



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 23 393 T2 2004.06.09**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 839 806 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 23 393.6**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 308 645.7**

(96) Europäischer Anmeldetag: **29.10.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.05.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **09.07.2003**

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

(51) Int Cl.7: **C07D 209/88**

A61K 31/40, C07F 9/38, C07D 471/04

(30) Unionspriorität:

29849 P 30.10.1996 US

(73) Patentinhaber:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind., US

(74) Vertreter:

Spott & Weinmiller, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Bach, Nicholas James, Indianapolis, Indiana
46217, US; Dillard, Robert Delane, Zionsville,
Indiana 46077, US; Draheim, Susan Elizabeth,
Indianapolis, Indiana 46220, US; Morin, Jr., John
Michael, Brownsburg, Indiana 46112, US**

(54) Bezeichnung: **Substituierte tricyclische Verbindungen**

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

Hintergrund der Erfindung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft neue substituierte tricyclische organische Verbindungen, die zur Hemmung der sPLA₂ vermittelten Freisetzung von Fettsäuren für Zustände, wie dem septischen Schock, brauchbar sind.

Hintergrundinformation

[0002] Die Struktur und die physikalischen Eigenschaften der humanen nicht aus dem Pankreas stammenden sekretorischen Phospholipase A₂ (hierin "sPLA₂" genannt) wurden ausführlich in zwei Artikeln beschrieben, nämlich "Cloning and Recombinant Expression of Phospholipase A₂ Present in Rheumatoid Arthritic Synovial Fluid", von Jeffrey J. Seilhammer, Waldemar Pruzanski, Peter Vadas, Shelley Plant Judy A. Miller, Jean Kloss und Lorin K. Johnson, The Journal of Biological Chemistry, Band 264, Nr. 10, Ausgabe vom 5. April, Seiten 5335–5338, 1989 und "Structure and Properties of a Human Non-pancreatic Phospholipase A₂" von Ruth M. Kramer, Catherine Hession, Berit Johansen, Gretchen Hayes, Paula McGray, Pingchang E. Chaow, Richard Tizard und R. Blake Pepinsky, The Journal of Biological Chemistry, Band 264, Nr. 10, Ausgabe vom 5. April, Seiten 5768–5775, 1989, wobei diese Beschreibungen hiermit eingeführt sind.

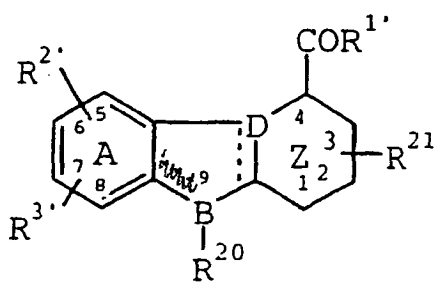
[0003] Man glaubt, daß die sPLA₂ ein geschwindigkeitslimitierendes Enzym in der Arachidonsäurekaskade ist, die Membranphospholipide hydrolysiert. Daher ist es wichtig, Verbindungen zu entwickeln, die die sPLA₂ vermittelte Freisetzung von Fettsäuren (beispielsweise Arachidonsäure) hemmen. Solche Verbindungen wären bei der allgemeinen Behandlung von Zuständen brauchbar, die durch die Überproduktion von sPLA₂ hervorgerufen und/oder aufrechterhalten werden, wie septischer Schock, Atemnotsyndrom beim Erwachsenen, Pankreatitis, durch Trauma induzierter Schock, Bronchialasthma, allergische Rhinitis, rheumatoide Arthritis und dergleichen.

[0004] Es ist erwünscht, neue Verbindungen und Behandlungen für Erkrankungen zu entwickeln, die durch sPLA₂ induziert sind.

[0005] Alexander et al US 3 939 177 A und US 3 979 391 A beschreiben 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazole, die als antibakterielle Mittel brauchbar sind.

Zusammenfassung, der Erfindung

[0006] Die Erfindung liefert tricyclische Verbindungen, wie sie durch die folgende allgemeine Formel (III) gezeigt sind:



(III)

worin

A für Phenyl oder Pyridyl steht, worin der Stickstoff an der Position 5, 6, 7 oder 8 ist, eines von B oder D für Stickstoff und das andere für Kohlenstoff steht,

Z für Cyclohexenyl, Phenyl, Pyridyl, worin der Stickstoff an der Position 1, 2 oder 3 ist, oder einen sechsgliedrigen heterocyclischen Ring mit einem Heteroatom steht, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Schwefel oder Sauerstoff an der Position 1, 2 oder 3 und Stickstoff an der Position 1, 2, 3 oder 4 besteht, ----- für eine Doppel- oder Einfachbindung steht,

R²⁰ aus den Gruppen (a), (b) und (c) ausgewählt ist, worin

(a) besteht aus -(C₅-C₂₀) Alkyl, -(C₅-C₂₀) Alkenyl, -(C₅-C₂₀) Alkynyl, carbocyclischen Resten, oder heterocyclischen Resten, oder

(b) ein Vertreter von (a) ist, der mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus nicht störenden Substituenten, oder

(c) die Gruppe -(L)-R⁸⁰ ist, worin -(L)- für eine divalente Verbindungsgruppe von 1 bis 12 Atomen steht, ausgewählt aus Kohlenstoff Wasserstoff Sauerstoff Stickstoff und Schwefel, worin die Kombinationen an Ato-

men in -(L)- ausgewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus (i) nur Kohlenstoff und Wasserstoff, (ii) nur einem Schwefel, (iii) nur einem Sauerstoff (iv) nur ein oder zwei Stickstoffen und Wasserstoff (v) nur Kohlenstoff Wasserstoff und ein Schwefel und (vi) nur Kohlenstoff Wasserstoff und Sauerstoff, und worin R^{80} für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus (a) oder (b),

R^{21} für einen nicht störenden Substituenten steht,

R^1 für $-NHNH_2$ oder $-NH_2$ steht,

R^2 ausgewählt ist aus der Gruppe $-OH$, $-O(CH_2)_t R^5$, worin R^5 für CN oder Phenyl steht, oder $-(L_a)$ - (saure Gruppe), worin $-(L_a)$ - für einen Säurelinker mit einer Säurelinkerlänge von 1 bis 7 steht und t für 1 bis 5 steht,

R^3 ausgewählt ist aus einem nicht-störenden Substituenten, carbocyclischen Resten, carbocyclischen Resten, die mit nicht-störenden Substituenten substituiert sind, heterocyclischen Resten, und heterocyclischen Resten, die mit nicht-störenden Substituenten substituiert sind,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Razemat, Solvat, Tautomer, optisches Isomer oder Prodrugderivat hiervon,

mit der Maßgabe, daß wenn D für Stickstoff steht, das Heteroatom von Z dann aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Schwefel oder Sauerstoff an Position 1, 2 oder 3 und Stickstoff an der Position 1, 2, 3 oder 4.

[0007] Diese substituierten Tricyclen sind zur Hemmung der durch die humanes $pPLA_2$ vermittelten Freisetzung von Fettsäuren wirksam.

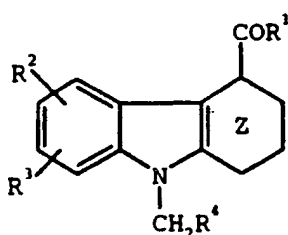
[0008] Die Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Formulierung, die eine Verbindung der Formel III zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln, Trägern und Hilfsstoffen enthält.

[0009] Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Hemmung der $sPLA_2$, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel III an einen Säuger umfaßt, der einer solchen Behandlung bedarf.

[0010] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur selektiven Hemmung der $sPLA_2$ in einem Säuger bereitgestellt, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel III an einen Säuger umfaßt, der einer solchen Behandlung bedarf.

[0011] Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Linderung der pathologischen Effekte von septischem Schock, Atemstreßsyndrom beim Erwachsenen, Pankreatitis, Trauma-induziertem Schock, Bronchialasthma, allergischer Rhinitis, rheumatoider Arthritis, cystischer Fibrose, Schlaganfall, akuter Bronchitis, chronischer Bronchitis, akuter Broncheolitis, chronischer Broncheolitis, Osteoarthritis, Gicht, Spondylarthropathie, Spondylitis ankylosans, Reiter Syndrom, psoriatischer Arthropathie, enteropathischer Spondylitis, juveniler Arthropathie oder juveniler Spondylitis ankylosans, reaktiver Arthropathie, infektiöser oder postinfektiöser Arthritis, Gonokokkenarthritis, Tuberkulosearthritis, viraler Arthritis, pilzbedingter Arthritis, Syphilis-bedingter Arthritis, Lyme-Erkrankung, Arthritis, die mit "vaskulitischen Syndromen" assoziiert ist, Polyarteriitis nodosa, hyperempfindlicher Vaskulitis, Luegenec Granulomatose, Polymyalgia rheumatica, Gelenkszelleriitis, Arthropathie durch Calciumkristallablagerung, Pseudogicht, nicht-artikuläres Rheuma, Bursitis, Tenosynovitis, Epicondylitis (Tennisellenbogen), Carpaltunnelsyndrom, Verletzung durch wiederkehrende Tätigkeit (Tippen), verschiedene Formen der Arthritis, neuropathischer Gelenkserkrankung (Charcotgelenk und Gelenke), Hämarthrose (hämarthrotisch), Purpura Schönlein-Hennoch, hypertrophe Osteoarthropathie, multizentrische Reticulohistiocytose, Arthritis, die mit bestimmten Erkrankungen assoziiert ist, Surcoilose, Hämochromatose, Sichelzellerkrankung und andere Hämoglobinopathien, Hyperlipoproteinämie, Hypogammaglobulinämie, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, familiäres Mittelmeerfieber, Behat Erkrankung, systemischer Lupus erythematosus oder Polyochondritisrückfall und verwandter Krankheiten, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel III in einer Menge an einen Säuger umfaßt, der einer solchen Behandlung bedarf, welche zur Hemmung der durch die $sPLA_2$ vermittelten Freisetzung von Fettsäure ausreicht und hierdurch die Arachidonsäurekaskade und ihre schädlichen Produkte hemmt oder verhindert.

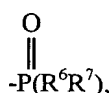
[0012] Die Erfindung liefert zusätzlich ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin

R^1 für $-NHNH_2$ oder $-NH_2$ steht,

R^2 für $-OH$ oder $-O(CH_2)_m R^5$ steht, worin R^5 für H, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ Alkyl),



Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit $-\text{CO}_2\text{H}$ oder $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ Alkyl})$, worin R^6 und R^7 jeweils unabhängig für $-\text{OH}$ oder $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ Alkyl})$ stehen und m für 1 bis 3 steht,
 R^3 für H , $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ Alkyl})$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$ steht, worin R^8 für H , $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,

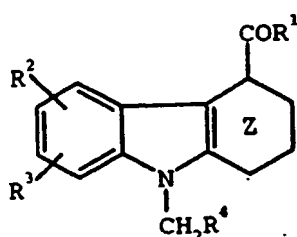


$-\text{CN}$ oder Phenyl steht, worin R^9 und R^{10} unabhängig für $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$ oder Phenyl- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl stehen und n für 1 bis 8 steht,

R^4 für H , $-(\text{C}_5\text{-C}_{14})\text{Alkyl}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_{14})\text{Cycloalkyl}$, Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$, Phenyl- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl, $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylthio}$, Halogen oder Phenyl, und

Z für Phenyl steht,

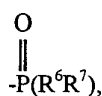
gekennzeichnet durch Dehydrierung einer Verbindung der Formel



worin

R^1 für $-\text{NHNH}_2$ oder $-\text{NH}_2$ steht,

R^2 für $-\text{OH}$ oder $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{R}^5$ steht, worin R^5 für H , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ Alkyl})$,



Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit $-\text{CO}_2\text{H}$ oder $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ Alkyl})$, worin R^6 und R^7 jeweils unabhängig für $-\text{OH}$ oder $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ Alkyl})$ stehen und m für 1 bis 3 steht,

R^3 für H , $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ Alkyl})$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$ steht, worin R^8 für H , $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,



$-\text{CN}$ oder Phenyl steht, worin R^9 und R^{10} unabhängig für $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$ oder Phenyl- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl stehen und n für 1 bis 8 steht,

R^4 für H , $-(\text{C}_5\text{-C}_{14})\text{Alkyl}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_{14})\text{Cycloalkyl}$, Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$, Phenyl- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl, $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylthio}$, Halogen oder Phenyl, und

Z für Cyclohexenyl steht.

[0013] Andere Ziele, Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden aus der anschließenden Beschreibung und den Ansprüchen deutlich.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Definitionen

[0014] Wie hierin verwendet steht der Ausdruck "Alkyl" selbst oder als Teil eines anderen Substituenten, falls nichts anderes angegeben ist, für einen geraden oder verzweigt-kettigen, monovalenten Kohlenwasserstoffrest, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tertiär-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tritdecyl, Tetradecyl und dergleichen. Der Ausdruck "Alkyl" umfaßt $\text{C}_1\text{-C}_2$ Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ Alkyl, $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ Alkyl und $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ Alkyl.

[0015] Der Ausdruck "Alkenyl" steht, wie er hierin verwendet wird, für olefinisch ungesättigte, verzweigte oder

lineare Gruppen mit mindestens einer Doppelbindung. Beispiele für solche Gruppen sind unter anderem Reste, wie Vinyl, Allyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 2-Heptenyl, 3-Heptenyl, 4-Heptenyl, 5-Heptenyl, 6-Heptenyl, wie auch Diene und Triene mit geraden und verzweigten Ketten.

[0016] Der Ausdruck "Alkynyl" steht für Reste, wie Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl, wie auch Di- und Triene.

[0017] Der Ausdruck "Halogen" meint Chlor, Fluor, Brom oder Iod.

[0018] Der Ausdruck " $-(C_1-C_4)$ Alkoxy" steht, wie er hierin verwendet wird, für eine Gruppe, wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, t-Butoxy und ähnliche Gruppen, die an den Rest des Moleküls über das Sauerstoffatom gebunden ist.

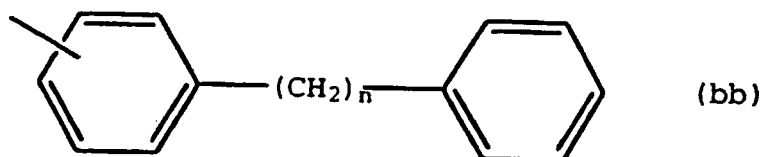
[0019] Der Ausdruck "Phenyl- C_1-C_4 -alkyl" steht für eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die an einen Phenylring gebunden ist, wobei die Kette an den Rest des Moleküls gebunden ist. Typische Phenylalkylgruppen sind unter anderem Benzyl, Phenylethyl, Phenylpropyl, Phenylisopropyl und Phenylbutyl.

[0020] Der Ausdruck " C_1-C_4 Alkylthio" steht für eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, wobei die Kette an den Rest des Moleküls über ein Schwefelatom gebunden ist. Typische C_1-C_4 Alkylthiogruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Butylthio und dergleichen.

[0021] Der Ausdruck " C_3-C_{14} Cycloalkyl" umfaßt Gruppen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecyl, Cycloundecyl, Cyclododecyl, Cyclotridecyl, Cyclotetradecyl und dergleichen. Der Ausdruck " C_3-C_{14} Cyclolalkyl" umfaßt C_3-C_7 Cyclolalkyl.

[0022] Der Ausdruck "heterocyclischer Rest" bezieht sich auf Reste, die von monocyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten, substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Kernstrukturen mit 5 bis 14 Ringatomen stammen und 1 bis 3 Heteroatome aufweisen, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus Stickstoff Sauerstoff oder Schwefel. Typische heterocyclische Reste sind Pyrrolyl, Furanyl, Thiophenyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Phenylimidazolyl, Triazolyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Indolyl, Carbazolyl, Norharmanyl, Azaindolyl, Benzofuranlyl, Dibenzofuranlyl, Thianaphthenyl, Dibenzothiofenyl, Indazolyl, Imidazo(1,2-A)pyridinyl, Benzotriazolyl, Antranilyl, 1,2-Benzisoxazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Purinyl, Pyridinyl, Dipyridinyl, Phenylpyridinyl, Benzylpyridinyl, Pyrimidinyl, Phenylpyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,3,5-Triazinyl, Chinolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl und Chinoxalinyl.

[0023] Der Ausdruck "carbocyclischer Rest" bezieht sich auf Reste, die von einer gesättigten oder ungesättigten, substituierten oder unsubstituierten 5 bis 14-gliedrigen organischen Kernstruktur stammen, deren ringbildende Atome (nicht Wasserstoffe) nur Kohlenstoffatome sind. Typische carbocyclische Reste sind Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenyl, Naphthyl, Norbornanyl, Bicycloheptadienyl, Tolulyl, Xylenyl, Indenyl, Stilbenyl, Terphenyllyl, Diphenylethylenyl, Phenylcyclohexenyl, Acenaphthylenyl und Anthracenyl, Biphenyl, Bibenzyllyl und verwandte Bibenzyllylhomologe, die durch die Formel (bb) dargestellt werden

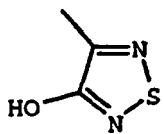
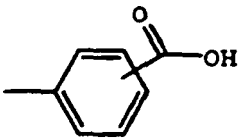
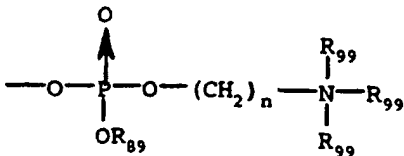
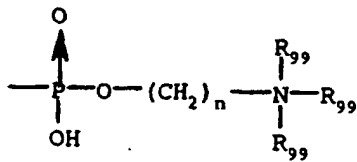
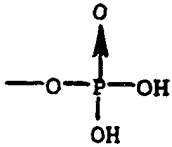
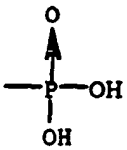
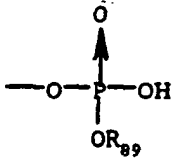
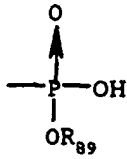


worin n für eine Zahl von 1 bis 8 steht.

[0024] Der Ausdruck "nicht-störender Substituent" bezieht sich auf Reste, die geeignet sind zur Substitution an den Positionen 1, 2, 3, 7 und/oder 8 am tricyclischen Kern (wie hierin in Formel III gezeigt) und Reste, die geeignet sind zur Substitution am heterocyclischen Rest und am carbocyclischen Rest, wie dies oben definiert wurde. Beispielsgemäße nicht störende Reste sind Wasserstoff C_1-C_{12} Alkyl, C_2-C_6 Alkenyl, C_2-C_6 Alkynyl, C_7-C_{12} Aaryl, C_7-C_{12} Alkaryl, C_3-C_8 Cycloalkyl, C_3-C_8 Cycloalkenyl, Phenyl, Tolulyl, Xylenyl, Biphenyl, C_1-C_6 Alkoxy, C_2-C_6 Alkenyloxy, C_2-C_6 Alkinyloxy, C_1-C_{12} Alkoxyalkyl, C_1-C_{12} Alkoxyalkyloxy, C_1-C_{12} Alkylcarbonyl, C_1-C_{12} Alkylcarbonylamino, C_1-C_{12} Alkoxyamino, C_1-C_{12} Alkoxyamiinocarbonyl, C_1-C_{12} Alkylamino, C_1-C_6 Alkylthio, C_1-C_{12} Alkylthiocarbonyl, C_1-C_6 Alkylsulfanyl, C_1-C_6 Alkylsulfonyl, C_1-C_6 Halogenalkoxy, C_1-C_6 Halogenalkylsulfonyl, C_1-C_6 Halogenalkyl, C_1-C_6 Hydroxyalkyl, $-(CH_2)_nCN-$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-C(O)O(C_1-C_6$ Alkyl), $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6$ Alkyl), Benzylloxy, Phenoxy, Phenylthio, $(-CONHSO_2R)$, $-CHO$, Amino, Amidino, Halogen, Carbamyl, Carboxyl, Carbalkoxy, $-(CH_2)_n-CO_2H$, Cyano, Cyanoguanidinyl, Guanidino, Hydrazid, Hydrazino, Hydrazido, Hydroxy, Hydroxyamino, Nitro, Phosphono, $-SO_3H$, Thioacetal, Thiocarbonyl und C_1-C_6 Alkylcarbonyl, worin n für 1 bis 8 steht und R^9 und R^{10} unabhängig für C_1-C_4 Alkyl oder Phenyl- C_1-C_4 -alkyl stehen. Eine bevorzugte Gruppe für nicht-störende Substituenten umfaßt Wasserstoff Halogen, C_1-C_3 Alkyl, C_3-C_4 Cycloalkyl, C_3-C_4 Cycloalkenyl, $-O(C_1-C_2)$ -Alkyl oder $-S(C_1-C_2)$ -Alkyl.

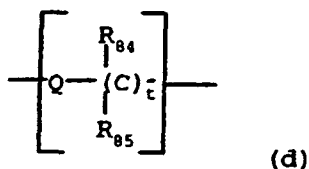
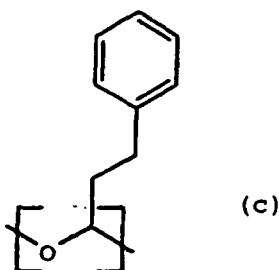
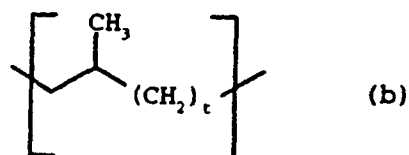
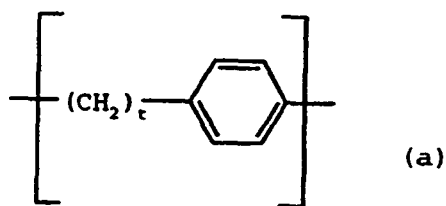
[0025] Der Ausdruck "saure Gruppe" steht für eine organische Gruppe die bei einer Bindung an einen tricyclischen Kern über geeignete Verbindungsatome (hierin später als "Säurelinker" definiert) als Protonendonator wirkt, der zur Wasserstoffbindung fähig ist. Beispielsgemäß für eine saure Gruppe sind die folgenden:

- CO₂H
- 5-Tetrazolyl
- SO₃H



worin n für 1 bis 8 steht, R₈₉ für ein Metall oder C₁-C₁₀ Alkyl steht und R₉₉ für Wasserstoff oder C₁-C₁₀ Alkyl steht. [0026] Der Ausdruck "Säurelinker" steht für eine divalente Linkergruppe, die als -(L_a)- symbolisiert ist und die Funktion der Verbindung der Position 5 oder 6 des tricyclischen Kerns mit einer Säuregruppe der folgenden allgemeinen Beziehung hat:
(Tricyclischer Kern)-(L_a)-Säuregruppe

[0027] Der Ausdruck "Säurelinkerlänge" bezieht sich auf die Anzahl an Atomen (ausschließlich Wasserstoff) in der kürzesten Kette der Linkergruppe $-(L_a)-$, die die Position 5 oder 6 des tricyclischen Kerns mit der Säuregruppe verbindet. Das Vorkommen eines carbocyclischen Rings in $-(L_a)-$ zählt als Anzahl an Atomen, die dem berechneten Durchmesser des carbocyclischen Rings entsprechen. Daher zählt ein Benzol- oder Cyclohexanring im Säurelinker als 2 Atome bei der Berechnung der Länge von $-(L_a)-$. Beispielsgemäße Säurelinkergruppen sind



worin t für 1 bis 5 steht, Q aus der Gruppe $-(CH_2)-$, $-O-$, $-NH-$ und $-S-$ ausgewählt ist und R_{84} und R_{85} jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_1-C_{10} Alkyl, Aryl, C_1-C_{10} Alkaryl, C_1-C_{10} Aralkyl, Carboxy, Carbalkoxy und Halogen, und wenn t für eins (1) steht, dann haben die Gruppen (a), (b), (c) und (d) Säurelinkerlängen von jeweils 3, 3, 2 und 2.

[0028] Die Salze der obigen Tricyclen sind ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung. In den Fällen, in denen die erfindungsgemäßen Verbindungen funktionelle saure Gruppen besitzen, können verschiedene Salze gebildet werden, die wasserlöslicher und physiologisch geeigneter sind als die Ausgangsverbindung. Repräsentative pharmazeutisch annehmbare Salze sind unter anderem die Alkali- und Erdalkalimetallsalze, wie Lithium, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Aluminium und dergleichen. Salze werden bequem durch die Behandlung der Säure in Lösung mit einer Base oder durch Aussetzen der Säure gegenüber einem Ionenaustauscherharz aus der freien Säure hergestellt.

[0029] In der Definition der pharmazeutisch annehmbaren Salze eingeschlossen sind die relativ untoxischen, anorganischen und organischen Basenadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise Ammonium-, quarternäre Ammonium- und Aminkationen, die von stickstoffhaltigen Basen mit einer ausreichenden Basizität zur Bildung von Salzen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen stammen (siehe beispielsweise S. M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977)).

[0030] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können chirale Zentren aufweisen und daher in optisch aktiven Formen vorkommen. Die R- und S-Isomere und racemischen Gemische sind von der Erfindung abgedeckt. Ein bestimmtes Stereoisomer kann durch in der Technik gut bekannte Verfahren durch die Verwendung von stereospezifischen Reaktionen mit Ausgangsmaterialien hergestellt werden, die die asymmetrischen Zentren enthalten und bereits getrennt sind, oder alternativ dazu durch Verfahren, die zu Gemischen der Stereoisomeren führen und die anschließende Trennung durch bekannte Verfahren.

[0031] Prodrugs sind Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, die chemisch oder metabolisch spaltbare Gruppen aufweisen und durch Solvolyse oder unter physiologischen Bedingungen zu den erfindungsge-

mäßigen Verbindungen werden, die in vivo pharmazeutisch wirksam sind. Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen haben sowohl in ihren Säure- als auch Basenderivatformen eine Aktivität, aber die Säurederivatform bietet oft Vorteile hinsichtlich Löslichkeit, Gewebekompatibilität oder verzögerter Freisetzung in einem Säugerorganismus (siehe H. Bundgard, Design of Prodrugs, Seiten 7–9, 21–24, Elsevier, Amsterdam 1985). Prodrugs umfassen dem Fachmann gut bekannte Säurederivate, wie beispielsweise Ester, die durch die Umsetzung der sauren Ausgangsverbindung mit einem geeigneten Alkohol hergestellt werden, oder Amide, die durch die Umsetzung der sauren Ausgangsverbindung mit einem geeigneten Amin hergestellt werden. Einfache aliphatische Ester (beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl) oder aromatische Ester, die von sauren Gruppen stammen, die in den erfindungsgemäßen Verbindungen vorkommen, sind bevorzugte Prodrugs. In einigen Fällen ist es erwünscht, Prodrugs vom zweifachen Estertyp herzustellen, wie (Acyloxy)alkylester oder ((Alkoxyacetyl)oxy)alkylester. Bevorzugte Ester umfassen Morpholinoethyloxy und Diethylaminocarbonylmethoxy.

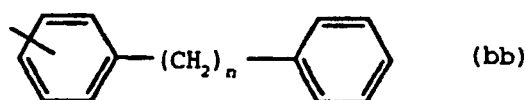
Bevorzugte Verbindungen der Erfindung

Bevorzugte Untergruppen der Verbindungen der Formel (III):

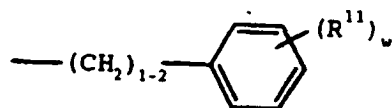
[0032] Eine weitere bevorzugte Unterklasse der Verbindungen der Formel (III) sind die, worin R^{21} aus der Gruppe Wasserstoff Halogen, C_1 - C_3 Alkyl, C_3 - C_4 Cycloalkyl, C_3 - C_4 Cycloalkenyl, $-O(C_1$ - $C_2)$ -Alkyl und $-S(C_1$ - $C_2)$ -Alkyl ausgewählt ist.

[0033] Eine weitere bevorzugte Unterklasse der Verbindungen der Formel (III) sind die, worin für R^{22} -(L)- für eine Alkylkette mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen steht.

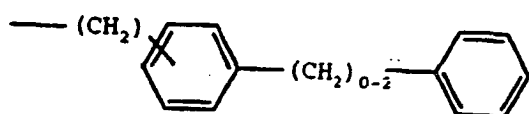
[0034] Eine weitere bevorzugte Subklasse der Verbindungen der Formel (III) sind die, worin für R^{20} die Gruppe R^{80} aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenyl, Naphthyl, Norbornanyl, Bicycloheptadienyl, Tolulyl, Xylenyl, Indenyl, Stilbenyl, Terphenyl, Diphenylethylenyl, Phenylcyclohexenyl, Acenaphthylenyl und Anthracenyl, Biphenyl, Bibenzyl und verwandte Bibenzylhomologe, die durch die Formel (bb) dargestellt werden



worin n für eine Zahl von 1 bis 8 steht. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, worin R^{20} aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus



und



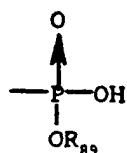
worin R^{11} für einen Rest steht, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_{10} Alkyl, C_1 - C_{10} Alkoxy, $-S(C_1$ - C_{10} Alkyl) und C_1 - C_{10} Halogenalkyl und w für eine Zahl von 0 bis 5 steht.

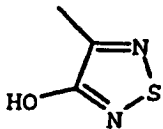
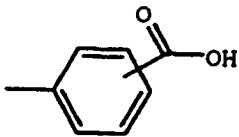
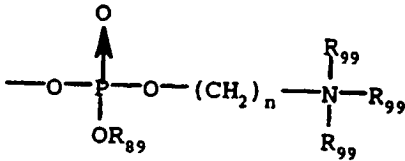
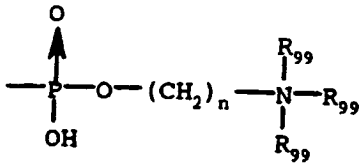
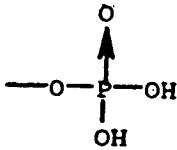
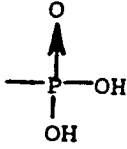
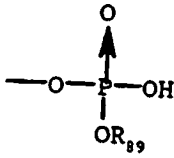
[0035] Eine weitere bevorzugte Unterklasse der Verbindungen der Formel (III) sind die, worin R^2 für einen Substituenten mit einem Säurelinker mit einer Säurelinkerlänge von 2 oder 3 steht. Am meisten bevorzugt sind Verbindungen, worin die Säuregruppe ausgewählt ist aus

$-CO_2H$

-5-Tetrazolyl

$-SO_3H$



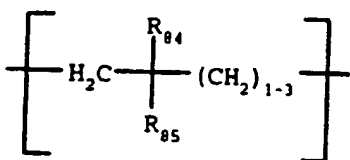
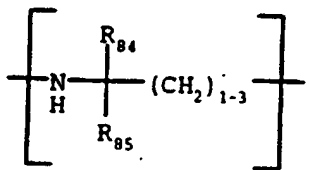
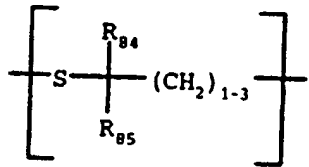
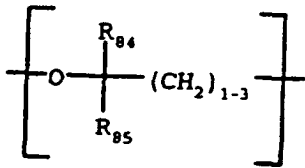
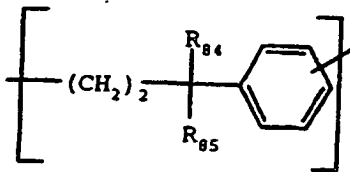
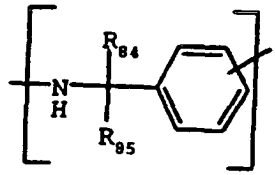
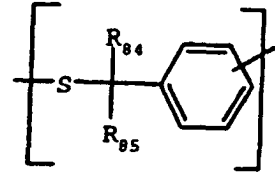
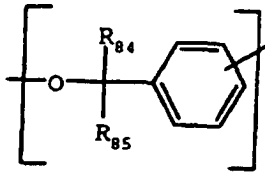


worin n für 1 bis 8 steht, R_{89} für ein Metall oder C_1 - C_{10} Alkyl steht und R_{99} für Wasserstoff oder C_1 - C_{10} Alkyl steht. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, worin die saure Gruppe von R^2 ausgewählt ist aus

$-\text{CO}_2$,
 $-\text{SO}_3\text{H}$,
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,

oder ein Salz und Prodrugderivate (beispielsweise Ester) hiervon.

[0036] Eine weitere bevorzugte Unterklasse der Verbindungen der Formel (III) sind die, worin R^2 für einen Substituenten mit einem Säurelinker mit einer Säurelinkerlänge von 2 oder 3 steht und die Säurelinkergruppe $-(L_a)$ -für R^2 ausgewählt ist aus der Gruppe, die durch die folgende Formel dargestellt ist



und

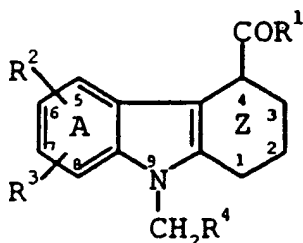
;

worin R_{84} und R_{85} jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff C_1 - C_{10} Alkyl, Aryl, C_1 - C_{10} Alkaryl, C_1 - C_{10} Aralkyl, Carboxy, Carbalkoxy und Halogen.

[0039] Eine weitere bevorzugte Unterklasse der Verbindungen der Formel (III) ist die, worin R^3 ausgewählt ist aus Wasserstoff und nicht-störenden Substituenten, wobei die nicht-störenden Substituenten aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Wasserstoff C_1 - C_6 Alkyl, C_2 - C_6 Alkenyl, C_2 - C_6 Alkynyl, C_7 - C_{12} Aralkyl, C_7 - C_{12} Alkaryl, C_3 - C_8 Cycloalkyl, C_3 - C_8 Cycloalkenyl, Phenyl, Tolulyl, Xylenyl, Biphenyl, C_1 - C_6 Alkoxy, C_2 - C_6 Alkenyloxy, C_2 - C_6 Alkinyloxy, C_1 - C_{12} Alkoxyalkyl, C_1 - C_{12} Alkoxyalkyloxy, C_1 - C_{12} Alkylcarbonyl, C_1 - C_{12} Alkylcarbonylamino, C_1 - C_{12} Alkoxyamino, C_1 - C_{12} Alkoxyaminocarbonyl, C_1 - C_{12} Alkylamino, C_1 - C_6 Alkylthio, C_1 - C_{12} Alkylthiocar-

bonyl, C₁-C₆ Alkylsulfinyl, C₁-C₆ Alkylsulfonyl, C₁-C₆ Halogenalkoxy, C₁-C₆ Halogenalkylsulfonyl, C₁-C₆ Halogenalkyl, C₁-C₆ Hydroxyalkyl, -C(O)O(C₁-C₆ Alkyl), -(CH₂)_n-O-(C₁-C₆ Alkyl), Benzyloxy, Halogen, Phenylthio, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰, worin R⁹ und R¹⁰ unabhängig für -(C₁-C₄ Alkyl) oder -Phenyl-C₁-C₄-alkyl stehen, (-CONHSO₂R), -CHO, Amino, Amidino, Halogen, Carbamyl, Carboxyl, Carbalkoxy, -(CH₂)_n-CO₂H, Cyano, Cyanoguanidinyl, Guanidino, Hydrazid, Hydrazino, Hydrazido, Hydroxy, Hydroxyamino, Nitro, Phosphono, -SO₃H, Thioacetal, Thiocarbonyl und C₁-C₆ Alkylcarbonyl, worin n für 1 bis 8 steht.

[0040] Bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind die der allgemeinen Formel (II)

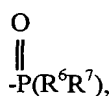


(II)

worin

R¹ für -NHNH₂ oder -NH₂ steht,

R² für -OH oder -O(CH₂)_mR⁵ steht, worin R⁵ für H, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ Alkyl),



-NHSO₂(C₁-C₆) Alkyl, -CONHSO₂(C₁-C₆ Alkyl), -CN, Tetrazolyl, Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit -CO₂H oder -CO₂(C₁-C₄ Alkyl), worin R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig für -OH oder -O(C₁-C₄ Alkyl) stehen und in für 1 bis 3 steht,

R³ für H, -O(C₁-C₄ Alkyl) oder -(CH₂)_nR⁸ steht, worin R⁸ für H, -NR⁹R¹⁰,



-CN oder Phenyl steht, worin R⁹ und R¹⁰ unabhängig für -(C₁-C₄) Alkyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl stehen und n für 1 bis 8 steht,

R⁴ für H, -(C₅-C₁₄)Alkyl, -(C₃-C₁₄)Cycloalkyl, Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus -(C₁-C₄)Alkyl, -(C₁-C₄) Alkoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, -(C₁-C₄) Alkylthio, Halogen oder Phenyl, und

Z für Cyclohexenyl, Phenyl, Pyridyl, worin der Stickstoff an der Position 1, 2 oder 3 ist, oder einen sechsgliedrigen, heterocyclischen Ring mit einem Heteroatom steht, ausgewählt aus Schwefel oder Sauerstoff an der Position 1, 2 oder 3 und Stickstoff an der Position 1, 2, 3 oder 4, oder worin ein Kohlenstoff am heterocyclischen Ring wahlweise mit =O substituiert ist,

A für Phenyl oder Pyridyl steht, worin der Stickstoff an der Position 5, 6, 7 oder 8 ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Razemat, Solvat, Tautomer, optisches Isomer oder Prodrugderivat hiervon,

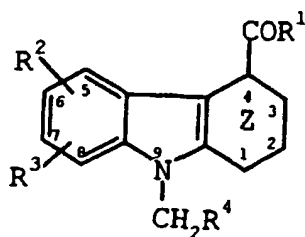
mit der Maßgabe, daß wenn R³ für H steht, R⁴ für Phenyl steht, m für 1 oder 2 steht und R² an der Position 6 substituiert ist, R⁵ dann nicht für H stehen kann, und

wenn R¹ für NHNH₂ steht, R⁸ nicht für



stehen kann.

[0041] Eine weitere bevorzugte Gruppe sind die Verbindungen der Formel (I)

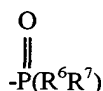


(I)

worin

R¹ für -NHNH₂ oder -NH₂ steht,

R² für -OH oder -O(CH₂)_mR⁵ steht, worin R⁵ für H, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ Alkyl),



Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit -CO₂H oder -CO₂(C₁-C₄ Alkyl), worin R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig für -OH oder -O(C₁-C₄ Alkyl) stehen und m für 1 bis 3 steht,

R³ für H, -O(C₁-C₄ Alkyl) oder -(CH₂)_nR⁸ steht, worin R⁸ für H, -NR⁹R¹⁰,



-CN oder Phenyl steht, worin R⁹ und R¹⁰ unabhängig für -(C₁-C₄) Alkyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl stehen und n für 1 bis 8 steht,

R⁴ für H, -(C₅-C₁₄)Alkyl, -(C₃-C₁₄) Cycloalkyl, Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus -(C₁-C₄)Alkyl, -(C₁-C₄) Alkoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, -(C₁-C₄) Alkylthio, Halogen oder Phenyl, und

Z für Cyclohexenyl oder Phenyl steht,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Razemat, optisches Isomer, Solvat, Tautomer oder Prodrugderivat hiervon,

mit der Maßgabe, daß wenn R³ für H steht, R⁴ für Phenyl steht, m für 1 oder 2 steht und R² an der Position 6 substituiert ist, R⁵ dann nicht für H stehen kann, und

wenn R¹ für NHNH₂ steht, R⁸ nicht für



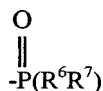
stehen kann.

[0042] Bevorzugte Substituenten der Verbindungen der Formel I und II umfassen die folgenden:

(a) R¹ steht für -NH₂ und -NHNH₂,

(b) R¹ steht für NH₂,

(c) R² steht für -O(CH₂)_mR⁵, worin R⁵ für -H, -CO₂H oder



steht, worin R⁶ und R⁷ für -OH stehen,

(d) R² steht für -OH,

(e) R² steht für -O(CH₂)_mR⁵, worin R⁵ für -H, -CO₂(C₁-C₄ Alkyl), Phenyl oder Phenyl steht, das mit -CO₂H oder -CO₂(C₁-C₄ Alkyl) substituiert ist,

(f) R² steht für -O(CH₂)_mR⁵, worin R⁵ für



steht und R⁶ und R⁷ für -O(C₁-C₄ Alkyl) stehen oder wenn eines von R⁶ und R⁷ für -O(C₁-C₄ Alkyl) steht,

steht das andere für -OH,

(g) R³ steht für -H, -O(C₁-C₄ Alkyl) oder -(CH₂)_nR⁸, worin n = 2 und R⁸ steht für H oder Phenyl,

(h) R³ steht für H oder -O(C₁-C₄ Alkyl),

(i) R³ steht für -(CH₂)_nR⁸, worin R⁸ für -NR⁹R¹⁰,



oder -CN steht, worin R⁹ und R¹⁰ für C₁-C₄ Alkyl stehen,

(j) R⁴ steht für Phenyl,

(k) R⁴ steht für Phenyl, das an der Position 2 und 6 des Phenylrings mit C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Halogen oder Phenyl substituiert ist,

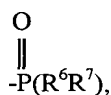
(l) R⁴ steht für Phenyl, das an der Position 2 oder 6 des Phenylrings mit C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Halogen oder Phenyl substituiert ist,

(m) R⁴ steht für Phenyl, das an der Position 3 oder 5 des Phenylrings mit C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Halogen oder Phenyl substituiert ist,

(n) R⁴ steht für C₆-C₁₄ Alkyl oder C₆-C₁₄ Cycloalkyl,

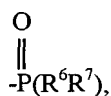
(o) Z steht für Cyclohexenyl,

(p) R⁵ steht für H, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ Alkyl),



-NHSO₂(C₁-C₆ Alkyl), -CONHSO₂(C₁-C₆ Alkyl), Tetrazolyl, Phenyl oder Phenyl, das mit -CO₂H oder -CO₂(C₁-C₄ Alkyl) substituiert ist, worin R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig für -OH oder -O(C₁-C₄ Alkyl) stehen und in für 1-3 steht,

(q) R⁵ steht für H, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ Alkyl),



Phenyl oder Phenyl, das mit -CO₂H oder -CO₂(C₁-C₄ Alkyl) substituiert ist, worin R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig für -OH oder -O(C₁-C₄ Alkyl) stehen und in für 1-3 steht,

(r) Z steht für Cyclohexenyl, Phenyl, Pyridyl, worin der Stickstoff an der Position 1, 2 oder 3 ist oder für einen sechsgliedrigen, heterocyclischen Ring mit einem Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Schwefel oder Sauerstoff an der Position 1, 2 oder 3 und Stickstoff an der Position 1, 2, 3 oder 4, worin ein Kohlenstoff am heterocyclischen Ring wahlweise mit -C=O substituiert ist,

(s) Z für Cyclohexenyl oder Phenyl steht oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Razemat oder optisches Isomer hiervon, mit der Maßgabe, daß wenn R³ für H steht, R⁴ für Phenyl steht, in für 1 oder 2 steht und R² an der Position 6 substituiert ist, R⁵ dann nicht für H stehen kann und wenn R¹ für NHH₂ steht, dann kann R⁸ nicht für



stehen.

(t) A steht für Phenyl, und

(u) A steht für Pyridyl, worin der Stickstoff an der Position 5, 6, 7 oder 8 ist.

[0043] Weitere typische Beispiele für Verbindungen der Formel I, die in der vorliegenden Erfindung brauchbar sind, umfassen:

5-Hydroxy-7-(5-cyanopentyl)-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,

6-(2-Carboxyethoxy)-8-methoxy-9-cyclopentylmethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,

5-(3-Phenylpropoxy)-7-ethoxy-9-Butyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,

6-(2-Phosphonoethoxy)-8-phenylhexyl-9-(cyclotetradecyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,

5-Ethoxycarbonylmethoxy-8-(5-carbamoylpent-1-yl)-9-(3,5-dipropylphenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,

6-(Diethoxyphosphonyl)methoxy-9-(4-methoxyphenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,

6-(3-(4-Carboxyphenyl)prop-1-yl)oxy-8-heptyl-9-(3-phenylethyl)phenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarba-

zol-4-carboxamid,
 6-(2-Propoxycarbonyl)ethoxy-8-(3-(N,N-dimethylamino)prop-1-yl)-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 5-(Di-t-butoxyphosphonyl)methoxy-7-nonyl-9-(3-propylthiophenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 5-(2-(3-Methoxycarbonyl)phenyl)ethoxy-7-pentyl-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 6-Hydroxy-8-(4-(N,N-diethylamino)but-1-yl)-9-(3-fluorphenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 6-(2-Phenyltethoxy)-9-(2-phenylphenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 (S)-6-((3-Carboxy)prop-1-yl)oxy-8-propoxy-9-(7-cyanohept-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 5-(Propoxycarbonyl)methoxy-9-cyclopentylmethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 (S)-5-(2-Ethoxyphosphonyl)ethoxy-(4-carbamoyl)but-1-yl-9-(3-methylthiophenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 5-(3-(Ethoxycarbonyl)prop-1-yl)oxy-7-propoxy-9-(cyclononyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 5-(3-Phosphonoprop-1-yl)oxy-8-heptyl-9-(4-chlorphenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 6-Methoxycarbonylmethoxy-7-(5-cyanopent-1-yl)-9-tridecylmethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 (S)-6-Propoxycarbonylmethoxy-9-((3-isopropyl-5-methoxy)phenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 (S)-6-Dimethoxyphosphonoethoxy-8-(6-(N,N-dimethylamino)hex-1-yl)-9-(3,5-dimethoxyphenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 5-Hydroxy-7-(5-cyanopentyl)-9-methylcarbazol-4-carboxamid,
 6-(2-Carboxyethoxy)-8-methoxy-9-cyclopentylmethylcarbazol-4-carboxamid,
 5-(3-Phenylprop-1-yl)oxy-7-ethoxy-9-butylcarbazol-4-carboxamid,
 6-(2-Phosphonoethoxy)-8-phenylhexyl-9-(cyclotetradecyl)methylcarbazol-4-carboxamid,
 5-Ethoxycarbonylmethoxy-8-(5-carbamoylpent-1-yl)-9-(3,5-dipropylphenyl)methylcarbazol-4-carboxamid,
 6-(diethoxyphosphonyl)methoxy-9-(4-methoxyphenyl)methylcarbazol-4-carboxamid,
 6-(3-(4-Carboxyphenyl)prop-1-yl)oxy-8-heptyl-9-(3-phenylethyl)phenyl)methylcarbazol-4-carboxamid,
 6-(2-Propoxycarbonyl)ethoxy-8-(3-(N,N-dimethylamino)prop-1-yl)-9-methylcarbazol-4-carboxamid,
 5-((Di-t-butoxyphosphonyl)methoxy-7-nonyl-9-(3-propylthiophenyl)methylcarbazol-4-carboxamid,
 (S)-5-(2-(3-Methoxycarbonyl)phenyl)ethoxy-7-pentyl-9-methylcarbazol-4-carboxamid,
 (S)-6-Hydroxy-8-(4-(N,N-diethylamino)but-1-yl)-9-(3-fluorphenyl)methylcarbazol-4-carboxamid,
 (S)-6-(2-Phenylethoxy)-9-((2-phenyl)phenyl)methylcarbazol-4-carboxamid,
 6-((3-Carboxy)prop-1-yl)oxy-8-propoxy-9-(7-cyanohept-1-yl)-carbazol-4-carboxamid,
 5-(Propoxycarbonyl)methoxy-9-cyclopentylmethylcarbazol-4-carboxamid,
 5-(2-Ethoxyphosphonyl)ethoxy-(4-carbamoyl)but-1-yl-9-(3-methylthiophenyl)methylcarbazol-4-carboxamid,
 5-((3-Ethoxycarbonyl)prop-1-yl)oxy-7-propoxy-9-(cyclononyl)methylcarbazol-4-carboxamid,
 (S)-5-(3-Phosphonoprop-1-yl)oxy-8-heptyl-9-(4-chlorphenyl)methylcarbazol-4-carboxamid,
 (S)-6-Methoxycarbonylmethoxy-7-(5-cyanopent-1-yl)-9-tridecylmethylcarbazol-4-carboxamid,
 6-(Propoxycarbonyl)methoxy-9-(3-isopropyl-5-methoxy)phenylmethylcarbazol-4-carboxamid,
 6-Dimethoxyphosphonoethoxy-8-(6-(N,N-dimethylamino)hex-1-yl)-9-(3,5-dimethoxyphenyl)methylcarbazol-4-carboxamid,
 5-Hydroxy-7-(5-cyanopentyl)-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,
 6-(2-Carboxyethoxy-8-methoxy-9-cyclopentyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,
 5-(3-Phenylprop-1-yl)oxy-7-ethoxy-9-butyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,
 6-(2-Phosphonoethoxy)-8-phenylhexyl-9-(cyclotetradecyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,
 5-Ethoxycarbonylmethoxy-8-(5-carbamoylpent-1-yl)-9-(3,5-dipropylphenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,
 (S)-6-(Diethoxyphosphonyl)methoxy-9-(4-methoxyphenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,
 6-(3-(4-Carboxyphenyl)prop-1-yl)oxy-8-heptyl-9-((3-phenylethyl)phenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,
 (S)-6-(2-Propoxycarbonyl)ethoxy-8-(3-(N,N-dimethylamino)prop-1-yl)-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,
 5-(Di-t-butoxyphosphonyl)methoxy-7-nonyl-9-(3-propylthiophenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,
 (S)-5-(2-(3-Methoxycarbonyl)phenyl)ethoxy-7-pentyl-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,
 6-Hydroxy-8-(4-(N,N-diethylamino)but-1-yl)-9-(3-fluorphenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbon-

säurehydrazid,

(S)-6-(2-Phenylethoxy)-9-(2-phenylphenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,
6-((3-Carboxy)prop-1-yl)oxy-8-propoxy-9-(7-cyanohept-1-yl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbon-
säurehydrazid,
5-(Propoxycarbonyl)methoxy-9-cyclopentylmethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

5-(2-Ethoxyphosphonyl)ethoxy-(4-carbamoyl)but-1-yl-9-(3-methylthiophenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

5-((3-(Ethoxycarbonyl)prop-1-yl)oxy-7-propoxy-9-(cyclononyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbon-
säurehydrazid,

5-(3-Phosphonoprop-1-yl)oxy-8-heptyl-9-(4-clilorphenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehy-
drazid,

6-Methoxycarbonylmethoxy-7-(5-cyanopent-1-yl)-9-tridecyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydra-
zid,

6-Propoxycarbonylmethoxy-9-(3-isopropyl-5-methoxyphenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbon-
säurehydrazid,

6-Dimethoxyphosphonoethoxy-8-(6-(N,N-dimethylamino)hex-1-yl)-9-(3,5-dimethoxyphenyl)methyl-1,2,3,4-tetr-
ahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

5-Hydroxy-7-(5-cyanopentyl)-9-methylcarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

6-(2-Carboxyethyloxy)-8-methoxy-9-cyclopentylmethylcarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

5-(3-Phenylprop-1-yl)oxy-7-ethoxy-9-butylcarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

6-(2-Phosphonoethoxy-8-phenylhexyl-9-(cyclotetradecyl)methylcarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

5-Ethoxycarbonylmethoxy-8-(5-carbamoylpent-1-yl)-9-(3,5-dipropylphenyl)methylcarbazol-4-carbonsäurehy-
drazid,

6-(Diethoxyphosphonyl)methoxy-9-(4-methoxyphenyl)methylcarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

6-(3-(4-Carboxyphenyl)prop-1-yl)oxy-8-heptyl-9-((3-phenylethyl)phenyl)methylcarbazol-4-carbonsäurehydra-
zid,

6-(2-Propoxycarbonyl)ethoxy-8-(3-(N,N-dimethylamino-1-yl)-9-methylcarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

5-(Di-t-butoxyphosphonyl)methoxy-7-nonyl-9-(3-propylthiophenyl)methylcarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

5-(2-(3-Methoxycarbonyl)phenyl)ethoxy-7-pentyl-9-methylcarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

6-Hydroxy-8-(4-(N,N-diethylamino)but-1-yl)-9-(3-fluorphenyl)methylcarbazol-4-carbazol,

6-(2-Phenylethoxy)-9-(2-phenylphenyl)methylcarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

6-((3-Carboxy)prop-1-yl)oxy-8-propoxy-9-(7-cyanohept-1-yl)carbazol-4-carbonsäurehydrazid,

(S)-5-(Propoxycarbonyl)methoxy-9-cyclopentylmethylcarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

5-(2-Ethoxyphosphonyl)ethoxy-(4-carbamoyl)but-1-yl-9-(3-methylthiophenyl)methylcarbazol-4-carbonsäure-
hydrazid,

(S)-5-(3-(Ethoxycarbonyl)prop-1-yl)oxy-7-propoxy-9-(cyclononyl)methylcarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

5-(3-Phosphonoprop-1-yl)oxy-8-heptyl-9-(4-clilorphenyl)methylcarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

6-Methoxycarbonylmethoxy-7-(5-cyanopent-1-yl)-9-tridecylcarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

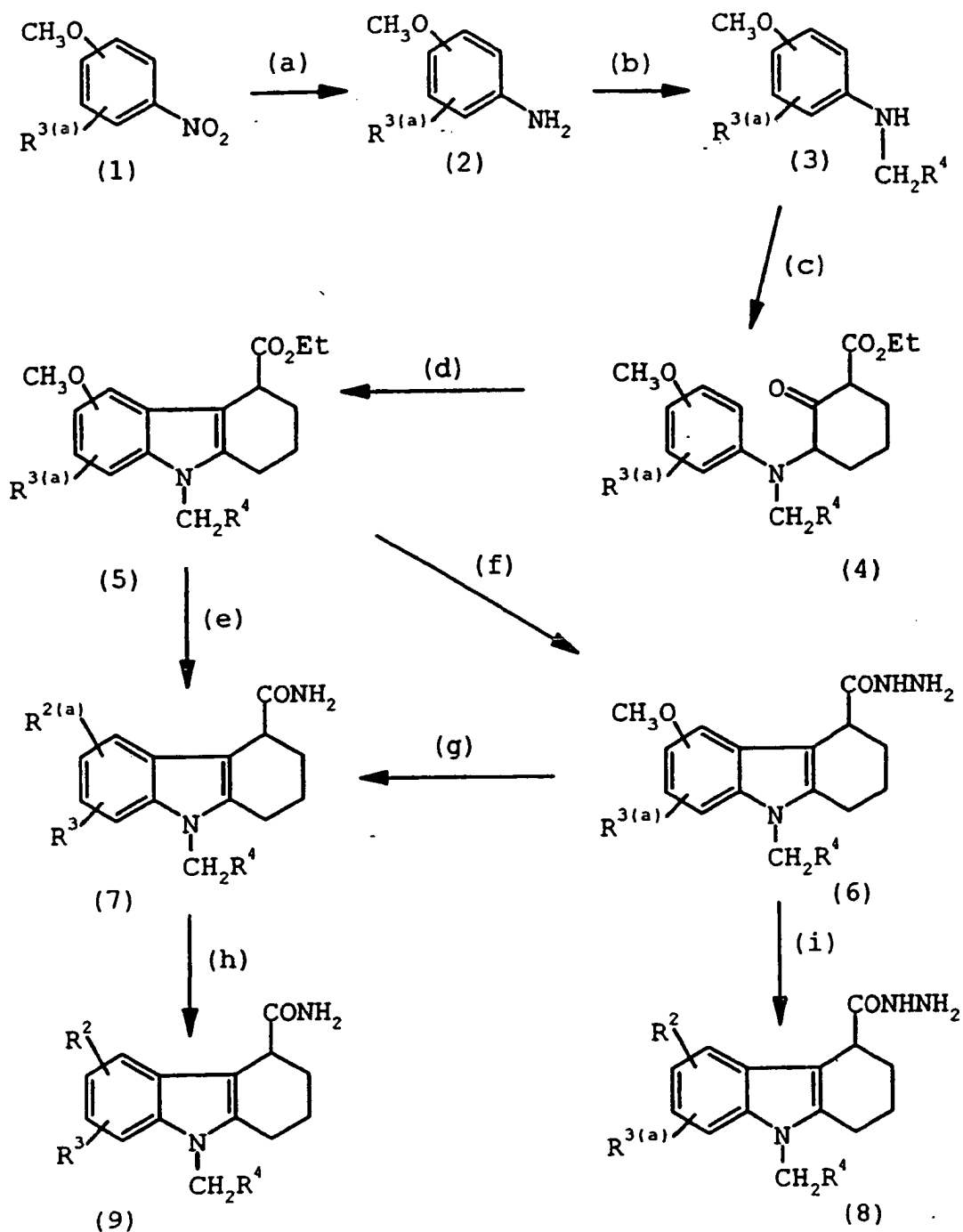
6-Propoxycarbonylmethoxy-9-((3-isopropyl-5-methoxy)phenyl)methylcarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

(S)-6-Dimethoxyphosphonoethoxy-8-(6-(N,N-dimethylamino)hex-1-yl)-9-(3,5-dimethoxyphenyl)methylcarba-
zol-4-carbonsäurehydrazid.

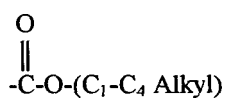
Syntheseverfahren

[0044] Die Verbindungen der Formel I, worin Z für Cyclohexen steht, werden gemäß den folgenden Reakti-
onsschemata I (a) bis (c) hergestellt.

Schema I(a)



[0045] Wenn R^1 für $-\text{NH}_2$ steht, $\text{R}^{3(a)}$ für H, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ Alkyl})$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$ steht, worin R^8 für H, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$,



oder Phenyl steht,

worin R^9 und R^{10} unabhängig für $\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkyl oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkylphenyl stehen und n für 1–8 steht, wenn R^1 für $-\text{NH}_2$ steht,

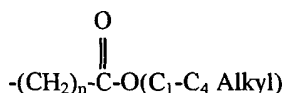
wenn R^1 für $-\text{NHNH}_2$ steht, $\text{R}^{3(a)}$ für H, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ Alkyl})$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{8g}$ steht, worin R^8 für H, NR^9R^{10} , $-\text{CN}$ oder Phenyl steht, worin R^9 und R^{10} unabhängig für $\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkyl oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkylphenyl stehen und n für 1–8 steht, $\text{R}^{2(a)}$ für $-\text{OCH}_3$ oder $-\text{OH}$ steht.

[0046] Ein geeignet substituierter Aldehyd wird mit einem Wittig-Reagenz unter Bildung eines geeignet substituierten Nitrobenzols (1) umgesetzt, das durch die Behandlung mit einem Reduktionsmittel, wie Wasserstoff in Gegenwart von Pd/C zum Anilin (2) reduziert werden kann, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

[0047] Die Verbindung (2) wird bei Temperaturen von etwa 0 bis 20°C mittels eines Alkylierungsmittels, wie einem geeignet substituierten Aldehyd und Natriumcyanborhydrid unter Bildung der Verbindung (3) N-alkyliert. Alternativ dazu kann ein geeignet substituiertes Benzylhalogenid für den ersten Alkylierungsschritt verwendet werden. Das entstehende Zwischenprodukt wird weiter durch die Behandlung mit 2-Carboethoxy-6-bromcyclohexanon, vorzugsweise bei Temperaturen von etwa 80°C, unter Bildung der Verbindung (4) N-alkyliert.

[0048] Das Produkt (4) wird zum Tetrahydrocarbazol (5) durch Kochen am Rückfluß mit $ZnCl_2$ in Benzol für etwa 1 bis 2 Tage, vorzugsweise bei 80°C, cyclisiert. (Literaturstelle 1). Die Verbindung (5) wird zum Hydrazid (6) durch die Behandlung mit Hydrazin bei Temperaturen von etwa 100°C umgewandelt oder zum Amid (7) durch die Umsetzung mit Methylchloraluminiumamid in Benzol. (Literaturstelle 2). Alternativ dazu kann die Verbindung (7) durch die Behandlung der Verbindung (6) mit dem aktiven Katalysator Raney Nickel hergestellt werden.

[0049] Man erkennt leicht, daß wenn $R^{3(a)}$ für



steht, die Umwandlung zum Amid, auch durch dieses Verfahren erreicht werden kann.

[0050] Die Verbindungen (6) und (7) können vorzugsweise bei 0°C bis Raumtemperatur mit einem Dealkylierungsmittel, wie Bortribromid oder Natriumthioethoxid unter Bildung der Verbindung (7) dealkyliert werden, um die Verbindung (7) zu erhalten, worin $R^{2(a)}$ für -OH steht, die dann weiter zur Verbindung (9) durch die Realkylierung mit einer Base, wie Natriumhydrid und einem Alkylierungsmittel, wie $Br(CH_2)_mR^5$ umgewandelt werden kann, worin R^5 für das Carboxylat oder den Phosphonsäurediester oder das Nitril steht, wie dies oben definiert ist. Die Umwandlung von R^2 zur Carbonsäure kann durch die Behandlung mit einer wässrigen Base erreicht werden. Wenn R^2 für Nitril steht, kann die Umwandlung zum Tetrazol durch die Umsetzung mit Tributylzinnazid erreicht werden. Wenn R^2 für den Phosphonsäurediester steht, kann eine Umwandlung zur Säure durch Umsetzung mit einem Dealkylierungsmittel erreicht werden, wie Trimethylsilylbromid. Der Monoester kann durch die Umsetzung des Diesters mit einer wässrigen Base erhalten werden.

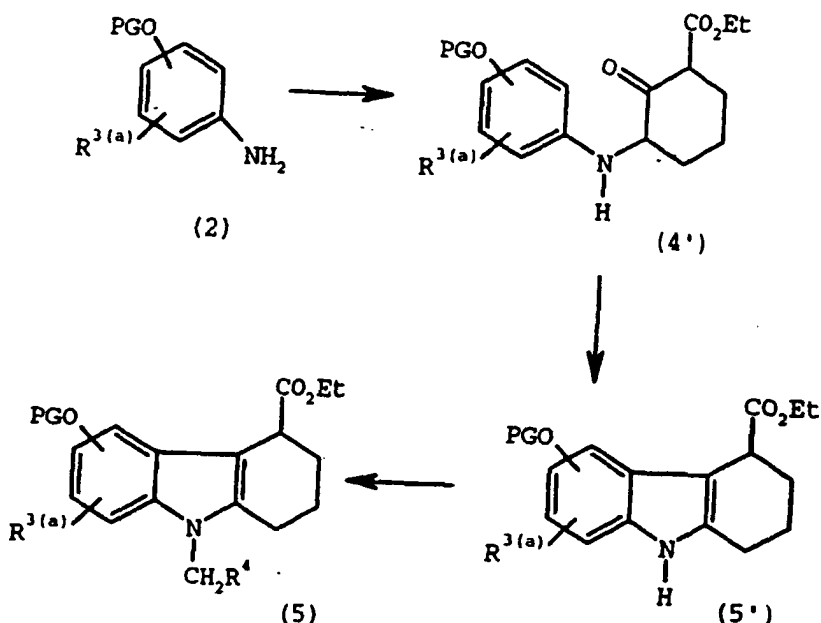
[0051] Wenn R^2 und R^3 beide für Methoxy stehen, kann die selektive Demethylierung durch die Behandlung mit Natriumethanthiolat in Dimethylformamid bei 100°C erreicht werden.

[0052] Literaturstelle 1: M. Julia, J. Lenzi, Preparation d'acides tetrahydro-1,2,3,4-carbazole-1 ou-4 Bull. Soc. Chim. France, 1962, 2262-2263.

[0053] Literaturstelle 2: J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, An alternative procedure for the aluminium-mediated conversion of esters to amides. Syn. Comm., 1982, 12, 989-993.

[0054] Eine alternative Synthese des Zwischenprodukts (5) ist im folgenden Schema I(b) gezeigt.

Schema I(b)



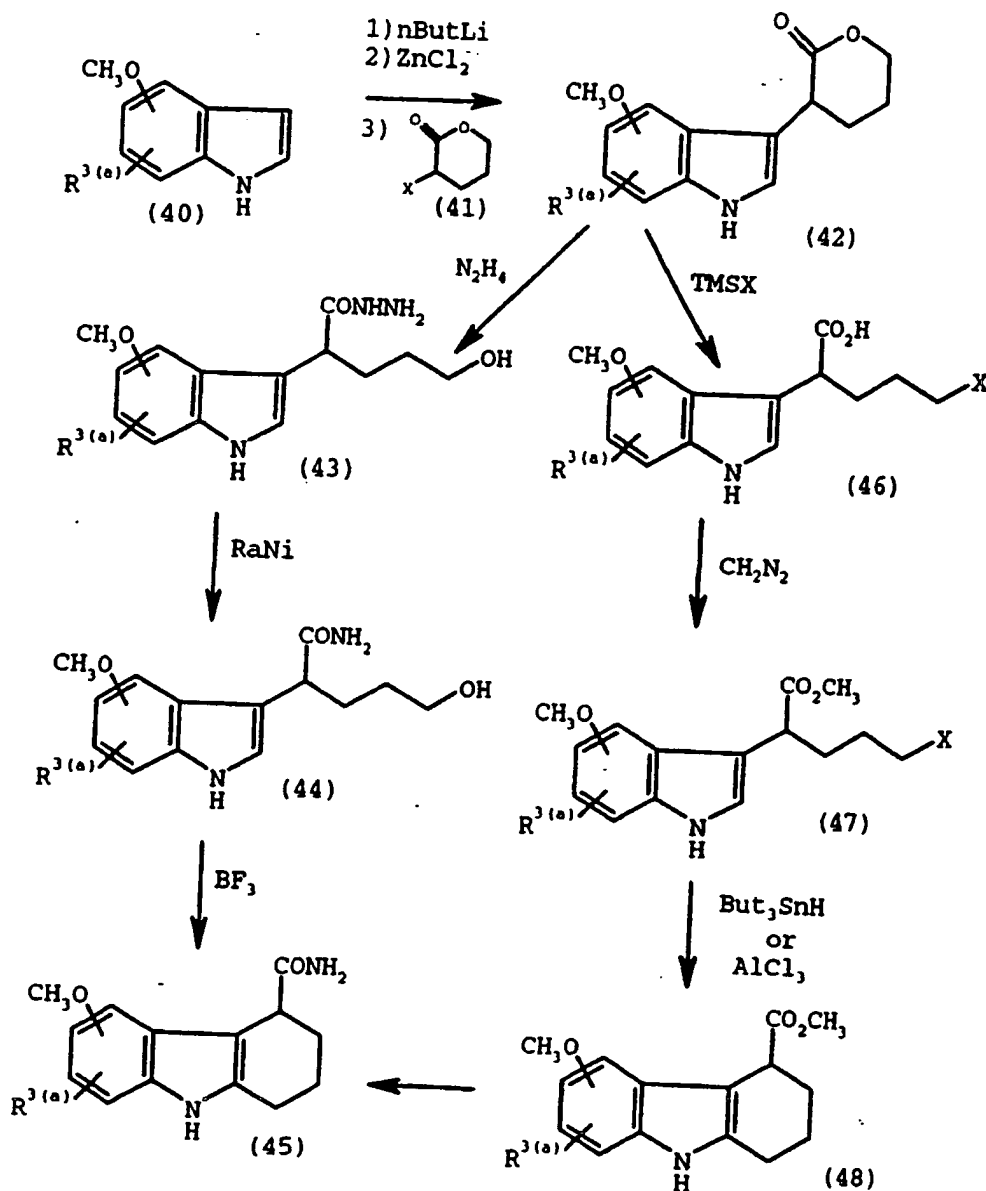
PG steht für eine Schutzgruppe.

R^{3a} ist wie oben in Schema I definiert.

[0055] Das Anilin (2) wird mit 2-Carboethoxy-6-bromcyclohexanon in Dimethylformamid in Gegenwart von Na-

triumbercarbonat für 8–24 Stunden bei 50°C N-alkyliert. Bevorzugte Schutzgruppen umfassen Methyl, Carbonat und Silylgruppen, wie t-Butyldimethylsilyl. Das Reaktionsprodukt (4') wird zur Verbindung (5') mittels $ZnCl_2$ unter Benzolbedingungen cyclisiert, wie dies oben in Schema I(a) beschrieben ist. Die N-Alkylierung der Verbindung (5') unter Bildung der Verbindung (5) wird durch die Behandlung mit Natriumhydrid und dem geeigneten Alkylhalogenid in Dimethylformamid bei Raumtemperatur für 4 bis 8 Stunden erreicht.

Schema I(c)



X steht für Halogen,

$R^{3(a)}$ ist wie in Schema I(a) definiert.

[0056] Das Zinksalz von α -Methoxyindol (40) wird durch α -Bromvalerolacton (41) unter Bildung der Verbindung (42) alkyliert, die unter Bildung der Verbindung (46) durch Trimethylsilylhalogenide einer Ringöffnung unterzogen wird, wobei die Omegahalogensäuren (47) erhalten werden, die verestert und dann zu den Tetrahydrocarbazolen (48) durch Lewisäuren (beispielsweise Aluminiumchlorid) oder Radikalstartern (beispielsweise Tributylzinnhydrid) cyclisiert werden.

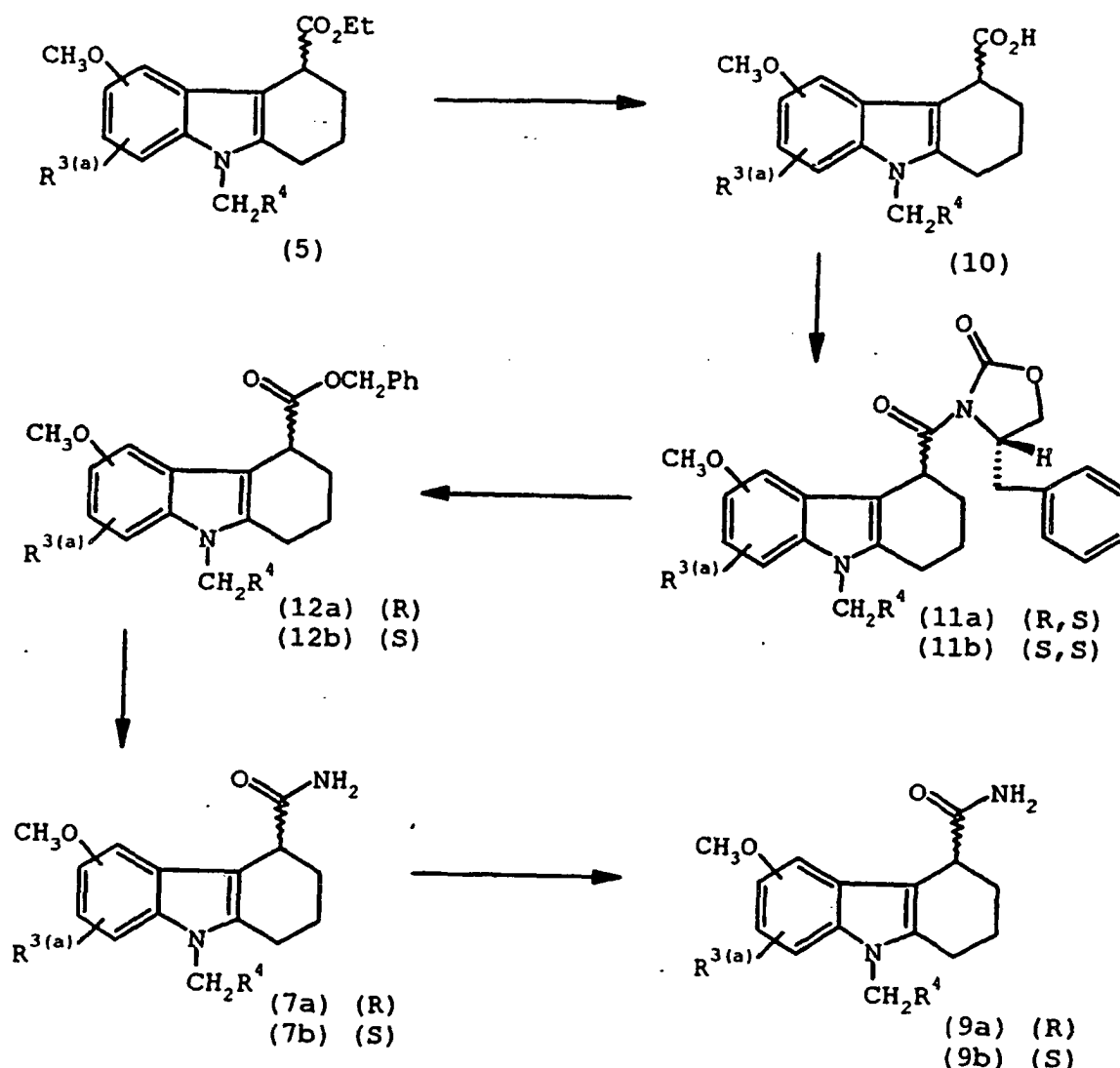
[0057] Alternativ dazu kann die Verbindung (42) mit Hydrazid unter Bildung der Hydrazide (43) einer Ringöffnung unterzogen werden, die dann durch einen Raney Nickel Katalysator zu Amiden (44) gespalten und durch Säuren zu den Tetrahydrocarbazolen (45) cyclisiert werden.

[0058] Die N-Alkylierung wird durch die Behandlung mit Natriumhydrid und dem geeigneten Alkylhalogenid XCH_2R^4 in Dimethylformamid erreicht, wie dies oben beschrieben ist.

[0059] Die Tetrahydroderivate können durch Palladium auf Kohle in Carbitol am Rückfluß dehydriert werden, wie dies unten beschrieben ist, um die gewünschten Carbazole herzustellen (siehe Schema III(a)).

[0060] Die Razemate der Verbindungen der Formel I können in ihre jeweiligen Enantiomere umgewandelt werden, wie dies im folgenden Schema II beschrieben ist.

Schema II



$R^{3(a)}$ ist wie in Schema I definiert.

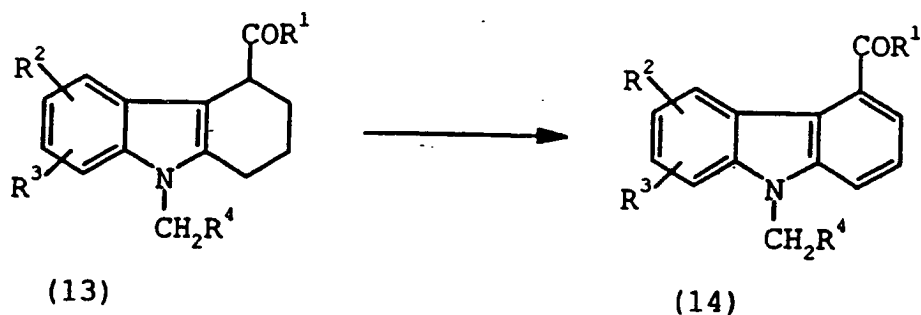
[0061] Wie oben in Schema I diskutiert, wird das Carbazol (5) zur Carbonsäure (10) durch die Behandlung mit einer wässrigen Base, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis etwa 100°C hydrolysiert. Das Zwischenprodukt wird dann beispielsweise unter Verwendung von Oxalylchlorid und Dimethylformamid zu einem Säurechlorid umgewandelt und dann weiter mit einem Lithiumsalz von (S)- oder (R)-4-Alkyl-2-oxazolidin bei einer Temperatur von etwa -75°C unter Bildung der Verbindungen (11a) und (11b) umgesetzt, die durch Chromatographie trennbar sind.

[0062] Die Diastereomeren werden in die entsprechenden enantiomeren Benzylester (12) durch eine kurze Behandlung bei Temperaturen von etwa 0°C bis Raumtemperatur mit Lithiumbenzyloxid umgewandelt (Literaturstelle 3). Die Ester (12) werden dann zur Verbindung (7) vorzugsweise durch die Behandlung mit Methylchloraluminiumamid (Literaturstelle 2 oben) umgewandelt oder alternativ dazu durch die Hydrierung mittels beispielsweise Wasserstoff und Palladium auf Kohle, wie dies oben beschrieben ist, unter Bildung der Säure und einer anschließenden Umsetzung mit einem Acylazid, wie Diphenylphosphorylazid gefolgt von einer Behandlung mit Ammoniak. Unter Verwendung des oben in Schema I beschriebenen Verfahrens kann die Verbindung (9a) oder (9b) erhalten werden.

[0063] Literaturstelle 3: D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, Asymmetric alkylation reactions of chiral imide enolates. A practical approach to the enantioselective synthesis of alpha-substituted carboxylic acid derivatives. J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 1737-1738.

[0064] Die Verbindungen der Formel I, worin Z für Phenyl steht, können wie in den folgenden Schemata III(a)-(d) hergestellt werden.

Schema III (a)

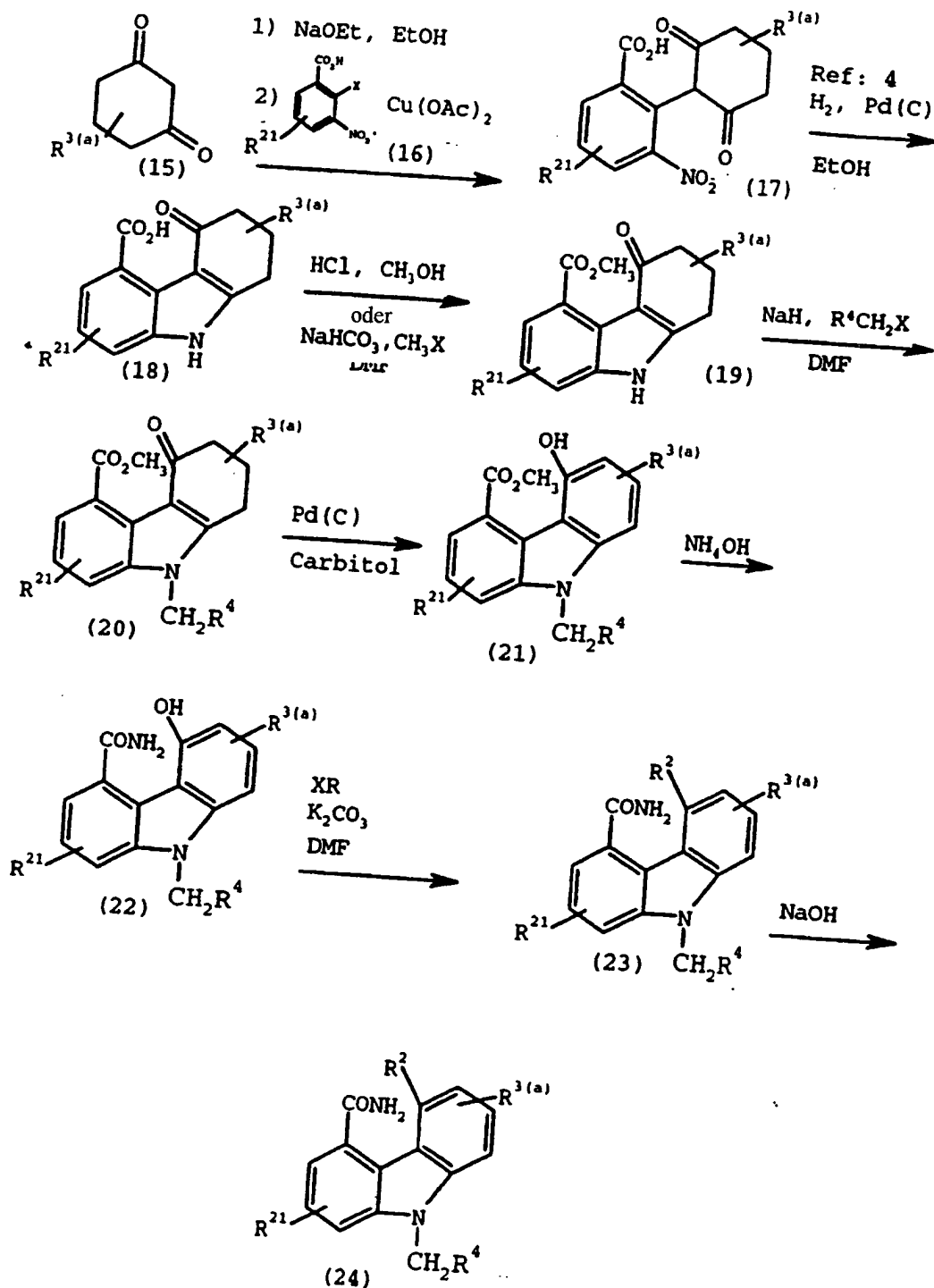


[0065] Ein 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol-4-carboxamid oder 4-Carbohydrazid (13) wird dehydriert, indem es in einem Lösemittel, wie Carbitol, in Gegenwart von Pd/C unter Bildung des Carbazol-4-carboxamids am Rückfluß gekocht wird.

[0066] Die Zwischenprodukte und Endprodukte können durch herkömmliche Techniken isoliert und gereinigt werden, beispielsweise durch die Konzentrierung der Lösemittel gefolgt vom Waschen des Rückstands mit Wasser und einer anschließenden Reinigung durch herkömmliche Techniken, wie Chromatographie oder Umkristallisation.

[0067] Es ist für den Fachmann leicht verständlich, daß die Ausgangsmaterialien entweder im Handel erhältlich sind oder durch bekannte Techniken aus verfügbaren Ausgangsmaterialien hergestellt werden können. Alle anderen Reaktanden, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, sind im Handel erhältlich.

Schema III (b)



$R^{3(a)}$ ist wie oben in Schema I (a) definiert,
 R steht für $-(CH_2)_m R^5$ und
 X steht für Halogen.

[0068] Die Dione (15) und Benzoesäurederivate (16) werden gemäß dem allgemeinen Verfahren von Ames und Ribiero (Literaturstelle 1) in einem inerten Lösemittel, vorzugsweise Ethanol, in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Natriumethoxid und einem Kupfersalz, vorzugsweise Kupfer-(II)-acetat unter Bildung des gekuppelten Produkts (17) kondensiert. Andere Lösemittel, wie Methanol, Propanol, Isopropanol, t-Butanol und dergleichen können verwendet werden. Andere Basen, wie die Kalium, Natrium und Lithiumsalze der entsprechenden alkoholischen Lösemittel können auch verwendet werden.

[0069] Die Reduktion der Nitrogruppe mit einem Reduktionsmittel, wie Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle in einem inerten Lösemittel, wie Ethanol bei 1 bis 60 Atmosphären Druck und bei einer Temperatur von 0 bis 60°C ergibt das cyclisierte Produkt (18) (Literaturstelle 1). Die Säure (18) wird zum Methyl-

ester (19) durch die Behandlung mit Methanol in Gegenwart einer Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, umgewandelt. Alternativ kann die Säure (18) durch die Behandlung mit Methyljodid in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat in einem inerten Lösemittel, wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid in den Ester (19) umgewandelt werden.

[0070] Die Verbindung (19) wird mit einem geeigneten substituierten Halogenid in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat in einem inerten Lösemittel, wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid unter Bildung des Ketons (20) N-alkyliert.

[0071] Das Keton (20) wird durch die Behandlung mit Palladium auf Kohle in einem inerten Lösemittel, wie Carbitol oder Cymen, unter Bildung des Phenolderivats (21) dehydriert.

[0072] Der Ester (21) wird zum entsprechenden Amid (22) unter Standardbedingungen mit Ammoniak oder einem Ammoniumsalz, wie Ammoniumacetat, in einem inerten Lösemittel, wie Wasser oder Alkohol oder mit Me-ClAlNH₂ in einem inerten Lösemittel, wie Toluol bei einer Temperatur zwischen 0 bis 110°C umgewandelt.

[0073] Die Alkylierung des phenolischen Sauerstoffs der Verbindung (22) mit einem geeigneten Halogenester, wie Methylbromacetat in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat in einem inerten Lösemittel, wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid ergibt das Esteramid (23). Andere Halogenester, wie Ethylbromacetat, Propylbromacetat, Butylbromacetat und dergleichen können zur Herstellung der entsprechenden Ester verwendet werden.

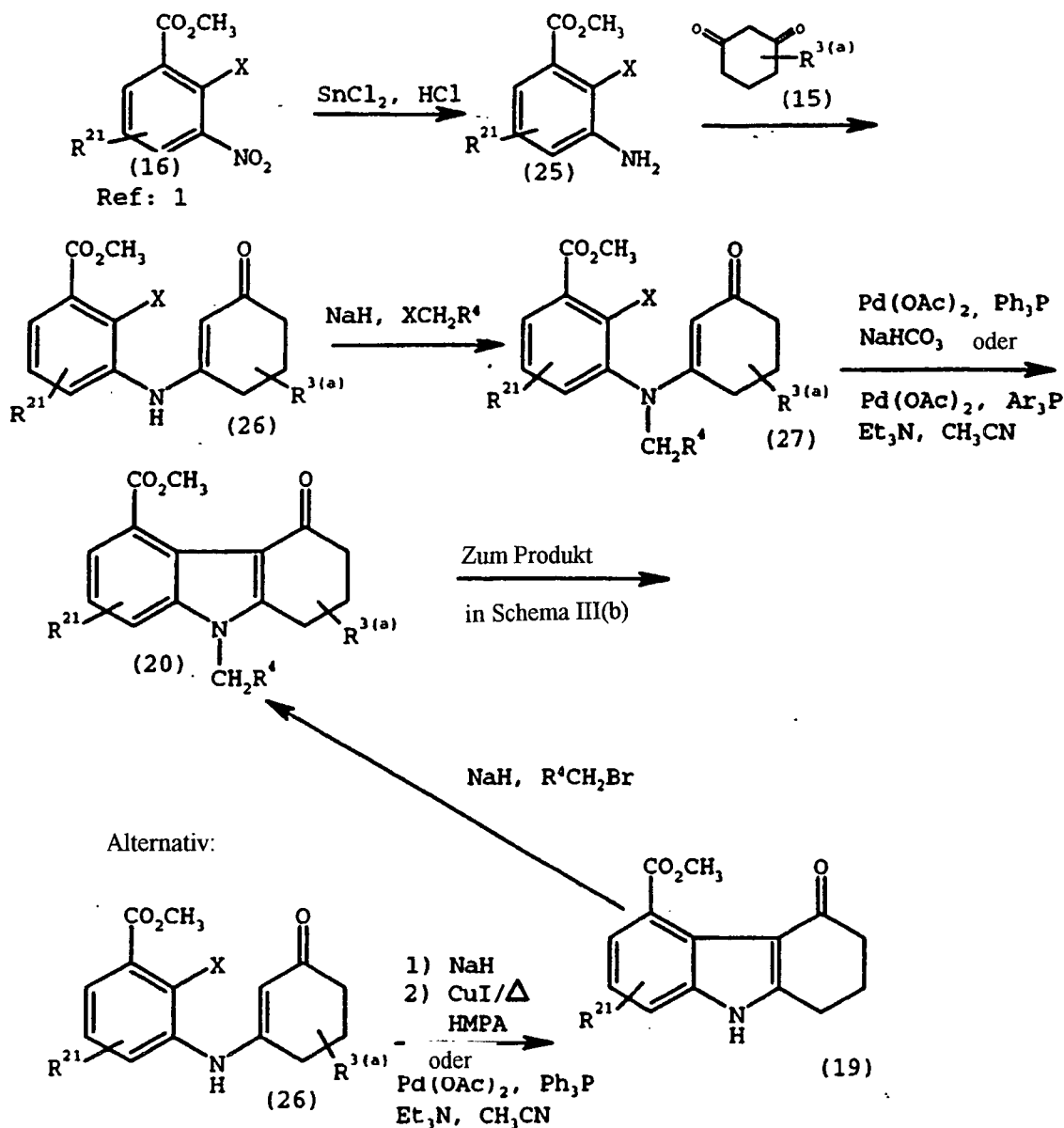
[0074] Eine Verseifung der Verbindung (23) mit Natriumhydroxid in einem inerten Lösemittel, wie Methanol-Wasser, ergibt das Carbazol (24). Die Zwischenprodukte und die Endprodukte können durch herkömmliche Techniken, wie Chromatographie oder Umkristallisation isoliert und gereinigt werden. Regioisomere Produkte und Zwischenprodukte können durch Standardverfahren getrennt werden, wie Umkristallisation oder Chromatographie.

Referenz:

4) D. E. Ames und O. Ribiero, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1073 (1976)

[0075]

Schema III (c)



X steht für Halogen.

[0076] Benzoessäurederivate (16) (X = Cl, Br oder I), die oben beschrieben sind, werden mit einem Reduktionsmittel, wie SnCl_2 in Chlowsasserstoffsäure in einem inerten Lösemittel, wie Ethanol zu den entsprechenden Anilinen (25) umgewandelt.

[0077] Das Anilin (25) und Dion (15) werden unter dehydratisierenden Bedingungen, beispielsweise unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Iida et al. (Literaturstelle 5) mit oder ohne einem inerten Lösemittel, wie Toluol, mit oder ohne einer katalytischen Menge einer Säure, wie p-Toluolsulfonsäure unter Bildung des gekuppelten Produkts (26) kondensiert.

[0078] Die Verbindung (26) wird mit einem geeignet substituierten Alkyl- oder Arylhalogenid in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydrid, in einem inerten Lösemittel, wie Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid unter Bildung des Ketons (27) N-alkyliert.

[0079] Das Keton (27) wird gemäß dem allgemeinen Verfahren von Iida et al. (Literaturstelle 5) oder Kashare et al. (Literaturstelle 6) in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, wie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, eines Triarylphosphins, wie Tri-o-tolylphosphin, einer Base, wie Natriumbicarbonat oder Triethylamin, in einem inerten Lösemittel, wie Acetonitril oder Triethylamin unter Bildung der Verbindung (20) cyclisiert. Die Verbindung (20) kann, wie dies oben in Schema III (b) beschrieben ist, zum Carbazolprodukt (24) umgearbeitet werden. Alternativ dazu kann das Zwischenprodukt (26) zur Verbindung (19) cyclisiert werden, indem man die durch Palladium katalysierten Bedingungen verwendet, die für die obigen Verfahren zur Umwandlung der Verbindung (27) zur Verbindung (20) beschrieben sind.

[0080] Alternativ dazu kann das Zwischenprodukt (26) mittels des allgemeinen Verfahrens von Osuka et al.,

(Literaturstelle 7) mittels einer Base, wie Natriumhydrid und einem Kupfersalz, wie Kupfer-(I)-iodid, in einem inerten Lösemittel, wie Hexamethylphosphorsäuretriamid zur Verbindung (19) cyclisiert werden. Die Verbindung (19) kann zum Carbazolprodukt (24) umgewandelt werden, wie dies oben in Schema III (b) beschrieben ist.

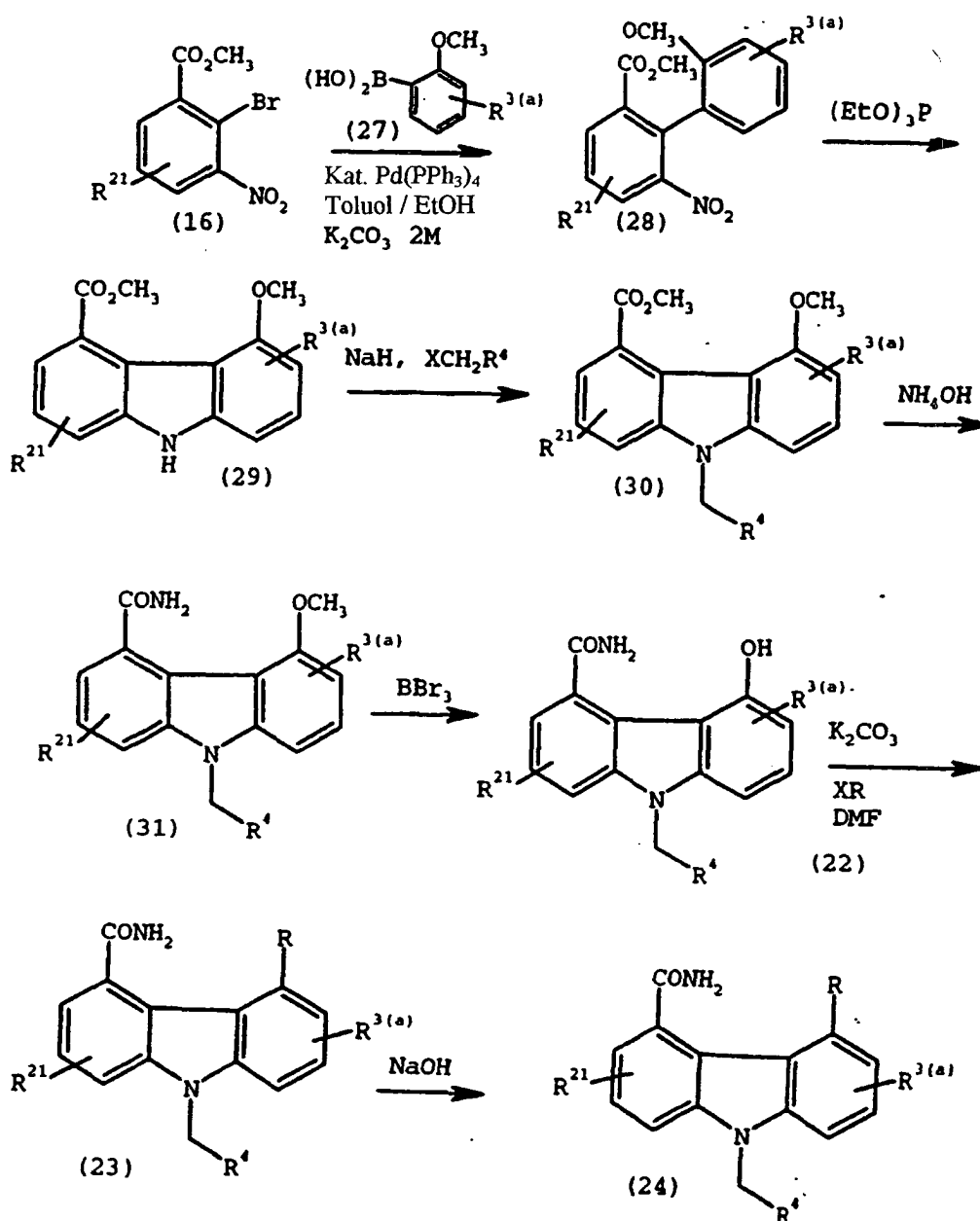
[0081] Die Zwischenprodukte und die Endprodukte können durch herkömmliche Techniken, wie Chromatographie oder Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden. Regioisomere Produkte und Zwischenprodukte können durch Standardverfahren getrennt werden, wie Umkristallisation oder Chromatographie.

Literaturstellen:

- 5) H. Iida et al., 7. Org. Chem., 45, 2938 (1980)
- 6) A. Kasahara et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 59, 927 (1986).
- 7) A. Osuka et al., Chemistry Letters, 2031 (1982)

[0082]

Schema III (d)



R ist wie in Schema III (b) definiert.

$\text{R}^{3(a)}$ ist wie oben in Schema I (a) definiert, und

X steht für Halogen.

[0083] Die Benzoessäurederivate (16) (X = Cl, Br oder I) und Borsäurederivate (27) (die entweder im Handel erhältlich sind oder leicht durch bekannte Techniken aus im Handel erhältlichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden können) werden durch das allgemeine Verfahren von Miyaura et al (Literaturstelle 8a) oder Trecourt et al., (Literaturstelle 8b) in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, wie $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, einer Base, wie Natriumbicarbonat, in einem inerten Lösemittel, wie Toluol oder Ethanol, unter Bildung der Verbindung (28) kondensiert.

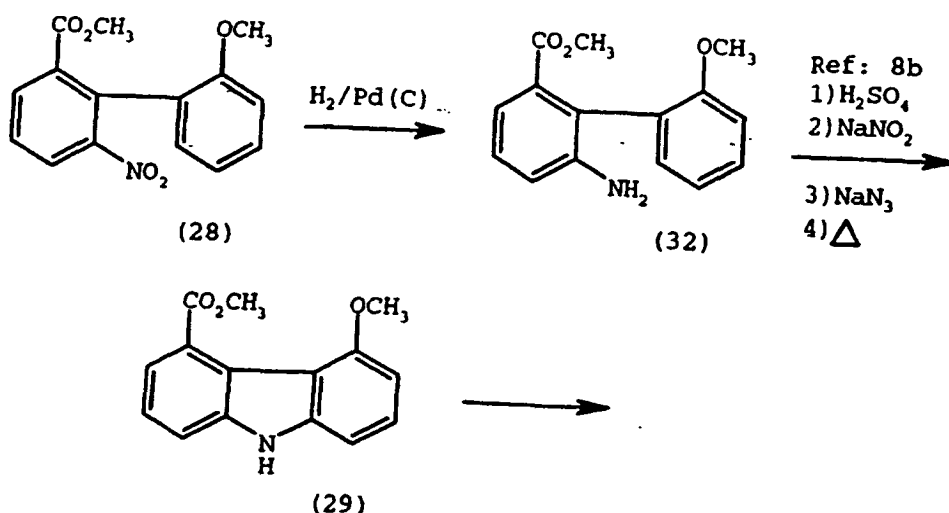
[0084] Die Verbindung (28) wird zum Carbazolprodukt (29) durch die Behandlung mit einem Trialkylphosphit oder -phosphin, wie Triethylphosphit oder Triphenylphosphin gemäß dem allgemeinen Verfahren von Cadogan et al (Literaturstelle 6) umgewandelt.

[0085] Die Verbindung (29) wird mit einem geeignet substituierten Alkyl- oder Arylhalogenid in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat in einem inerten Lösemittel, wie Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid unter Bildung des Carbazols (30) umgewandelt.

[0086] Die Verbindung (30) wird zum entsprechenden Amid (31) unter Standardbedingungen mit Ammoniak oder einem Ammoniumsalz, wie Ammoniumacetat, in einem inerten Lösemittel, wie Wasser oder Alkohol oder mit Methylchloraluminiumamid in einem inerten Lösemittel, wie Toluol bei einer Temperatur von 0 bis 110°C umgewandelt.

[0087] Die Verbindung (31) kann mit einem Dealkylierungsmittel, wie Bortribromid oder Natriumthioethoxid unter Bildung der Verbindung (22) dealkyliert werden. Die Verbindung (22) kann in das Carbazolprodukt (24) umgewandelt werden, wie dies oben in Schema III (b) beschrieben ist.

Schema III (d)



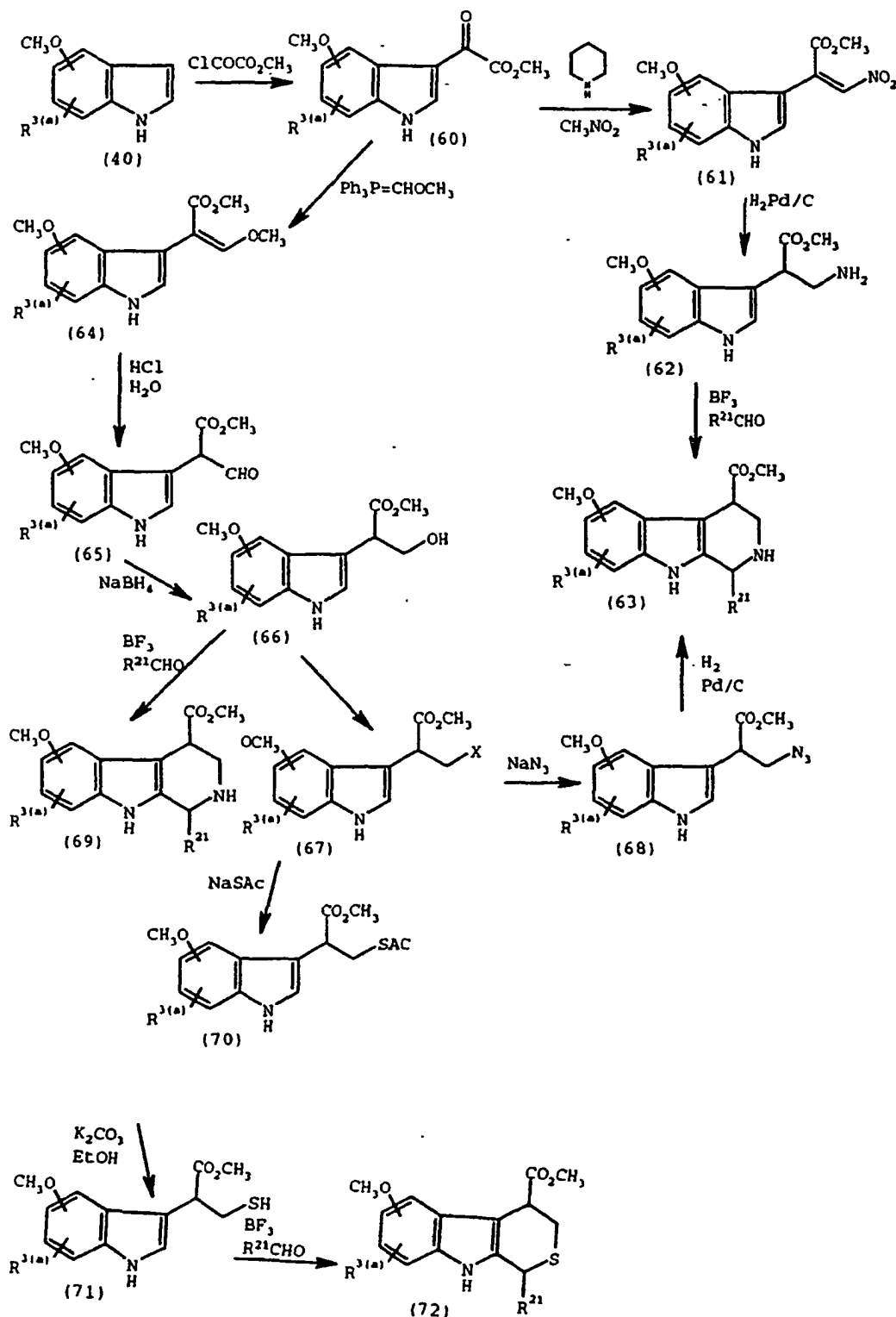
[0088] Alternativ dazu ergibt die Reduktion der Nitrogruppe der Verbindung (28) mit einem Reduktionsmittel, wie Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle in einem inerten Lösemittel, wie Ethanol bei 1 bis 60 Atmosphären bei einer Temperatur von 0 bis 60°C das entsprechende Anilin (32). Die Verbindung (32) wird gemäß dem von Trecourt et al (Literaturstelle 8b) beschriebenen allgemeinen Verfahren zum Carbazol (29) umgewandelt. Das Anilin wird mit Schwefelsäure und Natriumnitrit gefolgt von Natriumazid unter Bildung des Zwischenproduktazids behandelt, das durch Erhitzen in einem inerten Lösemittel, wie Toluol, zum Carbazol (29) cyclisiert wird. Die Verbindung (29) wird in das Carbazolprodukt (24) umgewandelt, wie dies vorher in Schema III (b) beschrieben wurde.

Literaturstellen:

- 8a) N. Miyaura et al., Synth. Commun. 11, 513 (1981)
- 8b) F. Trecourt et al., Tetrahedron, 51, 11743
- 6) J. Cadogan et al., J. Chem. Soc., 4831 (1965)

[0089]

Schema IV (a)



X steht für Halogen,

R^{3(a)} ist wie in Schema I(a) definiert.

[0090] 4-Methoxyindol (40) wird mit Methyloxalylchlorid unter Bildung des Indol-3-glyoxylderivats (60) acyliert. Alternativ kann eine Behandlung mit Oxalylchlorid und dann Ammoniak unter Bildung des Amids verwendet werden, das in den anschließenden Schritten wie auch der Ester verwendet werden kann. Die Verbindung (61) wird mit Nitromethan in Gegenwart einer Base unter Bildung des Nitroolefins (61) kondensiert, das dann zum Amin (62) reduziert wird, beispielsweise durch die Behandlung mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle. Das Amin (62) bildet bei der Umsetzung mit einem geeignet substituierten Aldehyd und Säure die Carboline (63).

[0091] Die Umsetzung von (60) mit dem Methoxymethylen-Wittig-Reagenz ergibt den Enoether (64), der zum

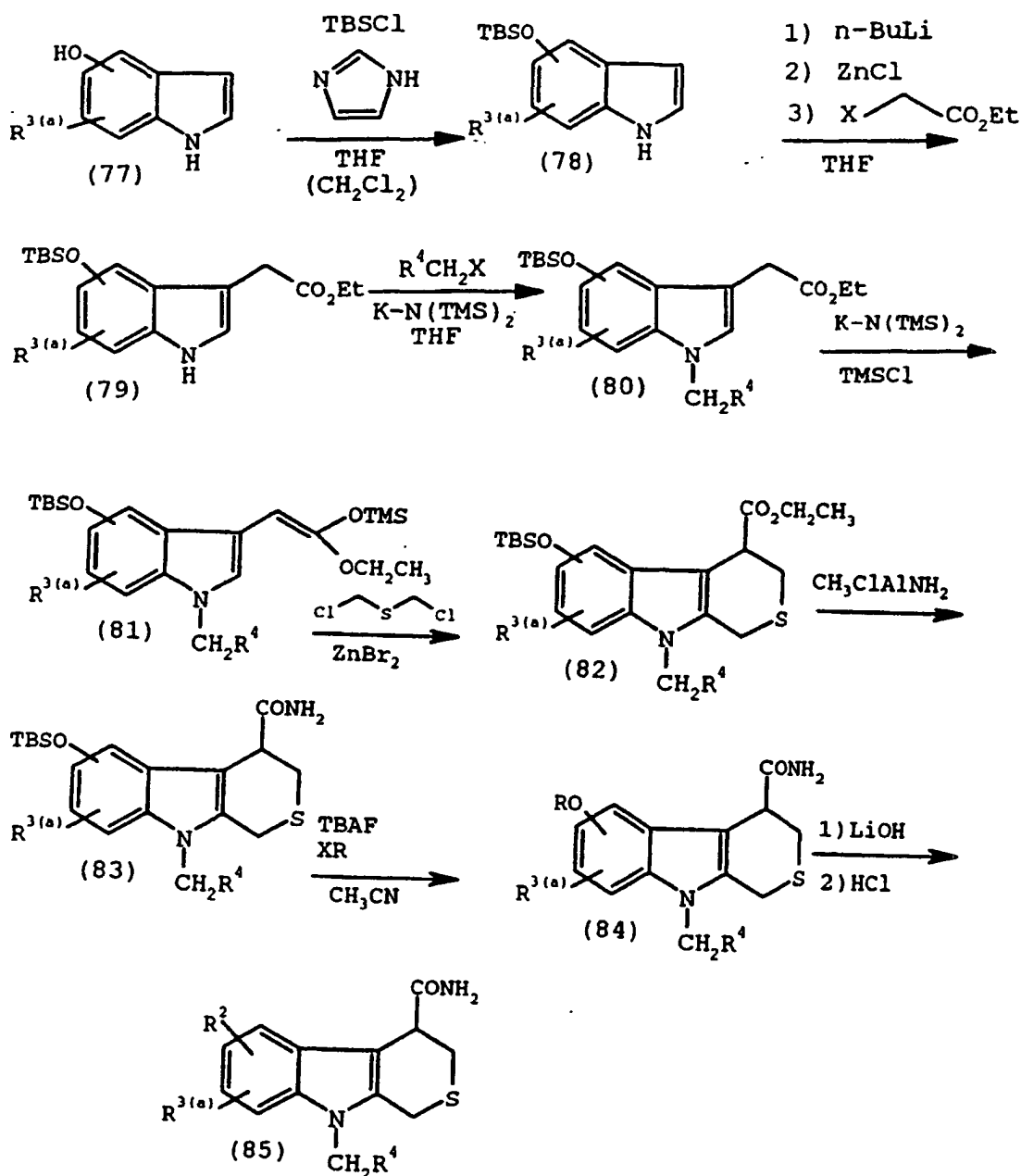
Aldehyd (65) hydrofysiert und mit dem Hydrid zum Alkohol (66) reduziert wird. Die Umsetzung dieses Alkohols mit Aldehyd und Säure liefert das Pyranindol (69).

[0092] Die Umwandlung der Hydroxylfunktion der Verbindung (66) zu einer Halogenid- oder Sulfatfunktionalität durch die Behandlung mit Triphenylphosphin und CH_3X (worin X für ein Halogen steht) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (67), worin X für ein Halogenid steht oder durch die Behandlung mit Triethylamin und Methansulfonylchlorid unter Bildung des Sulfats (67), gefolgt von der Verdrängung mit dem Natriumsalz der Thioessigsäure ergibt die Verbindung (70), die mit einem geeignet substituierten Aldehyd und Säure unter Bildung der Thiopyranindole (72) hydrolysiert wird.

[0093] Das Zwischenprodukt (67) kann auch mit Natriumazid unter Bildung der Azidoderivate (68) umgesetzt werden, die katalytisch unter Bildung der Amine (63) mit Wasserstoff hydriert werden, die dann wie oben zu den Carbolinen (64) umgewandelt werden.

[0094] Die Zwischenprodukte (63), (69) und (72) können, wie dies oben in Schema I beschrieben ist, mittels Natriumhydrid und einem geeignet substituierten Alkylhalogenid XCH_2R^4 N-alkyliert werden.

Schema IV (b)



X steht für Halogen,

$\text{R}^{(a)}$ ist wie in Schema I (a) definiert und

R ist wie in Schema III (b) definiert.

[0095] Der Schutz des Sauerstoffs durch die Behandlung der Verbindung (77) mit tert-Butyldimethylsilylchloro-

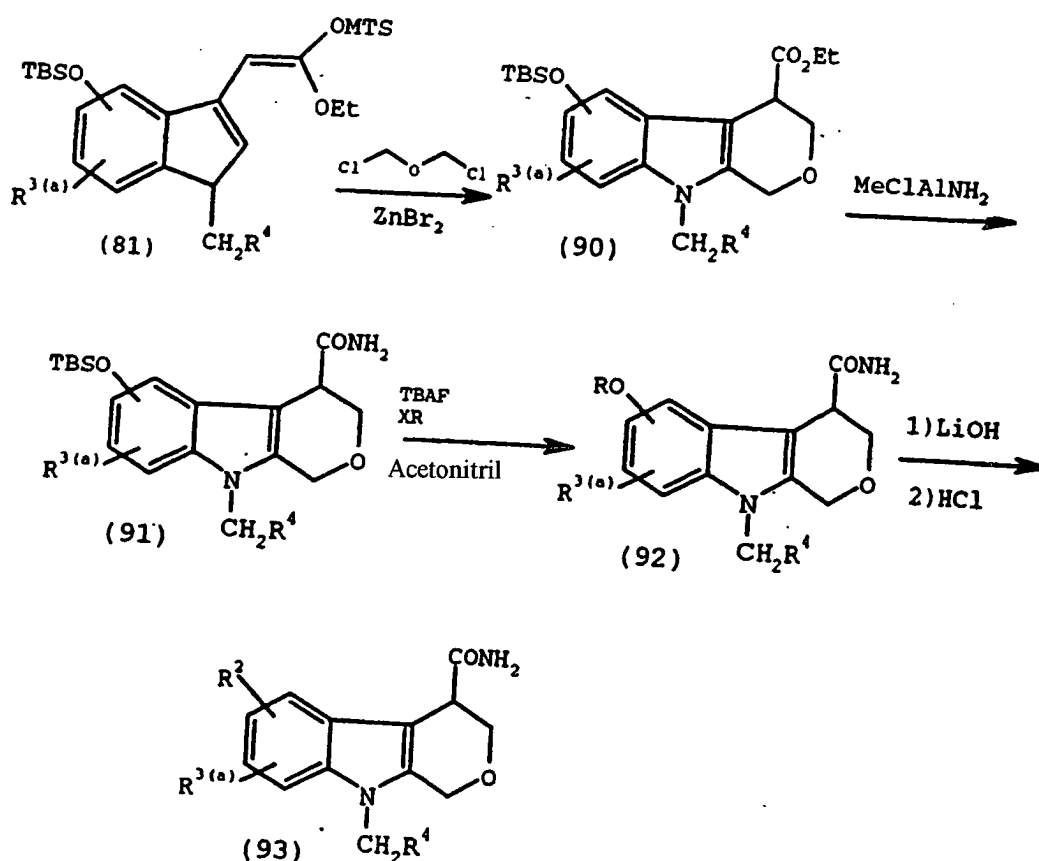
rid und Imidazol in einem aprotischen, polaren Lösemittel, wie Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid ergibt die Verbindung (78).

[0096] Die Alkylierung an der Position 3 des Indols (78) wird durch die Behandlung mit n-Butyllithium und anschließend Zinkchlorid bei Temperaturen erreicht, die bei etwa 10°C beginnen und sich auf Raumtemperatur erhöhen, wonach eine Umsetzung mit einem geeigneten Halogenalkylester, wie Ethyl- oder Bromacetat erfolgt. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei Raumtemperatur in einem geeigneten, aprotischen polaren Lösemittel ausgeführt, wie Tetrahydrofuran.

[0097] Eine Alkylierung des Indolstickstoffs kann durch Umsetzen der Verbindung (79) mit einem geeigneten Alkylhalogenid in Gegenwart von Kaliumbis(trimethylsilyl)amid unter Bildung der Verbindung (80) erreicht werden.

[0098] Die Esterfunktionalität der Verbindung (80) wird durch die Behandlung mit Kaliumbis(trimethylsilyl)amid und Trimethylsilylchlorid in ein Trimethylsilylketenacetal (81) umgewandelt. Die Behandlung des Ketenacetals (81) mit Bis(chlormethyl)sulfid und Zinkbromid in Methylenchlorid ergibt das cyclisierte Produkt (82). Die Umwandlung des Amids (83) kann in einer Weinrebreaktion mit Methylchloraluminiumamid erreicht werden. Die Entfernung der Sauerstoffschutzgruppe mit einer Fluoridquelle, wie TBAF, und eine anschließende Umsetzung des entstehenden Anions beispielsweise mit Ethylbromacetat ergibt den Ester (84). Eine Schutzgruppenabspaltung des Esters ergibt die gewünschte Säure (85).

Schema IV (d)



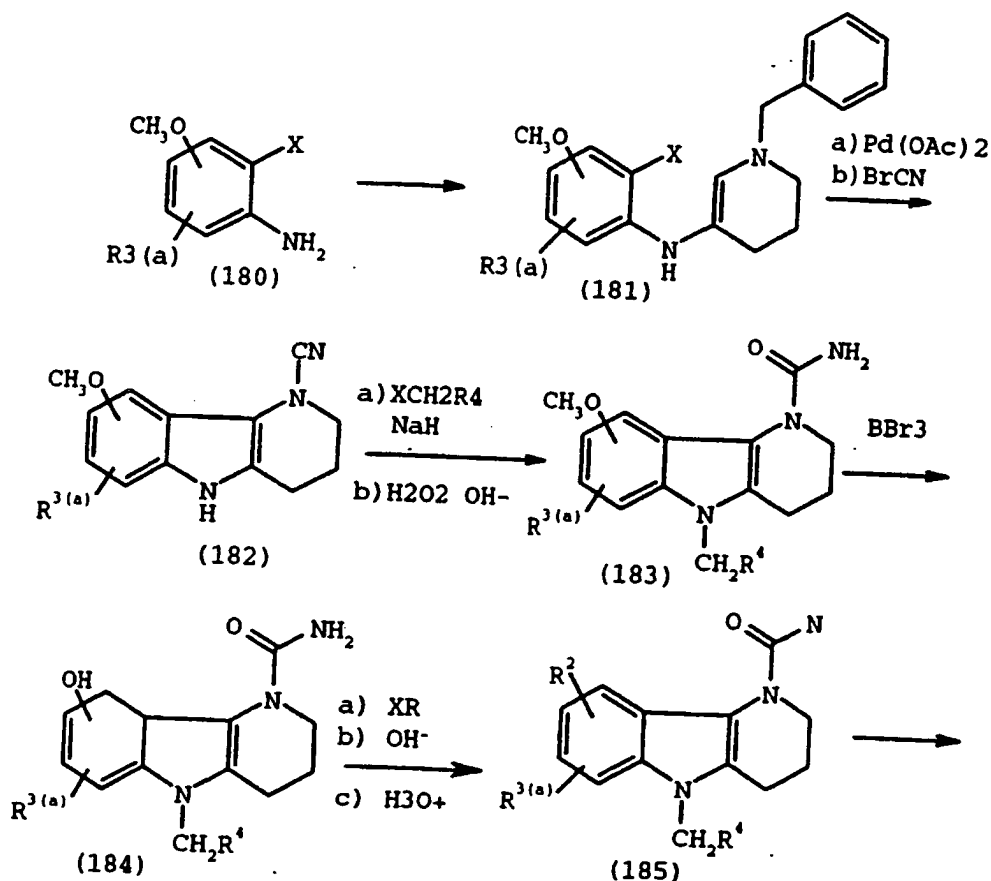
$\text{R}^{3(a)}$ ist wie in Schema I (a) beschrieben definiert und

R ist wie in Schema III (b) beschrieben definiert.

[0099] Die Behandlung des Ketenacetals (81) mit Bis(chlormethyl)ether und Zinkbromid in Methylenchlorid ergibt das cyclisierte Produkt (90). Die Umwandlung zum Amid (91) kann durch eine Weinreb-Reaktion mit Methylchloraluminiumamid erreicht werden. Die Entfernung der Sauerstoffschutzgruppe mit einer Fluoridquelle, wie TBAF, und die anschließende Umsetzung des entstehenden Anions mit Ethylbromacetat ergibt den Ester (92). Die Schutzgruppenabspaltung des Esters ergibt die gewünschte Säure (93).

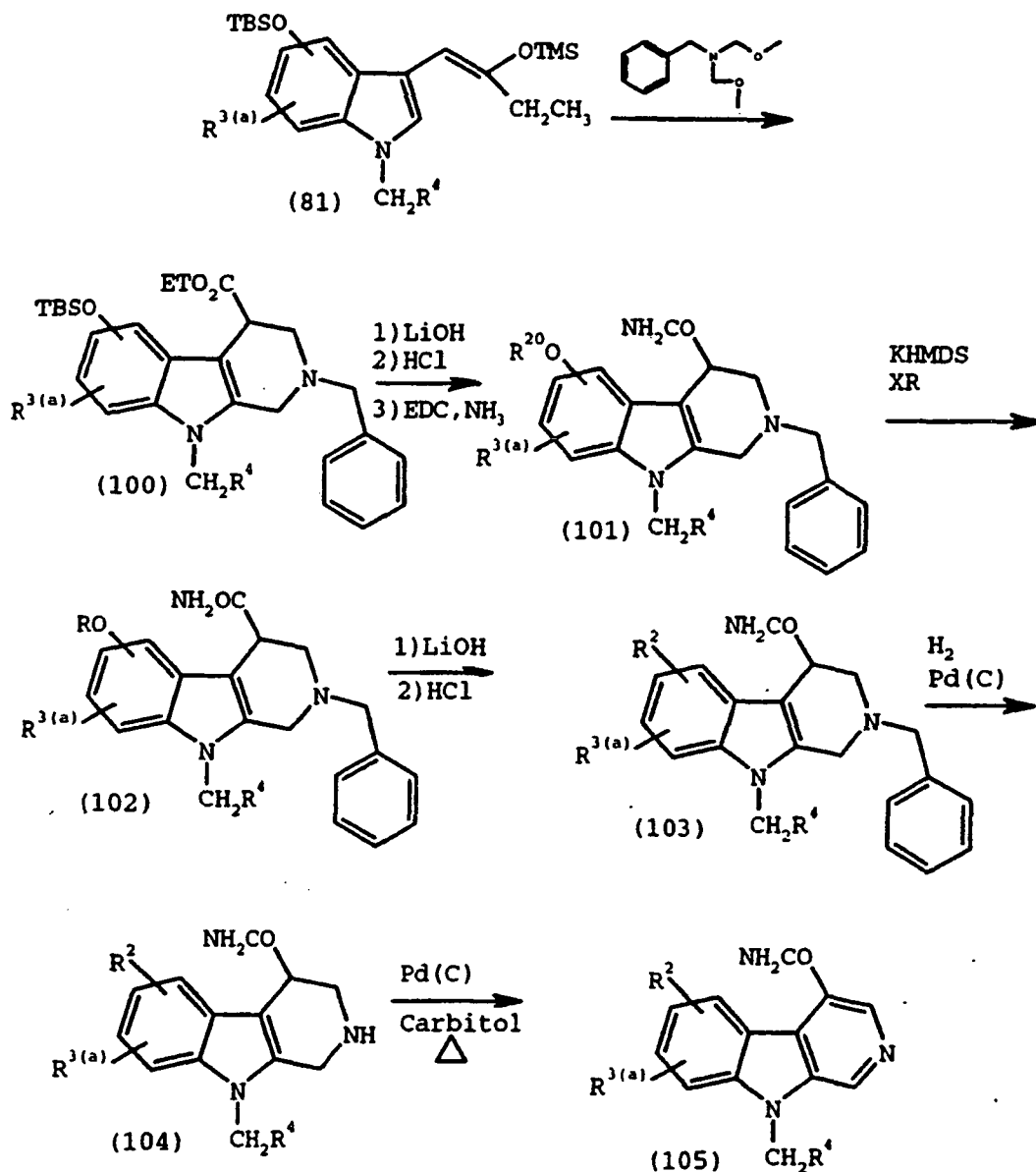
[0100] Die Verbindungen, worin Z für einen aromatischen oder heterocyclischen Ring steht, der Stickstoff enthält, können hergestellt werden, wie dies in den folgenden Schemata V(a)–(e) beschrieben ist.

Schema V (a)



[0101] Substituiertes Halogenanilin (180) wird mit N-Benzyl-3-piperidon unter Bildung des Enamins (181) kondensiert. Der Ringschluß wird durch die Behandlung der Verbindung (181) mit Palladium-(II)-acetat bewirkt und das entstehende Produkt wird durch die Behandlung mit Cyanogenbromid in die Verbindung (182) umgewandelt. Die Alkylierung der Verbindung (182) wird durch die Behandlung mit dem geeigneten Alkylbromid mittels Natriumhydrid als Base erreicht. Die Hydrolyse dieses N-alkylierten Produkts mit basischem Wasserstoffperoxid unter Standardbedingungen liefert die Verbindung (183). Eine Demethylierung der Verbindung (183) wird durch die Behandlung mit Bortribromid in Methylenchlorid ausgeführt. Das entstehende Phenol (184) wird durch die Standardsequenz der O-Alkylierung mit Methylbromacetat in Gegenwart einer Base und einer Hydrolyse mit Hydroxid unter Bildung des Zwischenproduktsalzes umgewandelt, das dann in einer wässrigen Säure unter Bildung des gewünschten δ -Carbolins (185) protoniert wird.

Schema V (b)



X steht für Halogen,

R ist wie in Schema III (b) definiert und

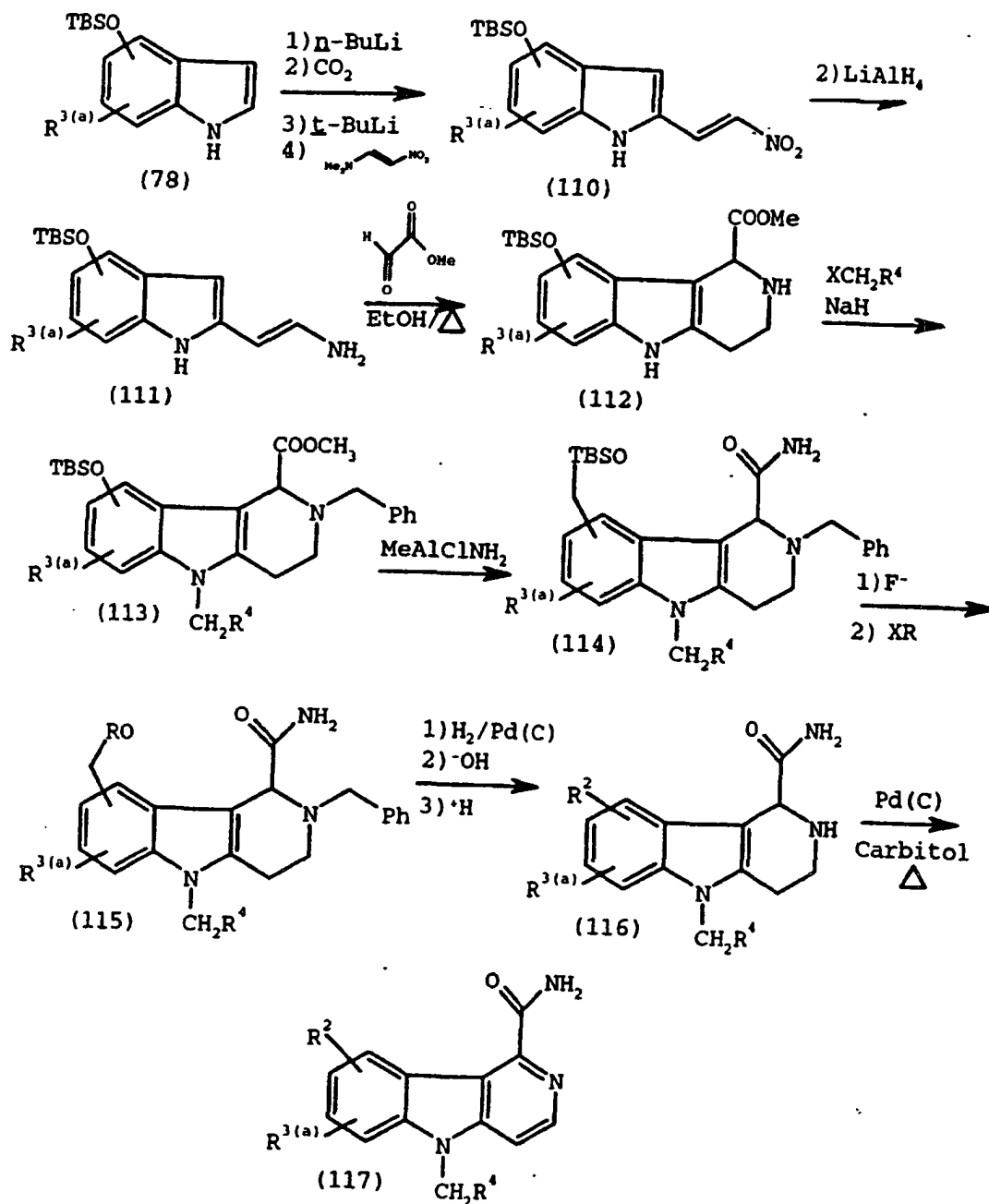
$R^{3(a)}$ ist wie in Schema I (a) definiert.

[0102] Das wie in Schema IV (c) hergestellte Ketenacetal (81) wird mit Benzylbis(methoxymethyl)amin in Gegenwart von Zinkchlorid unter Bildung des Tetrahydro- β -carbolins (100) umgesetzt.

[0103] Die Behandlung der Verbindung (100) mit Lithiumhydroxid, eine Neutralisation mit Chlorwasserstoffsäure und die anschließende Behandlung mit Ethylaluminiumdichlorid und Ammoniak liefert das desilylierte Amid (101), worin R^{20} für Wasserstoff steht, das beispielsweise mit Ethylbromacetat unter Bildung des Esters (102) alkyliert wird.

[0104] Alternativ dazu liefert die Behandlung der Verbindung (100) mit dem geeigneten Weinreb-Reagenz das Amid (101) (R^{20} steht für t-Butyldimethylsilyl), das mit Tetra-n-butylammoniumfluorid desilyliert wird und unter Bildung des Esters (102) beispielsweise mit Ethylbromacetat alkyliert wird. Eine durch Lithiumhydroxid vermittelte Hydrolyse ergibt die Säure (103), die über einen geeigneten Katalysator unter Bildung des Tetrahydro- β -carbolins (104) hydriert wird. Die Verbindung (104) kann wiederum durch Kochen am Rückfluß in Carbitol mit Palladium auf Kohle unter Bildung des β -Carbolins (105) aromatisch gemacht werden.

Schema V (c)



X steht für Halogen,

R ist wie in Schema III (b) definiert und

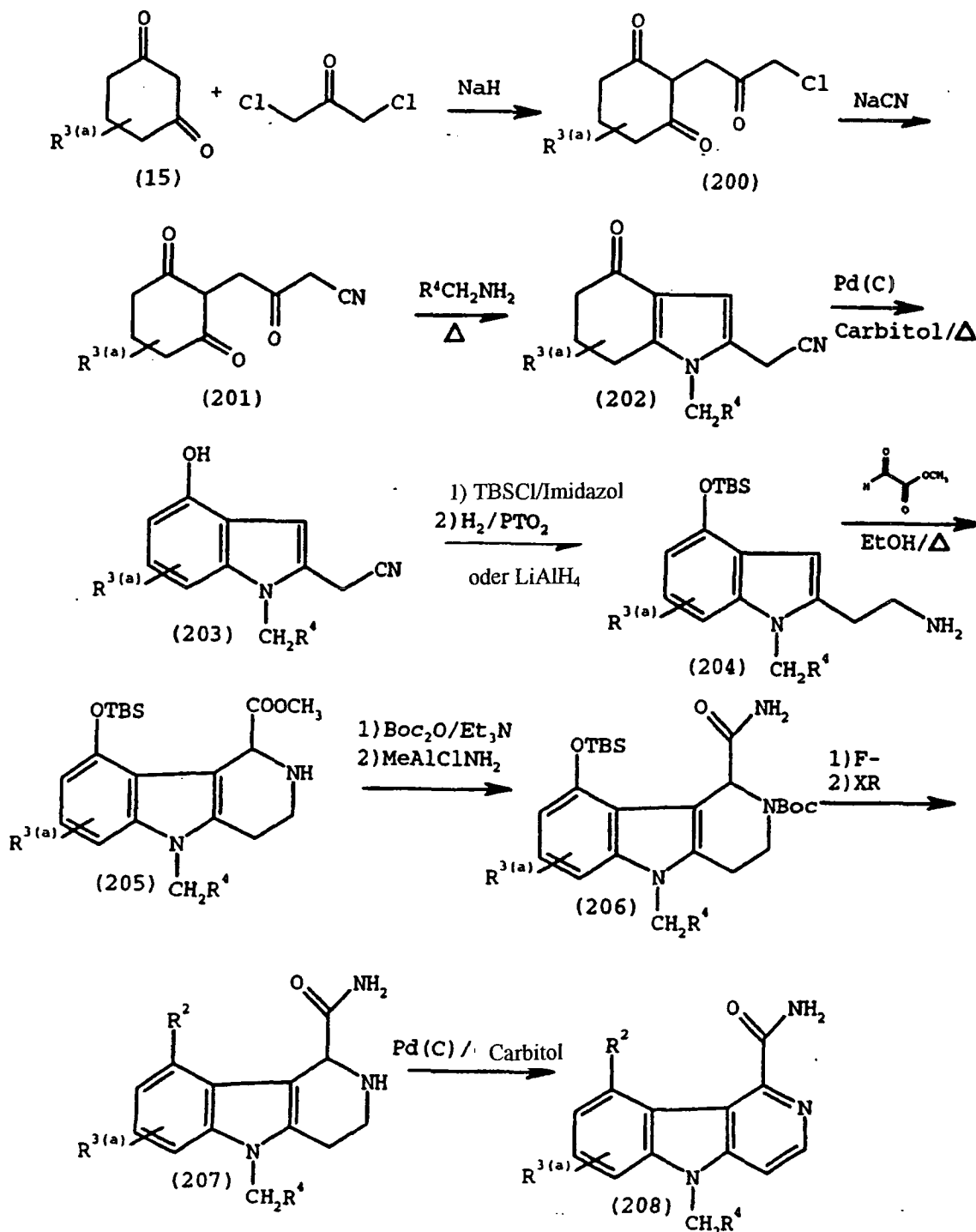
$\text{R}^{3(a)}$ ist wie in Schema I (a) definiert.

[0105] In einer Eintopfreaktion wird das Indol (78) nacheinander mit einem Äquivalent *n*-Butyllithium, Kohlendioxidgas, einem Äquivalent *t*-Butyllithium und 1-Dimethylamino-2-nitroethen unter Bildung der Verbindung (110) behandelt. Das Nitroalken (110) wird mit Lithiumaluminiumhydrid zum Amin (111) reduziert, das mit Methylglyoxalat (Literaturstelle 9) in Ethanol am Rückfluß unter Bildung des Tetrahydrocarbolins (112) cyclisiert wird. Die Alkylierung beider Stickstoffe der Verbindung (112) führt zum Zwischenprodukt (113), das mit dem geeigneten Weinreb-Reagenz unter Bildung des Amids (114) behandelt wird. Eine durch Fluorid unterstützte Desylierung und Alkylierung mit beispielsweise Ethyliodacetat gibt den Esther (115), der über einem geeigneten Katalysator hydriert und mit einer Base unter Bildung der Säure (116) hydrolysiert werden kann. Eine Aromatisierung der Verbindung (116) zum Carbolin (117) wird durch Kochen am Rückfluß in Carbitol in Gegenwart von Palladium-auf-Kohle erreicht.

[0106] Literaturstelle 9:

T. R. Kelley, T. E. Schmidt, J. G. Haggerty, A convenient preparation of methyl- and ethylglyoxalat, *Synthesis*, 1972, 544-545.

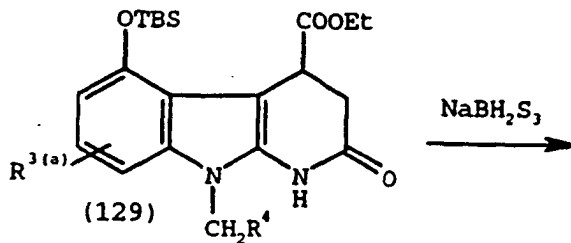
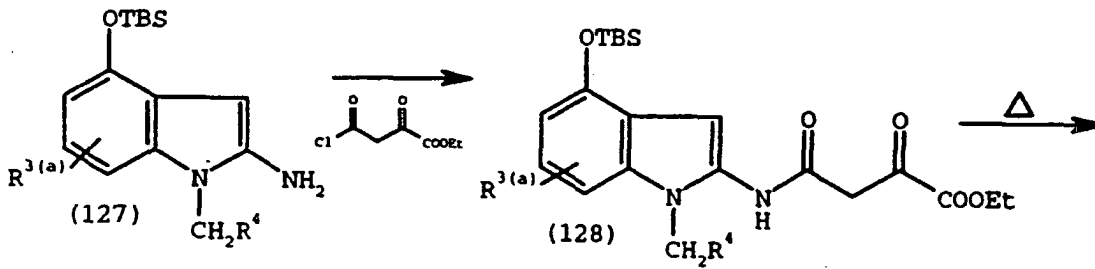
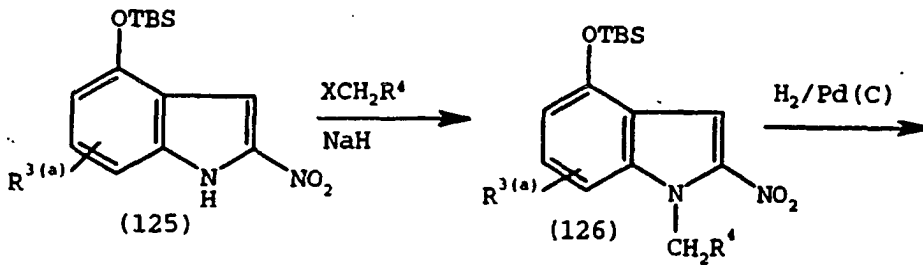
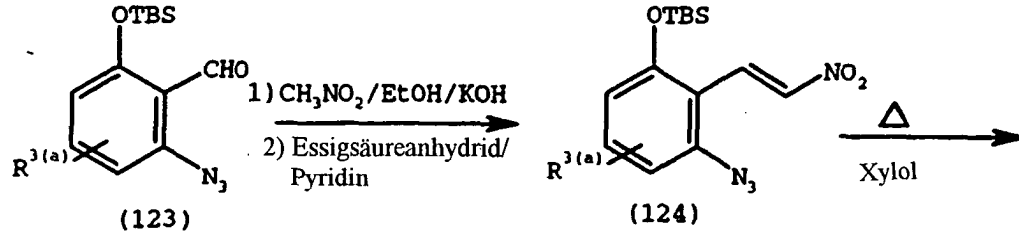
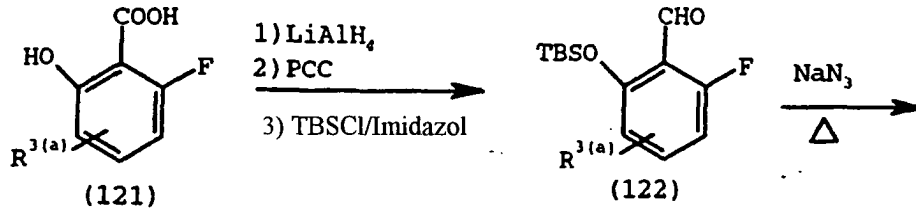
Schema V (d)

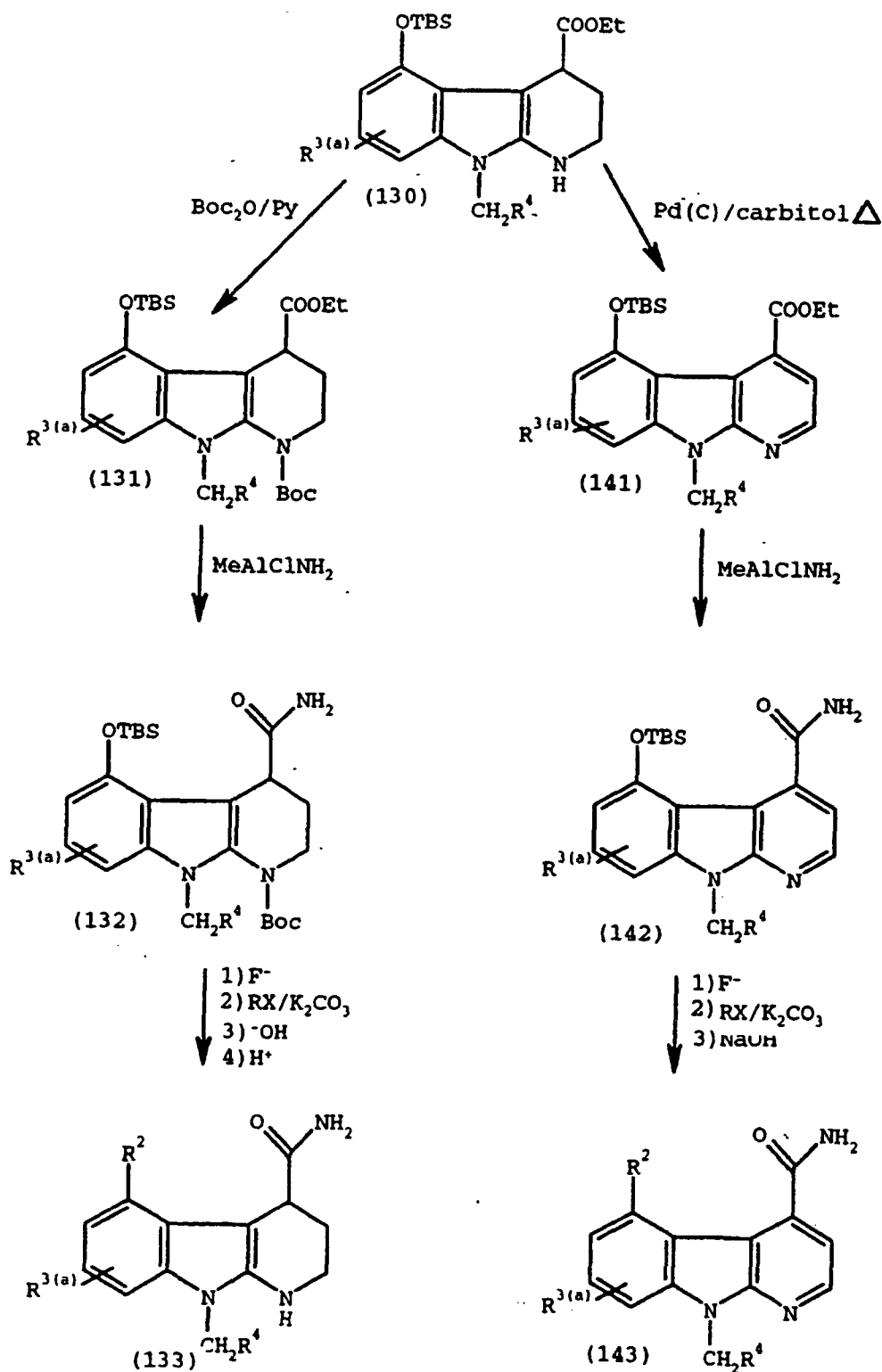


$R^{3(a)}$ ist wie in Schema I (a) definiert,
X steht für Halogen, und
R ist wie in Schema III (b) definiert.

[0107] 1,3-Cyclohexadion (15) wird mit 1,3-Dichloroaceton unter Bildung des Chlorids (200) alkyliert, das mit Natriumcyanid unter Bildung des Nitrils (201) umgesetzt wird. Die Cyclisierung mit beispielsweise Benzylamin ergibt das Pyrrol (202), das dann durch Kochen in Carbitol unter Bildung des Indols (203) aromatisch gemacht wird. Die Schutzgruppenanbringung am Phenol mit t-Butyldimethylsilylchlorid, gefolgt von der Reduktion der Acetonitrilseitenkette mittels Lithiumaluminiumhydrid oder Wasserstoff mit Platinoxid liefert das Amin (204). Die Cyclisierung mit Methylglyoxylat in Ethanol am Rückfluß ergibt Tetrahydrocarbolin (205), das mit Di-t-butylcarbonat und Triethylamin gefolgt vom geeigneten Weinreb-Reagenz unter Bildung des Amids (206) behandelt wird. Eine durch Fluorid unterstützte Desilylierung, eine Alkylierung mit Ethyliodacetat und eine Säurehydrolyse ergibt die Säure (207), die durch Kochen am Rückfluß in Carbitol oder einem anderen geeigneten

hochsiedenden Lösemittel unter Bildung der Verbindung (208) aromatisch gemacht werden kann.





[0108] Die im Handel erhältliche Säure (121) wird mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, mit Pyridiniumchlorchromat oxidiert und mit t-Butyldimethylsilylchlorid unter Bildung der Verbindung (122) silyliert. Die Behandlung mit Natriumazid liefert das Azid (123), das mit Nitromethan und Kaliumhydroxid in Ethanol, gefolgt von einer Behandlung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin unter Bildung des Nitroolefins (124) umgesetzt wird. Ein Erhitzen in Xylol induziert eine Cyclisierung unter Bildung des Indols (125). Eine Alkylierung mit beispielsweise Benzyljodid und Natrimhydrid ergibt die Verbindung (126), die in Gegenwart von Palladium-auf-Kohle unter Bildung des Amins (127) hydriert wird. Eine Acylierung mit dem Säurechlorid von im Handel erhältlichem Oxal-essigsäuremonoethylester ergibt die Verbindung (128), die thermisch zum Lactam (129) cyclisiert wird. Eine selektive Reduktion des Lactamcarbonyls kann durch die Behandlung mit NaBH_2S_3 unter Bildung des Amins (130) erreicht werden.

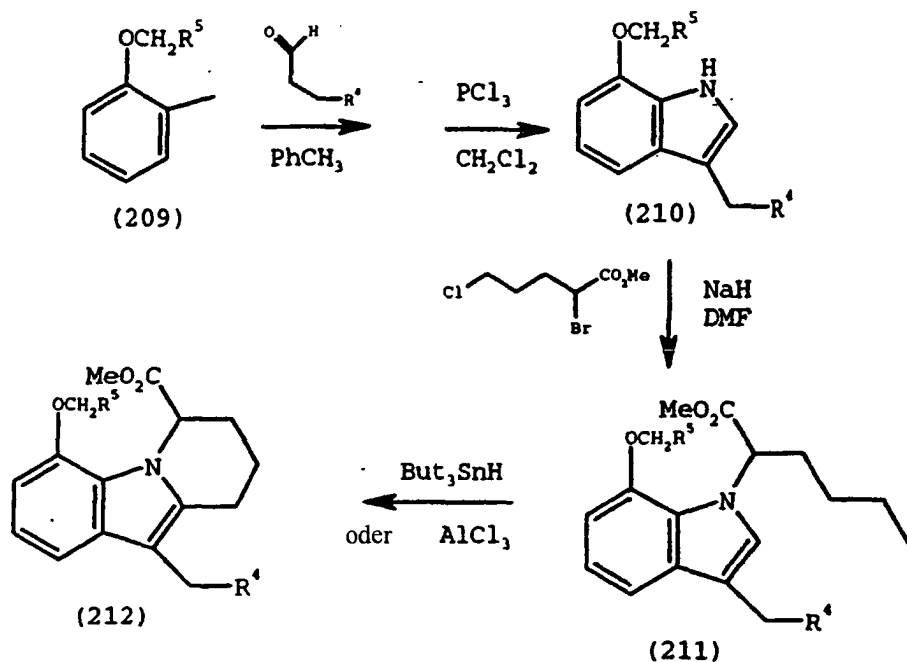
[0109] Die Schutzgruppenanbringung am Amin (130) mit Di-t-butylidcarbonat und Pyridin bildet die Verbin-

ung (131), die über das geeignete Weinrebreagenz zum Amid (132) umgewandelt wird. Eine durch Fluorid unterstützte Desylierung, eine Alkylierung mit beispielsweise Ethyliodacetat und Kaliumcarbonat, eine Hydrolyse mit Base und eine Säurehydrolyse liefern das Tetrahydro- α -carbolin (133).

[0110] Alternativ dazu kann das Amin (130) durch Kochen am Rückfluß in Carbitol oder einem anderen geeigneten hochsiedenden Lösemittel unter Bildung des α -Carbolins (141) aromatisch gemacht werden, das dann über das geeignete Weinreb-Reagenz zum Amid (142) umgewandelt wird. Eine mit Fluorid unterstützte Desylierung, eine Alkylierung mit Ethyliodacetat und Kaliumcarbonat und eine wie oben beschriebene Basenhydrolyse liefern das α -Carbolin (143).

[0111] Reverse Indole, das heißt Verbindungen, worin B für Kohlenstoff und D für Stickstoff steht, können hergestellt werden, wie dies im folgenden Schema VI beschrieben ist.

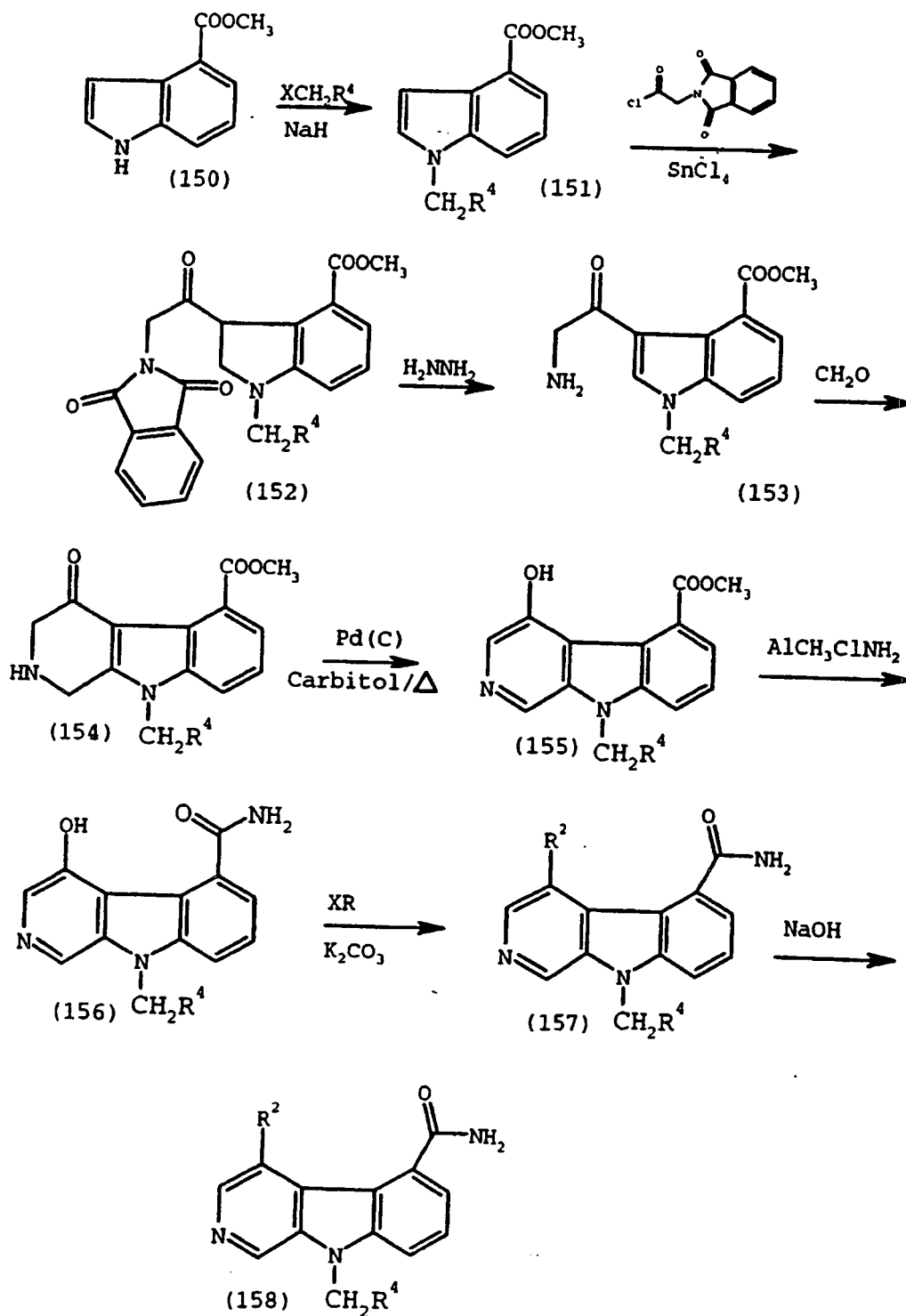
Schema VI



[0112] Arylhydrazine (209) werden mit substituierten Propionaldehyden unter Bildung von Hydrazonen kondensiert, die durch die Behandlung mit Phosphortrichlorid bei Raumtemperatur zu Indolen (210) cyclisiert werden (Literaturstelle 1). Die Indole werden bei einer Umsetzung mit einer Base, wie Natriumhydrid und einem α -Bromester unter Bildung der Indole (211) N-alkyliert, die zu Tetrahydrocarbazolen (212) durch Lewis-Säuren (beispielsweise Aluminiumchlorid) oder Radikalstarter (beispielsweise Tributylzinnhydrid) cyclisiert werden. Die Verbindungen (212) können durch die Verfahren von Schema III zu Carbazolen umgewandelt werden.

[0113] Die Verbindungen der Formel III, worin A für Pyridyl, können hergestellt werden, wie dies im folgenden in Schema VIII beschrieben ist.

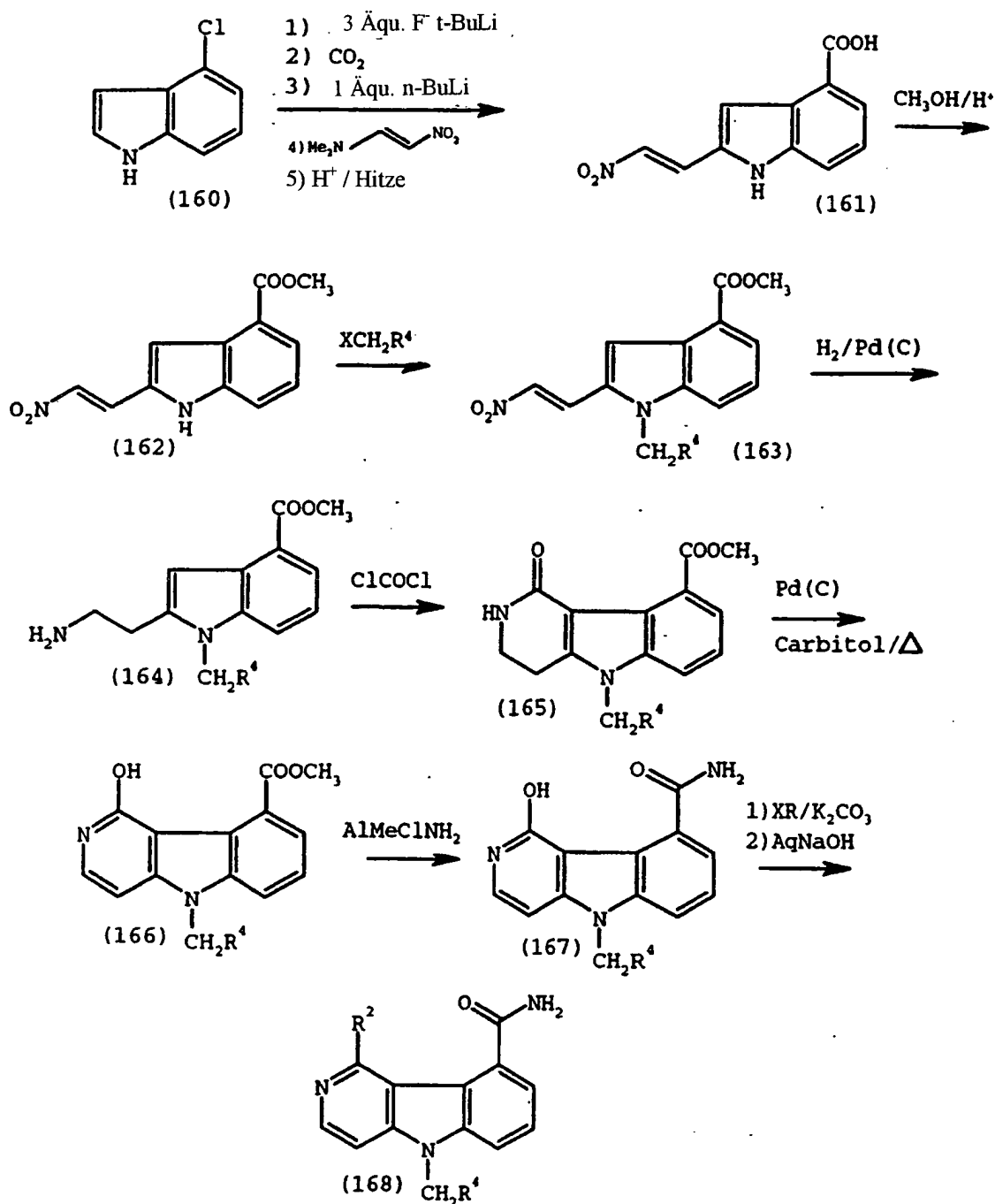
Schema VIII (a)



R ist wie in Schema III (b) definiert und X steht für Halogen.

[0114] Im Handel erhältliches 4-Carbomethoxyindol (150) liefert mit beispielsweise Benzyljodid und einer Base, wie Natriumhydrid, das Indol (151). Eine Acylierung mit dem Acylchlorid von N-Phthaloylglycin, die durch eine Lewis-Säure katalysiert wird, wie Zinn(II)-tetrachlorid, liefert das Zwischenprodukt (152), das unter Bildung des Amins (153) durch die Behandlung mit Hydrazin in Ethanol am Rückfluß von den Schutzgruppen befreit werden kann. Eine Pictet-Spengler Cyclisierung der Verbindung (153) mit Formaldehyd ergibt die Verbindung (154), die dann durch Kochen am Rückfluß in Carbitol oder einem anderen geeigneten hochsiedenden Lösemittel aromatisch gemacht wird. Das entstehende β -Carboline (155) wird mit dem geeigneten Weinreb-Reagenz unter Bildung des Amids (156) behandelt, das beispielsweise mit Ethylbromacetat unter Bildung der Verbindung (157) alkyliert und unter Bildung von β -Carboline (158) verseift werden kann.

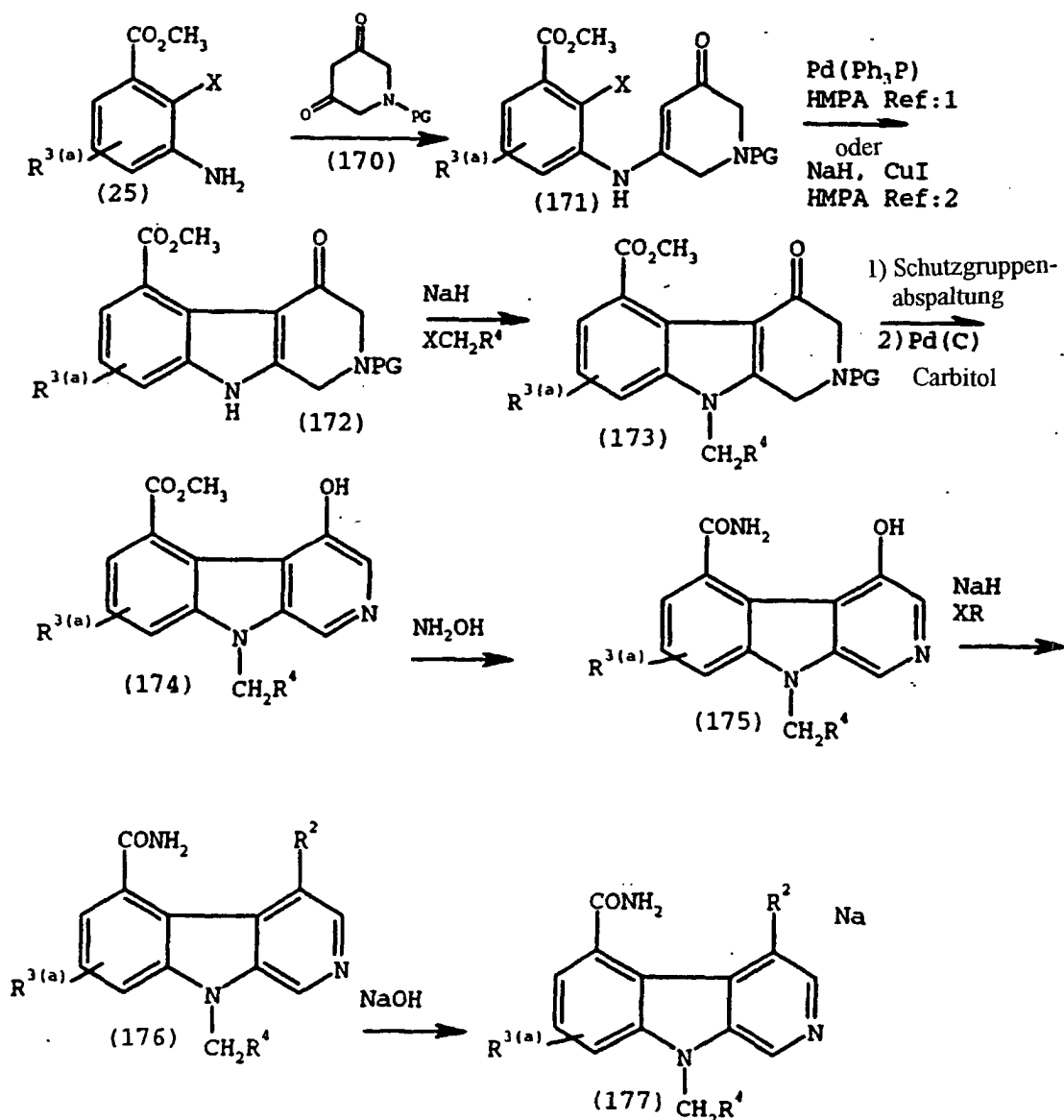
Schema VIII (b)



X steht für Halogen und

R ist wie in Schema III (b) definiert.

[0115] Im Handel erhältliches 4-Chlorindol (160) wird mit 3 Äquivalenten an t-Butyllithium gefolgt von Kohlendioxid, 1 Äquivalent an n-Butyllithium, 1-Dimethylamino-2-nitroethen und Säure unter Bildung der Carbonsäure (161) behandelt, die unter Bildung der Verbindung (162) verestert wird. Eine Alkylierung an der Position 1, gefolgt von einer Hydrierung liefert das Aminoethylindol (164). Eine Cyclisierung mit Phosgen zur Verbindung (165), gefolgt von einer Aromatisierung ergibt das Carbolin (166). Eine Behandlung der Verbindung (166) mit dem geeigneten Weinreb-Reagenz liefert das Amid (167), das beispielsweise mit Ethylbromacetat alkyliert und mit Natriumhydroxid unter Bildung des Carbolins (168) verseift wird.



$\text{R}^{3(a)}$ ist wie in Schema I (a) definiert,

X steht für Halogen und

R ist wie in Schema III (b) definiert.

[0116] Die 1,3-Dionstrukturen (170) sind entweder im Handel erhältlich oder können leicht durch bekannte Techniken aus im Handel erhältlichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden. Die Herstellung der Anilinderivate (25) ($\text{X} = \text{Cl}$, Br oder I) wird oben in Schema III (c) beschrieben. Die Aminogruppe der Verbindung (170) wird mit einer geeigneten Schutzgruppe, wie der Carboethoxyl-, benzyl-, CBZ- oder BOC-Schutzgruppe und dergleichen geschützt.

[0117] Das Dion (170) und das Anilinderivat (25) werden gemäß dem allgemeinen Verfahren von Chen et al (Literaturstelle 10) oder Yang et al (Literaturstelle 11) mit oder ohne einem inerten Lösemittel, wie Methanol, Toluol oder Methylchlorid, mit oder ohne einer Säure, wie p-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure, mit oder ohne N-Chlorsuccinimid und Dimethylsulfid unter Bildung des gekuppelten Produkts (172) kondensiert.

[0118] Die Verbindung (171) wird unter basischen Bedingungen mit einem Kupfer-(I)-salz in einem inerten Lösemittel gemäß dem allgemeinen Verfahren von Yang et al (Literaturstelle 8) cyclisiert. Das Derivat (171) wird dann mit einer Base, wie Natriumhydrid, in einem inerten Lösemittel, wie HMPA, bei einer Temperatur zwischen 0 bis 25°C behandelt. Ein Kupfer-(I)-salz, wie Kupfer-(I)-iodid, wird zugegeben und das entstehende Gemisch wird bei einer Temperatur zwischen 25 und 150°C für 1 bis 48 Stunden unter Bildung der Verbindung (173) zugegeben.

[0119] Die Verbindung (171) kann auch gemäß dem allgemeinen Verfahren von Chen et al (Literaturstelle 10) cyclisiert werden. Das Derivat (171) wird mit einer Base, wie Natriumbicarbonat, und einem Palladiumkatalysator, wie $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in einem inerten Lösemittel, wie HMPA, bei einer Temperatur zwischen 25 und 150°C unter Bildung der Verbindung (172) behandelt.

[0120] Die Verbindung (172) wird mit einem geeignet substituierten Benzylhalogenid in Gegenwart einer Ba-

se, wie Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat, in einem inerten Lösemittel, wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid unter Bildung des Ketons (173) N-alkyliert. Die Stickstoffschutzgruppe der Verbindung (172) wird unter Standardbedingungen entfernt und das entstehende Keton wird durch die Behandlung mit Palladium auf Kohle in einem inerten Lösemittel, wie Carbitol oder Cymen, unter Bildung des Phenolderivats (174) dehydriert. [0121] Der Ester (174) wird in das entsprechende Amid (175) unter Standardbedingungen mit Ammoniak oder einem Ammoniumsalz, wie Ammoniumacetat, in einem inerten Lösemittel, wie Wasser oder Alkohol, oder mit MgClAlNH_2 in einem inerten Lösemittel, wie Toluol, bei einer Temperatur zwischen 0°C und 110°C umgewandelt. Die Alkylierung des phenolischen Sauerstoffs der Verbindung (38) mit einem geeigneten Halogenester, wie Methylbromacetat, in Gegenwart einer Base, wie Kalium- oder Natriumcarbonat in einem inerten Lösemittel, wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid ergibt das Esteramid (176). Andere Halogenester, wie Ethylbromacetat, Propylbromacetat, Butylbromacetat und dergleichen, können auch zur Herstellung der entsprechenden Ester verwendet werden.

[0122] Die Verseifung einer Verbindung (176) mit Natriumhydroxid in einem inerten Lösemittel, wie Methanol-Wasser, ergibt die Verbindung (177). Das Zwischenprodukt und die Endprodukte können durch herkömmliche Techniken, wie Chromatographie oder Umkristallisation isoliert und gereinigt werden. Regioisomere Produkte und Zwischenprodukte können durch Standardverfahren getrennt werden, wie Umkristallisation oder Chromatographie.

Literaturangaben:

- 10) L. C. Chen et al., *Synthesis* 385 (1995)
 11) S. C. Yang et al., *heterocycles*, 32, 2399 (1991).

[0123] Die folgenden Beispiele erläutern ferner die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Die Beispiele sind nur erläuternd und sollen den Schutzzumfang der Erfindung in keiner Weise beschränken.

Beispiel 1

Herstellung von 9-Benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid

A. Herstellung von 9-Benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid

[0124] Die Verbindung (5) ($R^2 = 6\text{-MeO}$, $R^{3(a)} = \text{H}$, $R^4 = \text{Phenyl}$) wird unter Verwendung des in Julia, M. und Lenzi, *J. Bull. Soc. Chim. Frankreich*, 1962, 2262–2263 angegebenen Verfahrens, hergestellt. Äquimolare Mengen an N-Benzyl-para-anisidin (3) und Ethyl-3-brom-2-cyclohexanoncarboxylat (Sheehan, J. und Mumaw, C. E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 2127–2129) werden in Dimethylformamid gelöst und in Anwesenheit eines Überschusses an Natriumbicarbonat für fünf Tage gerührt, um Ethyl-3-N-benzyl-4-methoxyanilino-2-cyclohexanoncarboxylat (4) zu erhalten, das dann mit Zinkchlorid in Benzol am Rückfluß unter Bildung von (5) ($R^2 = 6\text{-MeO}$, $R^3 = \text{H}$) behandelt wird.

[0125] Eine Lösung aus 0,5 g der Verbindung (5) und 2–3 ml an Hydrazinhydrat in 30 ml Ethanol wird für 66 Stunden am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und unter Bildung der Untertitelverbindung, 405 g, 80%, filtriert. Smp. $185\text{--}187^\circ\text{C}$.

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$:

Berechnet: C 72,18, H 6,63, N 12,02. Gefunden: C 71,90, H 6,68, N 11,87.

B. Herstellung von 9-Benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid

[0126] Ein Gemisch aus 0,3 g der Verbindung von Teil A oben, 2–3 g Raney Nickel Katalysator und 100 ml Ethanol werden für 2,5 h am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und die Lösung wird dekantiert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Methylchlorid/1–3% Methanol unter Bildung der Titelverbindung eluiert, 220 mg, 80%. Smp. $154\text{--}156^\circ\text{C}$ /Diethylether.

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$:

Berechnet: C 75,42, H 6,63, N 8,38. Gefunden: C 75,58, H 6,62, N 8,24.

Beispiel 2

Herstellung von 4-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]buttersäure

[0127] Eine Lösung aus 280 mg der Verbindung (7) ($R^2 = 6\text{-MeO}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Phenyl}$) in 25 ml Dichlormethan wird mit 3 ml an 1 M Bortribromid in Dichlormethan für 2,75 Stunden behandelt, mit Wasser gewaschen, mit

Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung von 290 mg der rohen Verbindung (7) ($R^2 = 6\text{-OH}$, $R^3 = \text{H}$) eingedampft, die in 10 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst wird und mit 40 mg Natriumhydrid (60% in Mineralöl) für 10 Minuten und dann mit 0,15 ml Ethyl-4-bromboryrat für 1,75 Stunden behandelt wird. Die Lösung wird mit Ethylacetat und Wasser verdünnt und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten von Methylchlorid/0–2% Methanol unter Bildung von 340 mg der Verbindung (9) ($R^2 = \text{-O(CH}_2\text{)}_4\text{CO}_2\text{Et}$, $R^3 = \text{H}$) chromatographiert, die in 25 ml Ethanol gelöst wird, das 2–3 ml an 2 N Natriumhydroxid enthält, und für 4,25 Stunden gerührt, mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert wird. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung, 300 mg, 90%, konzentriert. Smp. 199–200°C.

Elementaranalyse für $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$:

Berechnet: C 70,92, H 6,45, N 6,89. Gefunden: C 70,63, H 6,49, N 6,87.

Beispiel 3

Herstellung von 3-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]propylphosphonsäuredihydrat

A. Herstellung von Dimethyl-3-[(9-benzyl-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]propylphosphonsäure

[0128] Eine Lösung aus 840 mg der Verbindung (7) ($R^{2(a)} = \text{OH}$, $R^3 = \text{H}$) (hergestellt wie in Beispiel 2) in 20 ml Tetrahydrofuran und 70 ml Dimethylsulfoxid wird mit 120 mg Natriumhydrid (60% in Mineralöl) für 10 Minuten und dann mit 700 mg Dimethyl-3-brompropylphosphonat für 5 Stunden behandelt. Die Lösung wird mit Wasser und Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung der Untertitelverbindung, 940 mg, 75%, als amorpher Feststoff eingedampft.

Elementaranalyse für $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$:

Berechnet: C 63,82, H 6,64, N 5,95. Gefunden: C 63,94, H 6,58, N 6,15.

[0129] B. Eine Lösung aus 450 mg der Verbindung von Teil A und 1,5 ml Trimethylsilylbromid in 25 ml Dichlormethan wird für 16 Stunden gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 25 ml Methanol gelöst, für 2,5 Stunden gerührt, im Vakuum eingedampft und aus einem Gemisch aus Ethylacetat und Methanol unter Bildung der Titelverbindung, 325 mg, 78%, kristallisiert. Smp. 200–210°C.

Elementaranalyse für $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \times 2\text{H}_2\text{O}$:

Berechnet: C 57,73, H 6,53, N 5,86. Gefunden: C 57,51, H 5,94, N 6,00.

Beispiel 4

Herstellung von 2-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-6-yl)oxy]methylbenzoesäurehydrat

A. Herstellung von Methyl-2-[(9-benzyl-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]methylbenzoat

[0130] Eine Lösung aus 700 mg der Verbindung (7) ($R^{2(a)} = \text{OH}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Phenyl}$) (hergestellt wie in Beispiel 2) in 20 ml Tetrahydrofuran und 70 ml Dimethylsulfoxid wird mit 100 mg Natriumhydrid (60% in Mineralöl) für 10 Minuten und dann mit 575 mg Methyl-2-brommethylbenzoat für 2,5 Stunden behandelt. Die Lösung wird mit Wasser und Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten von Methylchlorid/0–2% Methanol unter Bildung der Untertitelverbindung, 840 mg, 90%, chromatographiert. Smp. 119–120°C/Et₂O.

Elementaranalyse für $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$:

Berechnet: C 74,34, H 6,02, N 5,98. Gefunden: C 74,22, H 6,03, N 5,70.

B. Herstellung von 2-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]methylbenzoesäurehydrat

[0131] Eine Lösung aus 670 mg der Verbindung von Teil A und 5 ml an 2 N Natriumhydroxid in 100 ml Ethanol und 15 ml Tetrahydrofuran wird für 16,5 Stunden gerührt, mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten von Methylchlorid/2–4% Methanol unter Bildung der Titelverbindung, 230 mg, 34% als amorpher Feststoff chromatographiert.

Elementaranalyse für $C_{28}H_{26}N_2O_4 \times H_2O$:
 Berechnet: C 71,17, H 5,97, N 5,93.
 Gefunden: C 71,31, H 5,68, N 5,65.

Beispiel 5

Herstellung von 9-Benzyl-5,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid

A. Herstellung von N-Benzyl-3,5-dimethoxyanilin

[0132] Eine Lösung aus 25 g (0,161 mol) an 3,5-Dimethoxyanilin und 18,3 ml (0,18 mol) Benzaldehyd in 300 ml Methanol wird in Eiswasser gekühlt und mit 10,3 g (0,18 mol) an Natriumcyanoborhydrid in Portionen behandelt. Die Lösung wird gerührt und für 3 Stunden gekühlt, mit 1–2 g Natriumborhydrid für 30 Minuten behandelt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Hexan/15–70% Ether unter Bildung von 9-Benzyl-3,5-dimethoxyanilin, 28,0 g, 71% als Öl chromatographiert.

Elementaranalyse für $C_{15}H_{17}NO_2$:

Berechnet: C 74,05, H 7,04, N 5,76. Gefunden: C 74,30, H 7,12, N 5,70.

B. Herstellung von 9-Benzyl-5,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid

[0133] Eine Lösung aus 9,72 g der Verbindung von Teil A und 4,98 g an 2-Carboethoxy-6-bromcyclohexanon (J. Sheehan und C. E. Mumaw, J. Am. Chem. Soc., 72, 2127–2129, (1950)) in 125 ml Benzol wird für 72 Stunden am Rückfluß erhitzt, abgekühlt, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (12 g) und 10 g Zinkchlorid werden in 250 ml Benzol für 6 Stunden am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit 1 N Chlorwasserstoffsäure gewaschen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Toluol/0–5% Ethylacetat chromatographiert, wobei die Verbindung (5) ($R^2 = 5\text{-MeO}$, $R^3 = 7\text{-MeO}$, $R^4 = \text{Phenyl}$) gebildet wird, wobei 1,88 g in 100 ml Ethanol, das 10 ml Hydrazinhydrat enthält gelöst werden und für 5 Tage am Rückfluß erhitzt werden, abgekühlt werden und die Lösung wird dekantiert, mit Ethylacetat verdünnt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung, 1,1 g, 60%, eingedampft. Smp. 189–190°C/ CH_2Cl_2 -EtOH.

Elementaranalyse für $C_{22}H_{25}N_3O_3$:

Berechnet: C 69,64, H 6,64, N 11,07. Gefunden: C 69,59, H 6,74, N 10,84.

Beispiel 6

Herstellung von 9-Benzyl-5,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid

[0134] Ein Gemisch aus 980 mg der Verbindung von Beispiel 5, 2 g Raney Nickel Katalysator, 1–2 ml Hydrazinhydrat und 125 ml Ethanol wird für 1 Stunde am Rückfluß erhitzt, die Lösung wird dekantiert, mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Methylchlorid/1–3% Methanol chromatographiert, wobei die Titelverbindung, 820 mg, 84%, gebildet wird. Smp. 190–192°C/EtOH.

Elementaranalyse für $C_{22}H_{24}N_2O_3$:

Berechnet: C 72,51, H 6,64, N 7,69. Gefunden: C 71,88, H 6,89, N 7,81.

Beispiel 7

Herstellung von [9-Benzyl-4-carbamoyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-5-yl]oxyessigsäurenatriumsalz

A. Herstellung von 9-Benzyl-5-hydroxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid

[0135] Eine Lösung aus 1,75 g (4,8 mmol) der Verbindung von Beispiel 6 in 50 ml Dimethylformamid wird mit einer Lösung aus Natriumthioethoxid (13,5 mmol) in 75 ml Dimethylformamid gemischt und dann für 21 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Gemisch wird abgekühlt, mit Wasser verdünnt, mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gra-

dienten aus Methylchlorid/0–4% Methanol chromatographiert, wobei die Untertitelverbindung, 825 mg, 50%, gebildet wird. Smp. 225–227°C/Ethanol.

Elementaranalyse für $C_{21}H_{22}N_2O_3$:

Berechnet: C 71,98, H 6,33, N 7,99. Gefunden: C 71,71, H 6,37, N 7,72.

B. Herstellung von [9-Benzyl-4-carbamoyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-5-yl]oxyessigsäureethylester

[0136] Eine Lösung aus 700 mg (2,0 mmol) der Produkts von Teil A in 70 ml Dimethylformamid und 15 ml Tetrahydrofuran wird mit 100 mg Natriumhydrid (60% Mineralöl, 2,5 mmol) für 10 Minuten und dann mit 0,3 ml (2,7 mmol) Ethylbromacetat für 3 Stunden behandelt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Methylchlorid/1–2% Methanol chromatographiert, wobei das Untertitelprodukt gebildet wird, 670 mg, 77%. Smp. 167–169°C/Ether.

Elementaranalyse für $C_{25}H_{28}N_2O_5$:

Berechnet: 68,79, H 6,47, N 6,42. Gefunden: C 69,57, H 6,39, N 5,77.

C. Herstellung von [9-Benzyl-4-carbamoyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-5-yl]oxyessigsäure

[0137] Eine Suspension aus 650 mg des Produkts von Teil B in 20 ml Tetrahydrofuran und 70 ml Ethanol wird mit 5 ml an 2 N Natriumhydroxid behandelt und die entstehende Lösung wird für 15,5 Stunden gerührt. Die Lösung wird mit Ethylacetat und Wasser verdünnt und mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum konzentriert und unter Bildung des Titelprodukts, 540 mg, 87%, filtriert. Smp. 251–254°C.

Elementaranalyse für $C_{23}H_{24}N_2O_5$:

Berechnet: C 67,63, H 5,92, N 6,86. Gefunden: C 67,73, H 5,74, N 6,82.

D. Herstellung von [9-Benzyl-4-carbamoyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-5-yl]oxyessigsäurenatriumsalz

[0138] Eine Suspension aus 120 mg der Produkts von Teil C in 20 ml Ethanol wird mit 0,15 ml an 2,0 N Natriumhydroxid behandelt und bis zum Lösen erwärmt. Die entstehende Lösung wird im Vakuum konzentriert, mit Ethylacetat verdünnt und wieder im Vakuum konzentriert und kann über Nacht stehen. Der Niederschlag wird filtriert und an der Luft getrocknet um das Titelprodukt als amorphen Feststoff 80 mg, 63%, zu erhalten.

Elementaranalyse für $C_{23}H_{23}NaN_2O_5 \times 0,4H_2O$:

Berechnet: C 63,18, H 5,39, N 6,40. Gefunden: C 63,31, N 5,48, N 6,25.

Beispiel 8

Herstellung von 3-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-n-octyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]propylphosphonsäure-dihydrat

A. Herstellung von Ethyl-9-benzyl-6-methoxy-7-n-octyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxylat

[0139] Ein Gemisch aus 1,3 g an 9-Benzyl-4-methoxy-5-n-octylanilin (3) (hergestellt durch die Verfahren von Beispiel 9, Teil a, unter Verwendung von n-Heptyltriphenylphosphoniumbromid), 1,0 g an 2-Carboethoxy-6-bromcyclohexanon, 675 mg an Natriumbicarbonat und 40 ml Dimethylformamid wird für 5 Tage gerührt, mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand und 10 g Zinkchlorid in 250 ml Benzol werden für 6 Stunden am Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit Ethylacetat verdünnt, mit 1 N Chlorwasserstoffsäure gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Hexan/10–15% Diethylether unter Bildung der Verbindung (5) ($R^2 = 6\text{-MeO}$, $R^{3a} = 7\text{-n-Octyl}$, $R^4 = \text{Phenyl}$), 930 mg, chromatographiert, die in 30 ml Benzol gelöst wird und mit 15 ml einer 0,67 M Lösung aus Methylchloraluminiumamid bei 50°C für 16 Stunden behandelt wird, abgekühlt wird, mit Eis und 1 N Chlorwasserstoffsäure aufgespalten wird und mit Ethylacetat extrahiert wird. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung der Untertitelverbindung, 795 mg, 91%, eingedampft. Smp. 131–133°C/Et₂O:

Elementaranalyse für $C_{29}H_{38}N_2O_2$:

Berechnet: C 77,97, H 8,58, N 6,27. Gefunden: C 77,75, H 8,62, N 5,99.

B. Herstellung von 9-Benzyl-6-hydroxy-7-n-octyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid

[0140] Eine Lösung aus 770 mg der Verbindung von Teil A in 75 ml Dichlormethan wird mit 10 ml an 1 M Bortribromid in Dichlormethan für 1,75 Stunden behandelt und dann mit Eis und 1 N Chlorwasserstoffsäure aufgespalten. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Methylenchlorid/1–3% Methanol unter Bildung der Untertitelverbindung, 360 mg, 47%, chromatographiert. Smp. 223–225°C. Elementaranalyse für $C_{28}H_{36}N_2O_2$: Berechnet: C 77,74, H 8,39, N 6,48. Gefunden: C 77,97, H 8,45, N 6,40.

C. Herstellung von 3-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-n-octyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]propylphosphonsäuredihydrat

[0141] Eine Lösung aus 360 mg der Verbindung von Teil B in 10 ml Tetrahydrofuran und 70 ml Dimethylformamid wird mit 40 mg Natriumhydrid (60% in Mineralöl) für 15 Minuten und dann mit 230 mg Dimethyl-3-brompropylphosphonat für 4 Stunden behandelt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten von Methylenchlorid/1–5% Methanol chromatographiert, wobei die Verbindung (9) ($R^2 = 6-(MeO)_2$, $P = O(CH_2)_3$, $R^3 = 7-n-Octyl$, $R^4 = Phenyl$), 290 mg, gebildet wird, die in 30 ml Dichlormethan und 1 ml Trimethylsilylbromid gelöst wird, für 20 Stunden gerührt wird, im Vakuum eingedampft wird, in 30 ml Methanol gelöst wird, für 2,25 Stunden gerührt wird, im Vakuum eingedampft wird und aus einem Gemisch von Benzol-Methanol-Diethylether unter Bildung der Titelverbindung, 185 mg, 67%, kristallisiert wird. Smp. 160–162°C.

Elementaranalyse für $C_{31}H_{43}N_2O_5P \times 2H_2O$.

Berechnet: C 63,03, H 8,02, N 4,74. Gefunden: C 63,18, H 7,53, N 4,93.

Beispiel 9

Herstellung von 4-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]buttersäure

A. Herstellung von Benzyl-9-benzyl-6-methoxy-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxylat

[0142] Eine Suspension aus 22 g (0,13 mol) aus 5-Nitrosalicylaldehyd, 10 ml (0,16 mol) an Methyljodid, 28 g (0,2 mol) Kaliumcarbonat, 75 ml Dimethylsulfoxid und 125 ml an 2-Butanon wird für 20 Stunden am Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Hexan/10–50% Ether chromatographiert, wobei die Verbindung (1) ($R^2 = 4-MeO$, $R^{3(a)} = 3-CHO$), 15 g, 67% gebildet wird.

[0143] Eine Suspension aus 19,6 g (0,055 mol) an Methyltriphenylphosphoniumbromid in 300 ml Tetrahydrofuran wird bei $-5^\circ C$ gekühlt und langsam mit 35 ml n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 0,055 mol) behandelt. Das Kühlbad wird entfernt und das Gemisch kann sich für 45 Minuten auf Raumtemperatur erwärmen. Eine Lösung aus 9,1 g (0,050 mol) an oben hergestelltem Aldehyd wird langsam zu dieser gelben Lösung gegeben und für 2 Stunden gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Hexan/15–50% Ether chromatographiert, wobei die Verbindung (1) ($R^2 = 4-MeO$, $R^{3a} = 3-CH_2=CH$), 7,7 g, 86% erhalten wird.

[0144] Dieses Produkt und 3 g an 10% Pd/C in 200 ml Ethanol werden unter 1 Atmosphäre Wasserstoff für 6 Stunden gerührt, filtriert und im Vakuum unter Bildung der Verbindung (2) ($R^2 = 4-MeO$, $R^{3(a)} = 3-CH_3CH_2$) eingedampft. Dieses rohe Produkt und 5 ml Benzaldehyd in 150 ml Methanol werden bei $0-5^\circ C$ gerührt, während portionsweise 2,5 g Natriumcyanoborhydrid zugegeben werden. Nach weiteren 60 Minuten bei dieser Temperatur wird das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten von Hexan/5–15% Ether chromatographiert, wobei 6,0 g, 60% an 9-Benzol-4-methoxy-5-ethylanilin gebildet werden.

[0145] Ein Gemisch aus 3,3 g an 9-Benzol-4-methoxy-5-ethylanilin, 3,7 g an 2-Carboethoxy-6-bromcyclohexanon, 1,3 g Natriumbicarbonat und 100 ml Dimethylformamid wird für 5 Tage gerührt, mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand und 10 g Zinkchlorid in 250 ml Benzol werden für 1,75 Stunden am Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit Ethylacetat verdünnt, mit 1 N Chlorwasserstoffsäure gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Hexan/10–20% Diethylether chromatographiert, wobei die Untertitelverbindung,

2,6 g, 50%, gebildet wird. Smp. 85–86°C/EtOH.

Elementaranalyse für $C_{25}H_{29}NO_3$:

Berechnet: C 76,70, H 7,47, N 3,58. Gefunden: C 77,00, H 7,56, N 3,69.

B. Herstellung von 9-Benzyl-6-methoxy-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid

[0146] Eine Lösung aus 2,6 g der Verbindung von Teil A in 75 ml Benzol und 30 ml an 0,67 M Methylchloraluminiumamid in Benzol/Toluol wird bei 50°C für 24 Stunden erhitzt, abgekühlt, mit 1 N Chlorwasserstoffsäure zersetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung der Untertitelverbindung, 2,2 g, 91%, eingedampft. Smp. 168–169°C/ CH_2Cl_2 -EtOH.

Elementaranalyse für $C_{23}H_{26}N_2O_2$:

Berechnet: C 76,21, H 7,23, N 7,73. Gefunden: C 76,55, H 7,74, N 6,84.

C. Herstellung von 4-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]buttersäure

[0147] Eine Lösung aus 2,1 g der Verbindung von Teil B in 150 ml Dichlormethan und 15 ml an 1 M Bortribromid in Dichlormethan wird für 2 Stunden gerührt, mit Eis und Wasser zersetzt und die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung der Verbindung (7) ($R^{2(a)} = 6-HO$, $R^3 = 7-Ethyl$, $R^4 = Phenyl$), 1,6 g, 80%, eingedampft. Smp. 255°C Zersetzung/Methylenchlorid-Ethanol. Eine Lösung aus 750 mg dieses Materials in 20 ml Tetrahydrofuran und 70 ml Dimethylformamid wird mit 100 mg Natriumhydrid (60% in Mineralöl) für 10 Minuten behandelt und dann mit 0,33 ml Ethyl-4-brombutyrat für 4,5 Stunden behandelt, mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Methylenchlorid/1–3% Methanol chromatographiert, wobei die Verbindung (9) ($R^2 = 6-EtO_2CCH_2CH_2CH_2O$, $R^3 = 7-Ethyl$), 625 mg, 64% erhalten wird. Smp. 134–36°C/Ethylchlorid-Ethanol, die in 10 ml Tetrahydrofuran und 40 ml Ethanol, das 3 ml an 2 N Natriumhydroxid enthält, gelöst wird und für 22 Stunden gerührt wird. Die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung, 410 mg, 73% eingedampft. Smp. 208–210°C/ CH_2Cl_2 -EtOH.

Elementaranalyse für $C_{26}H_{30}N_2O_4 \times 0,4H_2O$:

Berechnet: C 64,05, H 7,15, N 5,54. Gefunden: C 71,76, H 6,90, N 6,56.

Beispiel 10

Herstellung von 3-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]propylphosphonsäure

A. Herstellung von Dimethyl-3-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]propylphosphonat

[0148] Eine Lösung aus 750 mg der Verbindung von Beispiel 8 in 20 ml Tetrahydrofuran und 75 ml Dimethylformamid wird mit 100 mg Natriumhydrid (60% in Mineralöl) für 10 Minuten und dann mit 510 mg Dimethyl-3-brompropylphosphonat für 5,25 Stunden behandelt, mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Methylenchlorid/1–5% Methanol chromatographiert, wobei die Untertitelverbindung, 655 mg, 61%, als amorpher Feststoff gebildet wird.

Elementaranalyse für $C_{27}H_{35}N_2O_5P$:

Berechnet: C 64,12, H 7,15, N 5,54. Gefunden: C 64,27, H 7,00, N 5,92.

B. Herstellung von 3-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]propylphosphonsäure

[0149] Eine Lösung der Verbindung von Teil A und 1 ml Trimethylsilylbromid in 30 ml Dichlormethan wird für 18 Stunden gerührt, im Vakuum eingedampft, in 25 ml Methanol gelöst, für 3,75 Stunden gerührt und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung, 475 mg, 80%, konzentriert. Smp. 235–238°C.

Elementaranalyse für $C_{25}H_{31}N_2O_5P$:

Berechnet: C 63,82, H 6,64, N 5,95. Gefunden: C 63,56, H 6,62, N 6,07

Beispiel 11

Herstellung von (S)-(+)-4-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]buttersäure

A. Herstellung von (S)-(-)-1-[(S)-(+)-9-Benzyl-6-methoxy-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-yl]carbonyl-4-benzyl-2-oxazolidinon

[0150] Eine Lösung aus 8,9 g der Verbindung von Beispiel 8, Teil A, in 25 ml Tetrahydrofuran, 150 ml Ethanol und 25 ml an 5 N Natriumhydroxid wird für 21 Stunden gerührt, mit Wasser verdünnt, mit 5 N Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung der korrespondierenden Säure, 7,6 g, 92%, eingedampft, die in 200 ml Dichlormethan, das 0,5 ml Dimethylformamid enthält, suspendiert wird und mit 2,2 ml Oxalylchlorid für 30 Minuten behandelt wird und dann im Vakuum eingedampft wird. Der Rückstand wird in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und langsam zu einer Lösung gegeben, die durch die Zugabe von 25 mmol an n-Butyllithium zu 25 mmol an (s)-(-)-4-Benzyl-2-oxazolidinon in 150 ml Tetrahydrofuran bei -75°C hergestellt wurde. Nach dem Rühren für 2 Stunden bei dieser Temperatur wird die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten von Hexan/15–60% Ether unter Bildung des ersten (S,S)-Diastereomers, 3,3 g, 28%, gefolgt von 1,2 g, 11%, des Gemisches, und dann 3,3 g, 28%, des (R,S)-Diastereomers chromatographiert.

Elementaranalyse für $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$.

Berechnet: C 75,84, H 6,56, N 5,36. Gefunden: C 76,09, H 6,44, N 5,42.

B. Herstellung von (S)-(+)-9-Benzol-6-methoxy-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid

[0151] Eine Lösung aus 3,2 g (6 mmol) der Titelverbindung von Teil A in 50 ml Tetrahydrofuran wird zu einer Lösung gegeben, die durch die Zugabe von 60 mmol an n-Butyllithium zu 60 mmol Benzylalkohol in 150 ml Tetrahydrofuran bei -5°C hergestellt wurde. Die entstehende Lösung wird für 20 Minuten gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten von Hexan/10–15% Ether chromatographiert, wobei der Benzylester der Carbazol-4-carbonsäure, 2,6 g, 93%, erhalten wird, der mit 4 Äquivalenten an Methylchloraluminiumamid in 100 ml Benzol bei 50°C für 18 Stunden behandelt wird, abgekühlt wird, mit Eischlorwasserstoffsäure zersetzt wird und mit Ethylacetat extrahiert wird. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung des Untertitelprodukts, 2,5 g, 100%, eingedampft. Smp. $184\text{--}186^{\circ}\text{C}$. Drehwinkel bei $589\text{--}39,7^{\circ}$

Elementaranalyse für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$:

Berechnet: C 76,21, H 7,23, N 7,73. Gefunden: C 76,19, H 7,29, N 7,69.

C. Herstellung von (S)-(+)-9-Benzyl-6-hydroxy-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid

[0152] Eine Lösung aus 2,4 g des obigen G-Methoxyderivats in 200 ml Dichlormethan wird mit 20 ml an 1 M Bortribromid in Dichlormethan für 2,5 Stunden behandelt, mit Eiswasser zersetzt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung des 6-Hydroxytetrahydrocarbazols, 2,2 g, 100%, eingedampft. Smp. $240\text{--}242^{\circ}\text{C}/\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$.

Elementaranalyse für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$:

Berechnet: C 75,84, H 6,94, N 8,04. Gefunden: C 76,01, H 7,18, N 8,13.

D. Herstellung von (S)-(+)-Ethyl-4-[(9-benzyl-4-carbamoyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]butyrat

[0153] Eine Lösung aus 2,1 g (6 mmol) des obigen 6-Hydroxycarbazols in 25 ml Tetrahydrofuran und 125 ml an Dimethylformamid wird mit 280 mg Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 7 mmol) für 5 Minuten und dann mit 1,0 ml (7 mmol) Ethyl-4-brombutyrat für 1,5 Stunden behandelt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Dichlormethan/0-5% Methanol chromatographiert, wobei das Untertitelprodukt, 760 mg, 29%, gebildet wird. Smp. $188\text{--}190^{\circ}\text{C}/\text{MeOH}$, Drehwinkel bei $589\text{--}32,2^{\circ}$

Elementaranalyse für $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$:

Berechnet: C 72,70, H 7,41, N 6,06. Gefunden: C 72,94, H 7,34, N 6,20.

E. Herstellung von (S)-(+)-4-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]buttersäure

[0154] Eine Lösung aus 635 mg des obigen Esters und 250 mg Lithiumhydroxid in 15 ml Wasser und 50 ml Tetrahydrofuran wird für 5 Stunden gerührt, mit Ether gewaschen, mit 1 N Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung des Titelprodukts, 260 mg, 44%, eingedampft. Smp. 188–190°C. Drehwinkel bei 589 +22,8°.

Elementaranalyse für $C_{26}H_{30}N_2O_4$:

Berechnet: C 71,87, H 6,96, N 6,45. Gefunden: C 72,08, H 7,11, N 6,32.

Beispiel 12

Herstellung von 4-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-(2-cyanoethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl)oxy]buttersäure

A. Herstellung von Methyl-2-methoxy-5-nitrocinnamat

[0155] Eine Lösung aus 11,0 g (0,06 mol) an 2-Methoxy-5-nitrobenzaldehyd und 23,1 g (0,07 mol) Methyltriphenylphosphoranylideneacetat in 250 ml Tetrahydrofuran wird für 1,5 Stunden am Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit Dichlormethan chromatographiert, wobei das Untertitelprodukt, 14,0 g, 97%, erhalten wird. Smp. 156–158°C.

Elementaranalyse für $C_{11}H_{11}NO_5$:

Berechnet: C 55,70, H 4,67, N 5,90. Gefunden: C 55,92, H 4,64, N 6,01.

B. Herstellung von Ethyl-9-benzyl-6-methoxy-7-(3-amino-3-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxylat

[0156] Ein Gemisch aus 14 g des obigen Zinnamats, 5 g an 10% Pd/C, 100 ml Tetrahydrofuran und 150 ml Ethanol wird unter 1 Atmosphäre Wasserstoff für 14 Stunden gerührt, filtriert und im Vakuum unter Bildung von Methyl-3-(2-methoxy-5-aminophenyl)propionat (2), 11,5 g, 94%, eingedampft, das in 200 ml Methanol, das 7 ml Benzaldehyd enthält, gelöst wird und auf 0–5°C gekühlt wird. Nach der portionsweisen Zugabe von 5 g Natriumcyanoborhydrid wird die Lösung für 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, mit Wasser zersetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Hexan/10–25% Ether chromatographiert, wobei Methyl-3-(9-benzyl-2-methoxy-5-aminophenyl)propionat, 11,4 g, 70%, erhalten wird. Ein Gemisch aus 4,5 g (15 mmol) dieses Materials, 5 g (20 mmol) an 2-Brom-6-ethoxycarbonylcyclohexanon, 2,5 g (30 mmol) an Natriumbicarbonat und 75 ml Dimethylformamid wird für vier Tage gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand und 15 g Zinkchlorid in 300 ml Benzol werden mit einem Wasserabscheider für 6 Stunden am Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 N Chlorwasserstoffsäure gut gerührt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Hexan/0–25% Ether unter Bildung von Ethyl-9-benzyl-6-methoxy-7-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxylat, 3,0 g, 40%, chromatographiert, das in 90 ml Benzol gelöst wird und mit 4 Äquivalenten Methylchloraluminiumamid bei 50°C für 3 Stunden behandelt wird, abgekühlt wird, mit Eischlorwasserstoffsäure zersetzt wird und mit Ethylacetat extrahiert wird. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung von Ethyl-9-benzyl-6-methoxy-7-(3-amino-3-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxylat, 1,97 g, 73%, eingedampft. Smp. 125–130°C.

Elementaranalyse für $C_{24}H_{27}N_3O_3$:

Berechnet: C 71,87, H 6,96, N 6,45. Gefunden: C 71,62, H 7,02, N 6,51.

C. Herstellung von 9-Benzyl-6-methoxy-7-(2-cyanoethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboramid und 9-Benzyl-6-methoxy-7-(3-amino-3-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid

[0157] Eine Suspension aus 2,0 g des obigen Esters in 100 ml Benzol wird mit 4 Äquivalenten Methylchloraluminiumamid für 66 Stunden auf 50°C erhitzt, abgekühlt und mit Eischlorwasserstoffsäure zersetzt, mit Ethylacetat geschüttelt und filtriert, um 9-Benzyl-6-methoxy-(3-amino-3-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid, 380 mg, 21%, zu erhalten. Smp. 253–255°C.

Elementaranalyse für $C_{24}H_{27}N_3O_3$:

Berechnet: C 71,09, H 6,71, N 10,36. Gefunden: C 70,85, H 6,83, N 10,20.

[0158] Das Filtrat wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Dichlormethan/2–7% Methanol unter Bildung des obigen Bisamids, 395 mg, 22%, und des Untertitelprodukts, 560 mg, 33% chromatographiert. Smp. 177–180°C/Ether.

Elementaranalyse für $C_{24}H_{25}N_3O_2$:

Berechnet: C 74,39, H 6,50, N 10,85. Gefunden: C 72,55, H 6,50, N 10,09.

D. Herstellung von 9-Benzyl-6-hydroxy-7-(2-cyanoethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid

[0159] Eine Lösung aus 500 g des Produkts von Teil C und 10 ml an 1 M Bortribromid in Dichlormethan und 75 ml Dichlormethan werden für 45 Stunden gerührt, mit Eiswasser zersetzt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Dichlormethan/2–5% Methanol unter Bildung des Untertitelprodukts, 225 mg, 47%, chromatographiert. Smp. 238–240°C.

Elementaranalyse für $C_{23}H_{23}N_3O_2$:

Berechnet: C 73,97, H 6,21, N 11,25. Gefunden: C 73,74, H 6,29, N 11,48.

E. Herstellung von Ethyl-4-[9-benzyl-4-carboxamido-7-(2-cyanoethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxybutyrat

[0160] Eine Lösung aus 210 g (0,6 mmol) des obigen 6-Hydroxytetrahydrocarbazols in 5 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Dimethylformamid wird mit 40 mg Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 0,8 mmol) für 5 Minuten und dann mit 0,1 ml (0,9 mmol) Ethyl-4-brombutyrat für 2 Stunden behandelt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Dichlormethan/1–3% Methanol unter Bildung des Untertitelprodukts, 190 mg, 70%, chromatographiert. Smp. 122–124°C/Ether.

Elementaranalyse für $C_{29}H_{33}N_3O_4$:

Berechnet: C 71,44, H 6,82, N 8,62. Gefunden: C 71,51, H 6,77, N 8,38.

F. Herstellung von [9-Benzyl-4-carboxamido-7-(2-cyanoethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxybuttersäure

[0161] Eine Lösung aus 175 mg des obigen Esters und 2 ml an 2 N Natriumhydroxid in 20 ml Ethanol wird für 15 Stunden gerührt, mit 1 N Chlorwasserstoffsäure versetzt und in Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung des Titelprodukts, 125 mg, 76%, eingedampft. Smp. 184–192°C.

Elementaranalyse für $C_{27}H_{29}N_3O_4$:

Berechnet: C 70,57, H 6,36, N 9,14. Gefunden: C 70,78, H 6,52, N 9,38.

Beispiel 13

Herstellung von 4-[9-Benzyl-4-carboxamido-7-(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxybuttersäure

A. Herstellung von 3-(2-Phenylethenyl)-4-methoxynitrobenzol

[0162] Eine Suspension aus 14,3 g (33 mmol) des Benzyltriphenylphosphoniumbromids in 200 ml Tetrahydrofuran wird auf –5°C gekühlt und langsam mit 21 ml n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 34 mmol) behandelt. Das Kühlbad wird entfernt und das Gemisch wird gerührt und kann sich über 60 Minuten auf Raumtemperatur erwärmen. Eine Lösung aus 5,4 g (30 mmol) an 2-Methoxy-5-nitrosalicylaldehyd in 50 ml Tetrahydrofuran wird schnell tropfenweise zugegeben und dann für 2 Stunden gerührt, mit Wasser verdünnt, mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Hexan/15–25% Ether chromatographiert, wobei das Untertitelprodukt, 7,8 g, 93%, gebildet wird. Smp. 109–111°C /Ether-Hexan.

Elementaranalyse für $C_{15}H_{13}NO_3$:

Berechnet: C 70,58, H 5,13, N 5,49. Gefunden: C 70,82, H 5,17, N 5,60.

B. Herstellung von N-Benzyl-3-(2-phenylethyl)-4-methoxyanilin

[0163] Ein Gemisch aus 7,8 g des Produkts von Teil A, 4 g an 10% Pd/C, 25 ml Tetrahydrofuran und 175 ml Ethanol wird unter 1 Atmosphäre Wasserstoff für 6,5 Stunden gerührt, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Methanol, das 3 ml Benzaldehyd enthält, gelöst und auf -5°C gekühlt. Natriumcyanoborhydrid (6 g) wird portionsweise zugegeben und die Lösung wird gerührt und für 3 Stunden gekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Hexan/5–10% Ether chromatographiert, wobei das Untertitelprodukt, 4,8 g, 50% (zwei Schritte) als Öl gebildet wird.

Elementaranalyse für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$:

Berechnet: C 83,24, H 7,30, N 4,41. Gefunden: C 83,53, H 7,30, N 4,69.

C. Herstellung von N-Benzyl-6-methoxy-7-(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid

[0164] Ein Gemisch aus 1,6 g (5,0 mmol) des Produkts von Teil B, 1,5 g (6 mmol) an Ethyl-3-brom-2-cyclohexanoncarboxylat, 1,0 g (12 mmol) Natriumbicarbonat und 40 ml Dimethylformamid wird für 6 Tage gerührt, mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand und 3,5 g (30 mmol) Zinkchlorid in 250 ml Benzol werden mit einer Wasserfalle für 6 Stunden am Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 N Chlorwasserstoffsäure gut gerührt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gut gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Hexan/10–20 % Ether chromatographiert, wobei Ethyl-9-benzyl-6-methoxy-7-(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxylat als Öl, 910 mg, 39%, erhalten wird, das in 60 ml Benzol gelöst wird, mit 10–15 ml einer 0,67 M Lösung an Methylchloraluminiumamid in 2 : 1 Benzol : Toluol gemischt wird und für 16 Stunden auf 50°C erhitzt wird. Das Gemisch wird abgekühlt, mit Eiswasser zersetzt und mit 3 : 1 Dichlormethan : Isopropanol extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Dichlormethan/1–2% Methanol chromatographiert, wobei das Untertitelprodukt, 630 mg, 76%, gebildet wird. Smp. $165\text{--}166^{\circ}\text{C}$ /Ethanol.

Elementaranalyse für $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$:

Berechnet: C 79,42, H 6,90, N 6,39. Gefunden: C 79,64, H 6,90, N 6,32.

D. Herstellung von 9-Benzyl-6-hydroxy-7-(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid

[0165] Eine Lösung aus 610 mg des Produkts von Teil C in 100 ml Dichlormethan wird mit 5 ml an 1 M Bortribromid in Dichlormethan für 4 Stunden behandelt, mit Eiswasser zersetzt und mit 3 : 1 Dichlormethan : Isopropanol extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung des Untertitelprodukts, 580 mg, 100%, eingedampft. Smp. $209\text{--}211^{\circ}\text{C}$ /Ethanol.

Elementaranalyse für $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$:

Berechnet: C 78,84, H 7,09, N 6,57. Gefunden: C 78,54, H 6,79, N 6,33.

E. Herstellung von Ethyl-4-[9-benzyl-4-carboxamido-7-(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxybuttersäure

[0166] Eine Lösung aus 560 mg (1,3 mmol) des Produkts von Teil D in 50 ml Dimethylformamid und 10 ml Tetrahydrofuran wird mit 60 mg Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 1,5 mmol) für 5 Minuten gerührt und dann mit 0,2 ml (1,4 mmol) an Ethyl-4-brombutyrat für 3 Stunden, mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Dichlormethan/1–2% Methanol chromatographiert, wobei das Untertitelprodukt, 535 mg, 75% gebildet wird. Smp. $144\text{--}146^{\circ}\text{C}$ /Ethanol.

Elementaranalyse für $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$:

Berechnet: C 75,81, H 7,11, N 5,20. Gefunden: C 75,71, H 7,10, N 5,12.

F. Herstellung von 4-[9-Benzyl-4-carboxamido-7-(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxybuttersäure

[0167] Eine Lösung aus 520 mg des Produkts von Teil E und 4 ml an 2 N Natriumhydroxid in 25 ml Tetrahydrofuran und 25 ml Ethanol wird für 16 Stunden gerührt, mit Ethylacetat verdünnt mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert und

unter Bildung des Titelprodukts, 230 mg, 44%, filtriert. Smp. 202–205°C.

Elementaranalyse für $C_{32}H_{34}N_2O_4$:

Berechnet: C 75,27, H 6,71, N 5,49. Gefunden: C 75,04, H 6,69, N 5,41.

Beispiel 14

Herstellung von 4-[9-Benzyl-4-carboxamidocarbazol-6-yl]oxybuttersäure

A. Herstellung von 9-Benzyl-6-methoxycarbazol-4-carboxamid

[0168] Ein Gemisch aus 2,5 g des Tetrahydrocarbazols von Beispiel 1, Teil A, und 5 g von 5% Pd/C in 130 ml Carbitol wird für 7 Stunden am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Dichlormethan – Ethanol unter Bildung des Untertitelprodukts 1,1 g, 44%, kristallisiert. Smp. 226–226°C.

Elementaranalyse für $C_{21}H_{18}N_2O_2$:

Berechnet: C 76,34, H 5,49, N 8,48. Gefunden: C 76,61, H 5,75, N 8,41.

B. Herstellung von 9-Benzyl-6-hydroxycarbazol-4-carboxamid

[0169] Eine Suspension aus 1,0 g des 6-Methoxycarbazols von Teil A, oben, und 10 ml an 1 M Bortribromid in 250 ml Dichlormethan wird für 2 Stunden gerührt, mit Eiswasser zersetzt und mit 3 : 1 Dichlormethan : Isopropanol extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung des Untertitelprodukts, 1,0 g, 100%, eingedampft. Smp. 246–248°C.

Elementaranalyse für $C_{20}H_{16}N_2O_2 \times 0,3H_2O$:

Berechnet: C 74,66, H 5,20, N 8,71. Gefunden: C 74,46, H 5,19, N 8,45.

C. Herstellung von 4-[9-Benzyl-4-carboxamidocarbazol-6-yl]oxybuttersäure

[0170] Eine Lösung aus 700 mg (2,2 mmol) des obigen 6-Hydroxycarbazols in 25 ml Tetrahydrofuran und 75 ml Dimethylformamid wird mit 100 mg Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 2,5 mmol) für 5 Minuten und dann mit 0,35 ml (2,5 mmol) Ethyl-4-brombutyrat für 3 Stunden behandelt mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Dichlormethan/0–3% Methanol chromatographiert, wobei das O-alkylierte Derivat, 700 mg, 74%, gebildet wird, Smp. 150–152°C, das in 75 ml Ethanol und 5 ml an 2 N Natriumhydroxid gelöst wird, für 16 Stunden gerührt wird, mit 1 N Chlorwasserstoffsäure angesäuert wird und mit Ethylacetat extrahiert wird. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung des Titelprodukts, 475 mg, 72%, eingedampft. Smp. 252–254°C.

Elementaranalyse für $C_{24}H_{22}N_2O_4$:

Berechnet: C 71,63, H 5,51, N 6,96. Gefunden: C 71,39, H 5,66, N 6,72.

Beispiel 15

Herstellung von [9-Benzyl-4-carbamoyl-7-methoxycarbazol-5-yl]oxyessigsäure

[0171] Ein Gemisch aus 430 mg des Produkts von Beispiel 7 Teil D, 2,0 g an 5% Pd/C und 20 ml Carbitol wird am Rückfluß erhitzt und für 21 Stunden am Rückfluß gehalten, abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt, mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Ethylacetat gut extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Dichlormethan behandelt und unter Entfernung des festen Tetrahydrocarbazols filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum unter Bildung des Titelprodukts 125 mg, 31%, eingedampft.

Elementaranalyse für $C_{23}H_{20}N_2O_5 \times 0,4H_2O$:

Berechnet: C 67,11, H 5,09, N 6,81. Gefunden: C 67,25, H 5,19, N 6,75.

Beispiel 16

Herstellung von Methyl-[9-benzyl-4-carbamoyl-7-methoxycarbazol-5-yl]oxyessigsäure

A. Herstellung von 9-Benzyl-4-carbamoyl-5,7-dimethoxycarbazol

[0172] Ein Gemisch aus 2,0 g des Produkts von Beispiel 6,2 g an 5% Pd/C und 100 ml Carbitol wird für 17

Stunden am Rückfluß erhitzt, während es noch heiß ist, filtriert und der Feststoff wird gut mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Bildung des Untertitelprodukts, 1,4 g, 70%, eingedampft. Smp. 240–243°C.

Elementaranalyse für $C_{22}H_{20}N_2O_3$:

Berechnet: C 73,32, H 5,59, N 7,77. Gefunden: C 74,26, H 5,73, N 8,04.

B. Herstellung von 9-Benzyl-4-carbamoyl-5-hydroxy-7-methoxycarbazol

[0173] Eine Lösung aus 1,2 g (3,3 mmol) des Produkts von Teil A und 10 ml Natriumethanthiolat in 100 ml Dimethylformamid wird für 42 Stunden bei 100°C erhitzt, abgekühlt, mit Wasser verdünnt und der pH wird mit Chlorwasserstoffsäure auf 5–6 eingestellt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat unter Bildung des Produkts, 550 mg, 48%, chromatographiert. Smp. 234–236°C, Zers.

Elementaranalyse für $C_{21}H_{18}N_2O_3$:

Berechnet: C 72,82, H 5,24, N 8,09.

Gefunden: C 72,54, H 5,19, N 8,04.

C. Herstellung von Methyl-[9-benzyl-4-carbamoyl-7-methoxycarbazol-5-yl]oxyessigsäure

[0174] Eine Lösung aus 430 mg (1,2 mmol) des Produkts von Teil B in 40 ml Dimethylformamid und wenige ml Tetrahydrofuran wird mit 60 mg Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 1,5 mmol) für 15 Minuten und dann mit 0,13 ml (1,4 mmol) Methylbromacetat für 16 Stunden behandelt, mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten aus Dichlormethan/1–3% Methanol chromatographiert, wobei die Titelverbindung, 320 mg, 62%, erhalten wird. Smp. 170–172°C.

Elementaranalyse für $C_{24}H_{22}N_2O_5$:

Berechnet: C 68,89, H 5,30, N 6,69. Gefunden: C 68,64, H 5,41, N 6,57.

D. Herstellung von [9-Benzyl-4-carbamoyl-7-methoxycarbazol-5-yl]oxyessigsäurenatriumsalz

[0175] Zu einer Suspension aus 60 mg (0,15 mmol) des Produkts von Teil C in 30 ml Ethanol werden 0,075 ml an 2,0 N Natriumhydroxid gegeben. Das Gemisch wird bis zur Lösung erhitzt, abgekühlt, im Vakuum konzentriert, mit Ethylacetat verdünnt, im Vakuum konzentriert, gekühlt und unter Bildung des Produkts als amorpher Feststoff 50 mg, 80%, filtriert.

MS (FAB+) 427,2: MS (Ionenspray) +Q1 405,5, –Q1 403,5.

Beispiel 17

Herstellung von 9-Benzyl-7-methoxy-5-cyanomethoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid

[0176] Eine Lösung aus 1,47 g (4,19 mmol) des Produkts von Beispiel 7, Teil A in 146 ml Dimethylformamid und 31 ml Tetrahydrofuran wird mit 210 mg Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 5,24 mmol) für 10 Minuten und dann mit 0,39 ml (0,66 mmol) Bromacetonitril für 3,5 Stunden behandelt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten von 0 bis 4% Methanol in Methylchlorid chromatographiert, wobei das Titelprodukt, 1,34 g, 82%, gebildet wird.

Elementaranalyse für $C_{23}H_{23}N_3O_3$:

Berechnet: C 70,93, H 5,95, N 10,79. Theorie: C 70,67, H 6,06, N 10,83.

Beispiel 18

Herstellung von 9-Benzyl-7-methoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl-methyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid

[0177] Eine Portion der Verbindung von Beispiel 17, 0,45 g (1,16 mmol) wird mit 5 ml Tri-n-butyl in Hydrid bei 95°C für 1 Stunde erhitzt. Die Reaktion wird dann zu einem Gemisch aus 125 ml Acetonitril, 25 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Essigsäure gegeben und für 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wird viermal mit Hexan extrahiert und der Rückstand wird im Vakuum eingedampft. Eine Kristallisation aus Aceton und Hexan ergibt die

Titelverbindung, 0,30 g, 60%.

Elementaranalyse für $C_{23}H_{24}N_6O_3$:

Berechnet: C 63,88, H 5,59, N 19,43. Theorie: C 64,06, H 5,64, N 19,28.

Beispiel 19

Herstellung von 2-[2,9-bis-Benzyl-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbol-5-yl)oxy]essigsäure

A. Herstellung von 4-(tert-Butyldimethylsilyl)oxyindol

[0178] Imidazol (15,3 g, 225 mmol) wird zu einer Lösung aus 4-Hydroxyindol (20 g, 150 mmol) in 300 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 bei Umgebungstemperatur gegeben. Das entstehende Gemisch wird mit tert-Butyldimethylsilylchlorid (25 g, 165 mmol) behandelt. Nach dem Rühren über Nacht bei Umgebungstemperatur wird das Reaktionsgemisch in 300 ml Wasser gegossen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zu einem schwarzen Öl konzentriert. Der rohe Rückstand wird auf einer Prep 500 (Silicagel, 0% bis 5% Ethylacetat/Hexan) unter Bildung der Titelverbindung als schwach lilafarbener wachsartiger Feststoff in quantitativer Ausbeute gebildet.

MS (Ionenspray, NH_4OAc) m/e [M + 1]⁺ 248, [M – 1][–] 246.

Elementaranalyse für $C_{14}H_{21}NOSi$:

Berechnet: C 67,96, H 8,55, N 5,66. Gefunden: C 69,10, H 8,79, N 5,70.

B. Herstellung von Ethyl-[4-(tert-butyldimethylsilyl)oxyindol]-3-essigsäure

[0179] Eine Lösung des Indols (78) (247 mg, 1,00 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (2 ml) wird unter einer Stickstoffatmosphäre auf $-10^{\circ}C$ gekühlt und dann werden n-Butyllithium (0,625 ml, 1,00 mmol), 1,6 M in Hexan tropfenweise über 30 Sek mittels einer Spritze zugegeben. Die entstehende Lösung wird für 15 Minuten gerührt, Zinkchlorid (1,0 ml, 1,0 mmol), 1 M in Ether, wird auf einmal zugegeben. Die Lösung wird für 2 Stunden gerührt während sie auf Umgebungstemperatur erwärmt wird. Zu dieser Lösung wird Ethyliodacetat (0,118 ml, 1,00 mmol) auf einmal gegeben. Das Reaktionsgemisch verdunkelt sich, bleibt aber klar. Das Gemisch wird für 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird direkt auf Silicagel (30 × 35 mm Säule) unter Elution mit Methylenchlorid gereinigt. Eine Konzentration der geeigneten Fraktionen ergibt 192 mg (57,8%) des Titelprodukts als einen weißen Feststoff.

MS (Ionenspray, NH_4OAc) m/e [M + 1]⁺ 334, [M – 1][–] 332.

Elementaranalyse für $C_{18}H_{27}NO_3Si$:

Berechnet: C 64,86, H 8,11, N 4,20. Gefunden: C 65,11, H 8,02, N 4,24.

C. Herstellung von Ethyl-[2,9-bis-benzyl-5-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbolin]-4-essigsäure

[0180] Eine Lösung des Esters (79) (5,08 g, 15,2 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (100 ml) wird auf $-78^{\circ}C$ gekühlt und dann tropfenweise mit 0,5 M Kaliumbis(trimethylsilyl)amid in Toluol (32 ml, 16 mmol) behandelt. Die entstehende Lösung wird für 10 min gerührt und dann wird Benzyljodid (3,32 g, 15,2 mmol) auf einmal zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt, das Gemisch wird schnell auf $0^{\circ}C$ erwärmt und dann langsam auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Nach dem Rühren für 75 Minuten bei Umgebungstemperatur wird das Gemisch im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen und nacheinander mit 10% wässriger Zitronensäure, Wasser und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die Etherlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird auf Silicagel (70 × 130 mm Säule) unter Elution mit 500 ml 1 : 1 Methylenchlorid/Hexan und dann 500 ml Methylenchlorid gereinigt. Die geeigneten Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum unter Bildung von 5,90 g (91%) an Ethyl-[1-benzyl-4-(tert-butyldimethylsilyl)oxyindol]-3-essigsäure als braunes Öl konzentriert.

[0181] Benzylamin (2,14 g, 20,0 mmol) und Parafohnaldehyd (1,80 g, 120 mmol) werden vereinigt und in wasserfreiem Methanol (10 ml) für 2 Stunden erwärmt. Das Gemisch wird im Vakuum konzentriert und unter Vakuum für 30 Minuten unter Bildung des rohen Benzyl-bis(methoxymethyl)amins als ein wasserklares Öl konzentriert. Dieses Material wird sofort ohne Reinigung verwendet.

[0182] Zu einer gekühlten Lösung aus Ethyl-[1-benzyl-4-(tert-butyldimethylsilyl)oxyindol]-3-essigsäure (190 mg, 0,45 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (2 ml) wird Kaliumbis(trimethylsilyl)amid (0,98 ml, 0,49 mmol), 0,5 M in Toluol tropfenweise über eine Spritze gegeben. Nach dem Rühren des Gemisches für 10 Minuten wird Trimethylsilylchlorid (0,057 ml, 0,45 mmol) auf einmal zugegeben. Das Gemisch kann sich auf Umgebungstemperatur erwärmen und wird im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird für 30 Minuten unter Vakuum un-

ter Bildung des Trimethylsilylketenacetals (81) getrocknet. Das übrige Ketenacetal (81) wird sofort in Methylenchlorid (30 ml) gelöst, wozu frisch hergestelltes Benzylbis(methoxymethyl)amin (175 mg, 0,90 mmol) gegeben wird. Das Gemisch wird auf -78°C gekühlt und mit 1 M Zinkchlorid in Ether (0,9 ml, 0,9 mmol) behandelt. Das Gemisch kann sich auf Umgebungstemperatur erwärmen und wird für weitere 45 Minuten gerührt. Das Gemisch wird mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung gewaschen, dann durch einen Silicagelstopfen unter Elution mit 1 : 4 Ethylacetat/Hexan gegeben. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum konzentriert, und dann weiter auf einer SCX Kartusche (1 g, Varian) mit Methanol und Ammoniak gereinigt. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt, konzentriert und schließlich auf einem Silicagel unter Elution mit Methylenchlorid gereinigt, wobei 34 mg (14 %) des tricyclischen Titelindols gebildet werden.

MS (Ionenspray, NH_4OAc) m/e $[\text{M} + 1]^+$ 555.

Elementaranalyse für $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$:

Berechnet: C 73,64, H 7,58, N 5,05. Gefunden: C 73,42, H 7,61, N 5,15.

D. Herstellung von Ethyl-2-[(2,9-bisbenzyl-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbol-5-yl)oxy]essigsäure

[0183] Eine Lösung aus 565 mg (1,02 mmol) der Verbindung von Teil C in 10 ml 1 : 1 Methanol/Tetrahydrofuran wird mit 5 ml (5 mmol) an 1 N Lithiumhydroxid unter einer Stickstoffatmosphäre behandelt. Das Gemisch wird kurz erwärmt, kann bei Umgebungstemperatur für 2 Stunden rühren und wird dann im Vakuum auf etwa 5 ml konzentriert. Der pH der Lösung wird auf ~ 5 bis 6 mit 1 N Chlorwasserstoffsäure eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird gesammelt und unter Bildung von 430 mg (102%) der Hydroxysäure getrocknet.

[0184] Dieses Produkt wird mit Hydroxybenzotriazol (160 mg, 1,19 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (940 mg, 2,30 mmol) in 30 ml an 1 : 1 Tetrahydrofuran/Methylenchlorid suspendiert. Das Gemisch wird für 10 Minuten kräftig gerührt, mit Ammoniakgas gesättigt, für 1 Stunde kräftig gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird zwischen Ethylacetat und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung aufgeteilt. Die Ethylacetatlösung wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch einen Silicagelstopfen mit Ethylacetat gegeben. Der Eluent wird unter Bildung von 175 mg (43%) des Carboxamids eingedampft.

[0185] Diese Verbindung wird in 3 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, auf -70°C gekühlt und mit 0,5 M Kaliumbis(trimethylsilyl)amid in Toluol (0,85 ml, 0,425 mmol) behandelt. Die Lösung wird für 10 Minuten gerührt, dann wird Ethylbromacetat auf einmal zugegeben. Die Reaktion wird während dem Erwärmen auf Umgebungstemperatur für 6 Stunden gerührt. Das Gemisch wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat gereinigt, wobei 86 mg (41%) der Titelverbindung gebildet werden.

MS (Ionenspray, NH_4OAc) m/e $[\text{M} + 1]^+$ 498.

Elementaranalyse für $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$:

Berechnet: C 72,43, H 6,24, N 8,45. Gefunden: C 72,54, H 6,36, N 8,64.

E. Herstellung von 2-[(2,9-bis-Benzyl-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbol-5-yl)oxy]essigsäure

[0186] Eine Lösung der Verbindung von Teil D (78 mg, 0,16 mmol) in 2 ml 1 : 1 Tetrahydrofuran/Methanol wird mit 1 M Lithiumhydroxid (0,63 ml, 0,63 mmol) für 3 Stunden gerührt. Das Gemisch wird im Vakuum unter Bildung eines weißen Feststoffs konzentriert. Der Feststoff wird in 2 ml Wasser suspendiert und der pH wird mit 1 N Chlorwasserstoffsäure auf ~ 5 bis 6 eingestellt, was einen etwas unterschiedlichen, weißen Feststoff bildet. Der neue Feststoff wird durch Filtration gewonnen und unter Vakuum unter Bildung von 68 mg (93%) der Titelverbindung getrocknet.

MS (Ionenspray, NH_4OAc) m/e $[\text{M} + 1]^+$ 470.

Elementaranalyse für $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \times 0,8\text{H}_2\text{O}$:

Berechnet: C 69,49, H 5,96, N 8,68.

Gefunden: C 69,50, H 5,64, N 8,54.

Therapeutische Verwendung der tricyclischen Verbindungen

[0187] Die hierin beschriebenen Verbindungen dürften ihre nützliche therapeutische Wirkung im Prinzip durch die direkte Hemmung der humanen sPLA₂ erreichen, und nicht, indem sie als Antagonisten für Arachidonsäure wirken und auch nicht für andere wirksame Mittel unter der Arachidonsäure in der Arachidonsäurekaskade, wie 5-Lipoxygenasen, Cyclooxygenasen usw.

[0188] Das erfindungsgemäße Verfahren zur Hemmung der durch sPLA₂ vermittelten Freisetzung von Fettsäuren umfaßt das Zusammenbringen der sPLA₂ mit einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel III oder ihrem Salz.

[0189] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einem Verfahren zur Behandlung eines Säugers (beispielsweise eines Menschen) zur Linderung der pathologischen Wirkungen von septischem Schock, Atem-

streßsyndrom beim Erwachsenen, Pankreatitis, Trauma, Bronchialasthma, allergischer Rhinitis und rheumatoider Arthritis verwendet werden, wobei das Verfahren die Verabreichung einer Verbindung der Formel III in einer therapeutisch wirksamen Menge an einen Säuger umfaßt. Eine therapeutisch wirksame Menge ist eine Menge, die zur Hemmung der durch sPLA₂ vermittelten Freisetzung von Fettsäuren und somit zur Hemmung oder Prävention der Arachidonsäurekaskade und ihrer schädlichen Produkte ausreichend ist. Die therapeutische Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, die zur Hemmung von sPLA₂ erforderlich ist, kann leicht durch die Entnahme einer Körperflüssigkeitsprobe und der Bestimmung des sPLA₂ Gehalts durch herkömmliche Verfahren bestimmt werden.

Pharmazeutische Formulierungen der Erfindung

[0190] Wie vorher erwähnt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Hemmung der durch die sPLA₂ vermittelten Freisetzung von Fettsäuren brauchbar, wie Arachidonsäure. Durch den Ausdruck "hemmend" ist die Prävention oder therapeutisch signifikante Verringerung der durch die sPLA₂ hervorgerufenen Freisetzung von Fettsäuren durch die erfindungsgemäßen Verbindungen gemeint. Mit "pharmazeutisch annehmbar" ist gemeint, daß der Träger, das Verdünnungsmittel oder der Hilfsstoff mit den anderen Bestandteilen der Formulierung kompatibel sein muß und für den Empfänger hiervon nicht schädlich sein darf.

[0191] Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen am liebsten in einer Dosis verabreicht, die im allgemeinen wirksame Ergebnisse erzielt, ohne schwere Nebenwirkungen zu verursachen und kann entweder als Einheitsdosis verabreicht werden oder, falls erwünscht, kann die Dosis in bequeme Untereinheiten aufgeteilt werden, die zu geeigneten Zeiten über den Tag verabreicht werden.

[0192] Die bestimmte Dosis einer gemäß der Erfindung verabreichten Verbindung, um therapeutische oder prophylaktische Wirkungen zu erzielen, wird natürlich von den besonderen Umständen bestimmt, die den Fall umgeben, einschließlich beispielsweise, dem Verabreichungsweg, dem Alter, Gewicht und der Reaktion des einzelnen Patienten, dem bestimmten zu behandelnden Zustand und der Schwere der Symptome des Patienten. Typische Tagesdosen enthalten eine nicht-toxische Dosismenge von 0,01 mg/kg bis 50 mg/kg Körpergewicht des erfindungsgemäßen Wirkstoffs.

[0193] Vorzugsweise ist die pharmazeutische Formulierung eine Einheitsdosierungsform. Die Einheitsdosierungsform kann eine Kapsel oder eine Tablette oder die geeignete Anzahl dieser sein. Die Menge an Wirkstoff in einer Einheitsdosierungsformzusammensetzung kann von etwa 0,1 bis etwa 1000 Milligramm oder mehr gemäß der bestimmten involvierten Behandlung variiert oder eingestellt werden. Es ist verständlich, daß Routinevariationen bezüglich der Dosis in Abhängigkeit des Alters und des Zustands des Patienten notwendig sind. Die Dosis hängt auch vom Verabreichungsweg ab.

[0194] Ein "chronischer" Zustand steht für einen störenden Zustand mit langsamem Fortschritt und langer Dauer. Daher wird dieser bei Diagnose behandelt und während dem Verlauf der Krankheit fortgesetzt. Ein "akuter" Zustand ist ein schlechter Zustand von kurzer Dauer, dem eine Besserungsperiode folgt. In einem akuten Fall wird die Verbindung beim Einsetzen der Symptome verabreicht und abgesetzt, wenn die Symptome verschwinden.

[0195] Pankreatitis, trauma-induzierter Schock, Bronchialasthma, allergische Rhinitis und rheumatoide Arthritis können als akuter Vorfall oder als chronischer Vorfall auftreten. Daher umfaßt die Behandlung dieser Zustände sowohl die akuten als auch die chronischen Formen. Septischer Schock und Atemstreßsyndrom beim Erwachsenen sind auf der anderen Seite akute Zustände, die bei Diagnose behandelt werden.

[0196] Die Verbindungen können auf eine Vielzahl an Arten verabreicht werden, einschließlich oral, durch Aerosol, rektal, transdermal, subkutan, intravenös, intramuskulär und intranasal.

[0197] Pharmazeutische Formulierungen der Erfindung werden hergestellt durch Kombination (beispielsweise Mischen) einer therapeutisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel hierfür. Die vorliegenden pharmazeutischen Formulierungen werden durch gut bekannte Verfahren mittels gut bekannter und leicht verfügbarer Inhaltsstoffe hergestellt.

[0198] Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen wird der Wirkstoff gewöhnlich mit einem Träger gemischt oder mit einem Träger verdünnt oder in einem Träger eingeschlossen, der in Form einer Kapsel, eines Sachets, eines Papiers oder eines anderen Behälters vorliegen kann. Wenn der Träger als Verdünnungsmittel dient, kann dies ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als Vehikel dient, oder kann in Form von Tabletten, Pillen, Pulvern, Lonzetten, Elixieren, Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Sirupen, Aerosolen (als Feststoff oder in einem flüssigen Medium) oder Salben vorliegen, die beispielsweise bis zu 10 Gewichtsprozent des Wirkstoffs enthalten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise vor der Verabreichung formuliert.

[0199] Für die pharmazeutischen Formulierungen kann jeder in der Technik bekannte Träger verwendet werden. In einer solchen Formulierung kann der Träger ein Feststoff eine Flüssigkeit oder ein Gemisch eines Feststoffs und einer Flüssigkeit sein. Formulierungen in fester Form umfassen Pulver, Tabletten und Kapseln. Ein

fester Träger kann eine oder mehrere Substanzen umfassen, die auch als Geschmacksmittel, Gleitmittel, Löslichkeitsvermittler, Suspensionsmittel, Bindemittel, Tablettenzerfallshilfsmittel und verkapselndes Material wirken können.

[0200] Tabletten zur oralen Verabreichung können geeignete Hilfsstoffe enthalten, wie Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat, zusammen mit Zerfallshilfsstoffen, wie Maisstärke oder Alginsäure und/oder Bindemittel, beispielsweise Gelatine oder Akaziengummi, und Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talkum.

[0201] In Pulvern ist der Träger ein fein verteilter Feststoff der mit dem fein verteilten Wirkstoff gemischt ist. In Tabletten wird der Wirkstoff mit einem Träger in geeigneten Anteilen gemischt, der die notwendigen Bindungseigenschaften aufweist, und in der gewünschten Form und Größe verpreßt. Die Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise etwa 1 bis etwa 99 Gewichtsprozent des Wirkstoffs, der die neue Verbindung der Erfindung ist. Geeignete feste Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Lactose, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragacanth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, niedrig schmelzende Wachse und Kakaobutter.

[0202] Sterile Formulierungen in flüssiger Form umfassen Suspensionen, Emulsionen, Sirupe und Elixiere.

[0203] Der Wirkstoff kann in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger gelöst oder suspendiert werden, wie sterilem Wasser, sterilem organischem Lösemittel oder einem Gemisch aus beidem. Der Wirkstoff kann oft in einem geeigneten organischen Lösemittel gelöst werden, beispielsweise Propylenglycol. Andere Zusammensetzungen können durch Dispergieren des fein verteilten Wirkstoffs in wäßriger Stärke oder Natriumcarboxymethylcelluloselösung oder in einem geeigneten Öl hergestellt werden.

[0204] Die folgenden pharmazeutischen Formulierungen 1 bis 8 sind nur erläuternd und sollen den Schutzzumfang der Erfindung in keiner Weise beschränken. "Wirkstoff" steht für eine Verbindung der Formel (III) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Prodrug hiervon.

Formulierung 1

[0205] Hartgelatinekapseln werden unter Verwendung folgender Inhaltsstoffe hergestellt:

	Menge (mg/Kapsel)
5-Hydroxy-7-(5-cyanopentyl)-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid	250
Stärke, getrocknet	200
Magnesiumstearat	10
Gesamt	460 mg

Formulierung 2

[0206] Eine Tablette wird unter Verwendung der folgenden Inhaltsstoffe hergestellt:

	Menge (mg/Tablette)
6-(3-(4-Carboxyphenyl)prop-1-yl)oxy-8-heptyl-9-(5-ethylphenyl)phenyl)methylcarbazol-4-carboxamid	250
mikrokristalline Cellulose	400
pyrogen hergestelltes Siliciumdioxid	10
Stearinsäure	5
Gesamt	665 mg

[0207] Die Bestandteile werden vermischt und unter Bildung von Tabletten gepreßt, wobei jede 665 mg wiegt.

Formulierung 3

[0208] Eine Aerosollösung, die die folgenden Bestandteile enthält, wird hergestellt:

	Gewicht
5-(Di-t-butoxyphosphonyl)methoxy-7-decyl-9-(5-propylthiophenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid	0,25
Ethanol	25,75
Propellant 22 (Chlordifluormethan)	74,00
Gesamt	100,00

[0209] Der Wirkstoff wird mit Ethanol gemischt und das Gemisch wird zu einem Teil Propellant 22 gegeben, auf -30°C abgekühlt und in ein Abfüllgerät gegeben. Die erforderliche Menge wird anschließend in einen Edelstahlbehälter gefüllt und mit dem Rest des Propellants verdünnt. Die Ventileinheiten werden anschließend am Behälter angebracht.

Formulierung 4

[0210] Tabletten, die jeweils 60 mg des Wirkstoffs enthalten, werden folgendermaßen hergestellt:

5-(Di- <i>t</i> -butoxyphosphonyl)methoxy-7-decyl-9-(5-propylthiophenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid	60 mg
Stärke	45 mg
Mikrokristalline Cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidon (als 10% Lösung in Wasser)	4 mg
Natriumcarboxymethylstärke	4,5 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
Talkum	1 mg
Gesamt	150 mg

[0211] Der Wirkstoff die Stärke und die Cellulose werden durch ein Nr. 45 Mesh U.S. Sieb gegeben und sorgfältig vermischt. Die wäßrige Lösung, die Polyvinylpyrrolidon enthält, wird mit dem entstehenden Pulver vermischt und das Gemisch wird anschließend durch ein Nr. 14 Mesh U.S. Sieb gegeben. Die so hergestellten Granula werden bei 50°C getrocknet und durch ein Nr. 18 Mesh U.S. Sieb gegeben. Die Natriumcarboxymethylstärke, das Magnesiumstearat und das Talkum werden, nachdem sie vorher durch ein Nr. 60 Mesh U.S. Sieb gegeben wurden, zu den Granula gegeben und nach dem Mischen in einer Tablettmaschine unter Bildung von Tabletten gepreßt, die jeweils 150 mg wiegen.

Formulierung 5

[0212] Kapseln, die jeweils 80 mg des Wirkstoffs enthalten, werden folgendermaßen hergestellt:

5-Ethoxycarbonylmethoxy-8-(5-carbamoylpent-1-yl)-9-(3,5-dipropylphenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid	80 mg
Stärke	59 mg
Mikrokristalline Cellulose	59 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Gesamt	200 mg

[0213] Der Wirkstoff die Cellulose, die Stärke und das Magnesiumstearat werden gemischt, durch ein Nr. 45 Mesh U.S. Sieb gegeben und in Hartgelatinekapseln in 200 mg Mengen abgefüllt.

Formulierung 6

[0214] Zäpfchen, die jeweils 225 mg des Wirkstoffs enthalten, werden folgendermaßen hergestellt:

6-Hydroxy-8-(4-(<i>N,N</i> -diethylamino)but-1-yl)-9-(5-fluorphenyl)methyl-4-carboxamid	225 mg
Gesättigte Fettsäureglyceride	2000 mg
Gesamt	2225 mg

[0215] Der Wirkstoff wird durch ein Nr. 60 Mesh U.S. Sieb gegeben und in den gesättigten Fettsäureglyceriden suspendiert, die vorher bei möglichst geringer Hitze geschmolzen werden. Das Gemisch wird anschließend in eine Zäpfchenform mit einer nominalen Kapazität von 2 g gegossen und abgekühlt.

Formulierung 7

[0216] Suspensionen, die jeweils 50 mg des Wirkstoffs pro 5 ml Dosis enthalten, werden folgendermaßen hergestellt:

5-(Propoxycarbonyl)methoxy-9-cyclopentylmethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid	50 mg
Natriumcarboxymethylcellulose	50 mg
Sirup	1,25 ml
Benzoessäurelösung	0,10 ml
Geschmacksstoff	q. v.
Farbstoff	q. v.
Gereinigtes Wasser auf gesamt	5 ml

[0217] Der Wirkstoff wird durch ein Nr. 45 Mesh U.S. Sieb gegeben und mit Natriumcarboxymethylcellulose und Sirup vermischt, um eine glatte Paste zu erhalten. Die Benzoessäurelösung, der Geschmacksstoff und der Farbstoff werden mit einem Anteil Wasser vermischt, und unter Rühren zugegeben. Anschließend wird ausreichend Wasser zugegeben, um das erforderliche Volumen zu erhalten.

Formulierung 8

[0218] Eine intravenöse Formulierung kann folgendermaßen hergestellt werden:

5-(Di-t-butoxyphosphonyl)methoxy-7-decyl-9-(5-propylthiophenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid	100 mg
Isotonische Kochsalzlösung	1000 ml

[0219] Die Lösung der obigen Inhaltsstoffe wird im allgemeinen einem Patienten mit einer Geschwindigkeit von 1 ml pro Minute intravenös verabreicht.

Testexperimente

Testbeispiel 1

[0220] Das folgende chromogene Testverfahren wird zur Identifizierung und Evaluierung von Inhibitoren der rekombinanten humanen sekretierten Phospholipase A₂ verwendet. Der hierin beschriebene Test wurde mittels Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen für ein Screening mit hohem Durchsatz angepaßt. Eine allgemeine Beschreibung des Testverfahrens findet man in dem Artikel "Analysis of Human Synovial Fluid Phospholipase A₂ on Short Chain Phosphatidylcholin-Mixed Micelles: Development of a Spectrophotometric Assay Suitable for a Microtiterplate Reader", von Laure J. Reynolds, Lori L. Hughes und Edward A. Dennis, Analytical Biochemistry, 204, Seiten 190-197, 1992 (wobei die Beschreibung hiermit eingeführt ist).

Reagenzien:

Reaktionspuffer:

CaCl₂·2H₂O (1,47 g/l)

KCl (7,455 g/l)

Rinderserumalbumin (fettsäurefrei) (1 g/l) (Sigma A-7030, Produkt von Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo, USA)

Tris HCl (3,94 g/l)

pH 7,5 (eingestellt mit NaOH)

Enzypuffer

0,05 NaOAc·3H₂O, pH 4,5

0,2 NaCl

pH eingestellt mit Essigsäure auf 4,5

[0221] DTNB – 5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoessäure

Razemisches Diheptanoyl Thio-PC

razemisches 1,2-Bis(heptanoylthio)-1,2-didesoxy-sn-glycero-3-phosphorylcholin

Triton X-100[®] angesetzt mit 6,249 mg/ml in Reaktionspuffer entspricht 10 μ M

Triton X-100[®] ist ein nicht-ionisches Polyoxyethylendetergenz, das von Pierce Chemical Company, 3747 N. Meridian Road, Rockford, Illinois 61101 vertrieben wird.

Reaktionsgemisch

Ein gemessenes Volumen an racemischem Diheptanoylthio-PC in Chloroform mit einer Konzentration von 100 mg/ml wird eingedampft und in 10 mM rückgelöst

Triton X-100[®] wässrige Lösung des nichtionischen Detergenzes

Man gibt Reaktionspuffer zur Lösung und dann DTNB, um das Reaktionsgemisch zu erhalten.

Das so erhaltene Reaktionsgemisch enthält 1 mM Diheptanoylthio-PC Substrat, 0,29 mM Triton X-100[®] Detergenz und 0,12 mM DTNB in einer gepufferten wässrigen Lösung bei pH 7,5

[0222] Testverfahren

1. Zugabe von 0,2 ml Reaktionsgemisch zu allen Vertiefungen.
2. Zugabe von 10 μ l Testverbindung (oder Lösemittelkontrolle) zu geeigneten Vertiefungen, 20 Sekunden Mischen.
3. Zugabe von 50 Nanogramm sPLA₂ (10 μ l) zu geeigneten Vertiefungen.
4. Inkubation der Platte bei 40°C für 30 Minuten.
5. Ablesen der Absorption der Vertiefungen bei 405 nm mit einem automatischen Mikrotiterphotometer.

[0223] Alle Verbindungen werden dreifach getestet. Typische Verbindungen werden in einer Endkonzentration von 5 μ g/ml getestet. Verbindungen werden als wirksam betrachtet, wenn sie eine Hemmung von 40% oder mehr verglichen zu den ungehemmten Kontrollreaktionen aufweisen, wenn sie bei 405 nm gemessen werden. Das Fehlen der Farbentwicklung bei 405 nm zeigt eine Hemmung an. Verbindungen, die anfangs als aktiv befunden werden, werden erneut getestet, um ihre Aktivität zu bestätigen, und wenn sie ausreichend aktiv sind, werden die HK₅₀ Werte bestimmt. Typischerweise werden die HK₅₀ Werte (siehe spätere Tabelle I) durch serielle Zweifachverdünnung der Testverbindung bestimmt, so daß die Endkonzentration in der Reaktion von 45 μ g/ml bis 0,35 μ g/ml reicht. Stärkere Inhibitoren erfordern eine signifikant stärkere Verdünnung. In allen Fällen wird die prozentuale Hemmung bei 405 nm gemessen, die durch die Enzymreaktionen hervorgerufen wird, die Inhibitoren enthalten, relativ zu nicht-gehemmten Kontrollreaktionen. Jede Probe wird dreifach titriert und die Ergebnisse werden für die Auftragung und die Berechnung der HK₅₀ Werte gemittelt. Die HK₅₀ Werte werden durch Auftragung der logarithmischen Konzentrationen gegen die Hemmwerte im Bereich von 10–90% Hemmung bestimmt.

[0224] Die erfindungsgemäßen Verbindungen (Beispiele 1–19) werden in Testbeispiel 1 getestet und sind bei Konzentrationen von weniger als 100 μ M wirksam.

Testbeispiel 2

Verfahren:

[0225] Männliche Hartley-Meerschweinchen (500–700 g) werden durch cervikale Dislokation getötet und ihre Herzen und Lungen werden intakt entnommen und in einen belüfteten (95% O₂ : 5% CO₂) Krebs Puffer gegeben. Dorsale Pleurastreifen (4 × 1 × 25 mm) werden von intakten Parenchymsegmenten (8 × 4 × 25 mm) herausgeschnitten, die parallel zur äußeren Spitze der unteren Lungenlappen geschnitten wurden. Zwei benachbarte Pleurastreifen, die von einem einzelnen Lappen erhalten wurden und eine einzelne Gewebeprobe darstellen, werden an beiden Enden angebunden und unabhängig an einen Metallträgerstab angebracht. Ein Stab wird an einen Grass Kraftübertragungsumwandler (Modell FTO3C, Produkt von Grass Medical Instruments Co., Quinsy, MA, USA) angebracht. Veränderungen in der isometrischen Spannung werden auf einen Monitor und einem ThermoSchreiber (Produkt von Modular Instruments, Malvern, PA) angezeigt. Alle Gewebe werden in ummantelte 10 ml Gewebebäder gegeben und auf 37°C gehalten. Die Gewebebäder werden kontinuierlich belüftet und enthalten eine modifizierte Krebslösung der folgenden Zusammensetzung (mM): NaCl 118,2, KCl 4,6, CaCl₂·2H₂O 2,5, MgSO₄ 7 H₂O 1,2, NaH-CO₃ 24,8, KH₂PO₄ 1,0, und Dextrose 10,0. Pleurastreifen von den gegenüberliegenden Lungenlappen werden für gepaarte Experimente verwendet. Vorläufige Daten, die aus den Spannungs/Antwortkurven erzeugt werden, zeigen, daß die Ruhespannung von 800 mg optimal ist. Die Gewebe können sich für 45 Minuten äquilibrieren, wenn die Badflüssigkeit periodisch ausgetauscht wurde.

Kumulative Konzentrations-Antwortkurven

[0226] Anfänglich werden die Gewebe dreimal mit KCl (40 mM) provoziert, um die Gewebelebensfähigkeit zu

testen und eine konsistente Antwort zu erhalten. Nach der Aufzeichnung der maximalen Reaktion gegenüber KCl werden die Gewebe gewaschen und können vor der nächsten Provokation auf die Grundlinie zurückkehren. Man erhält kumulative Konzentrations-Antwortkurven aus den Pleurastreifen, indem man die Agonistkonzentration ($sPLA_2$) im Gewebebad durch Zunahmen um halbe \log_{10} erhöht, während die vorhergehende Konzentration mit den Geweben in Kontakt bleibt (siehe obige Referenz 1). Die Agonistkonzentration wird erhöht, nachdem die durch die vorangehende Konzentration ausgelöste Kontraktion ein Plateau erreicht hat. Man erhält eine Konzentrations-Antwortkurve aus jedem Gewebe. Um die Variabilität zwischen Geweben zu minimieren, die von verschiedenen Tieren erhalten wurden, werden die Kontraktionsreaktionen als Prozentsatz der maximalen Reaktion ausgedrückt, die mit der letzten KCl Provokation erhalten wurde. Wenn man die Effekte verschiedener Arzneimittel auf die kontraktile Effekte der $sPLA_2$ untersucht, werden die Verbindungen und ihre jeweiligen Träger 30 Minuten vor dem Start der $sPLA_2$, Konzentrations-Antwortkurven zugegeben.

Statistische Analyse

[0227] Daten von verschiedenen Experimenten werden vereinigt und als Prozentsatz der maximalen KCl Reaktionen dargestellt (Mittel \pm Standardabweichung). Um die durch die Arzneimittel hervorgerufenen Verschiebungen nach rechts in den Konzentrations-Antwortkurven abzuschätzen, werden die Kurven simultan mittels statistischer nichtlinearer Modellmethoden analysiert, die den von Waud (1976), Gleichung 26, Seite 163 (Referenz 2) beschriebenen ähnlich sind. Das Modell umfaßt vier Parameter: Die maximale Gewebereaktion, die für jede Kurve als gleich angenommen wird, die ED_{50} für die Kontrollkurve, die Steilheit der Kurven und die pA_2 , die Konzentration an Agonist, die eine zweifache Erhöhung des Agonisten erfordert, um eine äquivalente Reaktion zu erreichen. Die Schild Steigung wird mittels statistischer nichtlinearer Modellmethoden mit 1 bestimmt, die zu den von Waud (1976), Gleichung 27, Seite 164 beschriebenen ähnlich sind (Referenz 2). Die dem Wert 1 entsprechende Schild-Steigung zeigt, daß das Modell mit den Annahmen eines kompetitiven Antagonisten konsistent ist, und daher die pA_2 als scheinbare K_B interpretiert werden kann, die Dissoziationskonstante des Inhibitors.

[0228] Um die Arzneimittel-induzierte Unterdrückung der Maximalreaktionen abzuschätzen, werden die $sPLA_2$ Reaktionen (10 $\mu\text{g/ml}$) in Abwesenheit und Anwesenheit des Arzneimittels bestimmt und die prozentuale Unterdrückung wird für jedes Gewebepaar berechnet. Repräsentative Beispiele der Hemmaktivitäten sind in der Tabelle 2 unten gezeigt.

[0229] Referenz 1 – van, J. M.: Cumulative dose-response curves. II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143: 299–330, 1963.

[0230] Referenz 2 – D. Waud: Analysis of dose-response relationships, in Advances in General and Cellular Pharmacology, Herausgeber Narahashi, Bianchi 1 : 145–178, 1976.

[0231] Die erfindungsgemäßen Verbindungen (Beispiele 1–19) werden im Testbeispiel 2 getestet und sind bei Konzentrationen unter 20 μM wirksam.

Testbeispiel 3

$sPLA_2$ Test in transgenen Mäusen

Materialien und Methoden

[0232] Die in diesen Studien verwendeten Mäuse sind reife, 6–8 Monate alte, mit $ZnSO_4$ stimulierte, transgene Mäuse der hemizygotischen Linie 2608^a (Fox et al., 1996). Die transgenen Mäuse dieser Linie exprimieren humane $sPLA_2$ in der Leber und anderen Geweben und erreichen typischerweise Spiegel von humaner $sPLA_2$ in ihrem Kreislauf von etwa 173 ± 10 ng/ml, wenn sie maximal mit $ZnSO_4$ stimuliert werden (Fox et al., 1996). Die Mäuse werden unter konstanter Luftfeuchtigkeit und Temperatur gehalten und erhalten freien Zugang zu Futter und Wasser. Die Beleuchtung des Tierraums wird in einem 12 stündigen Hell-Dunkel-Zyklus gehalten und alle Experimente werden zur selben Zeit des Tages während der Lichtperiode am frühen Morgen ausgeführt.

[0233] Für intravenöse Tests werden die Verbindungen oder der Träger als i. v. Bolus über die Schwanzvene in einem Volumen von 0,15 ml verabreicht. Der Träger besteht aus 1–5% Dimethylsulfoxid, 1–5% Ethanol und 10–30 % Polyethylenglycol 300 in H_2O , wobei die Konzentrationen dieser Bestandteile gemäß der Löslichkeit der Verbindung angepaßt werden. Die Mäuse läßt man retro-orbital vor der Verabreichung des Arzneimittels oder des Trägers und 30 Minuten, 2 und 4 Stunden danach bluten. 3 bis 6 Mäuse werden für jede Dosis verwendet. Die katalytische PLA_2 Aktivität im Serum wird mit einem modifizierten gemischten Mizelltest aus Phosphatidylcholin/ -desoxycholin (Fox et al. 1996, Schadlich et al. 1987) unter Verwendung von 3 mM Natriumdesoxycholat und 1 mM 1-Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholin getestet.

[0234] Für einen oralen Test werden die Verbindungen in 1–5% Ethanol/10–30% Polyethylenglycol 300 in H₂O gelöst oder in 5% Dextrose in H₂O suspendiert und durch orale Gabe verabreicht. Das Serum wird aus retro-orbitalem Blut gewonnen und wie oben auf eine katalytische PLA₂ Aktivität getestet.

Literaturangaben:

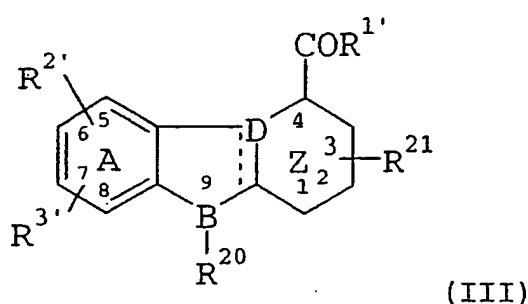
[0235] N. Fox, M. Song, J. Schrementi, J. D. Sharp, D. L. White, D. W. Snyder, L. W. Hartley, D. G. Carlson, N. J. Bach, R. D. Dillard, S. E. Draheim, J. L. Bobbit, L. Fisher und E. D. Mihelich, 1996, Eur. J. Pharmacol. 308: 195. H. R. Schadlich, M. Buchler und H. G. Beger, 1987, J. Clin. Chem. Clin Biochem. 25, 505.

[0236] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden in Testbeispiel 3 getestet und als wirksam befunden.

[0237] Obwohl die vorliegende Erfindung durch bestimmte Ausführungsformen erläutert wurde, ist es nicht beabsichtigt, daß diese bestimmten Beispiele den Schutzzumfang der Erfindung beschränken, wie er in den Patentansprüchen beschrieben ist.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (III)



worin

A für Phenyl oder Pyridyl steht, worin der Stickstoff an der Position 5, 6, 7 oder 8 ist, eines von B oder D für Stickstoff und das andere für Kohlenstoff steht,

Z für Cyclohexenyl, Phenyl, Pyridyl, worin der Stickstoff an der Position 1, 2 oder 3 ist, oder einen sechsgliedrigen heterocyclischen Ring mit einem Heteroatom steht, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Schwefel oder Sauerstoff an der Position 1, 2 oder 3 und Stickstoff an der Position 1, 2, 3 oder 4 besteht, ----- für eine Doppel- oder Einfachbindung steht,

R²⁰ aus den Gruppen (a), (b) und (c) ausgewählt ist, worin

(a) besteht aus -(C₅-C₂₀)Alkyl, -(C₅-C₂₀)Alkenyl, -(C₅-C₂₀)Alkinyll, carbocyclischen Resten, die von einer gesättigten oder ungesättigten, substituierten oder unsubstituierten fünf- bis vierzehngliedrigen organischen Kernstruktur abgeleitet sind, deren ringbildende Atome (die nicht Wasserstoff sind) nur Kohlenstoffatome sind oder heterocyclische Reste, die von monocyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten, substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Kernstrukturen mit 5 bis 14 Ringatomen abgeleitet sind und die 1 bis 3 Heteroatome enthalten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Stickstoff Sauerstoff oder Schwefel, oder

(b) ein Vertreter von (a) ist, der mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff -(C₁-C₁₂)Alkyl, -(C₂-C₆)Alkenyl, -(C₂-C₆)Alkinyll, -(C₇-C₁₂)Aralkyl, -(C₇-C₁₂)Alkaryl, -(C₃-C₈) Cycloalkyl, -(C₃-C₈)Cycloalkenyl, Phenyl, Tolulyl, Xylenyl, Biphenyl, -(C₁-C₆)Alkoxy, -(C₂-C₆)Alkenyloxy, -(C₂-C₆)Alkinyloxy, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyl, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyloxy, -(C₁-C₁₂) Alkylcarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkylcarbonylamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyaminocarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkylamino, -(C₁-C₆)Alkylthio, -(C₁-C₁₂)Alkylthiocarbonyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfinyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkoxy, -(C₁-C₆)Halogenalkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkyl, -(C₁-C₆)Hydroxyalkyl, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰, -C(O)O(C₁-C₆ Alkyl), -(CH₂)_nO(C₁-C₆ Alkyl), Benzoyloxy, Phenoxy, Phenylthio, -(CONHSO₂R), -CHO, Amino, Amidino, Halogen, Carbamyl, Carboxyl, Carbalkoxy, -(CH₂)_nCO₂H, Cyano, Cyanoguanidinyll, Guanidino, Hydrazid, Hydrazino, Hydrazido, Hydroxy, Hydroxyamino, Nitro, Phosphono, -SO₃H, Thioacetal, Thiocarbonyl und (C₁-C₆)Alkylcarbonyl, worin n für 1 bis 8 steht und R⁹ und R¹⁰ unabhängig für -(C₁-C₄)Alkyl oder Phenyl(C₁-C₄)-alkyl stehen, oder

(c) die Gruppe -(L)-R⁸⁰ ist, worin -(L)- für eine divalente Verbindungsgruppe von 1 bis 12 Atomen steht, ausgewählt aus Kohlenstoff Wasserstoff Sauerstoff Stickstoff und Schwefel, worin die Kombinationen an Atomen in -(L)- ausgewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus (i) nur Kohlenstoff und Wasserstoff, (ii) nur einem Schwefel, (iii) nur einem Sauerstoff (iv) nur ein oder zwei Stickstoffe und Wasserstoff (v) nur Kohlenstoff, Wasserstoff und ein Schwefel und (vi) nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff und worin R⁸⁰ für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus (a) oder (b),

R²¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff -(C₁-C₁₂)Alkyl, -(C₂-C₆)Alkenyl, -(C₂-C₆)Alkynyl, -(C₇-C₁₂)Aralkyl, -(C₇-C₁₂)Alkaryl, -(C₃-C₈)Cycloalkyl, -(C₃-C₈)Cycloalkenyl, Phenyl, Tolulyl, Xylenyl, Biphenyl, -(C₁-C₆)Alkoxy, -(C₂-C₆)Alkenyloxy, -(C₂-C₆)Alkinyloxy, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyl, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyloxy, -(C₁-C₁₂)Alkylcarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkylcarbonylamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyaminocarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkyl-amino, -(C₁-C₆)Alkylthio, -(C₁-C₁₂)Alkylthiocarbonyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfanyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkoxy, -(C₁-C₆)Halogenalkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkyl, -(C₁-C₆)Hydroxyalkyl, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰, -C(O)O(C₁-C₆ Alkyl), -(CH₂)_nO(C₁-C₆ Alkyl), Benzyloxy, Phenoxy, Phenylthio, -(CONHSO₂R), -CHO, Amino, Amidino, Halogen, Carbamyl, Carboxyl, Carbalkoxy, -(CH₂)_nCO₂H, Cyano, Cyanoguanidinyl, Guanidino, Hydrazid, Hydrazino, Hydrazido, Hydroxy, Hydroxyamino, Nitro, Phosphono, -SO₃H, Thioacetal, Thiocarbonyl und (C₁-C₆) Alkylcarbonyl, worin n für 1 bis 8 steht und R⁹ und R¹⁰ unabhängig für -(C₁-C₄) Alkyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl stehen,

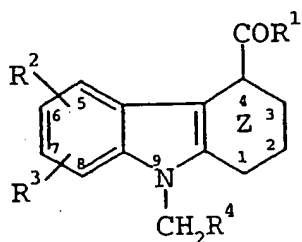
R¹ für -NHNH₂ oder -NH₂ steht,

R² ausgewählt ist aus der Gruppe -OH, -O(CH₂)_tR⁵, worin R⁵ für CN oder Phenyl steht, oder -(L_a)-(saure Gruppe), worin die saure Gruppe eine organische Gruppe ist, die bei einer Bindung an eine tricyclische Kernstruktur durch geeignete Bindeatome als Protonendonator wirkt, der zur Wasserstoffbindung fähig ist und -(L_a)- für eine divalente Bindegruppe mit einem Linker mit einer Länge von 1 bis 7 steht und t für 1 bis 5 steht,

R³ ausgewählt ist aus Wasserstoff, -(C₁-C₁₂)Alkyl, -(C₂-C₆)Alkenyl, -(C₂-C₆)Alkynyl, -(C₇-C₁₂)Aralkyl, -(C₇-C₁₂)Alkaryl, -(C₃-C₈)Cycloalkyl, -(C₃-C₈)Cycloalkenyl, Phenyl, Tolulyl, Xylenyl, Biphenyl, -(C₁-C₆)Alkoxy, -(C₂-C₆)Alkenyloxy, -(C₂-C₆)Alkinyloxy, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyl, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyloxy, -(C₁-C₁₂)Alkylcarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkylcarbonylamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyaminocarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkyl-amino, -(C₁-C₆)Alkylthio, -(C₁-C₁₂)Alkylthiocarbonyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfanyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkoxy, -(C₁-C₆)Halogenalkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkyl, -(C₁-C₆)Hydroxyalkyl, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰, -C(O)O(C₁-C₆ Alkyl), -(CH₂)_nO(C₁-C₆ Alkyl), Benzyloxy, Phenoxy, Phenylthio, -(CONHSO₂R), -CHO, Amino, Amidino, Halogen, Carbamyl, Carboxyl, Carbalkoxy, -(CH₂)_nCO₂H, Cyano, Cyanoguanidinyl, Guanidino, Hydrazid, Hydrazino, Hydrazido, Hydroxy, Hydroxyamino, Nitro, Phosphono, -SO₃H, Thioacetal, Thiocarbonyl und (C₁-C₆) Alkylcarbonyl, worin n für 1 bis 8 steht und R⁹ und R¹⁰ unabhängig für -(C₁-C₄)Alkyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl stehen, carbocyclischen Resten, die von einer gesättigten oder ungesättigten fünf- bis vierzehngliedrigen organischen Kernstruktur abgeleitet sind, deren ringbildende Atome (die nicht Wasserstoff sind) nur Kohlenstoffatome sind oder heterocyclische Reste, die von monocyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten, heterocyclischen Kernstrukturen mit 5 bis 14 Ringatomen abgeleitet sind und die 1 bis 3 Heteroatome enthalten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, und carbocyclischen Resten, die von einer gesättigten oder ungesättigten, fünf- bis vierzehngliedrigen organischen Kernstruktur abgeleitet sind, deren ringbildende Atome (die nicht Wasserstoff sind) nur Kohlenstoffatome sind oder heterocyclische Reste, die von monocyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Kernstrukturen mit 5 bis 14 Ringatomen abgeleitet sind und die 1 bis 3 Heteroatome enthalten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Stickstoff Sauerstoff oder Schwefel, welche nur Gruppen substituiert sind, ausgewählt aus Wasserstoff -(C₁-C₁₂)Alkyl, -(C₂-C₆)Alkenyl, -(C₂-C₆)Alkynyl, -(C₇-C₁₂)Aralkyl, -(C₇-C₁₂)Alkaryl, -(C₃-C₈)Cycloalkyl, -(C₃-C₈)Cyloalkenyl, Phenyl, Tolulyl, Xylenyl, Biphenyl, -(C₁-C₆)Alkoxy, -(C₂-C₆)Alkenyloxy, -(C₂-C₆)Alkinyloxy, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyl, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyloxy, -(C₁-C₁₂)Alkylcarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkylcarbonylamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyaminocarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkylamino, -(C₁-C₆)Alkylthio, -(C₁-C₁₂)Alkylthiocarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkylsulfanyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkoxy, -(C₁-C₆)Halogenalkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkyl, -(C₁-C₆)Hydroxyalkyl, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰, -C(O)O(C₁-C₆ Alkyl), -(CH₂)_nO(C₁-C₆ Alkyl), Benzyloxy, Phenoxy, Phenylthio, -(CONHSO₂R), -CHO, Amino, Amidino, Halogen, Carbamyl, Carboxyl, Carbalkoxy, -(CH₂)_nCO₂H, Cyano, Cyanoguanidinyl, Guanidino, Hydrazid, Hydrazino, Hydrazido, Hydroxy, Hydroxyamino, Nitro, Phosphono, -SO₃H, Thioacetal, Thiocarbonyl und (C₁-C₆)Alkylcarbonyl, worin n für 1 bis 8 steht und R⁹ und R¹⁰ unabhängig für -(C₁-C₄)Alkyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl stehen,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Razemat, Solvat, Tautomer oder optisches Isomer hiervon, mit der Maßgabe, daß wenn D für Stickstoff steht, das Heteroatom von Z dann aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Schwefel oder Sauerstoff an Position 1, 2 oder 3 und Stickstoff an der Position 1, 2, 3 oder 4.

2. Verbindung der Formel (I)

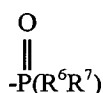


(I)

worin

R¹ für -NHNH₂ oder -NH₂ steht,

R² für -OH oder -O(CH₂)_mR⁵ steht, worin R⁵ für H, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ Alkyl),



Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit -CO₂H oder -CO₂(C₁-C₄ Alkyl), worin R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig für -OH oder -O(C₁-C₄ Alkyl) stehen und m für 1 bis 3 steht,

R³ für H, -O(C₁-C₄ Alkyl) oder -(CH₂)_nR⁸ steht, worin R⁸ für H, -NR⁹R¹⁰,



-CN oder Phenyl steht, worin R⁹ und R¹⁰ unabhängig für -(C₁-C₄)Alkyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl stehen und n für 1 bis 8 steht,

R⁴ für H, -(C₅-C₁₄)Alkyl, -(C₃-C₁₄) Cycloalkyl, Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus -(C₁-C₄)Alkyl, -(C₁-C₄)Alkoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, -(C₁-C₄)Alkylthio, Halogen oder Phenyl, und

Z für Cyclohexenyl oder Phenyl steht,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Razemat, optisches Isomer, Solvat oder Tautomer hiervon, mit der Maßgabe, daß wenn R³ für H steht, R⁴ für Phenyl steht, m für 1 oder 2 steht und R² an der Position 6 substituiert ist, R⁵ dann nicht für H stehen kann, und

wenn R¹ für NHNH₂ steht, R⁸ nicht für

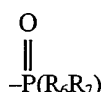


stehen kann und wenn R² für NH₂ steht, R² an der Position 6 OMe substituiert ist und R³ für H steht, R⁴ dann nicht für H stehen kann.

3. Verbindung der Formel I nach Anspruch 2, worin

R¹ für -NHNH₂ oder NH₂ steht,

R² für -O(CH₂)_mR⁵ steht, worin R⁵ für -CO₂H oder



steht, worin R⁶ und R⁷ für -OH stehen,

R³ für H, -O(C₁-C₄ Alkyl) oder -(CH₂)_nR⁸ steht, worin R⁸ für H oder Phenyl steht,

R⁴ für Phenyl steht, und

Z für Cyclohexen steht.

4. Verbindung nach Anspruch 3, die folgende ist

4-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxy]buttersäure,

3-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxy]propylphosphonsäure,

2-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxy]methylbenzoesäure,

3-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-n-octyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxy]propylphosphonsäure,

4-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxy]buttersäure,

3-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxy]propylphosphonsäure,

3-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxy]propylphosphonsäure,

(S)-(+)-4-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxy]buttersäure,

4-[9-Benzyl-4-carbamoyl-6-(2-cyanoethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxy]buttersäure,

4-[9-Benzyl-4-carboxamido-7-(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxy]buttersäure,

4-[9-Benzyl-4-carboxamidocarbazol-6-yl]oxy]buttersäure,

Methyl-2-[(9-Benzyl-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxy]methylbenzoat,

9-Benzyl-5,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carbonsäurehydrazid,

9-Benzyl-5,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,

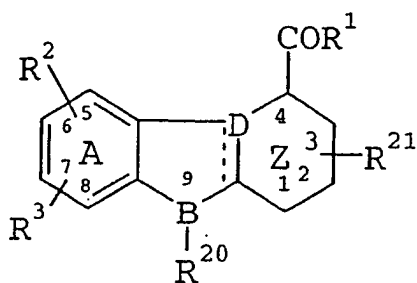
[9-Benzyl-4-carbamoyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-5-yl]oxyessigsäure-Natriumsalz,

4-[9-Benzyl-4-carbamoyl-7-(2-cyanoethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-6-yl]oxybuttersäure,
 [9-Benzyl-4-carbamoyl-7-methoxycarbazol-5-yl]oxyessigsäure, Methyl-(9-Benzyl-4-carbamoyl-7-methoxycarbazol-5-yl]oxyessigsäure,
 9-Benzyl-7-methoxy-5-cyanomethoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 9-Benzyl-7-methoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl-methyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-carboxamid,
 [9-Benzyl-4-carbamoyl-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-5-yl]oxyessigsäure,
 [9-Benzyl-4-carbamoyl-8-methylcarbazol-5-yl]oxyessigsäure,
 [9-Benzyl-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-5-yl]oxyessigsäure, und
 [9-Benzyl-4-carbamoylcarbazol-5-yl]oxyessigsäure,
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Razemat, Solvat, Tautomer oder optisches Isomer hiervon.

5. Pharmazeutische Formulierung, die eine Verbindung der Formel III nach Anspruch 1 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel hierfür enthält.

6. Pharmazeutische Formulierung, die eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 2 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel hierfür enthält.

7. Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur selektiven Hemmung der sPLA₂ bei einem Säuger, der einer solchen Behandlung mit einer Verbindung der Formel (III) bedarf



(III)

worin

A für Phenyl oder Pyridyl steht,

B und D jeweils unabhängig für Stickstoff oder Kohlenstoff stehen,

Z für Cyclohexenyl, Phenyl, Pyridyl, worin der Stickstoff an der Position 1, 2 oder 3 ist, oder einen sechsgliedrigen heterocyclischen Ring mit einem Heteroatom steht, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Schwefel oder Sauerstoff an der Position 1, 2 oder 3 und Stickstoff an der Position 1, 2, 3 oder 4 besteht, ----- für eine Doppel- oder Einfachbindung steht,

R²⁰ aus den Gruppen (a), (b) und (c) ausgewählt ist, worin

(a) besteht aus -(C₅-C₂₀)Alkyl, -(C₅-C₂₀)Alkenyl, -(C₅-C₂₀)Alkynyl, carbocyclischen Resten, die von einer gesättigten oder ungesättigten, substituierten oder unsubstituierten fünf bis vierzehngliedrigen organischen Kernstruktur abgeleitet sind, deren ringbildende Atome (die nicht Wasserstoff sind) nur Kohlenstoffatome sind oder heterocyclische Reste, die von monocyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten, substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Kernstrukturen mit 5 bis 14 Ringatomen abgeleitet sind und die 1 bis 3 Heteroatome enthalten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Stickstoff Sauerstoff oder Schwefel, oder

(b) ein Vertreter von (a) ist, der mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, -(C₁-C₁₂)Alkyl, -(C₂-C₆)Alkenyl, -(C₂-C₆)Alkynyl, -(C₇-C₁₂)Aralkyl, -(C₇-C₁₂)Alkaryl, -(C₃-C₈) Cycloalkyl, -(C₃-C₈)Cycloalkenyl, Phenyl, Tolulyl, Xylenyl, Biphenyl, -(C₁-C₆)Alkoxy, -(C₂-C₆)Alkenyloxy, -(C₂-C₆)Alkynyloxy, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyl, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyloxy, -(C₁-C₁₂) Alkylcarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkylcarbonylamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyaminocarbonyl, -(C₁-C₁₂) Alkylamino, -(C₁-C₆)Alkylthio, -(C₁-C₁₂)Alkylthiocarbonyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfanyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfonyl, -(C₁-C₆) Halogenalkoxy, -(C₁-C₆)Halogenalkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkyl, -(C₁-C₆)Hydroxyalkyl, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰, -C(O)O(C₁-C₆ Alkyl), -(CH₂)_nO(C₁-C₆ Alkyl), Benzyloxy, Phenoxy, Phenylthio, -(CONHSO₂R), -CHO, Amino, Amidino, Halogen, Carbamyl, Carboxyl, Carbalkoxy, -(CH₂)_nCO₂H, Cyano, Cyanoguanidinyl, Guanidino, Hydrazid, Hydrazino, Hydrazido, Hydroxy, Hydroxyamino, Nitro, Phosphono, -SO₃H, Thioacetal, Thiocarbonyl und (C₁-C₆) Alkylcarbonyl, worin n für 1 bis 8 steht und R⁹ und R¹⁰ unabhängig für -(C₁-C₄) Alkyl oder Phenyl(C₁-C₄)-alkyl stehen, oder

(c) die Gruppe -(L)-R⁸⁰ ist, worin -(L)- für eine divalente Verbindungsgruppe von 1 bis 12 Atomen steht, ausgewählt aus Kohlenstoff Wasserstoff Sauerstoff Stickstoff und Schwefel, worin die Kombinationen an Atomen in -(L)- ausgewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus (i) nur Kohlenstoff und Wasserstoff (ii) nur einem Schwefel, (iii) nur einem Sauerstoff, (iv) nur ein oder zwei Stickstoffe und Wasserstoff (v) nur Kohlenstoff, Wasserstoff

und ein Schwefel und (vi) nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff, worin R⁸⁰ für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus (a) oder (b),

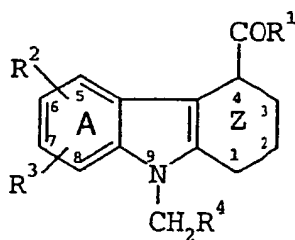
R²¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff -(C₁-C₁₂)Alkyl, -(C₂-C₆)Alkenyl, -(C₂-C₆)Alkynyl, -(C₇-C₁₂)Aralkyl, -(C₇-C₁₂)Alkaryl, -(C₃-C₈)Cycloalkyl, -(C₃-C₈)Cycloalkenyl, Phenyl, Tolulyl, Xylenyl, Biphenyl, -(C₁-C₆)Alkoxy, -(C₂-C₆)Alkenyloxy, -(C₂-C₆)Alkinyloxy, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyl, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyloxy, -(C₁-C₁₂)Alkylcarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkylcarbonylamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyaminocarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkyl-amino, -(C₁-C₆)Alkylthio, -(C₁-C₁₂)Alkylthiocarbonyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfanyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkoxy, -(C₁-C₆)Halogenalkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkyl, -(C₁-C₆)Hydroxyalkyl, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰, -C(O)O(C₁-C₆ Alkyl), -(CH₂)_nO(C₁-C₆ Alkyl), Benzyloxy, Phenoxy, Phenylthio, -(CONHSO₂R), -CHO, Amino, Amidino, Halogen, Carbamyl, Carboxyl, Carbalkoxy, -(CH₂)_nCO₂H, Cyano, Cyanoguanidinyl, Guanidino, Hydrazid, Hydrazino, Hydrazido, Hydroxy, Hydroxyamino, Nitro, Phosphono, -SO₃H, Thioacetal, Thiocarbonyl und (C₁-C₆)Alkylcarbonyl, worin n für 1 bis 8 steht und R⁹ und R¹⁰ unabhängig für -(C₁-C₄)Alkyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl stehen,

R¹ für -NHNH₂ oder -NH₂ steht,

R² ausgewählt ist aus der Gruppe -OH, -O(CH₂)_nR⁵, worin R⁵ für CN oder Phenyl steht, oder -(L_a)-(saure Gruppe), worin die saure Gruppe eine organische Gruppe ist, die bei einer Bindung an eine tricyclische Kerustruktur durch geeignete Bindeatome als Protonendonator wirkt, der zur Wasserstoffbindung fähig ist und -(L_a)- für eine divalente Bindegruppe mit einem Linker mit einer Länge von 1 bis 7 steht und t für 1 bis 5 steht,

R³ ausgewählt ist aus Wasserstoff, -(C₁-C₁₂)Alkyl, -(C₂-C₆)Alkenyl, -(C₂-C₆)Alkynyl, -(C₇-C₁₂)Aralkyl, -(C₇-C₁₂)Alkaryl, -(C₃-C₈)Cycloalkyl, -(C₃-C₈)Cycloalkenyl, Phenyl, Tolulyl, Xylenyl, Biphenyl, -(C₁-C₆)Alkoxy, -(C₂-C₆)Alkenyloxy, -(C₂-C₆)Alkinyloxy, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyl, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyloxy, -(C₁-C₁₂)Alkylcarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkylcarbonylamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyaminocarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkyl-amino, -(C₁-C₆)Alkylthio, -(C₁-C₁₂)Alkylthiocarbonyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfanyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkoxy, -(C₁-C₆)Halogenalkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkyl, -(C₁-C₆)Hydroxyalkyl, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰, -C(O)O(C₁-C₆ Alkyl), -(CH₂)_nO(C₁-C₆ Alkyl), Benzyloxy, Phenoxy, Phenylthio, -(CONHSO₂R), -CHO, Amino, Amidino, Halogen, Carbamyl, Carboxyl, Carbalkoxy, -(CH₂)_nCO₂H, Cyano, Cyanoguanidinyl, Guanidino, Hydrazid, Hydrazino, Hydrazido, Hydroxy, Hydroxyamino, Nitro, Phosphono, -SO₃H, Thioacetal, Thiocarbonyl und (C₁-C₆)Alkylcarbonyl, worin n für 1 bis 8 steht und R⁹ und R¹⁰ unabhängig für -(C₁-C₄)Alkyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl stehen, carbocyclischen Resten, die von einer gesättigten oder ungesättigten fünf- bis vierzehngliedrigen organischen Kernstruktur abgeleitet sind, deren ringbildende Atome (die nicht Wasserstoff sind) nur Kohlenstoffatome sind oder heterocyclische Reste, die von monocyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten, heterocyclischen Kernstrukturen mit 5 bis 14 Ringatomen abgeleitet sind und die 1 bis 3 Heteroatome enthalten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Stickstoff Sauerstoff oder Schwefel, und carbocyclischen Resten, die von einer gesättigten oder ungesättigten, und bis vierzehngliedrigen organischen Kernstruktur abgeleitet sind, deren ringbildende Atome (die nicht Wasserstoff sind) nur Kohlenstoffatome sind oder heterocyclische Reste, die von monocyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Kernstrukturen mit 5 bis 14 Ringatomen abgeleitet sind und die 1 bis 3 Heteroatome enthalten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Stickstoff Sauerstoff oder Schwefel, welche mit Gruppen substituiert sind, ausgewählt aus Wasserstoff -(C₁-C₁₂)Alkyl, -(C₂-C₆)Alkenyl, -(C₂-C₆)Alkynyl, -(C₇-C₁₂)Aralkyl, -(C₇-C₁₂)Alkaryl, -(C₃-C₈)Cycloalkyl, -(C₃-C₈)Cycloalkenyl, Phenyl, Tolulyl, Xylenyl, Biphenyl, -(C₁-C₆)Alkoxy, -(C₂-C₆)Alkenyloxy, -(C₂-C₆)Alkinyloxy, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyl, -(C₁-C₁₂)Alkoxyalkyloxy, -(C₁-C₁₂)Alkylcarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkylcarbonylamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyamino, -(C₁-C₁₂)Alkoxyaminocarbonyl, -(C₁-C₁₂)Alkylamino, -(C₁-C₆)Alkylthio, -(C₁-C₁₂)Alkylthiocarbonyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfanyl, -(C₁-C₆)Alkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkoxy, -(C₁-C₆)Halogenalkylsulfonyl, -(C₁-C₆)Halogenalkyl, -(C₁-C₆)Hydroxyalkyl, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰, -C(O)O(C₁-C₆ Alkyl), -(CH₂)_nO(C₁-C₆ Alkyl), Benzyloxy, Phenoxy, Phenylthio, -(CONHSO₂R), -CHO, Amino, Amidino, Halogen, Carbamyl, Carboxyl, Carbalkoxy, -(CH₂)_nCO₂H, Cyano, Cyanoguanidinyl, Guanidino, Hydrazid, Hydrazino, Hydrazido, Hydroxy, Hydroxyamino, Nitro, Phosphono, -SO₃H, Thioacetal, Thiocarbonyl und (C₁-C₆)Alkylcarbonyl, worin n für 1 bis 8 steht und R⁹ und R¹⁰ unabhängig für -(C₁-C₄)Alkyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl stehen, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Razemat, Solvat, Tautomer oder optisches Isomer hiervon.

8. Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur selektiven Hemmung der sPLA₂ bei einem Säuger, der einer solchen Behandlung mit einer Verbindung der Formel (II) bedarf

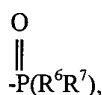


(II)

worin

R¹ für -NHNH₂ oder -NH₂ steht,

R² für -OH oder -O(CH₂)_mR⁵ steht, worin R⁵ für H, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ Alkyl),



-NHSO₂(C₁-C₆)Alkyl, -CONHSO₂(C₁-C₆ Alkyl), -CN, Tetrazolyl, Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit -CO₂H oder -CO₂(C₁-C₄ Alkyl), worin R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig für -OH oder -O(C₁-C₄ Alkyl) stehen und m für 1 bis 3 steht,

R³ für H, -O(C₁-C₄ Alkyl) oder -(CH₂)_nR⁸ steht, worin R⁸ für H, -NR⁹R¹⁰,



-CN oder Phenyl steht, worin R⁹ und R¹⁰ unabhängig für -(C₁-C₄)Alkyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl stehen und n für 1 bis 8 steht,

R⁴ für H, -(C₅-C₁₄)Alkyl, -(C₃-C₁₄)Cycloalkyl, Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus -(C₁-C₄)Alkyl, -(C₁-C₄) Alkoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, -(C₁-C₄) Alkylthio, Halogen oder Phenyl, und

Z für Cyclohexenyl, Phenyl, Pyridyl, worin der Stickstoff an der Position 1, 2, 3 oder 4 ist, oder einen sechsgliedrigen, heterocyclischen Ring mit einem Heteroatom steht, ausgewählt aus Scefel oder Sauerstoff an der Position 1, 2 oder 3 und Stickstoff an der Position 1, 2, 3 oder 4, oder worin ein Kohlenstoff am heterocyclischen Ring wahlweise mit =O substituiert ist,

A für Phenyl oder Pyridyl steht, worin der Stickstoff an der Position 5, 6, 7 oder 8 ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Razemat, optisches Isomer, Solvat oder Tautomer hiervon,

mit der Maßgabe, daß wenn R³ für H steht, R⁴ für Phenyl steht, m für 1 oder 2 steht und R² an der Position 6 substituiert ist, R⁵ dann nicht für H stehen kann, und wenn R¹ für NHNH₂ steht, R⁸ nicht für



stehen kann.

9. Verwendung nach Anspruch 7, worin der Säuger ein Mensch ist.

10. Verwendung nach Anspruch 8, worin der Säuger ein Mensch ist.

11. Verwendung nach Anspruch 7, worin das Arzneimittel zur Linderung der pathologischen Effekte dient von septischem Schock, Atemstreßsyndrom beim Erwachsenen, Pankreatitis, Trauma-induziertem Schock, Bronchialasthma, allergischer Rhinitis, rheumatoider Arthritis, cystischer Fibrose, Schlaganfall, akuter Bronchitis, chronischer Bronchitis, akuter Broncheolitis, chronischer Broncheolitis, Osteoarthritis, Gicht, Spondylarthropathie, Spondylitis ankylosans, Reiter Syndrom, psoriatischer Arthropathie, enterapathischer Spondylitis, juveniler Arthropathie oder juveniler Spondylitis ankylosans, reaktiver Arthropathie, infektiöser oder postinfektiöser Arthritis, Gonokokkenarthritis, Tuberkulosearthritis, viraler Arthritis, pilzbedingter Arthritis, Syphilis-bedingter Arthritis, Lyme-Erkrankung, Arthritis, die mit "vaskulitischen Syndromen" assoziiert ist, Polyarteriitis nodosa, hyperempfindlicher Vaskulitis, Luegenec Granulomatose, Polymyalgia rheumatica, Gelenkszellarteriitis, Arthropathie durch Calciumkristallablagerung, Pseudogicht, nicht-artikuläres Rheuma, Bursitis, Tenosynovitis, Epicondylitis (Tennisellenbogen), Carpaltunnelsyndrom, Verletzung durch wiederkehrende Tätigkeit (Tippen),

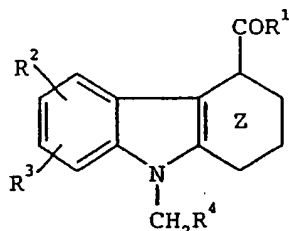
verschiedene Formen der Arthritis, neuropathischer Gelenkserkrankung (Charcotgelenk und Gelenke), Hämarthrose (hämarthrotisch), Purpura Schönlein-Hennoch, hypertrophe Osteoarthropathie, multizentrische Reticulohistiocytose, Arthritis, die mit bestimmten Erkrankungen assoziiert ist, Surcoilose, Hämochromatose, Sichelzellerkrankung und andere Hämoglobinopathien, Hyperlipoproteinämie, Hypogammaglobulinämie, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, familiäres Mittelmeerfieber, Behat Erkrankung, systemischer Lupus erythematosus oder Polychondritisrückfall und verwandter Krankheiten.

12. Verwendung nach Anspruch 8, worin das Arzneimittel zur Linderung der pathologischen Effekte dient von septischem Schock, Atemstreßsyndrom beim Erwachsenen, Pankreatitis, Trauma-induziertem Schock, Bronchialasthma, allergischer Rhinitis, rheumatoider Arthritis, cystischer Fibrose, Schlaganfall, akuter Bronchitis, chronischer Bronchitis, akuter Broncheolitis, chronischer Broncheolitis, Osteoarthritis, Gicht, Spondylarthropathie, Spondylitis ankylosans, Reiter Syndrom, psoriatischer Arthropathie, enteropathischer Spondylitis, juveniler Arthropathie oder juveniler Spondylitis ankylosans, reaktiver Arthropathie, infektiöser oder postinfektiöser Arthritis, Gonokokkenarthritis, Tuberkulosearthritis, viraler Arthritis, pilzbedingter Arthritis, Syphilis-bedingter Arthritis, Lyme-Erkrankung, Arthritis, die mit "vaskulitischen Syndromen" assoziiert ist, Polyarteriitis nodosa, hyperempfindlicher Vaskulitis, Luegenec Granulomatose, Polymyalgia rheumatica, Gelenkszellarteriitis, Arthropathie durch Calciumkristallablagerung, Pseudogicht, nicht-artikuläres Rheuma, Bursitis, Tenosynovitis, Epicondylitis (Tennisellenbogen), Carpaltunnelsyndrom, Verletzung durch wiederkehrende Tätigkeit (Tippen), verschiedene Formen der Arthritis, neuropathischer Gelenkserkrankung (Charcotgelenk und Gelenke), Hämarthrose (hämarthrotisch), Purpura Schönlein-Hennoch, hypertrophe Osteoarthropathie, multizentrische Reticulohistiocytose, Arthritis, die mit bestimmten Erkrankungen assoziiert ist, Surcoilose, Hämochromatose, Sichelzellerkrankung und andere Hämoglobinopathien, Hyperlipoproteinämie, Hypogammaglobulinämie, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, familiäres Mittelmeerfieber, Behat Erkrankung, systemischer Lupus erythematosus oder Polychondritisrückfall und verwandter Krankheiten.

13. Verwendung nach Anspruch 11, worin der Säuger ein Mensch ist.

14. Verwendung nach Anspruch 12, worin der Säuger ein Mensch ist.

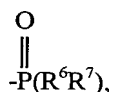
15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin

R^1 für $-NHNH_2$ oder $-NH_2$ steht,

R^2 für $-OH$ oder $-O(CH_2)_mR^5$ steht, worin R^5 für H , $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ Alkyl})$,



Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit $-CO_2H$ oder $-CO_2(C_1-C_4 \text{ Alkyl})$, worin R^6 und R^7 jeweils unabhängig für $-OH$ oder $-O(C_1-C_4 \text{ Alkyl})$ stehen und m für 1 bis 3 steht,

R^3 für H , $-O(C_1-C_4 \text{ Alkyl})$ oder $-(CH_2)_nR^8$ steht, worin R^8 für H , $-NR^9R^{10}$,

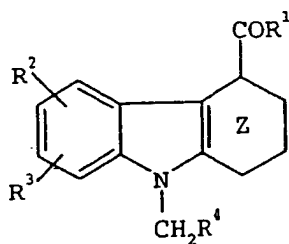


$-CN$ oder Phenyl steht, worin R^9 und R^{10} unabhängig für $-(C_1-C_4)\text{Alkyl}$ oder Phenyl- (C_1-C_4) -alkyl stehen und n für 1 bis 8 steht,

R^4 für H , $-(C_5C_{14})\text{Alkyl}$, $-(C_3-C_{14})\text{Cycloalkyl}$, Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus $-(C_1-C_4)\text{Alkyl}$, $-(C_1-C_4)\text{Alkoxy}$, Phenyl- (C_1-C_4) -alkyl, $-(C_1-C_4)$ Alkylthio, Halogen oder Phenyl, und

Z für Phenyl steht,

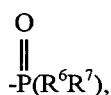
gekennzeichnet durch Dehydrierung einer Verbindung der Formel



worin

R¹ für -NHNH₂ oder -NH₂ steht,

R² für -OH oder -O(CH₂)_mR⁵ steht, worin R⁵ für H, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ Alkyl),



Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit -CO₂H oder -CO₂(C₁-C₄ Alkyl, worin R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig für -OH oder -O(C₁-C₄ Alkyl) stehen und m für 1 bis 3 steht,

R³ für H, -O(C₁-C₄ Alkyl) oder -(CH₂)_nR⁸ steht, worin R⁸ für H, -NR⁹R¹⁰,



-CN oder Phenyl steht, worin R⁹ und R¹⁰ unabhängig für -(C₁-C₄)Alkyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl stehen und n für 1 bis 8 steht,

R⁴ für H, -(C₅-C₁₄)Alkyl, -(C₃-C₁₄)Cycloalkyl, Phenyl oder Phenyl steht, das substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus -(C₁-C₄)Alkyl, -(C₁-C₄)Alkoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, -(C₁-C₄) Alkylthio, Halogen oder Phenyl, und Z für Cyclohexenyl steht.

16. Verbindung der Formel III nach Anspruch 1 zur Behandlung der pathologischen Effekte von septischem Schock, Atemstreßsyndrom beim Erwachsenen, Pankreatitis, Trauma-induziertem Schock, Bronchialasthma, allergischer Rhinitis, rheumatoider Arthritis, cystischer Fibrose, Schlaganfall, akuter Bronchitis, chronischer Bronchitis, akuter Broncheolitis, chronischer Broncheolitis, Osteoarthritis, Gicht, Spondylarthropathie, Spondylitis ankylosans, Reiter Syndrom, psoriatischer Arthropathie, enteropathischer Spondylitis, juveniler Arthropathie oder juveniler Spondylitis ankylosans, reaktiver Arthropathie, infektiöser oder postinfektiöser Arthritis, Gonokokkenarthritis, Tuberkulosearthritis, viraler Arthritis, pilzbedingter Arthritis, Syphilis-bedingter Arthritis, Lyme-Erkrankung, Arthritis, die mit "vaskulitischen Syndromen" assoziiert ist, Polyarteriitis nodosa, hyperempfindlicher Vaskulitis, Luegenec Granulomatose, Polymyalgia rheumatica, Gelenkszellarteriitis, Arthropathie durch Calciumkristallablagerung, Pseudogicht, nicht-artikuläres Rheuma, Bursitis, Tenosynovitis, Epicondylitis (Tennisellenbogen), Carpaltunnelsyndrom, Verletzung durch wiederkehrende Tätigkeit (Tippen), verschiedene Formen der Arthritis, neuropathischer Gelenkserkrankung (Charcotgelenk und Gelenke), Hämarthrose (hämarthrotisch), Purpura Schönlein-Hennoch, hypertrophe Osteoarthropathie, multizentrische Reticulohistiocytose, Arthritis, die mit bestimmten Erkrankungen assoziiert ist, Surcoilose, Hämochromatose, Sichelzellerkrankung und andere Hämoglobinopathien, Hyperlipoproteinämie, Hypogamaglobulinämie, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, familiäres Mittelmeerfieber, Behat Erkrankung, systemischer Lupus erythrematosus oder Polychondritisrückfall und verwandter Krankheiten.

17. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 2 bis 4 zur Behandlung der pathologischen Effekte von septischem Schock, Atemstreßsyndrom beim Erwachsenen, Pankreatitis, Trauma-induziertem Schock, Bronchialasthma, allergischer Rhinitis, rheumatoider Arthritis, cystischer Fibrose, Schlaganfall, akuter Bronchitis, chronischer Bronchitis, akuter Broncheolitis, chronischer Broncheolitis, Osteoarthritis, Gicht, Spondylarthropathie, Spondylitis ankylosans, Reiter Syndrom, psoriatischer Arthropathie, enteropathischer Spondylitis, juveniler Arthropathie oder juveniler Spondylitis ankylosans, reaktiver Arthropathie, infektiöser oder postinfektiöser Arthritis, Gonokokkenarthritis, Tuberkulosearthritis, viraler Arthritis, pilzbedingter Arthritis, Syphilis-bedingter Arthritis, Lyme-Erkrankung, Arthritis, die mit "vaskulitischen Syndromen" assoziiert ist, Polyarteriitis nodosa, hyperempfindlicher Vaskulitis, Luegenec Granulomatose, Polymyalgia rheumatica, Gelenkszellarteriitis, Arthropathie durch Calciumkristallablagerung, Pseudogicht, nicht-artikuläres Rheuma, Bursitis, Tenosynovitis, Epicondylitis (Tennisellenbogen), Carpaltunnelsyndrom, Verletzung durch wiederkehrende Tätigkeit (Tippen), verschiedene Formen der Arthritis, neuropathischer Gelenkserkrankung (Charcotgelenk und Gelenke), Hä-

marthrose (hämarthrotisch), Purpura Schönlein-Hennoch, hypertrophe Osteoarthropathie, multizentrische Reticulohistiocytose, Arthritis, die mit bestimmten Erkrankungen assoziiert ist, Surcoilose, Hämochromatose, Sichelzellerkrankung und andere Hämoglobinopathien, Hyperlipoproteinämie, Hypogammaglobulinämie, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, familiäres Mittelmeerfieber, Behat Erkrankung, systemischer Lupus erythematosus oder Polychondritisrückfall und verwandter Krankheiten.

18. Verwendung einer Verbindung der Formel III nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der pathologischen Effekte von septischem Schock, Atemstreßsyndrom beim Erwachsenen, Pankreatitis, Trauma-induziertem Schock, Bronchialasthma, allergischer Rhinitis, rheumatoider Arthritis, cystischer Fibrose, Schlaganfall, akuter Bronchitis, chronischer Bronchitis, akuter Broncheolitis, chronischer Broncheolitis, Osteoarthritis, Gicht, Spondylarthropathie, Spondylitis ankylosans, Reiter Syndrom, psoriatischer Arthropathie, enteropathischer Spondylitis, juveniler Arthropathie oder juveniler Spondylitis ankylosans, reaktiver Arthropathie, infektiöser oder postinfektiöser Arthritis, Gonokokkenarthritis, Tuberkulosearthritis, viraler Arthritis, pilzbedingter Arthritis, Syphilis-bedingter Arthritis, Lyme-Erkrankung, Arthritis, die mit "vaskulitischen Syndromen" assoziiert ist, Polyarteriitis nodosa, hyperempfindlicher Vaskulitis, Luegenec Granulomatose, Polymyalgia rheumatica, Gelenkszellarieritis, Arthropathie durch Calciumkristallablagerung, Pseudogicht, nicht-artikuläres Rheuma, Bursitis, Tenosynovitis, Epicondylitis (Tennisellenbogen), Carpaltunnelsyndrom, Verletzung durch wiederkehrende Tätigkeit (Tippen), verschiedene Formen der Arthritis, neuropathischer Gelenkserkrankung (Charcotgelenk und Gelenke), Hämarthrose (hämarthrotisch), Purpura Schönlein-Hennoch, hypertrophe Osteoarthropathie, multizentrische Reticulohistiocytose, Arthritis, die mit bestimmten Erkrankungen assoziiert ist, Surcoilose, Hämochromatose, Sichelzellerkrankung und andere Hämoglobinopathien, Hyperlipoproteinämie, Hypogammaglobulinämie, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, familiäres Mittelmeerfieber, Behat Erkrankung, systemischer Lupus erythematosus oder Polychondritisrückfall und verwandter Krankheiten.

19. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 2 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der pathologischen Effekte von septischem Schock, Atemstreßsyndrom beim Erwachsenen, Pankreatitis, Trauma-induziertem Schock, Bronchialasthma, allergischer Rhinitis, rheumatoider Arthritis, cystischer Fibrose, Schlaganfall, akuter Bronchitis, chronischer Bronchitis, akuter Broncheolitis, chronischer Broncheolitis, Osteoarthritis, Gicht, Spondylarthropathie, Spondylitis ankylosans, Reiter Syndrom, psoriatischer Arthropathie, enteropathischer Spondylitis, juveniler Arthropathie oder juveniler Spondylitis ankylosans, reaktiver Arthropathie, infektiöser oder postinfektiöser Arthritis, Gonokokkenarthritis, Tuberkulosearthritis, viraler Arthritis, pilzbedingter Arthritis, Syphilis-bedingter Arthritis, Lyme-Erkrankung, Arthritis, die mit "vaskulitischen Syndromen" assoziiert ist, Polyarteriitis nodosa, hyperempfindlicher Vaskulitis, Luegenec Granulomatose, Polymyalgia rheumatica, Gelenkszellarieritis, Arthropathie durch Calciumkristallablagerung, Pseudogicht, nicht-artikuläres Rheuma, Bursitis, Tenosynovitis, Epicondylitis (Tennisellenbogen), Carpaltunnelsyndrom, Verletzung durch wiederkehrende Tätigkeit (Tippen), verschiedene Formen der Arthritis, neuropathischer Gelenkserkrankung (Charcotgelenk und Gelenke), Hämarthrose (hämarthrotisch), Purpura Schönlein-Hennoch, hypertrophe Osteoarthropathie, multizentrische Reticulohistiocytose, Arthritis, die mit bestimmten Erkrankungen assoziiert ist, Surcoilose, Hämochromatose, Sichelzellerkrankung und andere Hämoglobinopathien, Hyperlipoproteinämie, Hypogammaglobulinämie, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, familiäres Mittelmeerfieber, Behat Erkrankung, systemischer Lupus erythematosus oder Polychondritisrückfall und verwandter Krankheiten.

20. Pharmazeutische Formulierung, die angepaßt ist zur Behandlung der pathologischen Effekte von septischem Schock, Atemstreßsyndrom beim Erwachsenen, Pankreatitis, Trauma-induziertem Schock, Bronchialasthma, allergischer Rhinitis, rheumatoider Arthritis, cystischer Fibrose, Schlaganfall, akuter Bronchitis, chronischer Bronchitis, akuter Broncheolitis, chronischer Broncheolitis, Osteoarthritis, Gicht, Spondylarthropathie, Spondylitis ankylosans, Reiter Syndrom, psoriatischer Arthropathie, enteropathischer Spondylitis, juveniler Arthropathie oder juveniler Spondylitis ankylosans, reaktiver Arthropathie, infektiöser oder postinfektiöser Arthritis, Gonokokkenarthritis, Tuberkulosearthritis, viraler Arthritis, pilzbedingter Arthritis, Syphilis-bedingter Arthritis, Lyme-Erkrankung, Arthritis, die mit "vaskulitischen Syndromen" assoziiert ist, Polyarteriitis nodosa, hyperempfindlicher Vaskulitis, Luegenec Granulomatose, Polymyalgia rheumatica, Gelenkszellarieritis, Arthropathie durch Calciumkristallablagerung, Pseudogicht, nicht-artikuläres Rheuma, Bursitis, Tenosynovitis, Epicondylitis (Tennisellenbogen), Carpaltunnelsyndrom, Verletzung durch wiederkehrende Tätigkeit (Tippen), verschiedene Formen der Arthritis, neuropathischer Gelenkserkrankung (Charcotgelenk und Gelenke), Hämarthrose (hämarthrotisch), Purpura Schönlein-Hennoch, hypertrophe Osteoarthropathie, multizentrische Reticulohistiocytose, Arthritis, die mit bestimmten Erkrankungen assoziiert ist, Surcoilose, Hämochromatose, Sichelzellerkrankung und andere Hämoglobinopathien, Hyperlipoproteinämie, Hypogammaglobulinämie, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, familiäres Mittelmeerfieber, Behat Erkrankung, systemischer Lupus erythematosus oder Polychondritisrückfall und verwandter Krankheiten. die eine Verbindung der Formel III nach An-

spruch 1 enthält.

21. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, worin das Arzneimittel dient zur Linderung der pathologischen Effekte von septischem Schock, Atemstreßsyndrom beim Erwachsenen, Pankreatitis, Trauma-induziertem Schock, Bronchialasthma, allergischer Rhinitis, rheumatoider Arthritis, cystischer Fibrose, Schlaganfall, akuter Bronchitis, chronischer Bronchitis, akuter Broncheolitis, chronischer Broncheolitis, Osteoarthritis, Gicht, Spondylarthropathie, Spondylitis ankylosans, Reiter Syndrom, psoriatischer Arthropathie, enteropathischer Spondylitis, juveniler Arthropathie oder juveniler Spondylitis ankylosans, reaktiver Arthropathie, infektiöser oder postinfektiöser Arthritis, Gonokokkenarthritis, Tuberkulosearthritis, viraler Arthritis, pilzbedingter Arthritis, Syphilisbedingter Arthritis, Lyme-Erkrankung, Arthritis, die mit "vaskulitischen Syndromen" assoziiert ist, Polyarteriitis nodosa, hyperempfindlicher Vaskulitis, Luegenec Granulomatose, Polymyalgia rheumatica, Gelenkszelleriitis, Arthropathie durch Calciumkristallablagerung, Pseudogicht, nicht-artikuläres Rheuma, Bursitis, Tenosynovitis, Epicondylitis (Tennisellenbogen), Carpaltunnelsyndrom, Verletzung durch wiederkehrende Tätigkeit (Tippen), verschiedene Formen der Arthritis, neuropathischer Gelenkserkrankung (Charcotgelenk und Gelenke), Hämarthrose (hämarthrotisch), Purpura Schönlein-Hennoch, hypertrophe Osteoarthropathie, multizentrische Reticulohistiocytose, Arthritis, die mit bestimmten Erkrankungen assoziiert ist, Surcoilose, Hämochromatose, Sichelzellerkrankung und andere Hämoglobinopathien, Hyperlipoproteinämie, Hypogammaglobulinämie, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, familiäres Mittelmeerfieber, Behat Erkrankung, systemischer Lupus erythrematosis oder Polychondritisrückfall und verwandter Krankheiten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen