkman nel 1975. Questa scoperta fece ipotizzare agli autori la possibilità di poter intervenire nel controllo di processi patologici quali lo sviluppo di un tumore e la sua metastatizzazione, l'infiammazione di articolazioni in forma acuta e cronica, la retinopatia diabetica, ecc, mediante inibitori selettivi della neovascolarizzazione.

Attualmente sono oltre 30 le molecole ad attività antitumorali con meccanismo antiangiogenico, presenti nelle prove cliniche (Fase I-III) e quasi altrettante sono le industrie o le istituzioni coinvolte. Questo numero è destinato ad aumentare visto l'interesse ormai diffuso nella comunità scientifica internazionale di potenziare gli sforzi nell'approccio antiangiogenico.

La terapia antiangiogenica presenta numerosi vantaggi rispetto alla chemioterapia standard tradizionale (Cancer Research 1998, 58, 1408-16):

a) specificità: ha come bersaglio un processo, la neovascolarizzazione tumorale;

b) biodisponibilità: ha come bersaglio le cellule endoteliali, facilmente raggiungibili senza i problemi della chemioterapia tradizionale che agisce direttamente sulle cellule tumorali;

c) chemioresistenza: questo è forse il più importante vantaggio di questa terapia; infatti, essendo le cellule endoteliali, a

differenza di quelle tumorali, geneticamente stabili, difficilmente si registrano fenomeni di resistenza al farmaco;

d) metastatizzazione: il blocco della neovascolarizzazione limita la propagazione delle cellule tumorali in altre parti del corpo
5 mediante il torrente circolatorio;

e) apoptosi: il blocco della rete vascolare nel tumore fa diminuire l'apporto di ossigeno e di sostanze nutrienti alle cellule tumorali, in queste condizioni si favorisce l'apoptosi;

f) ridotta tossicità sistemica: effetti tossici, quali
10 mielosoppressione, effetti gastrointestinali e temporanea perdita dei capelli, quasi sempre presenti con la chemioterapia tradizionale, non si osservano con una terapia antiangiogenica.

Composti ad attività citotossica

All'inizio del 3° millennio il cancro rappresenta ancora una
15 sfida per la comunità scientifica internazionale. Gli sforzi nell'individuare approcci terapeutici più selettivi e meno invasivi ormai si impongono nella cultura recente. Nella chemioterapia tumorale uno degli approcci finalizzati a questo obiettivo è l'associazione di più chemioterapici o di chemioterapici e
20 antiangiogenici, in modo da ridurre gli effetti collaterali a parità di efficacia terapeutica.

Un altro auspicabile approccio è l'individuazione di molecole dotate di differenti meccanismi di azione che agiscano in sinergismo fra loro: è il caso di composti citotossici dotati di proprietà
25 antiangiogenica.

I composti oggetto della presente invenzione si caratterizzano per essere dotati in varia misura, delle due proprietà: citotossici e antiangiogenici.

Composti a struttura cicloalcanindolo come potenziali farmaci

5 Da circa 30 anni vengono sintetizzati e studiati composti a struttura ciclo-alcan-indolo per sfruttarne le eventuali potenzialità terapeutiche.

Il requisito base di questi composti - l'indolo sostituito in posizione 3 - li accomuna a prodotti naturali come la melatonina o il
10 triptofano.

Negli anni '70 cicloalcanindoli venivano studiati per le loro proprietà antiinfiammatorie (J.Med.Chem. 1976, 19(6):787-92) o per le loro proprietà antidepressive (J.Med.Chem. 1976, 19(6):792-7).

A questi studi sono seguiti altri (su alcuni amino-
15 tetraidrocarbazoli) per valutarne gli effetti sul SNC (J.Med.Chem. 1977, 20(4):487-92) in quanto a struttura triptamino-simili.

Negli anni '80 alcuni derivati a struttura tetraidrocarbazolica rivelano delle proprietà antibatteriche: in coltura inibiscono la crescita del Tripanosoma cruzi (Rev. Argent. Microbiol. 1987,
20 19(3):121-4).

Negli anni '90 composti a struttura cicloalcanindolica vengono studiati come potenziali analgesici (Xenobiotica 1989, 19(9):991-1002), con effetti sui recettori serotoninici (J.Med.Chem. 1993, 36(13): 1918-9) e sui recettori melatoninici (Eur. J.Pharmacol. 1995,
25 287(3):239-43).

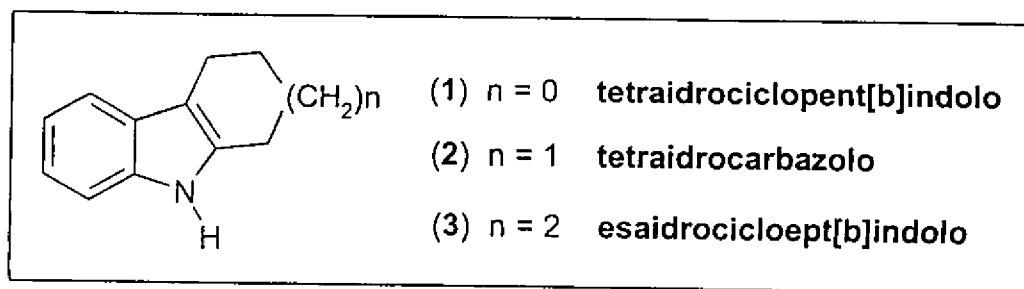
Negli ultimi anni derivati tetraidrocarbazoli vengono studiati per le loro proprietà antiproliferative (Farmaco 1998, 53(6):431-7), in particolare l'N-piridinium derivato potrebbe agire con un meccanismo che coinvolge l'inibizione della Topoisomerasi II.

5 Altri derivati inibiscono selettivamente le COX-2 e solo limitatamente le COX-1. Questi sono risultati utili nel trattamento delle patologie artritiche, nell'Alzheimer e nel cancro del colonretto.

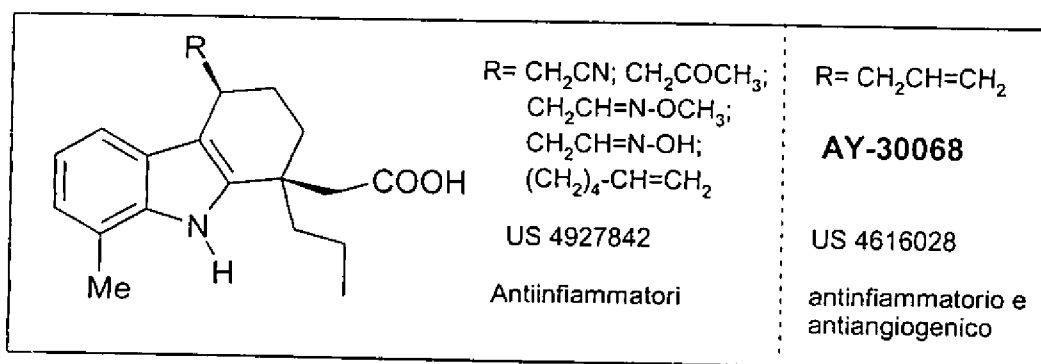
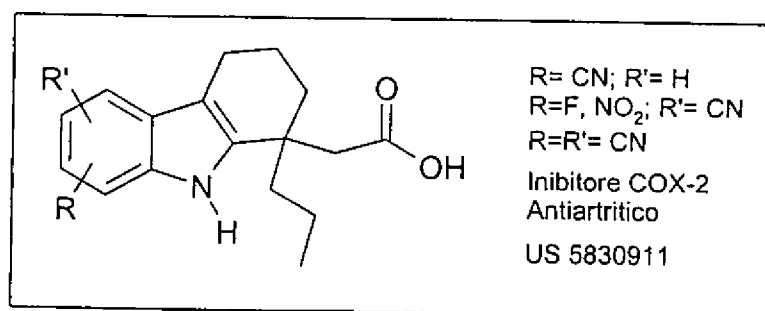
Derivati dell'acido cicloept[b]indol alcanoico sono stati oggetto di brevetto come antagonisti dei leucotrieni (Merck Frosst Canada;
10 US5017593).

Derivati N-imidazolil del tetraidrocarbazolo e del cicloept[b]indoli sono rivendicati come antagonisti dei tromboxani (TXA-2), utili nel trattamento dei disordini cardiovascolari (infarto del miocardio e angina), cerebrovascolari (stroke, attacchi transitori
15 di ischemia, emicranie), vascolari periferici (microangiopatie), renali (sclerosi glomerulare, lupus nefritico, nefropatie diabetiche), respiratori (broncocostrizione e asma) e aterosclerotici (Pharmacia; EP 0496237B1).

Composti a struttura tetraidrociclopent[b]indolo (1),
20 tetraidrocarbazolo (2), e esaidrocicloept[b]indolo (3) sono stati sintetizzati per lo studio sul recettore melatoninico (J.Med.Chem. 1998, 41, 451-67).



Composti tetraidrocarbazolo, ad attività antinfiammatoria, sono oggetto di brevetti della American Home Product Corp.(US 5830911; US 4927842; US 4616028)



5 Riassunto dell'invenzione

È stato trovato che i composti di formula (I) sopra descritta, caratterizzati dalla presenza di due basi aromatiche (indolo o suo derivato), dove la prima è condensata ad un ciclo saturo in posizione 2-3, tipo tetraidrocarbazolo, e la seconda base aromatica, legata in
10 posizione 3, è presente come sostituyente in posizione benzilica

dell'anello saturo sono inaspettatamente risultati dotati di proprietà citotossiche e proprietà antiangiogeniche.

Pertanto, sono un primo oggetto della presente invenzione composti della formula (I) sopra riportata, unitamente ai loro sali farmaceuticamente accettabili, i loro isomeri, stereoisomeri e loro miscele, metaboliti e precursori metabolici o bio-precursori (cosiddetti pro-drug) della formula generale.

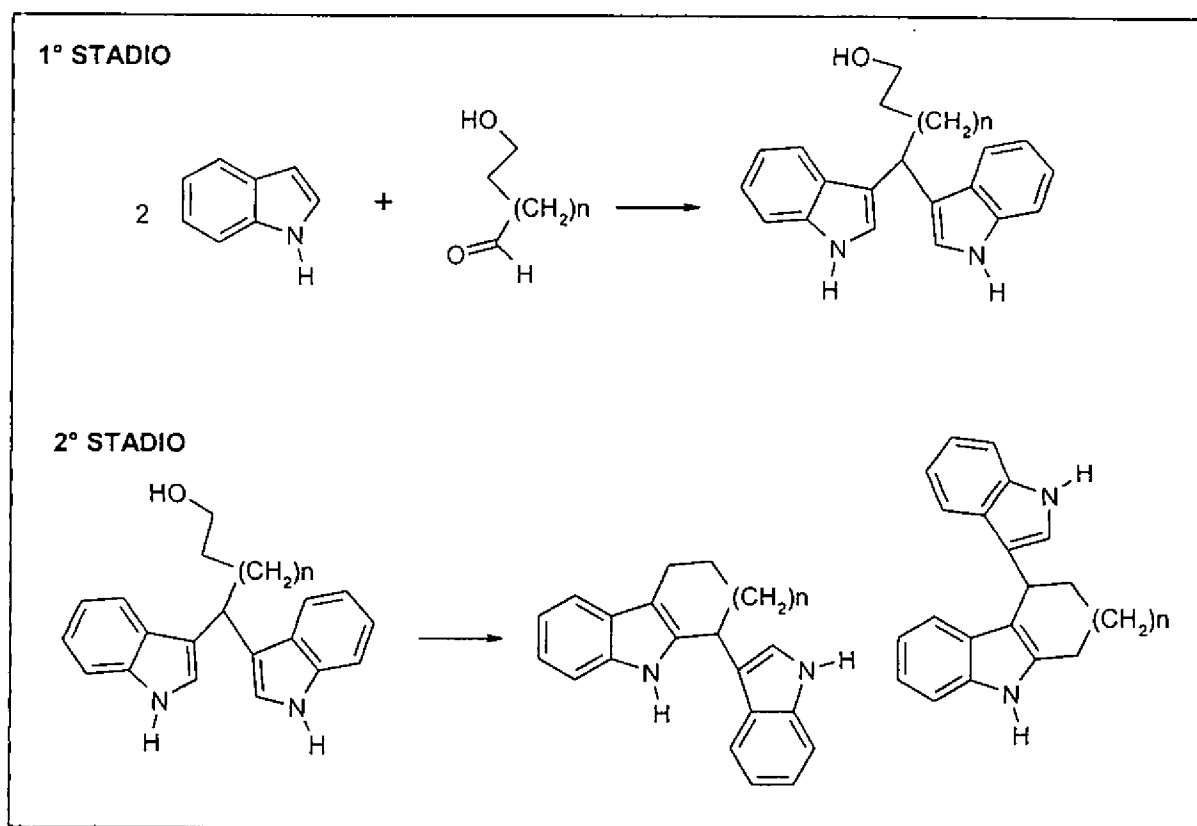
Data l'attività farmacologica dei composti di formula (I), è un altro oggetto della presente invenzione detti composti come medicinali, il loro utilizzo per la preparazione di medicinali ad attività antiangiogenica e/o antitumorale, come pure le composizioni farmaceutiche che li comprendono.

I procedimenti per la preparazione dei composti di formula (I) sono un ulteriore oggetto della presente invenzione.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

La sintesi dei prodotti ciclizzati consta di 2 stadi: il 1° stadio consiste nella condensazione, in posizione geminale, di un'idrossi-aldeide con 2 basi aromatiche; nel 2° stadio si procede alla reazione di ciclizzazione con il DAST (Diethyl Amino Sulfur Trifluoride). Questa sequenza sintetica, sebbene con delle eccezioni, può rappresentare l'iter sintetico seguito nella preparazione di tutti i derivati qui descritti. Per semplicità di esposizione, viene illustrato il caso di composti di formula (I) dove X è CH, X₁ è NH, R₃ e R₄ sono idrogeno. È del tutto evidente che l'esperto del settore potrà preparare tutti i composti di formula (I), ricorrendo ai materiali di

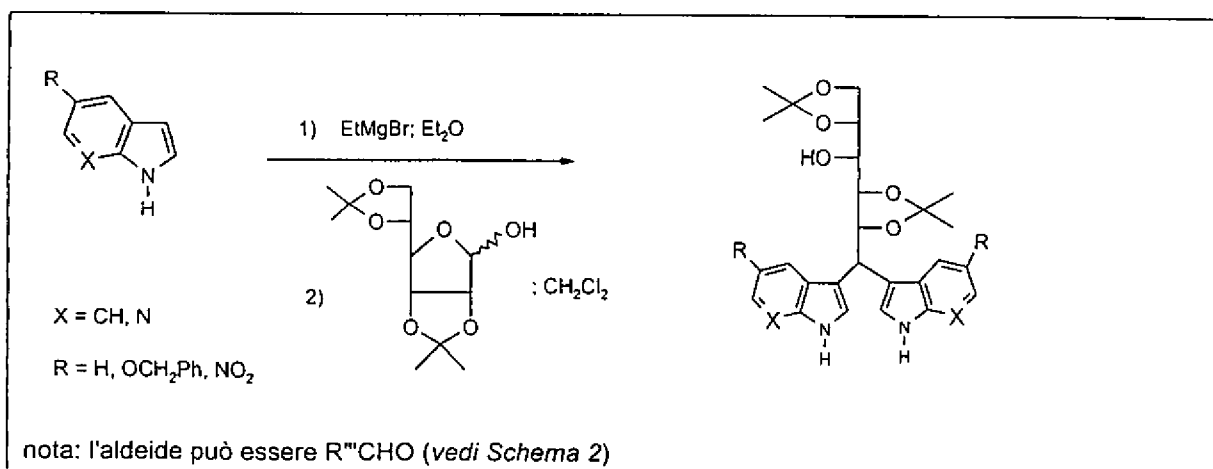
partenza opportuni e adottando adeguati reattivi, semplicemente ricorrendo alla propria conoscenza generale, o con l'aiuto della normale manualistica.



- 5 Come può facilmente apprezzare l'esperto del settore, il primo stadio di sintesi prevede la preparazione di intermedi di struttura bisindolica.

La loro preparazione può essere condotta con diversi metodi.

METODO A: Sintesi derivati con mannofuranosio

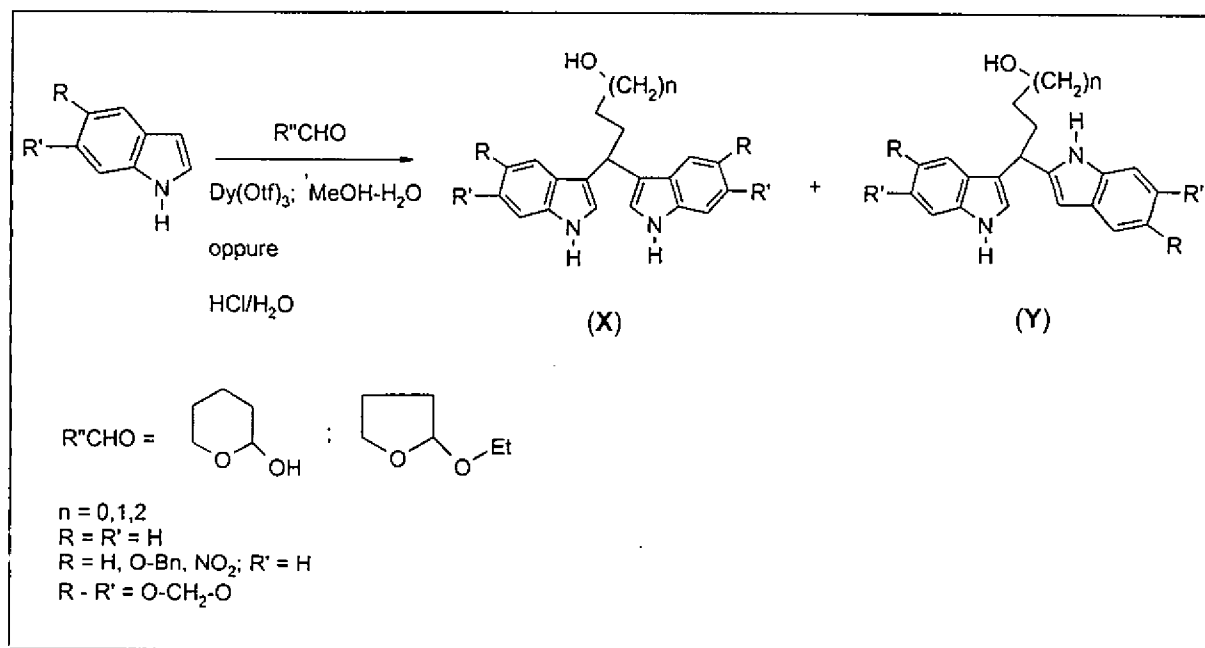


Schema (1)

Reazione (Tetrahedron Asymmetry, 1997, 8(17), 2905-12):
L'indolo o suo derivato (1 mmol) viene solubilizzato in Et₂O anidro (50ml). Si aggiunge lentamente una soluzione di
5 etilbromomagnesiaco/etere (3M) (0,33ml; 1mmol). Si lascia sotto agitazione, in condizioni anidre, per qualche minuto: si forma il sale magnesiaco derivato. Si evapora l'etere. Il residuo bianco ottenuto viene solubilizzato in CH₂Cl₂ anidro. Si lascia a temperatura ambiente/reflux per 12-36h.

10 Work-up: si riprende la soluzione con NaHCO₃ soluzione satura/NH₄Cl 10%. Si separa la fase organica che viene anidrificata su Na₂SO₄ ed evaporata. Il prodotto desiderato viene purificato su cromatografia flash (esano/acetone).

METODO B: Sintesi derivati con idrossialdeide

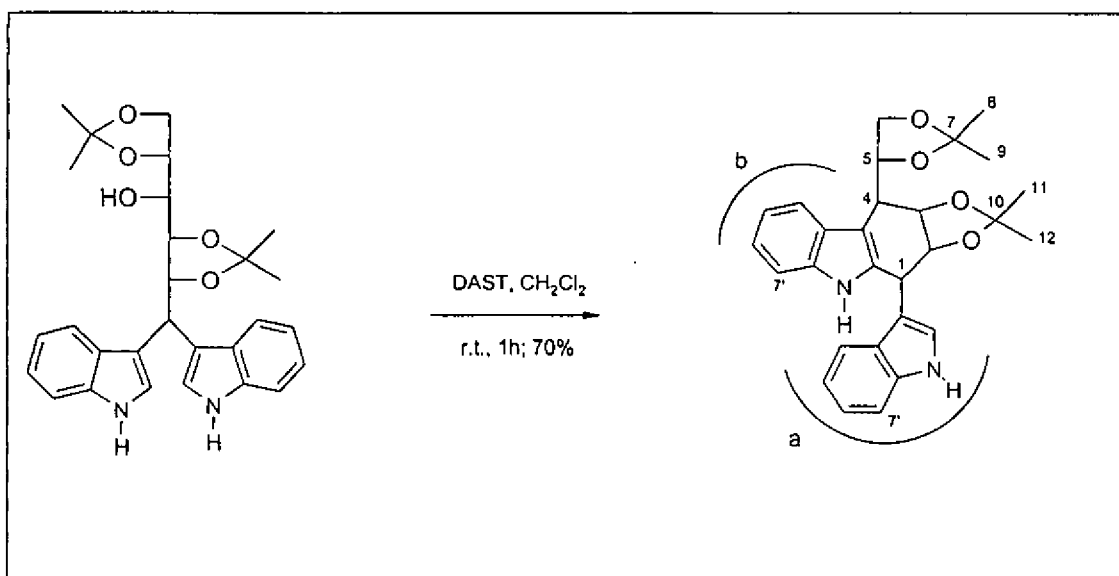


Schema (2)

Reazione: Si solubilizza l'indolo o suo derivato (2mmol) insieme all'aldeide (5-idrossi-pentanal o 2-etossitetraidrofurano) (1mmol), in 15ml di MeOH/ H₂O (2/1). Infine si aggiunge il Dysprosio triflato e si lascia a reagire a t.a/80°C per 6-36h.

Work-up: La reazione viene ripresa con NaHCO₃ 10%, estratto con CH₂Cl₂. Gli estratti, dopo essere stati anidrificati su Na₂SO₄, vengono evaporati. Il residuo grezzo viene caricato su HPLC-preparativa, dove si isolano i due regioisomeri (X) e (Y).

METODO C: Reazione di ciclizzazione su derivati con mannofuranosio



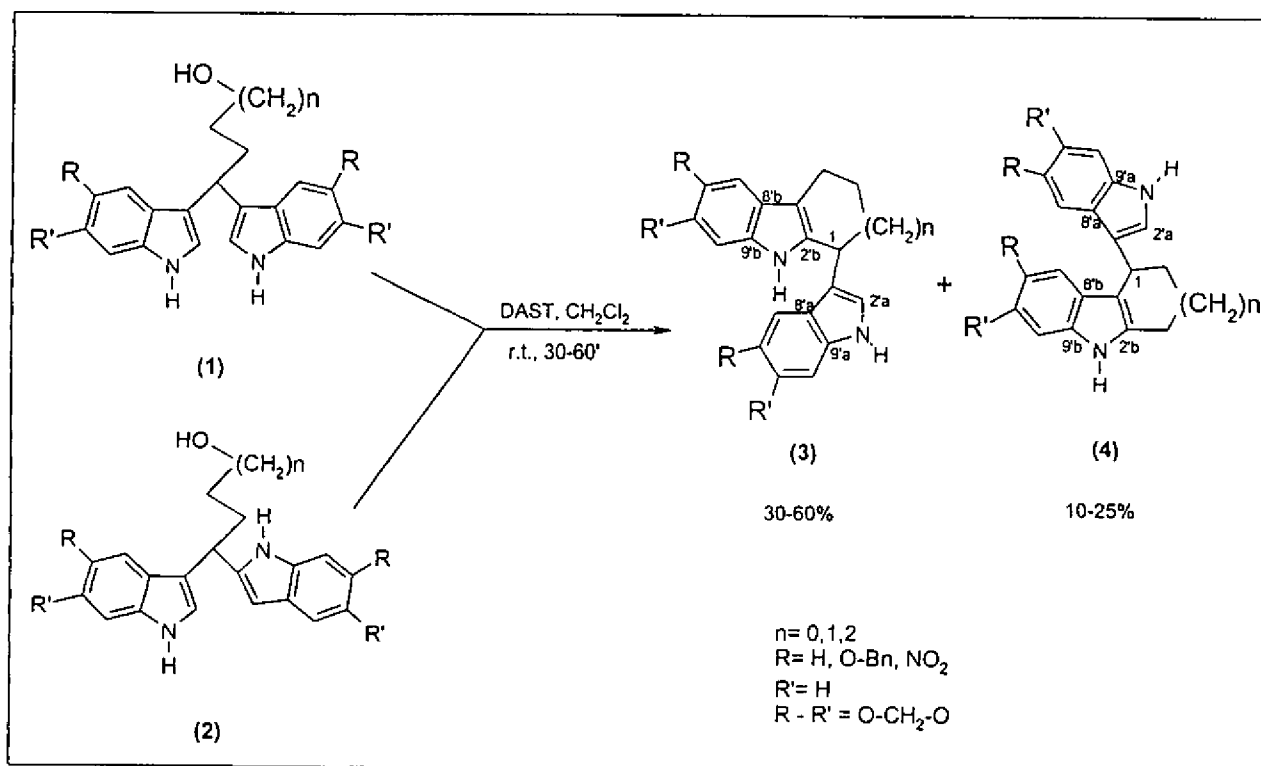
Schema (3)

Reazione: Si solubilizza il derivato bis-indolo (476mg; 1mmol) in CH_2Cl_2 (80ml). Alla soluzione si aggiunge, a temp.amb. il DAST (400 μl ; 3mmol). La reazione è molto rapida.

5 Work-up: dopo 60'. Si aggiunge NaHCO_3 10%, si estrae con CH_2Cl_2 . Gli estratti organici vengono anidrificati su Na_2SO_4 ed evaporati. I prodotti di reazione presenti in questo grezzo di reazione vengono isolati mediante TLC-preparativa o meglio mediante HPLC-preparativa RP-18.

10 METODO D: Reazione di ciclizzazione su derivati con idrossialdeide

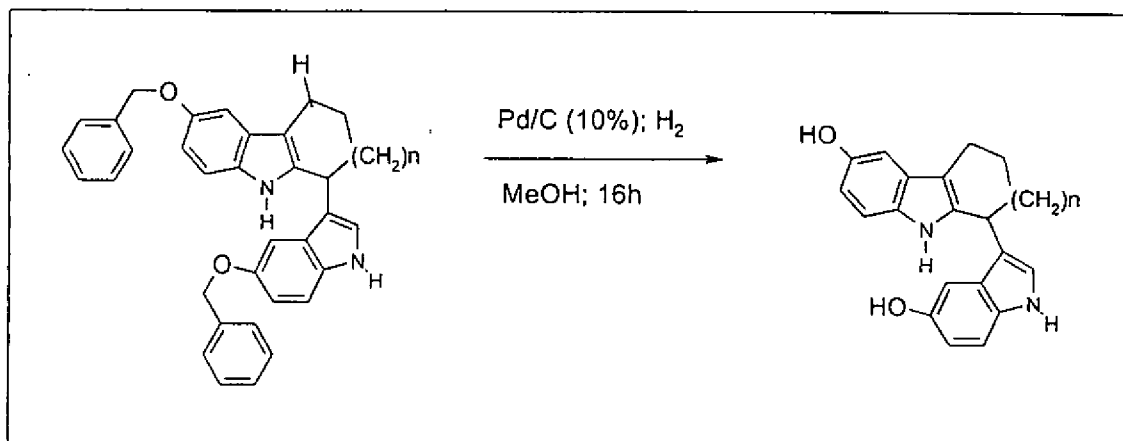
Schema (4)



Reazione: si solubilizza il derivato simmetrico (1) o asimmetrico (2) (1mmol) in CH_2Cl_2 (20ml). Alla soluzione si aggiunge, a 0°C - temperatura ambiente il DAST (200 μl ; 1,5mmol). La reazione è molto rapida. Già dopo 15'-20' il prodotto di partenza ha reagito quasi
5 completamente.

Work-up: dopo 30'. Si aggiunge NaHCO_3 10%, si estrae con CH_2Cl_2 . Gli estratti organici vengono anidrificati su Na_2SO_4 ed evaporati. I prodotti di reazione presenti in questo grezzo di reazione vengono isolati mediante TLC-preparativa o meglio mediante HPLC-
10 preparativa RP-18. A prescindere dal prodotto di partenza, simmetrico o asimmetrico, si formano sia il derivato con il secondo residuo indolico verso il basso (3) - con una resa che oscilla fra il 30-60% - che il derivato con il residuo indolico verso l'alto (4): quest'ultimo è presente dal 10 al 25% rispetto all'altro.

METODO E: Reazione di debenzilazione



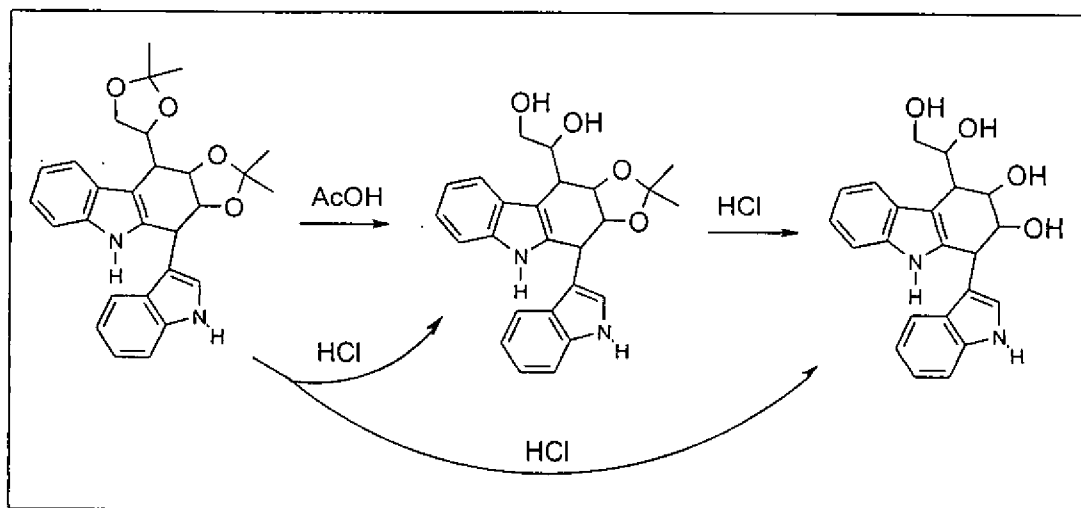
Schema (5)

Reazione: si solubilizza il prodotto benzilato (1mmol) in CH_3OH (50ml). Alla soluzione si aggiunge, a temperatura ambiente, il catalizzatore (Pd/C 10%; 30mg). Si lascia all'idrogenatore (60 psi).
5 Dopo 16 h il prodotto di partenza ha reagito completamente.

Work-up: Si filtra il catalizzatore. La fase organica viene evaporata. Il prodotto deprotetto viene purificato mediante cromatografia flash. La resa di questo stadio è dell'85%.

10

METODO F: Reazione di deprotezione



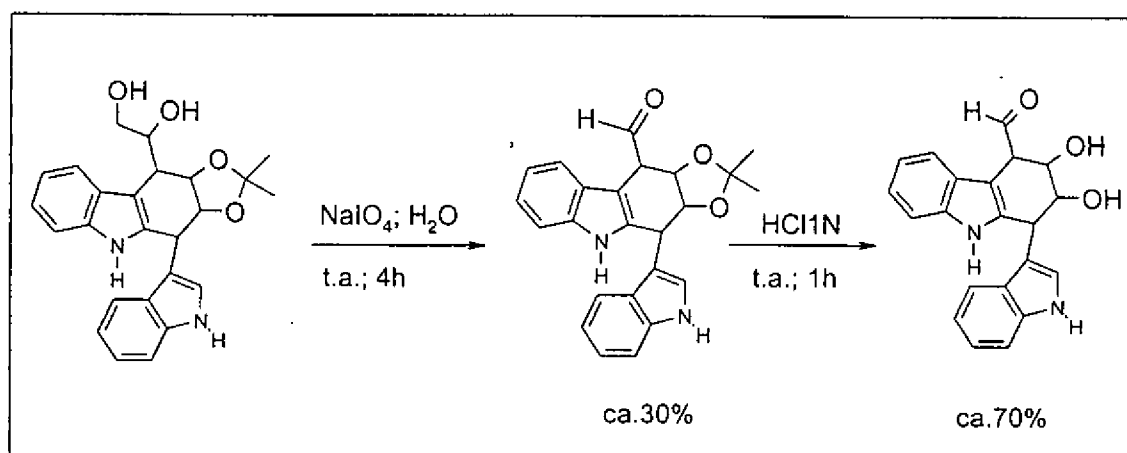
Schema (6)

Reazione: si solubilizza il prodotto protetto (1mmol) in THF (50ml). Alla soluzione si aggiunge l'HCl 1N. Si lascia per 1h a temperatura ambiente o scaldando a 40°C. Dopo 1 h il prodotto di partenza ha reagito completamente. Si è formato come prodotto principale il prodotto completamente deprotetto.

Se si desidera il prodotto deprotetto solo nel residuo esociclico, la deprotezione si può ottenere per idrolisi acida a bassa temperatura (es. HCl 1N a bassa temperatura, per 30'-60').

Work-up: Si riprende con una soluzione di NaHCO₃ soluzione satura. Si evapora il THF, quindi si estrae il prodotto con AcOEt. La fase organica viene evaporata. Il prodotto deprotetto viene purificato mediante cromatografia flash. La resa di questo stadio è dell'85%.

METODO G: Reazione di ossidazione



Schema (7)

Reazione: L'aldeide (1 mmol) viene solubilizzato in 20cc di MeOH. Alla soluzione si aggiunge NaIO₄ (1 mmol) solubilizzato in 2cc H₂O. Si lascia a temperatura ambiente per 4h.

5 Work-up: si aggiunge una soluzione acquosa di Na₂S₂O₃. Si evapora il solvente organico, si estrae con AcOEt.

2° Stadio: l'intermedio protetto può essere deprotetto come descritto nello schema 6.

I composti secondo la presente invenzione sono dotati di
10 attività antiangiogenica e pertanto sono utili per la preparazione di
medicamenti per il trattamento di patologie derivanti da una alterata
angiogenesi. In un aspetto particolare e preferito della presente
invenzione, il medicamento sarà utile per il trattamento di tumori,
comprese le forme metastatiche.

15 Farmacologia

Per l'attività antiangiogenica è stato effettuato il saggio di chemiotassi utilizzando la camera di Boyden (Werner F., Goodwin R.H. and Leonard E.J., Journal of Immunological Methods 1980; 33,

239-247), usando colture di cellule endoteliali bovine sia dell'aorta (BAEC) che della midollare del surrene (BMEC). I saggi vengono effettuati all'IC₀ (massima concentrazione non citotossica) e i risultati espressi come % di inibizione della migrazione attraverso un
5 filtro poroso in risposta ad uno stimolo chemotattico (siero bovino 1% in terreno di coltura DMEM). Questo dato è stato ottenuto mediante la conta diretta delle cellule al microscopio ottico, e la percentuale di migrazione è stata calcolata secondo la formula: $(T - C/C) \times 100$, dove T = n° medio cellule migrate nel campione e C = n°
10 medio delle cellule migrate nel controllo. Il controllo è costituito dalle cellule migrate verso il siero, non trattate con le molecole in studio, inserito in ogni esperimento di chemiotassi. I dati si riferiscono alle letture di 5 campi microscopici/pozzetto in 4 pozzetti di chemiotassi indipendenti per singolo campione.

15 Per l'attività citotossica sono stati utilizzati test di screening sulla proliferazione, con differenti linee tumorali, quali MCF-7 (carcinoma mammario umano), LoVo (carcinoma del colon umano), MES-SA (sarcoma uterino umano), K-562 (leucemia mieloide cronica umana), ecc.

20 Il test utilizzato è quello della sulforodamina B, in uso per lo screening di prodotti antitumorali presso il National Cancer Institute (Skehan, 1990). Le molecole a concentrazioni scalari, in un intervallo compreso tra 500 μ M e 0.97 μ M, sono state incubate in parallelo con diverse linee cellulari umane per 24 ore. Dopo aver rimosso i
25 prodotti, la sopravvivenza cellulare è stata esaminata dopo altre 48

ore con il test dell'NCI. La capacità antiproliferativa dei composti è stata quantizzata in termini di $IC_{50} \pm SD$ (concentrazione della molecola che inibisce il 50% della sopravvivenza cellulare) elaborata con un programma di fitting di curve (De Lean et al., 1978).

5 L'analisi del ciclo cellulare e dell'apoptosi su una linea tumorale è stato eseguito incubando i prodotti per 24 ore ad una concentrazione pari a circa il valore di IC_{50} con le cellule MCF-7. Le molecole sono state rimosse ed a tempi diversi (0, 24, 48 ore) sono stati esaminati il ciclo cellulare e l'apoptosi. Le cellule sono state
10 colorate con ioduro di propidio e sono state analizzate con un citofluorimetro (FACS) (cell sorter attivato a fluorescenza-Beckman Dickinson) mediante un laser a ioni di argon regolato a 488 nm per l'eccitazione. Per valutare la percentuale delle cellule nelle varie fasi del ciclo, sono stati analizzati istogrammi lineari di DNA con un
15 programma "Cell fit" distribuito dalla ditta dell'apparecchio. Per l'analisi dell'apoptosi è stata inserita una regione al di sotto del picco G_0/G_1 della popolazione di controllo ed i dati sono stati analizzati con un "software" fornito dalla stessa ditta (Lysis II-C32).

La citotossicità delle molecole su linee tumorali resistenti ed
20 attività chemiosensibilizzante è stata effettuata su diverse linee tumorali che sovraesprimono la glicoproteina P e sono resistenti alla doxorubicina (100 volte) e cross-resistenti a daunorubicina, actinomicina D, mitoxantrone, vincristina, vinblastina, taxol, colchicina, etoposide. La citotossicità dei prodotti è stata esaminata
25 con lo stesso test adoperato per le cellule tumorali sensibili.

Successivamente, i prodotti sono stati saggiati ad una concentrazione inferiore o uguale a quella che inibisce il 10% della sopravvivenza cellulare. A tale concentrazione, le molecole sono state testate in parallelo in assenza ed in presenza di doxorubicina. I
5 valori di IC₅₀ calcolati sono stati rapportati per conoscere il grado di potenziamento dell'attività citotossica della doxorubicina indotto dal prodotto (MDR ratio). (De Lean et al. (1978) A. J. Physiol. 235, E97-102); (Skehan et al. (1990) J. Natl. Cancer Inst. 82, 1107-1112).

ATTIVITA' ANTIPROLIFERATIVA SU CELLULE SENSIBILI

10

Serie	ST	IC ₅₀ +/- SD (µM)		
		MCF-7	Mes-Sa	LoVo
Tetraidro carbazolici	ST1372	21,1+/-0,3	31,2+/-3,6	21,7+/-4,3
"	ST1728	22+/-2,8		22,8+/-2,9
"	T1729	35+/-6,1		50,5+/-4,8
"	ST1751			51+/-2
"	ST1777	0,96+/-0,19		0,64+/-0,003
Esaidro ciclopt[b]indolo	ST1381	28,5+/-1,8	27,8+/-0,02	22,5+/-2,6
"	ST1621	22,5+/-1,3	18,9+/-3,1	34,8+/-4,3
"	ST1749			
"	ST1765	11,5+/-1,1		10,5+/-0,07
"	ST1778	28,5+/-1,4		54,5+/-7,4
"	ST1783	27+/-4		29+/-0,06

ATTIVITA' ANTIPROLIFERATIVA SU CELLULE RESISTENTI

Serie	ST	IC ₅₀ +/- SD (μM)		
		MCF-7/DX	Mes- Sa/DX	LoVo/DX
Tetraidro carbazolici	ST1372	26,9+/-1,6	30,9+/-0,9	26,3+/-3,7
"	ST1728			
"	ST1729			
"	ST1751	58,6+/-9		
"	ST1777			
Esaidro ciclopt[b]indolo	ST1381	28,4+/-3	24,4+/-5,6	25,2+/-4,2
"	ST1621	68,3+/-4,6	46,9+/-6	23,8+/-3,7
"	ST1749			
"	ST1765	24,8+/-3,8		17,03+/-0,91
"	ST1778	71+/-0,4		65,1+/-8,1
"	ST1783	39+/-0.03		

CICLO CELLULARE E APOPTOSI SU MCF-7

	G0/G1 (%)	S(%)	G2+M (%)	Apoptosi 48h (%)
ST1372	C=43,7 40µM=57,8 20µM=54,4	C=47,6 40µM=36,8 20µM=34,2	C=8,6 40µM=5,4 20µM=11,4	C =3,3 40µM=16
ST1381	C=43,8 30µM=57,7	C=47,6 30µM=32,2	C=8,6 30µM=10,1	C=3,3 30µM=3,3

ST1372: Incrementa e blocca in G0/G1 del 32% a 40 µM e del
5 23% a 20 µM. A concentrazione di 11 µM incrementano l'attività
della Doxorubicina di 3,5 volte sia su MCF-7/Dx che su LoVo/Dx.

ST1381: Incrementa e blocca in G0/G1 del 32% a 30 µM. Non
citotossica sulle cellule endoteliali (IC>100 µM); attiva nella
chemiotassi. MDR-indipendente.

10

CITOTOSSICITA' E CHEMIOTASSI SU BMEC

Serie	ST	BMEC		
		IC ₅₀ (µM)	IC ₀ (µM)	% inibizione migrazione a IC ₀ /D.S.
Esaidro Cicloept[b]indolo	ST1381	>100	30	-61,7+/-6,3
"	ST1621	10	0,1	-43+/-4
"	ST1749	> 200	100	-40+/-3
"	ST1778	50	25	-64,3+/-22
"	ST1783	60	10	-46

Sono oggetto della presente invenzione composizioni farmaceutiche comprendenti come principio attivo almeno un composto di formula (I), da solo o in associazione con uno o più composti di formula (I), oppure, detto composto o detti composti di formula (I) in associazione con altri principi attivi utili nel trattamento delle patologie indicate nella presente invenzione, anche in forme di dosaggio separate o in forme adatte a terapie combinate. Il principio attivo secondo la presente invenzione sarà in miscela con opportuni veicoli e/o eccipienti di comune uso in tecnica farmaceutica, come ad esempio descritto in "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", ultima edizione. Le composizioni secondo la presente invenzione conterranno una quantità terapeuticamente efficace del principio attivo. I dosaggi saranno determinati dall'esperto del settore, ad esempio il clinico o il medico curante a seconda del tipo di patologia da trattare e le condizioni del paziente, oppure in concomitanza con la somministrazione di altri principi attivi.

Esempi di composizioni farmaceutiche sono quelle che permettono la somministrazione per via orale o parenterale, per via endovenosa, intramuscolare, sottocutanea, transdermica. Composizioni farmaceutiche adatte allo scopo sono compresse, capsule, rigide o molli, polveri, soluzioni, sospensioni, sciroppi, forme solide per preparazioni liquide estemporanee. Composizioni per somministrazione parenterale sono ad esempio tutte le forme iniettabili per intramuscolo, endovena, sottocute, sotto forma di ./.

soluzioni, sospensioni, emulsioni. Vanno anche menzionate le formulazioni liposomiali. Sono anche comprese le forme a cessione controllata del principio attivo, sia come somministrazione orale, compresse rivestite con opportuni strati, polveri microincapsulate, complessi con ciclodestrine, forme deposito, ad esempio sottocute, come iniezioni deposito o impianti.

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione. Le sigle ST, seguite da un numero identificano i composti degli esempi riportati nei saggi farmacologici.

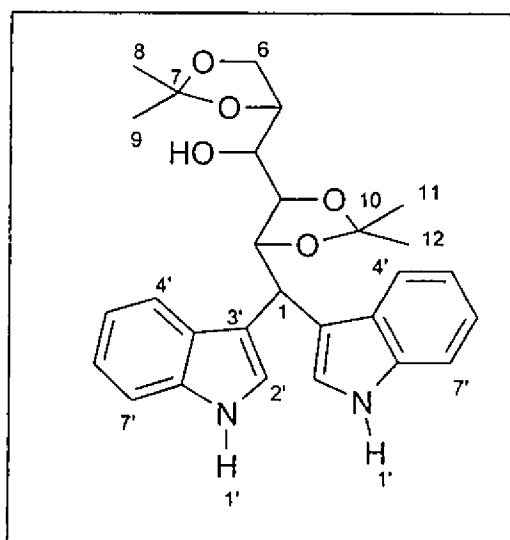
10

COMPOSTO	METODO SINTETICO	NOTE
ST1339	A	Bis-indolo via magnesiaco
ST1866	A	Bis-7-azaindolo via magnesiaco
ST1345	B	Bis-indolo via catalisi acida
ST1346	B	"
ST1422	B	"
ST1423	B	"

ST1707	B	“
ST1750	B	“
ST1372	C	Ciclizzazione derivati mannofuranosio
ST1381	D	Ciclizzazione derivati non zuccherini
ST1621	D	“
ST1728	D	“
ST1729	D	“
ST1749	D	“
ST1751	D	“
ST1765	D	“
ST1777	D	“
ST1778	D	“

ST1783	E	Debenzilazione
ST (tutti)	F	Deprotezione
ST (tutti)	F	Deprotezione
ST (tutti)	G	Ossidazione

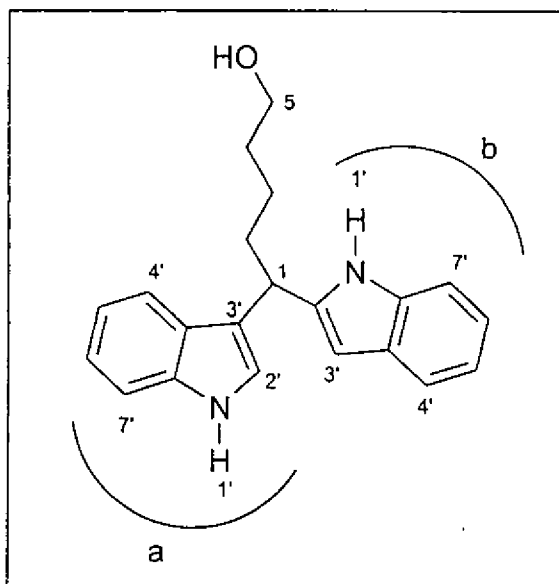
L'intermedio (qui ST 1339)



è un prodotto noto, si veda Tetrahedron Asimmetry 1987,
8(17), 2905.

ESEMPIO 1

ST 1345



5-idrossi-1,1-(indol-2-il,indol-3-il)-pentano

TLC (Esano/Isopropanolo=97,5/2,5): 0,5

5 HPLC RP-18 Waters 250x4,6 (70%H₂O, 30%CH₃CN, Flusso 1ml/min): 6,16

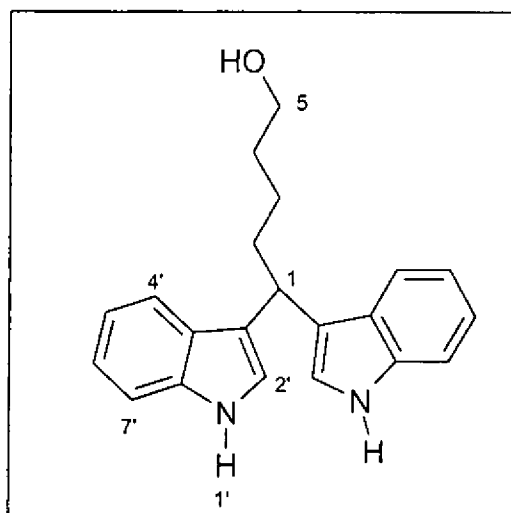
NMR 300MHz (H-1, CDCl₃): H₁(4,30 t, 1H) - H₅(3,5 t, 2H) - H₂-
4(1,4-1,5-2,1 m, 6H) - H_{1'b} - H_{1'a} (7,8-8,0 s, 2H) - H_{4'b}(7.5 m, 1H) -
H_{7'a}(7.4 d, 1H) - H_{7'b}(7.22 d, 1H) - H_{4'a-5'a-5'b-6'a-6'b}(6,9-7,2 m, 5H) -
10 H_{2'a}(6.96 d, 1H) - H_{3'b}(6.4 d, 1H)

Ione Spray (M⁻): 317

Analisi elementare: (calcolato) C79.21% H6.96% N8.79%
(trovato) C78.64% H7.15% N8.45%

ESEMPIO 2

ST 1346



5-idrossi-1,1'-(indol-3-il)-pentano

TLC (Esano/iPrOH=97,5/2,5): 0,43

5 HPLC RP-18 Waters 250x4,6 (40%H₂O, 60%CH₃CN, Flusso
1ml/min):

NMR 300MHz (H-1, CDCl₃): H₁(4,50 t, 1H) - H₂(2,2 mm, 2H) -
H₃(1,4 m, 2H)

- H₄(1,7 e 1,8 mm, 2H) - H₅(4,5 e 4,75 2t, 2H) - H_{3'b}(6,6 s, 1H) -

10 H_{5'a, 6'a} - H_{5'b, 6'b}(6,95 m, 4H) -

- H_{2'a}(7,3 br s, 1H) - H_{4'a, 4'b} - H_{7'a, 7'b}(7,4 m, 4H) - H_{1'}(8,0
br.s, 2H).

NMR 300MHz (H-1, CDCl₃): H₁(4,7 t, 1H) - H₅(3,8 t, 2H) -
H₄(2,3 m, 2H) - H₃(1,7 m, 2H) - H₂(1,8 m, 2H) - H_{2'}(7,2 s, 2H) -
15 H_{5'}(7,15 t, 2H) - H_{6'}(7,4 t, 2H) - H_{4'}(7,5 d, 2H) - H_{7'}(7,8 d, 2H) -
H_{1'}(8,15 br.s, 2H)

NMR 300MHz (C-13, CDCl₃): C₁(34,2) - C₂(33,0) - C₃(24,6) -
C₄(35,7) - C₅(63,2) -

C₇(111,2) - C₆(119,2) - C₄(119,8) - C₃(120,4) - C₅(121,6) -
C₂(122) - C₃'bis(127,2) - C₇'bis(136,7)

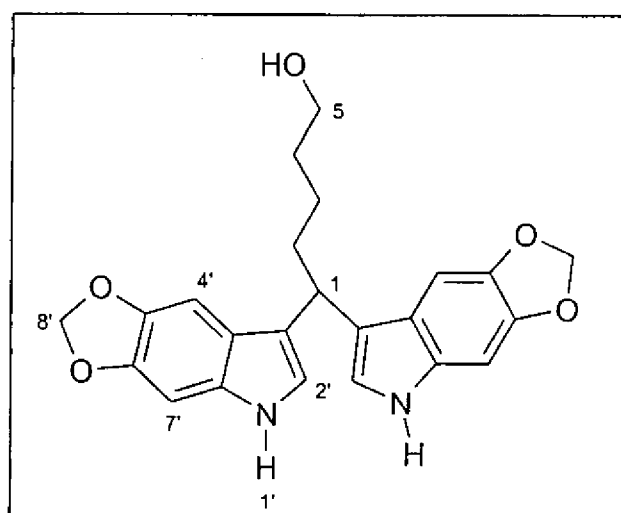
5 Ione Spray (M⁻): 317

Analisi elementare: C79.21% H6.96% N8.79% trovato C78.70%
H7.29% N8.39%

p.f.: 190°C (dec)

ESEMPIO 3

10 ST 1422



5-idrossi-1,1-di-(5,6-metilendioksi-indol-3-il)-pentano

TLC (Esano/iPrOH= 97,5/2,5): 0,55

HPLC RP-18 (50%H₂O, 50%CH₃CN, Flusso 1ml/min): 6,7

NMR 300MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,2 t, 1H) - H₂(2,2 m, 2H) - H₃-

15 H₄ (1,4-1,5 m, 2H) - H₅(3,4 q, 2H) - H₈'(5,8 s, 4H) - H₄'-H₇' (6,8 s, 4H)
- H₂' (7,0 s, 2H) - H₁' (8,9,1 brs, 2H)

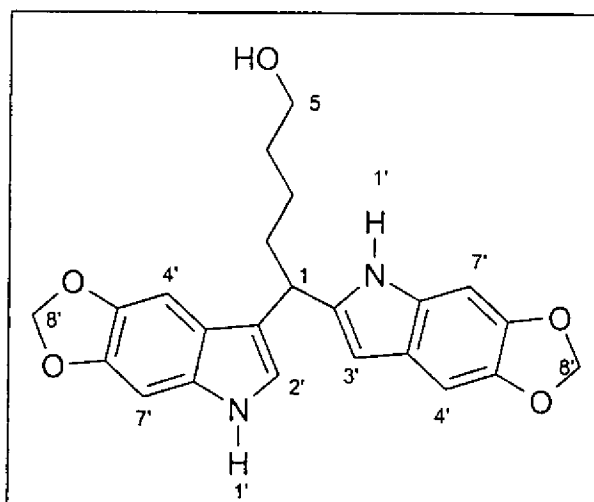
Ione Spray (M⁺): 407

Analisi elementare: C67,97% H5,46% N6,89% trovato conforme al teorico.

p.f.: 200°C (dec.)

ESEMPIO 4

5 ST 1423



(R,S)-5-idrossi-1,1-di-(5,6-metilendiossi-indol-2-il, 5,6-metilendiossi-indol-3-il)-pentano

TLC (Esano/iPrOH= 97,5/2,5): 0,63

10 HPLC RP-18 (50%H₂O, 50%CH₃CN, Flusso 1ml/min): 8,2

NMR 300MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,3 t, 1H) - H₂(2,2 m, 2H) - H₃-H₄ (1,4-1,6 m, 4H) - H₅(3,5 m, 2H) - H_{8'a-8'b} (5,9 s, 4H) - H_{3'b}(6,3 s, 1H) - H_{4'a-H7'a} (6,8-6,9 d, 2H) - H_{4'b-H7'b} (7,0 d, 2H) - H_{2'a}(7,2 s, 1H) - H_{1'a-1'b}(8,9-9,1 brs-brs, 2H).

15 NMR 300MHz (C-13, CD₃CN): 25,1 - 33,4 - 34,9 -37,2 - 62,5 -92,6 - 93,0 - 98,4 - 99,2 -99,7 - 101,3 - 101,5 - 121,7

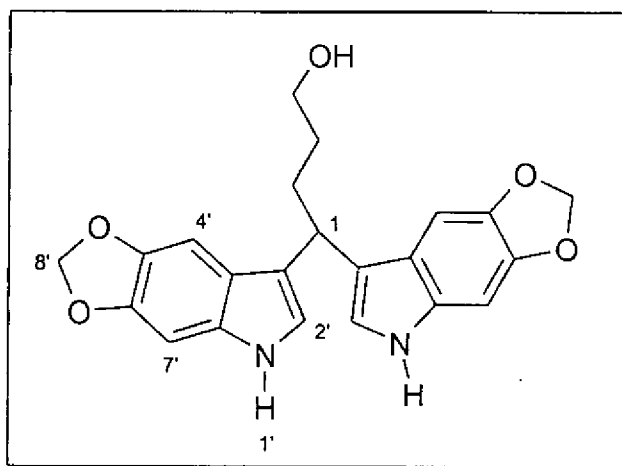
Ione Spray (M⁺): 407

Analisi elementare: (calcolato) C67,97% H5,46% N6,89%
(trovato) Conforme al teorico.

p.f.: 220°C (dec.)

ESEMPIO 5

5 ST1730



4-idrossi-1,1-di-(5,6-metilendioksi-indol-3-il)-butano

TLC (Esano/iPrOH= 75/25): 0,44

HPLC RP-18 (60%H₂O, 40%CH₃CN, Flusso 1ml/min): 17,5

NMR 300MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,3 t, 1H) - H₂(2,3 m, 2H) -
10 H₃(1,6 m, 2H) - H₄(3,6 q, 2H) - H_{8'}(6,0 s, 4H) - H_{4'-H7'} (6,9 s, 4H) - H_{2'}
(7,2 s, 2H) - H_{1'} (9,0 brs, 2H)

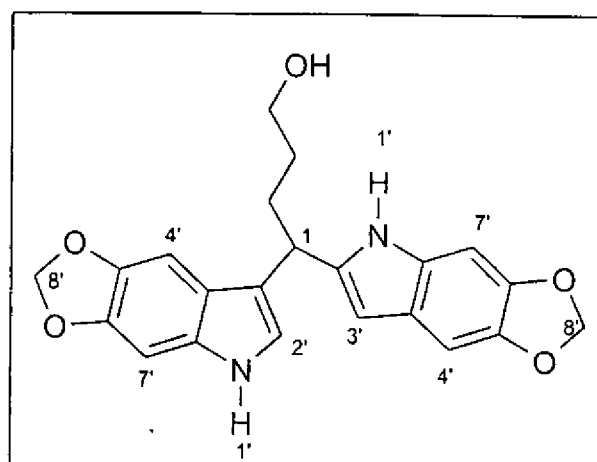
Ione Spray (M⁺): 393

Analisi elementare: C67,34% H5,14% N7,14% (trovato):
conforme al teorico.

15 p.f.: 240°C (dec.)

ESEMPIO 6

ST1731



(R,S)-4-idrossi-1,1-di-(5,6-metilendiossi-indol-2-il, 5,6-
5 metilendiossi-indol-3-il)-butano

TLC (Esano/iPrOH= 75/25): 0,41

HPLC RP-18 (60%H₂O, 40%CH₃CN, Flusso 1ml/min): 23,4

NMR 300MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,3 t, 1H) - H₂(2,2 m, 2H) -
H₃(1,6 m, 4H) - H₄(3,7 m, 2H) - H_{8'a-8'b} (6,0 s, 4H) - H_{3'b}(6,4 s, 1H) -
10 H_{4'a-H7'a} (6,8-6,9 d, 2H) - H_{4'b-H7'b} (7,0 d, 2H) - H_{2'a}(7,2 s, 1H) - H_{1'a-}
1'b(8,9-9,1 brs-brs, 2H)

NMR 300MHz (C-13, CD₃CN): 29,8 - 30,4 - 35,5 -60,8 - 90,9
-91,4 - 96,7 - 97,5 - 98,1 -99,6 - 99,9 - 116,6 - 116,9 - 119,9 -
121,6 - 130,0 - 130,9 -141,3 -141,5 - 141,6 -142,9 - 143,8

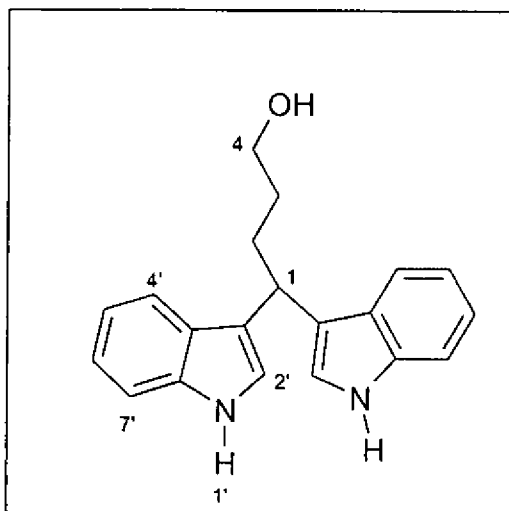
15 Ione Spray (M⁺): 391

Analisi elementare: (calcolato): C67,34% H5,14% N7,14%
(trovato): conforme al teorico

p.f.: 205°C (dec.)

ESEMPIO 7

ST 1707



1,1-di(indol-3-il)-4-idrossi-butano

5 TLC (Esano/AcOEt = 1/1): 0,26

HPLC RP-18 (50%H₂O, 50%CH₃CN, Flusso 1ml/min): 8,3

NMR 300MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,3 t, 1H) - H₂(2,2 m, 2H) -
H₃(1,4 m, 2H) - H₄(3,4 t, 2H) - H_{2'}(7,2 s, 2H) - H_{5'}(6,8 t, 2H) - H_{6'}(6,9
t, 2H) - H_{4'}(7,2 d, 2H) - H_{7'}(7,5 d, 2H) - H_{1'}(10,7 br.s, 2H)

10 NMR 300MHz (C-13, CD₃CN): C₁(61,5) - C₂₋₃(32,2) - C₄(34) -
C_{7'}(112) - C_{6'}(118,5) - C_{3'-C4'}(119,5-119,7) - C_{5'}(121,2) -
C_{2'}(121,6) - C_{3'bis}(127,4) - C_{7'bis}(137,1)

Ione Spray (M⁻): 303

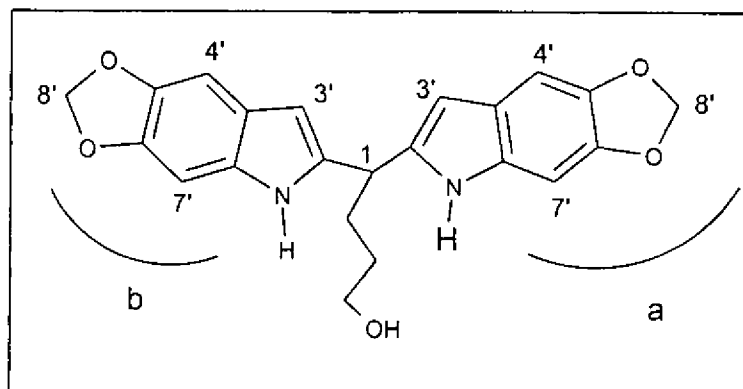
Analisi elementare: (calcolato)C78,92% H6.62% N9,20%

15 (trovato) conforme al teorico.

p.f.:110-115°C

ESEMPIO 8

ST 1750



4-idrossi-1,1-di-(5,6-metilendiossi-indol-3-il)-butano

TLC (Esano/iPrOH= 75/25): 0,60

5 HPLC RP-18 (60% H_2O , 40% CH_3CN , Flusso 1ml/min): 19,9

NMR 300MHz (H-1, CD_3CN): H_1 (4,3 t, 1H) - H_2 (2,3 m, 2H) - H_3 (1,6 m, 2H) - H_4 (3,6 q, 2H) - H_8 (6,0 s, 4H) - $H_4'-H_7'$ (6,9 - 7,0 2s, 4H) - H_3' (6,4 s, 2H) - $H_{1'}$ (9,1 brs, 2H)

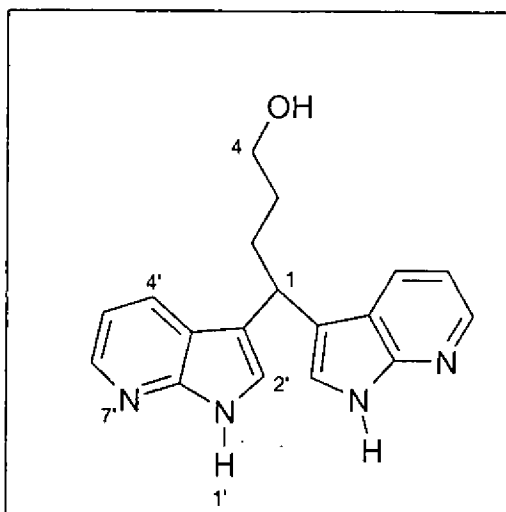
Ione Spray (M $^-$): 391

10 Analisi elementare: C67,34% H5,14% N7,14% (trovato):
conforme al teorico

p.f.: 250°C (dec.)

ESEMPIO 9

ST 1866



4,4-di(7-aza-indol-3-il)-1-butanolo

5 TLC (Esano/AcOEt = 75/25): 0,18

HPLC RP-18 (60% H_2O , 40% CH_3CN , Flusso 1ml/min): 4,4

NMR 300MHz (H-1, CD_3OD): H_1 (4,4 t, 1H) - H_2 (2,3 m, 2H) - H_3 (1,6 m, 2H) - H_4 (3,6 t, 2H) - H_2 (7,3 s, 2H) - H_5 (6,9 m, 2H) - H_4' (8,1 t, 2H) - H_6 (7,8 d, 2H)

10 NMR 300MHz (C-13, CD_3CN): 30,3 - 30,7 - 33,6 - 61,0 - 114,0 - 117,2 - 119,4 - 121,9 - 127,5 - 140,9 - 147,7

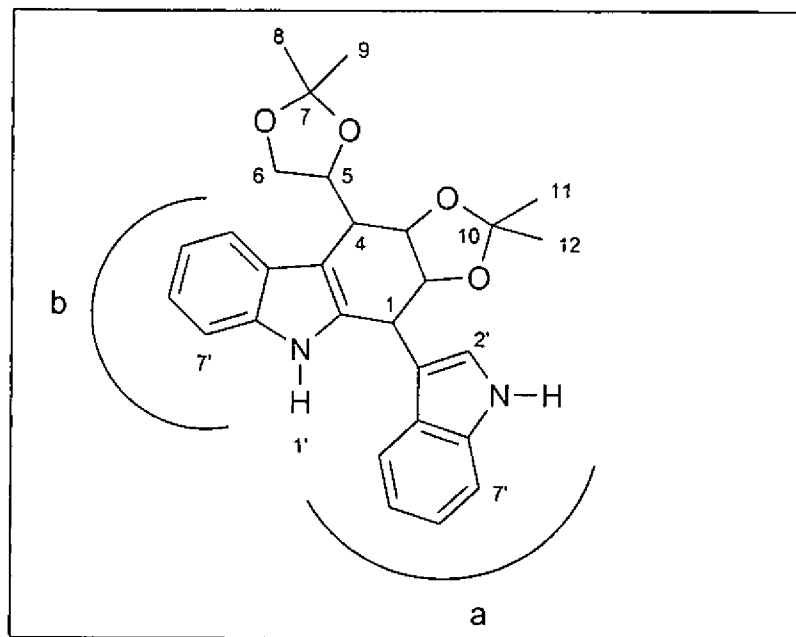
Ione Spray (M $^-$): 305

Analisi elementare: (calcolato) C70,57% H5,92% N18,29%
(trovato) conforme al teorico

15 p.f.: 221°C (dec.)

ESEMPIO 10

ST 1372



1-(indol-3-il)-2,3-O-isopropilidene-4-(2,3-O-isopropilidene-etil)-

5 1,2,3,4-tetraidrocarbazoło

TLC (Esano/Acetone=8/2): 0,75

HPLC RP-18 Waters 300x3,3(40%H₂O, 60%CH₃CN, Flusso
1ml/min): 12,8

Miscela racemica

10 NMR 300MHz (H-1, CH₃CN): H₁+ H₃ (4,52 ,2H) - H₂(4,64 m, 1H)
- H₄(3,66 m, 1H) - H₅(4,67 m, 1H) - H₆(3,97 / 3,69 m, 2H) - H₈(1,42
s, 3H) - H₉(1,32 s, 3H) - H₁₁(1,46 s, 3H) - H₁₂(1,38 s, 3H) - H_{2'a}(6,94
s, 1H) - H_{4'a}(7,51 d, 1H) - H_{4'b}(7,69 d, 1H) - H_{6'a} (7,16 m, 1H) -
H_{6'b}(7,09 m, 1H) - - H_{7'a}(7,47 d, 1H) - H_{7'b}(7,26 d, 1H)

15 NMR 300MHz (C-13, CH₃CN): C₁(38,15), C₂(80,77), C₃(75,9),
C₄(40,77), C₅(78,0), C₆(68,33), C₈(25,5), C₉(26,8), C₁₁(25,9), C₁₂(28,3),
./.

C_{2'a}(124,5), C_{2'b}(135,7), C_{3'a}(115,9), C_{3'b}(107,6), C_{6'a}(122,7),
C_{6'b}(121,9), C_{7'a}(112,5), C_{7'b}(111,9), C_{8'a}(127,5), C_{8'b}(128,2),
C_{9'b}(137,7), C_{9'a}(137,9) C_{7'a,b}(111,5 - 112,4), 118,3 - 119,7 - 119,9 -
120,0 - 120,5 - 121,5 - 122,5 - 123,3 -

5 Ione Spray (M⁺) 459

Potere rotatorio: +47,4

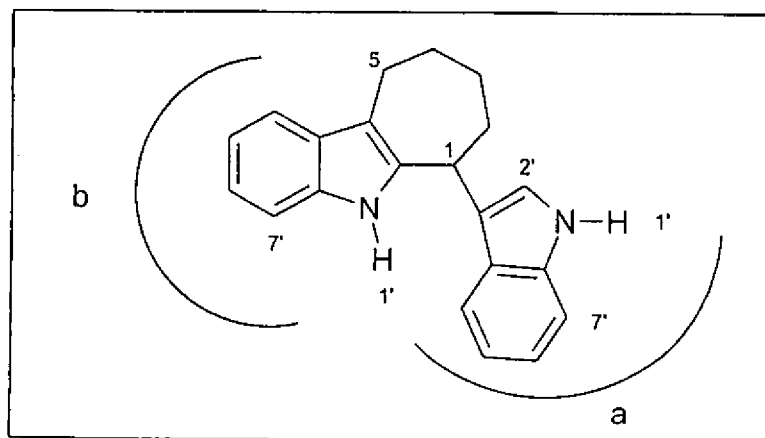
Analisi elementare: (calcolato) C73,34%, H6,59%, N6,11%
(trovato) C73,11%, H6,63%, N5,55%.

p.f.: 204-206°C (dec.)

10

ESEMPIO 11

ST 1381



1-(indol-3-il)-indo[2,3a]-cicloheptano.

TLC (Esano/iPrOH=95/5): 0,22

HPLC RP-18 Waters 300x3,3(40%H₂O, 60%CH₃CN, Flusso

15 1ml/min): 22,1

Miscela racemica

NMR 300MHz (H-1, DMSO-d₆): H₁(4,65 br.s,1H) - H₂(1,95 e 2,4
mm, 2H) - H₃(1,7 m, 2H) - H₄(1,6 e 1,9 mm, 2H) - H₅(2,75 e 3,0 mm,

./.

2H) - H_{2'a}(6,68 s, 1H) - H_{5'a} - H_{5'b}(6,95 m, 2H) - H_{6'a}(7,07 t, 1H) -
H_{4'b}(7,45 m, 1H) - H_{7'b}(7,2 m, 1H) - H_{7'a}(7,37 d, 1H) - H_{4'a}(7,52 d, 1H)
- H_{1'a}(10,8 s, 1H) - H_{1'b}(10,4 s, 1H).

NMR 300MHz (C-13, DMSO-d₆): C₁(36,3), C₂(33,2), C₃(26,5),
5 C₄(28,6), C₅(24,0), C_{7'b}(110,5), C_{7'a}(111,4), C_{3'a}(115,6), C_{4'b}(117,2),
C_{5'b}(117,7), C_{5'a}(118,2), C_{4'a}(118,5), C_{6'b}(119,7), C_{6'a}(120,7),
C_{2'a}(123,5), C_{8'a}(125,9), C_{8'b}(128,6), C_{9'b}(134,2), C_{9'a}(136,6),
C_{2'b}(139,7).

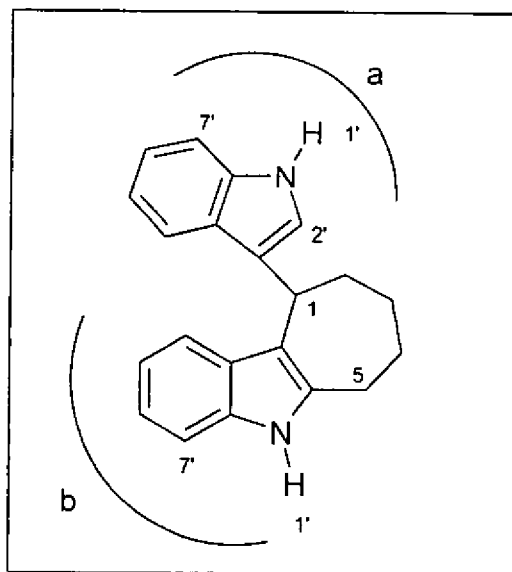
Ione Spray (M⁺): 299

10 Analisi elementare: (calcolato) C:83,96% H:6,71% N:9,33%
(trovato) C:81,19% H:6,50% N:9,03%

p.f.: 206-208°C

ESEMPIO 12

ST 1621



15 4-(indol-3-il)-indo(2,3a)-cicloeptano.

TLC (Esano/iPrOH=95/5): 0,15

HPLC RP-18 (40% H_2O , 60% CH_3CN , Flusso 1ml/min): 16,6

Miscela racemica

NMR 300MHz (H-1, DMSO- d_6): H_1 (4,8 br.s, 1H) - H_2 (1,9 e 2,4 mm, 2H) - H_3 (1,5 e 1,7 mm, 2H) - H_4 (1,5 e 1,9 mm, 2H) - H_5 (2,9 br.s, 2H) - $H_{2'a}$ (6,5 s, 1H) - $H_{5'b}$ (6,8 t, 1H) - $H_{6'b}$ (6,92 t, 1H) - $H_{5'a}$ (6,97 t, 1H) - $H_{6'a}$ (7,07 t, 1H) - $H_{4'b}$ (7,13 d, 1H) - $H_{7'b}$ (7,24 d, 1H) - $H_{7'a}$ (7,3 d, 1H) - $H_{4'a}$ (7,62 d, 1H) - $H_{1'a}$ (10,6 s, 1H) - $H_{1'b}$ (10,7 s, 1H).

NMR 300MHz (C-13, DMSO- d_6): C_3 25,2 - C_4 27,3 - C_5 28,3 - C_1 31,8 - C_2 33,7 - $C_{7'b}$ 110,2 - $C_{7'a}$ 111,3 - $C_{3'b}$ 114,5 - $C_{4'b}$ 117,1 - $C_{3'a}$ 117,4 - $C_{5'b}$ 117,7 - $C_{5'a}$ 117,9 - $C_{4'a}$ 118,6 - $C_{6'b}$ 119,6 - $C_{6'a}$ 120,5 - $C_{2'a}$ 123,5 - $C_{8'a}$ 126,2 - $C_{8'b}$ 128,5 - $C_{9'b}$ 134,3 - $C_{9'a}$ 136,6 - $C_{2'b}$ 137,4

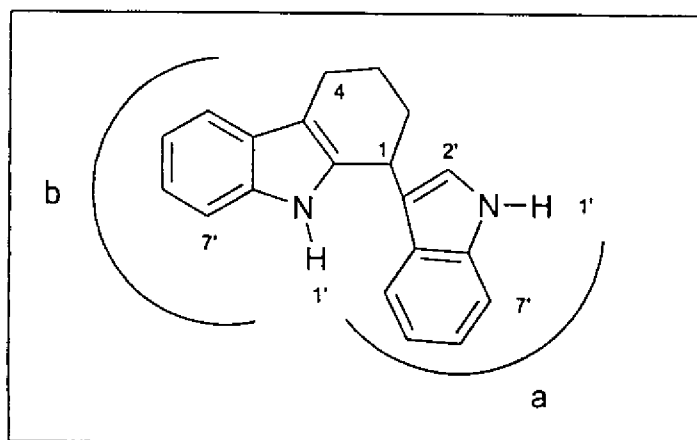
Ione Spray (M^+): 299

Analisi elementare: (calcolato) C83,96% H6,71% N9,33%,
conforme al teorico

p.f.: 170°C

ESEMPIO 13

ST 1728



1-(1H-indol-3-il)-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazolo

TLC (Esano/iPrOH=9/1): 0,66

HPLC RP-18 (40%H₂O, 60%CH₃CN, Flusso 1ml/min): 18,4

Miscela racemica

NMR 300MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,46 t, 1H) - H₂(2,1 e 2,3 mm,
5 2H) - H₃(1,9 e 2,1 mm, 2H) - H₄(2,81 t, 2H) - H_{2'a}(6,98 s, 1H) -
H_{5'a}(6,92 t, 1H) - H_{5'b} - H_{6'b} (7,0 m, 2H) - H_{6'a}(7,09 m, 1H) - H_{7'b}(7,15
m, 1H) - H_{4'a}(7,29 d, 1H) - H_{7'a}(7,4 dt, 1H) - H_{4'b}(7,46 d, 1H) - H_{1'a}(9,1
br.s, 1H) - H_{1'b}(8,6 br.s, 1H).

NMR 300MHz (C-13, , CD₃CN): C₄21,8 - C₃23,1 - C₂33,0 -
10 C₁33,2 - C_{3'b}110,6 - C_{7'b}111,4 - C_{7'a}112,3 - C_{4'b}118,5 - C_{3'a}118,7 -
C_{5'b}119,4 - C_{5'a}119,7 - C_{4'a}119,8 - C_{6'b}121,5 - C_{6'a}122,4 - C_{2'a}123,9 -
C_{8'a}127,5 - C_{8'b}128,6 - C_{9'b}137,0 - C_{9'a}137,8 - C_{2'b}137,9

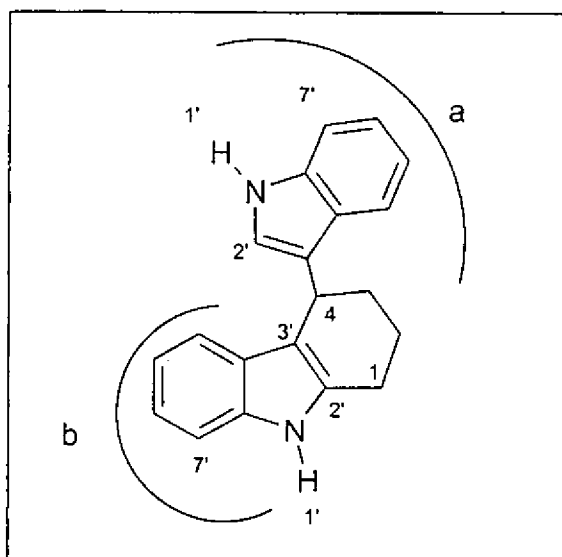
Ione Spray (M⁺): 287

Analisi elementare: (calcolato) C83,30% H6,99% N9,71%,
15 conforme al teorico

p.f.: 207°C

ESEMPIO 14

ST 1729



4-(1H-indol-3-il)-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazolo

TLC (Esano/iPrOH=9/1): 0,55

HPLC RP-18 (40%H₂O, 60%CH₃CN, Flusso 1ml/min): 12,4

Miscela racemica

5 NMR 300MHz (H-1, , CD₃CN): H₁(2,83 m, 1H) - H₂(1,95 e 1,84 mm, 2H) - H₃(2,17 e 2,04 mm, 2H) - H₄(4,49 t, 1H) - H_{2'a}(6,77 d, 1H) - H_{4'a}(7,43 d, 1H) - H_{6'a}(7,06 t, 1H) - H_{7'a}(7,36 d, 1H) - H_{5'a} (6,92 m, 1H) - H_{7'b}(7,27 d, 1H) - H_{4'b}(6,83 d, 1H) - H_{5'a} (6,71 t, 1H) - H_{6'b}(6,94 m, 1H) - H_{1'a}(8,96 br, 1H) - H_{1'b}(8,94 br, 1H).

10 NMR 300MHz (C-13, , CD₃CN): C₂22,0 - C₁24 - C₄31- C₃33 - C_{7'b}111,3 - C_{7'a}112,3 - C_{3'b}112,5 - C_{4'a}119,3 - C_{3'a}120,9 - C_{6'b}121,2- C_{6'a}122,1 - C_{2'a}123,7 - C_{8'a}127,7 - C_{8'b}128,5 - C_{2'b}136,2 - C_{9'b}137,0 - C_{9'a}137,8

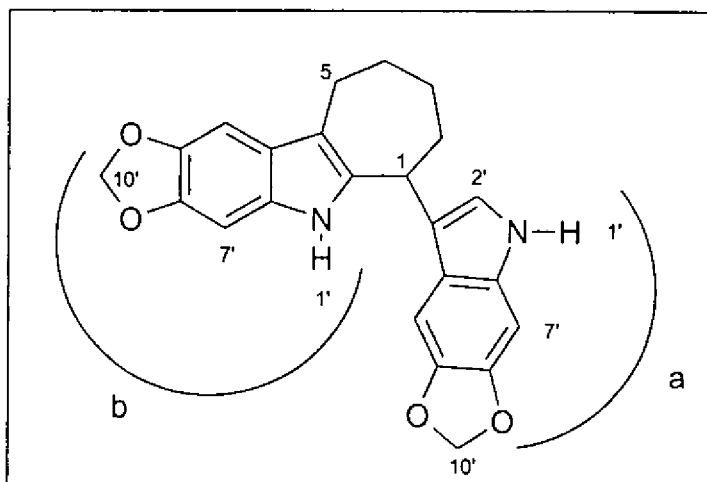
Ione Spray (M⁺): 287

15 Analisi elementare: (calcolato) C83,30% H6,99% N9,71%

p.f.: 182°C

ESEMPIO 15

ST 1749



1-(5,6-metilendiossi-indol-3-il)-5,6-metilendiossi-indo[2,3-A]-
cicloeptano

5 TLC (Esano/AcOEt = 8/2): 0,23

HPLC RP-18 (40% H_2O , 60% CH_3CN , Flusso 1ml/min): 15,4

Miscela racemica

NMR 300MHz (H-1, CD_3CN): H_1 (4,45 m, 1H) - H_2 (2,05 e 2,25
mm, 2H) - H_3 - H_4 (1,8 m, 4H) - H_5 (2,85 m, 2H) - $H_{10'b}$ (5,85 d, 1H) -
10 $H_{10'a}$ (5,90 s, 2H) - $H_{7'b}$ (6,66 s, 1H) - $H_{2'a}$ (6,8 d, 1H) - $H_{4'b}$ (8,3 s, 1H) -
 $H_{4'a}$ (6,9 s, 1H) - $H_{7'a}$ (6,94 s, 1H) - $H_{1'b}$ (8,4 s, 1H) - $H_{1'a}$ (9,0 s, 1H).

NMR 300MHz (C-13, CD_3CN): C_5 (25,4), C_3 - C_4 (29,5), C_2 (35,3),
 C_1 (38,1), $C_{7'b}$ (92,4), $C_{7'a}$ (93,0), $C_{4'a}$ (97,3), $C_{4'b}$ (98,4), $C_{10'b}$ (101,1),
 $C_{10'a}$ (101,5), $C_{3'b}$ (113,4), $C_{3'a}$ (118,2), $C_{8'a}$ (121,3), $C_{2'a}$ (121,7),
15 $C_{8'b}$ (124,0), $C_{9'b}$ (129,8), $C_{9'a}$ (132,7), $C_{2'b}$ (139,3), $C_{6'b}$ (142,9),
 $C_{6'a}$ (143,3), $C_{5'b}$ (144,3), $C_{5'a}$ (145,5).

Ione Spray (M^+):389

Analisi elementare: (calcolato) C71,12% H5,19% N7,21%
(trovato) conforme al teorico

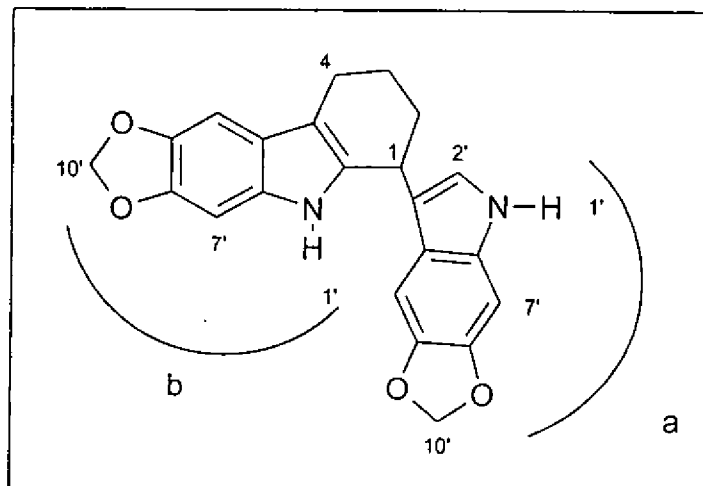
p.f.: 184°C (dec.)

5

10

ESEMPIO 16

ST 1751



1-(5,6-metilendiossi-1H-indol-3-il)-6,7-metilendiossi-2,3,4,9-
tetraidro-1H-carbazolo

15

TLC (Esano/iPrOH=9/1): 0,31

HPLC RP-18 (40%H₂O, 60%CH₃CN, Flusso 1ml/min): 11,5

Miscela racemica

NMR 300MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,32 t, 1H) - H₂(2,2 e 2,0 mm, 2H) - H₃(2,03 e 1,83 mm, 2H) - H₄(4,3 t, 2H) - H_{10'a}-H_{10'b}(5,8-5,9 dd, 4H) - H_{4'a}(6,65 s, 1H) - H_{7'b}(6,72 s, 1H) - H_{2'a}(6,88 d, 1H) - H_{7'a}-H_{4'b}(6,90 s, 1H) - H_{1'b}(8,4 s, 1H) - H_{1'a}(9,0 s, 1H).

NMR 300MHz (C-13, , CD₃CN): C₄21,8 - C₃23,2 - C₂33,0 - C₁33,3 - C_{7'b}92,8 - C_{7'a}93,0 - C_{4'b}97,6 - C_{4'a}98,2- C_{10'a}101,2 - C_{10'b}101,5 - C_{3'b}110,8 - C_{3'a}119,1 - C_{8'a}121,4 - C_{2'a}-C_{8'b} 122,4 - C_{9'b}131,6 - C_{9'a}132,6 - C_{2'b}136,6 - C_{6'b}142,9 - C_{6'a}143,2 - C_{5'b}144,6 - C_{5'a}145,4

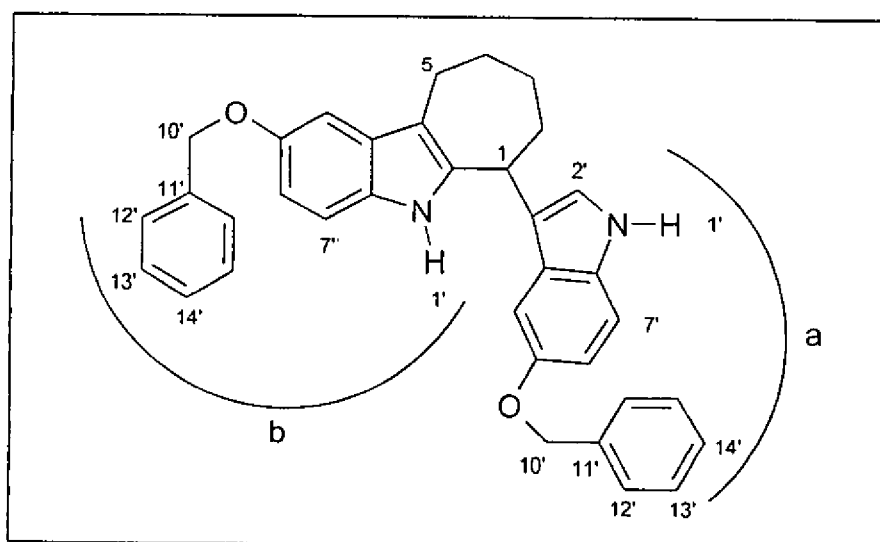
Ione Spray (M⁺): 375

Analisi elementare: (calcolato) C70,58% H4,85% N7,48%,
conforme al teorico

p.f.: 200°C (dec.)

ESEMPIO 17

ST 1765



1-(5-benzilossi-indol-3-il)-5'-benzilossi-indo[2,3a]-cicloeptano.

TLC (Esano/iPrOH = 9/1): 0,62

HPLC RP-18 (40%H₂O, 60%CH₃CN, Flusso 1ml/min): 27,1

Miscela racemica

NMR 300MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,54 d,1H) - H₂(2,32 e 2,08
5 mm, 2H) - H₃(1,83 m, 2H) - H₄(1,83 m, 2H) - H₅(2,88 m, 2H) -
H_{10'a}(4,99 s, 2H) - H_{10'b}(5,13 s, 2H) - H_{5'a} - H_{5'b}(6,95 m, 2H) - H_{6'b}(6,74
q, 1H) - H_{6'a}(6,87 q, 1H) - H_{2'a}(6,90 d, 1H) - H_{4'a}(6,93 d, 1H) -
H_{7'b}(7,07 d, 1H) - H_{4'b}(7,09 d, 1H) - H_{14'a} - H_{14'b} (7,31-7,27 m, 2H) -
H_{7'a}(7,34 m, 1H) - H_{13'a}(7,33 m, 1H) - H_{13'b}(7,38 m, 1H) - H_{12'a}(7,39 d,
10 1H) - H_{12'b}(7,47 d, 1H) - H_{1'b}(8,47 s,1H) - H_{1'a}(9,0 s, 1H).

NMR 300MHz (C-13, CD₃CN): C₁(38,01), C₂(35,1), C₃(29,5),
C₄(29,4), C₅(25,3), C_{10'a} (71,3) C_{10'b}(71,4), C_{4'b}(102,5), C_{4'a}(103,7),
C_{6'b}(111,7), C_{7'b}(112,0), C_{7'a}(113,1), C_{3'b} - C_{6'a} (113,2), C_{3'a}(117,4),
C_{2'a}(125,0), C_{8'a}(127,9), C_{12'b}(128,5), C_{12'a}(128,6), C_{13'a}(129,3),
15 C_{13'b}(129,4), C_{8'b}(130,5), C_{9'b}(130,7), C_{9'a}(133,2), C_{11'a}(139,0),
C_{11'b}(139,3), C_{2'b}(141,7), C_{7'a}(113,0), C_{6'a} - C_{3'a} - (113,2), C_{14'a} - C_{14'b} -
C_{12'b} (128,5), C_{12'a}(128,6)

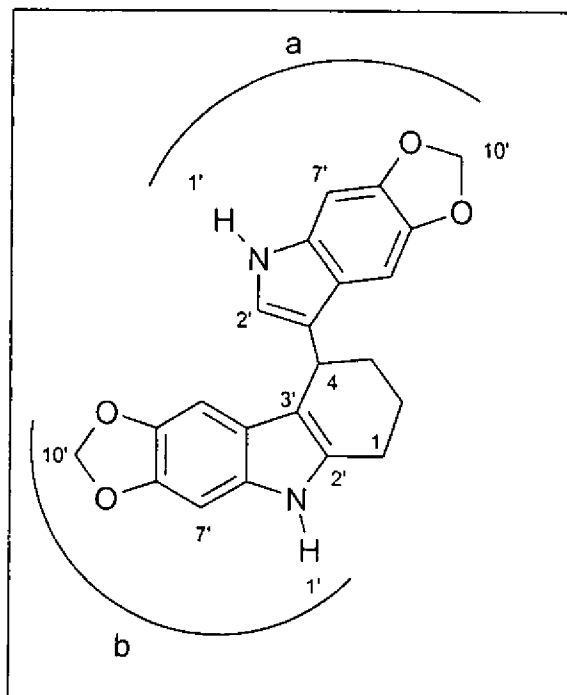
Ione Spray (M⁺): 513

Analisi elementare: (calcolato) C82,00% H6,29% N5,46% -
20 (trovato) conforme al teorico.

p.f.: 286°C (dec.)

ESEMPIO 18

ST 1777



9-(5H-[1,3]dioxolo[4,5-F]indol-7-il)-6,7,8,9-tetraidro-5H-
[1,3]dioxolo[4,5-B]carbazolo

TLC (Esano/iPrOH=9/1): 0,20

HPLC RP-18 (40%H₂O, 60%CH₃CN, Flusso 1ml/min): 7,9

5 Miscela racemica

NMR 300MHz (H-1, , CD₃CN): H₁(2,80 , 1H) - H₂(1,96 e 1,84
mm, 2H) - H₃(2,13 e 1,99 mm, 2H) - H₄(4,31 t, 1H) - H_{10'b}(5,76 d,
2H) - H_{10'a}(5,86 d, 2H) - H_{4'b}(6,22 s, 1H) - H_{4'a}(6,74 s, 1H) -
H_{2'a}(6,75 d, 1H) - H_{7'b}(6,82 s, 1H) - H_{7'a}(6,88 s, 1H) - H_{1'b}(8,83 s, 1H)
10 - H_{1'a}(8,86 s, 1H).

NMR 300MHz (C-13, , CD₃CN): C₂22,3 - C₁23,9 - C₄31,7 -
C₃33,1 - C_{7'b}92,7- C_{7'a}93,0 - C_{4'b}98,3 - C_{4'a}98,5 - C_{10'b}101,1 -
C_{10'a}101,4 - C_{3'b}112,8 - C_{3'a}120,9 - C_{8'a}121,5 - C_{8'b}-C_{2'b} 122,3 -
C_{9'b}131,6 - C_{9'a}132,6 - C_{2'b}134,7 - C_{6'b}142,4 - C_{6'a}142,9 - C_{5'b}144,2 -
15 C_{5'a}145,2

Ione Spray (M): 373

Analisi elementare: (Calcolato) C70,20% H5,36% N7,44%,
conforme al teorico

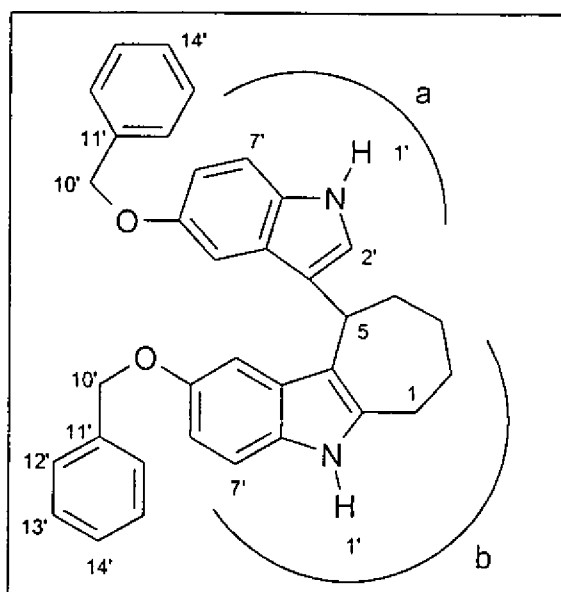
5 p.f.: 228°C (dec.)

10

15

ESEMPIO 19

ST 1778



2-(benzilossi)-10-[5-(benzilossi)-1H-indol-3-il]-5,6,7,8,9,10-esaidrocicloeptha[B]indole.

TLC (Esano/iPrOH = 9/1): 0,4

HPLC RP-18 (40%H₂O, 60%CH₃CN, Flusso 1ml/min): 18,1

5 Miscela racemica

NMR 300MHz (H-1, CD₃CN): H₁(2,89 m, 1H) - H₄(2,49 m, 2H) - H₃(1,6 e 1,8 mm, 2H) - H₂(1,6 m, 2H) - H₅(4,72 t, 1H) - H_{10'b}(4,89 d, 2H) - H_{10'a}(5,08 s, 2H) - H_{2'a}(6,54 d, 1H) - H_{6'b}(6,68 q, 1H) - H_{4'b}(6,75 d, 1H) - H_{6'a}(6,83 q, 1H) - H_{7'b}(7,16 d, 1H) - H_{4'a}(7,16 d, 1H) - H_{7'a}(7,28 d, 1H) - H_{13'b}(7,29 m, 1H) - H_{12'b}(7,34 m, 1H) - H_{13'a}(7,37 m, 1H) - H_{12'a}(7,47 d, 1H) - H_{1'a}(8,90 s, 1H) - H_{1'b}(8,93 s, 1H).

NMR 300MHz (C-13, CD₃CN): C₃26,6 - C₂28,5 - C₁29,7 - C₅33,4 - C₄34,7 - C_{10'b}71,2 - C_{10'a}71,4 - C_{4'b}112,5 - C_{4'a}104,0 - C_{6'b}111,6 - C_{6'a}111,8 - C_{7'b}112,9 - C_{7'a}112,9 - C_{3'b}116,1 - C_{3'a}119,2 - C_{2'a}125,3 - C_{8'a}128,1 - C_{14'b}128,5 - C_{14'a}128,6 - C_{12'b}128,6 - C_{12'a}128,7 - C_{13'a}129,2 - C_{13'b}129,3 - C_{8'b}130,5 - C_{9'b}131,0 - C_{9'a}133,3 - C_{11'a}-C_{11'b}139,1 - C_{2'b}139,7 - C_{5'a}153,3 - C_{5'b}153,5

Ione Spray (M): 511

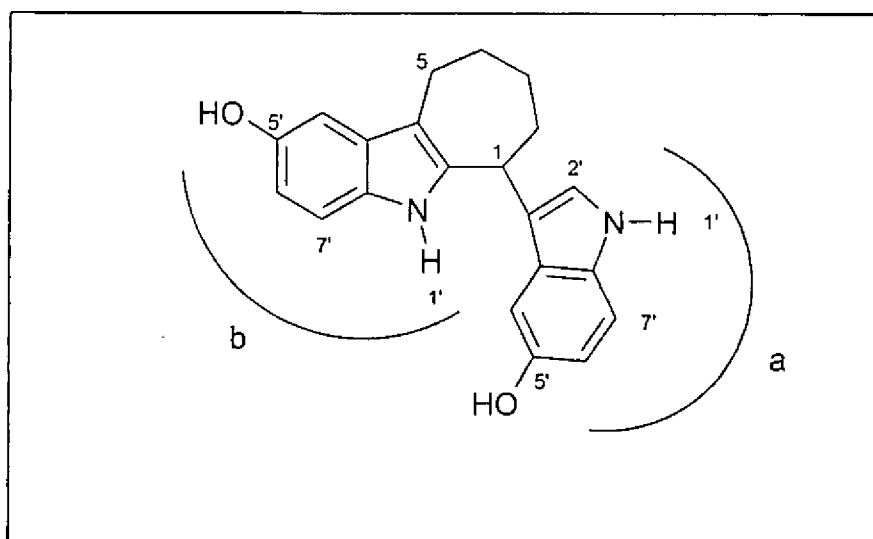
Analisi elementare: (calcolato) C82,00% H6,29% N5,46%,
conforme al teorico

p.f.: 237°C (dec.)

5

ESEMPIO 20

ST1783



6-(5-idrossi-1H-indol-3-il)-5,6,7,8,9,10-
esaidrocicloeptha[b]indol-2-ol

TLC (Esano/iPrOH = 9/1): 0,35

10 HPLC RP-18 Waters 300 x 3,3(45%H₂O, 55%CH₃CN, Flusso
1ml/min): 4,2

Miscela racemica

NMR 300MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,61 d, 1H) - H₂(2,3 e 2,0 mm,
2H) - H₃(1,9 m, 2H) - H₄(1,8 m, 2H) - H₅(2,97 m, 2H) - OH(6,45
15 br.d, 2H) - H_{7b}(6,67 d, 1H) - H_{7a}(6,83 d, 1H) - H_{4'a} H_{4'b}(6,95 s, 2H) -
H_{2'a}(7,0 s, 1H) - H_{6'b}(7,1 d, 1H) - H_{6'a}(6,4 d, 1H) - H_{1'b}(8,44 s, 1H) -
H_{1'a}(9,01 s, 1H).

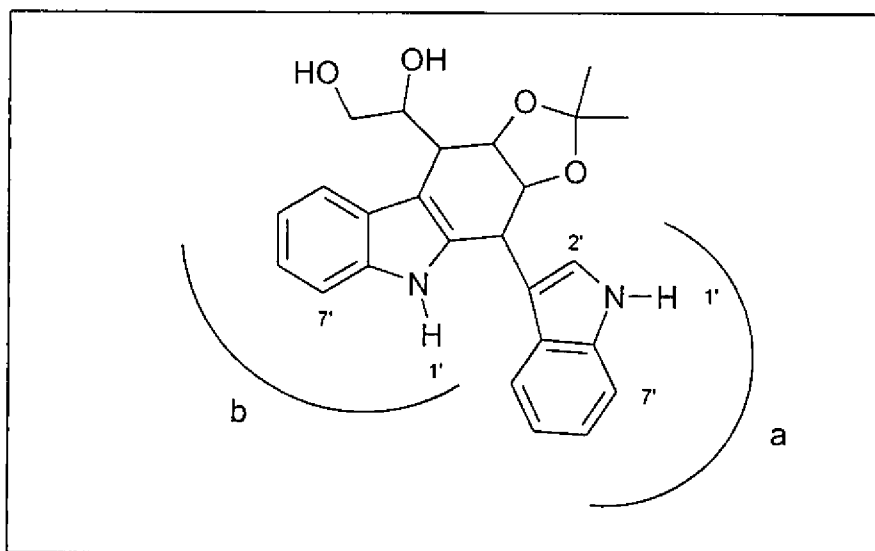
NMR 300MHz (C-13, CD₃CN): C₁(36,6), C₂(33,6), C₃(28,1), C₄(28,0), C₅(23,8), C_{4'}b(101,1), C_{4'}a(102,4), C_{6'}b(109,1), C_{7'}b(110,1), C_{7'}a(110,7), C_{3'}b - C_{6'}a (111), C_{3'}a(115,3), C_{2'}a(126,5), C_{8'}a(128,4), C_{8'}b(128,6), C_{9'}b(129,2), C_{9'}a(131,0), C_{2'}b(140,1), C_{5'}a - C_{5'}b (149,3).

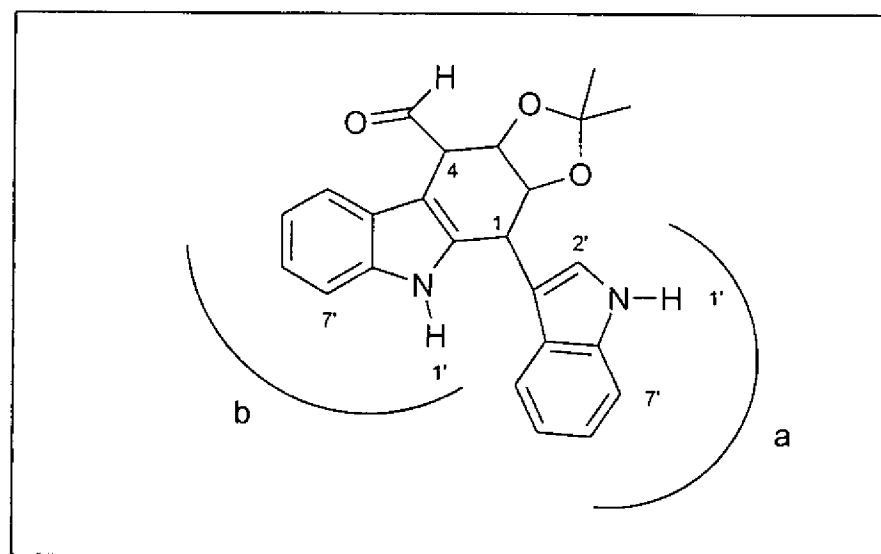
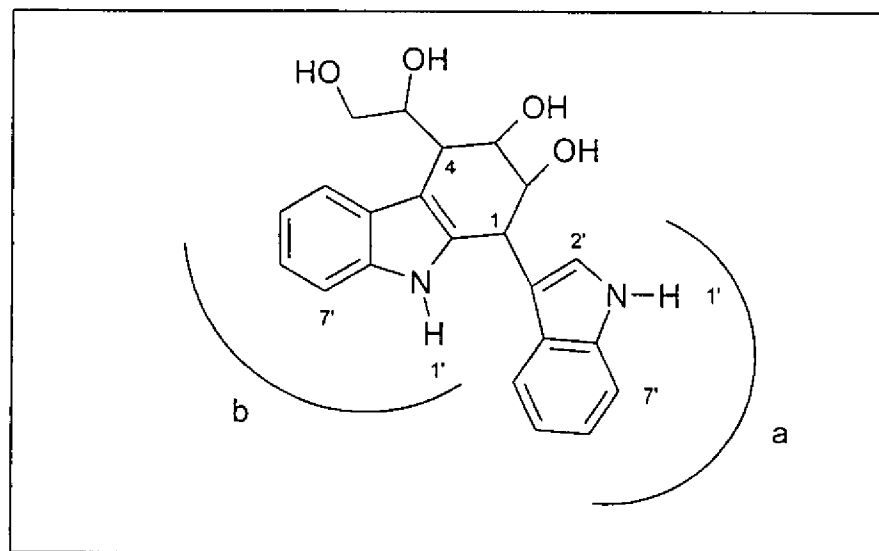
5 Ione Spray (M⁺): 333

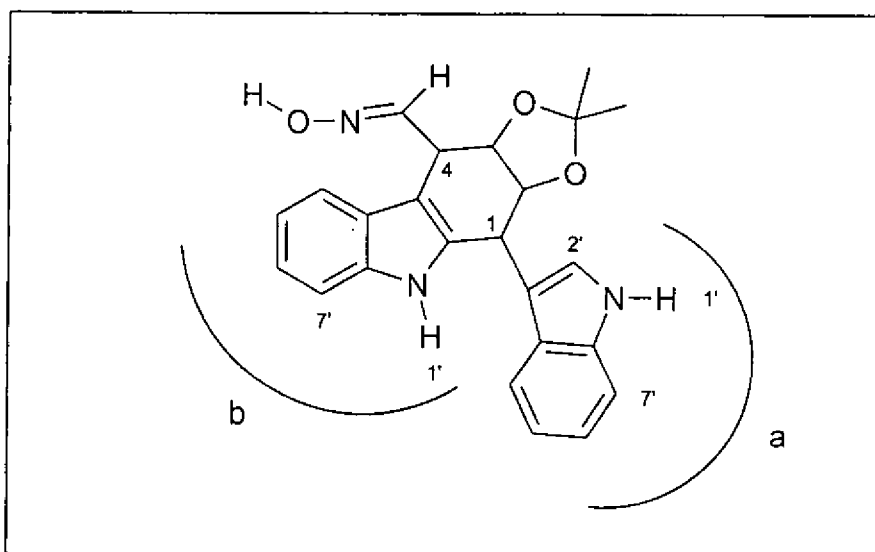
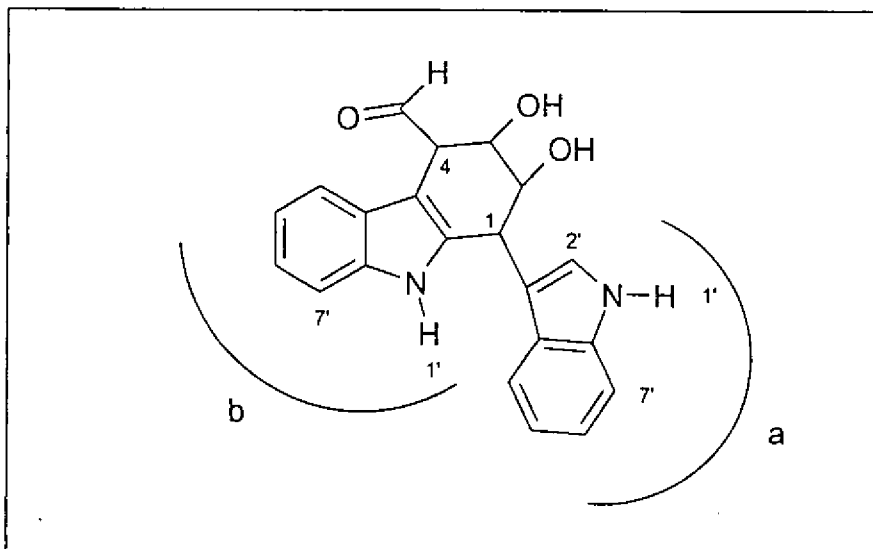
Analisi elementare: (calcolato) C 75,88% H6,06% N8,43%
(trovato) conforme al teorico

ESEMPIO 21

Analogamente sono stati preparati i seguenti composti



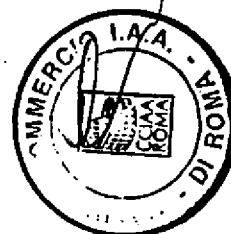




- 3 NOV. 2000

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

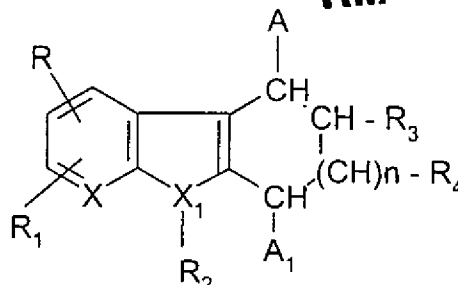
[Handwritten signature]



RIVENDICAZIONI

1. Composti di formula (I)

RM 2000 A 000570



dove:

X = CH, N

5 X₁ = O, S, N, CH

R e R₁, uguali o diversi tra loro, sono scelti nel gruppo costituito da :

-H, ossidrile, OR₅ in cui R₅ può essere alchile C₁-C₄ o benzile, nel caso di due gruppi OR₅ vicinali R₅ è metilene; oppure R e

10 R₁ possono indipendentemente essere nitro; ammino

eventualmente mono- o disostituito con alchile C₁-C₄;carbossi; alcossi(C₁-C₄)carbonile;

R e R₁ insieme possono formare un ciclo a 5 o 6 termini alifatico o aromatico;

15 quando X₁ = N, CH, allora

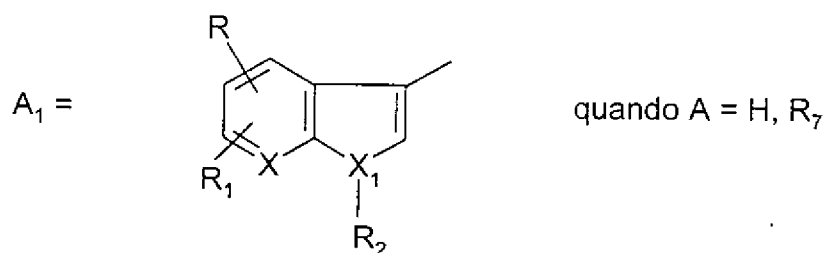
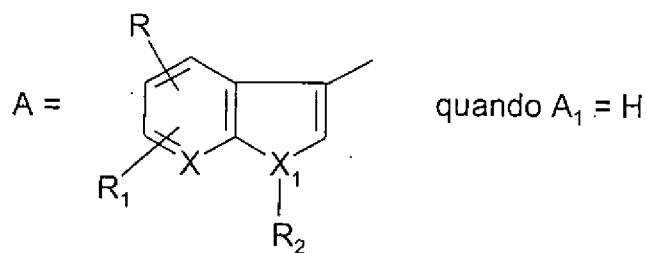
R₂ è scelto nel gruppo costituito da -H, fenile, benzile, alchile C₁-C₆ lineare o ramificato;

n = è un numero intero compreso fra 0 e 4;

R₃, uguale o diverso da R₄, può essere: - H, - OH, - OR₆, in cui

20 R₆ è alchile lineare o ramificato C₁-C₄ , o nel caso in cui R₃ = R₄

= OR₆ vicinali, R₆ è isopropilidene



R₇ = alchile lineare o ramificato C₁-C₄ eventualmente sostituito da uno o due gruppi OH, OR₆, nel caso di 2 gruppi OR₆ vicinali, R₆ è isopropilidene; oppure R₇ è formile (CHO), ossima (CH=NOH), i loro isomeri, stereoisomeri e loro miscele, metaboliti e precursori metabolici o bio-precursori.

2. Composti della rivendicazione 1 come medicinali.
3. Uso dei composti della rivendicazione 1 per la preparazione di medicinali
4. Uso dei composti della rivendicazione 1 per la preparazione di medicinali ad attività antiangiogenica.
5. Uso dei composti della rivendicazione 1 per la preparazione di medicinali ad attività citotossica.
6. Uso dei composti della rivendicazione 1 per la preparazione di medicinali ad attività antiangiogenica, eventualmente associata a un'attività antitumorale.
7. Composizioni farmaceutiche comprendenti una quantità terapeuticamente efficace di almeno un composto della rivendicazione 1.

- 3 NOV. 2000

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

