



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 00 041 T2 2004.06.09**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 245 565 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 00 041.6**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 290 668.9**

(96) Europäischer Anmeldetag: **18.03.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.10.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **24.09.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.06.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 209/80**  
**A61K 31/40**

(30) Unionspriorität:  
**0103667 19.03.2001 FR**

(73) Patentinhaber:  
**Les Laboratoires Servier, Neuilly-sur-Seine, FR**

(74) Vertreter:  
**TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR**  
**Patentanwälte, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,**  
**LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:  
**Wierzbicki, Michel, 78620 l'Etang La Ville, FR;**  
**Boussard, Marie-Francoise, 78124 Mareil sur**  
**Mauldre, FR; Rousseau, Anne, 91160 Longjumeau,**  
**FR; Boutin, Jean-Albert, 92150 Suresnes, FR;**  
**Delagrang, Philippe, 92130 Issy les Moulineaux,**  
**FR**

(54) Bezeichnung: **Indenoindolon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und die enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen**

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] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Indenoindolon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung von Störungen des melatoninergischen Systems.

[0002] Einige Indenoindolon-Derivate sind bereits in der Literatur beschrieben worden, insbesondere in J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 13 (1974), 1523–1525, ohne daß jedoch irgendeine pharmakologische Wirksamkeit für diese Verbindungen beschrieben worden ist.

[0003] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind neu und besitzen sehr interessante pharmakologische Eigenschaften im Hinblick auf die melatoninergischen Rezeptoren.

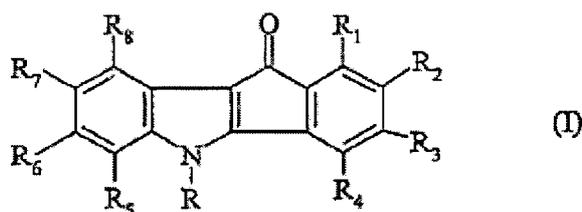
[0004] Eine Vielzahl von Untersuchungen hat in den letzten zehn Jahren die wesentliche Rolle des Melatonins (N-Acetyl-5-methoxytryptamin) bei zahlreichen physiopathologischen Phänomenen, wie der Steuerung des 24-Stunden-Rhythmus, gezeigt. Es besitzt jedoch als Folge eines schnellen Stoffwechsels eine sehr kurze Halbwertszeit. Es wäre daher sehr interessant, dem Kliniker Melatonin-Analoga zur Verfügung zu stellen, die stoffwechselfähig stabiler sind und einen agonistischen oder antagonistischen Charakter aufweisen, mit denen man einen therapeutischen Effekt erzielen könnte, der größer ist als der des Hormons selbst.

[0005] Neben ihrer günstigen Wirkung auf die Störungen des 24-Stunden-Rhythmus (J. Neurosurg., 63 (1985), S. 321-341) und des Schlafes (Psychopharmacology, 100 (1990), S. 222-226) besitzen die Liganden des melatoninergischen Systems interessante pharmakologische Wirkungen auf das Zentralnervensystem, insbesondere anxiolytische und antipsychotische (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 8 (3-4) (1990), S. 264-272), analgetische Wirkungen (Pharmacopsychiat., 20 (1987), S. 222-223) sowie Wirkungen für die Behandlung der Parkinsonschen (J. Neurosurg., 63 (1985), S. 321-341) und der Alzheimerschen Krankheit (Brain Research, 528 (1990), S. 170-174). Weiterhin haben diese Verbindungen eine Wirkung auf bestimmte Krebse (Melatonin – Clinical Perspectives, Oxford University Press (1988), S. 164-165), auf die Ovulation (Science, 227 (1987), S. 714-720), auf den Diabetes (Clinical Endocrinology, 24 (1986), S. 359-364) und bei der Behandlung der Fettsucht (Journal of Eating Disorders, 20 (4), (1996), S. 443-446) gezeigt.

[0006] Diese verschiedenen Wirkungen erfolgen über spezifische Rezeptoren des Melatonins. Molekularbiologische Untersuchungen haben die Existenz von mehreren Rezeptor-Untertypen gezeigt, die an dieses Hormon binden können (Trends Pharmacol. Sci., 16 (1995), S. 50; WO 97/04094). Gewisse Rezeptoren dieser Art wurden für verschiedene Arten, darunter Säuger, lokalisiert und charakterisiert. Um die physiologischen Funktionen dieser Rezeptoren besser verstehen zu können, wäre es von großem Interesse, über spezifische Liganden zu verfügen. Weiterhin können solche Verbindungen dadurch, daß sie selektiv mit dem einen oder anderen dieser Rezeptoren in Wechselwirkung treten, für den Kliniker ausgezeichnete Medikamente darstellen für die Behandlung von pathologischen Zuständen, die mit dem melatoninergischen System verbunden sind, darunter einige der oben erwähnten.

[0007] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen neben der Tatsache ihrer Neuheit eine starke Affinität für die Rezeptoren des Melatonins und eine hohe Selektivität für die Stellen des Typs MT<sub>3</sub>.

[0008] Die Erfindung betrifft insbesondere die Verbindungen der Formel (I):



in der:

- R ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenylgruppe oder geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder eine Gruppe der Formel -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, in der R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub>, die gleichartig oder verschieden sind, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppe bedeuten oder gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen Stickstoff-haltigen Heterocyclus bilden, substituiert ist, bedeutet,
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub>, die gleichartig oder verschieden sind, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppe, geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenylgruppe, Hydroxygruppe, geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxygruppe, geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyloxygruppe, geradkettige oder verzweigte Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylgruppe, geradkettige oder verzweigte Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxygruppe, Carboxygruppe, geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyloxygruppe oder Arylcarbonyloxygruppe bedeuten,
- oder eine der Gruppen R<sub>1</sub> bis R<sub>8</sub> mit einer anderen angrenzenden Gruppe R<sub>1</sub> bis R<sub>8</sub> eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-dioxygruppe bildet,

[0009] deren optische Isomeren, falls diese existieren, sowie seine Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base, mit der Maßgabe, daß:

- wenn R kein Wasserstoffatom darstellt, dann mindestens eine der Gruppen R<sub>1</sub> bis R<sub>8</sub> eine Hydroxygruppe oder geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyloxygruppe bedeutet,
- und die Verbindungen der Formel (I) von Indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on verschieden sind.

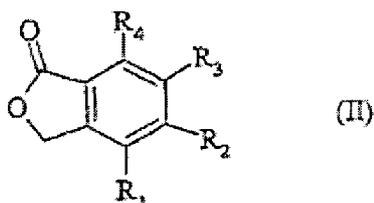
[0010] Unter einer Arylgruppe versteht man eine Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei jede dieser Gruppen gegebenenfalls durch ein oder mehrere, gleichartige oder verschiedene Atome oder Gruppen ausgewählt aus Halogenatomen, geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppen, Hydroxygruppen, geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxygruppen, geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Polyhalogenalkylgruppen, Aminogruppen (die gegebenenfalls durch eine oder mehrere geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppen substituiert sind), Nitrogruppen, geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acygruppen und (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxygruppen, substituiert ist.

[0011] Unter einem stickstoffhaltigen Heterocyclus versteht man eine gesättigte monocyclische Gruppe mit 5 bis 7 Kettengliedern, die ein, zwei oder drei Heteroatome enthält, wobei eines dieser Heteroatome ein Stickstoffatom ist, und das oder die gegebenenfalls vorhandenen zusätzlichen Heteroatome aus Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen ausgewählt sind. Die bevorzugten stickstoffhaltigen Heterocyclen sind die Pyrrolidinyl-, Piperidyl-, Morpholinyl- und Piperazinylgruppen.

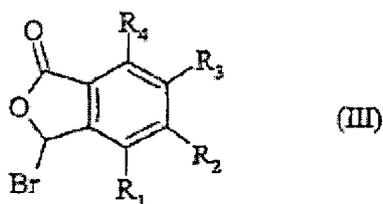
[0012] Als pharmazeutisch annehmbare Säuren kann man in nicht einschränkender Weise nennen: Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, Camphersäure, Oxalsäure, etc.

[0013] Als pharmazeutisch annehmbare Basen kann man in nicht einschränkender Weise nennen: Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Triethylamin, tert.-Butylamin, etc.

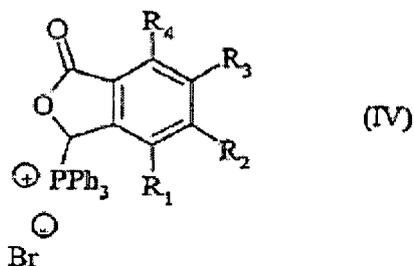
[0014] Die Erfindung erstreckt sich weiterhin auf das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel (II):



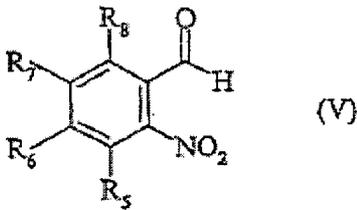
in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, mit N-Bromsuccinimid umgesetzt zur Bildung der Verbindung der Formel (III):



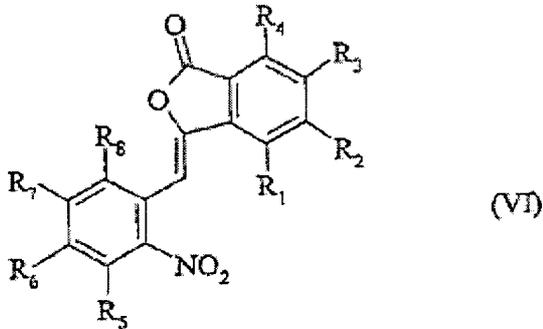
in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche man mit Triphenylphosphin umgesetzt zur Bildung der Verbindung der Formel (IV):



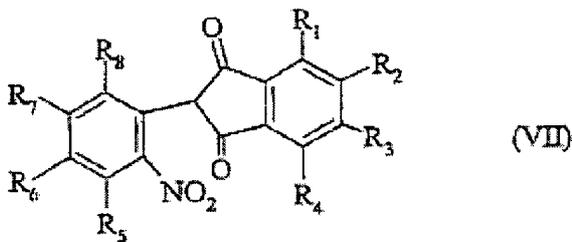
in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche man mit einer Verbindung der Formel (V) umsetzt:



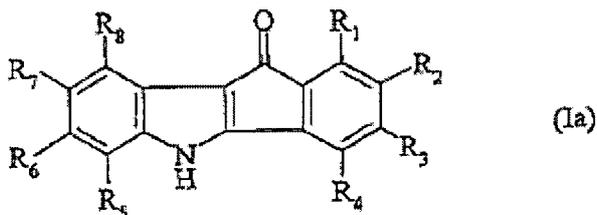
in der  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  und  $R_8$  die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, zur Bildung der Verbindung der Formel (VI):



in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  und  $R_8$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche man mit einer Base umsetzt zur Bildung der Verbindung der Formel (VII):



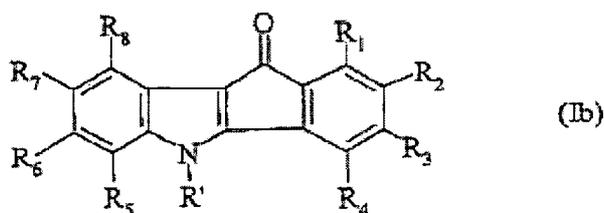
in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  und  $R_8$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche man der Einwirkung eines Reduktionsmittels unterwirft, so daß man nach der Trennung der gegebenenfalls vorliegenden Isomeren die Verbindung der Formel (Ia) erhält, einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  und  $R_8$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche man gewünschtenfalls mit einer Verbindung der Formel (VIII) umsetzt:



in der  $R'$  eine geradkettige oder verzweigte ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkenylgruppe oder geradkettige oder verzweigte ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder eine Gruppe der Formel  $-NR_aR_b$  substituiert ist, in der  $R_a$  und  $R_b$ , die gleichartig oder verschieden sind, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylgruppe bedeuten oder gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen Stickstoff-haltigen Heterocyclus bilden, und  $Z$  eine austretende Gruppe, wie beispielsweise ein Halogenatom oder eine Mesylat-, Tosylat- oder Trifluormethansulfonat-gruppe bedeuten, zur Bildung der Verbindung der Formel (Ib), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  und  $R'$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche Verbindungen der Formel (Ia) oder (Ib), welche die Gesamtheit der Verbindungen der Formel (I) bilden, man gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Reinigungsmethode reinigt, gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Trennungsmethode in ihre Isomeren trennt und gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base umwandelt.

[0015] Die Verbindungen der Formel (I), bei denen eine der Gruppen  $R_1$  bis  $R_8$  eine Hydroxygruppe darstellt, können auch durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Benzylether oder durch Demethylierung der entsprechenden Methylether hergestellt werden.

[0016] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die sie enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen haben sich als nützlich erwiesen für die Behandlung von Störungen des melatoninergischen Systems.

[0017] Die pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen hat in der Tat gezeigt, daß sie atoxisch sind, eine starke selektive Affinität für die Rezeptoren des Melatonins aufweisen und starke Wirkungen auf das Zentralnervensystem ausüben und daß sie insbesondere therapeutische Wirkungen gegen Schlafstörungen aufweisen, anxiolytische, antipsychotische, analgetische Wirkungen sowie Wirkungen auf die Mikrozirkulation, so daß sich die erfindungsgemäßen Produkte als nützlich erwiesen haben bei der Behandlung von Stress, Schlafstörungen, der Angst, von saisonal bedingten Depressionen, kardiovaskulären pathologischen Zuständen, Erkrankungen des Verdauungssystems, Schlaflosigkeit und Müdigkeit als Folge von Zeitverschiebungen, der Schizophrenie, von Panikanfällen, der Melancholie, Appetitstörungen, der Fettsucht, der Schlaflosigkeit, von psychischen Störungen, der Epilepsie, des Diabetes, der Parkinsonschen Krankheit, der senilen Demenz, verschiedenen Störungen, die mit dem normalen oder pathologischen Altern verbunden sind, der Migräne, von Gedächtnisverlusten, der Alzheimerschen Krankheit sowie von Störungen der Gehirndurchblutung. In einem anderen Bereich hat sich gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Produkte verwendet werden können bei der Behandlung von sexuellen Dysfunktionen und daß sie inhibierende Wirkungen auf die Ovulation, immunomodulierende Wirkungen aufweisen und dazu geeignet sind, bei der Behandlung von Krebs verwendet zu werden.

[0018] Die Verbindungen werden vorzugsweise bei der Behandlung von saisonal bedingten Depressionen, Schlafstörungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Schlaflosigkeit und Müdigkeit als Folge von Zeitverschiebungen, Appetitstörungen und der Fettsucht verwendet. Beispielsweise werden die Verbindungen bei der Behandlung von saisonal bedingten Depressionen und Schlafstörungen eingesetzt.

[0019] Die vorliegende Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zubereitungen, die eine Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem oder mehreren, pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterialien enthalten.

[0020] Als erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitungen kann man insbesondere jene nennen, die für die Verabreichung auf oralem, parenteralem, nasalem, perkutanem, transkutanem, rektalem, perlingualem, okularem oder respiratorischem Wege geeignet sind, und insbesondere einfache oder dragierte Tabletten, Sublingualtabletten, Sachets, Päckchen, Gelkapseln, Lutschtabletten, Compretten, Suppositorien, Creams, Salben, Hautgele und Ampullen mit trinkbarem oder injizierbarem Inhalt.

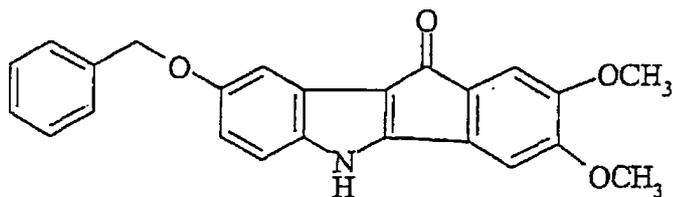
[0021] Die Dosierung variiert in Abhängigkeit von dem Geschlecht, dem Alter und dem Gewicht des Patienten, dem Verabreichungsweg, der Art der therapeutischen Indikation und eventuellen begleitenden Behandlungen und erstreckt sich zwischen 0,01 mg und 1 g im Verlaufe von 24 Stunden bei einer oder mehreren Gaben.

[0022] Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Erfindung, ohne sie jedoch in irgendeiner Weise einzuschränken.

[0023] Die verwendeten Ausgangsprodukte sind bekannte Produkte oder werden mit Hilfe bekannter Verfahrensweisen hergestellt.

[0024] Die Strukturen der in den Beispielen beschriebenen Verbindungen wurden mit Hilfe der üblichen spektrometrischen Methoden bestimmt (Infrarotspektrum, NMR-Spektrum, Massenspektrum).

## BEISPIEL 1: 8-Benzyloxy-2,3-dimethoxyindeno[1,2-b]indol-10(5H)-on



## Stufe A: 3-Brom-5,6-dimethoxy-phthalid

[0025] Man gibt zu 10 mMol 5,6-Dimethoxy-phthalid in Lösung in Dichlormethan 12 mMol N-Bromsuccinimid und erhitzt die Reaktionsmischung dann unter Bestrahlung mit einer Halogenlampe während 5 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Anschließend bringt man die Mischung auf Raumtemperatur, filtriert, dampft das Filtrat ein, gibt Toluol zu, filtriert die erhaltene Suspension und dampft das Filtrat ein. Man filtriert den erhaltenen Rückstand über Siliciumdioxid und erhält das erwartete Produkt.

## Stufe B: (5,6-Dimethoxy-phthalidyl)-triphenylphosphoniumbromid

[0026] Man gibt zu 10 mMol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in Lösung in Toluol 10 mMol Triphenylphosphin und erhitzt dann die Reaktionsmischung während 3 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Nach der Rückkehr auf Raumtemperatur filtriert man die Mischung, wäscht den erhaltenen Filterkuchen, trocknet ihn und erhält das erwartete Produkt.

Schmelzpunkt: >260°C

## Stufe C: 3-(5-Benzyloxy-2-nitro-benzyliden)-5,6-dimethoxy-phthalid

[0027] Man gibt zu 10 mMol 5-Benzyloxy-2-nitro-benzaldehyd in Lösung in dimethylformamid 10 mMol Triethylamin und dann portionsweise 10 mMol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung. Anschließend erhitzt man die Reaktionsmischung während 1 Stunde und 30 Minuten auf 50°C, bringt dann auf Raumtemperatur und dampft ein. Anschließend gibt man Ether zu, rührt die Mischung über Nacht, filtriert, wäscht den erhaltenen Filterkuchen und erhält das erwartete Produkt.

Schmelzpunkt: 170°C

## Stufe D: 2-(5-Benzyloxy-2-nitrophenyl)-3-hydroxy-5,6-dimethoxy-1H-inden-1-on

[0028] Man gibt zu 10 mMol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung in Lösung in Ethanol 10 ml einer 4N Natriumhydroxidlösung. Anschließend erhitzt man die Mischung während 1 Stunde auf 40°C, kühlt auf 0°C ab und bringt mit einer 4N Chlorwasserstoffsäurelösung (12 ml) auf einen pH-Wert von 1. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur filtriert man den gebildeten weißen Niederschlag, wäscht ihn, trocknet ihn und reinigt ihn säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol 99/1) und erhält das erwartete Produkt.

Schmelzpunkt: 120°C

## Stufe E: 8-Benzyloxy-2,3-dimethoxyindeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0029] Man bringt eine Lösung der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Verbindung (10 mMol) in Dimethylformamid in Gegenwart von Raney-Nickel unter Wasserstoff. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators verdampft man das Lösungsmittel, trocknet den Rückstand und erhält das erwartete Produkt.

Schmelzpunkt: 235°C

## BEISPIEL 2

## 2,3-Dimethoxy-8-hydroxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0030] Man gibt zu einer Lösung der in Beispiel 1 beschriebenen Verbindung (10 mMol) in einer Methanol/Dimethylformamid-Mischung (70/30) 20 mMol einer 1N Natriumhydroxidlösung und dann 1g 10% Palladium-auf-Kohlenstoff. Anschließend bringt man die Mischung während 2 Stunden bei Raumtemperatur unter einem Wasserstoffdruck von 80 mbar, filtriert dann den Katalysator ab, gibt eine 1N Chlorwasserstoffsäurelösung (20 ml) zu dem Filtrat und verdampft die Lösungsmittel. Man nimmt dann den erhaltenen Rückstand mit Isop-

ropanol auf, filtriert die erhaltene Suspension, dampft das Filtrat ein, wäscht den erhaltenen Rückstand und erhält das erwartete Produkt.

Schmelzpunkt: >260°C

## BEISPIEL 3

## 2,3-Dimethoxy-8-hydroxy-5-methyl-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0031] Man gibt zu einer Lösung der in Beispiel 2 beschriebenen Verbindung (10 mMol) in Dimethylformamid 11 mMol Kaliumcarbonat und bringt dann die Reaktionsmischung auf 90°C, wonach man 11 mMol Iodmethan zugibt. Anschließend hält man das Reaktionsmedium über Nacht bei 60°C, verdampft dann das Lösungsmittel, gibt Wasser zu und filtriert die erhaltene Suspension. Man kristallisiert den erhaltenen Filterkuchen anschließend aus Ethanol um und erhält das erwartete Produkt.

Schmelzpunkt: 241°C

## Mikroelementaranalyse:

	C %	H %	N %
<i>berechnet:</i>	68,89	4,89	4,53
<i>gefunden:</i>	69,04	4,81	4,61

## BEISPIEL 4:

## 7-Benzyloxy-8-methoxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0032] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren ausgehend von Phthalid und 4-Benzyloxy-5-methoxy-2-nitro-benzaldehyd.

## BEISPIEL 5:

## 7-Hydroxy-8-methoxy-indeno[1,2b]indol-10(5H)-on

[0033] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren ausgehend von der in Beispiel 4 beschriebenen Verbindung.

Schmelzpunkt: >260°C

## Mikroelementaranalyse:

	C %	H %	N %
<i>berechnet:</i>	72,45	4,18	5,28
<i>gefunden:</i>	72,20	4,06	5,31

## BEISPIEL 6:

## 8-Benzyloxy-1,4-dimethoxyindeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0034] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren ausgehend von 4,7-Dimethoxy-phthalid und 5-Benzyloxy-2-nitrobenzaldehyd.

## BEISPIEL 7:

## 1,4-Dimethoxy-8-hydroxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0035] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren ausgehend von der in Beispiel 6 beschriebenen Verbindung.

Schmelzpunkt: >260°C

BEISPIEL 8:

1,4-Dimethoxy-8-hydroxy-5-methyl-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0036] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren ausgehend von der in Beispiel 7 beschriebenen Verbindung.

BEISPIEL 9:

8-Benzyloxy-1-hydroxy-4-methoxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0037] Man erhält das erwartete Produkt durch selektive Demethylierung der in Beispiel 6 beschriebenen Verbindung nach dem Tet. 52 (43) (1996), 13623-13640 beschriebenen Verfahren.

BEISPIEL 10:

1,8-Dihydroxy-4-methoxy-indeno(1,2-b]indol-10(5H)-on

[0038] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren ausgehend von der in Beispiel 9 beschriebenen Verbindung.

BEISPIEL 11:

2,3-Dimethoxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0039] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren ausgehend von 5,6-Dimethoxy-phthalid und 2-Nitro-benzaldehyd.  
Schmelzpunkt: >260°C

BEISPIEL 12:

2,3-Dimethoxy-7,8-methylenedioxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0040] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren ausgehend von 5,6-Dimethoxyphthalid und 4,5-Methylenedioxy-2-nitro-benzaldehyd.

BEISPIEL 13:

7,8-Methylenedioxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0041] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren ausgehend von Phthalid und 4,5-Methylenedioxy-2-nitro-benzaldehyd.

BEISPIEL 14:

8-Benzyloxy-1,3-dimethoxy-indeno[1,2-b]-indol-10(5H)-on

[0042] Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise und ausgehend von 4,6-Dimethoxy-phthalid und 5-Benzyloxy-2-nitro-benzaldehyd erhält man das erwartete Produkt in Mischung mit 8-Benzyloxy-2,4-dimethoxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on.

[0043] Man erhält das erwartete Produkt durch Trennung dieser Mischung durch Säulenchromatographie über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol 98/2) durch Eindampfen der in der Reihenfolge der Elution zweiten Fraktion.

BEISPIEL 15:

1,3-Dimethoxy-8-hydroxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0044] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren ausgehend von der in Beispiel 14 beschriebenen Verbindung.

## BEISPIEL 16:

## 8-Benzyloxy-2,4-dimethoxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0045] Man erhält das erwartete Produkt in Mischung mit 8-Benzyloxy-1,3-dimethoxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on nach der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise ausgehend von 4,6-Dimethoxyphthalid und 5-Benzyloxy-2-nitrobenzaldehyd.

[0046] Man erhält das erwartete Produkt durch Trennung dieser Mischung durch Säulenchromatographie über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol 98/2) und durch Eindampfen der in der Reihenfolge der Elution ersten Fraktion.

## BEISPIEL 17:

## 2,4-Dimethoxy-8-hydroxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0047] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren ausgehend von der in Beispiel 16 beschriebenen Verbindung.

## BEISPIEL 18:

## 5-Allyl-2,3-dimethoxy-8-hydroxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0048] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren ausgehend von der in Beispiel 2 beschriebenen Verbindung und unter Ersatz des Iodmethans durch Allylbromid.

## BEISPIEL 19:

## 1,3-Dimethoxy-5-(2-dimethylaminoethyl)-8-hydroxy-inden[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0049] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren ausgehend von der in Beispiel 15 beschriebenen Verbindung und unter Ersatz des Iodmethans durch 2-Chlor-N,N-dimethylethanimin.

## BEISPIEL 20:

## 1,4-Dimethoxy-5-(2-dimethylaminoethyl)-8-hydroxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0050] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren ausgehend von der in Beispiel 7 beschriebenen Verbindung und unter Ersatz des Iodmethans durch 2-Chlor-N,N-dimethylethanimin.

## BEISPIEL 21:

## 2,3-Dimethoxy-5-(2-dimethylaminoethyl)-8-hydroxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0051] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren ausgehend von der in Beispiel 2 beschriebenen Verbindung und unter Ersatz des Iodmethans durch 2-Chlor-N,N-dimethylethanimin.

Schmelzpunkt: >260°C

## Mikroelementaranalyse:

	C %	H %	N %
<i>berechnet:</i>	68,84	6,05	7,65
<i>gefunden:</i>	68,64	5,98	7,58

## BEISPIEL 22:

## 2,3-Dimethoxy-8-hydroxy-5-[2-(4-morpholinyl)-ethyl]-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0052] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren ausgehend von der in Beispiel 2 beschriebenen Verbindung und unter Ersatz des Iodmethans durch 4-(2-Chlorethyl)-morpholin.  
Schmelzpunkt: 228-232°C

## Mikroelementaranalyse:

	C %	H %	N %
<i>berechnet:</i>	67,63	5,92	6,86
<i>gefunden:</i>	67,19	5,93	6,80

## BEISPIEL 23:

## 2,3,8-Trimethoxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on

[0053] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Ersatz des 5-Benzyloxy-2-nitrobenzaldehyds durch 5-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd.

## BEISPIEL 24:

## Natriumsalz der (8-Hydroxy-2,3-dimethoxy-10-oxoindeno[1,2-b]indol-5(10H)-yl)-essigsäure

## Stufe A: (8-Hydroxy-2,3-dimethoxy-10-oxoindeno(1,2-b)indo1-5(10H)-yl)-essigsäuremethylester

[0054] Man erhält das erwartete Produkt nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren ausgehend von der in Beispiel 2 beschriebenen Verbindung und unter Ersatz des Iodmethans durch Chloressigsäuremethylester.

## Stufe B: Natriumsalz der (8-Hydroxy-2,3-dimethoxy-10-oxoindeno(1,2-b)indol-5-(10H)-yl)-essigsäure:

[0055] Man erhält das erwartete Produkt durch Verseifen des in der obigen Stufe A erhaltenen Esters mit Natriumhydroxid.  
Schmelzpunkt: > 260°C

## Mikroelementaranalyse

	C %	H %	N %
<i>berechnet:</i>	60,80	3,76	3,73
<i>gefunden:</i>	60,38	3,77	3,74

## Pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen

## BEISPIEL 25:

Untersuchung des Bindung an die Bindungsstellen MT<sub>3</sub> des Melatonins

[0056] Die Bindung an die MT<sub>3</sub>-Stellen ist gekennzeichnet durch eine bemerkenswert schnelle Kinetik der Assoziation und des Dissoziation und durch ihre Gewebelokalisierung (Gehirn).

[0057] Die Bindungsuntersuchungen an den MT<sub>3</sub>-Stellen wurden an den Membranen des Hamstergehirns durchgeführt unter Verwendung von 2-[<sup>125</sup>I]-Iodmelatonin als Radioligand nach der von P. Paul et coll. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 290 (1999), 334) beschriebenen Methode. Man inkubiert die Membranen während 30 Minuten mit 2-[<sup>125</sup>I]-Iodmelatonin bei einer Temperatur von 4°C und bei unterschiedlichen Konzentrationen der zu untersuchenden Verbindungen. Nach der Inkubation filtriert man die Membranen schnell, wäscht sie mit dem kalten Puffer mit Hilfe eines Filtrationssystems. Man mißt die gebundene Radioaktivität mit Hilfe eines Szintillationszählers.

[0058] Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen gefundenen IC<sub>50</sub>-Werte verdeutlichen eine starke Affinität für die Bindungsstellen des Typs MT<sub>3</sub>, wobei diese Werte zwischen 0,2 und 100 nM liegen. Zum Vergleich

besitzt Melatonin bei diesem Test einen  $IC_{50}$ -Wert von 45 nM.

## BEISPIEL 26:

## Pharmazeutische Zubereitung

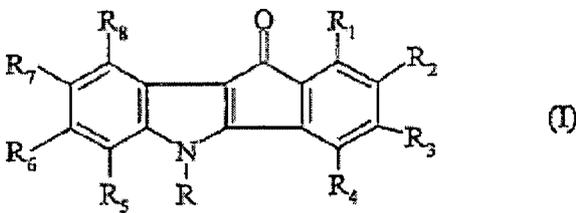
[0059]

Bestandteile für die Herstellung von 1000 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 10 mg

Verbindung von Beispiel 1	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Getreidestärke	10 g
Lactose	100 g
Magnesiumstearat	3 g
Talkum	3 g

## Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



in der:

- R ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Alkenylgruppe oder geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder eine Gruppe der Formel  $-NR_aR_b$ , in der  $R_a$  und  $R_b$ , die gleichartig oder verschieden sind, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Alkylgruppe bedeuten oder gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen Stickstoff-haltigen Heterocyclus bilden, substituiert ist, bedeutet,
  - $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  und  $R_8$ , die gleichartig oder verschieden sind, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Alkylgruppe, geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Alkenylgruppe, Hydroxygruppe, geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Alkoxygruppe, geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Alkenyloxygruppe, geradkettige oder verzweigte Aryl-( $C_1-C_6$ )-alkylgruppe, geradkettige oder verzweigte Aryl-( $C_1-C_6$ )-alkoxygruppe, Carboxygruppe, geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Acyloxygruppe oder Arylcarbonyloxygruppe bedeuten,
  - oder eine der Gruppen  $R_1$  bis  $R_8$  mit einer anderen angrenzenden Gruppe  $R_i$  bis  $R_8$  eine ( $C_1-C_6$ )-Alkylendioxygruppe bildet,
- deren optische Isomeren, falls diese existieren, sowie seine Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base, mit der Maßgabe, daß:
- wenn R kein Wasserstoffatom darstellt, dann mindestens eine der Gruppen  $R_i$  bis  $R_8$  eine Hydroxygruppe oder geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Acyloxygruppe bedeutet,
  - und die Verbindungen der Formel (I) von Indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on verschieden sind,
- mit der Maßgabe, daß man unter einer Arylgruppe Phenyl, Biphenyl, Naphthyl oder Tetrahydronaphthyl versteht, wobei jede dieser Gruppen gegebenenfalls durch ein oder mehrere gleichartige oder verschiedenartige Atome oder Gruppen ausgewählt aus Halogenatomen und geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Alkylgruppen, Hydroxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Alkoxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Polyhalogenalkylgruppen, Aminogruppen (die gegebenenfalls durch eine oder mehrere geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Alkylgruppen substituiert sind), Nitrogruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Acyloxygruppen und ( $C_1-C_6$ )-Alkylendioxygruppen substituiert ist.

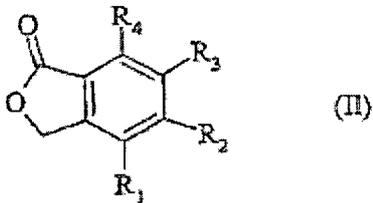
2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, nämlich 2,3-Dimethoxy-8-hydroxy-5-methyl-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, nämlich 2,4-Dimethoxy-8-hydroxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on.

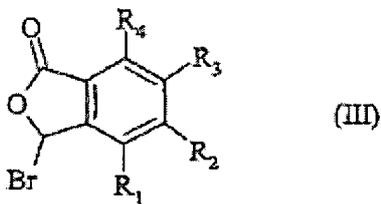
4. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, nämlich 2,3-Dimethoxy-5-(2-dimethylaminoethyl)-8-hydroxy-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on.

5. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, nämlich 2,3-Dimethoxy-8-hydroxy-5-[2-(4-morpholinyl)-ethyl]-indeno[1,2-b]indol-10(5H)-on.

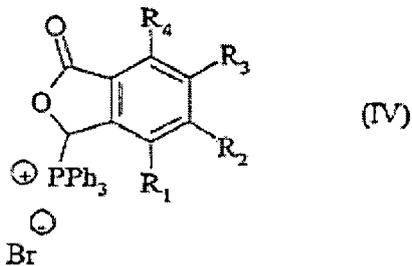
6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II):



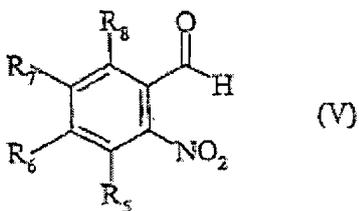
in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , und  $R_4$  die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, mit N-Bromsuccinimid umgesetzt zur Bildung der Verbindung der Formel (III):



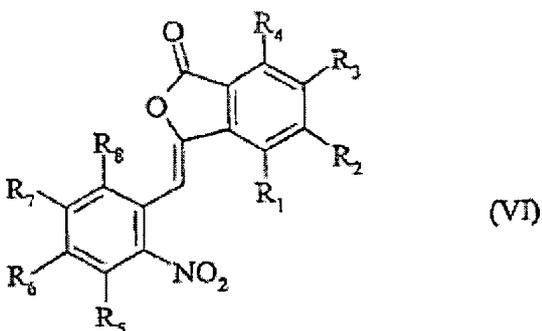
in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche man mit Triphenylphosphin umgesetzt zur Bildung der Verbindung der Formel (IV):



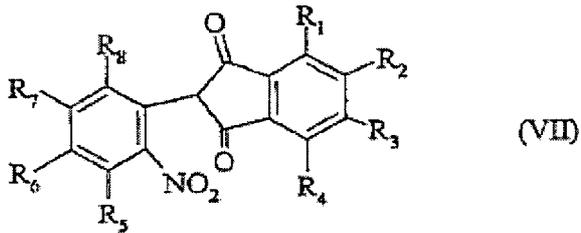
in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche man mit einer Verbindung der Formel (V) umsetzt:



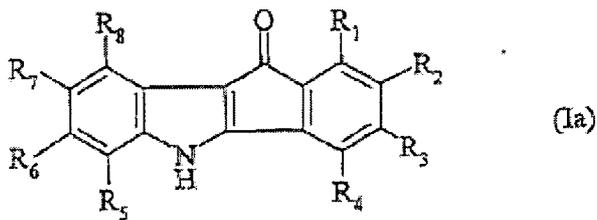
in der  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  und  $R_8$  die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, zur Bildung der Verbindung der Formel (VI):



in der  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  und  $R_8$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche man mit einer Base umsetzt zur Bildung der Verbindung der Formel (VII):



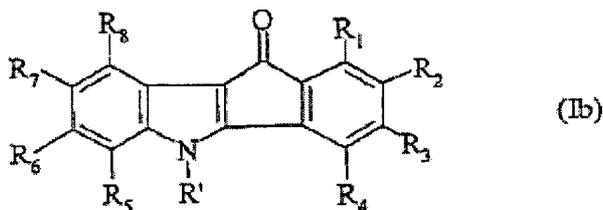
in der  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  und  $R_8$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche man der Einwirkung eines Reduktionsmittels unterwirft, so daß man nach der Trennung der gegebenenfalls vorliegenden Isomeren die Verbindung der Formel (Ia) erhält, einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  und  $R_8$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche man gewünschtenfalls mit einer Verbindung der Formel (VIII) umsetzt:



in der  $R'$  eine geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Alkenylgruppe oder geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder eine Gruppe der Formel  $-NR_aR_b$  substituiert ist, in der  $R_a$  und  $R_b$ , die gleichartig oder verschieden sind, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Alkylgruppe bedeuten oder gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen Stickstoff-haltigen Heterocyclus bilden, und  $Z$  eine austretende Gruppe, wie beispielsweise ein Halogenatom oder eine Mesylat-, Tosylat- oder Trifluormethansulfonat-gruppe bedeuten, zur Bildung der Verbindung der Formel (Ib), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  und  $R'$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche Verbindungen der Formel (Ia) oder (Ib), welche die Gesamtheit der Verbindungen der Formel (I) bilden, man gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Reinigungsmethode reinigt, gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Trennungsmethode in ihre Isomeren trennt und gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base umwandelt.

7. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen und pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterialien.

8. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 7 für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Störungen des melatoninergischen Systems.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen