PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 99/57117**
C07D 471/00	**A2**	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. November 1999 (11.11.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/01214

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. April 1999 (22.04.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 19 835.3	4. Mai 1998 (04.05.98)	DE
198 38 506.4	25. August 1998 (25.08.98)	DE

(71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D–01277 Dresden (DE).

(72) Erfinder: MAHBOOBI, Siavosh; Klenzestrasse 18, D–93051 Regensburg (DE). KUHR, Sabine; Max–Eyth–Strasse 44, D–26655 Westerstede (DE). PONGRATZ, Herwig; Weingartenstrasse 30, D–93053 Regensburg (DE). POPP, Alfred; Weidenstrasse 1, D–84489 Burghausen (DE). HUFSKY, Harald; Robert–Koch–Strasse 39, D–85080 Gaimersheim (DE). BÖHMER, Frank–D.; Erlenweg 4, D–07778 Dorndorf (DE). TELLER, Steffen; Am Anger 16, D–07743 Jena (DE). UECKER, Andrea; Nerkewitzerstrasse 29, D–07778 Neuengönna (DE). BECKERS, Thomas; Passavantstrasse 26, D–60596 Frankfurt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

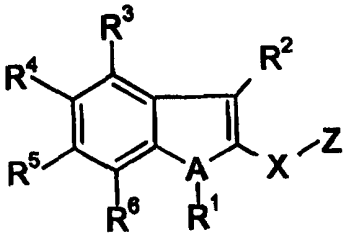
Veröffentlicht
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: INDOLE DERIVATIVES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF MALIGNANT AND OTHER DISEASES CAUSED BY PATHOLOGICAL CELL PROLIFERATION

(54) Bezeichnung: INDOLDERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON MALIGNEN UND ANDEREN, AUF PATHOLOGISCHEN ZELLPROLIFERATIONEN BERUHENDEN ERKRANKUNGEN

(57) Abstract

The invention relates to tyrosine kinase inhibitors of bis–indolyl compounds of formula (I), to the medicaments containing said inhibitors and to their use in treating malignant and other diseases caused by pathological cell proliferation.



(I)

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Tyrosinkinase–Inhibitoren vom Typ der Bis–indolyl–Verbindungen der allgemeinen Formel (I), diese enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung zur Behandlung von malignen und anderen, auf pathologischen Zellproliferationen beruhenden Erkrankungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	**ES**	Spanien	**LS**	Lesotho	**SI**	Slowenien
AM	Armenien	**FI**	Finnland	**LT**	Litauen	**SK**	Slowakei
AT	Österreich	**FR**	Frankreich	**LU**	Luxemburg	**SN**	Senegal
AU	Australien	**GA**	Gabun	**LV**	Lettland	**SZ**	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MC**	Monaco	**TD**	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	**GE**	Georgien	**MD**	Republik Moldau	**TG**	Togo
BB	Barbados	**GH**	Ghana	**MG**	Madagaskar	**TJ**	Tadschikistan
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**MK**	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	**TM**	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland			**TR**	Türkei
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**ML**	Mali	**TT**	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	**IE**	Irland	**MN**	Mongolei	**UA**	Ukraine
BR	Brasilien	**IL**	Israel	**MR**	Mauretanien	**UG**	Uganda
BY	Belarus	**IS**	Island	**MW**	Malawi	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	**IT**	Italien	**MX**	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	**JP**	Japan	**NE**	Niger	**UZ**	Usbekistan
CG	Kongo	**KE**	Kenia	**NL**	Niederlande	**VN**	Vietnam
CH	Schweiz	**KG**	Kirgisistan	**NO**	Norwegen	**YU**	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**NZ**	Neuseeland	**ZW**	Zimbabwe
CM	Kamerun			**PL**	Polen		
CN	China	**KR**	Republik Korea	**PT**	Portugal		
CU	Kuba	**KZ**	Kasachstan	**RO**	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	**LC**	St. Lucia	**RU**	Russische Föderation		
DE	Deutschland	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Sudan		
DK	Dänemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Schweden		
EE	Estland	**LR**	Liberia	**SG**	Singapur		

Indolderivate und deren Verwendung zur Behandlung von malignen und anderen, auf pathologischen Zellproliferationen beruhenden Erkrankungen

Die Erfindung betrifft Tyrosinkinase-Inhibitoren vom Typ der Bis-indolyl-Verbindungen, diese enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung zur Behandlung von malignen und anderen, auf pathologischen Zellproliferationen beruhenden Erkrankungen.

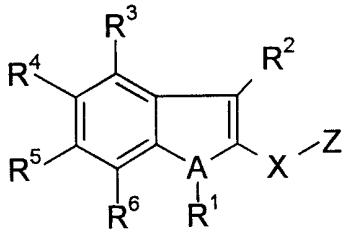
Die Aktivierung von Tyrosin-spezifischen Proteinkinasen ist ein Schlüsselereignis für die Stimulation der Teilung tierischer Zellen. Normalerweise erfolgt diese Stimulation durch exogene Faktoren, z.B. Wachstumsfaktoren, wenn die Proliferation eines bestimmten Zelltyps für die Gesamtfunktion eines Gewebes oder Organs erforderlich ist. In Tumoren ist die Zellproliferation ebenfalls mit der Aktivität von Tyrosinkinasen verknüpft. Häufig liegt in Tumorzellen jedoch eine aberrante Aktivität von Kinasen vor, welche durch Überexpression, konstitutiv aktive Kinase-Mutanten oder ektopische Aktivität von Wachstumsfaktoren verursacht ist. Der PDGF-Rezeptor ist einer der Wachstumsfaktoren mit Relevanz für menschliche Tumoren. PDGF stellt eines der Hauptmitogene im Serum dar und liegt in hohen Konzentrationen in Blutplättchen vor. Seine wichtigste Funktion im adulten Organismus ist die Wundheilung. Eine unerwünschte Aktivität des PDGF-Rezeptors ist an der Proliferation von verschiedenen Tumoren, z.B. Gliomen, Glioblastomen, Sarkomen, Mammakarzinomen, Ovarialkarzinomen und Kolonkarzinomen, beteiligt. Eine aberrante Aktivierung des PDGF/PDGF-Rezeptor-Systems nimmt auch eine Schlüsselstellung für pathologische Hyperproliferationen mesenchymaler Zellen im Kontext von Arteriosklerose, Restenose nach Ballon-Angioplasie, Arthritis und fibrotischen Erkrankungen ein.

Einige Wachstumsfaktor-Rezeptortyrosinkinasen, deren Tyrosinkinase-Domänen hohe Sequenzhomologie zur Tyrosinkinase-Domäne der PDGF-Rezeptoren aufweisen, sind ebenfalls von Bedeutung für das Tumorgeschehen und pathologische Hyperproliferationen. Dazu zählen die Rezeptoren für den Vaskulären Endothelzellwachstumsfaktor (VEGF) KDR/Flk-1 und Flt-1 mit großer Bedeutung für die Tumorvaskularisation, Kit/SCF-Rezeptor, für den konstitutiv

aktive Versionen in Karzinomen beobachtet wurden und Flk-2/Flt-3, ein an der Proliferation von Leukämiezellen verschiedener Erkrankungsformen beteiligter Rezeptor. Es kann erwartet werden, daß weitere Mitglieder dieser Kinase-Familie mit Relevanz für pathologische Proliferationen identifiert werden. Zu den Wirkungen der Liganden dieser Rezeptoren zählt neben der mitogenen Stimulation häufig auch die Stimulation der Zellmigration, anti-apoptotische Wirkungen und Effekte auf Membran-Transportsysteme für Ionen, Wasser und chemische Verbindungen. Unkontrollierte Effekte dieses Typs sind in verschiedenem Ausmaß ebenfalls am pathologischen Geschehen in Tumoren und anderen Erkrankungen beteiligt.

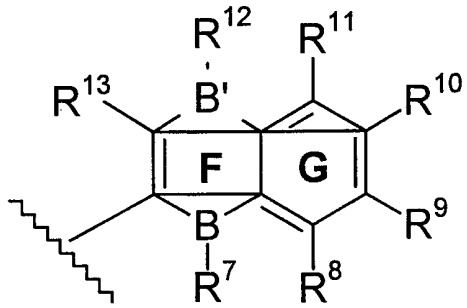
Unter verschiedenen Möglichkeiten, das Signal von Rezeptor-Tyrosinkinasen abzuschalten, ist die spezifische direkte Hemmung der Aktivität der Kinase am aussichtsreichsten.

Die Erfindung ist daher darauf gerichtet, Verbindungen zu schaffen, die als Inhibitoren von Tyrosinkinasen, insbesondere der PDGF-Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie weiterer, verwandter Tyrosinkinasen wie KDR/Flk-1, Kit/SCF-Rezeptor und FLK/Flt-3, geeignet sind. Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I gelöst:



(I)

worin Z eine Gruppe mit der allgemeinen Formel (II) ist,



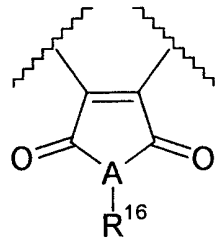
(II)

wobei A ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom und B, B' ein Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom sein kann und die Ringsysteme F und G unabhängig voneinander sowohl gesättigte als auch ungesättigte 5- und 6-Ringe sein können,

X eine Gruppe mit der allgemeinen Formel III oder IV darstellt,

$$-(CH_2)_l-[CR^{14}R^{15}]_m-(CH)_n$$

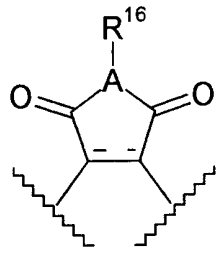
(III)



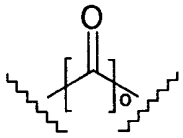
(IV)

worin A die selbe Bedeutung wie oben besitzt, l und n die Zahlen von 0 bis 6, m die Zahlen 1 und 2 einnehmen können, sowie R^{14} und R^{15} entweder zusammen ein Sauerstoffatom bilden oder R^{14} eine Hydroxylgruppe und R^{15} ein Wasserstoffatom bedeuten oder R^{14} und R^{15} Wasserstoffatome bedeuten und wobei R^{16} ein Wasserstoffatom, ein Alkyl- oder Arylrest, halogen-, amino-, oder azidosubstituierter Alkyl- oder Arylrest, ein Alkyloxymethylrest oder substituierter Alkyloxymethylrest bedeutet,

R^2 und R^{13} zusammen eine Verknüpfung mit der allgemeinen Formel V oder VI bilden



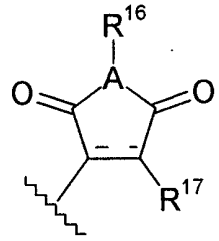
(V)



(VI)

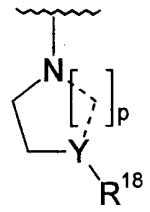
wobei die gestrichelte Bindung eine Doppel- oder Einfachbindung bedeutet, A und R^{16} die selbe Bedeutung wie oben besitzen und o die Zahlen 1 und 2 annehmen kann,

R^2 und R^{13} gleiche oder verschieden Reste der allgemeinen Formel VII oder Wasserstoffatome bedeuten,



(VII)

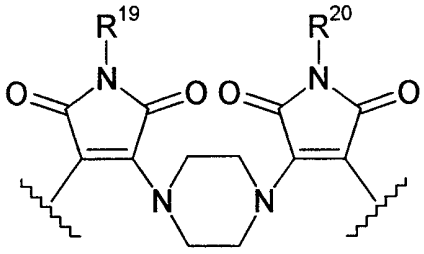
wobei die gestrichelte Bindung eine Doppel- oder Einfachbindung bedeutet, A und R^{16} die selbe Bedeutung wie oben besitzen und R^{17} ein Halogenatom oder einen Rest der allgemeinen Formel VIII bedeutet,



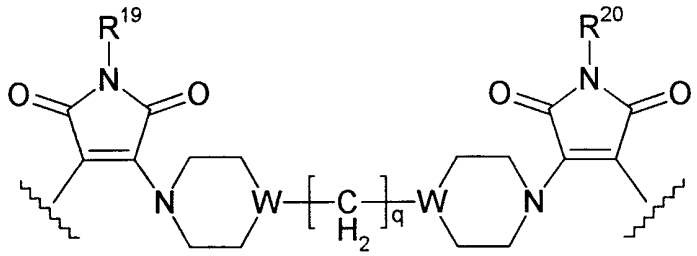
(VIII)

so daß p = 0, 1 oder 2 sein kann (wenn p = 0 dann handelt es sich um ein acyclisches primäres Amin und Y trägt ein zusätzliches Wasserstoffatom), Y ein Kohlenstoff-, Sauerstoff- oder Stickstoffatom sein kann und wenn Y ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom ist R^{18} ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl- oder Arylrest, substituierten Alkyl- oder Arylrest, gesättigten oder ungesättigten Heterozyklus, Alkoxycarbonylrest, Aminocarbonylmethylrest, substituierten Aminocarbonyl-methylrest bedeutet,

R^2und R^{13} zusammen eine Verknüpfung mit der allgemeinen Formel IX oder X bilden



(IX)



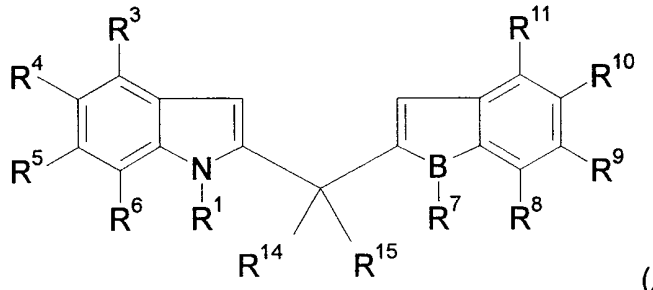
(X)

wobei W entweder ein Kohlenstoff- oder ein Stickstoffatom darstellt, q eine Zahl zwischen 0 und 6 einnehmen kann und R^{19} und R^{20} Wasserstoffatome, Alkyl- oder substituierte Alkylreste bedeuten kann,

worin R^1 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkyl- und Aminoalkylreste, Phenylsulphonylreste, Alkylsilylmethoxymethylreste, einen Zucker oder substituierter Zucker bedeuten,

wobei R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, eine alkoxy-, amino-, halogen-, cycloalkyl-, cycloheteroalkyl-, aryl- oder heteroarylsubstituierte Alkyl-, Alkoxy, Alkoxymethylgruppe, Nitrogruppe, ein Halogenatom oder eine O-Alkoxygruppe der allgemeinen Form -O-(C=O)-R^{21} darstellt, wobei R^{21} eine alkoxy-, amino-, halogen-, cycloalkyl-, cycloheteroalkyl-, aryl- oder heteroarylsubstituierte Alkyl-, Alkoxy, Alkoxymethylgruppe bedeutet.

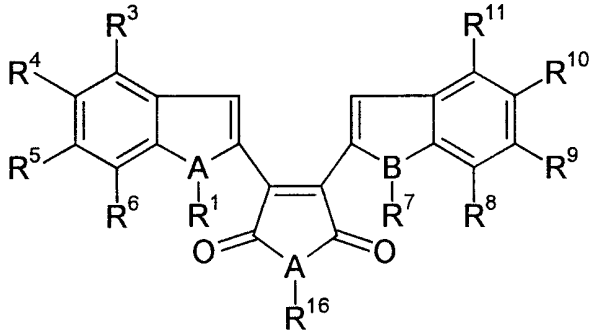
Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen mit der obigen allgemeinen Formel I, worin Z eine Gruppe mit der allgemeinen Formel II und X eine Gruppe mit der allgemeinen Formel III darstellt, R^2 und R^{13} Wasserstoffatome bedeuten, A ein Stickstoffatom und B ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten sowie R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{14} und R^{15} dieselbe Bedeutung wie oben haben, wobei diese Verbindungen der folgenden Formel XI entsprechen:



(XI)

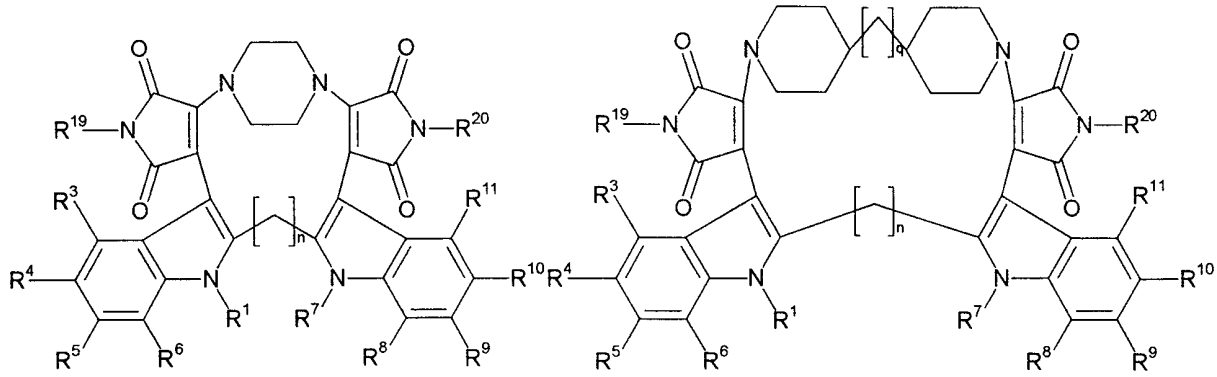
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel XI, worin R^{14} und R^{15} zusammen ein Sauerstoffatom bilden.

Außerdem bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen mit den obigen allgemeinen Formeln I worin Z eine Gruppe mit der allgemeinen Formel II und X eine Gruppe mit der allgemeinen Formel III darstellt, R^1 und R^2 Wasserstoffatome bedeuten, A und B Stickstoffatome bedeuten sowie R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} und R^{16} die selbe Bedeutung wie oben haben, wobei diese Verbindungen der folgenden Formel XII entsprechen:



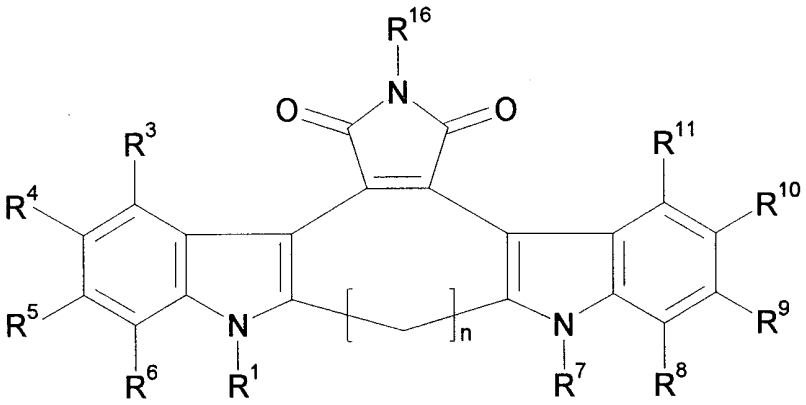
(XII)

Außerdem bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen mit den unten stehenden allgemeinen Formeln XIII und XIV



worin n die Zahlen 3, 4, 5, 8, 12, q die Zahlen 0, 1, 2, 3, 5, 6 bedeutet R^{19}, R^{20} Wasserstoffatome oder Alkylgruppen bedeuten und R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} und R^{16} gleich oder verschieden sind und die selbe Bedeutung wie oben besitzen.

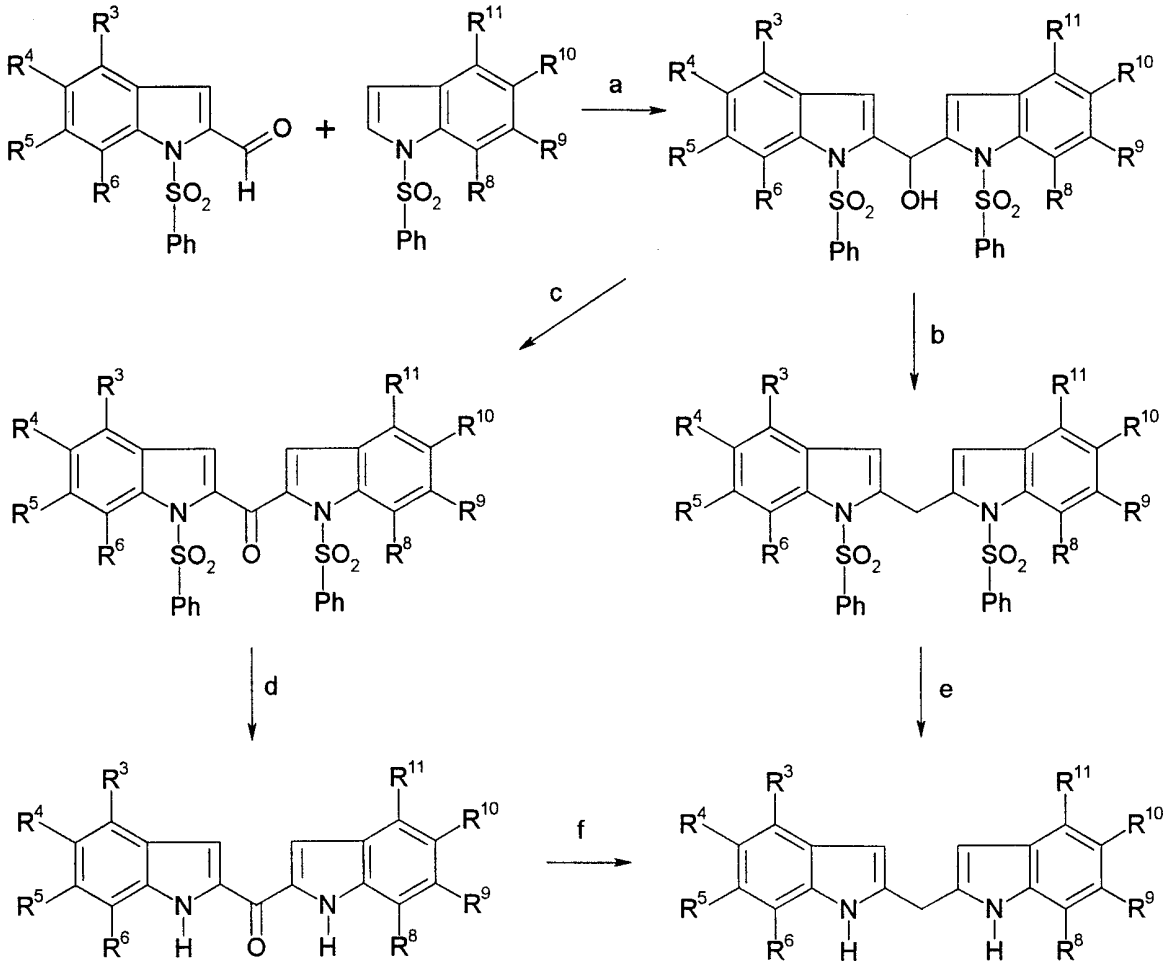
Außerdem bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen mit der folgenden allgemeinen Formel XV



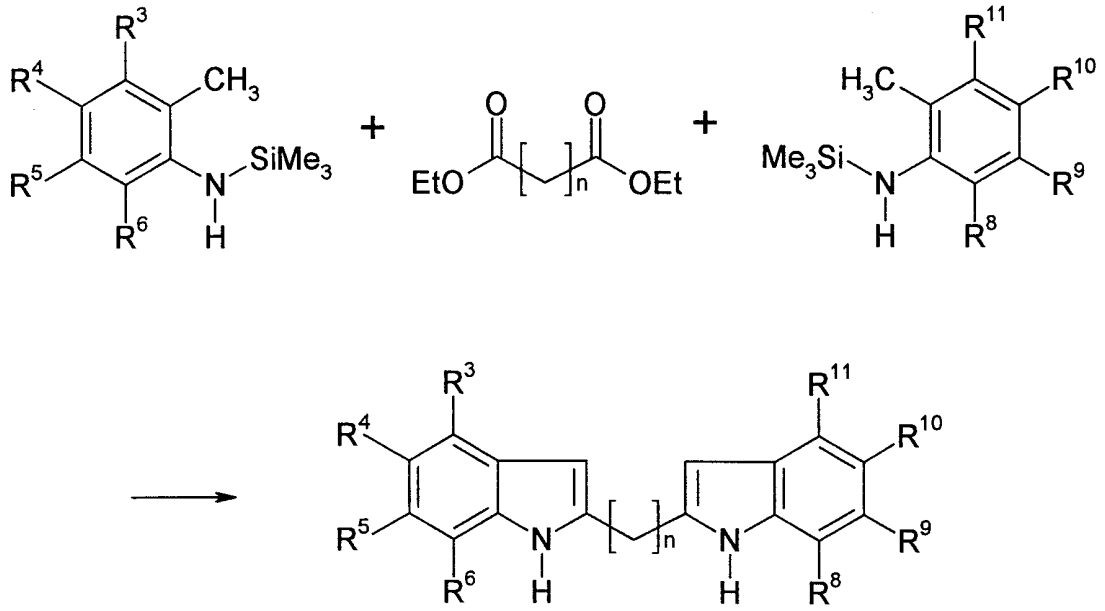
(XV)

worin n die Zahlen 1, 2, 3 bedeutet , R^{16} ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} und R^{16} gleich oder verschieden sind und die selbe Bedeutung wie oben besitzen.

Die Verbindungen der Formel XI sind nach einem der beiden folgenden Schemata herstellbar:

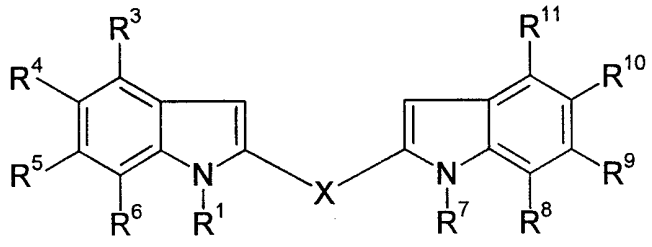


a) LDA/ THF, b) $HSiPh_3$/ THF, c) PDC/ DMF, d) 10% NaOH/ EtOH, e) K_2CO_3/ MeOH, f) N_2H_4/ 2-(2-hydroxyethyloxy)-1-ethanol



n = 2 oder 3

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen R^2 und R^{13} einen Rest mit der obigen allgemeinen Formel VII bedeuten oder zusammen eine Verknüpfung mit der allgemeinen Formel V, IX oder X bilden, setzt man zunächst ein 2,2'-Bis-1*H*-Indolylalkan oder ein Derivat desselben mit der allgemeinen Formel XI

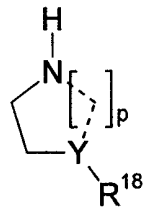


(XI)

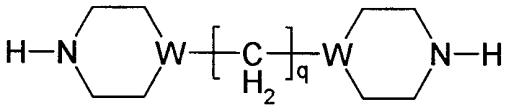
in der X, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} und R^{11} die gleiche Bedeutung wie oben besitzen, mit Dibrommaleinimid um.

Erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R^2 und R^{13} zusammen eine Verknüpfung mit der allgemeinen Formel VII bilden, setzt man anschließend mit

einem primären oder sekundären Amin mit der folgenden allgemeinen Formel XVI oder XVII oder Piperazin um



(XVI)



(XVII)

worin p, q, R^{17} und W die selbe Bedeutung wie oben besitzen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1

Bis(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1-methanol

Bei - 78 °C bereitet man Lithiumdiisopropylamid aus 30.40 ml (216.3 mmol) Diisopropylamin und 125.3 ml (200.5 mmol) n-BuLi (1.6 M in Hexan) in 200 ml absol. THF. Die Lösung wird 10 min bei - 78 °C und anschließend 30 min bei 0 °C gerührt, bevor bei 0 °C 49.13 g (190.9 mmol) 1-Phenylsulfonylindol in 300 ml absol. THF innerhalb von 10 min zugetropft werden. Die Reaktionslösung wird weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf - 78 °C werden 60.00 g (210.3 mmol) Phenylsulfonyl-2-carbaldehyd in 200 ml absol. THF zugetropft und über Nacht auf Raumtemp. erwärmen lassen. Die Mischung wird auf 1 proz. HCl gegossen und die org. Phase mit nach Zugabe von Ether abgetrennt. Die wäßr. Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden nacheinander mit $NaHCO_3$ und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das Rohprodukt sc (SiO_2; CH_2Cl_2) gereinigt: farblose Kristalle, Ausb. 86.5 g (84%).
Schmp.: 185°C (MeOH).

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 2

Bis(5-methoxy-*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1-methanol

Schmp.: 113 - 114°C (MeOH)

Beispiel 3

(5-Methoxy-*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-(*N*-phenyl-sulfonylindol-2-yl)-1-methanol

Schmp.: 104 - 105°C (CH_2Cl_2 / Hexan)

Beispiel 4

(5-Methoxy-*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-(7-methoxy-*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1-methanol

Schmp.: 119 - 121°C (CH_2Cl_2 / Hexan)

Beispiel 5

(7-Methoxy-*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1-methanol

Schmp.: 99 - 101°C (CH_2Cl_2 / Hexan)

Beispiel 6

5-Methoxy-2-phenylmethyloxy(1-phenylsulfonylindol-2-yl)methyl -1-phenylsulfonylindol

Schmp.: 62 - 64°C

Beispiel 7

Di-(5-Methyloxy-1-phenylsulfonylindol-2-yl)phenylmethyloxymethan

Schmp.: 100 - 101 °C

Beispiel 8

(3-Dimethylaminomethyl-1-phenylsulfonylindol-2-yl)(1-phenylsulfonylindol-2-yl)methan-1-ol

Schmp.: 116 - 117 °C

Beispiel 9

(7-Methoxy-*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-(*N*-phenyl-sulfonylindol-2-yl)-1-methanol

Schmp.: 149 - 151 °C

Beispiel 10

Dibenzothiophen-2-yl-1-methanol

Schmp.: 130 - 131 °C

Beispiel 11

6-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)methanol

Schmp.: 180 °C

Beispiel 12

7-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)methanol

Schmp.: 148 - 150 °C

Beispiel 13

Benzo[*b*]thiophen-2-yl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-methanol

Schmp.: 71 - 73 °C

Beispiel 14

Benzo[*b*]thiophen-2-yl(7-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-methanol

Schmp.: 118-119 °C

Beispiel 15

Benzo[*b*]furan-2-yl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-methanol

Schmp.: 71 - 73 °C

Beispiel 16

Bis(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)methan-1-on

Die Lösung von 20.00 g (36.9 mmol) Bis(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1-methanol in 200 ml absol. DMF wird auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe von 90.4 g Pyridiniumdichromat (PDC) wird 20 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Aufarbeitung werden 700 ml H_2O und 700 ml CH_2Cl_2 zugegeben. Die wäßr. Phase wird mit 2 x 200 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte werden mit 500 ml H_2O gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. und Zugabe von CH_2Cl_2 fällt das Produkt aus: farblose Kristalle, Ausb. 15.0 g (75%).
Schmp.: 244°C (MeOH / Ether)

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 17
(5-Methoxy-*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)methan-1-on
Schmp. 205°C (MeOH)

Beispiel 18
Bis(5-methoxy-*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1-methanon
Schmp.: 190 - 191°C

Beispiel 19
Bisindol-2-ylmethan-1-on
10.0 g (18.5 mmol) Bis(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)methan-1-on werden in 380 ml 99 proz. EtOH gelöst. Nach Zugabe von 210 ml 10 proz. NaOH wird die Lösung 20 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das EtOH abgezogen, 500 ml ges. NaCl-Lösung und 500 ml CH_2Cl_2 werden zugefügt und die Phasen getrennt. Die wäßr. Phase wird mit 2 x 200 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten org. Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Bisindol fällt als Rohprodukt aus und kann aus CH_2Cl_2 umkristallisiert werden, gelbe Kristalle, Ausb. 4.5 g (93%).
Schmp.: 272 - 273°C (CH_2Cl_2)

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 20
(5-Methoxyindol-2-yl)-(indol-2-yl)methan-1-on
Schmp.: 233 - 235°C (MeOH)

Beispiel 21
Bis(5-methoxyindol-2-yl)-1-methanon
Schmp.: 202 - 204°C

Beispiel 22
Dibenzothiophen-2-yl-1-methanon
Schmp.: 161 °C

Beispiel 23
5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-3-indolyl(1-phenylsulfonyl-2-indolyl)-1-methanon
Schmp.: 114 - 116 °C

Beispiel 24
(1*H*-Indol-2-yl)-(1-*H*-indol-3-yl)-1-methanon
Schmp.: 260 - 261 °C (MeOH)

Beispiel 25
Benzo[*b*]thiophen-2-yl(7-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-methanon
Schmp.: 190 °C

Beispiel 26
Benzo[*b*]thiophen-2-yl(7-methoxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon
Schmp.: 155 °C

Beispiel 27

Benzo[*b*]thiophen-2-yl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 82 - 83 °C

Beispiel 28

Benzo[*b*]thiophen-2-yl(5-methoxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 200 °C

Beispiel 29

7-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)methanon

Schmp.: 129 - 130 °C

Beispiel 30

7-Methoxy-1*H*-2-indolyl(1*H*-2-indolyl)methanon

Schmp.: 151 °C

Beispiel 31

6-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl(1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)methanon

Schmp.: 184 - 186 °C

Beispiel 32

6-Methoxy-1*H*-2-indolyl(1*H*-2-indolyl)methanon

Schmp.: 184 - 186 °C

Beispiel 33

1-Methyl-1*H*-2-indolyl(1-ethyl-5-methyloxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 148 - 149 °C

Beispiel 34

1*H*-2-Indolyl(1-methyl-5-methyloxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 190 °C

Beispiel 35

1-Methyl-1*H*-2-indolyl(5-methyloxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 176 - 177 °C

Beispiel 36

1-Ethyl-1*H*-2-indolyl(1-ethyl-5-methyloxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 99-100 °C

Beispiel 37

1*H*-2-Indolyl(1-ethyl-5-methyloxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 142 - 143 °C

Beispiel 38

1-Ethyl-1*H*-2-indolyl(5-methyloxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 101 - 102 °C

Beispiel 39

1-Benzyl-1*H*-2-indolyl(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 132 °C

Beispiel 40

1*H*-2-Indolyl(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 180 - 182 °C

Beispiel 41

1-Benzyl-1*H*-2-indolyl(5-methoxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 167 - 168 °C

Beispiel 42

5-Benzyloxy-1*H*-2-indolyl(1*H*-2-indolyl)methanon

Schmp.: 199 - 201 °C.

Beispiel 43

5-Hydroxy-1*H*-2-indolyl(1*H*-2-indolyl)methanon

Schmp.: > 220 °C.

Beispiel 44

5-Ethoxy-1*H*-2-indolyl(1*H*-2-indolyl)methanon

Schmp.: 168 - 169 °C.

Beispiel 45

1*H*-2-Indolyl[5-(2-morpholin-1-ylethyloxy)-1*H*-2-indolyl]methanon

Schmp.: 98 - 101 °C.

Beispiel 46

1*H*-2-Indolyl[5-(3-dimethylaminopropyloxy)-1*H*-2-indolyl]methanon

Schmp.: 163 - 166 °C.

Beispiel 47

5-(4-Iodobutyloxy)-1*H*-2-indolyl(1*H*-2-indolyl)methanon

Schmp.: 110 - 113 °C.

Beispiel 48

1*H*-2-Indolyl[5-(2-dimethylaminoethyloxy)-1*H*-2-indolyl]methanon

Schmp.: 143 - 145 °C.

Beispiel 49

5-Cyclohexylmethyloxy-1*H*-2-indolyl(1*H*-2-indolyl)methanon

Schmp.: 185 °C (Zers.).

Beispiel 50

5-(5-Iodopentyloxy)-1*H*-2-indolyl(1*H*-2-indolyl)methanon

Schmp.: 127-130 °C.

Beispiel 51

1-*H*-2-Indolyl[5-(1-phenylethyloxy)-1*H*-2-indolyl]methanon

Schmp.: 151 - 153 °C.

Beispiel 52

1*H*-2-Indolyl[5-(2-piperidin-1-ylethyloxy)-1*H*-2-indolyl]methanon

Schmp.: 104 - 106 °C.

Beispiel 53

[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] ethanoat

Schmp.: 223 - 224 °C.

Beispiel 54

[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] 4-methoxybenzoat

Schmp.: > 230 °C.

Beispiel 55

[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] butanoat

Schmp.: 201 - 204 °C.

Beispiel 56

[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] 2-(*N*,*N*)-dimethylaminoethanoat

Schmp.: 215 - 217 °C.

Beispiel 57

[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] propanoat

Schmp.: > 230 °C.

Beispiel 58

[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] 2-thiophenylethanoat

Schmp.: 224 - 226 °C.

Beispiel 59

[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] *O*-acetylsalycylat

Schmp.: 133 - 135 °C.

Beispiel 60

[2-(1*H*-2-indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)]-4-phenylbenzoat

Schmp.: >220 °C.

Beispiel 61

[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] 2-phenylpropanoat

Schmp.: 211 - 313 °C.

Beispiel 62

[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] α-acetylphenylethanoat

Schmp.: 194 - 196 °C.

Beispiel 63

[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] benzoat

Schmp.: > 230 °C.

Beispiel 64

[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] 3-methoxyphenylethanoat

Schmp.: 212 - 215 °C.

Beispiel 65

[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] 2-chlorobenzoat

Schmp.: > 230 °C.

Beispiel 66

[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] 4-nitrobenzoat

Schmp.: > 230 °C.

Beispiel 67
[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] 3,4,5-trimethoxybenzoat
Schmp.: 216 - 219 °C.

Beispiel 68
[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] cinnamat
Schmp.: 226 - 228 °C.

Beispiel 69
[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] 2-furanylcarboxylat
Schmp.: > 230 °C.

Beispiel 70
Di(1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)methan
Zu einer Lösung von 26.67 g (49.2 mmol) Bis(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1-methanol und 15.00 g (57.8 mmol) Triphenylsilan in 400 ml absol. CH_2Cl_2 wird nach 30 min 22.4 ml Trifluoressigsäure (TFA) getropft. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. wird H_2O zugegeben und die Mischung unter Eiskühlung vorsichtig mit festem Na_2CO_3 neutralisiert. Nach Trennung der Phasen, Trocknen der org. Phase über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt sc (SiO_2; CH_2Cl_2 / Hexan 6:4) gereinigt, farblose Kristalle, Ausb. 22.5 g (87%).
Schmp.: 144 - 145°C (Ether)

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 71
Bis(5-methoxy-*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)methan
Schmp.: 159 - 160°C (CH_2Cl_2 / Hexan).

Beispiel 72

(5-Methoxy-*N*-phenylsulfonyl-indol-2-yl)-(*N*-phenyl-sulfonyl-indol-2-yl)methan

Schmp.: 98 - 100°C (CH_2Cl_2 / Hexan).

Beispiel 73

(5-Methoxy-*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-(7-methoxy-*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)methan

Schmp.: 168 - 170°C (CH_2Cl_2 / Hexan)

Beispiel 74

Di(1*H*-2-indolyl)methan

15.0 g (28.5 mmol) 57 werden mit 20 g K_2CO_3 in 800 ml MeOH und 200 ml H_2O 14 Tage gekocht. Zur Aufarbeitung werden 500 ml ges. NaCl-Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Nach dem Trocknen der org. Phase wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Das Rohprodukt wird sc gereinigt, farblose Kristalle, Ausb. 5.4 g (76%).

Schmp.: 189 - 191°C

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 75

(5-Methoxyindol-2-yl)-(indol-2-yl)methan

Schmp.: 112°C (MeOH).

Beispiel 76

(1*H*-Indol-2-yl)-(1-*H*-indol-3-yl)-1-methan

Schmp.: 161 - 163 °C (aq. EtOH)

Beispiel 77

1,3-Di(1*H*-2-indolyl)propan

Man löst 38.0 g (0.21 mol) Trimethylsilyl-o-toluidid in 950 ml abs. Hexan und tropft bei Raumtemp. 291.0 ml (0.47 mol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zu und erhitzt die Mischung 4 h lang zum Rückfluß. Anschließend kühlt man auf - 78 °C ab und tropft bei dieser Temp. 20.5 ml (0.11 mol) Glutarsäurediethylester in 380 ml abs. THF zu. Man rührt 1 h bei - 78 °C, läßt dann langsam über Nacht auf Raumtemp. kommen und erhitzt anschließend noch 2 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen gießt man auf 1 l Eiswasser und extrahiert mit 5 * 500 ml Essigester, trocknet die vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmitel *i. Vak.* ab. Weiße Kristalle, Ausb.: 6.55 g (23.9 mmol, 22 %).
Schmp.: 143 - 145 °C (Ethanol)

Analog wurde hergestellt:

Beispiel 78
1,3-Di(1*H*-2-indolyl)ethan
Schmp.: 264 - 267 °C

Beispiel 79
1,2-Di-(1-phenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-ethen
(17.9 mmol) $TiCl_4$ mit einer Spritze und gibt anschließend 2.0 g (30.5 mmol) Zn-Pulver dazu. Der Ansatz wird 30 min unter Rückfluß erhitzt. Danach tropft man wieder bei 0 °C 3 g (10.5 mmol) **22**, gelöst in 50 ml THF zu. Die Lösung wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Zu der abgekühlten Lösung gießt man 300 ml 20 proz. K_2CO_3 - Lsg. und läßt über Nacht die Raumtemp. weiterrühren. Der schlammige Rückstand wird dann abfiltriert und mit THF nachgewaschen, vom Filtrat wird die org. Phase abgetrennt, die wäßrige mit CH_2Cl_2 extrahiert.
Die vereinigten org. Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom LM befreit. Die Reinigung erfolgt sc (SiO_2; CH_2Cl_2/Hexan 2:1). Ausbeute: 1.1 g (2.0 mmol, 39 %) gelbe Kristalle.
Schmp.: 272 °C

Beispiel 80

Bis(5-methoxy-*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)phenoxymethan
Zu einer Lösung von 2 g (3.7 mmol) Bis(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1-methanol in 20 ml THF gibt man bei 0 °C 188 mg NaH (60 % in Paraffin). Anschließend fügt man 13. 5 mg Tetrabutylammoniumiodid und 0.45 ml Benzylbromid zu und rührt bei 20 °C. Anschließend gibt man vorsichtig Wasser und Ether zu, trennt den Ether ab und wäscht die wässrige Phase 2 mal mit Ether. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel abgezogen. Ausbeute: 0.86 mg (81 %)
Schmp.: 192 °C (Zers.)

Beispiel 81
1,2,3,8,9,10-Hexahydroindolo[3',2':5,6]pyrrolo[3',4':3,4]-cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion
Zu 236 mg (9.75 mmol) Mg-Späne in 6 ml absol. THF gibt man die Hälfte von 0.73 ml (9.75 mmol) wasserfreiem Ethylbromid. Nach Anspringen der Reaktion tropft man den Rest des Ethylbromids so zu, daß die Lösung weiter siedet. Anschließend wird bis zur Auflösung der Mg-Späne gekocht (ca. 30 min). Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird 1.00 g (4.06 mmol) Methylen-2,2'-bisindol in 25 ml absol. Toluol und 1 ml absol. THF zugetropft und 45 min bei 45 °C gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf Raumtemp. werden 1.04 g (4.06 mmol) Dibrommaleinimid in 50 ml absol. Toluol und 2 ml absol. THF über 1 h zugetropft, dann wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung werden 100 g Eis und 50 ml 20 pro. Zitronensäure zugegeben, dann wird mit 2 x 50 ml Essigester ausgeschüttelt. Die org. Extrakte werden mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2, 1. CH_2Cl_2 / Essigester 8 : 2; 2. CH_2Cl_2 / Essigester 7 : 1) gereinigt: rote Kristalle, Ausb. 290 mg (22 %), Schmp.: > 350 °C (Essigester).

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 82
1,2,3,8,9,10-Hexahydro-5-methoxyindolo[3',2':5,6]pyrrolo[3',4':3,4]-cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion
Schmp.: > 350 °C (EtOH)

Beispiel 83

1,2,3,8,9,10,11,12-Octahydroindolo[3',2':5,6]pyrrolo[3',4':3,4]-cyclonona[*b*]indol-1,3-dion

Schmp.: 137 °C (CH_2Cl_2) (Zers.)

Beispiel 84

1,2,3,8,9,10,11-Heptahydro-2-methylindolo[3',2':5,6]pyrrolo[3',4':3,4]-cycloocta[*b*]indol-1,3-dion

Schmp.: > 350 °C

Beispiel 85

2-Benzyloxymethyl-1,2,3,8,9,10-Hexahydroindolo[3',2':5,6]pyrrolo[3',4':3,4]-cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion

Schmp.: > 350 °C (EtOH)

Beispiel 86

1,2,3,8,9,10-Hexahydro-2-methylindolo[3',2':5,6]pyrrolo[3',4':3,4]-cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion

Schmp.: > 350 °C (CH_2Cl_2)

Beispiel 87

3,8,9,10-Tetrahydro-8-[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]-1*H*-indolo[3´,2´:5,6]furo-[3´,4´:3,4]cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion

Schmp.: >350°C (MeOH)

Beispiel 88

2-Benzyloxymethyl-1,2,3,8,9,10-hexahydro-8-[2-(*N,N*-dimethylamino)-ethyl]indolo[3´,2´:5,6]pyrrolo[3´,4´:3,4]cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion

Schmp.: 164 - 165°C (MeOH)

Beispiel 89

1,2,3,8,9,10-Hexahydro-2-methyl-8-[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]indolo[3´,2´:5,6]-pyrrolo[3´,4´:3,4]cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion
Schmp.: 185°C (MeOH)

Beispiel 90
1,2,3,8,9,10-Hexahydro-8-[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]indolo[3´,2´:5,6]pyrrolo-[3´,4´:3,4]cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion
Schmp.: 213 - 214°C (EtOH)

Beispiel 91
3-Bromo-4-(2-(2-(1*H*-2-indolyl)ethyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 169 °C

Beispiel 92
3-Bromo-4-(2-(4-(1*H*-2-indolyl)butyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 165 °C (Zers.)

Beispiel 93
3-Bromo-4-(2-(5-(1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 125 °C (Zers.)

Beispiel 94
Bis(indol-3-yl)methanon
Analog Beispiel 31 mit Triphosgen anstelle von Dibrommaleinimid.
Smp.: 297 - 299 °C

Beispiel 95

Diastereomerengmisch aus 8-(3,4,6-Tri-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-2-benzyloxymethyl-1,2,3,8,9,10-hexahydroindolo[3´,2´:5,6]pyrrolo[3´,4´:3,4]cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion und
8-(3,4,6-Tri-*O*-benzyl-α-D-mannopyranosyl)-2-benzyloxymethyl-1,2,3,8,9,10-hexahydroindolo[3´,2´:5,6]pyrrolo[3´,4´:3,4]cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion
Diastereomerengemisch der disubstituierten *O*-Glycoside

468.7 mg (1.02 mmol) 2-Benzyloxymethyl-1,2,3,8,9,10-hexahydroindolo[3´,2´:5,6]-pyrrolo[3´,4´:3,4]cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion werden zu einer Suspension von 91.8 mg (3.06 mmol) NaH (80 proz. in Paraffinöl) in 16 ml absol. THF gegeben. Nach 30 min wird die Lösung von 1,2-Anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose in 16 ml absol. THF zugetropft. Der Ansatz wird 5 h bei 50°C und 1 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wird zur Aufarbeitung auf 10 ml ges. $NaHCO_3$-Lösung gegossen und mit 3 x 10 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte werden mit 15 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Produkt wird sc (1. Säule: SiO_2; Toluol / Isopropylamin 8 : 2; 2. Säule: SiO_2; CH_2Cl_2 / MeOH 12 : 1) von Nebenprodukten und nicht umgesetztem Edukt getrennt. Die Trennung des Diastereomerengemisches erfolgt durch HPLC.

Beispiel 96
Diastereomerengemisch aus 8-(β-D-Glucopyranosyl)-1,2,3,8,9,10-hexahydroindolo [3´,2´:5,6]pyrrolo[3´,4´:3,4]cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion und 8-(α-D-Manno-pyranosyl)-1,2,3,8,9,10-hexahydroindolo[3´,2´:5,6]pyrrolo[3´,4´:3,4]cyclohepta[*b*]-indol-1,3-dion

150 mg (0.17 mmol) 8-(3,4,6-Tri-*O*-benzyl-D-glucopyranosyl)-2-benzyloxymethyl-1,2,3,8,9,10-hexahydroindolo[3´,2´:5,6]pyrrolo[3´,4´:3,4]cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion, als Diastereomerengemisch, werden in 50 ml absol. EtOH gelöst und nach der Zugabe von 200 mg Pd / C (5%) 5 h unter 7 bar H_2-Druck gerührt. Danach wird über Celite abgesaugt, mit 50 ml CH_2Cl_2 nachgespült und die Lösung i. Vak. eingeengt. Ohne Reinigung wird das Rohprodukt in 15 ml absol. THF gelöst und

die Lösung auf 0°C abgekühlt. Dann wird 10 min lang NH_3 eingeleitet und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abziehen des THF i. Vak. wird das verbleibende Öl sc (SiO_2; CH_2Cl_2 / MeOH 8 : 2) gereinigt: rotes Öl, Ausb. 10 mg (12%).

Beispiel 97

1,2,3,3a,8,9,10,14c-Octahydroindolo[3´,2´:5,6]pyrrolo[3´,4´:3,4]cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion

1.20 g (18.4 mmol) Zn - Granulat werden mit 2 x 3 ml 2 N HCl gewaschen, anschließend sofort zu 90 mg (0.33 mmol) $HgCl_2$ in 1.5 ml H_2O und 1.5 ml konz. HCl gegeben und 10 min bei Raumtemp. geschüttelt. Die wäßr. Phase wird dekantiert und das Zinkamalgam noch mit 2 x 3 ml verd. HCl gewaschen, bevor es zu einer Lösung von 60.0 mg (0.18 mmol) 1,2,3,8,9,10-Hexahydroindolo[3´,2´:5,6]-pyrrolo[3´,4´:3,4]cyclohepta[*b*]indol-1,3-dion in 1.5 ml 5N HCl, 1.5 ml EtOH und 1.5 ml Toluol gegeben und unter Rückfluß erhitzt wird. Nach 1 h wird, sobald die Reaktionslösung auf Raumtemp. abgekühlt ist, H_2O zugegeben und mit 2 x 10 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt und sc (SiO_2; CH_2Cl_2 / Essigester / MeOH 8 : 2 : 0.5) gereinigt: farbloses Wachs, Ausb. 14 mg (23%).

Beispiel 98

2,5-Dihydro-3,4-bis(*N*-trimethylsilylethoxymethylindol-2-yl)-1*H*-pyrrolo-2,5-dion

Zu einer Lösung von 22.65 mg (0.02 mmol) Tetrakistriphenylphosphinpalladium und 450.0 mg (1.77 mmol) 3,4-Dibromo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrolo-2,5-dion in 10 ml absol. DMF tropft man 1.05 g (1.96 mmol) 2-Tributylstannyl-*N*-trimethylsilylethoxymethylindol in 5 ml absol. DMF und erhitzt anschließend 1 h auf 110°C. Nachdem dem Abkühlen wird auf 50 ml H_2O gegossen und mit 2 x 50 ml Ether extrahiert. Die Etherphasen werden mit 100 ml H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Durch SC (1. Säule: SiO_2; CH_2Cl_2 / MeOH /

Hexan 20 : 1 : 2, 2. Säule: SiO_2; CH_2Cl_2 / Essigester 20 : 1) können die Produkte getrennt werden.
gelbes Wachs, Ausb. 200 mg (19%).

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 99
2,5-Dihydro-3,4-bisindol-2-yl-1*H*-pyrrolo-2,5-dion
Schmp.: 197°C (Zers.) (CH_2Cl_2 / Hexan)

Beispiel 100
2,5-Dihydro-3,4-bis(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1*H*-pyrrolo-2,5-dion
Schmp.: 196 - 197°C (Zers.) (Aceton)

Beispiel 101
2,5-Dihydro-1-methyl-3,4-bis(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1*H*-pyrrolo-2,5-dion
Schmp.: 147°C (Ether)

Beispiel 102
2,5-Dihydro-3,4-bisindol-2-yl-1-methyl-1*H*-pyrrolo-2,5-dion
Schmp.: 247°C (CH_2Cl_2 / Hexan) (Zers.)

Beispiel 103
2,5-Dihydro-3-indol-2-yl-1-[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]-4-(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1*H*-pyrrolo-2,5-dion
2,5-Dihydro-1-[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]-3,4-bis(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1*H*-pyrrolo-2,5-dion
4.12 mmol 2,5-Dihydro-3,4-bis(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1*H*-pyrrolo-2,5-dion werden in 30 ml absol. DMF gelöst, und unter Rühren werden vorsichtig 200 mg (5.00 mmol) KH zugegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. wird das Halogenid zugesetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf

Eiswasser gegossen. DMF und H_2O werden im Vak. abdestilliert, der Rückstand wird in CH_2Cl_2 gelöst und mit H_2O gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird das LM i. Vak. abgezogen und der Rückstand durch SC (SiO_2; Essigester) gereinigt. Ausb. 448 mg. 121 und 122 ließen sich durch SC nicht trennen.

Analog wurden erhalten:

Beispiel 104
2,5-Dihydro-3,4-bis(indol-2-yl)-1[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]-1*H*-pyrrolo-2,5-dion
oranges Wachs

Beispiel 105
1-(2-Bromethyl)-2,5-dihydro-3,4-bis(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1*H*-pyrrolo-2,5-dion
gelb-braunes Wachs

Beispiel 106
1-(2-Bromethyl)-2,5-dihydro-3-indol-2-yl-4-(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1*H*-pyrrolo-2,5-dion
Schmp.: 160 °C (Zers.)

Beispiel 107
1-(2-Bromethyl)-2,5-dihydro-3,4-bis(indol-2-yl)-1*H*-pyrrolo-2,5-dion
Schmp.: 104 - 109 °C

Beispiel 108
1-(2-Azidoethyl)-2,5-dihydro-3,4-bis(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1*H*-pyrrolo-2,5-dion
Schmp.: 165 °C (Zers.)

Beispiel 109
1-(2-Azidoethyl)-2,5-dihydro-3-indol-2-yl-4-(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1*H*-pyrrolo-2,5-dion

Schmp.: 190 °C (Zers.)

Beispiel 110

1-(2-Aminoethyl)-2,5-dihydro-3-indol-2-yl-4-(*N*-phenylsulfonylindol-2-yl)-1*H*-pyrrolo-2,5-dion

Schmp.: 180 °C (Zers.)

Beispiel 111

3-Bromo-4-(2-(3-(3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)propyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion

200 mg (0.7 mmol) 1,3-Di(1*H*-2-indolyl)propan werden in 4 ml absol. THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann tropft man 1,09 ml (1.7 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) während 30 min zu und rührt die Mischung 2 h bei Raumtemp.. Anschließend tropft man 0.46 g (1.71 mmol) *N*-Methyldibrommaleinimid in 4 ml absol. THF langsam zu. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt und dann auf 10 ml 2 N HCl gegossen. Die Mischung wird dann mit Ether (2 x 10 ml) und Essigester (3 x 10 ml) extrahiert, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *i. Vak.* abgezogen. Der Rückstand wird sc (SiO_2, CH_2Cl_2) gereinigt. Rotes Pulver, Ausb.: 0.20 g (44 %).

Schmp.: 160 °C (Zers.)

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 112

3-Bromo-4-(2-(5-(3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion

Schmp.: 137 °C (Zers.)

Beispiel 113

3-Bromo-4-(2-(3-(3-(4-bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)propyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion

Schmp.: > 350 °C

Beispiel 114

3-Bromo-4-(2-(5-(3-(4-bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion

Schmp.: > 350 °C

Beispiel 115

3-Bromo-4-(2-(8-(3-(4-bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)octyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion

Schmp.: 180 °C (Zers.)

Beispiel 116

3-Bromo-4-(2-(2-(3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)ethyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion

Schmp.: 179 °C

Beispiel 117

3-Bromo-4-(2-(4-(3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)butyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion

Schmp.: 190 °C (Zers.)

Beispiel 118

3-Bromo-4-(2-(8-(3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)octyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion

Schmp.: 185 °C (Zers.)

Beispiel 119

3-Bromo-4-(2-(10-(3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)decyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion

Schmp.: 164 °C (Zers.)

Beispiel 120

3-Bromo-4-(2-(10-(3-(4-bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)decyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 164 °C (Zers.)

Beispiel 121
3-Bromo-4-(2-(12-(3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)dodecyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 126 - 129 °C

Durch Umsetzung der Verbindung von Beispiel 114 mit Dimethylamin wurde erhalten:

Beispiel 122
3-N,N-dimethyl-amino-4-(2-(5-(3-(4-N,N-dimethyl-amino-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion

Beispiel 123
1-Methyl-3-(1-pyrrolidinyl)-4-(2-(5-(3-(1-methyl-4-(1-pyrrolidinyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Man löst 1.0 g (1.5 mmol) 3-Bromo-4-(2-(5-(3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion in 5 ml (60.6 mmol) Pyrrolidin und läßt über Nacht bei Raumtemp. rühren. Dann wird überschüssiges Pyrrolidin abdestilliert. Der Rückstand wird vollständig von Lösungsmittelresten im Ölpumpenvakuum befreit und anschließend sc (SiO_2, CH_2Cl_2 / Essigester 95 : 5) gereinigt. Ausb.: 480 mg (49 %).
Schmp.: 298 °C

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 124

1-Methyl-3-(1-piperidinyl)-4-(2-(5-(3-(1-methyl-4-(1-piperidinyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 262 °C

Beispiel 125
1-Methyl-3-(1-morpholinyl)-4-(2-(5-(3-(1-methyl-4-(1-morpholinyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 168 - 170 °C

Beispiel 126
1-Methyl-3-(1-tetrahydroisochinolinyl)-4-(2-(5-(3-(1-methyl-4-(1-tetrahydroisochinolinyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 141 - 142 °C

Beispiel 127
1-Methyl-3-(1-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl))-4-(2-(5-(3-(1-methyl-4-(1-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl))-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 140 - 141 °C

Beispiel 128
1-Methyl-3-(1-(4-isopropylaminocarbonylmethylpiperazinyl))-4-(2-(5-(3-(1-methyl-4-(1-(4-isopropylaminocarbonylmethylpiperazinyl))-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 126 - 128 °C

Beispiel 129

1-Methyl-3-(1-(4-isopropylaminocarbonylmethylpiperazinyl))-4-(2-(5-(3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 156 °C

Beispiel 130
1-Methyl-3-(1-(4-pyrrolidinylcarbonylmethylpiperazinyl))-4-(2-(5-(3-(1-methyl-4-(1-(4-pyrrolidinylcarbonylmethylpiperazinyl))-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 158 °C (Zers.)

Beispiel 131
1-Methyl-3-(1-(4-pyrrolidinylcarbonylmethylpiperazinyl))-4-(2-(5-(3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 158 - 159 °C

Beispiel 132
1-Methyl-3-(1-(4-piperidinopiperidinyl))-4-(2-(5-(3-(1-methyl-4-(1-(4-piperidinopiperidinyl))-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 230 - 232 °C (Zers.)

Beispiel 133
1-Methyl-3-(1-(4-piperidinopiperidinyl))-4-(2-(5-(3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 162 - 164 °C

Beispiel 134

1-Methyl-3-(1-(4-ethoxycarbonylpipearzin-1-yl))-4-(2-(5-(3-(1-methyl-(4-ethoxycarbonylpiperazin-1-yl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 149 - 150 °C

Beispiel 135
1-Methyl-3-(1-(4-(*N*-(4-hydroxyphenyl)-ethylamin))-4-(2-(5-(3-(1-methyl-(4-bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 120 - 122 °C (Zers.)

Beispiel 136
1-Methyl-3-(1-(4-(*N*-1,2-diaminoethyl))-4-(2-(4-(3-(1-methyl-(4-bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)butyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: 180 °C (Zers.)

Beispiel 137
1-Methyl-3-(1-(4-(*N*-1,2-diaminoethyl))-4-(2-(4-(3-(1-methyl-(4-(*N*-1,2-diaminoethyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)butyl)-1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion
Schmp.: > 240 °C (Zers.)

Beispiel 138
4,39-Dimethyl-1,4,14,29,39,42-hexaazaoctacyclo[40.2.2.0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(28,36).0(30,35).0(37,41)]hexatetraconta-2(6),7(15),8(13),9,11,28(36),30(35),31,33,37(41)-decaen-3,5,38,40-tetraon
0.75 mmol 3-Bromo-4-(2-(12-(3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrrolyl)-1*H*-2-indolyl)dodecyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion werden in 200 ml absol. DMF gelöst, mit 0.5 ml abs. NEt_3 versetzt und auf 80 °C erwärmt. Anschließend tropft man zu der warmen Lösung langsam die Lösung

von 0.75 mmol Piperazin in 100 ml absol. DMF und 0.5 ml NEt_3 und rührt danach 48 h bei 80 °C. Das Lösungsmittel wird dann weitestgehend *i. Vak.* entfernt und der Rückstand mit 100 ml 1N HCl versetzt. Diese Lösung wird dann mit Essigester (insgesamt ca. 600 ml) extrahiert, die vereinigten Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *i. Vak.* abgezogen. Die Reinigung erfolgt sc (SiO_2, CH_2Cl_2 / EE 9.5 : 0.5). Orange Kristalle, Ausb.: 0.267 g (52 %).
Schmp.: 194 - 195 °C

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 139
8,43-Dimethyl-5,8,18,33,43,46-hexaazanonacyclo[44.2.2.2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(32,40).0(34,39).0(41,45)]dopentaconta-6(10),11(19),12(17),13,15,32(40),34(39),35,37,41(45)-decaen-7,9,42,44-tetraon
Schmp.: > 250 °C

Beispiel 140
9,44-Dimethyl-6,9,19,34,44,47-hexaazanonacyclo[45.2.2.2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(15,18).0(33,412).0(35,40).0(42,46)]tripentaconta-7(11),12(20),13(18),14,16,33(41),35(40),36,38,42(46)-decaen-8,10,43,45-tetraon
Schmp.: 286 °C (Zers.)

Beispiel 141
10,45-Dimethyl-7,10,20,35,45,48-hexaazanonacyclo[46.2.2.2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14,19).0(34,42).0(36,41).0(43,47)]tetrapentaconta-8(12),13(21),14(19),15,17,34(42),36(41), 37,39,43(47)-decaen-9,11,44,46-tetraon
Schmp.: > 250 °C

Beispiel 142

11,46-Dimethyl-8,11,21,36,46,49-hexaazanonacyclo-
[47.2.2.2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15,20).0(35,43).0(37,42).0(44,48)]pentapenta-
conta-9(13),14(22),15(20),16,18,35(43), 37(42),38, 40,44(48)-decaen-10,12,45,47-
tetraon
Schmp.: 276 °C (Zers.)

Beispiel 143
13,48-Dimethyl-10,13,23,38,48,51-
hexaazanonacyclo[49.2.2.2(7,10).0(11,15).0(16,24).
0(17,22).0(37,45).0(39,44).0(46,50)]heptapentaconta-
11(15),16(24),17(22),18,20,37(45),39 (44),40,42,46(50)-decaen-12,14,47,49-
tetraon
Schmp.: 245 °C (Zers.)

Beispiel 144
14,49-Dimethyl-11,14,24,39,49,52-
hexaazanonacyclo[50.2.2.2(8,11).0(12,16).0(17,25).0(18,23).0(38,46).0(40,45).0(47,51)]octapentaconta-12(16),17(25),18(23),19,21,38(46),40(45),41,43,47(51)-
decaen-13,15,48,50-tetraon
Schmp.: 325 °C (Zers.)

Beispiel 145
4,30-Dimethyl-1,4,14,20,30,33-
hexaazaoctacyclo[31.2.2.0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(19,27).0(21,26).0(28,32)]heptatriaconta-2(6),7(15),8(13),9,11,19(27),21(26),22,24,28(32)-decaen-3,5,29,31-tetraon
Schmp.: 314 - 318 °C

Beispiel 146
8,34-Dimethyl-5,8,18,24,34,37-
hexaazanonacyclo[35.2.2.2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(23,31).0(25,30).0(32,36)]tritetraconta-6(10),11(19),12(17),13,15,23(31),25(30),26,28,32(36)-decaen-
7,9,33,35-tetraon

Schmp.: 197 - 200 °C

Beispiel 147
9,35-Dimethyl-6,9,19,25,35,38-hexaazanonacyclo[36.2.2.2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(13,18).0(24,32).0(26,31).0(33,37)]tetratetraconta-7(11),12(20),13(18),14,16,24(32),26(31),27,29,33(37)-decaen-8,10,34,36-tetraon
Schmp.: 337 °C (Zers.)

Beispiel 148
10,36-Dimethyl-7,10,20,26,36,39-hexaazanonacyclo[37.2.2.2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14,19).0(25,33).0(27,32).0(34,38)]pentatetraconta-8(12),13(21),14(19),15,17,25(33),27(32),28, 30,34(38)-decaen-9,11,35,37-tetraon
Schmp.: 245 °C (Zers.)

Beispiel 149
11,37-Dimethyl-8,11,21,27,37,40-hexaazanonacyclo[38.2.2.2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15,20).0(26,34).0(28,33).0(35,39)]hexatetraconta-9(13),14(22),15(20),16,18,26(34),28(33),29, 31,35(39)-decaen-10,12,36,38-tetraon
Schmp.: 325 °C (Zers.)

Beispiel 150
13,39-Dimethyl-10,13,23,29,39,42-hexaazanonacyclo[40.2.2.2(7,10).0(11,15).0(16,24).0(17,22).0(28,36).0(30,35).0(37,41)]octatetraconta-11(15),16(24),17(22),18,20,28(36), 30(35),31,33,37(41)-decaen-12,14,38,40-tetraon
Schmp.: 245 °C (Zers.)

Beispiel 151

14,40-Dimethyl-11,14,24,30,40,43-hexaazanonacyclo[41.2.2.2(8,11).0(12,16).0(17, 25).0(18,23).0(29,37).0(31,36).0(38,42)]nonatetraconta-12(16),17(25),18(23),19,21, 29(37),31(36),32, 34,38(42)-decaen-13,15,39,41-tetraon
Schmp.: 325 °C (Zers.)

Beispiel 152
1,4,14,22,32,35-Hexaazaoctacyclo[33.2.2.0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(21,29).0(23,28).0(30, 34)]nonatriaconta-2(6),7(15),8(13),9,11,21(29),23(28),24,26,30(34)-decaen-3,5,31,33-tetraon
Schmp.: 314 - 318 °C

Beispiel 153
5,8,18,26,36,39-Hexaazanonacyclo[37.2.2.2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(25,33).0(27, 32).0(34,38)]pentatetraconta-6(10),11(19),12(17),13,15,25(33),27(32),28,30,34(38)-decaen-7,9,35,37-tetraon
Schmp.: 197 - 200 °C

Beispiel 154
9,37-Dimethyl-6,9,19,27,37,40-hexaazanonacyclo[38.2.2.2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(13,18). 0(26,34).0(28,33).0(35,39)]hexatetraconta-7(11),12(20),13(18),14,16,26(34),28(33),29,31, 35(39)-decaen-8,10,36,38-tetraon
Schmp.: > 350 °C

Beispiel 155
7,10,20,28,38,41-Hexaazanonacyclo[39.2.2.2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14,19).0(27, 35).0(29,34).0(36,40)]heptatetraconta-8(12),13(21),14(19),15,17,27(35),29(34),30,32, 36(40)-decaen-9,11,37,39-tetraon
Schmp.: 290 - 292 °C

Beispiel 156

11,39-Dimethyl-8,11,21,29,39,42-hexaazanonacyclo[40.2.2.2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15,20).0(28,36).0(30,35).0(37,41)]octatetraconta-9(13),14(22),15(20),16,18,28(36), 30(35),31,33,37(41)-decaen-10,12,38,40-tetraon

Schmp.: 310 °C (Zers.)

Beispiel 157

13,41-Dimethyl-10,13,23,31,41,44-hexaazanonacyclo[42.2.2.2(7,10).0(11,15).0(16,24).0(17,22).0(30,38).0(32,37).0(39,43)]pentaconta-11(15),16(24),17(22),18,20,30(38),32(37), 33,35,39(43)-decaen-12,14,40,42-tetraon

Schmp.: 310 °C (Zers.)

Beispiel 158

14,42-Dimethyl-11,14,24,32,42,45-hexaazanonacyclo[43.2.2.2(8,11).0(12,16).0(17,25).0(18,23).0(31,39).0(33,38).0(40,44)]unpentaconta-12(16),17(25),18(23),19,21,31(39), 33(38),34,36,40(44)-decaen-13,15,41,43-tetraon

Schmp.: 321 - 324 °C

Beispiel 159

6,13-Dimethyl-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,19,20,21,22,23,24-hexadecahydrodipyrrolo[3',4':15,16:3',4':5,6]indolo[2',3':13,14][1,4]diazacyclohexadecino[8,7:*b*]indol-5,7,12,14-tetraon

Schmp.: > 240 °C

Beispiel 160
1,4,14,29,39,42-
Hexaazaoctacyclo[40.2.2.0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(28,36).0(30,35).0
(37,41)]hexatetraconta-2(6),7(15),8(13),9,11,28(36),30(35),31,33,37(41)-decaen-
3,5,38,40-tetraon
Schmp.: 194 - 195 °C

Beispiel 161
5,8,18,33,43,46-Hexaazanonacyclo[44.2.2.2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).
0(32,40).0(34,39).0(41,45)]dopentaconta-
6(10),11(19),12(17),13,15,32(40),34(39),35,37,41 (45)-decaen-7,9,42,44-tetraon
Schmp.: 236 - 238 °C

Beispiel 162
6,9,19,34,44,47-Hexaazanonacyclo[45.2.2.2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(15,18).0
(33,412).0(35,40).0(42,46)]tripentaconta-(11),12(20),13(18),14,16,33(41),35(40),
36,38,42 (46)-decaen-8,10,43,45-tetraon
Schmp.: 231 - 233 °C

Beispiel 163
7,10,20,35,45,48-Hexaazanonacyclo[46.2.2.2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14,
19).0(34,42).0(36,41).0(43,47)]tetrapentaconta-
8(12),13(21),14(19),15,17,34(42),36(41), 37,39,43(47)-decaen-9,11,44,46-tetraon
Schmp.: 209 - 211 °C

Beispiel 164
8,11,21,36,46,49-Hexaazanonacyclo[47.2.2.2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15,20)
.0(35,43).0(37,42).0(44,48)]pentapentaconta-9(13),14(22),15(20),16,18,35(43),
37(42),38, 40,44(48)-decaen-10,12,45,47-tetraon
Schmp.: 282 - 284 °C

Beispiel 165
10,13,23,38,48,51-Hexaazanonacyclo[49.2.2.2(7,10).0(11,15).0(16,24).0(17,22).0(37,45).0(39,44).0(46,50)]heptapentaconta-11(15),16(24),17(22),18,20,37(45),39 (44),40,42,46(50)-decaen-12,14,47,49-tetraon
Schmp.: 176 - 179 °C

Beispiel 166
11,14,24,39,49,52-Hexaazanonacyclo[50.2.2.2(8,11).0(12,16).0(17,25).0(18,23).0(38,46).0(40,45).0(47,51)]octapentaconta-12(16),17(25),18(23),19,21,38(46),40(45), 41,43,47(51)-decaen-13,15,48,50-tetraon
Schmp.: 147 - 150 °C

Beispiel 167
1,4,14,20,30,33-Hexaazaoctacyclo[31.2.2.0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(19,27).0(21,26).0(28,32)]heptatriaconta-2(6),7(15),8(13),9,11,19(27),21(26),22,24,28(32)-decaen-3,5,29,31-tetraon
Schmp.: 350 °C (Zers.)

Beispiel 168
5,8,18,24,34,37-Hexaazanonacyclo[35.2.2.2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(23,31).0(25,30).0(32,36)]tritetraconta-6(10),11(19),12(17),13,15,23(31),25(30),26,28,32 (36)-decaen-7,9,33,35-tetraon
Schmp.: 285 °C (Zers.)

Beispiel 169
6,9,19,25,35,38-Hexaazanonacyclo[36.2.2.2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(13,18).0(24,32).0(26,31).0(33,37)]tetratetraconta-7(11),12(20),13(18),14,16,24(32),26(31),27,29,33 (37)-decaen-8,10,34,36-tetraon
Schmp.: 215 °C

Beispiel 170

7,10,20,26,36,39-Hexaazanonacyclo[37.2.2.2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14, 19).0(25,33).0(27,32).0(34,38)]pentatetraconta-8(12),13(21),14(19),15,17,25(33),27(32),28, 30,34(38)-decaen-9,11,35,37-tetraon

Schmp.: 330 °C (Zers.)

Beispiel 171

8,11,21,27,37,40-Hexaazanonacyclo[38.2.2.2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15, 20).0(26,34).0(28,33).0(35,39)]hexatetraconta-9(13),14(22),15(20),16,18,26(34),28(33),29, 31,35(39)-decaen-10,12,36,38-tetraon

Schmp.: 335.5 °C (Zers.)

Beispiel 172

10,13,23,29,39,42-Hexaazanonacyclo[40.2.2.2(7,10).0(11,15).0(16,24). 0(17,22).0(28,36).0(30,35).0(37,41)]octatetraconta-11(15),16(24),17(22),18,20,28(36), 30(35),31,33,37(41)-decaen-12,14,38,40-tetraon

Schmp.: 243 - 245 °C

Beispiel 173

11,14,24,30,40,43-Hexaazanonacyclo[41.2.2.2(8,11).0(12,16).0(17, 25).0(18,23).0(29,37).0(31,36).0(38,42)]nonatetraconta-12(16),17(25),18(23),19,21, 29(37),31(36),32, 34,38(42)-decaen-13,15,39,41-tetraon

Schmp.: 258 - 260 °C

Beispiel 174

4,32-Dimethyl-1,4,14,22,32,35-hexaazaoctacyclo[33.2.2.0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(21,29).0(23,28).0(30,34)]nonatriaconta-2(6),7(15),8(13),9,11,21(29),23(28),24,26,30(34)-decaen-3,5,31,33-tetraon

Schmp.: > 350 °C

Beispiel 175

8,36-Dimethyl-5,8,18,26,36,39-hexaazanonacyclo[37.2.2.2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(25,33).0(27,32).0(34,38)]pentatetraconta-6(10),11(19),12(17),13,15,25(33),27(32),28,30,34(38)-decaen-7,9,35,37-tetraon

Schmp.: 310 °C (Zers.)

Beispiel 176

10,38-Dimethyl-7,10,20,28,38,41-hexaazanonacyclo[39.2.2.2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14,19).0(27,35).0(29,34).0(36,40)]heptatetraconta-8(12),13(21),14(19),15,17,27(35),29(34),30,32,36(40)-decaen-9,11,37,39-tetraon

Schmp.: 280 °C (Zers.)

Beispiel 177

13,46-Dimethyl-1,7,10,13,23,36,46,49-octaazanonacyclo[47.2.2.2(7,10).0(11,15).0(16,24).0(17,22).0(35,43).0(37,42).0(44,48)]pentapentaconta-11(15),16(24),17(22),18,20,35(43),37(42),38,40,44(48)-decaen-12,14,45,47-tetraon

Schmp.: > 220 °C

Beispiel 178

4,31-Dimethyl-1,4,14,21,31,34-hexaazaoctacyclo[32.2.2.0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(20,28).0(22,27).0(29,33)]octatriaconta-2(6),7(15),8(13),9,11,20(28),22(27),23,25,29(33)-decaen-3,5,309,32-tetraon

Schmp.: > 240 °C (Zers.)

Beispiel 179

8,35-Dimethyl-5,8,18,25,35,38-hexaazanonacyclo[36.2.2.2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(24,32).0(26,31).0(33,37)]tetratetraconta-6(10),11(19),12(17),13,15,24(32),26(31),27,29,33(37)-decaen-7,9,34,36-tetraon, Schmp.: > 240 (Zers.)

Beispiel 180

(1-(2-Dimethylaminoethyl)-1*H*-3-indolyl)(1*H*-3-indolyl)-1-methanon

Man löst 0.5 g Bis(indol-3-yl)methanon in 30 ml Aceton. Nach Zugabe von 0.92 g K_2CO_3 und 0.27 g 2-Dimethylamino-1-chlorethan-hydrochlorid wird 70 h zum Rückfluß erhitzt. Das Aceton wird abgezogen und der Rückstand mit 30 ml Wasser und 30 ml Essigester versetzt. Nach 15 min Rühren trennt man die org. Phase ab und schüttelt die Wasserphase noch zwei mal mit je 15 ml Essigester aus. Die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Die Reinigung erfolgt sc (SiO_2, EE / MeOH 10 :1). Ausb.: 0.14 g (20 %)
Smp.: 180 - 182 °C

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 181

(1-(2-Morpholinoethyl)-1*H*-3-indolyl)(1*H*-3-indolyl)-1-methanon
Smp.: 192 - 194 °C

Beispiel 182

Bis(1-(2-morpholinoethyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methanon
Smp.: 91 - 93 °C

Beispiel 183

(1-(2-Piperidinoethyl)-1*H*-3-indolyl)(1*H*-3-indolyl)-1-methanon
Smp.: 223 - 225 °C

Beispiel 184

Bis(1-(2-piperidinoethyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methanon
Smp.: 152 - 155 °C

Beispiel 185

(1-(3-Dimethylaminopropyl)-1*H*-3-indolyl)(1*H*-3-indolyl)-1-methanon

Smp.: 144-146 °C

Beispiel 186
(1-(3-Pyrrolidinopropyl)-1*H*-3-indolyl)(1*H*-3-indolyl)-1-methanon
Smp.: 148-152 °C

Beispiel 187
(1-(2-Dimethylaminoethyl)-1*H*-2-indolyl)(1*H*-2-indolyl)-1-methanon
Smp.: 147-150 °C

Beispiel 188
(1-(2-Morpholinoethyl)-1*H*-2-indolyl)(1*H*-2-indolyl)-1-methanon
Wachs

Beispiel 189
(1-(2-Piperidinoethyl)-1*H*-2-indolyl)(1*H*-2-indolyl)-1-methanon
Wachs

Beispiel 190
(1-(2-Pyrrolidinoethyl)-1*H*-2-indolyl)(1*H*-2-indolyl)-1-methanon
Wachs

Beispiel 191
11,46-Dimethyl-21,36-bis(2-(1-piperindinyl)-ethyl)-8,11,21,36,46,49-hexaazanonacyclo-[47.2.2.2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15,20).0(35,43).0(37,42).0(44,48)]pentapenta-conta-9(13),14(22),15(20),16,18,35(43), 37(42),38, 40,44(48)-decaen-10,12,45,47-tetraon
Schmp.: 125 - 130 °C

Beispiel 192
3,3´-Dimethoxydiglyoxyl-1,8-(2,2´-bisindolyl)octan

Unter N_2-Atmosphäre tropft man zu einer Lösung von 1.15 g (4.00 mmol) 1,8-(2,2´-bisindolyl)octan in 20 ml absol. THF bei 0 °C Oxalyldichlorid zu und rührt 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend läßt man 20 ml MeOH zutropfen. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung versetzt man den Ansatz mit 100 ml 1 N HCl, neutralisiert mit 2 N NaOH und extrahiert die Mischung mit EE (3 x 25 ml). Nach Trocknen über $NaSO_4$ wird das Lösungsmittel abgezogen.
Schmp.: > 250 °C (Zers.)

Beispiel 193
3-(2-(4-(1*H*-2-indolyl)butyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methyl-2,5-pyrrolidindion
Unter H_2-Atmosphäre rührt man eine Lösung von 240 mg (0.50 mmol) 3-Bromo-4-(2-(4-(1*H*-2-indolyl)butyl)-1*H*-3-indolyl)-1-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,5-dion und 140 mg (0.25 mmol) $Pd(OH)_2/C$ (20 %) in 30 ml MeOH 24 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung filtriert man den Ansatz, engt das Filtrat ein und reinigt den Rückstand sc (SiO_2; CH_2Cl_2/ EE 95 : 5). Beim Einengen der Reinfraktion wird das Produkt durch Zugabe von PE zur Kristallisation gebracht.Ausb.: 48.0 mg (24 %), beiges Pulver
Schmp.: 180 - 182 °C

Beispiel 194
Test zur Messung der Hemmung der PDGF-abhängigen Tyrosinphosphorylierung für erfindungsgemäße Verbindungen

Swiss 3T3-Zellen werden für 1 Woche unter Standardbedingungen (DMEM mit Glutamin, 4g Glukose/l, 10% FKS Antibiotika, 5-7,5 % CO_2) kultiviert und sind am Ende der Kulturperiode konfluent und nicht mehr proliferierend. Das Medium wird durch serumfreies DMEM ersetzt und die Zellen werden mit den erfindungsgemäßen Verbindungen oder in Kontrollversuchen mit DMSO (Endkonzentration 0,1-1%) für 2 h bei 37°C inkubiert. Die Zellen werden dann durch Zugabe von PDGF-BB zu einer Endkonzentration von 100 ng/ml für 5 min bei Raumtemperatur stimuliert, in Kontrollen erfolgt Zugabe des entsprechenden Lösemittels. Dann erfolgt zweimaliges

Waschen der Zellen mit eiskalter PBS und Lyse der Zellen in einem Triton X-100-haltigen Lysispuffer (Zusammensetzung und Verfahren wie in Selective platelet-derived growth factor receptor kinase blockers reverse sis-transformation M. Kovalenko, A. Gazit, A. Böhmer, C. Rorsman, L. Rönnstrand, C.H. Heldin, J. Waltenberger, F.D. Böhmer, A. Levitzki (1994) Cancer Res. 54, 6106-6114 beschrieben). Die Lysate werden zentrifugiert und die Eiweißkonzentration wird bestimmt. 10µg Lysatprotein werden direkt auf Nitrozellulose-Membranen aufgetragen (Dot-Blot-Apparatur oder entsprechende Multiwellplatten mit Nitrozellulose-Boden).

Der Nachweis der Tyrosinphosphorylierung erfolgt mit Antiphosphotyrosin-Antikörpern nach Standardverfahren. Typischerweise wird ein monoklonaler Antiphosphotyrosin-Antikörper, konjugiert mit Meerrettich-Peroxidase (POD) und Detektion der POD-Aktivität mittels Chemiluminiszenz-Nachweis verwendet. Die Quantifizierung erfolgt entweder über Grauwertanalysen von zur Luminiszenz-Detektion verwendeten Filmen oder direkt mit einem Luminometer. Üblicherweise resultiert die PDGF-Stimulation der Zellen in einer 3-10-fachen Verstärkung des Signals.

Die Verbindungen wurden primär zweifach in der Endkonzentration 10 µg/ml eingesetzt. Bei aktiven Verbindungen erfolgte eine Titration in den Stufen 30 µM, 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0,3 µM und 0,1 µM als Doppelbestimmung. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1

Beispiel	Verbindung	IC 50 (µM)
19	Bisindol-2-ylmethan-1-on	1
20	(5-Methoxyindol-2-yl)-(indol-2-yl)methan-1-on	0,1 - 0,3
21	Bis(5-methoxyindol-2-yl)-1-methanon	10 - 30
28	Benzo[*b*]thiophen-2-yl(5-methoxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon	1
43	5-Hydroxy-1*H*-2-indolyl(1*H*-2-indolyl)methanon	0,1 - 0,3
45	1*H*-2-Indolyl[5-(2-morpholin-1-ylethyloxy)-1*H*-2-indolyl]methanon	1 - 3
48	1*H*-2-Indolyl[5-(2-dimethylaminoethyloxy)-1*H*-2-indolyl]methanon	0,3 - 1
53	[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] ethanoat	0,1 - 0,3
55	[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] butanoat	1 - 3
56	[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] 2-(*N*,*N*)-dimethylaminoethanoat	0,1
57	[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] propanoat	0,3 - 1
58	[2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] 2-thiophenylethanoat	0,3 - 1

Der qualitative Nachweis der Effekte auf die Tyrosinphosphorylierung des PDGF-Rezeptors und zellulärer Substrate erfolgt durch Analyse der Zell-Lysate mittels Polyakrylamidgelelktrophorese und Immunoblotting mit Anti-Phosphotyrosinantikörpern nach Standardverfahren.

Weiterhin wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen in vitro mit isolierten Plasmamembranen von Swiss 3T3 Zellen und mit aus überexprimierenden Zellen gereinigtem PDGF-Rezeptor untersucht, in intakten A431-Zellen (und teilweise auch in Swiss 3T3 Plasmamembranen) auf eine mögliche Hemmung der EGF Rezeptortyrosinkinase getestet und auf Hemmung rekombinanter Src-Kinase getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

DNA-Synthese-Tests in Swiss 3T3-Zellen, die mit unterschiedlichen Wachstumsfaktoren stimuliert werden, sind geeignet, selektive antiproliferative Wirkungen von Rezeptor-Tyrosinkinasehemmstoffen zu charakterisieren. Die Verbindungen wurden hinsichtlich ihrer Wirkung auf die durch PDGF-BB, bFGF, FCS und die Kombination von EGF und Insulin in diesen Zellen stimulierte DNA-Synthese untersucht. Diese Stimulantien sind annähernd equipotent und erhöhen die DNA-Synthese in vorher Wachstums-arretierten Swiss 3T3-Zellen auf das 5-20-fache. Die Dosis-Abhängigkeiten der ensprechenden Versuche sowie die erhaltenen IC50-Werte sind ebenfalls in Tabelle 2 dargestellt.

Weiterhin wurden die Verbindungen auf eine mögliche anti-transformierende Wirkung unter Verwendung von *sis*-transformierten NIH3T3-Zellen untersucht. In diesen Zellen wird ein u.a. durch irreguläres mehrschichtiges Wachstum und Koloniebildung in Weichagar gekennzeichneter transformierter Phänotyp durch Expression von PDGF-BB und permanente Aktivierung der endogenen PDGF-Rezeptoren aufrecht erhalten. Die erhaltenen IC50-Werte sind ebenfalls in Tabelle 2 dargestellt.

Demnach wurden Wirkungen auf die PDGF-Rezeptorkinase durch die Verbindungen in folgenden Tests gefunden:
- PDGF-Rezeptor-Autophosphorylierung in intakten Swiss 3T3-Zellen,
- PDGF-Rezeptor-Autophosphorylierung in isolierten Membranen von Swiss 3T3-Fibroblasten und
- PDGF-Rezeptor-Autophosphorylierung in gereinigten Rezeptorpräparaten.

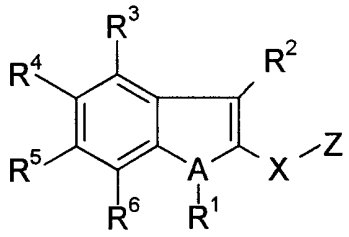
Keine Wirkungen wurden in analogen Tests mit der Rezeptor-Tyrosinkinase für den Epidermalen Wachstumsfaktor sowie mit der cytosolischen Tyrosinkinase Src bis zu einer Konzentration von 30 µM beobachtet. Damit weisen die Verbindungen Spezifität für die Hemmung der PDGF-Rezptor-Tyrosinkinase gegenüber anderen Tyrosinkinasen auf.

Tabelle 2

Test		IC 50 (µM)		
		Beispiel 19	Beispiel 20	Beispiel 21
PDGFR-Phosphorylierung in vivo (Swiss 3T3-Zellen)		1	0,1 -0,3	10 - 30
PDGFR-Phosphorylierung in vitro (Swiss 3T3-Membrane)		0,3 - 1	< 0,03	n.d.
PDGFR-Phosphorylierung in vitro (gereinigter PDGF-Rezeptor)		0,1 - 0,3	n.d.	n.d.
EGFR-Phosphorylierung in vivo (A 431-Zellen)		> 10	> 10	n.d.
src-Kinase-Phosphorylierung in vivo (src-NIH-Zellen)		> 30	> 30	n.d.
Reversion der transformierten Morphologie von sis-3T3-Zellen		+++	n.d.	n.d.
DNA-Synthese (Swiss 3T3-Zellen)	PDGF-stimuliert	3 - 10	n.d.	n.d.
	FGF-stimuliert	3 - 10	n.d.	n.d.
	EGF/Insulin-stimuliert	> 30	n.d.	n.d.
	10 % FCS	> 30	n.d.	n.d.
Koloniebildung (sis-3T3-Zellen)		3 - 10	n.d.	n.d.

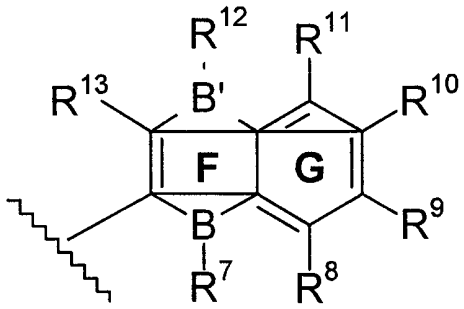
Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I:



(I)

worin Z eine Gruppe mit der allgemeinen Formel (II) ist,



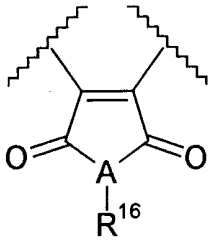
(II)

wobei A ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom und B, B' ein Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatoma sein kann und die Ringsysteme F und G unabhängig voneinander sowohl gesättigte als auch ungesättigte 5- und 6-Ringe sein können,

X eine Gruppe mit der allgemeinen Formel III oder IV darstellt,

$$-(CH_2)_l-[CR^{14}R^{15}]_m-(CH)_n$$

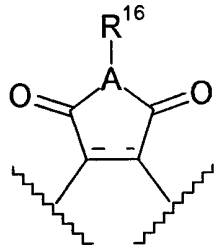
(III)



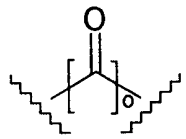
(IV)

worin A die selbe Bedeutung wie oben besitzt, l und n die Zahlen von 0 bis 6, m die Zahlen 1 und 2 einnehmen können, sowie R^{14} und R^{15} entweder zusammen ein Sauerstoffatom bilden oder R^{14} eine Hydroxylgruppe und R^{15} ein Wasserstoffatom bedeuten oder R^{14} und R^{15} Wasserstoffatome bedeuten und wobei R^{16} ein Wasserstoffatom, ein Alkyl- oder Arylrest, halogen-, amino-, oder azidosubstituierter Alkyl- oder Arylrest, ein Alkyloxymethylrest oder substituierter Alkyloxymethylrest bedeutet,

R^2 und R^{13} zusammen eine Verknüpfung mit der allgemeinen Formel V oder VI bilden



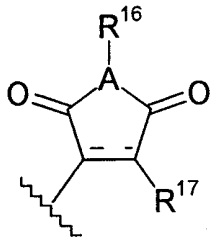
(V)



(VI)

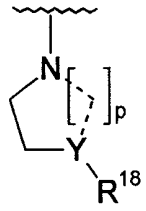
wobei die gestrichelte Bindung eine Doppel- oder Einfachbindung bedeutet, A und R^{16} die selbe Bedeutung wie oben besitzen und o die Zahlen 1 und 2 annehmen kann,

R^2 und R^{13} gleiche oder verschieden Reste der allgemeinen Formel VII oder Wasserstoffatome bedeuten,



(VII)

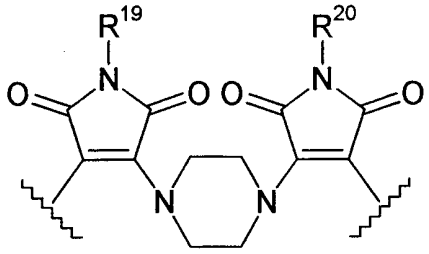
wobei die gestrichelte Bindung eine Doppel- oder Einfachbindung bedeutet, A und R^{16} die selbe Bedeutung wie oben besitzen und R^{17} ein Halogenatom oder einen Rest der allgemeinen Formel VIII bedeutet,



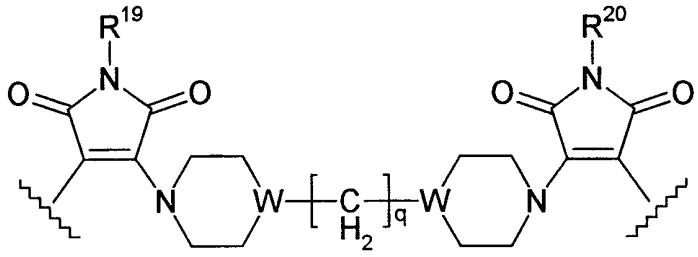
(VIII)

so daß p = 0, 1 oder 2 sein kann (wenn p = 0 dann handelt es sich um ein acyclisches primäres Amin und Y trägt ein zusätzliches Wasserstoffatom), Y ein Kohlenstoff, Sauerstoff- oder Stickstoffatom sein kann und wenn Y ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom ist R^{18} ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl- oder Arylrest, substituierten Alkyl- oder Arylrest, gesättigten oder ungesättigten Heterozyklus, Alkoxycarbonylrest, Aminocarbonylmethylrest, substituierten Aminocarbonyl-methylrest bedeutet,

R^2und R^{13} zusammen eine Verknüpfung mit der allgemeinen Formel IX oder X bilden



(IX)



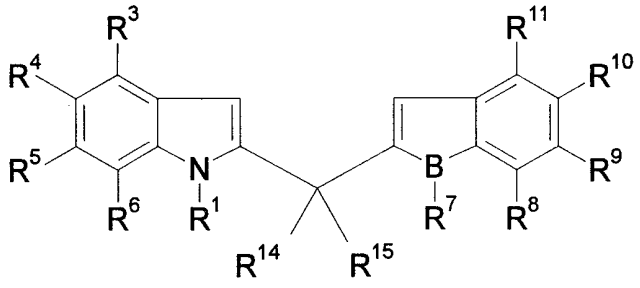
(X)

wobei W entweder ein Kohlenstoff- oder ein Stickstoffatom darstellt, q eine Zahl zwischen 0 und 6 einnehmen kann und R^{19} und R^{20} Wasserstoffatome, Alkyl- oder substituierte Alkylreste bedeuten kann,

worin R^1 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkyl- und Aminoalkylreste, Phenylsulphonylreste, Alkylsilylmethoxymethylreste, einen Zucker oder substituierter Zucker bedeuten,

wobei R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, eine alkoxy-, amino-, halogen-, cycloalkyl-, cycloheteroalkyl-, aryl- oder heteroarylsubstituierte Alkyl-, Alkoxy, Alkoxymethylgruppe, Nitrogruppe, ein Halogenatom oder eine O-Alkoxygruppe der allgemeinen Form -O-(C=O)-R^{21} darstellt, wobei R^{21} eine alkoxy-, amino-, halogen-, cycloalkyl-, cycloheteroalkyl-, aryl- oder heteroarylsubstituierte Alkyl-, Alkoxy- oder Alkoxymethylgruppe bedeutet.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 mit der allgemeinen Formel XI

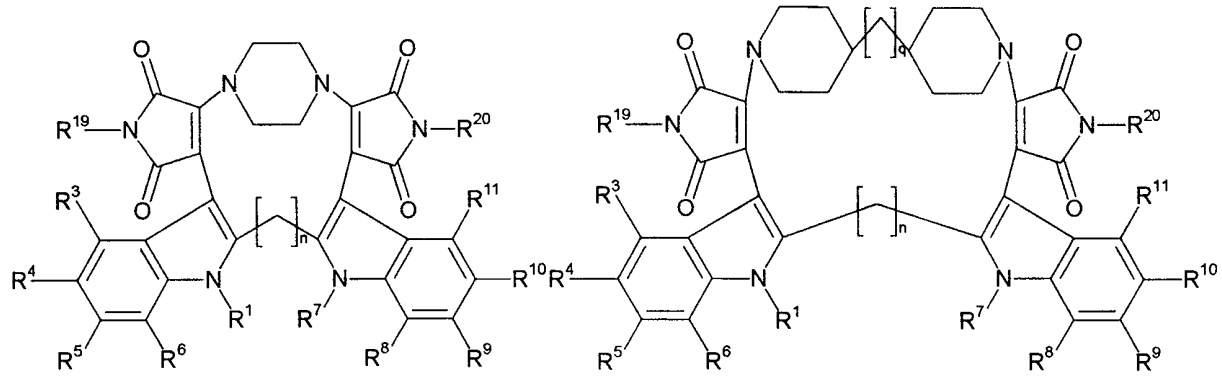


(XI)

worin A ein Stickstoffatom und B ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten und R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{14} und R^{15} dieselbe Bedeutung wie oben haben.

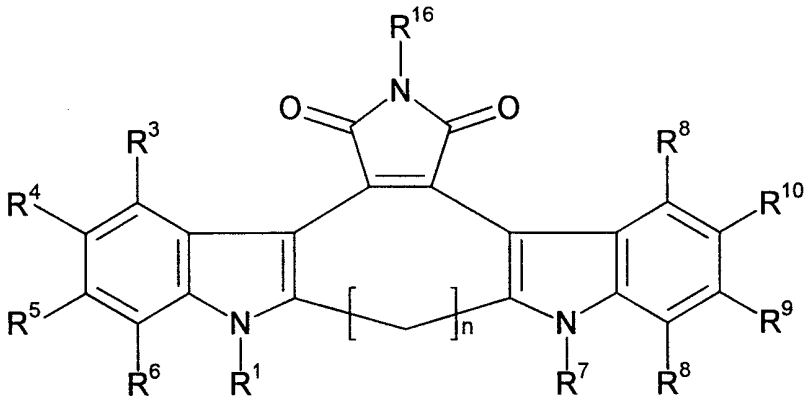
3. Verbindungen nach Anspruch 1 mit der allgemeinen Formel I worin X eine Gruppe mit der allgemeinen Formel III oder IV nach Anspruch 1 darstellt und R^1 und R^2 Wasserstoffatome bedeuten, A und B Stickstoffatome bedeuten sowie R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} und R^{16} dieselbe Bedeutung wie oben haben.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 mit einer der allgemeinen Formeln XIII und XIV



worin n die Zahlen 3, 4, 5, 8, 12, q die Zahlen 0, 1, 2, 3, 5, 6 bedeutet, R^{19}, R^{20} Wasserstoffatome oder Alkylgruppen bedeuten sowie R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} und R^{16} gleich oder verschieden sind und dieselbe Bedeutung wie oben besitzen.

5. Verbindungen nach Anspruch 1 mit der allgemeinen Formel XV



(XV)

worin n die Zahlen 1, 2, 3 bedeutet , R^{16} ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet sowie R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} und R^{16} gleich oder verschieden sind und dieselbe Bedeutung wie oben besitzen.

6. Bisindol-2-ylmethan-1-on nach Anspruch 1.

7. (5-Methoxyindol-2-yl)-(indol-2-yl)methan-1-on nach Anspruch 1.

8. Bis(5-methoxyindol-2-yl)-1-methanon nach Anspruch 1.

9. Benzo[*b*]thiophen-2-yl(5-methoxy-1*H*-2-indolyl)-1-methanon nach Anspruch 1.

10. 5-Hydroxy-1*H*-2-indolyl(1*H*-2-indolyl)methanon nach Anspruch 1.

11. 1*H*-2-Indolyl[5-(2-morpholin-1-ylethyloxy)-1*H*-2-indolyl]methanon nach Anspruch 1.

12. 1*H*-2-Indolyl[5-(2-dimethylaminoethyloxy)-1*H*-2-indolyl]methanon nach Anspruch 1.

13. [2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] ethanoat nach Anspruch 1.

14. [2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] butanoat nach Anspruch 1.

15. [2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] 2-(*N*,*N*)-dimethylaminoethanoat nach Anspruch 1.

16. [2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] propanoat nach Anspruch 1.

17. [2-(1*H*-2-Indolylcarbonyl)-1*H*-5-indolyl)] 2-thiophenylethanoat nach Anspruch 1.

18. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17.

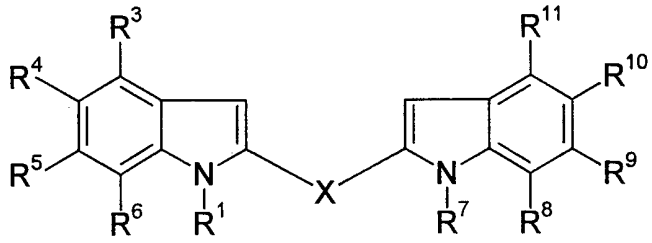
19. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 als Inhibitor einer Tyrosinkinase.

20. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 als Inhibitor einer PDGF-Rezeptor-Tyrosinkinase oder einer strukturell verwandten Rezeptor-Tyrosinkinase.

21. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Behandlung von Tumoren.

22. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Behandlung von Arteriosklerose, Restenose nach Ballon-Angioplasie, Arthritis und fibrotischen Erkrankungen.

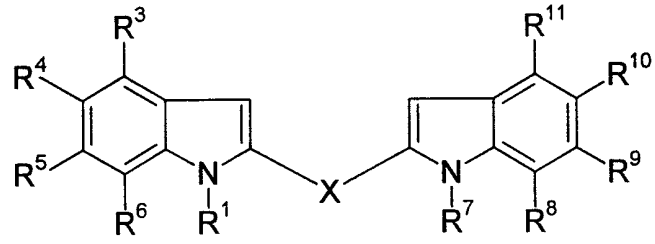
23. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen R^2 und R^{13} einen Rest mit der allgemeinen Formel V nach Anspruch 1 bedeuten oder zusammen eine Verknüpfung mit der allgemeinen Formel VII nach Anspruch 1 bilden, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2,2'-Bis-1*H*-Indolylalkan oder ein Derivat desselben mit der allgemeinen Formel XI



(XI)

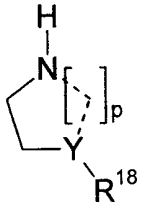
in der X, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} und R^{11} die gleiche Bedeutung wie oben besitzen, mit Dibrommaleinimid umsetzt.

24. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen R^2 und R^{13} zusammen eine Verknüpfung mit der allgemeinen Formel IX oder X nach Anspruch 1 bilden, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst ein 2,2'-Bis-1*H*-Indolylalkan oder ein Derivat desselben mit der allgemeinen Formel XI

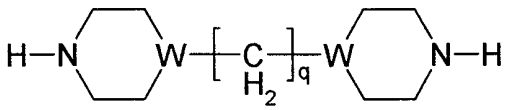


(XI)

in der X, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} und R^{11} die gleiche Bedeutung wie oben besitzen, mit Dibrommaleinimid umsetzt und anschließend mit einem primären oder sekundären Amin folgender allgemeiner Strukturen XVI, XVII oder Piperazin



(XVI)



(XVII)

worin p, q, R^{17} und W die selbe Bedeutung wie oben besitzen, umsetzt.