



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 30 120 T2 2006.11.02**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 086 105 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 30 120.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/13579**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 928 715.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/065910**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.06.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **23.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.03.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **01.03.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.11.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 487/04 (2006.01)**

**C07D 495/14 (2006.01)**

**A61K 31/55 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**89619 P 16.06.1998 US**

(73) Patentinhaber:

**The Government of the United States of America,  
as represented by the Secretary National Institute  
of Health, Office of Technology Transfer,  
Rockville, Md., US; Kunick, Conrad, 20146  
Hamburg, DE; Meijer, Laurent, Roscoff, FR**

(74) Vertreter:

**BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**KUNICK, Conrad, 20146 Hamburg, DE; MEIJER,  
Laurent, B. P. 74,29682 Roscoff Cedex, FR;  
ZAHAREVITZ, W., Daniel, Camp Springs, MD  
20748, US; GUSSIO, Rick, Westminster, MD 21157,  
US; JALLURI, Ravi K., Gaithersburg, MD 20879,  
US; SAUSVILLE, A., Edward, Silver Spring, MD  
20905, US**

(54) Bezeichnung: **ANNELLIERTE AZEPINONE ALS INHIBITOREN CYCLIN-ABHÄNGIGER KINASEN**

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**

## GEBIET

**[0001]** Diese Erfindung betrifft anellierte Azepinone als Inhibitoren Cyclin-abhängiger Kinasen, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen umfassen, und Verfahren zur Verabreichung solcher Verbindungen für Erkrankungen der Zellproliferation und/oder abnormer Proteinphosphorylierung.

## HINTERGRUND

**[0002]** Ein wichtiger Fortschritt beim Verständnis der Steuerung des Zellzyklus ist die Entdeckung einer Familie von Enzymen gewesen, die Cyclin-abhängige Kinasen (cdk) genannt werden. Strukturell bestehen sie aus einer katalytischen Untereinheit und einer regulatorischen Untereinheit. Die katalytische Untereinheit ist ähnlich zur katalytischen Region in einer Reihe von Serin-/Threonin-Kinasen, und wenigstens acht unterschiedliche Untereinheiten sind beschrieben worden (cdk1(=cdc2)-cdk8). Die regulatorische Untereinheit ist notwendig für die Aktivität, und eine Reihe von Proteinen in dieser Familie ist beschrieben worden (Cyclin A-Cyclin H). Die meisten Cycline können mit mehr als einer cdk Wechselwirken und jedes bekannte Cyclin-cdk-Paar scheint eine unterschiedliche Rolle bei der Regulierung des Zellzyklus zu haben. Diese Aktivitäten werden nicht nur durch transkriptionale und translationale Kontrolle der Untereinheiten, sondern auch durch Phosphorylierung und Dephosphorylierung der Untereinheiten reguliert. Zusätzlich sind negative regulatorische Proteine entdeckt worden (p15, p16<sup>INK4</sup>, p21<sup>cip1</sup> und p27<sup>Kip1</sup>), die sich an den Cyclin-cdk-Komplex binden und die Aktivität hemmen. Das strukturelle Verständnis der cdk's und ihrer Regulierung hat Fortschritte gemacht durch die Lösung von Kristallstrukturen für cdk2, Cyclin A, cdk2-Cyclin A und cdk2-Cyclin A-p27<sup>Kip1</sup> [Russo et al., „Crystal Structure of the p27<sup>Kip1</sup> Cyclin-Dependent Kinase-4 Bound to the Cyclin-A-Cdk2 Complex". *Nature*, 382 (6589):325-331 (1996).] Es ist dann deutlich, daß die cdk's wichtig sind bei der Steuerung des Zellzyklus. Als ein Ergebnis scheint es, daß Änderungen in der cdk-Expression, -Funktion oder -Regulation mit Erkrankungen der Zellproliferation assoziiert sind. Änderungen, die die cdk-Aktivität erhöhen würden (Überexpression der katalytischen und/oder positiven regulatorischen Untereinheit oder Unterexpression oder Deletion negativer regulatorischer Proteine) sind bei vielen Krebserkrankungen berichtet worden. Die häufigste Beobachtung ist die Deletion des p16(auch MTS1, CDKN2, p16<sup>INK</sup> genannt)-Gens. Dieses Gen codiert für ein Protein, das die Aktivität von cdk4 und cdk6 hemmt. Dieser Verlust an inhibitorischer Aktivität ist bei einer breiten Vielzahl primärer menschlicher Tumore und menschlicher, aus Tumor gewonnenen Zelllinien beobachtet worden, einschließlich Lunge, Brust, Gehirn, Knochen, Haut, Blase, Niere, Eierstock, Leber, Enddarm, Bauchspeicheldrüse und Leukämien. Überexpression von cdk1 bei Eierstockkarzinom und Überexpression von Cyclin D in nicht-kleinzelligem Lungenkrebs ist ebenfalls beobachtet worden.

**[0003]** Klinische Studien haben gezeigt, daß Änderungen in cdk-Wegen prognostische Signifikanz besitzen. Es ist gezeigt worden, daß Deletion des p16-Gens mit schlechter Prognose bei B-Zelllymphomen [R. Garcia-Sanz et al., „Deletions and Rearrangement of Cyclin-Dependent Kinase 4 Inhibitor Gene p16 are Associated with Poor Prognosis in B cell Non-Hodgkin's Lymphomas." *Leukemia*, 11(11):1915-20 (1997)] und akuter Lymphoblastenleukämie bei Kindern [z.B. U.R. Kees et al., „Homozygous Deletion of the p16/MTS1 Gene in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia is Associated with Unfavorable Clinical Outcome". *Blood*, 89(11):4161-6 (1997)] assoziiert ist. Es ist auch gezeigt worden, daß hohe Expression von Cyclin D1 frühen Rückfall bei ALL bei Kindern vorhersagt [U.R. Kees et al., „Deletions of the p16 Gene in Pediatric Leukemia and Corresponding Cell Lines". *Oncogene*, 12(10):2235-9 (1996)]. Hohe Expression von cdk1 sagt erneute Erkrankung an Prostataadenokarzinom vorher [B.V. Kallakury et al., „The Prognostic Significance of p34<sup>cdc2</sup> and Cyclin D1 Protein Expression in Prostate Adenocarcinoma". *Cancer*, 80(4):753-63 (1997)]. Verlust von p21-Expression führte zu einem signifikant höheren Risiko des Wiederauftretens eines Magenkarzinoms nach einer Operation [M. Ogawa et al., „Loss of p21<sup>WAF1/CIP1</sup> Expression Correlates with Disease Progression in Gastric Carcinoma". *Br. J. Cancer*, 75(11):1617-20 (1997)]. Höhere p27-Expression ist mit längeren Überlebenszeiten bei Brustkrebs [z.B. C. Catzavelos et al., „Decreased Levels of the cell-Cycle Inhibitor of p27<sup>KIP1</sup> protein: Prognostic Implications in Primary Breast Cancer", *Nat. Med.* 3(2):227-30 (1997)] und nichtkleinzelligem Lungenkrebs [V. Esposito, „Prognostic Role of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p27 in Non-Small Lung Cancer", *Cancer Res.* 57(16):3381-5 (1997)] korreliert worden.

**[0004]** Atherosklerose ist eine weitere Erkrankung, die mit übermäßiger Zellproliferation assoziiert ist. Ein wichtiges Signal für Proliferation von Gefäßglattmuskelzellen ist erhöhte Expression von cdk2 und assoziierten regulatorischen Untereinheiten, Cyclin E und Cyclin A. [z.B. C. Ihling et al., „Topographical Association Between the Cyclin-Dependent Kinases Inhibitor P21, p53 Accumulation and Cellular Proliferation in Human Atherosclerotic Tissue", *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17(10):2218-24 (1997)]. Dies ist konsistent mit der Beob-

achtung, daß hohe Niveaus von Homocystein, von dem bekannt ist, daß es okklusive Arterienerkrankung bewirkt, Anstiege der cdk-Aktivität in der Aorta bewirken [B. Lubec et al., „Homocysteine Increases Cyclin-dependent Kinase in Aortic Rat Tissue", *Circulation*, 94(10):2620-5 (1996)]. Die Beteiligung von cdk2 ist auch konsistent mit dem Bericht, daß ein antisense-cdk2-Oligonucleotid Transplantatkoronararteriosklerose verhindern kann [J. Suzuki et al., „Prevention of Graft Coronary Arteriosclerosis by Antisense cdk2 Kinase Oligonucleotide", *Nat. Med.* 3(8):900-3 (1997)].

**[0005]** Weitere Erkrankungen, bei denen es Beweise gibt, daß Inhibitoren von cdk's von therapeutischem Nutzen sein können, schließen mesangiale proliferative Glomerulonephritis [J.W. Pippin et al., „Direct in vivo Inhibition of the Nuclear Cell Cycle Cascade in Experimental Mesangial Proliferative Glomerulonephritis with Roscovitine, a Novel Cyclin-Dependent Kinase Antagonist", *J. Clin. Invest.*, 1900(9):2512-20 (1997)], Infektion mit menschlichem Cytomegalovirus [W.A. Bresnahan et al., „Inhibition of Cellular cdk2 Activity Blocks Human Cytomegalovirus Replication", *Virology*, 231(2):239-47 (1997)] und Malaria [R. Graeser et al., "Plasmodium Falciparum Protein Kinase 5 and the Malarial Nuclear Division Cycles", *Mol. Biochem. Parasitol.* 82(1):37-49 (1996)] ein. Abnorme Phosphorylierung von tau-Protein ist ein Charakteristikum der Alzheimer-Krankheit. Kürzliche Berichte haben gezeigt, daß diese Phosphorylierung wenigstens teilweise durch Hirn-cdk5 durchgeführt wird [z.B. A. Sengupta et al., „Potentiation of GSK-3-Catalyzed Alzheimer-like Phosphorylation of Human tau by cdk5", *Mol. Cell. Biochem.* 167(1-2):99-105 (1997)]. Inhibitoren von cdk5 sollten bei der Behandlung der Erkrankung nützlich sein.

**[0006]** Die potentielle Rolle von cdk-Inhibitoren bei der Therapie zahlreicher Erkrankungen hat zu Anstrengungen geführt, kleine Moleküle zu finden, die alle oder einige der cdk's hemmen. Mehrere kleine Moleküle sind entdeckt worden, die cdk's spezifisch hemmen. Diese schließen die Purin-Analoge, Olomoucine, Roscovitine und CVT-313; das Flavonoid Flavopiridol; und Butyrolacton I ein. Weitere potente Inhibitoren von cdk's sind bekannt, einschließlich Staurosporin, UCN-01 und Suramin, aber diese Verbindungen sind auch potente Inhibitoren weiterer Proteinkinasen. Kristallstrukturen für mehrere spezifische cdk-Inhibitoren im Komplex mit cdk2 sind bestimmt worden, einschließlich Olomoucine, Roscovitine und Flavopiridol. Ein spezifischer Inhibitor von cdk's hat klinische Versuche erreicht, Flavopiridol [H.H. Sadlacek et al., „Flavopiridol (186-8275, NSC-649890), a New Kinase Inhibitor for Tumor Therapy", *International Journal of Oncology*, 9:1143 (1996)], der Antitumoraktivität in Phase I-Versuchen bei einer Reihe von Tumortypen gezeigt hat und in Phase II-Versuche geht. Es ist gezeigt worden, daß alle anderen bekannten cdk-Inhibitoren das Wachstum von Tumorzellen in Kultur hemmen, obgleich keine so potent wie Flavopiridol sind. Keine *in vivo*-Antitumor-Studien sind für diese Verbindungen berichtet worden, obgleich es einen beiläufigen Bericht einer Reaktion auf Olomoucine bei einem spontanen Hundemelanom gibt.

**[0007]** Mehrere cdk-Inhibitoren haben Aktivität in Modellen für andere Erkrankungen gezeigt. Tierversuche haben gezeigt, daß CVT-313 ein wirksamer Inhibitor neointimaler Proliferation in einem Ratten-Restinosemodell ist [E.E. Brooks et al., „CVT-313, a Specific and Potent Inhibitor of CDK2 that Prevents Neointimal Proliferation", *J. Biol. Chem.* 272(46):29207-11 (1997)]. Es ist berichtet worden, daß Roscovitine die Nierenfunktion in einem Rattenmodell für Glomerulonephritis verbessert und ein Inhibitor menschlicher Cytomegalovirus-Replikation in Kultur ist. Roscovitine hemmt auch die DNA-Synthese in *Plasmodium falciparum*, dem Malaria Parasiten. R. Graser et al., *aaO*.

**[0008]** 7,12-Dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6-(5H)-on ist eine bekannte Verbindung. Diese Verbindung wurde ursprünglich von Dr. Conrad Kunick, damals am Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn, synthetisiert. C. Kunick, „Synthese von 7,12-Dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6-(5H)-onen und 6,11-Dihydroindolo[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on", *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 325:297-299 (1992). C. Kunick: *Archiv der Pharmazie*, 325, 1992, 297-9, A.P. Kozikowski et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 36, No. 20, 1993, 2908-20 und A.P. Kozikowski et al., *Angewandte Chemie*, Vol. 104, No. 8, 1992, 1092-4, beziehen sich alle auf ähnliche Verbindungen.

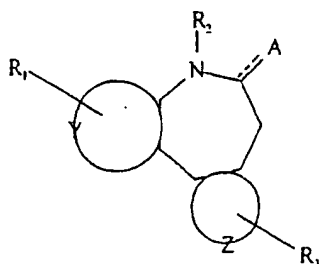
**[0009]** Aus der obigen Diskussion ist es deutlich, daß bekannte Inhibitoren Cyclin-abhängiger Kinasen nützlich sind zur Behandlung von Erkrankungen der Zellproliferation und/oder abnormer Proteinphosphorylierung. Es besteht aber immer noch ein Bedürfnis nach neuen potenten, und vorzugsweise selektiven, cdk-Inhibitoren.

#### ZUSAMMENFASSUNG

**[0010]** Die vorliegende Erfindung stellt eine neue Klasse von Inhibitoren Cyclin-abhängiger Kinasen gemäß Anspruch 1 zur Verfügung, die auch antiproliferative Aktivität in Tests mit menschlichen Tumorzelllinien gezeigt haben. Diese Verbindungen befriedigen typischerweise die Formel worin A Sauerstoff oder Schwefel ist, der

an den Ring durch eine Einfach- oder eine Doppelbindung gebunden ist, Y und Z konjugierte Ringe sind, der Y-Ring wenigstens ein Kohlenstoffatom mit einem Substituenten  $R_1$  aufweist, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Alkoxy, Amino, Acyl, aliphatischen Substituenten, insbesondere Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Substituenten, und noch genauer niederaliphatischen Substituenten, Cyano, Nitro, Carboxyl, Halogen, Wasserstoff, Hydroxyl und Imino besteht,  $R_2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, Benzyl, Niederalkyl und Niederalkylester besteht, der Z-Ring einen Substituenten  $R_3$  aufweist, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, niederaliphatischen Substituenten, insbesondere Niederalkyl-Substituenten, oder cyclischem Alkyl besteht. „Nieder“, wie hierin verwendet, bezeichnet typischerweise Verbindungen oder Substituenten mit 10 oder weniger Kohlenstoffatomen in einer Kette und schließt alle Positionsisomere-, geometrischen Isomere und Stereoisomere solcher Substituenten oder Verbindungen ein. Überdies schließt, wenn  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff sind, und der Z-Ring einen fünfgliedrigen Ring umfaßt, der an einen sechsgliedrigen Ring anelliert ist, der sechsgliedrige Ring einen anderen Substituenten als Brom ein. A ist am typischsten eine Doppelbindung und bei der Mehrzahl von Verbindungen, die bisher hergestellt sind, ist A mit einer Doppelbindung an Sauerstoff gebunden.

**[0011]** Die meisten Verbindungen der vorliegenden Erfindung erfüllen weiter die Formel



worin A Sauerstoff oder Schwefel ist, der an den Ring durch eine Einfach- oder Doppelbindung gekoppelt ist,  $R_2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, Aryl, niederaliphatischen Substituenten, insbesondere Alkyl und Niederalkylester, besteht,  $R_4$ - $R_7$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus Alkoxy, Amino, Acyl, aliphatischen Substituenten, insbesondere Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Substituenten, aliphatischen Alkoholen, insbesondere Alkylalkoholen, aliphatischen Nitrilen, insbesondere Alkylnitrilen, Cyano, Nitro, Carboxyl, Halogen, Wasserstoff, Hydroxyl, Imino und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen besteht,  $R_8$ - $R_{11}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus aliphatischen Substituenten, insbesondere Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Substituenten, insbesondere niederaliphatischen Substituenten, aliphatischen Alkoholen, insbesondere Alkylalkoholen, Alkoxy, Acyl, Cyano, Nitro, Epoxy, Haloalkyl, Halogen, Wasserstoff und Hydroxyl besteht, und  $R_{12}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus aliphatischen Gruppen, insbesondere Niederalkylgruppen, aliphatischen Alkoholen, insbesondere Alkylalkoholen, Carbonsäuren und Wasserstoff besteht. Besondere Beispiele für Verbindungen, die diese Formeln erfüllen, haben:  $R_2$  ausgewählt aus der Gruppe, die aus H,  $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$  und  $-\text{CH}_2\text{Ph}$  besteht, vorzugsweise Wasserstoff;  $R_4$ - $R_7$  unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, die aus Alkoxy, Amino, Acyl, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cyano, Nitro, Carboxyl, Halogen, Wasserstoff, Hydroxyl und Imino, niederaliphatischen Alkoholen, niederaliphatischen Nitrilen und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen, Cyanogruppen und Nitrogruppen besteht, insbesondere  $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{Br}$  und  $-\text{OCH}_3$ ;  $R_8$ - $R_{11}$  unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, die aus Alkoholen, Alkoxy, Acyl, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cyano, Nitro, Epoxy, Haloalkyl, Halogen, Wasserstoff, Hydroxyl und Niederalkyl besteht, insbesondere  $-\text{H}$ , Halogenen,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHOCH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOCH}_2$ ,  $-\text{CF}_3$  und  $-\text{OCH}_3$ ; und  $R_{12}$  ausgewählt aus der Gruppe, die aus Alkoholen, Carbonsäuren, Wasserstoff und Niederalkylgruppen besteht, insbesondere  $-\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_3$  und  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

**[0012]** Die vorliegende Erfindung stellt auch Zusammensetzungen zur Verfügung, die wirksame Mengen einer Verbindung, oder von Verbindungen, die die obigen Formeln befriedigen, umfassen. Solche Zusammensetzungen können weiter inerte Trägerstoffe, Vehikel, Diagnostika, Bindemittel für Direktverpressung, Puffer, Stabilisatoren, Füllstoffe, Desintegrationsmittel, Geschmacksstoffe, Farbstoffe, Gleitmittel, andere aktive Inhaltsstoffe, andere herkömmlicherweise bei der Formulierung von pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendete Materialien und Mischungen derselben umfassen.

**[0013]** Ein Verfahren zum Hemmen der Proliferation lebender Zellen in einem Patienten, wie etwa hyperproliferativer Zellen und/oder neoplastischer Zellen, oder zur Behandlung eines Neoplasmas in einem Patienten ist ebenfalls bereitgestellt. Das Verfahren umfaßt zunächst das Bereitstellen einer Verbindung oder von Verbindungen oder einer Zusammensetzung, die die Verbindung oder Verbindungen umfaßt, wie oben beschrieben. Eine wirksame Menge der Verbindung(en) oder Zusammensetzung(en) wird dann einem Patienten verabreicht, um die Proliferation lebender Zellen zu hemmen. Verabreichung der Verbindung(en) oder Zusam-

mensetzung(en) umfaßt im allgemeinen topische, orale, intramuskuläre, intranasale, subkutane, intraperitoneale, intraläsionale oder intravenöse Verabreichung. Die gegenwärtig bevorzugte Verabreichungsmethode ist intravenös. Die wirksame Menge sollte so hoch sein, wie der Patient tolerieren kann, liegt aber typischerweise von etwa 0,1 g bis etwa 3,0 g einer Verbindung und von etwa 30 mg/kg Patient/Dosis bis etwa 400 mg/kg Patient/Dosis, vorzugsweise von etwa 30 mg/kg Patient/Dosis bis etwa 50 mg/kg Patient/Dosis.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0014] [Fig. 1](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 9-Brom-7,12-dihydro-2,3-dimethoxyindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0015] [Fig. 2](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 7,12-Dihydro-2,3-dimethoxy-9-trifluormethylindolo[3,2-d][1]benzazepin-6-(5H)-on erhalten wurden.

[0016] [Fig. 3](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 9-Brom-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0017] [Fig. 4](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 7,12-Dihydro-9-trifluormethylindolo[3,2-d][1]benzazepin-6-(5H)-on erhalten wurden.

[0018] [Fig. 5](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 9-Chlor-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0019] [Fig. 6](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 8-Brom-6,11-dihydrothieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on erhalten wurden.

[0020] [Fig. 7](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 9-Methoxy-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0021] [Fig. 8](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 9-Brom-7,12-dihydroindolo-[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-thion erhalten wurden.

[0022] [Fig. 9](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 9-Brom-7,12-dihydro-12-(2-hydroxyethyl)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0023] [Fig. 10](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 9-Methylthio-7,12-dihydroindolo-[3;2-d][1]benzazepin erhalten wurden.

[0024] [Fig. 11](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 2,3-Dimethoxy-9-nitro-7,12-dihydroindolo-[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0025] [Fig. 12](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 9-Cyano-7,12-dihydroindolo-[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0026] [Fig. 13](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 2,3-Dimethoxy-9-cyano-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0027] [Fig. 14](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 9-Nitro-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0028] [Fig. 15](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-propionitril erhalten wurden.

[0029] [Fig. 16](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 2-Brom-9-nitro-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0030] [Fig. 17](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-acrylnitril erhalten

wurden.

[0031] [Fig. 18](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 2-(3-Hydroxy-1-propinyl)-9-trifluormethyl-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0032] [Fig. 19](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 2-Iod-9-brom-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0033] [Fig. 20](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 2-(3-Oxo-1-butenyl)-9-trifluormethyl-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0034] [Fig. 21](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 8-Chlor-6,11-dihydrothieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on erhalten wurden.

[0035] [Fig. 22](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 9-Iod-9-trifluormethyl-7,12-dihydroindolo-[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0036] [Fig. 23](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 7,12-Dihydropyridio[3',2':4,5]pyrrolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0037] [Fig. 24](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 11-Methyl-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0038] [Fig. 25](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 2-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-ethinyl]-9-trifluormethyl-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0039] [Fig. 26](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 2-Cyano-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0040] [Fig. 27](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 2-Iod-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0041] [Fig. 28](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 11-Ethyl-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on erhalten wurden.

[0042] [Fig. 29](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 8-Methyl-6,11-dihydrothieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on erhalten wurden.

[0043] [Fig. 30](#) stellt Durchschnittsgraphen von Daten bereit, die durch in-vitro-Screens menschlicher Tumorzelllinien für 3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-acrylsäuremethylester erhalten wurden.

[0044] [Fig. 31](#) stellt Diagramme bereit, die in-vitro-Tests über den Zeitverlauf für 9-Nitro-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on veranschaulichen.

[0045] [Fig. 32](#) stellt Diagramme bereit, die in vitro-Tests über den Zeitverlauf für 9-Nitro-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on veranschaulichen.

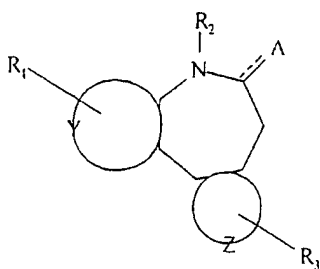
#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

[0046] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind spezifische cdk-Inhibitoren und haben signifikante biologische Aktivität in Tests mit menschlichen Tumorzelllinien. Die folgenden Absätze beschreiben, wie die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, pharmazeutischen Zusammensetzungen, die solche Verbindungen umfassen und Verfahren zur Verabreichung solcher Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen der Zellproliferation und/oder abnormen Proteinphosphorylierung und/oder infektiöse Erkrankung, wie etwa Krebs, Atherosklerose, Alzheimer-Krankheit und Malaria, hergestellt, bzw. durchgeführt werden können.

## I. VERBINDUNGEN

## A. Allgemeine Molekülformel

**[0047]** Verbindungen der vorliegenden Erfindung befriedigen im allgemeinen Formel I unten.



Formel I

**[0048]** Unter Bezugnahme auf Formel 1 ist A ein Sauerstoff oder Schwefel, der an den B-Ring durch eine Einfach- oder Doppelbindung, typischerweise eine Doppelbindung, gekoppelt ist. Wenn A eine Einfachbindung ist, dann schließt sie auch ein daran gebundenes Wasserstoff oder eine daran gebundene neraliphatische Gruppe, insbesondere eine Niederalkylgruppe, ein. Y und Z sind konjugierte Ringe oder konjugierte heterocyclische Ringe und sind im allgemeinen unabhängig 5- oder 6-gliedrige Ringe. „Konjugiert“ bedeutet, daß die Ringe wenigstens eine Doppelbindung einschließen, die durch eine Einfachbindung von einer Doppelbindung oder einem Heteroatom mit einem einsamen Elektronenpaar getrennt ist, wie etwa O, S oder N, oder zwei oder mehr Doppelbindungen, die durch Einfachbindungen getrennt sind. Sofern nicht anders angegeben, schließen die Begriffe „Ring“ und „Ringe“ Ringe ein, bei denen ausschließlich Kohlenstoffatome die Ringstruktur bilden, sowie Ringe, die Heteroatome einschließen, d.h. Heterocyclen, die die Ringstruktur bilden. Arbeitsbeispiele für Verbindungen, die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt sind, haben Benzolringe oder Thiophene als den Y-Ring eingeschlossen, und der Z-Ring hat Pyrrolidine und Pyridine eingeschlossen.

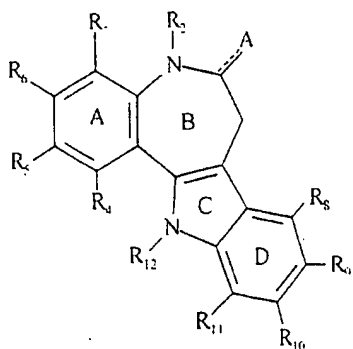
**[0049]** Y und Z können auch anellierte Ringsysteme umfassen. Wie zum Beispiel unten detaillierter beschrieben, hat ein Beispiel einer Klasse von Verbindungen, die Formel I befriedigen, einen Z-Ring, der einen fünf-gliedrigen Ring umfaßt, der an einen sechsgliedrigen Ring anelliert ist. Zusätzliche Beispiele für Ringstrukturen sind unten in Tabelle 1 angegeben.

**[0050]** Y und Z können auch andere Substituenten als daran gekoppelten Wasserstoff einschließen. Beispiele für Verbindungen, die Formel 1 befriedigen, schließen einen Y-Ring ein, der wenigstens ein Kohlenstoffatom mit einem daran gekoppelten Substituenten  $R_1$  aufweist.  $R_1$  ist typischerweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Acyl, aliphatischen Substituenten, insbesondere Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Substituenten, Cyano, Nitro, Alkoxy (z.B. RO-), Amino (z.B.  $NR_2$ , einschließlich primärer, sekundärer und tertiärer Amine), Carboxyl ( $-CO_2H$ ), Halogen, Wasserstoff, Hydroxyl und Imino [stickstoffhaltige organische Gruppen mit einer Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung]. Besondere Verbindungen der vorliegenden Erfindung haben  $R_1$ -Gruppen eingeschlossen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus H, -OH,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-CO_2H$ , Br und  $-OCH_3$ .

**[0051]**  $R_2$  ist typischerweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Aryl, neraliphatisch, insbesondere Niederalkyl, Alkylaryl, z.B. Benzyl, und Niederalkylester. Beispiele für besondere Gruppen, die an den Amidstickstoff von Formel 1 gebunden sind, schließen H,  $-CH_2COOCH_3$ ,  $-CH_3$  und  $-CH_2Ph$  ein.

**[0052]** Verbindungen, die Formel 1 befriedigen, schließen einen Z-Ring ein, der wenigstens ein Kohlenstoffatom mit einem daran gekoppelten Substituenten  $R_3$  aufweist.  $R_3$  ist im allgemeinen ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Niederalkyl oder cyclischem Alkyl, z.B. Cyclohexyl. Überdies schließt, wenn  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff sind und der Z-Ring einen fünf-gliedrigen Ring umfaßt, der an einen sechsgliedrigen Ring anelliert ist, der sechsgliedrige Ring einen anderen Substituenten als Brom ein.

**[0053]** Obgleich Formel 1 für Verbindungen der vorliegenden Erfindung generisch ist, befriedigen die meisten Verbindungen der Erfindung weiter Formel 2.



Formel 2

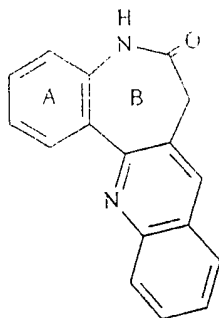
**[0054]** Unter Bezugnahme auf Formel 2 ist A Sauerstoff oder Schwefel, der an den B-Ring durch eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung, im allgemeinen eine Doppelbindung, gekoppelt ist.  $R_2$  ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff Acyl, aliphatischen Substituenten, insbesondere Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Substituenten, noch bevorzugter Niederalkyl-Substituenten, Cyano, Nitro, Aryl und Niederalkyles-ter, vorzugsweise Wasserstoff.  $R_4$ - $R_7$  sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkoxy, Amino, Carboxyl, Halogen, Wasserstoff, Hydroxyl, Imino, aliphatischen Alkoholen, insbesondere Niederalkyl-alkoholen, aliphatischen Nitrilen, insbesondere niederaliphatischen Nitrilen, und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen. Besondere Beispiele für  $R_4$ - $R_7$  schließen, ohne Beschränkung, -H, -OH, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, Cyanoethyl, 3-Hydroxy-1-propinyl, 3-Oxo-1-butenyl, 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-ethinyl, Halogene, insbesondere -Br, und -OCH<sub>2</sub> ein.  $R_8$ - $R_{11}$  sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus aliphatischen Alkoholen, insbesondere Niederalkylalkoholen, Alkoxiden, Acyl-Substituenten, aliphatischen Substituenten, insbesondere Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyl-Substituenten, noch bevorzugter Niederalkyl-Substituenten, Cyano, Nitro, Epoxi- den, -ungesättigten Carbonyl-tragenden Gruppen, Ethern, haloaliphatischen Substituenten, wie etwa Haloalkyl (z.B. Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl), Halogen, Wasserstoff und Hydroxyl. Besondere Beispiele für  $R_8$ - $R_{11}$  schließen, ohne Beschränkung, -H, -CN, Br, Cl und F, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub> (Propylenoxid), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub> (Butylenoxid), -CF<sub>3</sub> und -OCH<sub>3</sub> ein.

**[0055]**  $R_{12}$  ist im allgemeinen ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus niederaliphatisch, insbesondere Niederalkyl, niederaliphatischen Alkoholen, insbesondere Niederalkylalkoholen, Carbonsäuren und Wasser- stoff. Besondere Beispiele für  $R_{12}$  schließen, ohne Beschränkung, -H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>3</sub> und -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ein.

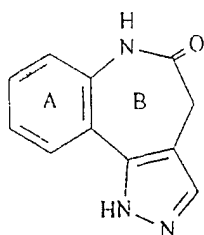
**[0056]** Beispiele für Verbindungen, die beide Formeln 1 und 2 befriedigen, können, ohne Beschränkung, aus- gewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus 7,12-Dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzaze- pin-6(5H)-on, 9-Chlor-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 11-Chlor-7,12-dihydro-indo- lo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 10-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 8-Brom-6,11-di- hydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-4-methoxy-indolo[3,2-d][1]benzaze- pin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-4-hydroxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-4-metho- xy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2,3-dimethoxy-indolo[3,2-d][1]benzaze- pin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2,3-dihydroxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-2,3-di- methoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-9-trifluormethyl-indolo[3,2-d][1]benzaze- pin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-2,3-dimethoxy-9-trifluormethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Brom-7,12-dihydro-9-trifluormethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-indo- lo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-thion, 9-Brom-5,12-bis-(t-butyloxycarbonyl)-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benza- zepin-6(5H)-on, 9-Brom-12-(t-butyloxycarbonyl)-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-5,7-bis-(t-butyloxycarbonyl)-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-5,7,12-tri-(t-butyloxycarbonyl)-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihy- dro-5-methyloxycarbonylmethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-12-methyloxycar- bonylmethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-12-(2-hydroxyethyl)-indo- lo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2,9-Dibrom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 8,10-Di- chlor-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzaze- pin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-5-methyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 5-Benzyl-9-brom-7,12-di- hydro-5-methyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-12-methyl-indolo[3,2-d][1]benza- zepin-6(5H)-on, 9-Brom-12-ethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihy-

dro-12-(2-propenyl)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-9-methyl-indolo-[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-9-methoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Fluor-7,12-dihydro-12-(2-propenyl)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 11-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2-(methyliminoamin)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2-(carbonsäure)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-10-hydroxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-11-hydroxymethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-4-hydroxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on und 7,12-Dihydro-2,3-dihydroxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2,3-Dimethoxy-9-nitro-7,12-dihydro-indolo-[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2,3-Dimethoxy-9-cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Nitro-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Brom-9-nitro-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-(3-Hydroxy-1-propinyl)-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Iod-9-brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-(3-Oxo-1-butenyl)-9-trifluormethyl-7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Iod-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 11-Methyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-ethinyl]-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Iod-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 11-Ethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 8-Brom-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 8-Chlor-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 8-Methyl-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-propionitril, 3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-acrylnitril, 3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-acrylsäuremethylester.

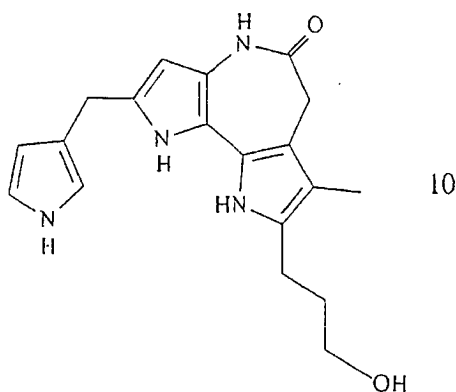
**[0057]** Zusätzliche Beispiele für Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind unten in den Formeln 3-5 angegeben.



Formel 3



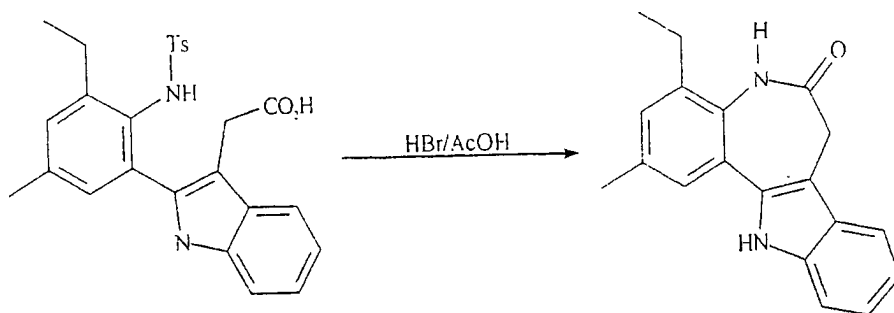
Formel 4



Formel 5

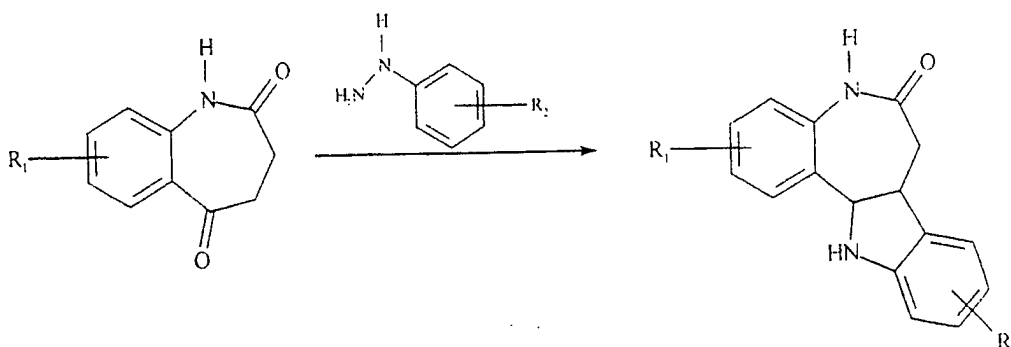
## B. Synthese von Verbindungen

**[0058]** Es gibt mehrere Syntheseansätze für das grundlegende Ringsystem von Formel 1. Das erste bekannte Beispiel für 7,12-Dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, das beschrieben wurde, war das unten in Schema 1 dargestellte Lactam, das als ein Zwischenprodukt in einer Sequenz hin zu den Iboogaalkaloid-Selen-Dehydrierungsprodukten synthetisiert wurde. Dieses Lactam wurde über ein elfstufiges Verfahren erhalten, wobei die letzte Stufe das Schließen des Lactamringes war, initiiert durch Abspaltung der Tosyl-Schutzgruppe im Lactam-Vorläufer, dargestellt in Schema 1.



Schema 1

**[0059]** Ein Verfahren zum Synthetisieren von 7,12-Dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-onen wurde von Kunick berichtet, wie unten in Schema 2 dargestellt.

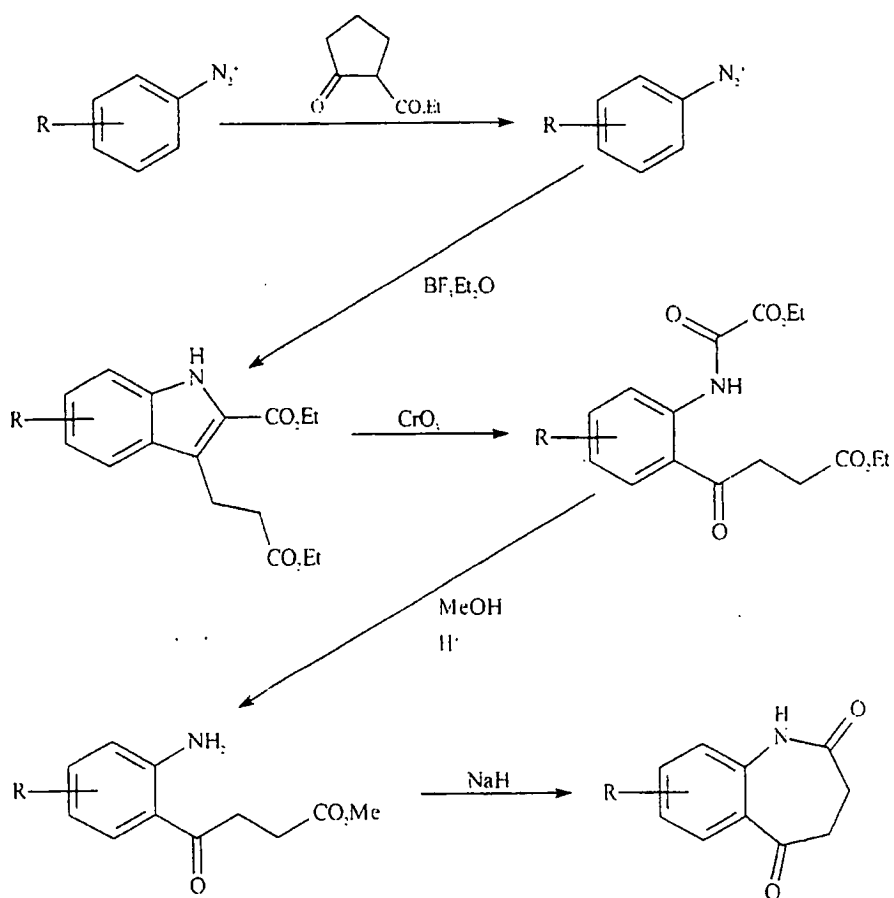


Schema 2

**[0060]** Kunicks Verfahren schließt eine Fischer-Indolisierung ein. Eine analoge Synthese wurde kurz danach von der Gruppe von A.E. Kozikowski veröffentlicht, die das unsubstituierte Lactam als einen möglichen Liganden des mitochondrialen DBI(Diazepam-Bindungsinhibitor)-Rezeptorkomplexes herstellte.

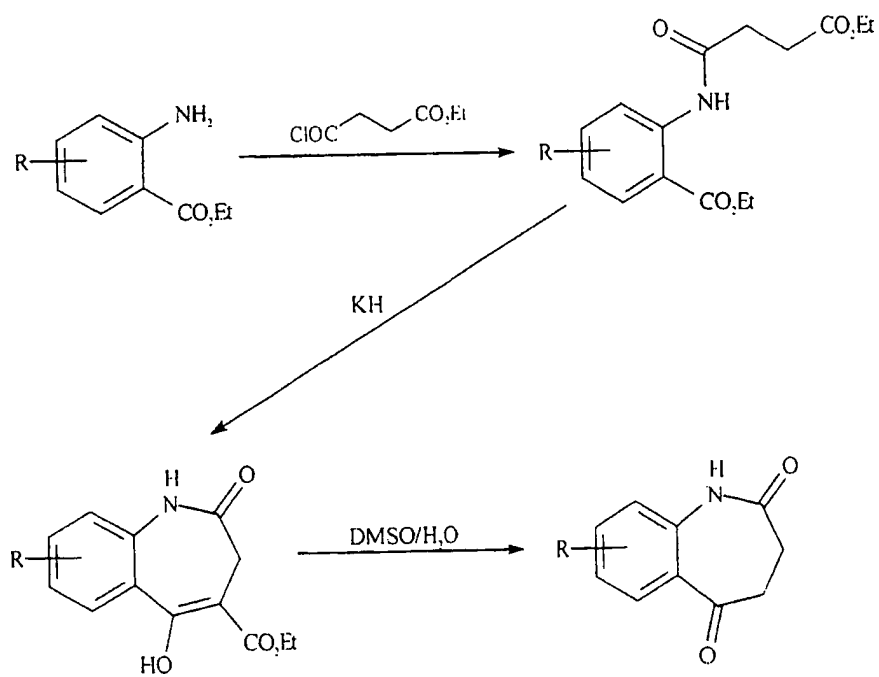
**[0061]** Die anellierte Azeponone sind Schlüsselzwischenprodukte in der Synthese von [b,d]-anellierten Azeponone. Mehrere Strategien zu diesen Strukturen sind berichtet worden. Ein allgemeiner Weg zu [1]Benzazepin-2,5(3H,4H)-dionen wurde von Witte und Boekelheide beschrieben [J. Witte und V. Boekelheide, „Stereo-

selective Syntheses of Isoquinuclidones", J. Org. Chem., 32:2849-2853 (1972), der hierin durch Bezugnahme miteinbezogen ist], der unten als Schema 3 veranschaulicht ist.



Schema 3

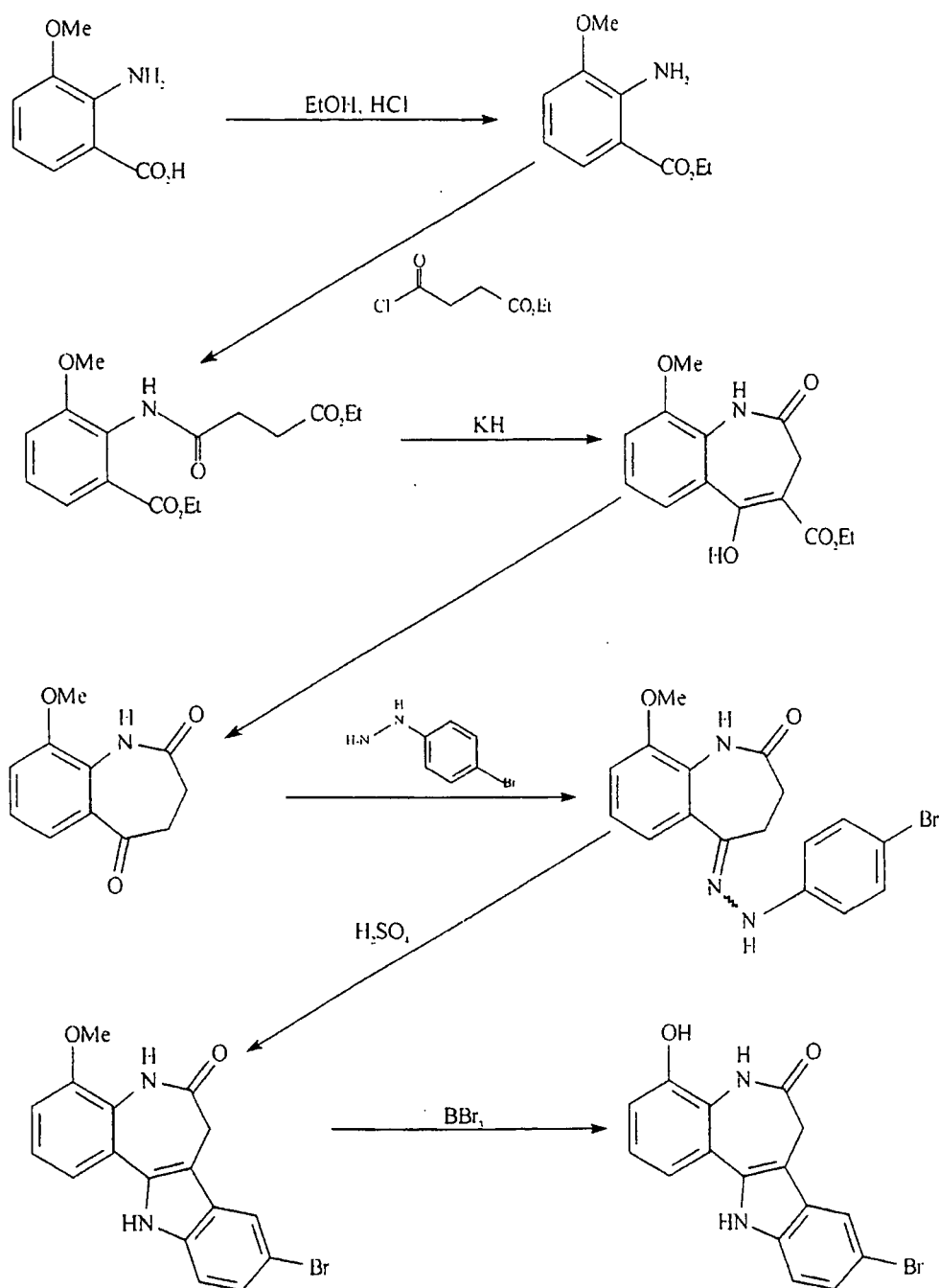
**[0062]** Kunick hat über eine alternative allgemeine Strategie mit weniger Stufen und guten Gesamtausbeuten berichtet.



Schema 4

**[0063]** Auf der Grundlage des Ringsystems von Formel 2 kann die Synthese von Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung mit den folgenden Strategien erreicht werden:

- Einführung von Substituenten in Ring A und Bildung heterocyclischer Ringe. Substituenten können an Position 2 über elektrophile aromatische Substitution in mehreren Stufen im Syntheseweg gekoppelt werden. Halogene und Nitrosubstituenten können zum Beispiel eingeführt werden. Weitere Substituenten können durch den nukleophilen Austausch des Halogens oder über Diazonium-Zwischenprodukte, abgeleitet von der Nitroverbindung, eingeführt werden. Kohlenstoffketten können an der 2-Position durch Palladium-katalysierte Reaktionen unter Verwendung von Halogen-substituierten Derivaten eingeführt werden. Für Verbindungen mit einem oder mehreren Substituenten in den Positionen 1, 3 und/oder 4 oder einem Heteroatom in Ring A beginnt der Syntheseweg mit einer geeigneten Aminosubstituierten aromatischen Carbonsäure. Ein Beispiel für diese Strategie ist unten als Schema 5 angegeben.



Schema 5

- Modifikationen an den Positionen 5 und 6. Eine Stickstoffsubstitution an Position 5 wird erreicht durch Reaktion mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base. Der Sauerstoff kann durch Reaktion mit Phosphorsulfid durch Schwefel ausgetauscht werden. Dieses Thiolactam dient als Ausgangsmaterial für Verbindungen, die an der 5,6-Stelle anelliert sind, oder die Synthese von Methylthioimidaten durch Reaktion mit

Iodmethan.

- Einführen von Substituenten in den D-Ring. Substituenten, die für die Position 9 oder 11 gedacht sind, oder geeignete Vorläufergruppen, werden im Phenylhydrazin eingeführt (Schema 2). Substitutionen an Position 10 werden über elektrophile aromatische Substitution eingeführt. Halogen-Substituenten, z.B. der Brom-Substituent an der 9-, 10- oder 11-Position, kann gegen andere Substituenten, z.B. die Cyanogruppe, über eine Rosenmund-von Braun-Reaktion ausgetauscht werden. Der Brom-Substituent dient überdies als ein Reaktionszentrum für Palladium-katalysierte Kopplungsreaktionen, z.B. Heck-Reaktionen. Methyl-Substituenten an den Positionen 9 und 11 können zu Carboxylgruppen oxidiert werden, die mit gut bekannten Methoden in andere funktionelle Gruppen umgewandelt werden können, z.B. Alkohole, Ester, Ketone, Aldehyde, etc..
- Einführung von Substituenten in Position 12. Der Stickstoff in Position 12 kann selektiv mit Alkylhalogeniden unter Verwendung geeigneter Basen alkyliert werden. Aminoalkylketten können durch eine Mannich-Reaktion in die Position 12 gebracht werden.
- Ersatz anderer Ringsysteme durch den Indol-Teil C, D. Das Aryl-(CO)-CH<sub>2</sub>-Motiv des Zwischenproduktes, das in den Schemata oben dargestellt ist, liefert die strukturelle Grundlage für die Anellierung verschiedener heterocyclischer Ringsysteme. Die folgenden Heterocyclen sind zum Beispiel an dieser Stelle unter Nutzung der Elektrophilie der Keto-Funktion und der C,H-Acidität der CH<sub>2</sub>-Gruppe in der vicinalen Position anelliert worden: Pyrazole, Primidine, Pyrane, Pyridine, Chinoline und Chinoxaline. Alternativ kann die Lactam-Ringschluß-Strategie für die Herstellung der Derivate verwendet werden, indem ein anderes System durch das C,D-System ersetzt wird.

**[0064]** Zusätzliche Informationen, die allgemeine Syntheseansätze betreffen, sind unten in den Beispielen 1-5 angegeben. Synthesen bestimmter Verbindungen sind in den Beispielen 6-30 beschrieben.

## II. ZUSAMMENSETZUNGEN

**[0065]** Die hierin beschriebenen Verbindungen können zu Zusammensetzungen zur Verabreichung an Menschen und Tiere (d.h. Patienten) formuliert werden, um zum Beispiel die Proliferation lebender Zellen zu hemmen, insbesondere hyperproliferativer oder neoplastischer Zellen. Solche Zusammensetzungen schließen „wirksame Mengen“ der oben beschriebenen Verbindungen ein und können weiter inerte Trägerstoffe, Vehikel, Diagnostika, Bindemittel für Direktverpressung, Puffer, Stabilisatoren, Füllstoffe, Desintegrationsmittel, Geschmacksstoffe, Farbstoffe, Gleitmittel, andere aktive Inhaltsstoffe, andere herkömmlicherweise bei der Formulierung von pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendete Materialien und Mischungen derselben umfassen.

**[0066]** Das Verfahren der vorliegenden Erfindung umfaßt die Verabreichung „wirksamer Mengen“ einer Verbindung, einer Mischung von Verbindungen oder Zusammensetzungen, die „wirksame Mengen“ einer Verbindung oder Mischung von Verbindungen umfassen, an Menschen oder Tiere. Die Durchschnittsfachleute werden realisieren, daß eine „wirksame Menge“ variiert. Man glaubt gegenwärtig, daß „Verabreichen einer wirksamen Menge“ das Verabreichen einer Gesamtmenge Verbindung pro Behandlung von etwa 0,3 g bis etwa 3 g, vorzugsweise von 0,5 g bis etwa 1 g, einer Verbindung oder von Verbindungen oder Zusammensetzungen, die die Verbindung(en) umfassen, gemäß der vorliegenden Erfindung an Patienten umfaßt. Überdies ist es typischerweise wünschenswert, eine Dosis bereitzustellen, die für einen Patienten so groß wie möglich ist, in Abhängigkeit von der Fähigkeit des Patienten, die Verbindung oder Zusammensetzungen, die die Verbindung(en) umfassen, zu erhalten, um die Dosis zu tolerieren. Wirksame Mengen können auch in Bezug auf Mengen eines Materials pro Masseneinheit des Patienten, der die Verbindungen erhält, angegeben werden. Gegenwärtig glaubt man, daß eine solche Dosierung für die vorliegende Erfindung von etwa 30 mg/kg Patient/Dosis bis etwa 400 mg/kg Patient/Dosis liegen sollte.

**[0067]** Tests, die unter Verwendung von nahezu sechzig unterschiedlichen Krebszelllinien (siehe Beispiele unten) durchgeführt wurden, zeigen, daß das zytotoxische Profil der Verbindungen der vorliegenden Erfindung gewisse Ähnlichkeiten mit anderen Mitteln teilen, die als Antineoplastika nützlich sind. Somit läge es im Interesse der Fachleute zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen, solche Verbindungen zu pharmazeutisch inerten Trägerstoffen, Vehikeln, etc. hinzuzugeben, die geeignet sind für Verabreichung an einen Patienten, in einer Art und Weise, die ähnlich ist zu derjenigen, die zur Herstellung solcher Formulierungen bekannter Antineoplastika verwendet wird. Verbindungen der vorliegenden Erfindung können Patienten unter Verwendung von Dosierungsprotokollen verabreicht werden, die im wesentlichen ähnlich sind zu Protokollen, die mit anderen Antineoplastika verwendet werden.

**[0068]** Die Verbindungen oder Zusammensetzungen können durch eine Reihe von Methoden verabreicht

werden, einschließlich, aber nicht beschränkt hierauf, topisch, oral, intramuskulär, intranasal, subkutan, intraperitoneal, intraläsional oder intravenös. Gegenwärtig glaubt man, daß orale intravenöse Verabreichung die bevorzugten Methoden zur Verabreichung der Verbindungen und Zusammensetzungen sind.

### III. BIOLOGISCHE ERGEBNISSE

**[0069]** Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind verschiedenen biologischen Analysen unterzogen worden, um ihre biologische Aktivität zu bestimmen. Die biologischen Analysen schließen Tests zu cdk-Hemmung und das Arzneistoff-Screeningverfahren ein, das vom National Cancer Institute für das Screening von Arzneistoffen mit möglicher Nützlichkeit gegen Krebs eingesetzt wird.

#### A. Enzymhemmungstests

**[0070]** Die Enzymhemmungsaktivität von Verbindungen der vorliegenden Erfindung ist von Dr. Larent Meijer vom CNRS, Roscoff, Frankreich, unter Verwendung seines cdk-Hemmungstests getestet worden. Der Test ist beschrieben durch V. Rialets und L. Meijers „A Screening Test for Antimitotic Compounds Using the Universal M Phase-specific Protein Kinase, p34<sup>cdc2</sup>/Cyclin b<sup>cdc13</sup>. Affinity-Immobilized on p13suc1-Coated Microtitration Plates", *Anticancer Res.*, 11(4):1581-90 (1991), der hierin durch Bezugnahme miteinbezogen ist. Die Ergebnisse dieser Tests sind unten in Tabelle 1 angegeben. Wo nur Substitutionen in Tabelle 1 angegeben sind, beziehen sich solche Substitutionen auf Substituenten auf der Kernverbindung 7,12-Dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on (oder -thion). Ansonsten sind die vollständigen IUPAC-Namen angegeben. Die folgenden IC<sub>50</sub>-Werte bekannter Verbindungen sind für Vergleichszwecke angegeben: Flavopiridol = 0,4 µM; Olomoucine = 7,0 µM; Roscovitine = 4,2 µM; CVT-313 = 4,2 µM; und Butyrolacton I = 0,6 µM.

Substitution	IC <sub>50</sub> (µM) cdc2/Cyclin B	Cdk5
9-Cyano	0,024	0,044
2,3-Dimethoxy, 9-Nitro	0,024	
9-Nitro	0,035	
2,3-Dimethoxy, 9-Cyano	0,044	
3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-propionitril	0,047	
2-Br, 9-Nitro	0,053	
2,3-Dimethoxy-9-Br	0,200	0,500
2-Br, 9-Trifluormethyl	0,240	
3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-acrylnitril	0,270	
2,3-Dimethoxy, 9-Trifluormethyl	0,280	0,430
2-Br, 9-Br	0,300	10,100
2-(3-Hydroxy-1-propinyl), 9-Trifluormethyl	0,300	
2-I, 9-Br	0,320	
2-(3-Oxo-1-butenyl), 9-Trifluormethyl	0,320	

Substitution	IC <sub>50</sub> (µM) cdc2/Cyclin B	Cdk5
9-Br	0,400	0,850
9-Trifluormethyl	0,400	0,600
8-Trifluormethyl-6,11-dihydrothieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on	0,500	
8-Brom-6,11-dihydrothieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on	0,600	
2-I, 9-Trifluormethyl	0,700	
9-OCH <sub>3</sub>	0,900	2,100
10-Br	1,300	2,700
11-Br	1,300	1,400
11-Cl	1,400	2,900
12-CH <sub>2</sub> COOMe	1,400	
9-F	1,600	1,300
9-CH <sub>3</sub>	2,000	6,300
7,12-Dihydro-pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on	2,200	
6 = S, 9-Br	2,300	8,000
8,10-Dichlor	2,500	
12-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	3,000	
2,3-Dihydroxy, 9-Br	3,000	8,000
11-Methyl	3,000	
2-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)ethinyl], 9-Trifluormethyl	3,200	
2-Br	3,300	5,000
2-Cyano	3,300	
2-I	3,700	
11-Ethyl	3,800	
8-Methyl-6,11-dihydrothieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on	4,000	
2,3-Dimethoxy	4,300	5,400
3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]-benzazepin-2-yl)-acrylsäuremethylester	4,300	
12-CH <sub>3</sub> , 9-Br	6,200	
5-CH <sub>2</sub> COOMe, 9-Br	6,400	5,300
Keine	7,000	10,100
5-CH <sub>3</sub> , 9-Br	20,000	130,000
12-Ethyl, 9-Br	23,000	
5-CH <sub>2</sub> -Ph	35,000	270,000

Substitution	IC <sub>50</sub> (µM) cdc2/Cyclin B	Cdk5
4-OH, 9-Br	40,000	1000,000
6-Thiomethyl, 9-Br	43,000	160,000

TABELLE 1

**[0071]** Tabelle 1 zeigt deutlich, daß Verbindungen, die als repräsentativ für die vorliegende Erfindung angegeben sind, potente Inhibitoren von cdc2/Cyclin B sind. Verbindungen der vorliegenden Erfindung besitzen typischerweise IC<sub>50</sub>s von weniger als etwa 50 µM, vorzugsweise weniger als etwa 10 µM, noch bevorzugter weniger als 5 µM, und besonders bevorzugte Bedingungen haben IC<sub>50</sub>s von weniger als etwa 1 µM. Die ersten 12 Verbindungen, die in Tabelle 1 aufgelistet sind, haben IC<sub>50</sub>s, die niedriger sind als die meisten bekannten Verbindungen und im Bereich von etwa 0,3 µM oder weniger liegen. Die 9-Cyano-Verbindung ist gegenwärtig die beste bekannte Verbindung im Hinblick auf ihre inhibitorischen Effekte für cdc2/Cyclin B.

**[0072]** Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die IC<sub>50</sub>s von weniger als etwa 10 µM besitzen, können ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus 9-Cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2,3-dimethoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Brom-7,12-dihydro-9-trifluormethyl-indolo-[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-2,3-dimethoxy-9-trifluormethyl-indolo-[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2,9-Dibrom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-9-trifluormethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Chlor-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 8-Brom-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 7,12-Dihydro-9-methoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepino-6(5H)-on, 10-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 11-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 11-Chlor-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Fluor-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Methyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-thion, 8,10-Dichlor-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-12-(2-hydroxyethyl)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2,3-dihydroxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-2,3-dimethoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-12-methyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-5-methyloxycarbonylmethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1]benzazepin-6(5H)-on, 11-Methyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-ethinyl]-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Iod-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 11-Ethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 8-Methyl-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 2-CH=CH-COOCH<sub>3</sub>-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Nitro-7,12-dihydro-2,3-dimethoxy-indolo [3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, -Nitro-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, -Cyano-7,12-dihydro-2,3-dimethoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Trifluormethyl-7,12-dihydro-2-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Brom-9-nitro-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Cyano-7,12-dihydro-2,3-dimethoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Trifluormethyl-7,12-dihydro-2-CH=CH-CN-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Trifluormethyl-7,12-dihydro-2-(3-hydroxy-1-propinyl)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Iod-9-brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Trifluormethyl-7,12-dihydro-2-(3-oxo-1-butenyl)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 8-Brom-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 8-Chlor-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 2-Iod-9-Trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-OCH<sub>3</sub>-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 12-CH<sub>2</sub>COOMe-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on und 6=S-9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.

**[0073]** Besonders bevorzugte Verbindungen für cdk-Hemmung haben IC<sub>50</sub>s von weniger als etwa 1 µM. Diese Verbindungen schließen 9-Cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2,3-dimethoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Brom-7,12-dihydro-9-trifluormethyl-indolo-[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-2,3-dimethoxy-9-trifluormethyl-indolo-[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2,9-Dibrom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-9-trifluormethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Chlor-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 8-Brom-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 7,12-Dihydro-9-methoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepino-6(5H)-on, (grüne Verbindungen brauchen IUPAC-Namen) 2,3-Dimethoxy-9-nitro-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2,3-Dimethoxy-9-cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Brom-9-nitro-7,12-dihydro-indolo-[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-CH=CH-CN-9-Trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo-[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-(3-Hydroxy-1-propinyl)-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo [3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Iod-9-brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-(2-Oxo-1-butenyl)-9-trifluormethyl-7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 8-Chlor-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 2-Iod-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Nitro-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2,3-dimethoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 8-Brom-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on und 9-OCH<sub>3</sub>-7,12-dihydro-indo-

lo[3,2-d[1]benzazepin-6(5H)-on ein.

#### B. In-vitro-Test menschlicher Tumorzelllinien

**[0074]** Das Screeningverfahren mit menschlichen Tumorzelllinien verwendet ein mannigfaltiges, erkrankungsorientiertes Panel, das aus ungefähr 60 unterschiedlichen menschlichen Tumorzelllinien besteht, die in erkrankungsspezifische Unterpanels organisiert sind. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden über einen Bereich von Konzentrationen auf zytotoxische oder wachstumshemmende Effekte gegenüber Zelllinien, die im Panel enthalten sind, getestet. Die acht Unterpanels repräsentierten mannigfaltige Histologien (Leukämien, Melanome und Tumore der Lunge, des Enddarms, der Niere, der Brust, des Eierstocks und des Gehirns).

**[0075]** Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden über einen Zeitraum von mehreren Tagen getestet. Während dieses Zeitraums waren die Zellen kontinuierlich verschiedenen Konzentrationen der getesteten Verbindungen ausgesetzt. Die Tests erzeugten individuelle Dosisreaktionen, eine für jede Zelllinie (d.h. eine für jedes Beispiel), und die Daten sind in Dosis-Reaktions-Kurven offenbart. Die aus diesen Dosis-Reaktions-Kurven erhaltenen Daten sind unter Verwendung eines Durchschnittsgraphformats zusammengefaßt, das durch die [Fig. 1-Fig. 30](#) veranschaulicht ist.

**[0076]** Um Daten für das Durchschnittsgraphformat zu erzeugen, wurde eine Verbindungskonzentration, die eine Zielniveaureaktion erzeugte, für jede Zelllinie berechnet. Drei unterschiedliche Reaktionsparameter wurden bewertet. Der erste Reaktionsparameter war die Wachstumshemmung („GI<sub>50</sub>“). GI<sub>50</sub> ist die Konzentration von Verbindungen, hergestellt gemäß der vorliegenden Erfindung, die zu einer offensichtlichen 50% Abnahme der Anzahl von Tumorzellen relativ zu Kontroll-Tumorzellen (die nicht den Verbindungen der vorliegenden Erfindung ausgesetzt waren) am Ende der Inkubationsperiode führt.

**[0077]** Der zweite Reaktionsparameter war die gesamte Wachstumshemmung („TGI“). TGI ist die Konzentration, bei der die Anzahl von Tumorzellen, die am Ende der Inkubationsperiode zurückbleiben, im wesentlichen der Anzahl von Tumorzellen entspricht, die zu Beginn der Inkubationsperiode existieren.

**[0078]** Der dritte Reaktionsparameter war die letale Konzentration („LC<sub>50</sub>“). LC<sub>50</sub> ist die Konzentration von Verbindungen, hergestellt gemäß der vorliegenden Erfindung, die eine augenscheinliche 50% Verringerung der Anzahl von Tumorzellen relativ zur Anzahl von Tumorzellen, die zu Beginn der Inkubationsperiode vorhanden waren, bewirkte.

**[0079]** In einem typischen GI<sub>50</sub>-Durchschnittsgraph (z.B. linker Graph von [Fig. 2](#)) wurde die Position der senkrechten Referenzlinie entlang der horizontalen Konzentrationsachse durch Mittelung der negativen log<sub>10</sub>GI<sub>50</sub>-Werte für alle gegen die Verbindung getestete Zelllinien erhalten. Horizontale Balken wurden dann für die individuellen negativen log<sub>10</sub>GI<sub>50</sub>-Werte jeder Zelllinie relativ zur senkrechten Referenzlinie aufgetragen. Der GI<sub>50</sub>-Graph liefert somit einen charakteristischen Fingerabdruck für die Verbindung, der die einzelnen Zelllinien zeigt, die proportional empfindlicher als der Durchschnitt (Balken, die sich von der Referenzlinie nach rechts erstrecken) oder proportional weniger empfindlicher als der Durchschnitt (Balken, die sich von der Referenzlinie nach links erstrecken). Die Länge eines Balkens ist proportional zum Unterschied zwischen dem log<sub>10</sub>GI<sub>50</sub>-Wert, der mit der bestimmten Zelllinie erhalten wird, und dem Mittelwert (dargestellt durch die senkrechte Referenzlinie).

**[0080]** Ähnliche Durchschnittsgraphen sind in [Fig. 2](#) für die Reaktionsparameter TGI (mittlerer Graph) und LC<sub>50</sub> (rechter Graph) dargestellt.

**[0081]** [Fig. 1-Fig. 30](#) liefern Durchschnittsgraphformate für bestimmte Verbindungen, die für die vorliegende Erfindung repräsentativ sind. Diese FIGs. zeigen deutlich, daß Verbindungen, die die Formeln 1 und 2 oben befriedigen, nützlich sind zur Hemmung des Wachstums menschlicher Tumorzellen. Bestimmte Ergebnisse aus den Tests mit menschlichen Tumorzellen sind unten in Tabelle 2 zusammengefaßt.

In-vitro-Antitumoraktivität auf Zelllinien des NCI-Cancel-Cell-Screen durch Verbindungen der vorliegenden Erfindung: GI<sub>50</sub>[µM]

<b>Substitution</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SR</b>	<b>HCT-116</b>	<b>RXF-393</b>
2,3-Dimethoxy, 9-Br	7	4	2	2
2-Br, 9-Trifluormethyl	>100	>100	>100	>100
2,3-Dimethoxy, 9-Trifluormethyl	4	2	2	2
2-Br, 9-Br	>100	>100	>100	>100
9-Br (Stammverbindung)	43	4	2	5
Roscovitin	18	7	8	8
9-Trifluormethyl	72	31	4	83
8-Brom-6,11-dihydro-thien- [3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol- 5(4H)-on	>89	28	>100	>100

Substitution	Mittelwert	SR	HCT-116	RXF-393
12-CH <sub>2</sub> COOMe	66	>100	>100	>100
6 = S, 9-Br	3	-	-	2
8,10-Dichlor	>91	>100	<100	>100
12-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	21	17	16	19
2,3-Dihydroxy, 9-Br	>100	>100	>100	>100
2,3-Dimethoxy	32	52	26	19
12-CH <sub>3</sub> , 9-Br	34	3	7	18
5-CH <sub>2</sub> COOMe, 9-Br	26	19	20	9
Olomoucine	51	27	38	20
5-CH <sub>3</sub> , 9-Br	26	0,3	20	20
12-Ethyl, 9-Br	51	5	34	22
5-CH <sub>2</sub> -Ph	36	8	20	10
4-OH, 9-Br	39	-	50	27
6-Thiomethyl, 9-Br	3	0,4	2	2
12-COO-tBu, 9-Br	6	3	3	4
12-Allyl, 9-Br	65	40	>100	51
5,7-Di-COO-tBu, 9-Br	>100	>100	>100	>100
5,7,12-Tri-COO-tBu, 9-Br	37	>100	8	39
4-Methoxy, 9-Br	20	33	10	20
4-Methoxy	79	>100	>100	>100
5,12-Di-COO-C-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , 9-Br	44	14	-	87
2,3-Dimethoxy, 9-Nitro	1,2	0,20	0,30	0,76
9-Cyano	89	3	21	>100
2,3-Dimethoxy, 9-Cyano	5,4	0,43	0,48	0,89
9-Nitro	0,37	0,02	0,07	0,27
3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indol-[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-propionitril	2,2	0,05	0,79	1,9
2-Br, 9-Nitro	87	24	>100	>100
3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-acrylnitril	83	-	>100	>100
2-(3-Hydroxy-1-propinyl), 9-Trifluormethyl	14	0,33	2,8	8,1
2-I, 9-Br	55	-	>100	47
2-(3-Oxo-1-Butenyl), 9-Trifluormethyl	2,7	0,5	1,3	2,9
8-Chlor-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on	85	12	>100	>100
2-I, 9-Trifluormethyl	85	>100	>100	>100
7,12-Dihydro-pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on	>100	>100	>100	>100

Substitution	Mittelwert	SR	HCT-116	RXF-393
11-Methyl	33	11	.17	13
2-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-ethinyl], 9-Trifluormethyl	2,5	2,6	2,3	2,2
2-Cyano	96	>100	>100	>100
2-I	25	-	20	24
11-Ethyl	58	7,0	74	24
8-Methyl-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on	38	15	23	25
3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-acrylsäuremethylester	96	-	-	-

TABELLE 2

**[0082]** Tabelle 2 veranschaulicht, daß Verbindungen, die die Formeln 1 und 2 befriedigen, nicht nur potente Inhibitoren Cyclin-abhängiger Kinasen sind, sondern auch potente Inhibitoren des Wachstums menschlicher Tumorzellen sind.

**[0083]** Zusätzliche Informationen über die biologische Aktivität ist erhältlich für 9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on. Es ist zum Beispiel auch im Screening menschlicher Tumorzelllinien getestet worden und zeigte bescheidene differentielle Aktivität. Diese Verbindung hatte eine Gesamt-GI<sub>50</sub> von 43 µM und war am aktivsten in mehreren Enddarmlinien (HCT-116 und KM12), zusammen mit einer ZNS-Linie (SF-539). Die Verbindung war auch in der Lage, das Wachstum von zwei Zelllinien vollständig zu hemmen, HCT-116 und SF-539, beide bei einer Konzentration von 28 µM.

**[0084]** Exponentiell wachsende SUDHL-4-Zellen wurden 9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on für 48 Stunden ausgesetzt. Die IC<sub>50</sub> für Zellproliferation für diese Verbindung beträgt etwa 3 µM. Zellzyklusanalyse dieser Zellen zeigte eine hervorstechende G2/M-Hemmung, die konsistent ist mit Hemmung von cdk1.

**[0085]** Vorläufige Toxizitätsstudien von 9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on zeigen, daß die maximal tolerierte Einzeldosis etwa 400 mg/kg beträgt.

**[0086]** Hohlfaseranalysen sind ebenfalls unter Verwendung von 9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on durchgeführt worden. Diese Studien zeigten, daß diese Verbindung substantielle Wachstumshemmung im Hohlfasertest zeigte, d.h. 56% Hemmung bei 150 mg/kg in den i.p. implantierten Fasern, 98% Hemmung bei 150 mg/kg in den s.c. implantierten Fasern. Siehe Beispiel 31 unten für die in-vivo-Tests verwendete Verfahren. Die Daten werden angegeben als %T/C gemäß dem Protokoll von Beispiel 31 für jede der zwei Verbindungsdosen gegen jede der Zelllinien mit separaten Werten, die für die interperitonealen und subkutanen Proben berechnet sind, wobei ein Zielwert für %T/C etwa 50 oder weniger beträgt.

#### IV. BEISPIELE

**[0087]** Die folgenden Beispiele werden vorgelegt, um bestimmte besondere Merkmale der vorliegenden Erfindung zu veranschaulichen. Diese Beispiele sollten nicht so verstanden werden, daß sie die Erfindung auf die besonderen exemplifizierten Merkmale beschränken.

##### Beispiel 1

**[0088]** Dieses Beispiel beschreibt ein allgemeines Verfahren zum Synthetisieren von Verbindungen, die die allgemeine Formel 2 befriedigen. Eine Aufschlammung eines geeigneten 1H-[1]Benzazepin-2,5(3H,4H)-dions (6 mmol) in Eisessig (10 ml) wird in einen Rundkolben gegeben, der mit Ölbad, Thermometer, Rückflußkondensator und magnetischem Rührer ausgestattet ist. Nach Zugabe des geeigneten Phenylhydrazins (7 mmol) wird die Mischung unter Rühren für eine Stunde auf 70°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird

konzentrierte Schwefelsäure (0,5 ml) zugegeben, und die Mischung wird bei 70°C für angegebene Reaktionszeit gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Mischung in eine 10% wäßrige Natriumacetatlösung (50 ml) gegossen. Ein Niederschlag wird gebildet, der unter Absaugung abfiltriert und durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie gereinigt wird.

#### Beispiel 2

**[0089]** Dieses Beispiel beschreibt ein zweites allgemeines Verfahren zum Synthetisieren von Verbindungen, die die allgemeine Formel 2 befriedigen. Eine Aufschlämmung eines geeigneten 1H-[1]Benzazepin-2,5(3H,4H)-dions (1 mmol) in Eisessig (2 ml) wird in einen Rundkolben gegeben, der mit Ölbad, Thermometer, Rückflußkondensator und Magnetrührer ausgestattet ist. Eine Suspension von Natriumacetat (123 mg, 1,5 mmol) und dem geeigneten substituierten Phenylhydrazin (1,5 mmol) oder dem geeigneten Phenylhydrazin-Hydrochlorid (1,5 mmol) in Eisessig (5 ml) wird tropfenweise unter Rühren zugegeben. Nach Rühren bei 70°C für 1 Stunde wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Konzentrierte Schwefelsäure (0,1 ml) wird zugegeben, und die Mischung wird bei 70°C für 1 Stunde gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Mischung in eine 5% wäßrige Natriumacetatlösung (15 ml) gegossen. Ein Niederschlag bildet sich, der unter Absaugung abfiltriert und durch Umkristallisation aus dem gegebenen Lösemittel gereinigt wird.

#### Beispiel 3

**[0090]** Dieses Beispiel beschreibt ein drittes allgemeines Verfahren zum Synthetisieren von Verbindungen, die die allgemeine Formel 2 befriedigen. Zu einer Suspension von 1H-[1]Benzazepin-2,5(3H,4H)-dion (528 mg, 3 mmol) in Eisessig (5 ml) wird eine Suspension des geeigneten substituierten Phenylhydrazins (3,5 mmol) und Natriumacetat (287 mg, 3,5 mmol) in Eisessig tropfenweise und unter Rühren zugegeben. Die Mischung wird für 1 Stunde bei 70°C gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Konzentrierte Schwefelsäure (0,25 ml) wird zugegeben, und die Mischung wird für 1 Stunde bei 70°C gerührt. Die Mischung läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und wird dann in 5% wäßrige Natriumacetatlösung (50 ml) gegossen. Ein Niederschlag bildet sich, der unter Absaugung abfiltriert und dann gereinigt wird.

#### Beispiel 4

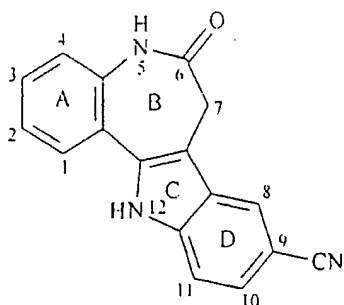
**[0091]** Dieses Beispiel beschreibt ein viertes allgemeines Verfahren zum Synthetisieren von Verbindungen, die die allgemeine Formel 2 befriedigen, das die Synthese von Phenolen durch Spaltung von Methoxyverbindungen umfaßt. Bortribromid (1002 mg, 4 mmol) wurde zu einer Lösung der geeigneten Methoxyverbindung (1 mmol) in Dichlormethan (10 ml) zugegeben. Die Mischung wurde mittels eines Magnetrührers gerührt, und die Reaktion wurde durch Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Elutionsmittel Aceton/Toluol 1:1) überwacht. Wenn der durch die Ausgangs-Methoxyverbindung hervorgerufene Fleck nicht länger nachweisbar war, wurde Wasser (10 ml) zugegeben, und die Mischung wurde für 1 Stunde gerührt. Ein Feststoff bildete sich, der unter Absaugung abfiltriert, mit Wasser gewaschen und für Reinigung umkristallisiert wurde.

#### Beispiel 5

**[0092]** Dieses Beispiel beschreibt ein fünftes allgemeines Verfahren zum Synthetisieren von Verbindungen, die die allgemeine Formel 2 befriedigen, das die Reaktion mit Alkylhalogeniden umfaßt. Pulverisiertes Kaliumhydroxid (56 mg, 1 mmol) wurde unter Rühren und Abkühlung durch ein Eisbad zu einer Lösung von 1H-[1]Benzazepin-2,5(3H,4H)-dion (327 mg, 1 mmol) in trockenem Aceton (120 ml) zugegeben. Nach Rühren der Mischung für 1 Stunde bei 0°C wurde das geeignete Alkylhalogenid (10 mmol) zugegeben, und Rühren wurde für 3 Tage bei Raumtemperatur fortgesetzt. Nach Zugabe von Wasser (120 ml) wurde ein Feststoff gebildet, der abfiltriert und aus Ethanol/Toluol umkristallisiert wurde.

#### Beispiel 6

**[0093]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 9-Cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



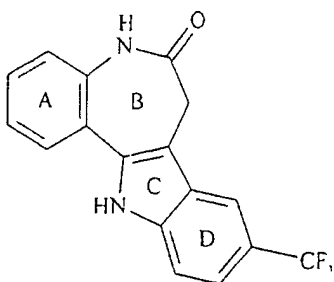
**[0094]** 9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on wurde zunächst als eine Vorstufe für diese Synthese des 9-Cyano-Derivats unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens synthetisiert, das oben in Beispiel 2 beschrieben ist. Die Synthese wurde unter Verwendung von 1H-[1]Benzazepin-2,5(3H,4H)-dion (1,05 g) und 4-Bromphenylhydrazin (1,31 g) durchgeführt, Reaktionszeit 1 Stunde. Hellgelbe Kristalle in 58% Ausbeute wurden erhalten mit: einem Schmelzpunkt  $> 330^{\circ}\text{C}$  (1,4-Dioxan): IR (KBr): 3220 (NH),  $1640\text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 3,50 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,21-7,30 (m, 3H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,74 (bd, 1H, 7,5 Hz), 7,89 (d, 1H, 1,5 Hz), 10,05 (s, 1H, Lactam-NH), 11,75 (s, 1H, Indol-NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) = 31,3, 107,0, 111,4, 113,1, 120,1, 122,0, 122,1, 123,4, 124,2, 126,7, 128,1, 128,1, 133,8, 135,4, 135,8, 171,1;  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$  (327,2); Berechnet C 58,7, H 3,39, N 8,6; Gefunden C 58,3, H 3,35, N 8,4.

**[0095]** Eine Mischung von 9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on (327 mg, 1 mmol) und Kupfer(I)-cyanid (180 mg, 2 mmol) in Dimethylformamid (15 ml) wurde für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Wasser (20 ml) zugegeben. Der Niederschlag wurde unter Absaugung abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann in einer Mischung aus Wasser (25 ml) und 1,2-Diaminoethan (40 ml) suspendiert.

**[0096]** Nach Rühren für 15 Minuten wurde der Feststoff unter Absaugung abfiltriert, zweimal mit 10% wäßriger Natriumcyanidlösung gewaschen und zweimal aus Ethanol/Toluol umkristallisiert, um 42% farblose Kristalle zu liefern. Schmelzpunkt  $> 330^{\circ}\text{C}$ ; IR (KBr): 3350, 3180 (NH), 2200 (CN),  $1670\text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 3,59 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,43 (dt, 1H, 1,0/7,6 Hz), 7,51 (dd, 1H, 1,3/8,4 Hz), 7,59 (d, 1H, 8,1 Hz), 7,76 (dd, 1H, 1,0/7,6 Hz), 8,32 (s, 1H), 10,16 (s, 1H, Lactam-NH), 12,19 (s, 1H, Indol-NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100,6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 31,2, 101,2, 108,2, 112,5, 120,5, 121,8, 122,3, 123,7, 123,9, 124,6, 126,3, 127,0, 128,7, 134,9, 135,8, 138,9, 171,3;  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$  (273,31); Berechnet C 74,71, H 4,06, N 15,38; Gefunden C 74,45, H 4,26, N 14,75.

#### Beispiel 7

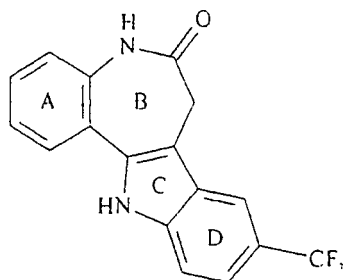
**[0097]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 7,12-Dihydro-9-trifluormethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



**[0098]** Die Synthese wurde gemäß dem in Beispiel 2 oben beschriebenen allgemeinen Verfahren unter Verwendung von 1H-[1]Benzazepin-2,5(3H,4H)-dion (173 mg, 1 mmol) und Trifluormethylphenylhydrazin (264 mg, 1,5 mmol) durchgeführt. Die Reaktion lieferte 33% cremefarbene Kristalle aus Ethanol, Schmelzpunkt  $> 330^{\circ}\text{C}$ ; IR (KBr): 3200(NH),  $1650\text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 3,61 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,78 (dd, 1H, 1,5/7,6 Hz), 8,13 (s, 1H), 10,15 (s, 1H, Lactam-NH), 12,06 (s, 1H, Indol-NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100,6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 31,2, 108,4, 112,0, 115,9 (q,  $J_{\text{C,F}} = 4,1\text{ Hz}$ ), 118,3 (q,  $J_{\text{C,F}} = 3,2\text{ Hz}$ ), 119,9 (q,  $J_{\text{C,F}} = 34\text{ Hz}$ ), 122,1, 122,3, 123,7, 125,8, 127,0, 128,6, 134,7, 135,7, 138,7, 171,4 (wobei ein Signal aufgrund von Peak-Überlappung fehlt);  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$  (316,30); Berechnet C 64,55, H 3,51, N 8,86; Gefunden C 64,46, H 3,60, N 8,97.

## Beispiel 8

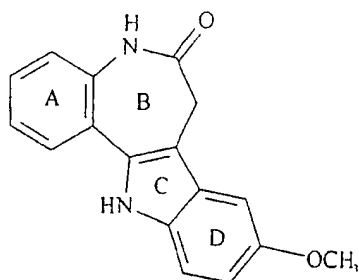
**[0099]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 7,12-Dihydro-9-methyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



**[0100]** Die Synthese wurde gemäß dem in Beispiel 3 oben beschriebenen allgemeinen Verfahren unter Verwendung von 4-Methylphenylhydrazin-Hydrochlorid (555 mg, 3,5 mmol) durchgeführt. Die Reaktionsausbeute betrug 59% cremefarbene Kristalle nach Umkristallisation aus Ethanol, Schmelzpunkt > 330°C; IR (KBr): 3220 (NH), 1640 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 2,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,00 (dd, 1H, 1,0/8,1 Hz), 7,22-7,38 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, 6,9 Hz), 10,05 (s, 1H, Lactam-NH), 11,42 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 21,1, 31,5, 107,0, 111,1, 117,4, 122,2, 122,9, 123,5, 123,7, 126,7, 127,6, 127,7, 132,4, 135,3, 135,8, 171,5 (wobei ein Signal aufgrund von Peak-Überlappung fehlt); C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (262,31); Berechnet C 77,84, H 5,38, N 10,68; Gefunden C 77,47, H 5,39, N 10,57.

## Beispiel 9

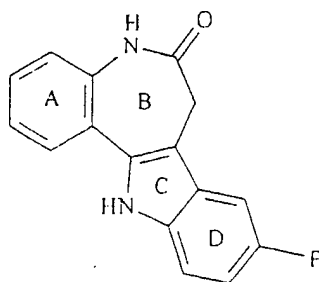
**[0101]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 7,12-Dihydro-9-methoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



**[0102]** Die Synthese wurde gemäß dem oben in Beispiel 3 beschriebenen allgemeinen Verfahren unter Verwendung von 4-Methoxyphenylhydrazin-Hydrochlorid (611 mg, 3,5 mmol) durchgeführt. Reinigung durch Säulenchromatographie (6 cm-Säule Silicagel 60A, 100-200 mesh, Elutionsmittel Chlormethan) liefert 48% cremefarbenes Pulver, Schmelzpunkt > 330°C (wobei die Schrumpfung bei 290°C beginnt); IR (KBr): 3200 (NH), 1640 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 3,49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,81 (dd, 1H, 2,0/8,6 Hz), 7,17 (d, 1H, 2,5 Hz), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H, 7,6 Hz), 10,04 (s, 1H, Lactam-NH), 11,38 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR: nicht aufgezeichnet; C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (278,31); Berechnet C 73,37, H 5,07, N 10,07; Gefunden C 72,32, H 5,39, N 9,75.

## Beispiel 10

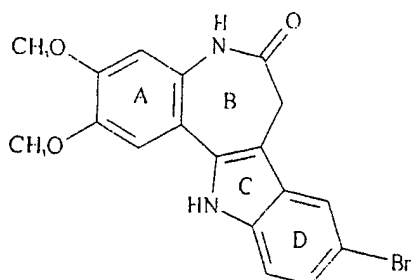
**[0103]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 9-Fluor-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



**[0104]** Die Synthese wurde gemäß dem oben in Beispiel 4 beschriebenen allgemeinen Verfahren unter Verwendung von 4-Fluorphenylhydrazin-Hydrochlorid (569 mg, 3,5 mmol) durchgeführt. Reinigung durch Säulenchromatographie (6 cm-Säule Silicagel 60A, 100-200 mesh, Elutionsmittel Dichlormethan) liefert 52% cremefarbenes Pulver, Schmelzpunkt > 330°C (wobei die Schrumpfung bei 180°C beginnt): IR (KBr): 3220 (NH), 1635 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 3,50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,00 (d''t'', 1H, 2,5/9,2/9,2 Hz), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H, 2,5/9,7 Hz), 7,73 (dd, 1H, 1,5/7,6 Hz), 10,08 (s, 1H, Lactam-NH), 11,67 (s, 1H, Indol-NH); C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O (266,27); Berechnet C 72,17, H 4,16, N 10,52; Gefunden C 72,03, H 4,23, N 10,47.

#### Beispiel 11

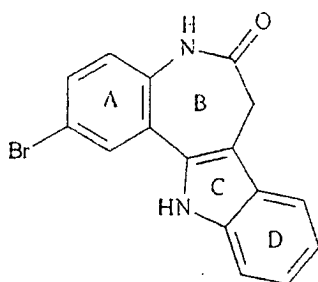
**[0105]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 9-Brom-7,12-dihydro-2,3-dimethoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



**[0106]** Die Herstellung wurde gemäß dem oben in Beispiel 2 beschriebenen allgemeinen Verfahren aus 7,8-Dimethoxy-1H-[1]benzazepin-2,5(3H,4H)-dion (235 mg, 1 mmol) und 4-Bromphenylhydrazin-Hydrochlorid (336 mg, 1,5 mmol) durchgeführt, was 55% rot-braune Kristalle aus Ethanol/Toluol lieferte, Schmelzpunkt > 330°C, IR (KBr): 3340, 3210 (NH), 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 3,45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,87 (s, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,86 (d, 1H, 2,0 Hz), 9,83 (s, 1H, Lactam-NH), 11,70 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 31,3, 55,5, 55,7, 105,6, 106,0, 109,4, 111,5, 113,0, 114,4, 120,0, 124,0, 128,3, 129,4, 134,4, 135,7, 145,3, 148,9, 170,7; C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (387,24); Berechnet C 55,83 H 3,90 N 7,24 Br 20,63; Gefunden C 55,80 H 3,95 N 7,25 Br 20,34.

#### Beispiel 12

**[0107]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 2-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.

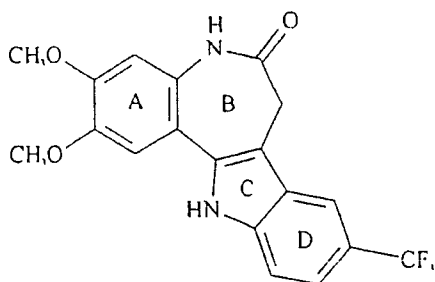


**[0108]** Die Synthese wurde entsprechend dem oben in Beispiel 2 beschriebenen allgemeinen Verfahren unter Verwendung von 7-Brom-1H-[1]benzazepin-2,5(3H,4H)-dion (1,52 g) und Phenylhydrazin (0,69 ml) mit einer

Reaktionszeit von etwa 1 Stunde durchgeführt. Schmutzig-weiße Kristalle wurden in 63% Ausbeute erhalten. Schmelzpunkt > 330°C (Ethanol); IR (KBr): 3260 (NH), 1650 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 3,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,08 (ddd, 1H, J = 1/7/8 Hz), 7,19 (ddd, 1H, 1/7/8 Hz), 7,20 (d, 1H, 8,5 Hz), 7,43 (ddd, 1H, 0,5/1/8 Hz), 7,52 (dd, 1H, 2,5/8,5 Hz), 7,66 (ddd, 1H, 0,5/1/8 Hz), 7,92 (d, 1H, 2,5 Hz), 10,16 (s, 1H, Lactam-NH), 11,63 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ (ppm) = 31,5, 108,3, 111,3, 115,4, 117,9, 118,1, 122,4, 124,0, 124,6, 126,2, 128,7, 130,2, 130,8, 134,4, 137,4, 171,0; C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O (327,2); Berechnet C 58,7, H 3,39, N 8,6; Gefunden C 58,6, H 3,28, N 8,7.

## Beispiel 13

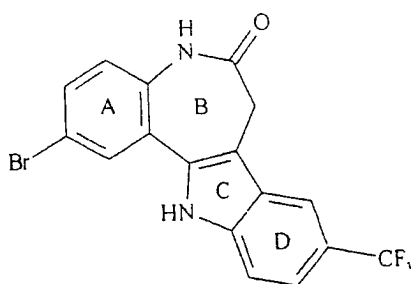
**[0109]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 7,12-Dihydro-2,3-dimethoxy-9-trifluormethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



**[0110]** Die Synthese wurde entsprechend dem oben in Beispiel 2 beschriebenen allgemeinen Verfahren aus 7,8-Dimethoxy-1H-1-benzazepin-2,5(3H,4H)-dion (235 mg, 1 mmol) und 4-Trifluormethylphenylhydrazin (264 mg, 1,5 mmol) durchgeführt, was 38% blaßgelbe Kristalle lieferte, Schmelzpunkt > 330°C; IR (KBr): 3240 (NH), 1635 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 3,55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,90 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H, 1,0/8,6 Hz), 7,61 (d, 1H, 8,6 Hz), 8,08 (s, 1H), 9,87 (s, 1H, Lactam-NH), 11,96 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 31,2, 55,5, 55,7, 106,1, 106,8, 106,8, 109,5, 111,8, 114,3, 115,4 (q, J<sub>C,F</sub> = 4,4 Hz), 117,9 (q, J<sub>C,F</sub> = 3,7 Hz), 120,0, 125,9, 129,6, 135,2, 138,5, 145,3, 149,1, 170,7; C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (376,35); Berechnet C 60,64, H 4,02, N 7,45; Gefunden C 60,70, H 4,07, N 7,46.

## Beispiel 14

**[0111]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 2-Brom-7,12-dihydro-9-trifluormethylindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.

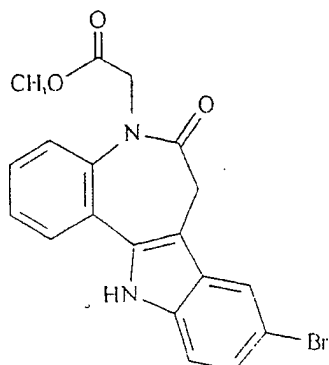


**[0112]** Die Synthese wurde gemäß dem oben in Beispiel 2 beschriebenen allgemeinen Verfahren unter Verwendung von 7-Brom-1H-[1]benzazepin-2,5(3H,4H)-dion (254 mg, 1 mmol) und 4-Trifluormethylphenylhydrazin (264 mg, 1,5 mmol) durchgeführt, was 51% farblose Kristalle aus Ethanol/Toluol lieferte. Schmelzpunkt > 330°C; IR (KBr): 3330 (NH), 1635 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 3,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,23 (d, 1H, 9,2 Hz), 7,48 (d, 1H, 1,0/8,7 Hz), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,95 (d, 1H, 2,0 Hz), 8,15 (s, 1H), 10,25 (s, 1H, Lactam-NH), 12,15 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 31,2, 109,2, 112,2, 115,6, 116,1 (q, J<sub>C,F</sub> = 4,1 Hz), 118,7 (q, J<sub>C,F</sub> = 3,7 Hz), 124,1, 124,2, 124,3, 125,7, 129,1, 131,1, 133,2, 134,8, 134,9, 138,8, 171,2; C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (395,19); Berechnet C 51,67, H 2,55, N 7,09, Br 20,22; Gefunden C 51,62, H 2,58, N 7,04, Br 20,12.

## Beispiel 15

**[0113]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 9-Brom-7,12-dihydro-5-methyloxycarbonylmethyl-indo-

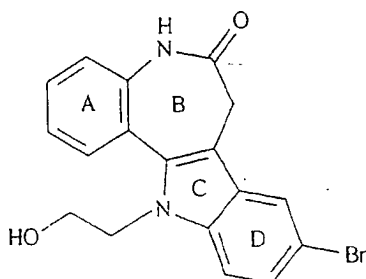
lo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



**[0114]** Eine Lösung von 9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on (327 mg, 1 mmol) in THF (35 ml) wurde mit Natriumhydrid (24 mg, 1 mmol, 60% Suspension in Weißöl) für 1,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Bromessigsäureethylester (153 mg, 1 mmol) wurde zugegeben, und Kochen unter Rückfluß wurde für 5 Stunden fortgesetzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Wasser (50 ml) zugegeben. Die Mischung wurde dreimal mit Dichlormethan (jeweils 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, um einen Rückstand zu liefern, der aus Ethanol umkristallisiert wurde, um 46% farblose Kristalle zu liefern. Schmelzpunkt 240°C, IR (KBr): 3340 (NH), 1750, 1655  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 3,10 (br s, 1H, Azepin-CH), 3,63 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,94 (br s, 1H, Azepin-CH), 4,43 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 7,29 (dd, 1H, 1,8/8,4 Hz), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,93 (d, 1H, 1,5 Hz), 11,94 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100,6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 30,9, 51,8, 52,2, 108,7, 111,7, 113,5, 120,5, 123,9, 124,6, 125,1, 125,3, 127,2, 127,8, 128,6, 133,8, 135,9, 139,4, 169,7, 170,4; C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (399,25); Berechnet C 57,16, H 3,79, N 7,02, Br 20,01; Gefunden C 57,07, H 3,90, N 6,99, Br 20,02.

## Beispiel 16

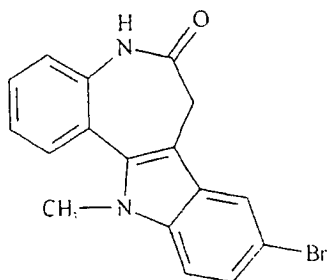
**[0115]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 9-Brom-7,12-dihydro-12-(2-hydroxyethyl)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



**[0116]** Eine Lösung von 9-Brom-12-methyloxycarbonylmethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on (399 mg, 1 mmol) in THF (80 ml) wurde mittels eines Tropftrichters zu einer gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (19 mg, 0,5 mmol) in THF (10 ml) zugegeben. Nachdem die Zugabe abgeschlossen war, wurde die Mischung für 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Eine zusätzliche Portion Lithiumaluminiumhydrid (19 mg, 0,5 mmol) wurde zugegeben, und Kochen unter Rückfluß wurde für 1 Stunde fortgesetzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Wasser vorsichtig zugegeben, bis die Wasserstoffentwicklung beendet war. (Vorsicht: der entwickelte Wasserstoff ist brennbar und kann sich entzünden!) Ein Niederschlag von Aluminiumhydroxid wurde gebildet, der durch tropfenweise Zugabe von 25% Schwefelsäure wieder aufgelöst wurde. Die Lösung wurde zweimal mit Dichlormethan (jeweils 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert, um 48% farblose Kristalle zu liefern, Schmelzpunkt 267°C; IR (KBr): 3420, 3340 (OH), 3260 (NH), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , MHz):  $\delta$  (ppm) = 3,05 (br s, 1H, Azepin-CH), 3,35 (br s, 1H, Azepin-CH, das H<sub>2</sub>O-Signal überlappend), 3,68-3,75 (br m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4,32-4,35 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 5,02 (t, 1H, 5,3 Hz, OH), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,94 (d, 1H, 2,0 Hz), 7,97 (D, 1H, 7,5 Hz), 10,01 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100,6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 31,1, 46,6, 59,5, 109,8, 112,1, 113,0, 120,3, 121,7, 122,9, 123,5, 124,4, 127,2, 128,4, 128,8, 135,2, 136,7, 137,2, 172,5; C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (371,24): Berechnet C 58,24, H 4,07, N 7,55, Br 21,52; Gefunden C 58,17, H 4,35, N 7,47, Br 21,68.

## Beispiel 17

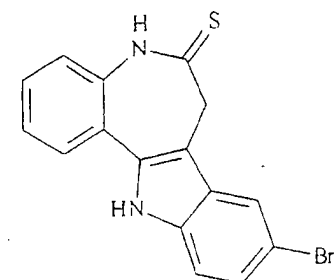
**[0117]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 9-Brom-7,12-dihydro-12-methyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



**[0118]** Die Synthese wurde gemäß dem oben in Beispiel 5 beschriebenen allgemeinen Verfahren unter Verwendung von Iodmethan (1420 mg, 10 mmol) durchgeführt, um 28% gelbliche Kristalle zu liefern, Schmelzpunkt 313°C aus Ethanol/Toluol; IR (KBr): 3170 (NH), 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 3,08-3,99 (sehr breites Signal, 2H,  $\text{CH}_2$ , das das  $\text{H}_2\text{O}$ -Signal überlappt), 3,84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H, 1,6/6,9 Hz), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, 7,1 Hz), 7,74 (dd, 1H, 1,1/6,4 Hz), 7,95 (d, 1H, 1,5 Hz), 10,06 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100,6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 31,2, 31,8, 109,3, 112,1, 112,3, 120,4, 121,4, 122,8, 123,4, 124,6, 126,8, 128,5, 128,8, 135,1, 136,6, 137,4, 172,3;  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$  (341,21): Berechnet C 59,84, H 3,84, N 8,21, Br 23,42; Gefunden C 59,63, H 3,91, N 8,10, Br 23,09.

## Beispiel 18

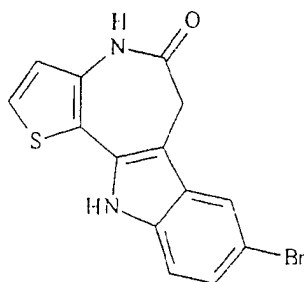
**[0119]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-thion.



**[0120]** Eine Lösung von 9-Brom-7,12-dihydroindolo[3,2-d]-1-benzazepin-6(5H)-on (327 mg, 1 mmol) in THF (30 ml) wurde unter Stickstoff bei 50°C gerührt. Phosphorpentasulfid (250 mg, 1,12 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (370 mg, 4,4 mmol) wurden nacheinander zugegeben. Nach Kochen unter Rückfluß für 3 Stunden unter Stickstoff wird die Mischung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann auf zerstoßenes Eis (50 g) gegossen. Die Mischung wurde dann gerührt, bis das Eis geschmolzen ist, und der Niederschlag, der sich bildete, wurde unter Absaugung abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol/Toluol umkristallisiert, was 67% blaßgelbe Kristalle lieferte. Schmelzpunkt >330°C, IR (KBr): 3430, 3140  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 3,91 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,30 (dd, 1H, 1,5/8,6 Hz), 7,39-7,45 (m, 4H), 7,79 (d, 1H, 7,1 Hz), 7,86 (d, 1H, 1,5 Hz), 11,92 (s, 1H, NH), 12,07 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100,6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 39,6, 109,3, 111,8, 113,5, 120,3, 123,1, 123,7, 124,8, 125,5, 126,9, 127,8, 128,1, 133,3, 136,2, 136,2, 200,2;  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{S}$  (343,24); Berechnet C 55,99, H 3,23, N 8,16, Br 23,28, S 9,34; Gefunden C 55,81, H 3,28, N 8,00, Br 22,42, S 9,51.

## Beispiel 19

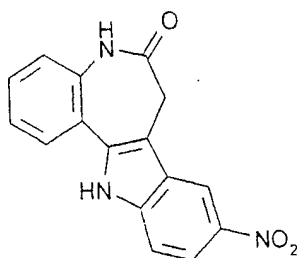
**[0121]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 8-Brom-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on.



**[0122]** Eine Suspension von 4-Bromphenylhydrazin-Hydrochlorid (391 mg; 1,75 mmol) und Natriumacetat (144 mg, 1,75 mmol) in Eisessig (2,5 ml) wurde tropfenweise zu einer Suspension von 4H-Thieno[3,2-b]azepin-5,8(6H,7H)-dion (264 mg, 1,5 mmol) in Eisessig (2,5 ml) zugegeben. Nach Rühren für 1 Stunde bei 70°C wurde die Mischung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Konzentrierte Schwefelsäure (0,125 ml) wurde zugegeben, und die Mischung wurde für 1,5 Stunden bei 70°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Mischung in eine 25% wäßrige Natriumacetatlösung (25 ml) gegossen. Ein Niederschlag wurde gebildet, der unter Absaugung filtriert und aus Ethanol/Toluol umkristallisiert wurde, um 26% metallisch schimmernde Kristalle zu liefern, Schmelzpunkt > 280°C (Zersetzung oberhalb 288°C), IR (KBr): 3400 (NH), 1650 cm<sup>-1</sup> (C = O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 3,54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,94 (d, 1H, 5 Hz), 7,24 (dd, 1H, 2,0/8,6 Hz), 7,34 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,62 (d, 1H, 5 Hz), 7,86 (d, 1H, 1,5 Hz), 10,37 (s, 1H, Lactam-NH), 11,73 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 32,0, 104,5, 111,9, 113,2, 115,7, 120,0, 123,1, 124,2, 125,4, 128,3, 130,8, 135,1, 136,3, 168,4; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>OS (333,21); Berechnet C 50,46, H 2,72, N 8,41, S 9,62; Gefunden C 50,39, H 2,90, N 8,32, S 9,53.

#### Beispiel 20

**[0123]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 9-Nitro-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



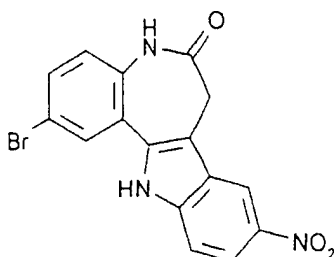
**[0124]** 1H-[1]Benzazepin-2,5(3H,4H)-dion (175 mg, 1 mmol), 4-Nitrophenylhydrazin-Hydrochlorid (284 mg, 1,5 mmol) und Natriumacetat (123 mg, 1,5 mmol) wurden in Eisessig (10 ml) für 1 Stunde bei 70°C gerührt. Nach Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure (0,1 ml) wurde das Rühren bei 70°C fortgesetzt. Nach 1 Stunde und 2 Stunden Rühren wurden weitere Portionen konzentrierte Schwefelsäure (jeweils 0,1 ml) zugegeben. Nach einer Gesamtreaktionszeit von 4 Stunden wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und in eine 5% wäßrige Natriumacetatlösung (20 ml) gegossen. Der Niederschlag wurde unter Absaugung abfiltriert und aus Ethanol/Toluol auskristallisiert, um 33% gelbe Kristalle zu liefern, Schmelzpunkt >330°C: IR (KBr): 3380 (NH), 1660 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 3,65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, 9,2 Hz), 7,77-7,79 (m, 1H), 8,08 (dd, 1H, 8,6/2,0 Hz), 8,74 (d, 1H, 2,0 Hz), 10,22 (s, 1H, Lactam-NH), 12,39 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125,8 MHz): δ (ppm) = 31,2, 109,6, 111,8, 115,3, 117,3, 121,7, 122,3, 123,7, 125,8, 127,0, 129,0, 135,9, 136,1, 140,3, 140,8, 171,2; C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (293,29); Berechnet C 65,5, H 3,8, N 14,3; Gefunden C 65,5, H 3,9, N 14,5.

**[0125]** In-vitro-Tests zum Zeitverlauf wurden mit dieser Verbindung durchgeführt, um die Konzentration und Dauer der Arzneistoffanwendung zu bestimmen, die notwendig ist, um Zellproliferation zu hemmen. Vier Zelllinien (CoLo-205, HL-60 TB, A-498, UO-31) wurden in Medien, die die Verbindung enthielten, für inkrementale Zeiten kultiviert, dann wurde auf verbindungsfreie Medien für den Rest der Beobachtungszeit umgestellt. Die Ergebnisse (veranschaulicht in [Fig. 31](#) und [Fig. 32](#)) zeigen, daß diese bestimmte Verbindung vollständige Hemmung des Wachstums (gemessen durch GI<sub>50</sub>, TGI und LC<sub>50</sub>) bei 2-5 µM bewirkte und daß kurze Einwirkungszeiten für maximale Hemmung ausreichend waren. Zellen, die der Verbindung für 48 Stunden ausgesetzt waren, erforderten eine niedrigere Konzentration von 1-3 µM, um vollständige Wachstumshemmung zu erreichen. Diese Daten sind darin wirksam, ein Dosierungsschema zu bestimmen, das maximale Zellwachstumshemmung erreicht, d.h. eine Plasma- oder Blutspiegelkonzentration von 2-5 µM Verbindung bei Expositi-

on für 45 Minuten einmal pro Tag.

### Beispiel 21

**[0126]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 2-Brom-9-nitro-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.

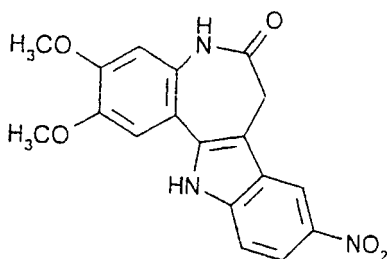


**[0127]** 7-Brom-1H-[1]benzazepin-2,5(3H,4H)-dion (254 mg, 1 mmol), 4-Nitrophenylhydrazin-Hydrochlorid (284 mg, 1,5 mmol) und Natriumacetat (123 mg, 1,5 mmol) wurden in Eisessig (10 ml) für 1 Stunde bei 70°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Mischung in 5% wäßrige Natriumacetatlösung (20 ml) gegossen. Der Niederschlag wurde unter Absaugung abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol auskristallisiert, um 52% gelbe Kristalle der Vorstufe, 7-Brom-S-(4-nitro-phenylhydrazono)-4,5-dihydro-1H-[1]benzazepin-2(3H)-on, zu liefern, Schmelzpunkt 300°C (Zers.); IR (KBr): 3220 (NH), 1670 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 2,56-2,59 und 3,02-3,06 (m, AA'XX', 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 6,99 (d, 1H, 8,1 Hz), 7,33 (d, 2H, 9,2 Hz), 7,56 (dd, 1H, 8,7/2,6 Hz), 7,75 (d, 1H, 2,0 Hz), 8,16 (d, 2H, 9,6 Hz), 9,87 (s, 1H, NH), 10,19 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 29,7, 30,5, 112,4, 116,2, 124,0, 125,8, 131,6, 132,1, 132,3, 136,8, 139,1, 147,1, 150,8, 172,7; C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (389,22); Berechnet C 49,4, H 3,4, N 14,4, Br 20,5; Gefunden C 49,1, H 3,4, N 14,1, Br 20,2.

**[0128]** 7-Brom-S-(4-nitro-phenylhydrazono)-4,5-dihydro-1H-[1]benzazepin-2(3H)-on (389 mg, 1 mmol) wurde in Diphenylether (20 ml) für 2 Stunden unter Stickstoff unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Hexan (50 ml) zugegeben. Der Niederschlag wurde unter Absaugung abfiltriert, mit Hexan gewaschen und aus Ethanol/Toluol auskristallisiert, um 35% gelb-braune Kristalle zu liefern, Schmelzpunkt >330°C; IR (KBr): 3310 (NH), 1670 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 3,69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,23 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,96 (d, 1H, 2,0 Hz), 8,09 (dd, 1H, 9,1/2,0 Hz), 8,77 (d, 1H, 1,5 Hz), 10,32 (s, 1H, Lactam-NH), 12,46 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 31,2, 110,5, 111,9, 115,58, 115,62, 117,7, 123,6, 124,3, 125,6, 129,1, 131,4, 134,6, 135,1, 140,4, 140,9, 171,0; C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (372,19); Berechnet C 51,6, H 2,7, N 11,2, Br 21,5; Gefunden C 51,5, H 3,0, N 10,8, Br 21,3.

### Beispiel 22

**[0129]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 2,3-Dimethoxy-9-nitro-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



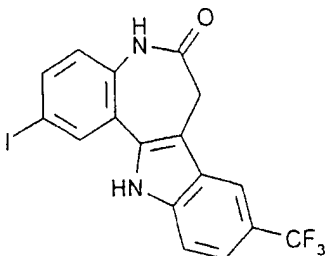
**[0130]** 7,8-Dimethoxy-1H-[1]benzazepin-2,5(3H,4H)-dion (235 mg, 1 mmol), 4-Nitrophenylhydrazin-Hydrochlorid (569 mg, 3 mmol) und Natriumacetat (246 mg, 3 mmol) wurden in Eisessig (10 ml) für 1 Stunde bei 70°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Mischung in 5% wäßrige Natriumacetatlösung (20 ml) gegossen. Der Niederschlag wurde unter Absaugung abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol auskristallisiert, um 60% gelbe Kristalle der Vorstufe 7,8-Dimethoxy-5-(4-nitrophenylhydrazono)-4,5-dihydro-1H-[1]benzazepin-2(3H)-on zu liefern, Schmelzpunkt 286°C (Zers.); IR (KBr): 3260/3180 (NH), 1680 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 2,53-2,56 und 2,99-3,03 (m, AA'XX', 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,65 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,32 (d, 2H, 9,2 Hz), 8,13 (d, 2H, 9,2 Hz), 9,53 (s,

1H, NH), 10,06 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 29,9, 30,7, 55,5, 55,9, 105,9, 112,1, 122,0, 125,8, 131,1, 138,6, 145,3, 148,6, 149,8, 151,1, 172,8 (wobei ein Signal aufgrund von Peak-Überlappung fehlt); C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (370,38); Berechnet C 58,4, H 4,9, N 15,1; Gefunden C 57,8, H 4,9, N 14,8.

**[0131]** 7,8-Dimethoxy-5-(4-nitro-phenylhydrazono)-4,5-dihydro-1H-[1]benzazepin-2(3H)-on (370 mg, 1 mmol) wurde in Diphenylether (20 ml) für 2 Stunden unter Stickstoff unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Hexan (50 ml) zugegeben. Der Niederschlag wurde unter Absaugung abfiltriert, mit Hexan gewaschen und aus Ethanol/Toluol auskristallisiert, was 63% gelb-braune Kristalle lieferte, Schmelzpunkt > 330°C; IR (KBr): 3340 (NH), 1660 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 3,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,90 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, 9,2 Hz), 8,05 (dd, 1H, 8,9/2,3 Hz), 8,69 (d, 1H, 2,0 Hz), 9,94 (s, 1H, Lactam-NH), 12,32 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 31,2, 55,5, 55,8, 106,0, 108,0, 109,3, 111,5, 113,8, 114,8, 116,9, 128,9, 129,9, 136,6, 140,1, 140,7, 145,3, 149,3, 170,5; C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (353,35); Berechnet C 61,2, H 4,3, N 11,9; Gefunden C 60,9, H 4,4, N 11,8.

### Beispiel 23

**[0132]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 2-Iod-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



**[0133]** Eine Lösung von Methylsuccinylchlorid (3011 mg, 20 mmol) in Toluol (10 ml) wurde tropfenweise mittels eines Tropftrichters zu einer Mischung von 2-Amino-5-iodbenzoesäuremethylester (4156 mg, 15 mmol), Pyridin (1,7 ml) und Toluol (10 ml) unter Rühren und Abkühlung zugegeben. Die resultierende Suspension wurde für 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Wasser (15 ml) zugegeben. Die organische Schicht wurde abgetrennt und nacheinander mit 10% Salzsäure (5 ml) und 5% wäßriger Natriumcarbonatlösung (5 ml) gewaschen. Anschließend wurde die organische Schicht über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol auskristallisiert, um 72% farblose Kristalle der Vorstufe, 5-Iod-2-[(4-methoxy-1,4-dioxobutyl)amino]-benzoesäuremethylester, zu liefern, Schmelzpunkt 133°C; IR (KBr): 3250 (NH), 1730/1720/1680 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 2,59-2,69 (m, AA'BB', 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7,91 (dd, 1H, 8,7/2,0 Hz), 7,99 (d, 1H, 8,7 Hz), 8,14 (d, 1H, 2,0 Hz), 10,53 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 28,3, 31,4, 51,3, 52,5, 86,3, 120,1, 123,2, 138,3, 138,8, 141,9, 166,1, 170,1, 172,5; C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>5</sub> (391,17); Berechnet C 39,9, H 3,6, N 3,6, I 32,4; Gefunden C 39,9, H 3,7, N 3,6, I 32,4.

**[0134]** Kaliumhydrid (4 g, 100 mmol) wurde dreimal mit Toluol (20 ml) unter Stickstoff gewaschen, dann in Toluol (20 ml) suspendiert. Eine Lösung von 5-Iod-2-[(4-methoxy-1,4-dioxobutyl)amino]-benzoesäuremethylester (7823 mg, 20 mmol) in N,N-Dimethylformamid (9 ml) und Toluol (80 ml) wurde tropfenweise mittels eines Tropftrichters zu Kaliumhydrid-Suspension unter Kühlung und Rühren unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Nachdem die Wasserstoffentwicklung beendet war, wurde die Mischung auf 80°C erwärmt und kontinuierlich für 3 Stunden gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden Eisessig (6 ml) und dann Wasser (60 ml) vorsichtig tropfenweise unter Rühren zugegeben. Die resultierende Suspension wurde in einem Eisbad für 15 Minuten gerührt. Ein Niederschlag bildete sich, der unter Absaugung abfiltriert und mit Wasser und Hexanen gewaschen wurde. Kristallisation aus Ethanol/Toluol liefert 41% farblose Kristalle der Vorstufe 5-Hydroxy-7-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1H-[1]benzazepin-4-carbonsäuremethylester. Schmelzpunkt 271 °C; IR (KBr): 3150 (NH), 1680/1670 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 2,94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,99 (d, 1H, 8,1 Hz), 7,85 (dd, 1H, 8,6/2,0 Hz), 8,04 (d, 1H, 2,0 Hz), 10,42 (s, 1H, NH), 12,34 (br s, 1H, OH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 30,6, 52,5, 87,2, 96,4, 123,7, 126,7, 136,1, 137,6, 140,1, 164,4, 170,5, 171,7; C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>INO<sub>4</sub> (349,12); Berechnet C 40,1, H 2,8, N 3,9, I 34,4; Gefunden C 40,1, H 3,0, N 4,0, I 34,1.

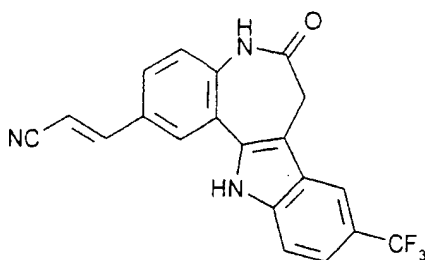
**[0135]** Wasser (0,5 ml) wurde zu einer Lösung von 5-Hydroxy-7-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1H-[1]benzaze-

pin-4-carbonsäuremethylester (349 mg, 1 mmol) in Dimethylsulfoxid (10 ml) zugegeben. Die Mischung wurde unter Stickstoff bei 150°C gerührt. Wasser (0,5 ml) wurde nach 1 Stunde bzw. 2 Stunden Rühren zugegeben. Nach einer Gesamtreaktionszeit von 3 Stunden wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser (20 ml) gegossen. Ein Feststoff fiel aus der Lösung bei Stehenlassen (12 Stunden bei 6°C) aus und wurde unter Absaugung abfiltriert und aus Ethanol auskristallisiert, um 78% farblose Kristalle der Vorstufe 7-Iod-1H-[1]benzazepin-2,5(3H,4H)-dion zu liefern, Schmelzpunkt 217°C; IR (KBr): 3180 (NH), 1650 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 2,66-2,69 und 2,89-2,92 (m, AA'XX', 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 6,97 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,86 (dd, 1H, 8,6/2,0 Hz), 8,05 (d, 1H, 2,0 Hz), 10,17 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 28,9, 37,7, 86,9, 123,9, 128,3, 138,2, 138,9, 142,0, 173,3, 197,3; C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>INO<sub>2</sub> (301,08): Berechnet C 39,9, H 2,7, N 4,7, I 42,2; Gefunden C 39,9, H 2,7, N 4,6, I 42,3.

**[0136]** Als nächstes wurde eine Mischung von 7-Iod-1H-[1]benzazepin-2,5(3H,4H)-dion (301 mg, 1 mmol), 4-Trifluormethylphenylhydrazin (264 mg, 1,5 mmol) und Eisessig (10 ml) bei 70°C für 1 Stunde gerührt. Konzentrierte Schwefelsäure (0,1 ml) wurde zugegeben und Rühren für 1 Stunde fortgesetzt. Die Mischung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und in 5% wäßrige Natriumacetatlösung (20 ml) gegossen. Der Niederschlag wurde unter Absaugung abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol auskristallisiert, um 50% gelbe Kristalle zu liefern, Schmelzpunkt > 330°C, IR (KBr): 3320 (NH), 1645 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 3,63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,07 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,47 (dd, 1H, 8,6/1,5 Hz), 7,61 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,73 (dd, 1H, 8,6/2,0 Hz), 8,10 (d, 1H, 2,0 Hz), 8,16 (s, 1H), 10,24 (s, 1H, Lactam-NH), 12,14 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 31,2, 87,7, 109,1, 112,2, 116,1 (q, J<sub>C,F</sub> = 4,1 Hz), 116,2, 118,6 (q, J<sub>C,F</sub> = 3,1 Hz), 120,2 (q, J<sub>C,F</sub> = 32 Hz), 124,3, 125,4 (q, J<sub>C,F</sub> = 272 Hz), 125,6, 133,1, 134,9, 135,4, 136,8, 138,8, 171,2; C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (442,19); Berechnet C 46,2, H 2,3, N 6,3, I 28,7; Gefunden C 46,0, H 2,4, N 6,3, I 28,7.

#### Beispiel 24

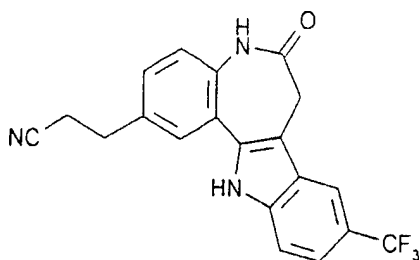
**[0137]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-acrylnitril.



**[0138]** 2-Iod-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on (442 mg, 1 mmol), Acrylnitril (531 mg, 10 mmol), Triethylamin (121 mg, 1,2 mmol), Palladium(II)-acetat (45 mg, 0,2 mmol) und Triphenylphosphin (52 mg, 0,2 mmol) wurden in N,N-Dimethylformamid (30 ml) unter Stickstoff bei 150°C für etwa 8 Stunden gerührt, bis das Ausgangsmaterial 2-Iod-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on mit Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Toluol/Aceton 1:1) nicht länger nachweisbar war. Die Reaktionsmischung wurde dann heiß filtriert und die resultierende Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol auskristallisiert (Ethanol/Toluol kann ebenfalls verwendet werden). Kristallisation aus Ethanol lieferte 43% gelbe Kristalle, Schmelzpunkt > 330°C: IR (KBr): 3310/3200 (NH), 2220 (CN), 1670 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 3,67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,48 (d, 1H, 16,8 Hz), 7,31 (d, 1H, 8,7 Hz), 7,49 (dd, 1H, 8,7/1,0 Hz), 7,64 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,71 (d, 1H, 16,8 Hz und dd, 1H, 8,6/2,0 Hz; überlappende Signale), 8,05 (d, 1H, 1,5 Hz), 8,17 (s, 1H), 10,41 (s, 1H, Lactam-NH), 12,11 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 31,3, 96,1, 108,6, 112,1, 116,1 (q, J<sub>C,F</sub> = 4,1 Hz), 118,6 (q, J<sub>C,F</sub> = 3,0 Hz), 118,8, 120,2 (q, J<sub>C,F</sub> = 32 Hz), 122,2, 122,5, 125,4 (q, J<sub>C,F</sub> = 271 Hz), 125,8, 126,9, 127,6, 129,1, 133,9, 137,7, 138,8, 149,5, 171,2; C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (367,35); Berechnet C 65,4, H 3,3, N 11,4; Gefunden C 65,0, H 3,3, N 11,2.

#### Beispiel 25

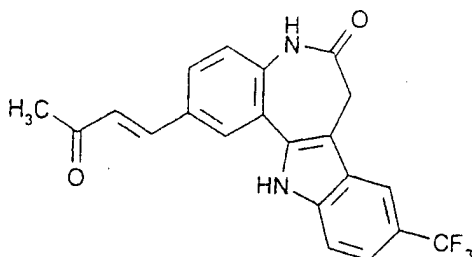
**[0139]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-propionitril.



**[0140]** Eine Mischung von 3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-acrylnitril (367 mg, 1 mmol), Magnesiumspänen (972 mg, 40 mmol) und Methanol (50 ml) wurde für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Mischung durch Zugabe von 10% wäßriger Salzsäure neutralisiert. Die Mischung wurde dann fünfmal mit Dichlormethan (jeweils Portionen von 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mittels Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Methanol liefert 51% hellgelbe Kristalle, Schmelzpunkt 286°C; IR (KBr): 3340 (NH), 2240 (CN), 1660 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 2,88-2,99 (m, AA'BB', 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,23 (d, 1H, 8,1 Hz), 7,36 (dd, 1H, 8,4/1,8 Hz), 7,47 (dd, 1H, 8,6/1,6 Hz), 7,63 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,69 (d, 1H, 1,6 Hz), 8,14 (s, 1H), 10,14 (s, 1H, Lactam-NH), 12,06 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 18,0, 30,0, 31,3, 108,4, 112,1, 115,9 (q, J<sub>C,F</sub> = 4,1 Hz), 118,3 (q, J<sub>C,F</sub> = 3,1 Hz), 120,0 (q, J<sub>C,F</sub> = 32 Hz), 120,2, 122,1, 122,4, 125,5 (q, J<sub>C,F</sub> = 270 Hz), 125,8, 126,8, 128,7, 134,2, 134,4, 134,6, 138,7, 171,2; C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (369,36); Berechnet C 65,0, H 3,8, N 11,4; Gefunden C 64,5, H 4,0, N 11,3.

## Beispiel 26

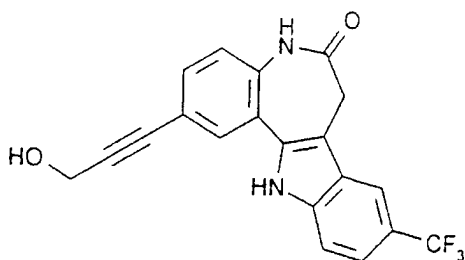
**[0141]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 2-(3-Oxo-1-butenyl)-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



**[0142]** 2-Iod-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on (442 mg, 1 mmol), Methylvinylketon (701 mg, 10 mmol), Triethylamin (121 mg, 1,2 mmol), Palladium(II)-acetat (45 mg, 0,2 mmol) und Triphenylphosphin (52 mg, 0,2 mmol) wurden in N,N-Dimethylformamid (30 ml) unter Stickstoff bei 150°C für etwa 4 Stunden gerührt, bis das Ausgangsmaterial 2-Iod-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on mit Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Toluol/Aceton 1:1) nicht länger nachweisbar war. Die Reaktionsmischung wurde dann heiß filtriert und die resultierende Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol auskristallisiert (Ethanol/Toluol kann ebenfalls verwendet werden), was 48% gelbe Kristalle lieferte, Schmelzpunkt > 330°C; IR (KBr): 3270 (NH), 1670/1655 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 2,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,90 (d, 1H, 16,3 Hz), 7,31 (d, 1H, 8,1 Hz), 7,49 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,64 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,69 (d, 1H, 16,3 Hz), 7,75 (dd, 1H, 8,1/1,5 Hz), 8,14 (d, 1H, 1,5 Hz), 8,17 (s, 1H), 10,38 (s, 1H, Lactam-NH), 12,12 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 27,2, 31,3, 108,4, 112,1, 116,1 (q, J<sub>C,F</sub> = 4,1 Hz), 118,5 (q, J<sub>C,F</sub> = 2,0 Hz), 120,1 (q, J<sub>C,F</sub> = 32 Hz), 122,2, 122,6, 125,4 (q, J<sub>C,F</sub> = 272 Hz), 125,8, 126,9, 127,0, 128,1, 128,6, 129,7, 134,1, 137,3, 142,2, 171,1, 197,9; C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (384,37); Berechnet C 65,6, H 3,9, N 7,3; Gefunden C 65,1, H 4,2, N 7,4.

## Beispiel 27

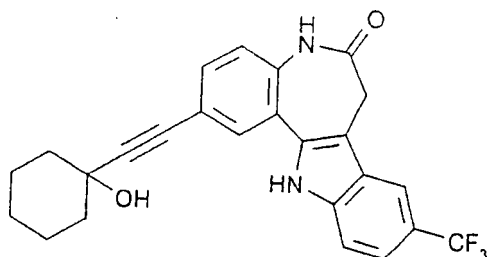
**[0143]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 2-(3-Hydroxy-1-propinyl)-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



**[0144]** 2-Iodo-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on (221 mg, 0,5 mmol), Propargylalkohol (112 mg, 2 mmol), Bis-(triphenylphosphin)-Palladium(II)-dichlorid (7 mg, 0,01 mmol) und Kupfer(I)-iodid (3,8-mg, 0,02 mmol) wurden in Triethylamin (10 ml) unter Stickstoff bei 50°C für etwa 5 Stunden gerührt, bis das Ausgangsmaterial 2-Iodo-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on mit Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Toluol/Aceton 1:1) nicht länger nachweisbar war. Aceton (25 ml) wurde dann zugegeben. Anschließend wurde die Mischung filtriert und die resultierende Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol auskristallisiert, um 59% gelber Kristalle zu liefern, Schmelzpunkt > 330°C: IR (KBr): 3500-3100 (OH, NH), 1600 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 3,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,35 (d, 2H, 6,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,39 (t, 1H, 6,1 Hz, OH), 7,26 (d, 1H, 8,2 Hz), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, 8,1 Hz), 7,87 (d, 1H, 1,5 Hz), 8,16 (s, 1H), 10,33 (s, 1H, Lactam-NH), 12,15 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 31,3, 49,4, 82,9, 89,8, 108,6, 112,2, 116,1 (q, J<sub>C,F</sub> = 4,1 Hz), 117,5, 118,5 (q, J<sub>C,F</sub> = 3,1 Hz), 120,1 (q, J<sub>C,F</sub> = 32 Hz), 122,1, 122,5, 125,4 (q, J<sub>C,F</sub> = 271 Hz), 125,8, 129,8, 131,1, 133,7, 135,6, 138,8, 171,2; C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (370,34); Berechnet C 64,9, H 3,5, N 7,6; Gefunden C 64,5, H 3,8, N 7,3.

## Beispiel 28

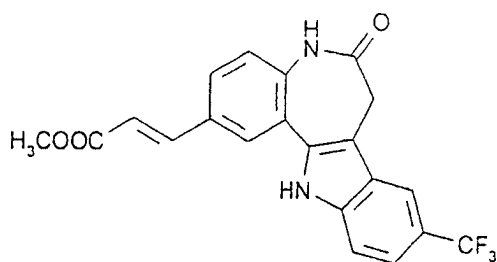
**[0145]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 2-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-ethinyl]-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on.



**[0146]** 2-Iodo-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on (221 mg, 0,5 mmol), 1-Ethinyl-1-cyclohexanol (248 mg, 2 mmol), Bis-(triphenylphosphin)-Palladium(II)-dichlorid (7 mg, 0,01 mmol) und Kupfer(I)-iodid (3,8 mg, 0,03 mmol) wurden in Triethylamin (10 ml) unter Stickstoff bei 50°C für etwa 1 Stunde gerührt, bis das Ausgangsmaterial 2-Iodo-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on mit Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Toluol/Aceton 1:1) nicht länger nachweisbar war. Aceton (25 ml) wurde dann zugegeben. Anschließend wurde die Mischung filtriert und die resultierende Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol auskristallisiert, um 55% farblose Kristalle zu liefern, Schmelzpunkt > 330°C; IR (KBr): 3540 (OH), 3280/3180 (NH), 1670 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 1,23-1,28 (m, 1H), 1,51-1,60 (m, 5H), 1,66-1,68 (m, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H), 3,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,47 (s, 1H, OH), 7,25 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,43 (dd, 1H, 8,4/1,8 Hz), 7,47 (dd, 1H, 8,7/1,0 Hz), 7,61 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,83 (d, 1H, 2,0 Hz), 8,15 (s, 1H), 10,31 (s, 1H, Lactam-NH), 12,16 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 22,8, 24,9, 31,3, 39,7, 67,0, 82,0, 94,8, 108,6, 112,1, 116,1 (q, J<sub>C,F</sub> = 4,1 Hz), 117,8, 118,5 (q, J<sub>C,F</sub> = 3,1 Hz), 120,1 (q, J<sub>C,F</sub> = 31 Hz), 122,2, 122,5, 125,4 (q, J<sub>C,F</sub> = 272 Hz), 125,7, 129,7, 131,1, 133,7, 135,4, 138,8, 171,2; C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (438,46); Berechnet C 68,5, H 4,8, N 6,4; Gefunden C 68,1, H 5,0, N 6,3.

## Beispiel 29

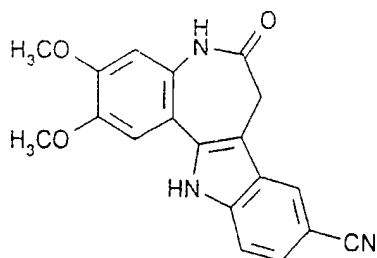
**[0147]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d]benzazepin-2-yl)-acrylsäuremethylester.



**[0148]** 2-Iod-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on (442 mg, 1 mmol), Acrylsäuremethylester-(861 mg, 10 mmol), Triethylamin (121 mg, 1,2 mmol), Palladium(II)acetat (45 mg, 0,2 mmol) und Triphenylphosphin (52 mg, 0,2 mmol) wurden in N,N-Dimethylformamid (30 ml) unter Stickstoff bei 150°C für etwa 14 Stunden gerührt, bis das Ausgangsmaterial 2-Iod-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo [3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on mit Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Toluol/Aceton 1:1) nicht länger nachweisbar war. Die Reaktionsmischung wurde dann heiß filtriert und die resultierende Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol/Toluol (Ethanol kann ebenfalls verwendet werden) auskristallisiert, was beige Kristalle (28%) lieferte, Schmelzpunkt > 330°C; IR (KBr): 3240 (NH), 1690/1635 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 3,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,72 (d, 1H, 16,3 Hz), 7,30 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,48 (dd, 1H, 8,6/1,0 Hz), 7,64 (d, 1H, 8,6 Hz), 7,72 (d, 1H, 16,3 Hz), 7,77 (dd, 1H, 8,6/1,5 Hz), 8,14 (d, 1H, 1,5 Hz), 8,17 (s, 1H, arom., H), 10,38 (s, 1H, Lactam-NH), 12,10 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 31,3, 51,4, 108,4, 112,1, 116,1 (q, J<sub>C,F</sub> = 3,6 Hz), 117,4, 118,5 (q, J<sub>C,F</sub> = 3,6 Hz), 120,1 (q, J<sub>C,F</sub> = 33 Hz), 122,1, 122,5, 125,4 (q, J<sub>C,F</sub> = 272 Hz), 125,8, 127,0, 128,7, 129,3, 134,1, 137,3, 138,7, 143,5, 166,8, 171,8; C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (400,37); Berechnet C 63,0, H 3,8, N 7,0; Gefunden C 62,6, H 3,9, N 7,0.

#### Beispiel 30

**[0149]** Dieses Beispiel beschreibt die Synthese von 2,3-Dimethoxy-6-oxo-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-9-carbonitril.



**[0150]** 9-Brom-2,3-dimethoxy-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on (387 mg, 1 mmol) und Kupfer(I)-cyanid (179 mg, 2 mmol) wurden für 2 Stunden in N-Methyl-2-pyrrolidon (10 ml) unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Wasser (10 ml) zugegeben und die Mischung wurde für 15 Minuten gerührt. Der Niederschlag wurde unter Absaugung abfiltriert und anschließend für 15 Minuten in einer Mischung aus Wasser (10 ml) und Ethylendiamin (2,5 ml) gerührt. Der Niederschlag wurde dann unter Absaugung abfiltriert, mit einer 10% Lösung von Natriumcyanid in Wasser gewaschen und- aus Ethanol/Toluol auskristallisiert, um 40% farblose Kristalle zu liefern, Schmelzpunkt > 330°C; IR (KBr): 3300/3200 (NH), 2220 (CN), 1660 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) = 3,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,89 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, 8,6/1,5 Hz), 7,58 (d, 1H, 8,2 Hz), 8,27 (s, 1H), 9,89 (s, 1H, Lactam-NH), 12,10 (s, 1H, Indol-NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) = 31,1, 55,5, 55,7, 101,0, 106,0, 106,6, 109,4, 112,3, 113,9, 120,6, 123,4, 124,3, 126,4, 129,7, 135,4, 138,7, 145,3, 159,2, 170,7; C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (333,36); Berechnet C 68,5, H 4,5, N 12,6; Gefunden C 68,0, H 4,6, N 12,0.

#### Beispiel 31

**[0151]** Dieses Beispiel beschreibt das Verfahren, das für Hohlfaser-in-vivo-Tests von Mäusen verwendet wurde. Menschliche Krebszellen wurden in Polyvinylidenfluorid(PVDF)-Hohlfasern kultiviert. Eine Probe jeder Krebszelllinie wurde intraperitoneal und subkutan in Mäuse implantiert. Jede Maus erhielt mehrere Fasern, sowohl mehrere intraperitoneal als auch subkutan, die unterschiedliche Krebszelllinien repräsentierten. Die Mäuse wurden mit 9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, hergestellt gemäß der vorliegenden Erfindung, in jeder von zwei Testdosen intraperitoneal unter Verwendung eines QD X 4-Behandlungsschemas behandelt. Vehikelkontrollen bestanden aus Mäusen, die nur das Verbindungsverdünnungsmittel erhielten. Die

Faserkulturen wurden am Tag im Anschluß an die letzte Behandlung gesammelt. Antikrebswirkungen wurden durch Bestimmung der lebensfähigen Zellmasse für jede der Zelllinien unter Verwendung eines Formazanfarbstoff(MTT)-Umwandlungstest bestimmt. Hieraus wurden die %T/C unter Verwendung der durchschnittlichen-optischen Dichte der mit Verbindung behandelten Proben dividiert durch die durchschnittliche optische Dichte der Vehikelkontrollen berechnet. Zusätzlich wurde die Nettozunahme der Zellmasse für jede Probe bestimmt, sowie Proben von Faserkulturen auf lebensfähige Zellmasse am Tag der Implantierung in die Mäuse bewertet wurden. Dies erlaubte Bestimmung zytostatischer und zytozyder Fähigkeiten dieser Verbindungen.

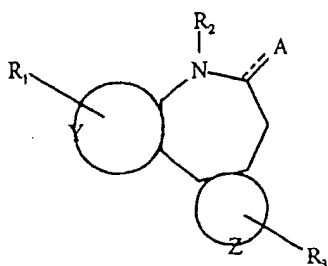
### Beispiel 32

**[0152]** Dieses Beispiel beschreibt ein Verfahren zur Behandlung von Menschen mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Verbindungen, die die Formeln 1 und/oder 2 befriedigen, werden erhalten. Diese Verbindungen werden dann Menschen mit einer Dosis von etwa 30 mg/kg Patient/Dosis bis zu etwa 400 mg/kg Patient/Dosis, aber vorzugsweise zwischen etwa 30 mg/kg Patient/Dosis bis etwa 50 mg/kg Patient/Dosis, oder um eine Gesamtmenge der Verbindung oder Verbindungen für den Patienten pro Behandlung von etwa 0,1 g bis etwa 3 g bereitzustellen, oral oder intravenös verabreicht. Alternativ werden Zusammensetzungen, die eine oder mehrere Verbindungen, die Formel 1 oder 2 befriedigen, und wenigstens ein Material umfassen, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus inerten Trägerstoffen, Vehikeln, Diagnostika, Bindemitteln für Direktverpressung, Puffern, Stabilisatoren, Füllstoffen, Desintegrationsmitteln, Geschmacksstoffe, Farbstoffen, Gleitmitteln, anderen aktiven Inhaltsstoffen, anderen herkömmlicherweise bei der Formulierung von pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendeten Materialien oder Mischungen derselben, Menschen oral oder intravenös verabreicht. Die Zusammensetzungen werden verabreicht, um eine Gesamtmenge der Verbindung oder Verbindungen für den Patienten von etwa 30 mg/kg Patient/Dosis bis zu etwa 400 mg/kg Patient/Dosis, aber vorzugsweise zwischen etwa 30 mg/kg Patient/Dosis bis etwa 50 mg/kg Patient/Dosis, oder um eine Gesamtmenge der Verbindung oder Verbindungen für den Patienten pro Behandlung von etwa 0,1 g bis etwa 3 g bereitzustellen, verabreicht.

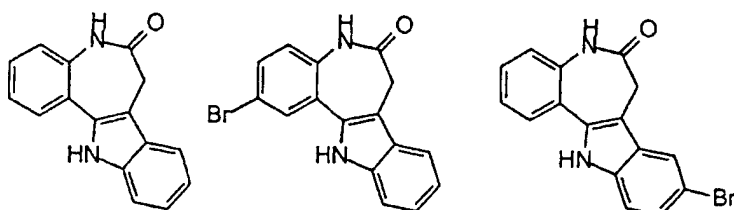
**[0153]** Die vorliegende Erfindung ist unter Bezugnahme auf bevorzugte Ausführungsformen beschrieben worden. Andere Ausführungsformen der Erfindung werden den Fachleuten aus einer Betrachtung dieser Beschreibung oder der Praxis der Erfindung, die hierin offenbart ist, deutlich werden. Es ist beabsichtigt, daß die Beschreibung und die Beispiele nur als beispielhaft angesehen werden, wobei die Erfindung durch die folgenden Ansprüche angegeben ist.

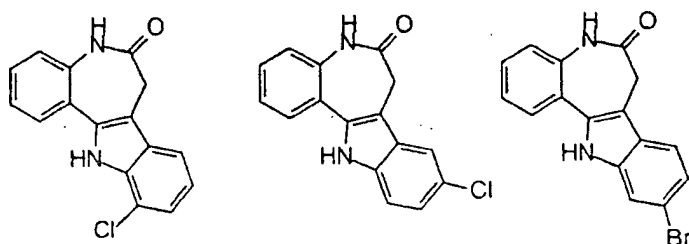
### Patentansprüche

#### 1. Verbindung gemäß der Formel



worin A Sauerstoff oder Schwefel ist, der an den Ring durch eine Einfach- oder eine Doppelbindung gekoppelt ist, Y und Z konjugierte Ringe sind, der Y-Ring wenigstens ein Kohlenstoffatom mit einem Substituenten  $R_1$  aufweist, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Alkoxy, Amino, Acyl, aliphatisch, Cyano, Nitro, Carboxyl, Halogen, Wasserstoff, Hydroxyl und Imino besteht;  $R_2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, Benzyl, Niederalkyl und Niederalkylester besteht; der Z-Ring einen Substituenten  $R_3$  aufweist, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Wasserstoff und niederaliphatisch besteht, und wobei die Verbindung nicht eine der folgenden ist:

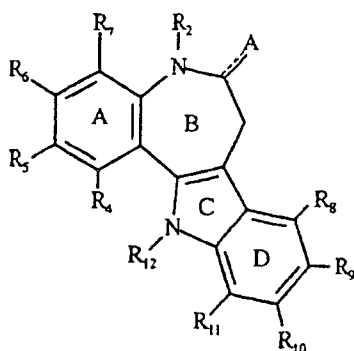




2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Y-Ring ein sechsgliedriger Ring ist und der Z-Ring ein fünfgliedriger Ring ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Z-Ring ein fünfgliedriger konjugierter Ring ist, der an einen sechsgliedrigen konjugierten Ring ankondensiert ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, die weiter die Formel erfüllt



worin A Sauerstoff oder Schwefel ist, der an den Ring durch eine Einfach- oder Doppelbindung gekoppelt ist;  $R_2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, Aryl und niederaliphatischen Substituenten besteht;  $R_4$ - $R_7$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus Alkoxy, Amino, Acyl, aliphatisch, aliphatischen Alkoholen, aliphatischen Nitrilen, Cyano, Nitro, Carboxyl, Halogen, Wasserstoff, Hydroxyl, Imino und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen besteht;  $R_8$ - $R_{11}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus aliphatisch, Alkoholen, Alkoxy, Acyl, Cyano, Nitro, Epoxy, Haloalkylgruppen, Halogen, Wasserstoff und Hydroxyl besteht;  $R_{12}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus aliphatischen Gruppen, insbesondere Niederalkylgruppen, aliphatischen Alkoholen, insbesondere Alkylalkoholen, Carbonsäuren und Wasserstoff besteht.

5. Verbindung nach Anspruch 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß A Sauerstoff in einer Doppelbindung ist.

6. Verbindung nach Anspruch 5, wenn abhängig von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_2$  Wasserstoff ist, der Y-Ring ein Benzolring ist und der Z-Ring ein fünfgliedriger Ring ist, der an einen sechsgliedrigen Ring arilcondensiert ist.

7. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus H,  $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$  und  $-\text{CH}_2\text{-Ph}$  besteht.

8. Verbindung nach Anspruch 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_2$  Wasserstoff ist.

9. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_4$ - $R_7$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus Alkoxy, Amino, Acyl, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cyano, Nitro, Carboxyl, Halogen, Wasserstoff, Hydroxyl und Imino, niederaliphatischen Alkoholen, niederaliphatischen Nitrilen und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen besteht.

10. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_4$ - $R_7$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus  $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{OCH}_3$ , Cyanoethyl, 3-Hydroxy-1-propinyl, 3-Oxo-1-butenyl und 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-ethinyl besteht.

11. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_8$ - $R_{11}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus Alkoholen; Alkoxy, Acyl, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cyano, Nitro, Epoxy, Haloalkyl, Halogen, Wasserstoff, Hydroxyl und Niederalkyl besteht.

12. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_8$ - $R_{11}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus -H, Halogenen, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> und -OCH<sub>3</sub> besteht.

13. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_{12}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Alkoholen, Cyano, Nitro, Carbonsäuren, Wasserstoff und Niederalkylgruppen besteht.

14. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_{12}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus -H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>3</sub> und -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> besteht.

15. Verbindung nach Anspruch 4, ausgewählt aus der Gruppe, die aus 8-Brom-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-4-methoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-4-hydroxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-4-methoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2,3-dimethoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2,3-dihydroxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-2,3-dimethoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-2,3-dimethoxy-9-trifluormethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Brom-7,12-dihydro-9-trifluormethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-thion, 9-Brom-5,12-bis-(t-butyloxycarbonyl)-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-12-(t-butyloxycarbonyl)-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-5,7-bis-(t-butyloxycarbonyl)-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-5,7,12-tri-(t-butyloxycarbonyl)-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-5-methyloxycarbonylmethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-12-methyloxycarbonylmethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-12-(2-hydroxyethyl)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2,9-Dibrom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 8,10-Dichlor-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-5-methyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 5-Benzyl-9-brom-7,12-dihydro-5-methyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-12-methyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-12-ethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-12-(2-propenyl)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-9-methyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-9-methoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Fluor-7,12-dihydro-12-(2-propenyl)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2-(methyliminoamin)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2-(carbonsäure)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-10-hydroxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-11-hydroxymethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-4-hydroxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on und 7,12-Dihydro-2,3-dihydroxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2,3-Dimethoxy-9-nitro-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2,3-Dimethoxy-9-cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Nitro-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 3-(6-Oxo-9-trifluor-methyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-propionitril, 2-Brom-9-nitro-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-acrylnitril, 2-(3-Hydroxy-1-propinyl)-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Iod-9-brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-(3-Oxo-1-butenyl)-9-trifluormethyl-7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 8-Chlor-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 2-Iod-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 11-Methyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-ethinyl]-9-trifluormethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Iod-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 11-Ethyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 8-Methyl-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 3-(6-Oxo-9-trifluormethyl-5,6,7,12-tetrahydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-acrylsäuremethylester besteht.

16. Verbindung nach Anspruch 4, ausgewählt aus der Gruppe, die aus 9-Cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2,3-dimethoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Brom-7,12-dihydro-9-trifluormethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-2,3-dimethoxy-9-trifluormethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2,9-Dibrom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 8-Brom-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 7,12-Dihydro-9-methoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Fluor-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Methyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-thion, 8,10-Dichlor-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-12-(2-hydroxyethyl)-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2,3-dihydroxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-2,3-dimethoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-12-methyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on und 9-Brom-7,12-dihydro-5-methyloxy-

carbonylmethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on besteht.

17. Verbindung nach Anspruch 4, ausgewählt aus der Gruppe, die aus 9-Cyano-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Brom-7,12-dihydro-2,3-dimethoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2-Brom-7,12-dihydro-9-trifluormethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 7,12-Dihydro-2,3-dimethoxy-9-trifluormethyl-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 2,9-Dibrom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 9-Chlor-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on, 8-Brom-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 7,12-Dihydro-9-methoxy-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on besteht.

18. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung 9-Nitro-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on ist.

19. Zusammensetzung, die eine wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 umfaßt.

20. Zusammensetzung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß sie weiter inerte Trägerstoffe, Vehikel, Diagnostika, Bindemittel für Direktverpressung, Puffer, Stabilisatoren, Füllstoffe, Desintegrationsmittel, Geschmacksstoffe, Farbstoffe, Gleitmittel, andere aktive Inhaltsstoffe, andere herkömmlicherweise bei der Formulierung pharmazeutischer Zusammensetzungen verwendete Materialien und Mischungen derselben umfaßt.

21. Zusammensetzung nach Anspruch 19 zur Verwendung in einem Verfahren zum Hemmen der Proliferation lebender Zellen in einem Patienten, welches umfaßt: Verabreichen einer wirksamen Menge der Verbindung oder Zusammensetzung an den Patienten, um Proliferation lebender Zellen im Patienten zu hemmen.

22. Zusammensetzung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß der Verabreichungsschritt das topische, orale, intramuskuläre, intranasale, subkutane, intraperitoneale, intraläsionale oder intravenöse Verabreichen der Verbindung oder Zusammensetzung umfaßt.

23. Zusammensetzung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die wirksame Menge von etwa 0,1 g bis etwa 3,0 g der Verbindung umfaßt.

24. Zusammensetzung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die wirksame Menge von etwa 30 mg/kg Patient/Dosis bis etwa 400 mg/kg Patient/Dosis umfaßt.

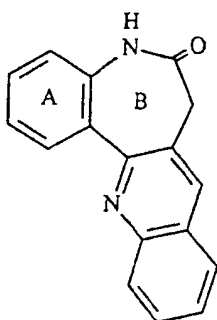
25. Zusammensetzung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellen hyperproliferativ sind.

26. Zusammensetzung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellen ein Neoplasma sind.

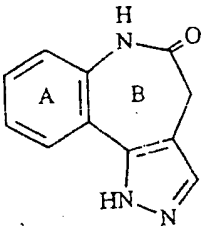
27. Zusammensetzung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellen ein maligner Tumor sind.

28. Verbindung nach Anspruch 1, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus 8-Brom-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 8-Trifluormethyl-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 8-Chlor-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on, 8-Methyl-6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on besteht.

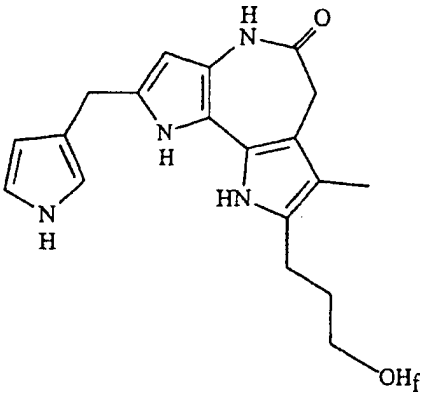
29. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel



30. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel



31. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel



32. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Hemmen der Proliferation lebender Zellen in einem Patienten, welches umfaßt: Verabreichen einer wirksamen Menge der Verbindung oder Zusammensetzung an den Patienten, um die Proliferation von lebenden Zellen im Patienten zu hemmen.

33. Verwendung nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß der Verabreichungsschritt das topische, orale, intramuskuläre, intranasale, subkutane, intraperitoneale, intraläsionale oder intravenöse Verabreichen der Verbindung oder Zusammensetzung umfaßt.

34. Verwendung nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß die wirksame Menge von etwa 0,1 g bis etwa 3,0 g der Verbindung umfaßt.

35. Verwendung nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß die wirksame Menge von etwa 30 mg/kg Patient/Dosis bis etwa 400 mg/kg Patient/Dosis umfaßt.

36. Verbindung nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellen hyperproliferativ sind.

37. Verwendung nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellen ein Neoplasma sind.

38. Verwendung nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellen ein maligner Tumor sind.

Es folgen 32 Blatt Zeichnungen





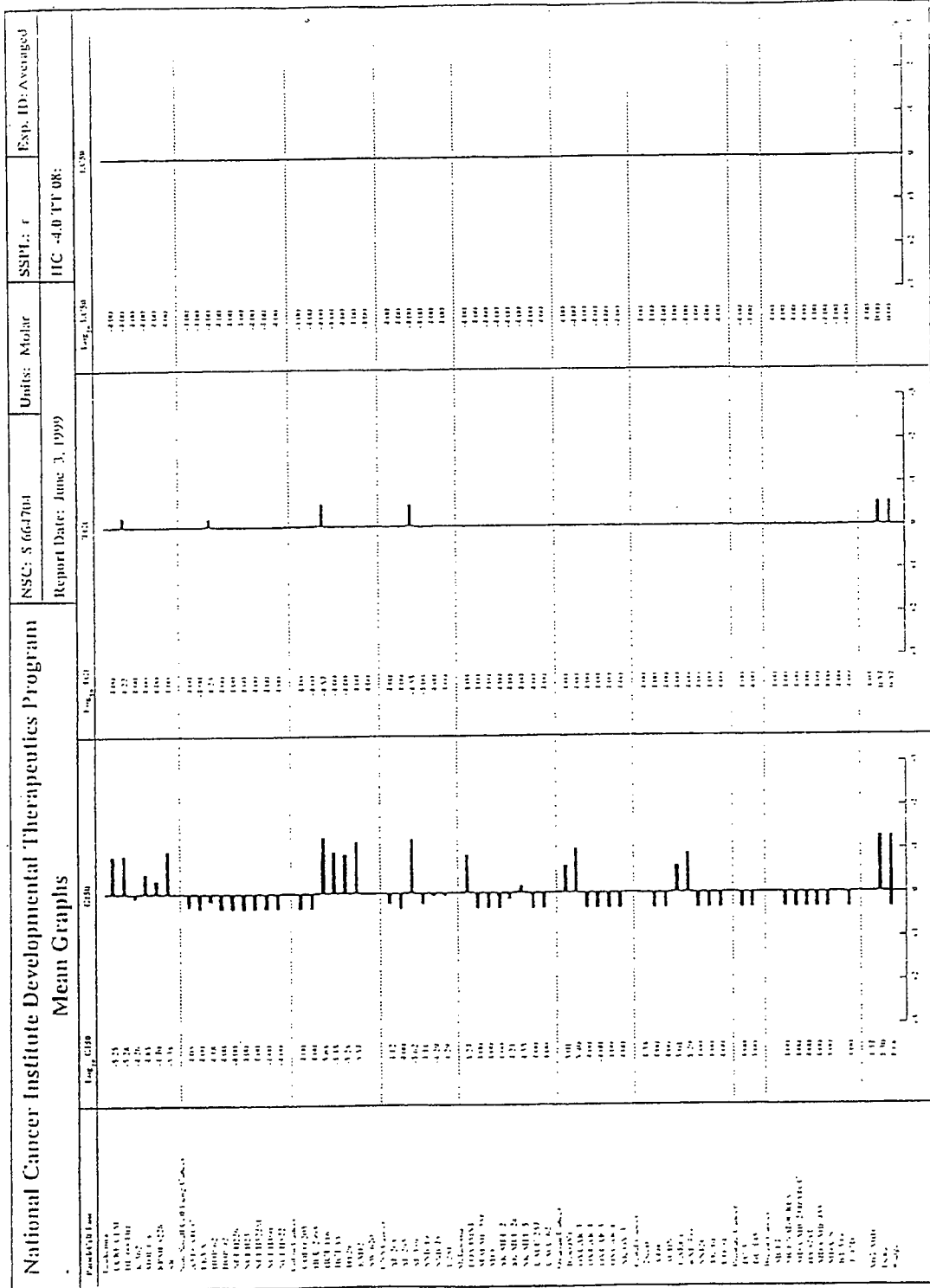


FIG. 3





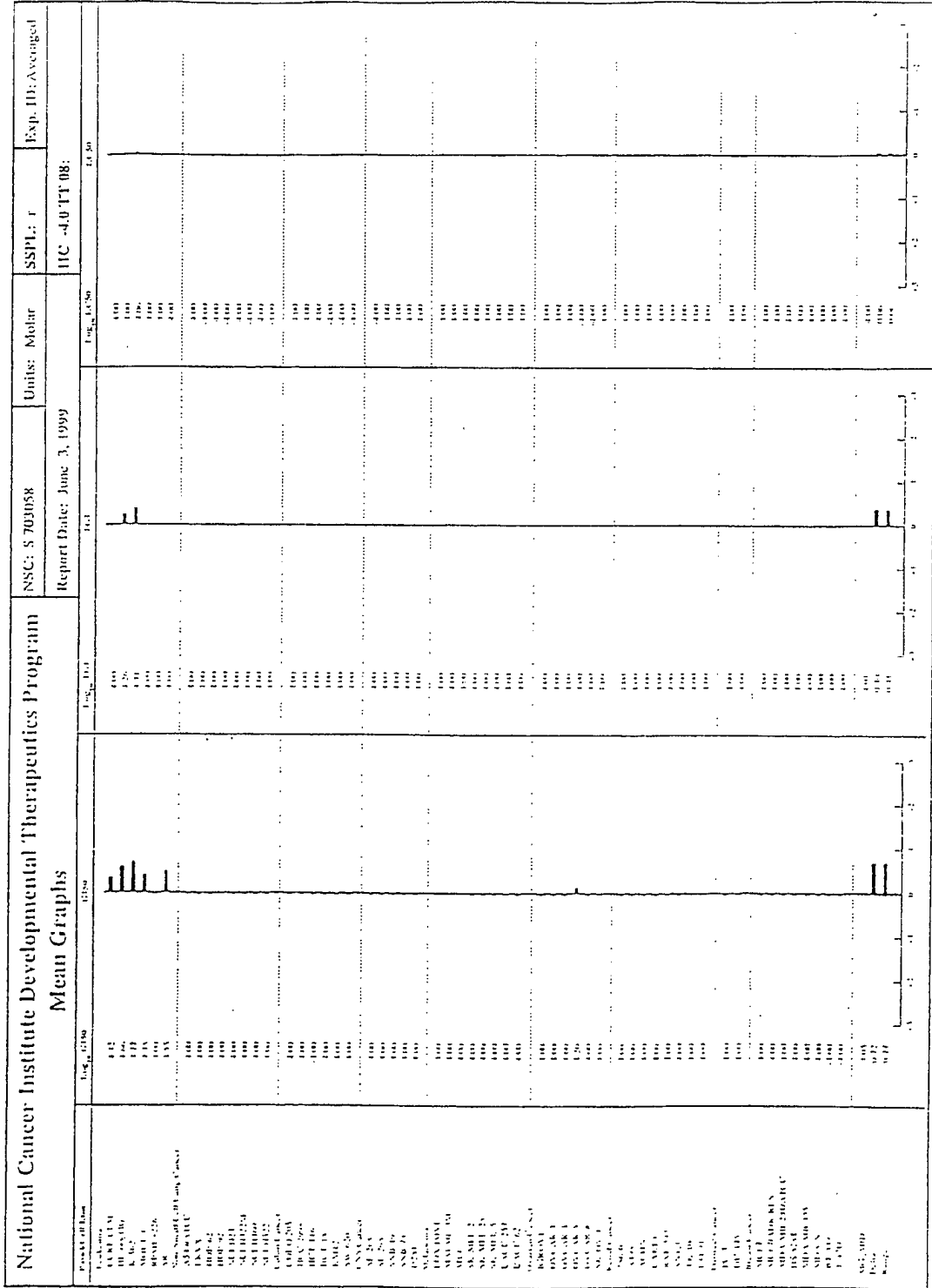


FIG. 6



























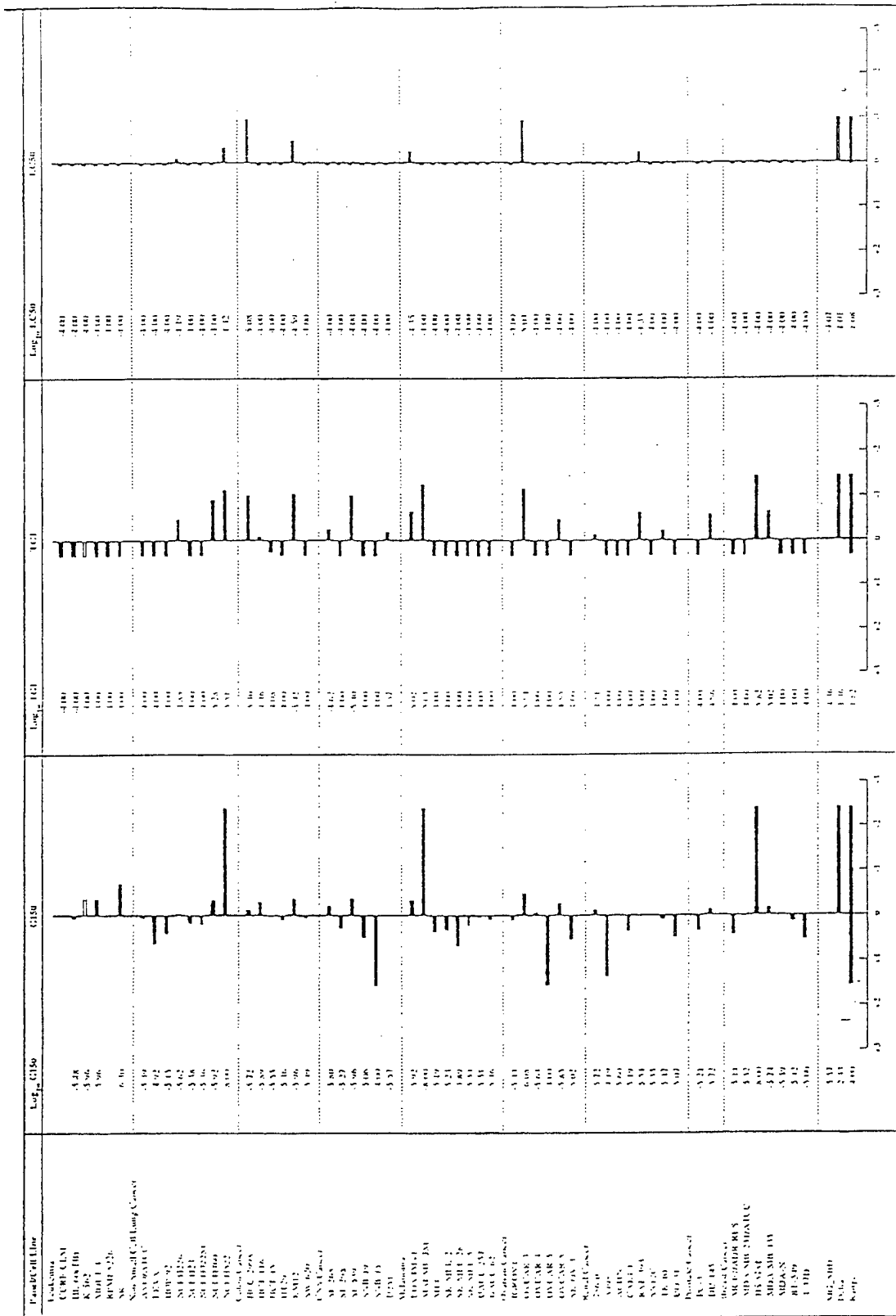
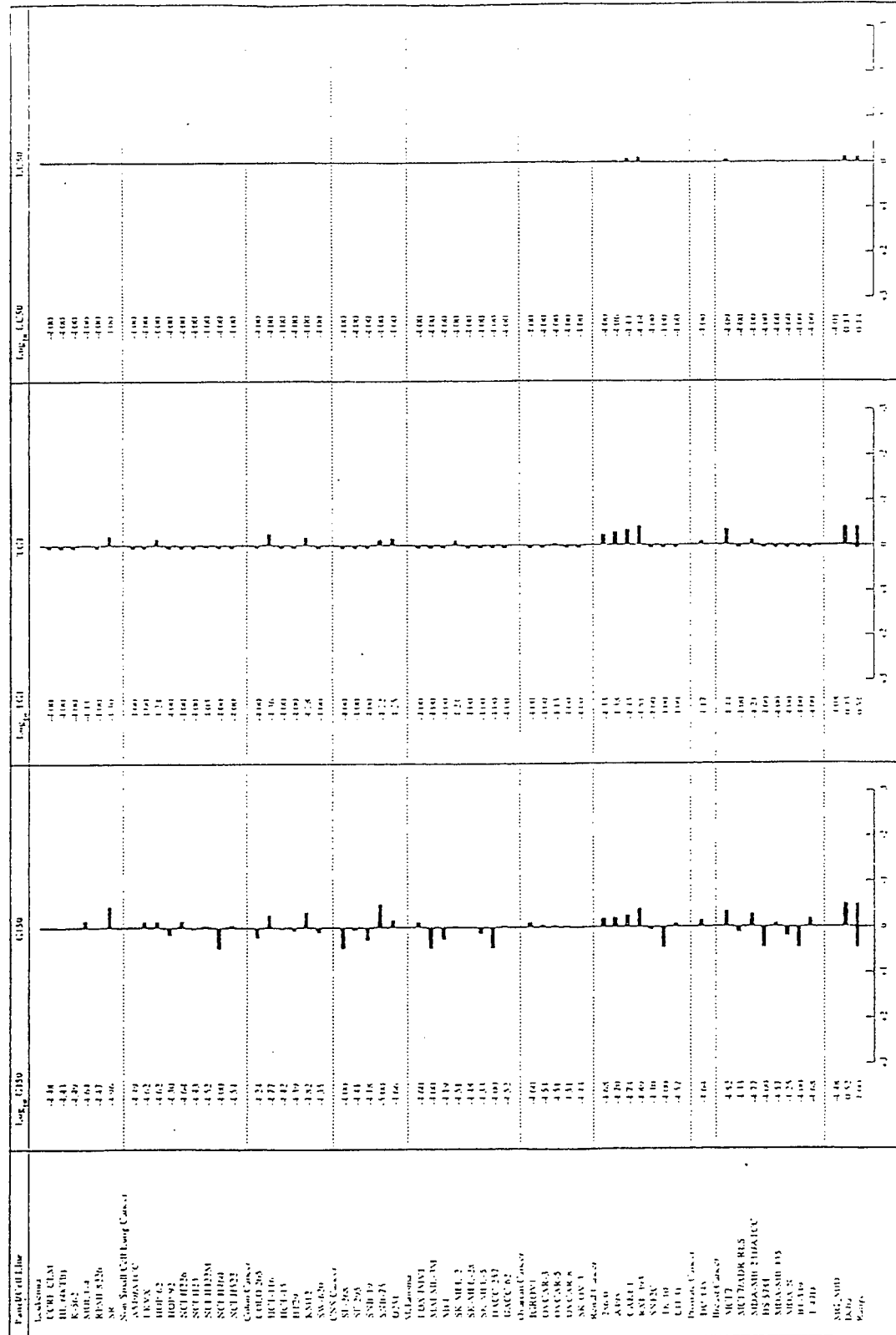


FIG. 20



















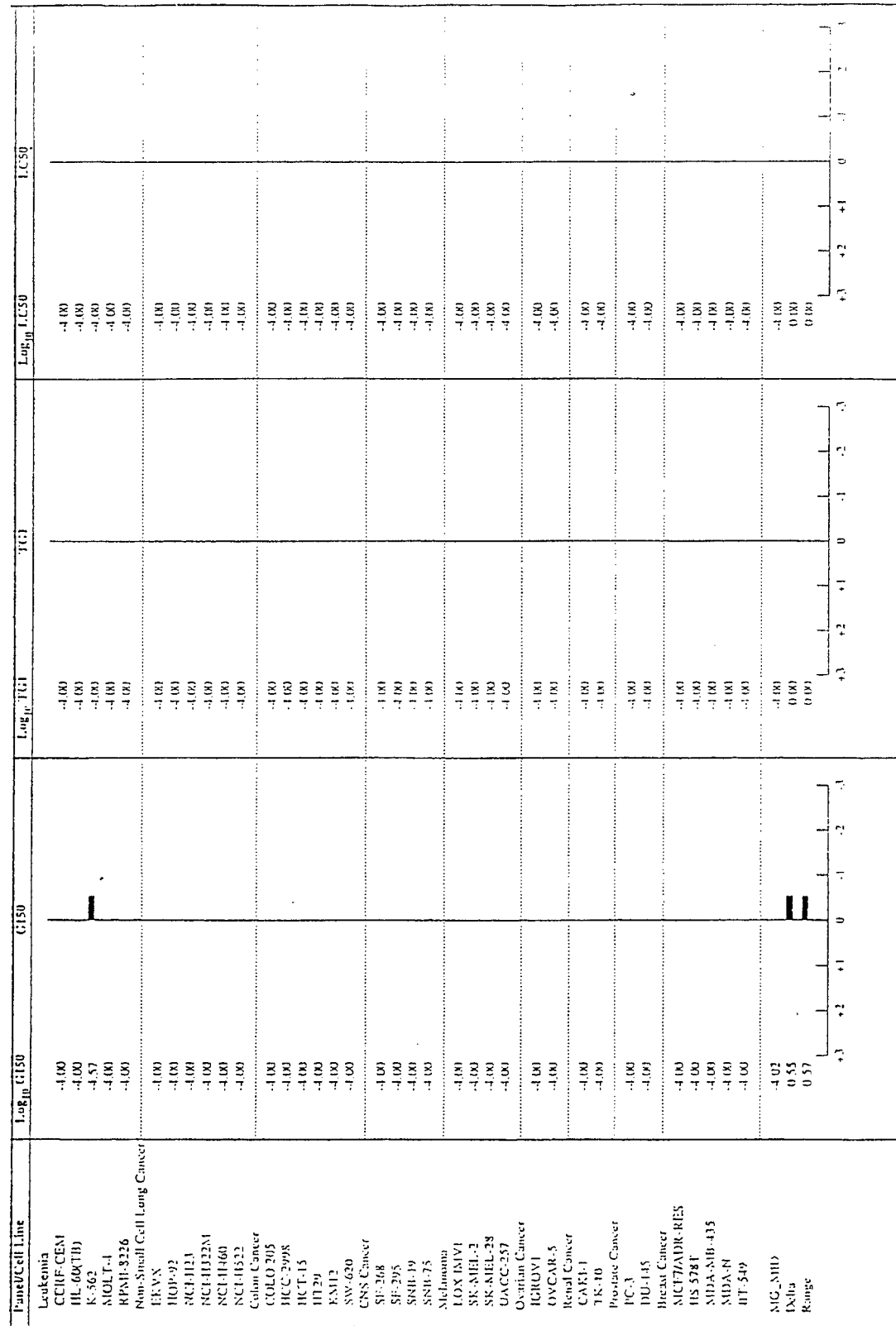


FIG. 30

In-vitro-Test über Zeitverlauf

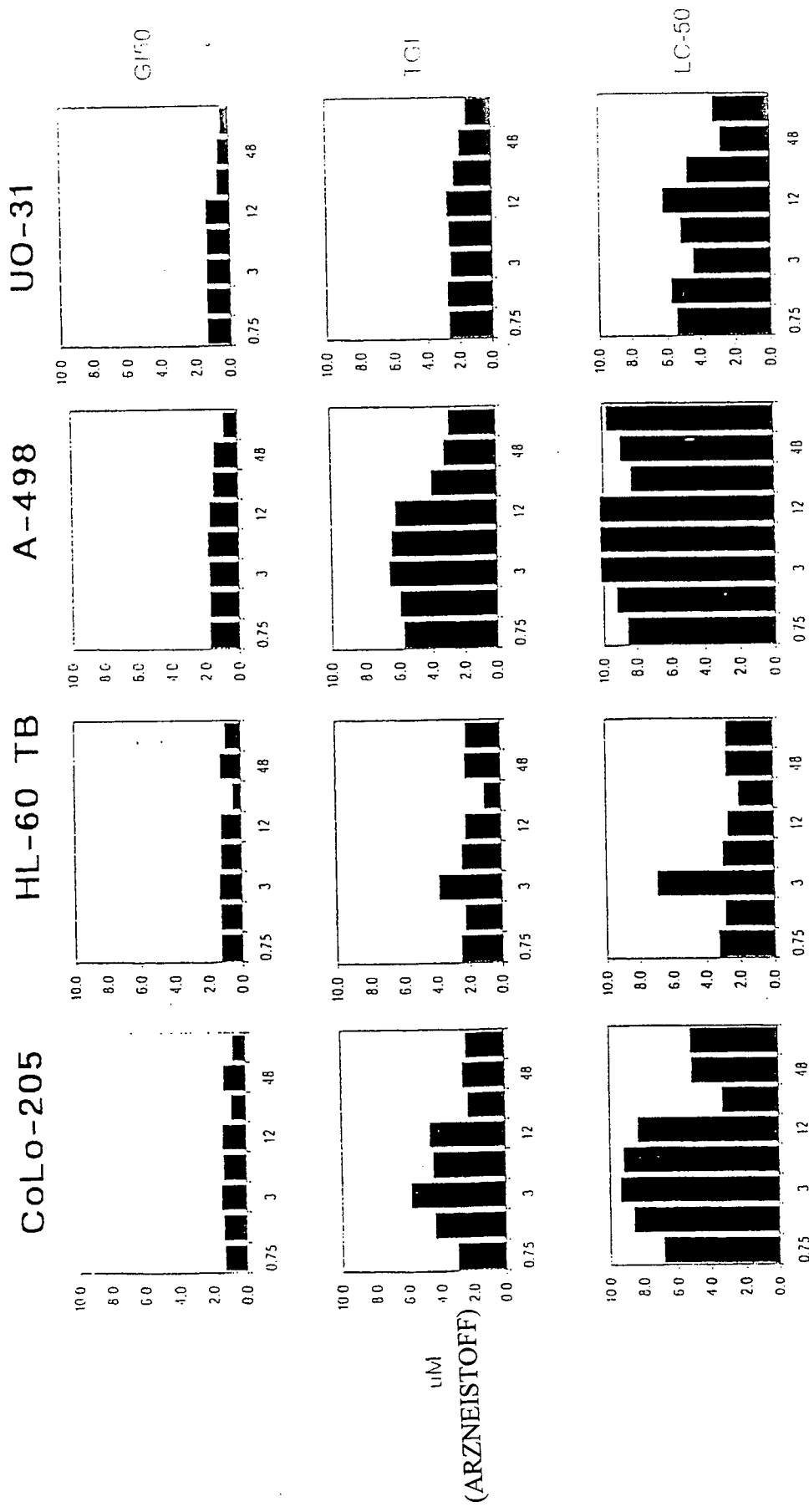


FIG. 31 EXPOSITIONSDAUER (STUNDEN)

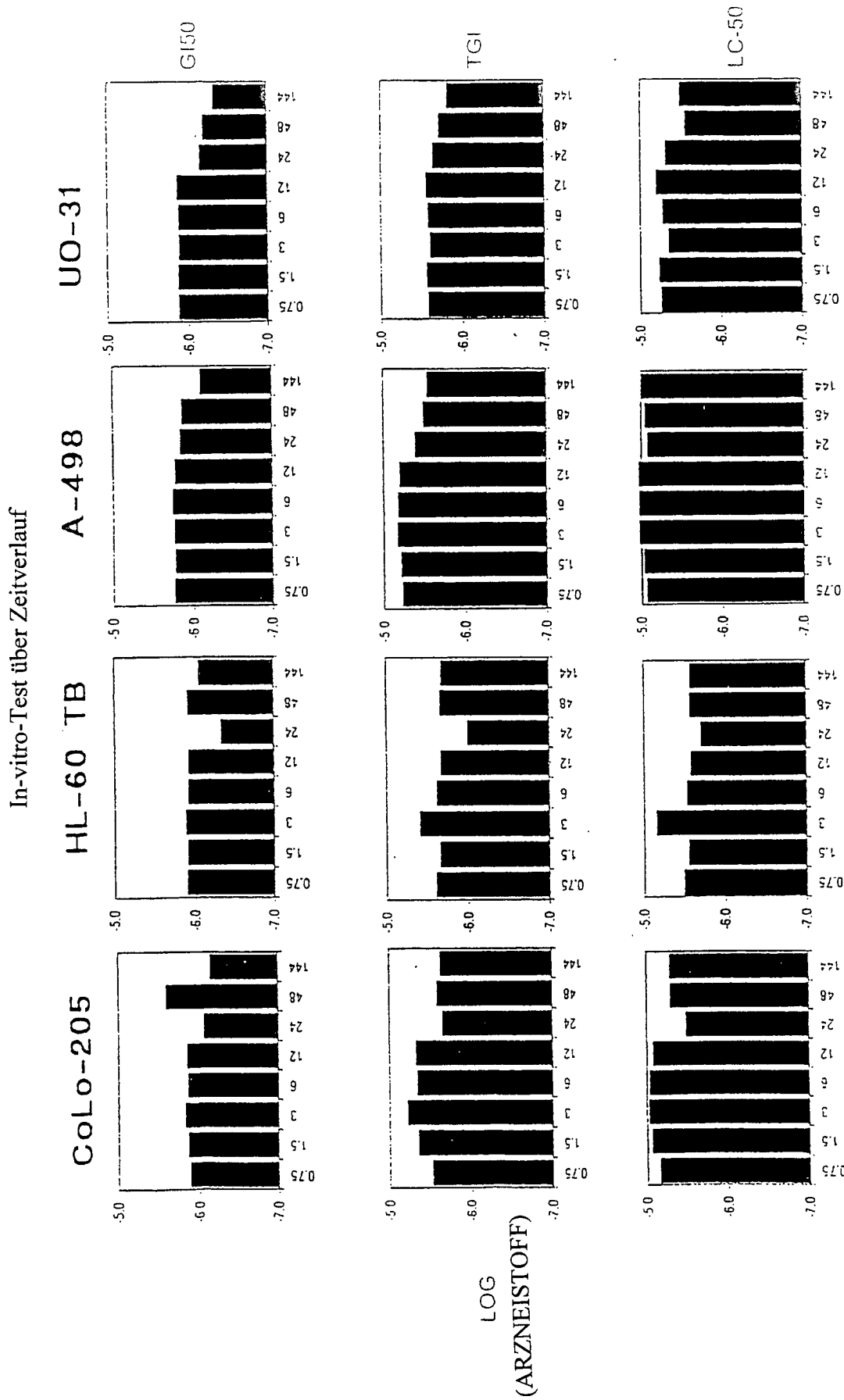


FIG. 32