



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 38 258 T2** 2009.02.26

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 149 105 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 38 258.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/09806**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 963 496.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/035921**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.12.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **22.06.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **31.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **27.02.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **26.02.2009**

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

**A61K 31/50** (2006.01)

**A61K 31/41** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**112653 P 17.12.1998 US**

(73) Patentinhaber:

**F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH**

(74) Vertreter:

**Vossius & Partner, 81675 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**LUK, Kin-Chun, North Caldwell, NJ 07006-4622,  
US; MICHOU, Christophe, New York, NY 10128,  
US**

(54) Bezeichnung: **4,5-PYRAZINOXINDOLE ALS PROTEINKINASEHEMMER**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

### Beschreibung

**[0001]** Proteinkinasen sind eine Klasse von Proteinen, die eine Vielfalt von Zellfunktionen regulieren. Dies wird durch die Phosphorylierung von spezifischen Aminosäuren auf Proteinsubstraten, was zur Konformationsänderung des Substratproteins führt, erreicht. Der Wechsel der Konformation moduliert die Aktivität des Substrats oder dessen Fähigkeit, mit anderen Bindungspartnern zu interagieren. Die Enzymaktivität der Proteinkinase bezieht sich auf die Geschwindigkeit mit welcher die Kinase Phosphatgruppen an ein Substrat anfügt. Sie kann beispielsweise gemessen werden, indem die Menge eines Substrats, die in ein Produkt umgewandelt wird, als eine Funktion der Zeit bestimmt wird. Phosphorylierung eines Substrats ereignet sich an der aktiven Stelle einer Proteinkinase.

**[0002]** Die JNK(Jun N-terminale Kinase)-Proteinkinasen (auch bekannt als „stress-aktivierte Proteinkinasen“ oder „SAPK“) sind Mitglieder der mitogen-aktivierten Protein (MAP)-kinasen. Siehe z. B. S. Gupta et al., EMBO J., Bd. 15, Nr. 11 (1996), S. 2760–2770, und Yang et al., Nature, Bd. 289 (23. Oktober 1997), S. 865–870. Mindestens zehn JNK-Isoformen sind derzeit bekannt. Siehe Gupta, ebd. Wie ihr Name andeutet, ist c-Jun eines der Substrate für JNK. JNK phosphoryliert die NH<sub>2</sub>-terminale Aktivierungsdomäne von c-Jun an Ser63 und Ser73, was gesteigerte c-Jun-Transkriptionsaktivität verursacht. Siehe Gupta, ebd. c-Jun wiederum ist ein AP-1-Transkriptionsfaktor, der die sehr frühe Genexpression vermittelt. Siehe z. B. A. Minden et al., Biochimica et Biophysica Acta 1333 (1997) F85–F104 und A. Karin, Biochimica et Biophysica Acta, Bd. 172 (1991), S. 129–157.

**[0003]** Die JNK-Proteinkinase wird als Antwort auf Behandlung von Zellen mit proinflammatorischen Zytokinen oder Aussetzung gegen Umgebungsstress deutlich aktiviert. JNK vermittelt somit die Wirkung extrazellulärer Stimuli auf c-Jun. Siehe Gupta, vorstehend, und Minden, vorstehend. Demgemäß ist JNK ein physiologischer Regulator der AP-1-Transkriptionsaktivität. Somit wird die Hemmung der JNK-Aktivität die AP-1-abhängige Transkription von Entzündungs- und Immunmediatoren hemmen, welche an pathologischen proliferativen Zuständen, beispielsweise entzündlichen Erkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen, im Besonderen rheumatoide Arthritis, beteiligt sind. Siehe z. B. Swantek et al., Molecular and Cellular Biology, Bd. 17 (1997), S. 6274–6282, Maroney et al., J. Neuroscience, Bd. 18 (1. Jan. 1998), S. 104–111, und Minden, vorstehend, bei F92.

**[0004]** Das Ratten-Homologe von JNK wird auch SAPK (stress-aktivierte Proteinkinase) genannt. SAPK-Isoformen haben signifikante (> 90%) Sequenzidentität mit den korrespondierenden JNK-Isoformen gemeinsam [vergleiche Kyriakis et al., Nature, Bd. 369 (12. Mai 1994), S. 156–160, und Gupta et al., vorstehend]. Sowohl JNK als auch SAPK sind zur Phosphorylierung des cJun-Substrats fähig und weisen somit sehr ähnliche Enzymaktivität auf. JNK und SAPK sind Teil der Proteinkinase-Kaskade, die durch verschiedene extrazelluläre Stimuli aktiviert wird. Siehe z. B. Minden, vorstehend, und Kyriakis et al., BioEssays Bd. 18 (1996), S. 567–577. JNK und SAPK können jeweils durch Phosphorylierung an spezifischen Threonin- und Tyrosinresten durch MAP-Kinasekinasen mit dualer Spezifität, wie z. B. MKK4, SEK-1 oder MKK7, aktiviert werden. Siehe Kyriakis et al., vorstehend, und Tournier et al., Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Bd. 94 (Juli 1997), S. 7337–7342. Die MAP-Kinasekinasen mit dualer Spezifität können durch Phosphorylierung an Serin- und/oder Threoninresten durch MAP-Kinasekinasen, wie z. B. MEKK-1, aktiviert werden. Somit kann das Maß der JNK- oder SAPK-Enzymaktivität durch die Aktivierung durch die vorgeschalteten oder vorausgehenden Kinasen verstärkt werden. Überdies korreliert das Maß der SAPK-Inhibierung eng mit der JNK-Inhibierung.

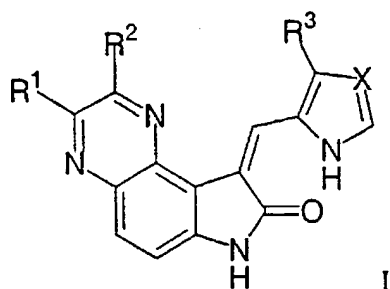
**[0005]** Inhibitoren der katalytischen Aktivität von Proteinkinasen sind auf dem Fachgebiet bekannt. Siehe WO 98/24432 (Indolin-Verbindungen, die die FLK-Proteinkinase hemmen), WO 97/45409 (substituierte Tetralyln-ethylenoxindol-Analoga, die die Tyrosinkinase hemmen). Im Besonderen blockieren niedermolekulare (small molecule) Inhibitoren typischerweise die Bindung der Substrate, indem sie eng mit der Proteinkinase-ATP-Bindungsstelle (oder „aktive Stelle“) interagieren. Siehe WO 98/24432. Es ist wünschenswert, niedermolekulare Verbindungen zu identifizieren, die leicht synthetisiert werden können und beim Inhibieren der katalytischen Aktivität von Proteinkinasen, im Besonderen der JNK-Proteinkinasen, wirksam sind.

**[0006]** Indolinon (auch bekannt als Oxindol)-Verbindungen, von denen behauptet wird, dass sie beim Regulieren anormaler Zellproliferation durch Tyrosinkinaseinhibierung verwendbar sind, werden beispielsweise in WO 96/40116, WO 98/07695, WO 95/01349, WO 96/32380, WO 96/22976, WO 96/16964 und WO 98/50356 (2-Indolinonderivate als Modulatoren der Proteinkinaseaktivität), Mohammadi et. al, Science, Bd. 276, 9. Mai 1997, S. 955–960, offenbart. Oxindolderivate sind auch für verschiedene andere therapeutische Zwecke beschrieben worden: 5,206,261 (Verbesserung der Hirnfunktion), WO 92/07830 (Peptidantagonisten), EP 580 502 A1 (Antioxidantien). WO 98/07695 offenbart Indolinon-Verbindungen, welche Proteinkinasen hemmen.

**[0007]** Es besteht weiterhin Bedarf für leicht zu synthetisierende niedermolekulare Verbindungen, die beim Hemmen der JNK-Proteinkinase wirksam sind und somit verwendbar sind bei der Behandlung oder Bekämpfung pathologischer proliferativer Zustände, beispielsweise entzündliche Erkrankungen und neurodegenerative Erkrankungen, im Besonderen rheumatoide Arthritis. Es ist somit eine Aufgabe dieser Erfindung, derartige Verbindungen und Zusammensetzungen, die derartige Verbindungen enthalten, bereitzustellen.

**[0008]** Die vorliegende Erfindung betrifft 4,5-Pyrazinoxindole, die fähig sind, die Aktivität einer oder mehrerer JNK-Proteinkinasen zu inhibieren. Derartige Verbindungen sind zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen und neurodegenerativer Erkrankungen verwendbar. Im Besonderen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung oder Bekämpfung von rheumatoider Arthritis besonders verwendbar.

**[0009]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind 4,5-Pyrazinoxindole mit der folgenden Formel:



und die pharmazeutisch verträglichen Salze davon; wobei

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig ausgewählt sind aus

Wasserstoff,

-OR<sup>4</sup>,

-COR<sup>4</sup>,

-COOR<sup>4</sup>,

-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

Niederalkyl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (a), bestehend aus -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, Halogen, -COR<sup>4</sup>, -COOR<sup>4</sup>, -OCOR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, oder mit Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest R<sup>11</sup> substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest R<sup>12</sup> substituiert sein können,

Cycloalkyl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (a), wie vorstehend definiert, oder mit Niederalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der Niederalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest R<sup>11</sup> substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest R<sup>12</sup> substituiert sein können,

Heterocyclus, welcher mit einem Mitglied der Gruppe (a), wie vorstehend definiert, oder mit Niederalkyl, Cycloalkyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der Niederalkyl- und Cycloalkylrest jeweils mit dem Rest R<sup>11</sup> substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest gegebenenfalls mit dem Rest R<sup>12</sup> substituiert sein können,

Aryl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (b), bestehend aus -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, Halogen, -NO<sub>2</sub>, Perfluoralkyl, -COR<sup>4</sup>, -COOR<sup>4</sup>, -OCOR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, oder mit Niederalkyl, Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der Niederalkyl-, Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest R<sup>11</sup> substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest R<sup>12</sup> substituiert sein können,

Heteroaryl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (b), wie vorstehend definiert, oder mit Niederalkyl, Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der Niederalkyl-, Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils gegebenenfalls mit dem Rest R<sup>11</sup> substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest R<sup>12</sup> substituiert sein können oder, alternativ,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> einen Ring mit 5 bis 7 Atomen bilden können, wobei der Ring gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome einschließt und gegebenenfalls mit einem Mitglied der Gruppe bestehend aus -OR<sup>8</sup>, -COR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, -OCOR<sup>4</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, oder einem Niederalkylrest, welcher mit dem Rest R<sup>11</sup> substituiert sein kann, substituiert ist;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, -OR<sup>4</sup>, -COR<sup>4</sup>, -COOR<sup>4</sup>, -OCOR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, Halogen, -CN, Perfluoralkyl, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> oder Niederalkyl, welches mit -OR<sup>4</sup>, -OCOR<sup>4</sup> oder -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> substituiert sein kann, ist;

R<sup>4</sup> Wasserstoff,

Niederalkyl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (c), bestehend aus -OR<sup>8</sup>, -COOR<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, oder mit Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und

wobei der Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können,

Cycloalkyl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (c), wie vorstehend definiert, oder mit Niederalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der Niederalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können,

Heterocyclus, welcher mit einem Mitglied der Gruppe (c), wie vorstehend definiert, oder mit Cycloalkyl, Niederalkyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der Cycloalkyl- und Niederalkylrest jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können,

Aryl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (d), bestehend aus  $-OR^8$ ,  $-COOR^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NO_2$ , Halogen, Perfluoralkyl,  $-SO_2R^7$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ , oder mit Niederalkyl, Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der Niederalkyl-, Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können, und

Heteroaryl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (d), wie vorstehend definiert, oder mit Cycloalkyl, Niederalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der Niederalkyl-, Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können, ist;

$R^5$  und  $R^6$  jeweils unabhängig

Wasserstoff,  
 $-COR^7$ ,  
 $-COOR^7$ ,  
 $-CONR^7R^9$ ,

Niederalkyl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (e), bestehend aus  $-OR^8$ ,  $-COOR^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CONR^7R^8$ ,  $NR^7R^8$ ,  $-SO_2R^7$ ,  $-SO_2NR^7R^8$ , oder mit Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können,

Cycloalkyl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (e), wie vorstehend definiert, oder mit Niederalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der Niederalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können,

Heterocyclus, welcher mit einem Mitglied der Gruppe (e), wie vorstehend definiert, oder mit Cycloalkyl, Niederalkyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der Cycloalkyl- und Niederalkylrest jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können,

Aryl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (f), bestehend aus  $-OR^8$ ,  $-COOR^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CONR^7R^8$ ,  $NR^7R^8$ ,  $-NO_2$ , Halogen, Perfluoralkyl,  $-SO_2R^7$ ,  $-SO_2NR^7R^8$ , oder mit Niederalkyl, Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der Niederalkyl-, Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können, und

Heteroaryl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (f), wie vorstehend definiert, oder mit Niederalkyl, Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der Niederalkyl-, Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können oder, alternativ,

$-NR^5R^6$  einen Ring mit 3 bis 7 Atomen bilden kann, wobei der Ring gegebenenfalls ein oder mehrere zusätzliche Heteroatome einschließt und gegebenenfalls mit Niederalkyl,  $-OR^8$ ,  $-COR^7$ ,  $-COOR^7$ ,  $-CONR^7R^9$  oder  $-NR^8R^9$  substituiert ist, sind;

$R^7$  Wasserstoff oder Niederalkyl ist, welches mit einem Mitglied der Gruppe, bestehend aus Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl, Heteroaryl,  $-OR^9$  oder  $-NR^8R^9$ , substituiert sein kann;  $R^8$  Wasserstoff,  $-COR^9$ ,  $-CONR^{10}R^9$  ist, oder Niederalkyl, welches mit  $R^{11}$  substituiert sein kann;

$R^9$  und  $R^{10}$  jeweils unabhängig Wasserstoff oder Niederalkyl sind;

$R^{11}$  die Bedeutung  $-OR^9$ ,  $-COR^9$ ,  $-COOR^9$ ,  $OCOR^9$ ,  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-N(COR^9)R^{10}$ ,  $-SO_2R^9$  oder  $-SO_2NR^9R^{10}$  hat;

$R^{12}$  die Bedeutung  $-OR^9$ ,  $-COR^9$ ,  $-COOR^9$ ,  $OCOR^9$ ,  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-N(COR^9)R^{10}$ ,  $-SO_2R^9$ ,  $-SO_2NR^9R^{10}$ , Halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$  oder Perfluoralkyl hat und

X die Bedeutung N oder CH hat.

**[0010]** Die vorliegende Erfindung ist ferner auf Arzneimittel gerichtet, die eine pharmazeutisch wirksame Menge einer oder mehrerer der vorstehend beschriebenen Verbindungen und einen pharmazeutisch verträglichen

Träger oder Exzipient umfassen.

**[0011]** Die vorliegende Erfindung ist auch auf neue Zwischenstufen gerichtet, die in der Synthese der vorstehend beschriebenen Verbindungen verwendbar sind.

**[0012]** Die vorliegende Erfindung ist auch auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I, und/oder Salzen davon, bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Kontrolle von Entzündung und neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere rheumatoider Arthritis, oder zum Behandeln von soliden Tumoren, im Besonderen Brust- oder Dickdarmtumoren, gerichtet.

**[0013]** Wie hier verwendet, sollen die folgenden Begriffe die folgenden Definitionen haben.

**[0014]** „Aryl“ bedeutet einen aromatischen Rest, der 5 bis 10 Atome aufweist und aus einem oder zwei Ringen besteht. Beispiele für Arylreste schließen Phenyl und 1- oder 2-Naphthyl ein.

**[0015]** „Cycloalkyl“ bedeutet einen nicht aromatischen, teilweise oder vollständig gesättigten, cyclischen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der 3 bis 8 Atome enthält. Beispiele für Cycloalkylreste schließen Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl ein.

**[0016]** „Wirksame Menge“ bedeutet eine Menge von mindestens einer Verbindung der Formel I, oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz, die die Entwicklung oder Proliferation von (1) einer entzündlichen Erkrankung oder Entzündungsreaktion und/oder (2) einer neurodegenerativen Erkrankung oder Reaktion, wie z. B., als Beispiel und nicht als Einschränkung, rheumatoide Arthritis, hemmt.

**[0017]** „Halogen“ bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

**[0018]** „Heteroaryl“-reste sind aromatische Reste, die 5 bis 10 Atome, einen oder 2 Ringe aufweisen und ein oder mehrere Heteroatome enthalten. Beispiele für Heteroarylreste sind 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Pyrrolyl und Imidazolyl.

**[0019]** „Heteroatom“ bedeutet ein Atom, das aus N, O und S ausgewählt ist.

**[0020]** „Heterocyclus“ bedeutet einen 3- bis 10-gliedrigen, nicht aromatischen, teilweise oder vollständig gesättigten Kohlenwasserstoffrest, wie z. B. Tetrahydrochinolyl, welcher einen oder zwei Ringe und mindestens ein Heteroatom enthält.

**[0021]** „IC<sub>50</sub>“ bezeichnet die Konzentration eines speziellen 4,5-Pyrazinoxindols, die erforderlich ist, um 50% der cJun-Phosphorylierung, welche ein Maß für die Hemmung der SAPK-Aktivität ist, zu hemmen. Die IC<sub>50</sub> kann, unter anderem, unter Verwendung des in Beispiel 7, nachstehend, beschriebenen Tests gemessen werden.

**[0022]** „Niederalkyl“ bezeichnet einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoff, der 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, Kohlenstoffatome aufweist. Typische Niederalkylreste schließen Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, t-Butyl, 2-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen ein.

**[0023]** „Pharmazeutisch verträgliches Salz“ bezieht sich auf herkömmliche Säureadditionssalze oder Basenadditionssalze, welche die biologische Wirksamkeit und die Eigenschaften der Verbindungen der Formel I bewahren und aus geeigneten nicht toxischen, organischen oder anorganischen Säuren oder anorganischen Basen gebildet werden. Muster-Säureadditionssalze schließen diejenigen ein, die sich von anorganischen Säuren, wie z. B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Phosphorsäure und Salpetersäure, ableiten und diejenigen, die sich von organischen Säuren, wie z. B. p-Toluolsulfonsäure, Salicylsäure, Methansulfonsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Citronensäure, Äpfelsäure, Milchsäure, Fumarsäure und dergleichen, ableiten. Muster-Basenadditionssalze schließen diejenigen ein, die sich von Ammonium, Kalium, Natrium und quarternärem Ammoniumhydroxid, ableiten, wie beispielsweise Tetramethylammoniumhydroxid.

**[0024]** „Pharmazeutisch verträglich“, wie z. B. pharmazeutisch verträglicher Träger, Exzipient etc., bedeutet pharmakologisch verträglich und im Wesentlichen nicht toxisch für das Individuum, an welches die spezielle Verbindung verabreicht wird.

**[0025]** „Substituiert“, wie beispielsweise in „substituiertes Alkyl“, bedeutet, dass die Substitution an einer oder mehreren Positionen vorkommen kann, und, sofern nicht anders angegeben, dass die Substituenten unabhängig aus den spezifizierten Möglichkeiten ausgewählt sind. Bevorzugte erfindungsgemäße Perfluoralkyle schließen  $-\text{CF}_3$  ein.

**[0026]** In einer bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I sind  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  unabhängig Wasserstoff,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,

Niederalkyl, welches mit  $\text{R}^{11}$ , Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der Cycloalkylrest und der Heterocyclus mit  $\text{R}^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest mit  $\text{R}^{12}$  substituiert sein können;

Cycloalkyl, welches mit  $\text{R}^{11}$ , Niederalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der Niederalkylrest und der Heterocyclus mit  $\text{R}^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest mit  $\text{R}^{12}$  substituiert sein können;

Heterocyclus, welcher mit  $\text{R}^{11}$ , Niederalkyl, Cycloalkyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der Niederalkyl- und Cycloalkylrest mit  $\text{R}^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest mit  $\text{R}^{12}$  substituiert sein können; Aryl, welches mit  $\text{R}^{12}$ , Niederalkyl, Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der Niederalkylrest, der Heterocyclus und der Cycloalkylrest mit  $\text{R}^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest mit  $\text{R}^{12}$  substituiert sein können;

Heteroaryl, welches mit  $\text{R}^{12}$ , Niederalkyl, Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der Niederalkyl-, Cycloalkylrest und der Heterocyclus mit  $\text{R}^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest mit  $\text{R}^{12}$  substituiert sein können; sind, oder, alternativ,

können  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  einen Ring mit 5 bis 7 Atomen bilden und sind gegebenenfalls mit der Gruppe, bestehend aus  $-\text{OR}^8$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{COOR}^7$ ,  $-\text{CONR}^7\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^8\text{R}^9$ , und Niederalkyl, welches mit  $\text{R}^{11}$  substituiert sein kann, substituiert.

**[0027]** Stärker bevorzugt sind  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  unabhängig Niederalkyl, Aryl, insbesondere Phenyl, oder Heterocyclus, insbesondere Furanyl, oder  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  bilden zusammen einen Ring, der 5 bis 7 Atome aufweist, insbesondere einen Cyclohexanring.

**[0028]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I ist  $\text{R}^3$  Wasserstoff,  $-\text{OR}^4$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$  oder Niederalkyl, welches mit der Gruppe, bestehend aus  $-\text{OR}^4$  und  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ , substituiert sein kann.

**[0029]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I ist  $\text{R}^3$  Wasserstoff,  $-\text{OR}^9$  oder Niederalkyl, welches mit der Gruppe, bestehend aus  $-\text{OR}^9$  und  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ , substituiert sein kann. Stärker bevorzugt ist  $\text{R}^3$  Niederalkoxy.

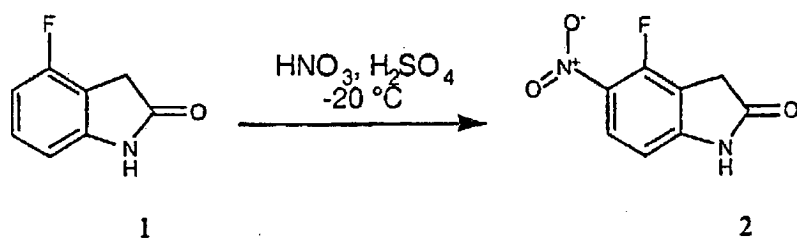
**[0030]** Die folgenden sind Beispiele für bevorzugte Verbindungen der Formel I:

(Z)-7,9-Dihydro-2,3-dimethyl-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on (A),  
 (Z)-3-Butyl-7,9-dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2-methyl-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on und  
 (Z)-2-Butyl-7,9-dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-3-methyl-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on (B),  
 (Z)-7,9-Dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2-methyl-3-phenyl-8H-pyrrolo-[3,2-f]chinoxalin-8-on  
 und (Z)-7,9-Dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-3-methyl-2-phenyl-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on (C),  
 (Z)-7,9-Dihydro-2,3-di-(2-furanyl)-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on  
 (D),  
 (Z)-1,3,5,6,7,8-Hexahydro-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2H-pyrrolo[3,2-a]phenazin-2-on (E).

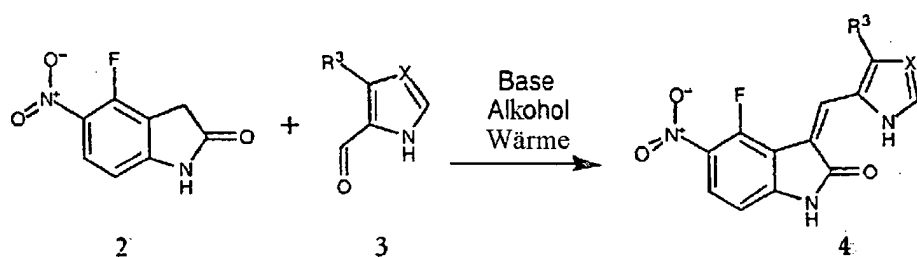
**[0031]** Die hier offenbarten und von den vorstehenden Formeln umfassten Verbindungen können Tautomerie oder Strukturisomerie zeigen. Die Erfindung soll jegliche tautomere oder strukturisomere Form dieser Verbindungen, oder Gemische aus derartigen Formen, umfassen und ist nicht auf eine tautomere oder strukturisomere Form, die innerhalb der oben gezeichneten Formeln genutzt wird, beschränkt.

**[0032]** Die Verbindungen der Formel I können mit auf dem Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden. Geeignete Verfahren zum Synthetisieren dieser Verbindungen werden in den nachstehenden Beispielen bereitgestellt. Im Allgemeinen können diese Verbindungen gemäß dem folgenden Syntheschema hergestellt werden:

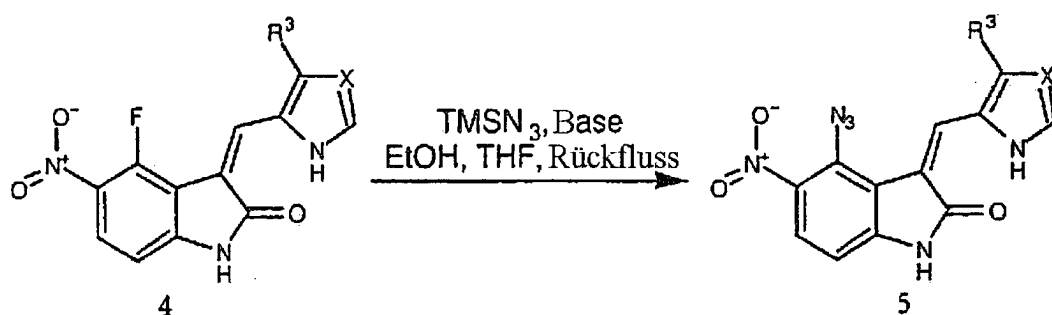
## Schritt A



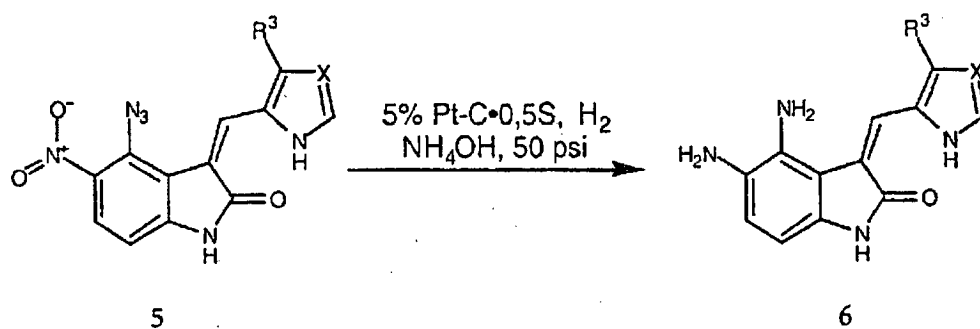
## Schritt B



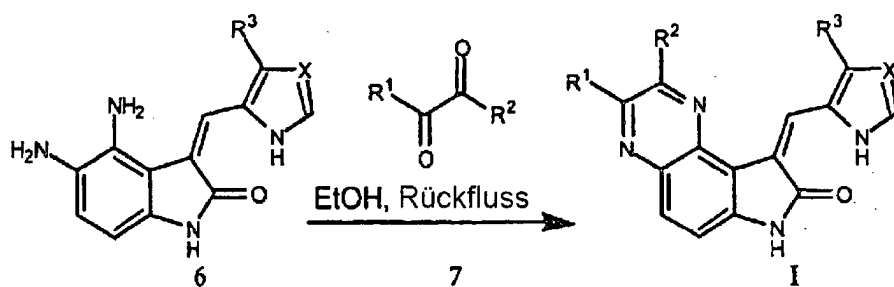
## Schritt C



## Schritt D



## Schritt E



**[0033]** In einer alternativen Ausführungsform ist die vorliegende Erfindung auf Arzneimittel gerichtet, die mindestens eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz einer Verbindung der Formel I umfassen.

**[0034]** Diese Arzneimittel können peroral verabreicht werden, beispielsweise in Form von Tabletten, überzogenen Tabletten, Dragees, Hart- oder Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen. Sie können auch rektal verabreicht werden, beispielsweise in Form von Zäpfchen, oder parenteral, beispielsweise in Form von Injektionslösungen.

**[0035]** Die erfindungsgemäßen Arzneimittel, die Verbindungen der Formel I, oder die Salze davon, umfassen, können auf eine Weise, die auf dem Fachgebiet bekannt ist, hergestellt werden, z. B. mittels herkömmlicher Misch-, Verkapselungs-, Löse-, Granulier-, Emulgier-, Einschluss-, Dragee-Herstellungs- oder Lyophilisierverfahren. Diese pharmazeutischen Präparate können mit therapeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägern formuliert werden. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talkum, Sterinsäure oder ihre Salze können als derartige Träger für Tabletten, überzogene Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln verwendet werden. Geeignete Träger für Weichgelatine kapseln sind Pflanzenöle, Wachse, Fette, halbfeste oder flüssige Polyole. Je nach Beschaffenheit des Wirkstoffs sind im Fall von Weichgelatine kapseln im Allgemeinen keine Träger erforderlich. Geeignete Träger zur Herstellung von Lösungen und Sirupen sind Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glucose. Geeignete Träger für die Injektion sind Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, Pflanzenöle, Phospholipide und grenzflächenaktive Mittel. Geeignete Träger für Zäpfchen sind natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette und halbflüssige Polyole.

**[0036]** Die pharmazeutischen Präparate können auch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisatoren, Netzmittel, Emulgatoren, Süßstoffe, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Salze zum Verändern des osmotischen Drucks, Puffersubstanzen, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten, einschließlich zusätzlicher Wirkstoffe, die von denjenigen der Formel I verschieden sind.

**[0037]** Wie vorstehend erwähnt, sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Mittel, die diese Verbindungen enthalten, bei der Behandlung oder Kontrolle von entzündlichen Erkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen, im Besonderen, bei der Behandlung oder Kontrolle von rheumatoider Arthritis, verwendbar.

**[0038]** Eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung bedeutet eine Menge der Verbindung, die wirksam Symptome der Erkrankung verhindert, lindert oder bessert. Die Festsetzung einer therapeutisch wirksamen Menge gehört zu den fachlichen Fähigkeiten.

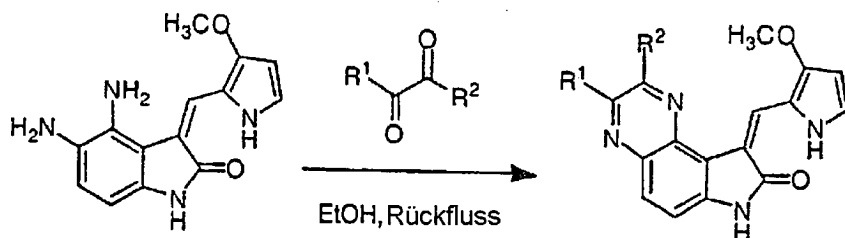
**[0039]** Die therapeutisch wirksame Menge oder Dosierung einer Verbindung der Formel I kann innerhalb weiterer Grenzen variieren und wird in jedem Einzelfall an die individuellen Erfordernisse angepasst werden. Im Allgemeinen sollte im Fall der peroralen oder parenteralen Verabreichung an erwachsene Menschen, die annähernd 70 kg wiegen, eine Tagesdosierung von etwa 10 mg bis etwa 10.000 mg, vorzugsweise von etwa 200 mg bis etwa 1.000 mg, angemessen sein, obwohl die Obergrenze überschritten werden kann, wenn es angezeigt ist. Die Tagesdosierung kann als Einzeldosis oder in aufgeteilten Dosen verabreicht werden oder sie kann, für die parenterale Verabreichung, als Dauerinfusion gegeben werden.

**[0040]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gemäß bekannten Verfahren synthetisiert werden, wie beispielsweise dem vorstehend bereitgestellten allgemeinen Schema. Die folgenden Beispiele veranschaulichen bevorzugte Verfahren zum Synthetisieren der erfindungsgemäßen Verbindungen und Formulierungen. Wie hier nachstehend verwendet, bedeutet RT Raumtemperatur, EtOH ist Ethanol, MeOH ist Methanol und THF ist Tetrahydrofuran.



## Beispiel 1: Allgemeine Syntheseverfahren und Ausgangssubstanzen

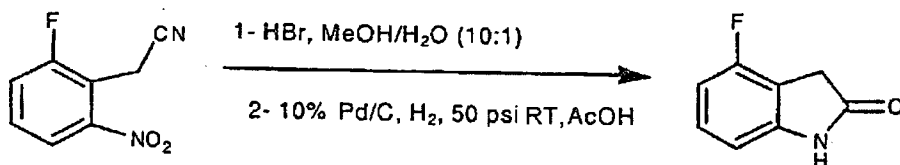
Allgemeines Verfahren A: Herstellung von (Z)-7,9-Dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-onen



8

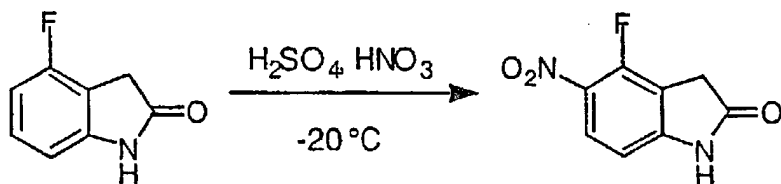
**[0041]** Zu einer Suspension des Ausgangs-Diaminoderivats (60 mg, 0,22 mmol) (Ausgangssubstanz 5) in EtOH (3 mL) wurden 10 Äq. Diketon zugegeben. Auf Erhitzen hin wurde die Suspension in einen stärker orangefarbenen Feststoff umgewandelt. Das Gemisch wird auf RT abgekühlt und der Niederschlag wurde mit Saugfiltration aufgefangen, dann über Nacht in einem Vakuumtrockenschrank getrocknet. Unsymmetrische Diketone brachten ein Gemisch aus Regioisomeren ein.

Ausgangssubstanz 1: 1,3-Dihydro-4-fluor-2H-indol-2-on



**[0042]** 6-Fluor-2-nitrobenzylcyanid (23,10 g, 0,12 Mol) (hergestellt nach A. Kalir et al., Synthesis, 1987, 514–515) wurde in 10:1 MeOH/H<sub>2</sub>O (250 mL) gelöst und die Lösung wurde in einem Eiswasserbad abgekühlt. HBr-Gas wurde für 75 min in das kalte Gemisch bläschenweise eingeleitet. Man ließ die Lösung auf RT erwärmen und konzentrierte dann unter vermindertem Druck auf die Hälfte ihres Volumens. THF (100 mL), Wasser (100 mL) und konz. HCl (6 mL) wurden nacheinander bei RT zugegeben und das Rühren wurde für 75 min beibehalten. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser, ges. wäss. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Salzlösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Dieses Material (20,9 g) wurde in Essigsäure (200 mL) gelöst und für 2 h in einem Parr-Apparat bei 50 psi, in Gegenwart von 10% Pd/C (4,33 g) hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde durch einen Filterkuchen aus Celite® (Fisher Scientific) filtriert und der Filterkuchen wurde mit Essigsäure gewaschen. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck konzentriert und in MeOH (300 mL), das 1N NaOH (15 mL) enthielt, gelöst. Dieses Gemisch wurde in 2:1 ges. wäss. NaCl/H<sub>2</sub>O (600 mL) gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Der rohe Rückstand wurde mit Ether verrieben, um 5,8 g (erste Ernte) reines 1,3-Dihydro-4-fluor-2H-indol-2-on zu liefern. Die Mutterlauge wurde an Kieselgel chromatographiert (230–400 Mesh, eluiert mit 40% Ethylacetat in Hexan), um zusätzliche 1,6 g des Produkts zu liefern (Ausbeute insgesamt aus dem Cyanid: 41%).

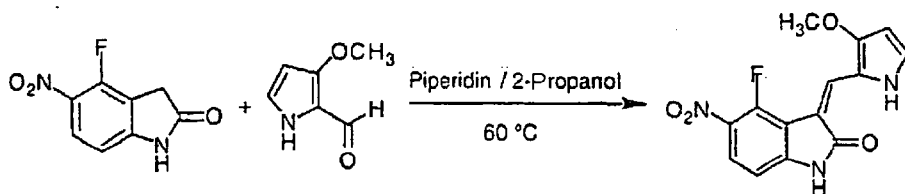
Ausgangssubstanz 2: 1,3-Dihydro-4-fluor-5-nitro-2H-indol-2-on



1,3-Dihydro-4-fluor-2H-indol-2-on (6,29 g, 41,6 mmol) (obige Ausgangssubstanz 1) wurde in 100 mL konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> unter Rühren gelöst. Dieses Gemisch wurde in einem Trockeneis-Aceton-Bad auf –20°C abgekühlt, wozu langsam über 30 min eine Lösung von 2,6 mL (41,6 mmol) HNO<sub>3</sub> in 10 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugegeben wurde. Danach wurde das Reaktionsgemisch bei –20°C für 45 min gerührt (DC: 50% Ethylacetat in Hexan zeigte vollständige Umsetzung nach 30 min), dann in 1 L Eis und Wasser gegossen, mit 2 × 200 mL Ethylacetat extra-

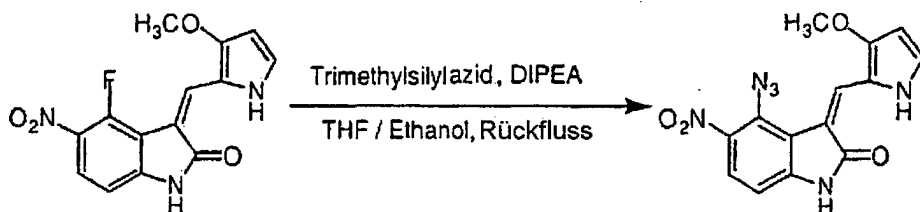
hiert, mit 2 × 200 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und bei 45°C unter Hochvakuum konzentriert, um einen braunen Feststoff zu ergeben (7,87 g). Dieses Material wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, um 3,94 g (nur erste Ernte) reines Produkt einzubringen. Die Mutterlauge wurde an Kieselgel chromatographiert (230–400 Mesh, eluiert mit 50% Ethylacetat in Hexan), um 1,91 g zusätzliches Material zu ergeben. (Gesamtausbeute: 5,85 g, 71,7%).

Ausgangssubstanz 3: (Z)-1,3-Dihydro-4-fluor-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-5-nitro-2H-indol-2-on



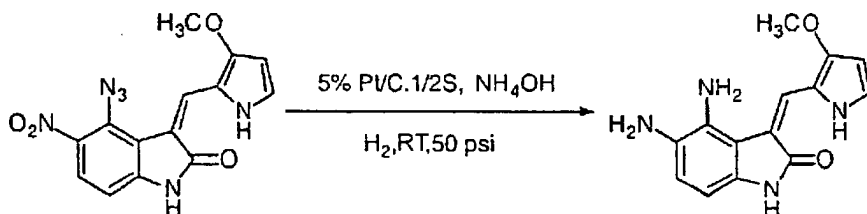
**[0043]** 1,3-Dihydro-4-fluor-5-nitro-2H-indol-2-on (5,25 g, 26,8 mmol) (Ausgangssubstanz 2) wurde in 110 mL einer Lösung von 1,35% Piperidin (Aldrich) in 2-Propanol (Fisher) suspendiert. 3-Methoxy-2-pyrrolicarboxaldehyd (3,68 g, 29,4 mmol, 1,1 Äq.) (hergestellt nach F. Bellamy et. al., J. Chem. Research (S) 1979, 18–19; J. Chem. Research (M), 1979, 0101–0116) wurde zugegeben und dieses Gemisch bei 60°C für 3,5 Stunden erwärmt (DC: 50% Ethylacetat in Hexan). Das Reaktionsgemisch wurde in 1 L Eis- und Wassergemisch gegossen und der feste Niederschlag filtriert, mit Wasser gewaschen und bei 50°C und Hochvakuum getrocknet, um das Produkt als orange-braunen Feststoff zu ergeben. (Ausbeute 6,6 g, 81%).

Ausgangssubstanz 4: (Z)-4-Azido-1,3-dihydro-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-5-nitro-2H-indol-2-on



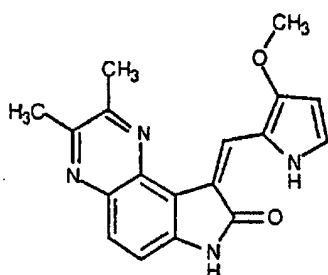
**[0044]** (Z)-1,3-Dihydro-4-fluor-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-5-nitro-2H-indol-2-on (6,60 g, 21,8 mmol) (obige Ausgangssubstanz 3) wurde in 330 mL THF und 165 mL Ethanol suspendiert. Zu diesem Gemisch wurden Diisopropylethylamin (56,9 ml, 326 mmol) (Aldrich) und Trimethylsilylazid (28,6 mL, 218 mmol) (Aldrich) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt und dann in 2 L eines Gemisches aus Eis und 1N HCl-Lösung gegossen. Der feste Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und bei 50°C unter Hochvakuum getrocknet, um (Z)-4-Azido-1,3-dihydro-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-5-nitro-2H-indol-2-on als dunkelroten Feststoff zu ergeben. (Ausbeute 6,44 g, 90%).

Ausgangssubstanz 5: (Z)-4,5-Diamino-1,3-dihydro-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2H-indol-2-on



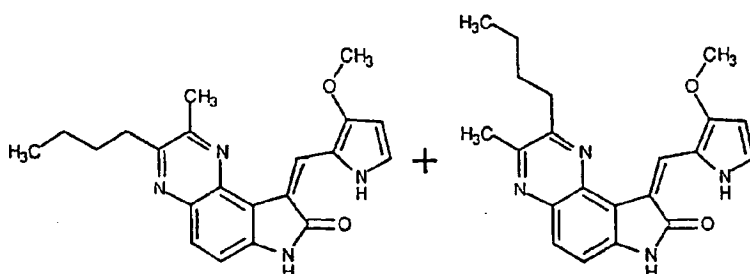
**[0045]** (Z)-4-Azido-1,3-dihydro-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-5-nitro-2H-indol-2-on (2,08 g, 6,37 mmol) (obige Ausgangssubstanz 4) wurde bei RT in THF (160 mL) gelöst. Ammoniumhydroxid wurde zugegeben (2 mL), gefolgt von einer katalytischen Menge vergiftetes Platin an Kohle (5% Pt/C.1/2S, 300 mg) (Engelhard Ind.). Das Reaktionsgemisch wurde in einer Parr-Bombe unter 50 psi Wasserstoff für 12 h hydriert. Das Gemisch wurde durch einen Filterkuchen aus Celite® filtriert, der Filterkuchen wurde zweimal mit THF gewaschen und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohmaterial wurde mit Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (230–400 Mesh, eluiert mit 75% Ethylacetat in Hexan), um (Z)-4,5-Diamino-1,3-dihydro-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2H-indol-2-on zu liefern (Ausbeute 1,44 g, 84%).

Beispiel 2: (Z)-7,9-Dihydro-2,3-dimethyl-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on (A)



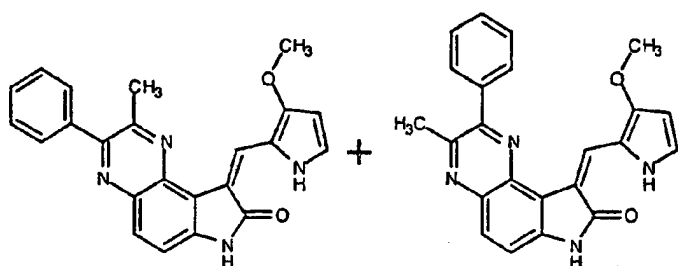
**[0046]** Unter Verwendung von vorstehendem Verfahren A wurde (Z)-4,5-Diamino-1,3-dihydro-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2H-indol-2-on (60 mg, 0,22 mmol) (Ausgangssubstanz 5) mit 2,3-Butandion (135  $\mu$ L) (Aldrich) in Ethanol (3 mL) unter Rückfluss kondensiert, um (Z)-7,9-Dihydro-2,3-dimethyl-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on in 100% Ausbeute zu ergeben.

Beispiel 3: Gemisch aus (Z)-3-Butyl-7,9-dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2-methyl-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on und (Z)-2-Butyl-7,9-dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-3-methyl-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on (B)



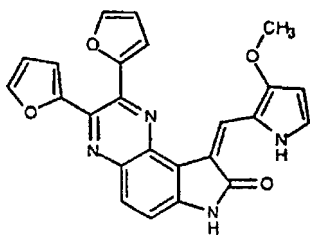
**[0047]** Unter Verwendung von vorstehendem Verfahren A wurde (Z)-4,5-Diamino-1,3-dihydro-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2H-indol-2-on (60 mg, 0,22 mmol) (Ausgangssubstanz 5) mit 2,3-Heptandion (282  $\mu$ L) (Lancaster) in Ethanol (3 mL) unter Rückfluss kondensiert, um ein Gemisch aus (Z)-3-Butyl-7,9-dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2-methyl-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on und (Z)-2-Butyl-7,9-dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-3-methyl-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on in 88% Ausbeute zu ergeben.

Beispiel 4: Gemisch aus (Z)-7,9-Dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2-methyl-3-phenyl-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on und (Z)-7,9-Dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-3-methyl-2-phenyl-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on (C)



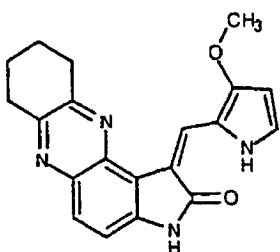
**[0048]** Unter Verwendung von vorstehendem Verfahren A wurde (Z)-4,5-Diamino-1,3-dihydro-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2H-indol-2-on (60 mg, 0,22 mmol) (Ausgangssubstanz 5) mit 1-Phenyl-1,2-propan-dion (326  $\mu$ L) (Aldrich) in Ethanol (3 mL) unter Rückfluss kondensiert, um ein Gemisch aus (Z)-7,9-Dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2-methyl-3-phenyl-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on und (Z)-7,9-Dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-3-methyl-2-phenyl-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on in 46% Ausbeute zu ergeben.

Beispiel 5: (Z)-7,9-Dihydro-2,3-di-(2-furanyl)-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on (D)



**[0049]** Unter Verwendung von vorstehendem Verfahren A wurde (Z)-4,5-Diamino-1,3-dihydro-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2H-indol-2-on (60 mg, 0,22 mmol) (Ausgangssubstanz 5) mit Furil (200 mg) (Aldrich) in Ethanol (3 mL) unter Rückfluss kondensiert, um (Z)-7,9-Dihydro-2,3-di-(2-furanyl)-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-8H-pyrrolo[3,2-f]chinoxalin-8-on in 86% Ausbeute zu ergeben.

Beispiel 6: (Z)-1,3,5,6,7,8-Hexahydro-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2H-pyrrolo[3,2-a]phenazin-2-on (E)



**[0050]** Unter Verwendung von vorstehendem Verfahren A wurde (Z)-4,5-Diamino-1,3-dihydro-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2H-indol-2-on (60 mg, 0,22 mmol) (Ausgangssubstanz 5) mit 1,2-Cyclohexandion (248 mg) (Aldrich) in Ethanol (3 mL) unter Rückfluss kondensiert, um (Z)-1,3,5,6,7,8-Hexahydro-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2H-pyrrolo[3,2-a]phenazin-2-on in 18% Ausbeute zu ergeben.

#### Beispiel 7: SAPK-Inhibitorische Aktivität

**[0051]** Die SAPK-Inhibitorische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wird nachstehend nachgewiesen. Diese Wirkungen deuten darauf hin, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen beim Behandeln entzündlicher Erkrankungen, wie beispielsweise rheumatoide Arthritis, verwendbar sind.

#### SAPK-Flash-Plattentest

**[0052]** Humane JNK ist hoch homolog mit Ratten-SAPK. Um die inhibitorische Aktivität der Testverbindungen zu messen, wurden die Verbindungen im Ratten-SAPK-Test getestet. Für den SAPK-Test wurde gereinigtes GST-cJun (ein chimäres Protein, das cJun, ein natürliches Substrat von JNK, enthält) auf 96-Well-Flashplatten (New England Nuclear, Boston, MA) beschichtet. Gereinigte Ratten-SAPK (Isoform-β, Kyriakis et al., vorstehend) wurde mit Präparaten, die MEKK-1 und MKK4 enthielten, für 30 Minuten bei 37°C in Testpuffer, der 25 mM HEPES, pH-Wert 7,5, 150 mM NaCl, 20 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 0,001% Tween 20, 1 μM frisch zugegebenes ATP enthielt, vorinkubiert. In dem Vorinkubations-Schritt phosphoryliert und aktiviert MEKK-1 die MKK-4, welche wiederum SAPK phosphoryliert und aktiviert. Die aktivierte SAPK wurde dann zu den mit cJun beschichteten Flashplatten zugegeben, zusammen mit <sup>33</sup>P-ATP (0,32 μCi pro Umsetzung) und Testverbindungen. Die Platten wurden für 30 Minuten bei 37°C inkubiert, dann mit PBS, 0,01% Tween 20, gewaschen und im Topcount Szintillationszähler (Packard Instrument Co., Downers Grove, IL) gezählt. Verdünnungen der Verbindungen wurden in jedem Test doppelt getestet. Die prozentuale Hemmung der cJun-Phosphorylierung (ein Maß für die Inhibierung der SAPK-Aktivität) wurde mit der folgenden Formel bestimmt:

$$100 \times \left[ 1 - \frac{\text{Testverbindung} - \text{unspezifisch}}{\text{Gesamt} - \text{unspezifisch}} \right]$$

wobei „Testverbindung“ die mittlere Impulsanzahl pro Minute der Testdoppel bezeichnet, „unspezifisch“ die

mittlere Impulsanzahl pro Minute bezeichnet, wenn kein SAPK zugegeben wurde, und „gesamt“ die mittlere Impulsanzahl pro Minute bezeichnet, wenn keine Verbindung zugegeben wurde.

**[0053]** Die Ergebnisse des SAPK-Tests mit verschiedenen Testverbindungen werden nachstehend in Tabelle I zusammengefasst.

Tabelle I

Verbindung	SAPK	
	Inhibierung	Konzentration ( $\mu\text{M}$ )
A	$\geq 50\%$	$< 0,1$
B	$\geq 50\%$	0,5
C	$\geq 50\%$	0,5
D	$\geq 50\%$	0,5
E	$\geq 50\%$	$< 0,1$

Beispiel 8: Tablettenformulierung

Position	Bestandteile	mg/Tablette					
1	Verbindung 1*	5	25	100	250	500	730
2	wasserfreie Lactose	103	83	35	19	38	57
3	Croscarmellose-Natrium	6	6	8	16	32	48
4	Povidon K30	5	5	6	12	24	36
5	Magnesiumstearat	1	1	1	3	6	9
	Gesamtgewicht	120	120	150	300	600	900

\* Verbindung 1 stellt eine erfindungsgemäße Verbindung dar.

## Herstellungsverfahren:

1. Mische Positionen 1, 2 und 3 in einem geeigneten Mischer für 15 Minuten.
2. Granuliere die Pulvermischung aus Schritt 1 mit 20% Povidon K30-Lösung (Position 4).
3. Trockne das Granulat aus Schritt 2 bei 50°C.
4. Gebe das Granulat aus Schritt 3 durch ein geeignetes Zerkleinerungsgerät.
5. Gebe Position 5 zu dem zerkleinerten Granulat aus Schritt 4 und mische für 3 Minuten.
6. Verpresse das Granulat aus Schritt 5 auf einer geeigneten Presse.

**[0054]**

Beispiel 9: Kapselformulierung

Position	Bestandteile	mg/Kapsel				
1	Verbindung 1 *	5	25	100	250	500
2	wasserfreie Lactose	159	123	148	-	-
3	Maisstärke	25	35	40	35	70
4	Talkum	10	15	10	12	24
5	Magnesiumstearat	1	2	2	3	6
	Gesamtfüllgewicht	200	200	300	300	600

\* Verbindung 1 stellt eine erfindungsgemäße Verbindung dar.

## Herstellungsverfahren:

1. Mische Positionen 1, 2 und 3 in einem geeigneten Mischer für 15 Minuten.
2. Gebe Positionen 4 & 5 zu und mische für 3 Minuten.
3. Fülle in eine geeignete Kapsel ab.

**[0055]**

## Beispiel 10: Injektionslösungs/Emulsion-Präparat

Position	Bestandteil	mg/mL
1	Verbindung 1*	1 mg
2	PEG 400	10–50 mg
3	Lecithin	20–50 mg
4	Sojaöl	1–5 mg
5	Glycerol	8–12 mg
6	Wasser q. s.	1 mL

\* Verbindung 1 stellt eine erfindungsgemäße Verbindung dar.

## Herstellungsverfahren:

1. Löse Position 1 in Position 2.
2. Gebe Positionen 3, 4 und 5 zu Position 6 zu und mische bis sie dispergiert sind, dann homogenisiere.
3. Gebe die Lösung aus Schritt 1 zu dem Gemisch aus Schritt 2 zu und homogenisiere bis die Dispersion durchsichtig wird.
4. Sterilfiltriere durch einen 0,2 µm-Filter und fülle in Gläschen ab.

**[0056]**

## Beispiel 11: Injektionslösungs/Emulsions-Präparat

Position	Bestandteil	mg/mL
1	Verbindung 1 *	1 mg
2	Glycofurol	10–50 mg
3	Lecithin	20–50 mg
4	Sojaöl	1–5 mg
5	Glycerol	8–12 mg
6	Wasser	q. s. 1 mL

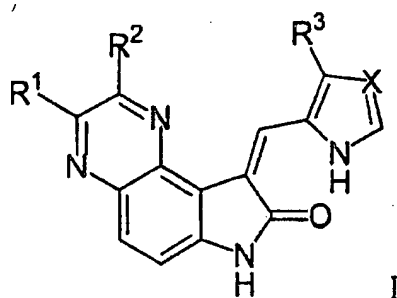
\* Verbindung 1 stellt eine erfindungsgemäße Verbindung dar.

## Herstellungsverfahren:

1. Löse Position 1 in Position 2.
2. Gebe Positionen 3, 4 und 5 zu Position 6 zu und mische bis sie dispergiert sind, dann homogenisiere.
3. Gebe die Lösung aus Schritt 1 zu dem Gemisch aus Schritt 2 zu und homogenisiere bis die Dispersion durchsichtig wird.
4. Sterilfiltriere durch einen 0,2 µm-Filter und fülle in Gläschen ab.

**Patentansprüche**

1. Verbindung der Formel



wobei:

$R^1$  und  $R^2$  unabhängig ausgewählt sind aus

Wasserstoff,

$-OR^4$ ,

$-COR^4$ ,

$-COOR^4$ ,

$-CONR^5R^6$ ,

$-NR^5R^6$ ,

$C_{1-6}$ -Alkyl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (a), bestehend aus  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ , Halogen,  $-COR^4$ ,  $-COOR^4$ ,  $-OCOR^4$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2R^4$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ , oder mit  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der  $C_{3-8}$ -Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können;

$C_{3-8}$ -Cycloalkyl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (a), wie vorstehend definiert, oder mit  $C_{1-6}$ -Alkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der  $C_{1-6}$ -Alkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können;

Heterocyclus, welcher mit einem Mitglied der Gruppe (a), wie vorstehend definiert, oder mit  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der  $C_{1-6}$ -Alkyl- und  $C_{3-8}$ -Cycloalkylrest jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest gegebenenfalls mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können;

Aryl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (b), bestehend aus  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$ , Halogen,  $-NO_2$ , Perfluoralkyl,  $-COR^4$ ,  $-COOR^4$ ,  $-OCOR^4$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2R^4$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ , oder mit  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-8}$ -Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können;

Heteroaryl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (b), wie vorstehend definiert, oder mit  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-8}$ -Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils gegebenenfalls mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können oder, alternativ,  $R^1$  und  $R^2$  einen Ring mit 5 bis 7 Atomen bilden können, wobei der Ring gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome einschließt und gegebenenfalls mit einem Mitglied der Gruppe bestehend aus  $-OR^8$ ,  $-COR^7$ ,  $-COOR^7$ ,  $-OCOR^4$ ,  $-CONR^7R^9$ ,  $-NR^8R^9$ , oder einem  $C_{1-6}$ -Alkylrest, welcher mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein kann, substituiert ist;

$R^3$  Wasserstoff,  $-OR^4$ ,  $-COR^4$ ,  $-COOR^4$ ,  $-OCOR^4$ ,  $-CONR^5R^6$ , Halogen,  $-CN$ , Perfluoralkyl,  $-NR^5R^6$  oder  $C_{1-6}$ -Alkyl ist, welches mit  $-OR^4$ ,  $-OCOR^4$  oder  $-NR^5R^6$  substituiert sein kann;

$R^4$  Wasserstoff,

$C_{1-6}$ -Alkyl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (c), bestehend aus  $-OR^8$ ,  $-COOR^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-SO_2R^7$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ , oder mit  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der  $C_{3-8}$ -Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können,

$C_{3-8}$ -Cycloalkyl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (c) oder mit  $C_{1-6}$ -Alkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der  $C_{1-6}$ -Alkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können, Heterocyclus, welcher mit einem Mitglied der Gruppe (c) oder mit  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- und  $C_{1-6}$ -Alkylrest jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können,

Aryl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (d), bestehend aus  $-OR^8$ ,  $-COOR^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $NR^5R^6$ ,  $NO_2$ , Halogen, Perfluoralkyl,  $-SO_2R^7$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ , oder mit  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-8}$ -Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest  $R^{12}$  substituiert sein können, und

Heteroaryl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (d) oder mit C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest R<sup>11</sup> substituiert sein können und das Aryl und das Heteroaryl jeweils mit dem Rest R<sup>12</sup> substituiert sein können; ist;

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils unabhängig

Wasserstoff,

-COR<sup>7</sup>,

-COOR<sup>7</sup>,

-CONR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>,

C<sub>1-6</sub>-Alkyl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (e), bestehend aus -OR<sup>8</sup>, -COOR<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, oder mit C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest R<sup>11</sup> substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest R<sup>12</sup> substituiert sein können,

C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (e), wie vorstehend definiert, oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der C<sub>1-6</sub>-Alkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest R<sup>11</sup> substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest R<sup>12</sup> substituiert sein können,

Heterocyclus, welcher mit einem Mitglied der Gruppe (e), wie vorstehend definiert, oder mit C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl- und C<sub>1-6</sub>-Alkylrest jeweils mit dem Rest R<sup>11</sup> substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest R<sup>12</sup> substituiert sein können,

Aryl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (f), bestehend aus -OR<sup>8</sup>, -COOR<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NO<sub>2</sub>, Halogen, Perfluoralkyl, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, und wobei der C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest R<sup>11</sup> substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest R<sup>12</sup> substituiert sein können, und

Heteroaryl, welches mit einem Mitglied der Gruppe (f), wie vorstehend definiert, oder mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann und wobei der C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylrest und der Heterocyclus jeweils mit dem Rest R<sup>11</sup> substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest jeweils mit dem Rest R<sup>12</sup> substituiert sein können oder, alternativ, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> einen Ring mit 3 bis 7 Atomen bilden kann, wobei der Ring gegebenenfalls ein oder mehrere zusätzliche Heteroatome einschließt und gegebenenfalls mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -OR<sup>8</sup>, -COR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>9</sup> oder -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert ist; sind;

R<sup>7</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist, welches mit einem Mitglied der Gruppe bestehend aus C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl, Heteroaryl, -OR<sup>9</sup> oder -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sein kann;

R<sup>8</sup> Wasserstoff, -COR<sup>9</sup>, -CONR<sup>10</sup>R<sup>9</sup> oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist, welches mit R<sup>11</sup> substituiert sein kann;

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl sind;

R<sup>11</sup> die Bedeutung -OR<sup>9</sup>, -COR<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -OCOR<sup>9</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -N(COR<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> oder -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> hat,

R<sup>12</sup> die Bedeutung -OR<sup>9</sup>, -COR<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -OCOR<sup>9</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -N(COR<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub> oder Perfluoralkyl hat; und X die Bedeutung -N- oder -C- hat;

und die pharmazeutisch verträglichen Salze der voranstehenden Verbindungen, wobei der Begriff

„Aryl“ einen aromatischen Rest betrifft, welcher 5 bis 10 Atome aufweist und aus einem oder zwei Ringen besteht;

„Heteroaryl“ einen aromatischen Rest betrifft, welcher 5 bis 10 Atome, ein oder zwei Ringe aufweist und welcher ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält; und

„Heterocyclus“ einen 3- bis 10-gliedrigen nicht aromatischen, teilweise oder vollständig gesättigten Kohlenwasserstoffrest betrifft.

## 2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig

Wasserstoff,

-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

C<sub>1-6</sub>-Alkyl, welches mit R<sup>11</sup>, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylrest und der Heterocyclus mit R<sup>11</sup> substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest mit R<sup>12</sup> substituiert sein können;

C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, welches mit R<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der C<sub>1-6</sub>-Alkylrest und der Heterocyclus mit R<sup>11</sup> substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest mit R<sup>12</sup> substituiert sein können;

Heterocyclus, welcher mit R<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der C<sub>1-6</sub>-Alkyl- und C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylrest mit R<sup>11</sup> substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest mit R<sup>12</sup> sub-



stituiert sein können;

Aryl, welches mit  $R^{12}$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der  $C_{1-6}$ -Alkylrest, der Heterocyclus und der  $C_{3-8}$ -Cycloalkylrest mit  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest mit  $R^{12}$  substituiert sind;

Heteroaryl, welches mit  $R^{12}$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Heterocyclus, Aryl und Heteroaryl substituiert sein kann, wobei der  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-8}$ -Cycloalkylrest und der Heterocyclus mit  $R^{11}$  substituiert sein können und der Aryl- und Heteroarylrest mit  $R^{12}$  substituiert sein können; sind, oder, alternativ,

$R^1$  und  $R^2$  einen Ring mit 5 bis 7 Atomen bilden können und gegebenenfalls mit  $-OR^8$ ,  $-COR^7$ ,  $-COOR^7$ ,  $-CONR^7R^9$ ,  $-NR^8R^9$  und  $C_{1-6}$ -Alkyl, welches mit  $R^{11}$  substituiert sein kann, substituiert sind.

3. Verbindung gemäß Anspruch 2, wobei  $R^3$  Wasserstoff,  $-OR^4$ ,  $-NR^5R^6$  oder  $C_{1-6}$ -Alkyl ist, welches mit  $-OR^4$  und  $-NR^5R^6$  substituiert sein kann.

4. Verbindung gemäß Anspruch 2, wobei  $R^3$  Wasserstoff,  $-OR^9$  oder  $C_{1-6}$ -Alkyl ist, welches mit  $-OR^9$  und  $-NR^9R^{10}$  substituiert sein kann.

5. Verbindung gemäß Anspruch 1, welche (Z)-7,9-Dihydro-2,3-dimethyl-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-8H-pyrrolo-[3,2-f]chinoxalin-8-on ist.

6. Verbindung gemäß Anspruch 1, welche (Z)-3-Butyl-7,9-dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2-methyl-8H-pyrrolo-[3,2-f]chinoxalin-8-on ist. 7. Verbindung gemäß Anspruch 1, welche (Z)-2-Butyl-7,9-dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-3-methyl-8H-pyrrolo-[3,2-f]chinoxalin-8-on ist.

7. Verbindung gemäß Anspruch 1, welche (Z)-7,9-Dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2-methyl-3-phenyl-8H-pyrrolo-[3,2-f]chinoxalin-8-on ist.

8. Verbindung gemäß Anspruch 1, welche (Z)-7,9-Dihydro-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-3-methyl-2-phenyl-8H-pyrrolo-[3,2-f]chinoxalin-8-on ist.

9. Verbindung gemäß Anspruch 1, welche (Z)-7,9-Dihydro-2,3-di-(2-furanyl)-9-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-8H-pyrrolo-[3,2-f]chinoxalin-8-on ist.

10. Verbindung gemäß Anspruch 1, welche (Z)-1,3,5,6,7,8-Hexahydro-3-[(3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylen]-2H-pyrrolo-[3,2-a]phenazin-2-on ist.

11. Arzneimittel, umfassend als einen Wirkstoff eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten.

12. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Verwendung als ein Medikament, insbesondere zur Behandlung und/oder Steuerung von Entzündungs- und neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere rheumatoider Arthritis, oder zur Behandlung von festen Tumoren, insbesondere Brust- oder Dickdarmtumoren.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel I, oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definiert, zur Herstellung eines Medikaments, welches eine solche Verbindung enthält, zur Behandlung und/oder Steuerung von Entzündungs- und neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere rheumatoider Arthritis, oder zur Behandlung von festen Tumoren, insbesondere Brust- oder Dickdarmtumoren.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen