



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 19 700 T2 2005.09.15**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 083 903 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 19 700.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/12531**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 927 234.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/062523**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.06.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **09.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.03.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **25.08.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.09.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/55**  
**C07D 498/22**

(30) Unionspriorität:

<b>88114 P</b>	<b>05.06.1998</b>	<b>US</b>
<b>325140</b>	<b>03.06.1999</b>	<b>US</b>

(73) Patentinhaber:

**Cephalon, Inc., West Chester, Pa., US**

(74) Vertreter:

**Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European  
Patent Attorneys, 81671 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:

**SINGH, Jasbir, Gilbertsville, US; HUDKINS, L.,  
Robert, Chester Springs, US; MALLAMO, P., John,  
Glenmoore, US; UNDERINER, L., Theodore,  
Malvern, US; TRIPATHY, Rabindranath,  
Landenberg, US**

(54) Bezeichnung: **ÜBERBRÜCKTE INDENOPYRROLOCARBAZOLE**

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**

## UMFELD DER ERFINDUNG

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue fusionierte Aryl und Heteroaryl überbrückte Indenopyrrolocarbazole, die hier als "überbrückte Indenopyrrolocarbazole" bezeichnet werden. Die Erfindung betrifft außerdem Verfahren zur Herstellung und Verwendung der überbrückten Indenopyrrolocarbazole.

## HINTERGRUND DER ERFINDUNG

**[0002]** Das mikrobiell abgeleitete Material, das als "K-252a" bezeichnet wird, ist eine einzigartige Verbindung, die signifikante Aufmerksamkeit über die letzten Jahre aufgrund der Vielzahl von funktionellen Aktivitäten, die es besitzt, erreicht hat. K-252a ist ein Indolocarbazolalkaloid, das ursprünglich aus einer *Nocardiosis* sp. Kultur (Kase, H. et al. 39 J. Antibiotics 1059, 1986) isoliert wurde. K-252a ist ein Inhibitor von einigen Enzymen, einschließlich Proteinkinase C (PKC), die eine zentrale Rolle in der Regulation von Zellfunktionen spielt, und trk Tyrosinkinase. Die berichteten funktionellen Aktivitäten von K-252a und seinen Derivaten sind zahlreich und verschieden: Tumoringibition (siehe US Patent Nr. 4,877,776, 4,923,986 und 5,063,330; europäische Veröffentlichung 238,011 im Namen von Nomato); antiinsektidale Aktivität (siehe US Patent Nr. 4,735,939); Verhinderung von Entzündung (siehe US Patent Nr. 4,816,450); Behandlung von Erkrankungen, die mit neuronalen Zellen assoziiert sind (siehe US Patent Nr. 5,461,146; 5,621,100; 5,621,101 und WIPO Veröffentlichung WO 94/02488, veröffentlicht am 3. Februar 1994 im Namen von Cephalon, Inc. und Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.); und Behandlung von Prostataerkrankung (siehe US Patent Nr. 5,516,771; und 5,654,427). Von K-252a wurde auch berichtet, dass es die IL-2 Bildung verhindert (siehe Grove, D.S. et al., Experimental Cell Research 193: 175-182, 1991).

**[0003]** Die berichteten Indolocarbazole teilen einige gemeinsame Eigenschaften. Insbesondere umfasst jedes drei fünfgliedrige Ringe, die alle eine Stickstoffeinheit einschließen; Staurosporin (abgeleitet von *Streptomyces* sp.) und K-252a umfassen weiterhin jeweils eine Zuckereinheit, die über zwei N-glycosidische Bindungen verbunden sind. Sowohl K-252a als auch Staurosporin wurden hinsichtlich ihrer Nützlichkeit als therapeutische Mittel intensiv studiert. Die Indolocarbazole sind für gewöhnlich lipophil, was es ihnen vergleichsweise leicht erlaubt, biologische Membranen zu durchqueren, und, anders als proteinöses Material, manifestieren sie eine längere in vivo Halbwertszeit.

**[0004]** Obwohl K-252a normalerweise aus Kulturmedien über ein Fermentationsverfahren gewonnen wird, ist die Gesamtsynthese des natürlichen (+) Isomers und des unnatürlichen (-) Isomers, in dem die drei chiralen Kohlenstoffatome des Zuckers die entgegengesetzten Konfigurationen besitzen, gelungen (siehe Wood et al., J. Am. Chem. Soc. 117: 10413, 1995 und WIPO Veröffentlichung WO 97/07081). Jedoch ist diese Synthese für die kommerzielle Verwendung nicht praktisch.

**[0005]** Zusätzlich zu den Indolocarbazolalkaloiden, die von K-252a und Staurosporin repräsentiert werden, wurden synthetische kleine organische Moleküle, die biologisch aktiv und als fusionierte Pyrrolocarbazole bekannt sind, hergestellt (siehe US Patent Nr. 5,475,110; 5,591,855; 5,594,009; 5,705,511 und 5,616,724).

**[0006]** Fusionierte Isoindolone, die nicht Indol enthaltende Moleküle sind, die chemisch de novo synthetisiert werden können, sind ebenfalls bekannt (siehe WIPO Veröffentlichung WO 97/21677).

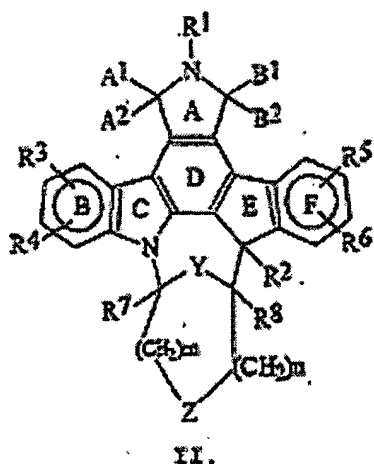
**[0007]** Über gewisse bis-IdolyImaleimid makrozyklische Derivate wurde ebenfalls berichtet (siehe zum Beispiel US Patent Nr. 5,710,145; 5,672,618; 5,552,396 und 5,545,636).

**[0008]** Von Zucker Derivaten in Indolopyrrolocarbazolen wurde ebenfalls berichtet (siehe WIPO Veröffentlichung WO 98/07433).

**[0009]** Es bleibt ein Bedarf an neuen Pyrrolocarbazol Derivaten, die vorteilhafte Eigenschaften besitzen. Diese Erfindung ist auf dieses, ebenso wie andere, wichtige Ziele gerichtet.

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0010]** Die vorliegende Erfindung ist gerichtet auf neue fusionierte Aryl und Heteroaryl überbrückte Indenopyrrolocarbazole, die hier als "überbrückte Indenopyrrolocarbazole" bezeichnet werden. Exemplarische Verbindungen der Erfindung haben die allgemeine Formel II:



wobei  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  und  $R^7$  jeweils H sind, Y O ist, n 1 ist,  $A_1A_2$  und  $B_1B_2$  unabhängig = O oder H, H sind,  $R^2$  H, OH oder geradkettiges, zyklisches oder verzweigtes  $C_1$  bis  $C_4$ -Alkyl ist,  $R^3$  H, Br,  $CH_2OCH_2OEt$  oder  $3'NH_2Ph$  oder geradkettiges, zyklisches oder verzweigtes  $C_1$  bis  $C_8$ -Alkyl ist,  $R^5$  H oder geradkettiges, zyklisches oder verzweigtes  $C_1$  bis  $C_8$ -Alkoxy ist und  $R^8$  H, Me,  $CH_2OH$ ,  $CO_2Et$  oder geradkettiges, zyklisches oder verzweigtes  $C_1$  bis  $C_8$ -Alkoxy ist, Z eine Bindung oder O ist und m 1 oder 2 ist.

**[0011]** Konstituierende Mitglieder und bevorzugte Ausführungsformen sind im Detail infra offenbart. Die Verbindungen sind nützlich, inter alia zum Verstärken von trophischem Faktor induzierten Aktivitäten von trophischem Faktor empfänglichen Zellen, z.B. cholinerge Neuronen, und können auch als überlebensfördernde Mittel für andere neuronale Zelltypen, z.B. dopaminerge und glutamaterge, dienen, und sind deshalb vorteilhafte pharmakologische und therapeutische Mittel. Die vorliegenden Verbindungen sind auch nützlich in der Behandlung von Störungen, die mit verringerter ChAT Aktivität oder dem Tod oder Verletzung von Rückenmarksmotoneuronen assoziiert sind, und sie sind auch nützlich in Erkrankungen, die mit apoptotischem Zelltod des zentralen und peripheralen Nervensystems, Immunsystems und mit Entzündungserkrankungen assoziiert sind.

**[0012]** Gewisse überbrückte Indenopyrrolocarbazol Verbindungen, die hier beschrieben sind, können auch Anwendung in der Behandlung von Erkrankungszuständen finden, die bösartige Zellproliferation, wie Krebs, einschließen.

**[0013]** Zusammensetzungen, welche die Hauptverbindungen enthalten, und Verfahren zur Verwendung der Hauptverbindungen, sind offenbart. Verfahren zur Herstellung der vorliegenden überbrückten Indenopyrrolocarbazole sind ebenfalls offenbart. Andere nützliche Verfahren sind für den Fachmann offensichtlich, sobald er mit der vorliegenden Offenbarung ausgestattet ist. Diese und andere Merkmale der Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden im Folgenden im Detail beschrieben.

#### Kurzbeschreibung der Zeichnungen

**[0014]** [Fig. 1](#) ist eine schematische Zeichnung, welche eine allgemeine Herstellung von überbrückten Indenopyrrolocarbazolen zeigt.

**[0015]** [Fig. 2](#) ist eine schematische Zeichnung, welche eine allgemeine Herstellung von überbrückten Indenopyrrolocarbazolen zeigt.

**[0016]** [Fig. 3](#) ist eine schematische Zeichnung, welche eine Herstellung von Harz gebundenen Indenopyrrolocarbazolen zeigt.

**[0017]** [Fig. 4](#) ist eine schematische Zeichnung, welche die Herstellung von geschützten, löslichen Indenopyrrolocarbazolen zeigt.

**[0018]** [Fig. 5](#) ist eine schematische Zeichnung, welche die Herstellung von Zwischenprodukt V zeigt.

**[0019]** [Fig. 6](#) ist eine schematische Zeichnung, welche die Herstellung von überbrückten Indenopyrrolocarbazolen unter Verwendung von Verfahren A zeigt.

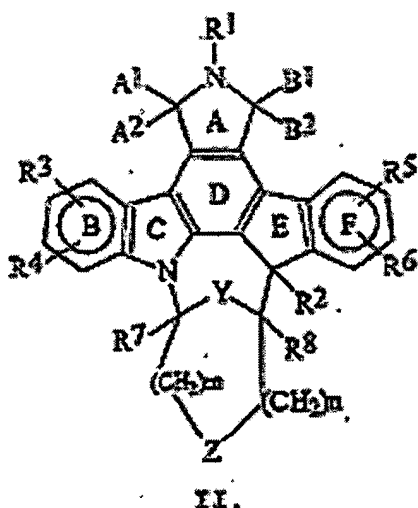
[0020] Fig. 7 ist eine schematische Zeichnung, welche die Herstellung von überbrückten Indenopyrrolocarbazolen unter Verwendung von Verfahren B zeigt.

[0021] Fig. 8 ist eine schematische Zeichnung, welche die Herstellung von B ringsubstituierten überbrückten Indenopyrrolocarbazolen zeigt.

[0022] Fig. 9 ist eine schematische Zeichnung, welche die Derivatisierung des E Rings von überbrückten Indenopyrrolocarbazolen zeigt.

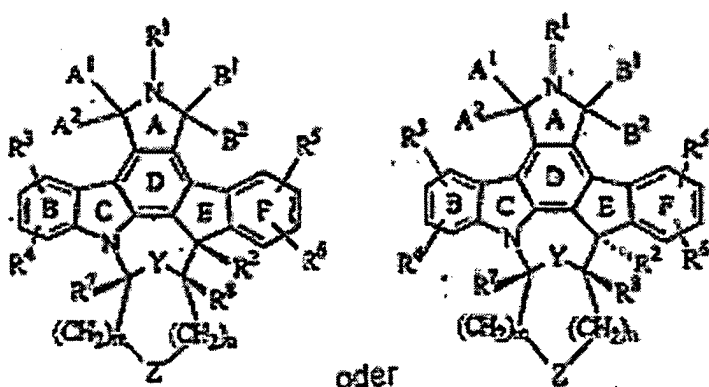
#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

[0023] Hier offenbart sind überbrückte Indenopyrrolocarbazole, die durch die folgende Formel II dargestellt sind:

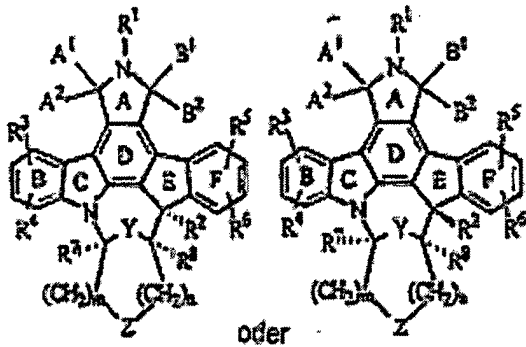
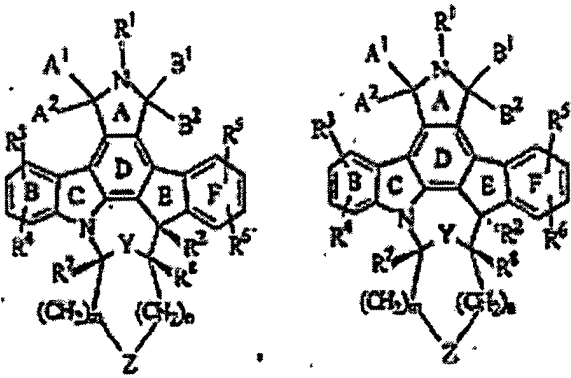


wobei  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  und  $R^7$  jeweils H sind, Y O ist, n 1 ist,  $A_1A_2$  und  $B_1B_2$  unabhängig = O oder H, H sind,  $R^2$  H, OH oder geradkettiges, zyklisches oder verzweigtes  $C_1$  bis  $C_4$ -Alkyl ist,  $R^3$  H, Br,  $CH_2OCH_2OEt$  oder  $3'NH_2Ph$  oder geradkettiges, zyklisches oder verzweigtes  $C_1$  bis  $C_8$ -Alkyl ist,  $R^5$  H oder geradkettiges, zyklisches oder verzweigtes  $C_1$  bis  $C_8$ -Alkoxy ist und  $R^8$  H, Me,  $CH_2OH$ ,  $CO_2Et$  oder geradkettiges, zyklisches oder verzweigtes  $C_1$  bis  $C_8$ -Alkoxy ist, Z eine Bindung oder O ist und m 1 oder 2 ist.

[0024] In einigen bevorzugten Ausführungsformen der Verbindungen der Formel II besitzen die Verbindungen Diastereomere der Formel:



[0025] In anderen bevorzugten Ausführungsformen der Verbindungen der Formel II, besitzen die Verbindungen Enantiomere der Formel

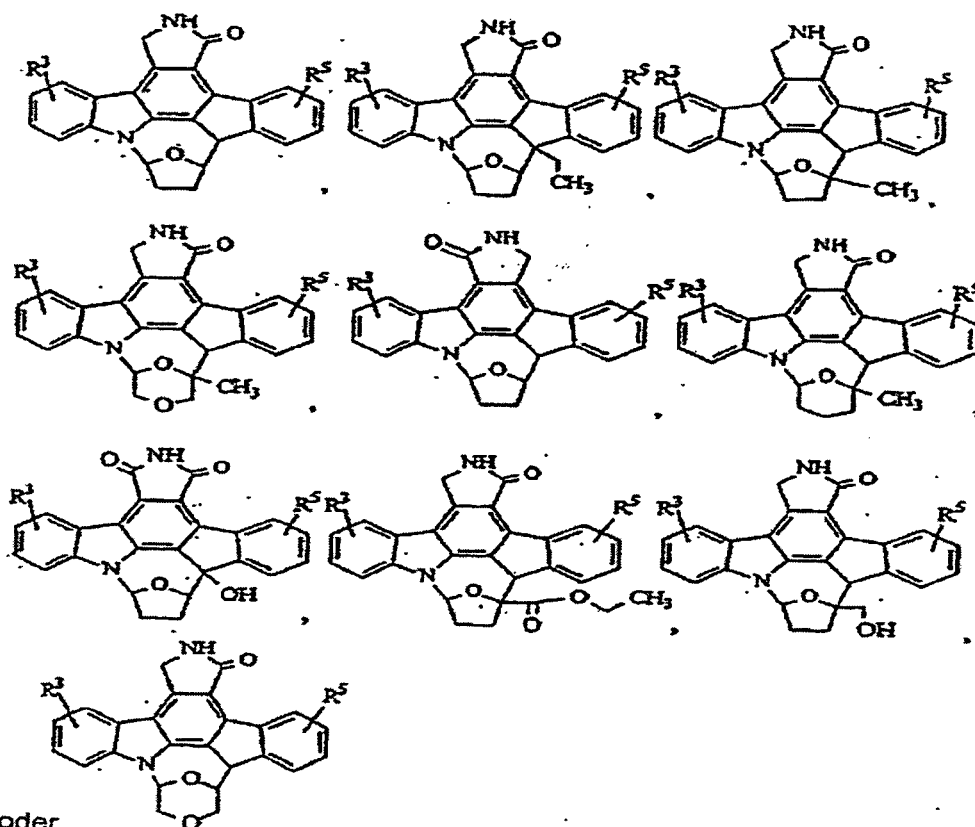


[0026] In weiteren bevorzugten Ausführungsformen ist  $R^8$  unabhängig H oder substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl.

[0027] In weiteren bevorzugten Ausführungsformen sind  $A^1A^2$  und  $B^1B^2$  unabhängig = O oder H, H.

[0028] In einigen besonders bevorzugten Ausführungsformen sind  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  und  $R^7$  jeweils H, Y ist = O, n ist 1,  $A^1A^2$  und  $B^1B^2$  sind = O oder H, H,  $R^2$  ist H, OH oder Niederalkyl,  $R^3$  ist H oder substituiertes Alkyl,  $R^5$  und  $R^6$  sind jeweils H oder Alkoxy, wobei Methoxy bevorzugt, Z ist eine Bindung oder O, und m ist 1 oder 2.

[0029] In anderen bevorzugten Ausführungsformen besitzen Verbindungen der Formel II die Formel:



**[0030]** Einige besonders bevorzugte Ausführungsformen der Verbindungen der Formel II sind Verbindungen II-1, II-1b, II-2, II-3, II-4a, II-4b, II-5, II-6, II-7a, II-7b, II-8, II-9, II-10, II-11, II-12, II-13, II-14a, II-14b, II-15, II-16a und II-16b, deren Strukturen in Tabelle 8, infra, angegeben sind. Gewisse bevorzugte chirale besondere Ausführungsformen der Verbindungen der Formel II sind in Tabelle 9, infra angegeben.

**[0031]** In anderen Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine Verbindung der Formel I oder Formel II und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfassen.

**[0032]** In gewissen bevorzugten pharmazeutischen Zusammensetzungen, dient die Zusammensetzung dem Verhindern einer oder mehrerer trk Kinase Aktivität, VEGFR Kinase Aktivität oder PDGFR Aktivität, wobei die Zusammensetzung eine Verbindung der Formel II und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst. In anderen bevorzugten pharmazeutischen Zusammensetzungen dient die Zusammensetzung dem Verstärken des tropischen Faktors oder der Rückenmarks ChAT Aktivität, wobei die Zusammensetzung eine Verbindung der Formel II und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

**[0033]** In anderen bevorzugten pharmazeutischen Zusammensetzungen dient die Zusammensetzung dem Behandeln oder Verhindern von Prostatastörungen, wie Prostatakrebs oder gutartiger Prostatahyperplasie. In anderen bevorzugten pharmazeutischen Zusammensetzungen dient die Zusammensetzung dem Behandeln oder Verhindern von angiogenen Störungen, wie Krebs mit festen Tumoren, Endometriose, diabetische Retinopathie, Psoriasis, Hämangioblastom, Okularen Störungen oder Makuladegeneration. In anderen bevorzugten pharmazeutischen Zusammensetzungen dient die Zusammensetzung dem Behandeln oder Verhindern von Neoplasie, rheumatoider Arthritis, pulmonarer Fibrose, Myelofibrose, abnormaler Wundheilung, Atherosklerose oder Restenose. In anderen bevorzugten pharmazeutischen Zusammensetzungen dient die Zusammensetzung dem Behandeln oder Verhindern von Alzheimer-Krankheit, amyotropher lateraler Sklerose, Parkinson-Krankheit, Schlaganfall, Ischämie, Huntington-Krankheit, AIDS-Demenz, Epilepsie, multipler Sklerose, peripherer Neuropathie, oder Verletzungen des Gehirns oder Rückenmarks.

**[0034]** In anderen Ausführungsformen betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Verhindern von trk Kinaseaktivität, umfassend Bereitstellen einer Verbindung der Formel II in einer Menge, die ausreichend ist, um zu einer wirksamen Verhinderung zu führen. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Verbindung der Formel II bereitgestellt, um Entzündung zu behandeln. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist der trk Kinasezeptor trk A.

**[0035]** In anderen Ausführungsformen betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Behandeln oder Verhindern von Prostatastörungen, umfassend Verabreichen an einen Wirt, der einen Bedarf einer solchen Behandlung oder Verhinderung aufweist, einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel II. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Prostatastörung Prostatakrebs oder gutartige Prostatahyperplasie.

**[0036]** In anderen Ausführungsformen betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Behandeln oder Verhindern von angiogenen Störungen, in denen die VEGFR Kinaseaktivität zu den pathologischen Zuständen beiträgt, umfassend Bereitstellen einer Verbindung der Formel II in einer Menge, die ausreichend ist, dass der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor Rezeptor mit einer wirksamen ver hindernden Menge der Verbindung in Kontakt gelangt. In anderen Ausführungsformen betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Behandeln oder Verhindern angiogener Störungen, umfassend Verabreichen an einen Wirt, der einen Bedarf einer solchen Behandlung oder Verhinderung aufweist, einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel II. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die angiogene Störung Krebs mit soliden Tumoren, okulare Störungen, Makuladegeneration, Endometriose, diabetische Retinopathie, Psoriasis oder Hämangioblastom.

**[0037]** In anderen Ausführungsformen betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Behandeln oder Verhindern von Störungen, wobei PDGFR Aktivität zu pathologischen Zuständen beiträgt, umfassend Bereitstellen einer Verbindung der Formel II in einer ausreichenden Menge, um dazu zu führen, dass der Plättchen abgeleitete Wachstumsfaktor Rezeptor mit einer wirksamen ver hindernden Menge der Verbindung in Kontakt gebracht wird. In einer anderen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Behandeln oder Verhindern pathologischer Zustände, umfassend Verabreichen an einen Wirt, der einen Bedarf einer solchen Behandlung oder Verhinderung aufweist, einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel II. In bevorzugten Ausführungsformen ist die pathologische Störung Neoplasie, rheumatoide Arthritis, pulmonare Fibrose, Myelofibrose, abnormale Wundheilung, Atherosklerose oder Restenose.

**[0038]** In anderen Ausführungsformen betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Behandeln von Störungen, die durch die aberrante Aktivität von auf einen trophischen Faktor reagierenden Zellen charakterisiert sind, umfassend Bereitstellen einer Verbindung der Formel II in einer ausreichenden Menge, die dazu führt, dass der trophische Faktor Zellrezeptor mit einer wirksamen, aktivitätsinduzierenden Menge der Verbindung in Kontakt gebracht wird. In bevorzugten Ausführungsformen ist die Aktivität der auf den trophischen Faktor reagierenden Zellen ChAT Aktivität. In einer anderen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Behandeln oder Verhindern von Alzheimer-Krankheit, amyotropher lateraler Sklerose, Parkinson-Krankheit, Schlaganfall, Ischämie, Huntington-Krankheit, AIDS-Demenz, Epilepsie, multiple Sklerose, periphere Neuropathie oder Verletzungen des Gehirns oder Rückenmarks, umfassend Verabreichen an einen Wirt, der einen Bedarf einer solchen Behandlung oder Prävention aufweist, einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel II.

**[0039]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen alle Diastereomere und Enantiomere ein. Verbindungen der Formel (II) werden hier auch als Verbindung (II) bezeichnet, und dasselbe gilt für die Verbindungen der anderen Formelnummern.

**[0040]** Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "carbozyklisch" zyklische Gruppen, in denen der Ringanteil nur aus Kohlenstoffatomen zusammengesetzt ist. Die Begriffe "heterocyclo" und "heterozyklisch" betreffen zyklische Gruppen, in denen der Ringanteil wenigstens ein Heteroatom, wie O, N oder S, einschließt.

**[0041]** Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "Alkyl" eine geradkettige, zyklische oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Isoamyl, Neopentyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, Octyl, Cyclopropyl und Cyclopentyl. Die Alkyleinheit von Alkyl enthaltenden Gruppen, wie Alkoxy, Alkoxycarbonyl und Alkylaminocarbonyl Gruppen, besitzt dieselbe Bedeutung wie für Alkyl oben definiert ist. Niederalkyl Gruppen, die bevorzugt sind, sind Alkyl Gruppen, wie oben definiert, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

**[0042]** Funktionelle Gruppen, die auf den Verbindungen der Formel II anwesend sind, enthalten Schutzgruppen.

**[0043]** Schutzgruppen sind per se als chemische funktionelle Gruppen bekannt, die selektiv an die Funktionalitäten angehängt und entfernt werden können, wie Hydroxylgruppen und Carboxylgruppen. Diese Gruppen sind in einer chemischen Verbindung anwesend, um eine solche Funktionalität inert gegenüber chemischen Reaktionsbedingungen, denen die Verbindung ausgesetzt ist, zu machen. Irgendeine Anzahl von Schutzgrup-

pen kann mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Eine solche Schutzgruppe ist die Benzyloxycarbonyl (Cbz; Z) Gruppe. Andere bevorzugte Schutzgruppen gemäß der Erfindung können in Greene, T.W. und Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2. Aufl., Wiley & Sons, 1991 gefunden werden.

**[0044]** Die überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindungen haben wichtige funktionelle pharmakologische Aktivitäten bewiesen, die Anwendung finden in einer Vielzahl von Umfeldern, einschließlich sowohl Forschungs- und therapeutischen Bereichen. Diese Derivate sind als therapeutische Mittel nützlich. Die Aktivitäten der Verbindungen zeigen positive Wirkungen auf die Funktion und/oder das Überleben von auf trophischen Faktor reagierenden Zellen. Die Wirkung auf die Funktion und/oder das Überleben von auf trophischen Faktor reagierenden Zellen, z.B. Zellen einer neuronalen Linie, wurde unter Verwendung eines der folgenden Assays gezeigt: (1) kultivierter Rückenmark Cholin Acetyltransferase ("ChAT") Assay; oder (2) kultivierter basaler Vorderhirn Neuron ChAT Aktivitätsassay.

**[0045]** Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "wirksam", wenn er verwendet wird, um die Begriffe "Funktion" und "Überleben" zu modifizieren, eine positive oder negative Änderung oder Veränderung. Eine Wirkung, die positiv ist, kann hier als eine "Verstärkung" oder "verstärkend" bezeichnet werden, und eine Wirkung, die negativ ist, kann hier als "Verhinderung" oder "verhindernd" bezeichnet werden.

**[0046]** Wie hier verwendet, bedeuten die Begriffe "verstärken" oder "verstärkend", wenn sie verwendet werden, um die Begriffe "Funktion" oder "Überleben" zu modifizieren, dass die Anwesenheit einer überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindung eine positive Wirkung auf die Funktion und/oder das Überleben einer auf einen trophischen Faktor reagierenden Zelle, verglichen mit einer Zelle in der Abwesenheit der Verbindung, besitzt. Beispielsweise, und nicht einschränkend, würde die Verbindung bezüglich dem Überleben von z.B. einem cholinergen Neuron, die Verstärkung des Überlebens einer cholinergen neuronalen Population mit Todesrisiko (aufgrund z.B. Verletzung, einem Krankheitszustand, einem degenerativen Zustand oder natürlicher Progression) beweisen, wenn sie mit einer cholinergen neuronalen Population verglichen wird, die nicht einer solchen Verbindung ausgesetzt wurde, wenn die behandelte Population einen vergleichsweise größeren Funktionalitätszeitraum aufweist als die nicht behandelte Population.

**[0047]** Wie hier verwendet, bedeutet "inhibieren" und "Inhibition", dass eine spezifische Antwort auf ein bestimmtes Material (z.B. enzymatische Aktivität) vergleichsweise verringert ist in der Anwesenheit einer überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindung.

**[0048]** Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "trk" die Familie der Hochaffinitätsneurotrophin Rezeptoren, die gegenwärtig trk A, trk B und trk C und andere Membran assoziierte Proteine, an die ein Neurotrophin binden kann, umfassen.

**[0049]** Wie hier verwendet, impliziert Inhibition von VEGFR Nützlichkeit in beispielsweise Erkrankungen, in denen Angiogenese wichtige Rollen spielt, wie Krebs mit festen Tumoren, Endometriose, diabetische Retinopathie, Psoriasis, Hämangioblastom ebenso wie andere okuläre Erkrankungen und Krebs.

**[0050]** Inhibition von trk impliziert Nützlichkeit in beispielsweise Erkrankungen der Prostata, wie Prostatakrebs und gutartige Prostatahyperplasie, und Behandlung von Entzündungsschmerz.

**[0051]** Inhibition des Plättchen abgeleiteten Wachstumsfaktor Rezeptors (PDGFR) impliziert Nützlichkeit in beispielsweise verschiedenen Formen von Neoplasie, rheumatoider Arthritis, pulmonaler Fibrose, Myelofibrose, abnormaler Wundheilung, Erkrankungen mit kardiovaskulären Endpunkten, wie Atherosklerose, Restenose, Postangioplastie Restenose, etc.

**[0052]** Wie hier verwendet, betreffen die Begriffe "Krebs" und "krebsartig" irgendeine bösartige Proliferation von Zellen in einem Säugetier. Beispiele schließen Prostata-, gutartige Prostatahyperplasie, Eierstock-, Brust-, Gehirn-, Lungen, Bauchspeicheldrüsen-, Dickdarm/Mastdarm-, gastrisch, Magen-, feste Tumoren, Kopf und Hals-, Neuroblastom, renales Zellkarzinom, Lymphom, Leukämie, andere bekannte Bösartigkeiten des hämatopoetischen Systems und anderen bekannten Krebs ein.

**[0053]** Wie hierin verwendet, schließen die Begriffe "Neuron", "Zelle einer neuronalen Linie" und "neuronale Zelle" ein, aber sind nicht beschränkt auf, eine heterogene Population von neuronalen Typen mit singulären oder multiplen Transmittern und/oder singulären oder multiplen Funktionen; vorzugsweise sind dies cholinerge und sensorische Neurone. Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "cholinerges Neuron" Neuronen des Zentralnervensystems (ZNS) und des peripheren Nervensystems (PNS), dessen Neurotransmitter Acetylcholin ist;

beispielhaft sind basale Vorderhirn-, Streifenhügel- und Rückenmarksneurone. Wie hier verwendet, schließt der Begriff "sensorisches Neuron" Neurone ein, die auf Umweltreize (z.B. Temperatur, Bewegung) von z.B. Haut, Muskel und Sehnen, reagieren; beispielhaft ist ein Neuron für das dorsale Wurzelganglion.

**[0054]** Eine "auf einen trophischen Faktor reagierende Zelle", so wie hier definiert, ist eine Zelle, die einen Rezeptor einschließt, an den ein trophischer Faktor spezifisch binden kann; Beispiele schließen Neuronen (z.B. cholinerge und sensorische Neuronen) und nicht neuronale Zellen (z.B. Monozyten und neoplastische Zellen) ein.

**[0055]** Die überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindungen, die hier beschrieben sind, finden Verwendung sowohl in Forschung als auch therapeutischen Umgebungen, in beispielsweise Inhibition von enzymatischer Aktivität. In beispielsweise einer Forschungsumgebung können die Verbindungen in der Entwicklung von Assays und Modellen zur weiteren Steigerung des Verständnisses der Rollen, welche die Inhibition von Serin/Threonin oder Thyrosin Proteinkinase (z.B. PKC, trk Tyrosinkinase) in den mechanistischen Aspekten der assoziierten Störungen und Erkrankungen spielen, verwendet werden. In einer therapeutischen Umgebung können die Verbindungen, die diese enzymatischen Aktivitäten verhindern, verwendet werden, um die schädlichen Konsequenzen dieser Enzyme bezüglich den Störungen, wie Krebs, zu verhindern.

**[0056]** Wie die Beispiele unten zeigen, kann die Verhinderung von enzymatischer Aktivität unter Verwendung der überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindungen bestimmt werden unter Verwendung beispielsweise der folgenden Assays:

1. trkA Tyrosinkinase Aktivitätsinhibitionsassay;
2. Verhinderung von NGF stimulierter trk Phosphorylierung in einer Gesamtzellpräparation;
3. vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (VEGFR) Kinase Inhibitionsassay;
4. PKC Aktivitätsinhibitionsassay; und
5. PDGFR Inhibitionsassay.

**[0057]** Die offenbarten überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindungen können verwendet werden, um die Funktion und/oder das Überleben von Zellen einer neuronalen Linie in einem Säugetier, z.B. einem Menschen, zu verstärken. In diesen Zusammenhängen können die Verbindungen einzeln oder mit anderen fusionierten Pyrrolocarbazolen und/oder Indolocarbazolen oder in Kombination mit anderen vorteilhaften Molekülen verwendet werden, was auch die Fähigkeit beweist, die Funktion und/oder das Überleben einer bestimmten Zelle zu bewirken.

**[0058]** Eine Vielzahl von neurologischen Störungen sind durch neuronale Zellen gekennzeichnet, die sterben, verletzt sind, funktionell eingeschränkt sind, eine axonale Degeneration durchlaufen, für die das Risiko des Sterbens besteht, etc. Diese Störungen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf: Alzheimer-Krankheit; motorneuronalen Störungen (z.B. amyotrophe laterale Sklerose); Parkinson-Krankheit; cerebrovaskuläre Störungen (z.B. Schlaganfall, Ischämie); Huntington-Krankheit; AIDS-Demenz; Epilepsie; multiple Sklerose; periphere Neuropathien (z.B. jene, die DRG Neurone in Chemotherapie assoziierter peripherer Neuropathie beeinflussen), einschließlich diabetischer Neuropathie; Störungen, die durch exzitatorische Aminosäuren bewirkt werden; und Störungen, die mit erschütternden oder durchdringenden Verletzungen des Gehirns oder des Rückenmarks assoziiert sind.

**[0059]** ChAT katalysiert die Synthese des Neurotransmitters Acetylcholin, und es wird als ein enzymatischer Marker für ein funktionelles cholinerges Neuron erachtet. Ein funktionelles Neuron ist in der Lage zu überleben. Neuronales Überleben wird durch Quantifizierung der spezifischen Aufnahme und enzymatischen Umwandlung eines Farbstoffs (z.B. Calcein AM) durch lebende Neuronen untersucht.

**[0060]** Aufgrund ihrer unterschiedlichen Nützlichkeiten, finden die hier offenbarten überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindungen Anwendung in einer Vielzahl von Umgebungen. Die Verbindungen können in der Entwicklung von in vitro Modellen von neuronalem Zellüberleben, -funktion, -identifizierung oder für das Screenen von anderen synthetischen Verbindungen verwendet werden, die Aktivitäten ähnlich jenen der überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindungen besitzen. Die Verbindungen können in einer Forschungsumgebung verwendet werden, um molekulare Ziele, die mit funktionellen Antworten assoziiert sind, zu untersuchen, zu definieren und zu bestimmen. Beispielsweise durch radioaktive Markierung einer überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindung, die mit einer spezifischen zellulären Funktion assoziiert ist (z.B. Mitogenese), kann die Zieleinheit, an die das Derivat bindet, identifiziert, isoliert und zur Charakterisierung gereinigt werden.

**[0061]** Die Verbindungen sind nicht nur, inter alia, nützlich für die Verstärkung von durch einen trophischen

Faktor induzierten Aktivitäten von auf einen trophischen Faktor reagierenden Zellen, z.B. cholinerge Neurone, sondern sie können auch als überlebensfördernde Mittel für andere neuronale Zelltypen, z.B. dopaminerge oder glutaminerge, wirken. Wachstumsfaktoren können das Überleben von Neuronen durch Signalkaskaden unterhalb den kleinen GTP bindenden Proteinen ras, rac und cdc42 (Denhardt, D.T., Biochem. J., 1996, 318, 729) regulieren. Insbesondere die Aktivierung von ras führt zur Phosphorylierung und Aktivierung von extrazellulärer Rezeptor aktivierter Kinase (ERK), was mit biologischem Wachstum und Differenzierungsvorgängen in Verbindung gebracht wurde. Die Stimulierung von rac/cdc42 führt zu einem Anstieg in der Aktivierung von JNK und p38, Antworten, die mit Stress, Apoptose und Entzündung assoziiert sind. Obwohl Wachstumsfaktorentworten primär über den ERK Weg verlaufen, kann das Beeinflussen der letzteren Vorgänge zu alternativen Mechanismen des neuronalen Überlebens führen, die Wachstumsfaktor verstärkende Überlebenseigenschaften nachahmen können (Xia et al., Science, 1995, 270, 1326). Die Verbindungen können auch als überlebensfördernde Mittel für neuronale und nicht neuronale Zellen durch Mechanismen wirken, die mit Wachstumsfaktor vermittelten Überleben verbunden sein können oder auch davon verschieden sein können, zum Beispiel Inhibition der JNK und p38 MAPK Wege, die zum Überleben durch Inhibition von apoptotischen Zelltodvorgängen führen können.

**[0062]** Die vorliegenden Verbindungen sind nützlich in der Behandlung von Störungen, die mit verringerter ChAT Aktivität oder dem Tod, der Verletzung von Rückenmarksmotoneuronen assoziiert sind, und sie sind auch nützlich in beispielsweise Krankheiten, die mit apoptotischem Zelltod des zentralen oder peripheren Nervensystems, des Immunsystems und mit Entzündungserkrankungen assoziiert sind.

**[0063]** Die hier beschriebenen überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindungen können auch Anwendung finden in der Behandlung von Krankheitsbedingungen, die bösartige Zellproliferation, wie viele Krebsarten, einschließen.

**[0064]** Die pharmazeutisch verträglichen Salze von Verbindungen (II) schließen pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze, Metallsalze, Ammoniumsalze, organische Aminadditionssalze und Aminosäureadditionssalze ein. Beispiele der Säureadditionssalze sind anorganische Säureadditionssalze, wie Chlorwasserstoff, Sulfat und Phosphat, und organische Säureadditionssalze, wie Acetat, Maleat, Fumarat, Tartrat, Citrat und Lactat; Beispiele der Metallsalze sind Alkalimetallsalze, wie Lithiumsalz, Natriumsalz und Kaliumsalz, Erdalkalimetallsalze, wie Magnesiumsalz und Calciumsalz, Aluminiumsalz und Zinksalz; Beispiele der Ammoniumsalze sind Ammoniumsalz und Tetramethylammoniumsalz; Beispiele der organischen Aminadditionssalze sind Salze mit Morpholin und Piperidin; und Beispiele der Aminosäureadditionssalze sind Salze mit Glycin, Phenylalanin, Glutaminsäure und Lysin.

**[0065]** Die hier bereitgestellten Verbindungen können in pharmazeutische Zusammensetzungen durch Mischen mit pharmazeutisch verträglichen, nicht toxischen Trägern formuliert werden. Solche Zusammensetzungen können hergestellt werden zur Verwendung in der parenteralen Verabreichung, insbesondere in der Form von flüssigen Lösungen oder Suspensionen; oder der oralen Verabreichung, insbesondere in der Form von Tabletten oder Kapseln; oder intranasal, insbesondere in der Form von Pulvern, Nasentropfen oder Aerosolen; oder dermal, über beispielsweise transdermale Pflaster.

**[0066]** Die Zusammensetzung kann geeigneterweise in Einheit Dosis Form verabreicht werden, und sie kann durch irgendeines der Verfahren, die im pharmazeutischen Stand der Technik gut bekannt sind, hergestellt werden, beispielsweise, wie beschrieben in Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980). Formulierungen für parenterale Verabreichung können als gemeinsame Trägerstoffe steriles Wasser oder Salzlösung, Polyalkylenglykole, wie Polyethylenglykol, Öle und pflanzliche Grundlage, hydrogenierte Naphthalene und ähnliches, enthalten. Insbesondere können biologisch verträgliches, biologisch abbaubares Lactidpolymer, Lactid/Glykolid Copolymer oder Polyoxyethylen-Polyoxypropylen Copolymere nützliche Trägerstoffe sein, um die Freisetzung der aktiven Verbindungen zu kontrollieren. Andere möglicherweise nützliche parenterale Verabreichungssysteme für diese aktiven Verbindungen schließen Ethylenvinylacetat Copolymer Partikel, osmotische Pumpen, implantierbare Infusionssysteme und Liposomen ein. Formulierungen für die Inhalationsverabreichung enthalten als Trägerstoffe beispielsweise Lactose, oder sie können wässrige Lösungen sein, die beispielsweise Polyoxyethylen-9-laurylether, Glykocholat und Desoxycholol enthalten, oder ölige Lösungen zur Verabreichung in der Form von Nasentropfen oder als ein Gel, das intranasal verabreicht wird. Formulierungen für die parenterale Verabreichung können auch Glykocholat zur bukkalen Verabreichung, ein Salicylat zur rektalen Verabreichung oder Citronensäure zur vaginalen Verabreichung einschließen. Formulierungen für transdermale Pflaster sind vorzugsweise lipophile Emulsionen.

**[0067]** Die Verbindungen dieser Erfindung können als das alleinige aktive Mittel in einer pharmazeutischen

Zusammensetzung verwendet werden. Alternativ dazu können sie in Kombination mit anderen aktiven Bestandteilen, z.B. anderen Wachstumsfaktoren, die neuronales Überleben oder axonale Regeneration in Erkrankungen oder Störungen erleichtern, verwendet werden.

**[0068]** Verbindungen der Formel II und pharmazeutisch verträgliche Salze davon können oral oder nicht oral, z.B. als eine Salbe oder eine Injektion verabreicht werden. Die Konzentrationen der Verbindungen dieser Erfindung können in einer therapeutischen Zusammensetzung variieren. Die Konzentration wird von Faktoren, wie der Gesamtdosierung des zu verabreichenden Arzneimittels, den chemischen Eigenschaften (z.B. Hydrophobizität) der verwendeten Verbindungen, dem Verabreichungsweg, dem Alter, dem Körpergewicht und Symptomen eines Patienten, etc., abhängen. Die Verbindungen dieser Erfindung werden typischerweise in einer wässrigen physiologischen Pufferlösung bereitgestellt, die ungefähr 0,1 bis 10 w/v Verbindung zur parenteralen Verabreichung enthält. Typische Dosen reichen von ungefähr 1 µg/kg bis ungefähr 1 g/kg Körpergewicht pro Tag; ein bevorzugter Dosisbereich liegt von ungefähr 0,01 mg/kg bis 100 mg/kg des Körpergewichts pro Tag und vorzugsweise ungefähr 0,1 bis 20 mg/kg ein- bis viermal pro Tag. Eine bevorzugte Dosierung des zu verabreichenden Arzneimittels wird wahrscheinlich von Variablen, wie dem Typ und dem Ausmaß des Fortschreitens der Erkrankung oder Störung, dem Gesamtgesundheitsstatus des bestimmten Patienten, der relativen biologischen Wirksamkeit der gewählten Verbindung und der Formulierung des Verbindungsträgerstoffs und seinem Verabreichungsweg abhängen.

**[0069]** Verbindungen der Formel II und pharmazeutisch verträgliche Salze davon können alleine oder in der Form von verschiedenen pharmazeutischen Zusammensetzungen, gemäß der pharmakologischen Aktivität und dem Zweck der Verabreichung, verabreicht werden. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung können hergestellt werden durch gleichförmiges Mischen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel II oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, als ein aktiver Bestandteil, mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger. Der Träger kann einen großen Bereich von Formen in Übereinstimmung mit den Formen der Zusammensetzung, die zur Verabreichung geeignet sind, annehmen. Es ist gewünscht, dass solche pharmazeutischen Zusammensetzungen in einer Einheit Dosis Form hergestellt werden, die für orale oder nicht orale Verabreichung geeignet ist. Die Formen für nicht orale Verabreichung schließen Salbe und Injektion ein.

**[0070]** Tabletten können hergestellt werden unter Verwendung von Trägerstoffen, wie Lactose, Glucose, Sucrose, Mannitol und Methylcellulose, Aufschlussmitteln, wie Stärke, Natriumalginat, Calciumcarboxymethylcellulose und kristalline Cellulose, Gleitmitteln, wie Magnesiumstearat und Talk, Bindemitteln wie Gelatine, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylcellulose und Methylcellulose, oberflächenaktiven Mitteln, wie Sucrosefettsäureester und Sorbitolfettsäureester und ähnliches in einer herkömmlichen Weise. Es ist bevorzugt, dass jede Tablette 15 – 300 mg des aktiven Bestandteils enthält.

**[0071]** Es können Granulate hergestellt werden unter Verwendung von Trägerstoffen, wie Lactose und Sucrose, Aufschlussmitteln, wie Stärke, Bindemitteln, wie Gelatine und ähnliches in einer herkömmlichen Weise. Pulver können hergestellt werden unter Verwendung von Trägerstoffen, wie Lactose und Mannitol und ähnliches in einer herkömmlichen Weise. Kapseln können hergestellt werden unter Verwendung von Gelatine, Wasser, Sucrose, Gummi arabicum, Sorbitol, Glycerin, kristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Talk und ähnliches in einer herkömmlichen Weise. Es ist bevorzugt, dass jede Kapsel 15 – 300 mg des aktiven Bestandteils enthält.

**[0072]** Siruppräparationen können hergestellt werden unter Verwendung von Zuckern, wie Sucrose, Wasser, Ethanol, und ähnliches in einer herkömmlichen Weise.

**[0073]** Salben können hergestellt werden unter Verwendung von Salbenbasen, wie Vaseline, flüssigem Paraffin, Lanolin und Makrogol, Emulgatoren, wie Natriumlauryllactat, Benzalkoniumchlorid, Sorbitanmonofettsäureester, Natriumcarboxymethylcellulose und Gummi arabicum, und ähnliches in einer herkömmlichen Weise.

**[0074]** Injizierbare Präparationen können hergestellt werden unter Verwendung von Lösungsmitteln, wie Wasser, physiologischer Salzlösung, pflanzlichen Ölen (Olivenöl und Erdnussöl), Ethyloleat und Propylenglykol, lösenden Mitteln, wie Natriumbenzoat, Natriumsalicylat und Urethan, isotonischen Mitteln, wie Natriumchlorid und Glucose, Konservierungsstoffen, wie Phenol, Cresol, p-Hydroxybenzoeester und Chlorbutanol, Antioxidanzien, wie Ascorbinsäure und Natriumpyrosulfid, und ähnliches in einer herkömmlichen Weise.

**[0075]** Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele, die beabsichtigen, die Erfindung zu erklären, näher dargestellt. Diese Beispiele beabsichtigen nicht, noch sollen sie so ausgelegt werden, den Schutzbereich der

Offenbarung zu beschränken.

Beispiele

Beispiel 1

#### Inhibition der trkA Tyrosin Kinaseaktivität

**[0076]** Ausgewählte überbrückte Indenopyrrolocarbazol Verbindungen wurden hinsichtlich ihrer Fähigkeit getestet, die Kinaseaktivität von Baculovirus exprimierter humaner trkA cytoplasmatischer Domäne unter Verwendung eines ELISA basierten Assays, der zuvor beschrieben wurde (Angeles et al., Anal. Biochem. 236: 49-55, 1996), zu inhibieren. Kurz zusammengefasst, wurde die 96 Vertiefungsmikrotiterplatte mit Substratlösung (rekombinantes humanes Phospholipase C- $\gamma$ 1/Glutathion S-Transferase Fusionsprotein (Rotin et al., EMBO J., 11: 559-567, 1992) beschichtet. Inhibitionsstudien wurden durchgeführt in 100  $\mu$ l Assaymischungen, die 50 mM Hepes, pH 7,4, 40  $\mu$ M ATP, 10 mM  $MnCl_2$ , 0,1 % BSA, 2 DMSO und verschiedene Konzentrationen von Inhibitor enthielten. Die Reaktion wurde gestartet durch Hinzufügen von trkA Kinase, und sie wurde für 15 Minuten bei 37°C durchgeführt. Anschließend wurde ein Antikörper gegen Phosphotyrosin (UBI) hinzugefügt, gefolgt von einem sekundären Enzym konjugierten Antikörper, alkaline Phosphatase markierter Ziegen anti-Maus IgG (Bio-Rad). Die Aktivität des gebundenen Enzyms wurde über ein amplifiziertes Nachweissystem (Gibco-BRL) gemessen. Die Inhibitionsdaten wurden unter Verwendung der sigmoidalen Dosisantwort (variable Steigung) Gleichung in GraphPad Prisma analysiert. Die Konzentration, die zu 50 % Inhibition der Kinaseaktivität führte, ist als " $IC_{50}$ " bezeichnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2

Inhibitorische Wirkungen von überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindungen auf trkA Kinaseaktivität

<b>Verbindung Nr.</b>	<b>trkA (% Inhibition bei 300 nM) <math>IC_{50}</math>, nM</b>
II-1	13
II-2	(20)
II-3	9
II-4a	76
II-4b	16

II-5	72
II-6	6
II-7a	11
II-7b	5
II-8	254
II-9	(34)
II-10	(17)
II-11	121
II-12	17
II-14a	14
II-14b	242

Beispiel 2

## Inhibition von NGF stimulierter trk Phosphorylierung in einer Gesamtzellpräparation

**[0077]** Die Inhibition von NGF stimulierter Phosphorylierung von trk durch ausgewählte überbrückte Indenopyrrolocarbazol Verbindungen wurde unter Verwendung eines modifizierten Verfahrens, wie im Folgenden beschrieben, von dem zuvor beschriebenen (siehe US Patent Nr. 5,516,771) durchgeführt. NIH3T3 Zellen, die mit trkA transfiziert wurden, wurden in 100 mm Schalen angezogen. Subkonfluenten Zellen wurde das Serum entzogen, indem die Medien gegen serumfreies 0,05 % BSA-DMEM, enthaltend die Verbindung (100 nM und 1 µM) oder DMSO (zu den Kontrollen hinzugefügt) für eine Stunde bei 37°C ausgetauscht wurden. NGF (Harlan/Bioproducts for Science) wurde anschließend zu den Zellen in einer Konzentration von 10 ng/ml für 5 Minuten hinzugefügt. Die Zellen wurden in Puffer lysiert, der Detergens und Protease Inhibitoren enthält. Die geklärten Zelllysate wurden bezüglich des Proteins unter Verwendung des BCA Verfahrens normalisiert und mit anti-trk Antikörper immunpräzipitiert. Polyklonaler anti-trk Antikörper wurde gegen ein Peptid hergestellt, das den 14 Aminosäuren an dem Carboxyterminus von trk (Martin-Zanca et al., Mol. Cell. Biol. 9: 24-33, 1989) entsprach. Die Immunkomplexe wurden auf Protein A Sepharose Kügelchen (Sigma Chem., St. Louis, MO) gesammelt, durch SDS Polyacrylamid Gelelektrophorese (SDS-PAGE) getrennt und auf eine Polyvinylidendifluorid (PVDF) Membran transferiert. Die Membran wurde mit anti-Phosphotyrosin Antikörper (UBI) immungeblotet, gefolgt durch Inkubation mit Meerrettich Peroxidase gekoppeltem Ziege anti-Maus IgG (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). Phosphorylierte Proteine wurden unter Verwendung von ECL (Amersham Life Science, Inc., Arlington Heights, IL) visualisiert. Der Bereich der trk Proteinbande wurde gemessen und mit der NGF stimulierten Kontrolle verglichen. Das verwendete Inhibitionsbewertungssystem, basierend auf der prozentualen Abnahme in der trk Proteinbande, war wie folgt: 0 = keine Abnahme; 1 = 1 – 25 %; 2 = 26 – 49%; 3 = 50 – 75 %; 4 = 76 – 100 %. Die Ergebnisse sind unten in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3

Wirkungen von überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindungen auf NGF stimulierte trkA Phosphorylierung in NIH3T3 Zellen

Verbindung Nr.	Inhibitionswert	
	bei 100 nM	bei 1000 nM
II-1	3	4
II-3	1	4
II-4b	0	2
II-6	4	4
II-7a	3	4
II-7b	3	4

Beispiel 3

Inhibition der Kinaseaktivität des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptors

**[0078]** Überbrückte Indenopyrrolocarbazol Verbindungen wurden hinsichtlich ihrer inhibierenden Wirkungen auf die Kinaseaktivität von Baculo exprimiertem VEGF Rezeptor (human flk-1, KDR, VEGFR2) Kinasedomäne unter Verwendung des Verfahrens, das für den trkA Kinase ELISA Assay oben beschrieben ist, untersucht. Die Kinasereaktionsmischung, bestehend aus 50 mM Hepes, pH 7,4, 40  $\mu$ M ATP, 10 mM  $MnCl_2$ , 0,1 % BSA, 2 % DMSO, und verschiedenen Konzentrationen von Inhibitor, wurde auf PLC- $\gamma$ /GST beschichtete Platten transferriert. VEGFR Kinase wurde hinzugefügt, und die Reaktion wurde für 15 Minuten bei 37°C durchgeführt. Der Nachweis des phosphorylierten Produkts wurde durchgeführt durch Hinzufügen von anti-Phosphotyrosin Antikörper (UBI). Ein sekundärer Enzym konjugierter Antikörper wurde verabreicht, um den Antikörper phosphorylierten PLC- $\gamma$ /GST Komplex zu fangen. Die Aktivität des gebundenen Enzyms wurde über ein amplifiziertes Nachweissystem (Gibco-BRL) gemessen. Die Inhibitionsdaten wurden unter Verwendung der sigmoidalen Dosisantwort (variable Steigung) Gleichung in GraphPad Prisma analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4

Inhibitorische Wirkungen von überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindungen auf VEGF Rezeptor Kinaseaktivität

Verbindung Nr.	VEGFR Kinase (% Inhibition bei 300 nM) IC <sub>50</sub> , nM
II-1	30
II-1b	67
II-2	> 10.000
II-3	71
II-4a	17
II-4b	184
II-5	398
II-6	9
II-7a	87
II-7b	260
II-8	26

II-9	318
II-10	601
II-11	205
II-12	20
II-13	8
II-14a	32
II-14b	538
II-15	25
II-16a	43
II-16b	57

Beispiel 4

Inhibition von Proteinkinase C Aktivität

**[0079]** Die Proteinkinase C Aktivität wurde gemessen unter Verwendung des Millipore Multiscreen TCA "in-plate" Assays, wie beschrieben in Pitt, A.M. und Lee, C. (J. Biomol. Screening, 1: 47-51, 1996). Die Assays wurden durchgeführt in 96 Vertiefungsmultiscreen-DP Platten (Millipore). Jede 40-ml Assaymischung enthielt 20 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2,5 mM EGTA, 2,5 mM CaCl<sub>2</sub>, 80 mg/ml Phosphatidylserin, 3,2 mg/ml Diolein, 200 mg/ml Histon H-1 (Fluka), 5 mM [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]ATP, 1,5 ng Proteinkinase C (UBI; gemischte Isozyme von a, b, g), 0,1 % BSA, 2 % DMSO und testüberbrückte fusionierte Pyrrolocarbazol Verbindung. Die Reaktion wurde für 10 Minuten bei 37°C durchgeführt, dann durch Hinzufügen von eiskalter 50 % Trichloressigsäure gequantscht. Die Platten wurden für 30 Minuten bei 4°C äquilibriert, dann mit eiskalter 25 % TCA gewaschen. Ein

Szintillationscocktail wurde zu den Platten hinzugefügt, und die Radioaktivität wurde bestimmt unter Verwendung eines Wallac MicroBeta 1450 PLUS Szintillationszählers. Die  $IC_{50}$  Werte wurden durch Eingeben der Daten in die sigmoidale Dosisantwort (variable Steigung) Gleichung in GraphPad Prisma berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5

Inhibitorische Wirkungen von überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindungen auf Proteinkinase C Aktivität

Verbindung Nr.	PKC (% Inhibition bei 1 $\mu$ M) $IC_{50}$ , nM
II-1	1300
II-2	(-9)
II-3	(23)
II-4a	(18)
II-4b	(28)
II-5	(37)
II-6	221
II-7a	696
II-7b	568
II-8	1078
II-9	(5)
II-10	(5)
II-11	(19)
II-12	518
II-13	576
II-14a	126
II-14b	1239
II-15	(02)
II-16a	46

Beispiel 5

Inhibition der Plättchen abgeleiteten Wachstumsfaktor Rezeptor Kinaseaktivität

**[0080]** Überbrückte Indenopyrrolocarbazol Verbindungen wurden hinsichtlich ihrer inhibitorischen Wirkungen auf die Kinaseaktivität von Baculo exprimierter PDGF $\beta$  Rezeptor Kinasedomäne unter Verwendung des oben beschriebenen trkA Kinase ELISA untersucht. Die Assays wurden in Substrat (PLC- $\gamma$ /GST)-beschichteten 96 Vertiefungsmikrotiterplatten durchgeführt. Jede 100- $\mu$ l Reaktionsmischung enthielt 50 mM HEPES, pH 7,4, 20  $\mu$ M ATP, 10 mM  $MnCl_2$ , 0,1 % BSA, 2 % DMSO und verschiedene Konzentrationen von Inhibitor. Die Reaktion wurde durch Hinzufügen von präphosphoryliertem rekombinantem humanem Enzym (10 ng/ml PDGFR $\beta$ ) gestartet und für 10 Minuten bei 37°C durchgeführt. Das präphosphorylierte Enzym wurde vor der Verwendung durch Inkubation der Kinase in Puffer enthaltend 20  $\mu$ M ATP und 10 mM  $MnCl_2$  für 1 Stunde bei 4°C hergestellt. Der Nachweis des phosphorylierten Produkts wurde durchgeführt durch Hinzufügen von Meerrettich Peroxida-

se (HRP)-konjugiertem anti-Phosphotyrosin Antikörper (UBI). Die HRP Substratlösung enthaltend 3,3',-5,5'-Tetramethylbenzidin und Wasserstoffperoxid wurde später hinzugefügt, und die Platten wurden für 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Reaktion wurde mit Säure gequenchet, und die resultierende Absorption wurde bei 450 nm unter Verwendung eines Microplate Bio-kinetics Lesegeräts (Bio-Tek Instrument EL 312e) gelesen. Die Inhibitionsdaten wurden unter Verwendung der sigmoidalen Dosisantwort (variable Steigung) Gleichung in GraphPad Prisma analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6

PDGFR inhibitorische Wirkung von überbrückten Indenopyrrolocarbazol Verbindungen

Verbindung Nr.	PDGFR (% Inhibition bei 1 $\mu$ M) IC <sub>50</sub> , nM
II-1	1383
II-2	(7)
II-3	(28)
II-4a	(0)
II-4b	(17)
II-5	1076
II-6	96
II-7a	(36)
II-7b	(34)
II-8	(15)
II-9	(24)
II-10	(23)
II-11	(15)
II-12	125
II-13	1229
II-14a	81
II-14b	1406

Beispiel 6

Verstärkung der Rückenmarks ChAT Aktivität

**[0081]** Wie oben diskutiert wurde, ist ChAT ein spezifischer biochemischer Marker für funktionelle cholinerge Neurone. Cholinerge Neurone liefern einen hauptcholinergen Eingang in die hippocampale Bildung, olfaktorischen Nukleus, interpedunkularen Nukleus, Cortex, Amygdala und Teile des Thalamus. Im Rückenmark sind die Motorneurone cholinerge Neurone, die ChAT enthalten (Phelps et al., J. Comp. Neurol. 273: 459-472 (1988)). Die ChAT Aktivität wurde verwendet, um die Wirkungen von Neurotrophinen (z.B: NGF oder NT-3) auf das Überleben und/oder die Funktion von cholinergen Neuronen zu untersuchen. Der ChAT Assay dient auch als ein Anzeichen der Regulation von ChAT Mengen innerhalb von cholinergen Neuronen.

**[0082]** Überbrückte Indenopyrrolocarbazol Verbindungen steigerten die ChAT Aktivität in dem dissoziierten

Ratten embryonischen Rückenmarkskulturassay (Tabelle 7). Beispielsweise wurde in diesen Assays eine Verbindung direkt zu einer dissoziierten Rückenmarkskultur hinzugefügt. Verbindungen, welche die ChAT Aktivität wenigstens 120 % gegenüber der Kontrollaktivität steigerten, wurden als aktiv erachtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7

Steigerung der Rückenmarks ChAT Aktivität durch überbrückte Indenopyrrolocarbazol Verbindungen

Rückenmarks ChAT		
% Kontrolle		
Verbindung Nr.	Aktivität bei 30 nM	maximale Aktivität
II-1	114	139 bei 300 nM

**[0083]** Methoden: Fötale Ratten Rückenmarkszellen wurden dissoziiert, und die Versuche wurden wie beschrieben durchgeführt (Smith et al., J. Cell Biology 101: 1608-1621 (1985); Glicksman et al., J. Neurochem. 61: 210-221 (1993)). Dissoziierte Zellen wurden von Rückenmark, das von Ratten (embryonischer Tag 14 – 15) entnommen wurden, durch Standard Trypsin Dissoziationstechniken (Smith et al., supra) hergestellt. Die Zellen wurden zu  $6 \times 10^5$  Zellen/cm<sup>2</sup> in poly-1-Ornithin beschichteten Plastik Gewebekulturvertiefungen in serumfreiem N2 Medium, das mit 0,05 % bovinem Serumalbumin (BSA) ergänzt worden war, ausplattiert (Botenstein et al., PNAS USA 76: 514-517 (1979)). Die Kulturen wurden bei 37°C in einer angefeuchteten Atmosphäre von 5 % CO<sub>2</sub>/95 % Luft für 48 Stunden inkubiert. Die ChAT Aktivität wurde nach 2 Tagen in vitro unter Verwendung eines modifizierten Fonnum Verfahrens (Fonnum, J. Neurochem. 24: 407-409 (1975)) gemäß McManaman et al. und Glicksman et al. (McManaman et al., Developmental Biology 125: 311-320 (1988); Glicksman et al., J. Neurochem., supra) gemessen.

**[0084]** Die Verbindungen von Formel II, die in den Beispielen beschrieben sind, sind in Tabelle 8 aufgeführt. Werte für R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> sind H; Y ist O; und n ist 1.

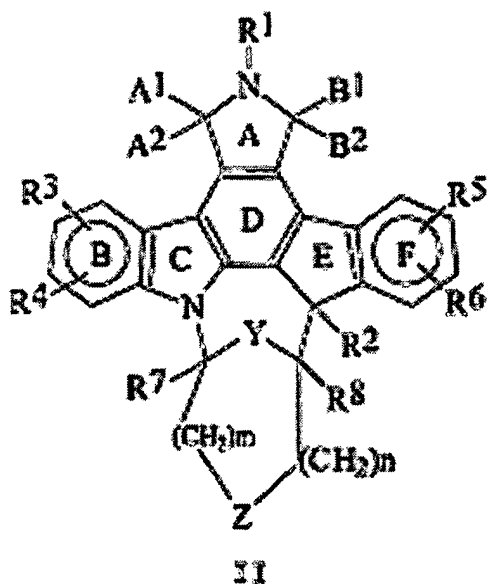


Tabelle 8

Verbindung Nr.	A <sub>1</sub> A <sub>2</sub>	B <sub>1</sub> B <sub>2</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>8</sub>	Z	m
II-1	H,H	O	H	H	H	H	Bindung	1
II-1b	H,H	O	H	H	H	H	Bindung	1
II-2	H,H	O	Et	H	H	H	Bindung	1
II-3	H,H	O	H	H	H	Me	Bindung	1
II-4a	H,H	O	H	H	H	Me	Bindung	2
II-4b	H,H	O	H	H	H	Me	Bindung	2
II-5	H,H	O	H	3-Br	H	Me	Bindung	1
II-6	H,H	O	H	H	10-OMe	H	Bindung	1
II-7a	H,H	O	H	H	H	Me	O	1
II-7b	H,H	O	H	H	H	Me	O	1
II-8	O	H,H	H	H	H	H	Bindung	1
II-9	H,H	O	H	3-(3'-NH <sub>2</sub> Ph)	H	H	Bindung	1
II-10	O	O	OH	H	H	H	Bindung	1
II-11	H,H	O	H	H	H	CO <sub>2</sub> -Et	Bindung	1
II-12	H,H	O	H	H	H	CH <sub>2</sub> -OH	Bindung	1
II-13	H,H	O	H	H	9-OMe	H	Bindung	1
II-14a	H,H	O	H	H	H	H	Bindung	1
II-14b	H,H	O	H	H	H	H	Bindung	1
II-15	H,H	O	H	3-CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> OEt	H	H	Bindung	1
II-16a	H,H	O	H	H	H	H	O	1
II-16b	H,H	O	H	H	H	H	O	1

## Allgemeine Beschreibung der synthetischen Verfahren und Beispiele

**[0085]** Der allgemein verwendete Syntheseweg, um die überbrückten Indenopyrrolocarbazole dieser Erfindung herzustellen, ist in den [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) gezeigt. Das allgemeine Verfahren zur Synthese von Indenopyrrolocarbazolen (III)/(VIII) kann durchgeführt werden wie in dem US Patent Nr. 5,705,511 beschrieben, dessen Offenbarung hier durch Bezugnahme in seiner Gesamtheit eingeschlossen wird. Wenn R<sup>1</sup> H ist, ist der Lactamstickstoff der Indenopyrrolocarbazole (III)/(VIII) durch eine geeignete Schutzgruppe geschützt, was zu (IV)/(IX) führt. Die geschützten Verbindungen werden mit einer geeigneten Base in wasserfreiem/n organischem/n Lösungsmittel/n behandelt, was zur Bildung einer dunkelroten Lösung führt, von der angenommen wird, dass sie das Carbanion ist. Die Reaktion des Carbanions mit einem bifunktionellen Reagens (V) führt zu einer elektrophilen Addition an die C=Y Bindung von (V), was zu dem ersten Zwischenprodukt (VI)/(X) führt. Die Behandlung des/der Zwischenprodukte (VI)/(X) und/oder (VII)/(XI) mit entweder einer Sulfonsäure oder einer Lewisäure, z.B. Bortrifluoridetherat, liefert die überbrückten Indenopyrrolocarbazole (I)/(II).

**[0086]** Die Lactamstickstoff Schutzstrategie (gezeigt in [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#)) kann entweder in einer Säure oder einem Basen katalysierten Verfahren durchgeführt werden. Die Säure katalysierte Reaktion kann mit einem Harz gebundenen Reagens durchgeführt werden, das die Immobilisierung des Indenopyrrolocarbazols (III)/(VIII) an einen polymeren Untergrund, wie ein Polystyren basiertes Rink Säureharz (XII) ([Fig. 3](#)), erlaubt, was (XIII) liefert. Alternativ dazu kann die Säure katalysierte Reaktion mit einem löslichen Reagens durchgeführt werden, um eine Verbindung (XIV) ([Fig. 4](#)) zu erhalten. Die Silyl geschützte Verbindung (XV) wird unter Basenkatalyse ([Fig. 4](#)) hergestellt.

**[0087]** [Fig. 5](#) beschreibt einige Verfahren zum Herstellen von Zwischenprodukt (V). Das Verfahren (a) beschreibt die Transformationen von verschiedenen Acetalen (XVI) bis (XVII, Z = Bindung). Beispielsweise wird Ester-Acetal/Ketal (XVI, D = COOR) vollständig in den korrespondierenden Alkohol reduziert und anschließend zu dem Aldehyd-Acetal/Ketal (XVII, R<sup>8</sup> = H) oxidiert (z.B. Swern oder Dess-Martin Oxidation). Alternativ dazu

wird Ester-Acetal/Ketal (XVI, D = COOR) teilweise mit DIBAL reduziert, um Aldehyd (XVII, R<sup>8</sup> = H) direkt zu ergeben. Genauso ergibt die Reduktion von Nitril-Acetal (XVI, D = CN) mit DIBAL Aldehyd (XVII, R<sup>8</sup> = H). Keto-Acetale/Ketal werden hergestellt durch Hinzufügen von Grignard Reagens zu Weinreb Amid-Acetal/Ketal (XVI, D = CON(OMe)Me).

**[0088]** Das Zwischenprodukt (XVII, Z = Bindung) kann auch erhalten werden durch ein Zweistufenverfahren, das in Verfahren (b) dargestellt ist. Das Hinzufügen von organometallischem Reagens (XIX) zu Acetal/Ketal (XVIII) ergibt Alken (XX), das nach Ozonolyse gefolgt durch eine reduktive Aufarbeitung Keto-Acetal/Ketal (XVII) liefert. Die Herstellung des Zwischenprodukts (XVII, Z = Heteroatom) durch ein Zweistufenverfahren ist in Verfahren (c) dargestellt. Das Koppeln von Acetal (XXII) mit Alken (XXI) gefolgt durch Ozonolyse (mit einer reduktiven Aufarbeitung) des resultierenden Alkens ergibt Keto-Acetal/Ketal (XVII). Alternativ dazu wird Zwischenprodukt (XVII, Z = Heteroatom) durch ein Zweistufenverfahren hergestellt, das in Verfahren (d) dargestellt ist. Die Reaktion von Verbindung (XXIV) mit Acetal/Ketal (XVIII) ergibt (XXV), das in Keto-Acetal/Ketal (XVII) durch die in Verfahren (a) beschriebenen Verfahren umgewandelt wird. Die Kondensation von Keto-Acetal/Ketal (XVII) mit Hydroxylaminen, Hydrazinen, N-Alkyl-N-alkoxyaminen und Aminen ergibt Zwischenprodukt (XXVI), das eine elektrophile C=N Funktionalität enthält.

**[0089]** Das Harz gebundene Indenopyrrolocarbazol (XIII) [Fig. 6, Verfahren A] wird mit einem Überschuss eines Grignard Reagens als einer Base behandelt, was zu der Bildung einer dunkelroten Lösung des Carbanions führt. Anschließende Reaktion mit (V) führt zu Produkten, die von der elektrophilen Addition an die C=Y Gruppe stammen. Wässrige Aufarbeitung und Spaltung des/der Produktes mit verdünnter Säure (1 % TFA in Methylenchlorid) von dem Harz führt zur Isolation von Verbindungen (XXVII) und/oder (XXVIII). Die Behandlung des/der Zwischenprodukte (XXVII) und/oder (XXVIII) mit entweder einer Sulfonsäure oder einer Lewissäure, z.B. Bortrifluoridetherat, liefert die überbrückten Indenopyrrolocarbazole (II).

**[0090]** Eine ähnliche Strategie wird für die Reaktion des löslichen Lactam geschützten Zwischenprodukts, z.B. (XV) (Fig. 7, Verfahren B) verwendet. Jedoch in diesem Fall wird das Zwischenprodukt (XV) mit Triton B in Pyridin als einer Base anstelle des Grignard Reagens behandelt. Das/die Zwischenprodukte (XXIX) und/oder (XXX) kann/können mit der intakten Lactam Schutzgruppe isoliert werden, die der chromatographischen Reinigung zugänglich ist. Wie in Verfahren A (Fig. 6) liefert die Behandlung mit einer Lewissäure (wie Bortrifluoridetherat) die überbrückten Indenopyrrolocarbazole (II), wobei R<sup>1</sup> = H.

**[0091]** Die Einführung der Gruppen R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> kann durchgeführt werden, wie in den US Patenten Nr. 5,705,511 und 4,923,986 beschrieben ist, deren Offenbarung durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit eingeschlossen ist. Ein R<sup>3</sup> Substituent kann andererseits nach der Herstellung der überbrückten Indenopyrrolocarbazole, wie in Fig. 8 gezeigt, eingeführt werden. Die Position 3 in dem B Ring ist mit NBS bromiert, was Verbindung (XXXI) liefert. Ein Kohlenstofffragment wird anschließend eingeführt durch Durchführen von Palladium katalysierten Stille, Suzuki, Heck, Kumada oder Castro-Stephens Reaktionen, um Verbindungen des Typs (XXXII), (XXXIII), etc. zu liefern. Darüber hinaus kann Verbindung (XXXI) Zugang zu Verbindungen liefern, in denen die Bromgruppe durch ein Heteroatom ersetzt ist, z.B. eine Amin basierte Gruppe durch Verwendung von Buchwald's Palladium katalysierter Aminierungsschemie.

**[0092]** Durch ein oxidatives Verfahren kann eine Sauerstoff verknüpfte Gruppe an den Indenkohlenstoff des E Rings eingeführt werden, wie in Fig. 9, Verbindung (XXXIV) gezeigt. Diese Chemie führt auch zur Oxidation der Methylengruppe des Lactams (A Ring), was ein Imid Derivat, wie gezeigt, liefert.

#### Beispiel 7

Herstellung von Rink Harz gebundenen Zwischenprodukten: (XIII-A), (XIII-B) und (XIII-C), (Fig. 3)

#### Beispiel 7-A

**[0093]** Eine dreihalsige Rundbodenflasche, die mit einem Überkopf mechanischem Rührer und einem Dean-Stark Sammelgefäß ausgestattet war, wurde nacheinander mit Rink saurem Harz XII (10,00 g, 0,64 mmol/g), 1-Methyl-2-pyrrolidinon (80 ml), Benzen (350 ml), VIII-A [A<sup>1</sup>,A<sup>2</sup>=H<sub>2</sub>, B<sup>1</sup>,B<sup>2</sup>=O, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=H] (3,00 g) und p-Toluolsulfonsäure (1,00 g) beladen. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluss für 20 Stunden erwärmt und anschließend filtriert. Das Harz wurde mit THF (5 × 175 ml) gewaschen, und das Filtrat wurde beiseite gestellt. Das Harz wurde anschließend aufeinanderfolgend mit DMSO (4 × 100 ml), 2 % wässriger NaHCO<sub>3</sub> (4 × 100 ml), Wasser (4 × 100 ml), DMSO (2 × 200 ml), THF (4 × 100 ml) und Ethylacetat (4 × 100 ml) gewaschen. Das Harz wurde unter Vakuum (24 Stunden) getrocknet, um 11,70 (0,47 mmol/g) an Harz ge-

bundenem VIII-A (XIII-A) zu ergeben.

**[0094]** Die ursprünglichen THF Waschungen wurden verdampft, der Rückstand wurde mit Wasser (750 ml) verdünnt, und das resultierende Präzipitat wurde gefiltert und anschließend mit Wasser, 2 % wässriger  $\text{NaHCO}_3$  ( $4 \times 100$  ml) und Wasser ( $4 \times 100$  ml) gewaschen. Nach dem Trocknen unter Vakuum wurde VIII-A (1,28 g) gewonnen.

#### Beispiel 7-B

**[0095]** In einer ähnlichen Weise wurde VIII-B [ $A^1, A^2=O$ ,  $B^1, B^2=H_2$ ,  $R^3=R^4=R^5=R^6=H$ ] (0,5 g) an Rink saurem Harz XII (1,52 g) gekoppelt, um 1,58 g von Harz gebundenem VIII-B, (XIII-B) zu ergeben.

#### Beispiel 7-C

**[0096]** In einer ähnlichen Weise wurde VIII-C [ $A^1, A^2=H_2$ ,  $B^1, B^2=O$ ,  $R^3=R^4=R^5=R^6=H$ ,  $R^6=10\text{-OMe}$ ] (1,02 g) an Rink saurem Harz XII (3,12 g) gekoppelt, um 3,70 (0,46 mmol/g) von Harz gebundener Verbindung VIII-C, (XI-II-C) zu ergeben, das zusammen mit Verbindung VIII-C (0,44 g) gewonnen wurde.

#### Beispiel 8

Herstellung von Verbindung (II-1), Verbindung (II-2), Verbindung (II-3), Verbindung (II-4a), Verbindung (II-4b), Verbindung (II-6) und Verbindung (II-8). [Verfahren A, [Fig. 6](#)]

#### Beispiel 8-A

**[0097]** Zu einer Suspension von (XIII-A), (1,25 g) in THF (24 ml) wurde eine 1,0 M Lösung von EtMgBr (6,25 ml in THF) hinzugefügt, und die Reaktion wurde für 1 Stunde vor dem Hinzufügen von HMPA (5,0 ml) gerührt. Nach 10 Minuten Rühren wurde Diethoxybutyraldehyd (3,0 g) [das gemäß dem Literaturverfahren von Paquette, L.A., Backhaus D., Braun, R., Underiner, T.L. und Fuchs, K J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9662-71 hergestellt wurde], hinzugefügt, und die Reaktion wurde für 20 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit 10 % wässrigem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml) gequenchet und filtriert. Das Harz wurde nacheinander mit 10 % wässrigem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $3 \times 10$  ml), Wasser ( $3 \times 10$  ml), THF ( $3 \times 10$  ml), DMF ( $3 \times 10$  ml), Wasser ( $3 \times 10$  ml), THF ( $3 \times 10$  ml) und Ether ( $3 \times 10$  ml) gewaschen. Das Harz wurde unter Vakuum getrocknet, in Methylenchlorid (15 ml) aufgenommen und mit Trifluoressigsäure (0,15 ml) behandelt. Nach Rühren für 1 Stunde wurde die Reaktion filtriert, und das Filtrat wurde verdampft. Der resultierende Rückstand wurde in Methylenchlorid (20 ml) aufgenommen und mit Pyridiniumtosylat (50 mg) behandelt, und die resultierende Lösung wurde für 4 Stunden gerührt. Zu dieser Zeit wurde die Reaktion mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$  und Salzlösung gewaschen, und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Lösungsmittelverdampfung wurde der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt (Zorbax RX-8,  $4 \times 25$  cm, eluiert mit 60 %  $\text{MeCN/Wasser}$  w/0,1 % Trifluoressigsäure). Die geeigneten Fraktionen wurden mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert und in Methylenchlorid ( $3 \times 50$  ml) extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Lösungsmittelverdampfung wurden 70,2 mg von Verbindung II-1 als ein weißes Pulver erhalten, das die folgenden Eigenschaften besaß:  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  171,8, 143,3, 142,4, 141,4, 140,1, 140,0, 136,6, 129,2, 127,9, 127,4, 127,1, 126,8, 124,1 (2C), 122,7, 121,6, 121,5, 118,3, 112,1, 88,1, 79,2, 56,6, 45,6, 33,4, 24,8;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,21 (d,  $J = 7,5$ , 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 (d,  $J = 7,7$ , 1H), 7,86 (d,  $J = 8,3$ , 1H), 7,71 (d,  $J = 7,3$ , 1H), 7,49 (dd,  $J = 7,9$ , 7,4, 1H), 7,41 (dd,  $J = 7,5$ , 7,4, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 6,86 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 5,63 – 5,58 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,53 (d,  $J = 3,3$ , 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 1,96 – 1,92 (m, 1H), 0,96 – 0,88 (m, 1H), 0,60 – 0,57 (m, 1H); MS  $m/z$  (M+H) berechnet 379, beobachtet 379.

**[0098]** Ebenfalls durch präparative HPLC dieser Reaktionsproduktmischung wurde Verbindung II-2 (0,5 mg) isoliert, was die folgenden Eigenschaften besaß:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,17 (d,  $J = 8,1$ , 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 (d,  $J = 7,0$ , 1H), 7,85 (d,  $J = 6,8$ , 1H), 7,57 (d,  $J = 6,8$ , 1H), 7,49 (dd,  $J = 7,9$ , 7,4, 1H), 7,44 – 7,26 (m, 3H), 6,81 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 5,43 – 5,33 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 1,96 – 1,92 (m, 1H), 1,45 – 1,55 (m, 2H), 0,96 – 0,88 (m, 1H), 0,60 – 0,57 (m, 1H), 0,29 (t,  $J = 7,0$ , 3H); MS  $m/z$  (M+H) berechnet 407, beobachtet 407.

#### Beispiel 8-B

**[0099]** In einer ähnlichen Weise, wie oben für Verbindung II-1 beschrieben, wurde das Harz (XIII-A) (70,3 mg) mit 1,1-Diethoxy-2-pentanone (0,75 ml) behandelt [das hergestellt wurde gemäß dem Literaturverfahren von Sworin, M. und Neuman, W. L. J. Org. Chem. 1988, 53, 4894-6], um die Verbindung II-3 (3,5 mg) zu ergeben, die durch präparative TLC (Silicagel, eluiert mit 50 %  $\text{EtOAc/Toluol}$ ) isoliert wurde und die folgenden Eigen-

schaften besaß:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,42 (d,  $J = 8,2$ , 1H), 8,58 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 7,4$ , 1H), 7,79 (d,  $J = 8,3$ , 1H), 7,71 (d,  $J = 7,1$ ), 7,50 – 7,20 (m, 4H), 6,81 (d,  $J = 5,9$ , 1H), 4,90 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 2,35 – 2,20 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,75 – 1,60 (m, 1H), 1,25 – 1,00 (m, 1H), 0,35 – 0,15 (m, 1H); MS  $m/z$  (M+H) berechnet 393, beobachtet 393.

#### Beispiel 8-C

**[0100]** In einer ähnlichen Weise wurde (XIII-A) (74,3 mg) mit 1,1-Diethoxy-2-hexanon [das gemäß dem Literaturverfahren von Brenner, J. E., J. Org. Chem. 1961, 26, 22-7 hergestellt wurde] (0,75 ml) behandelt, um Verbindung II-4a (2,10 mg) und Verbindung II-4b (1,06 mg) zu ergeben, die einzeln durch präparative HPLC (Zorbax RX-8, 4 × 25 cm, 65 % McCN/Wasser w/0,1 % Trifluoressigsäure) isoliert wurden. Verbindung II-4a besaß die folgenden Eigenschaften:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,30 (d,  $J = 8,3$ , 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97 (d,  $J = 7,2$ , 1H), 7,65 (d,  $J = 8,5$ , 1H), 7,59 (d,  $J = 7,5$ ), 7,48 (dd,  $J = 7,8$ , 7,2, 1H), 7,39 – 7,15 (m, 3H), 6,31 (dd,  $J = 5,9$ , 5,5, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 0,88 (s, 3H) andere aliphatische Signale wurde unter den Lösungsmittel Peaks verloren; MS  $m/z$  (M+H) berechnet 407, beobachtet 407. Verbindung II-4b besaß die folgenden Eigenschaften:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,43 (d,  $J = 8,1$ , 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 7,3$ , 1H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,49 (dd,  $J = 7,0$ , 6,4, 1H), 7,43 (dd,  $J = 8,2$ , 8,1, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 1,95 (s, 3H) andere aliphatische Signale wurde unter den Lösungsmittel Peaks verloren; MS  $m/z$  (M+H) berechnet 407, beobachtet 407.

#### Beispiel 8-D

**[0101]** In einer ähnlichen Weise wurde (XIII-C) (1,00 g) mit Diethoxybutyraldehyd (3,65 g) behandelt, um Verbindung II-6 (87,8 mg) zu ergeben, die durch präparative HPLC (Zorbax RX-8, 2,5 × 25 cm, 65 % McCN/Wasser w/0,1 % Trifluoressigsäure) isoliert wurde und die folgenden Eigenschaften besaß:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,09 (d,  $J = 8,6$ , 1H), 8,60 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 7,4$ , 1H), 7,84 (d,  $J = 8,3$  1H), 7,47 (dd,  $J = 7,2$ , 7,0, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (dd,  $J = 7,0$ , 7,0, 1H), 6,98 (dd,  $J = 8,6$ , 1,9, 1H), 6,83 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 5,65 – 5,55 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,48 (d,  $J = 3,9$ , 1H), 3,82 (s, 3H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 2,08 – 1,85 (m, 1H), 0,96 – 0,75 (m, 1H), 0,65 – 0,50 (m, 1H); MS  $m/z$  (M+Na), berechnet 431, beobachtet 431.

#### Beispiel 8-E

**[0102]** In einer ähnlichen Weise wurde Harz (XIII-B) (153,2 mg) mit Diethoxybutyraldehyd (1,5 ml) behandelt, um Verbindung II-8 (3,6 mg) zu ergeben, die durch präparative HPLC (Zorbax RX-8, 2,5 × 25 cm, 65 % McCN/Wasser w/0,1 % Trifluoressigsäure) isoliert wurde und die folgenden Eigenschaften besaß:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,09 (d,  $J = 7,9$ , 1H), 8,81 (s, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 3H), 7,48 – 7,35 (m, 3H), 7,24 (dd,  $J = 7,6$ , 7,5, 1H), 6,85 (d,  $J = 6,2$ , 1H), 5,63 – 5,59 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,61 (d,  $J = 3,6$ , 1H), 3,82 (s, 3H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 1,96 – 1,90 (m, 1H), 0,87 – 0,79 (m, 1H), 0,61 – 0,56 (m, 1H); MS  $m/z$  (M+H) berechnet 379, beobachtet 379.

#### Beispiel 9

Herstellung von Verbindung II-7b und Verbindung II-7b (Verfahren A, [Fig. 6](#))

#### Beispiel 9-A

Herstellung von (1,1-Diethoxyethoxy)aceton

**[0103]** Zu einer kalten (0°C) Suspension von NaH (2,68 g, 60 %) in THF (150 ml) wurde eine Lösung von 1,1-Diethoxyethanol [die gemäß dem Literaturverfahren von Zirkle, C. L. et al. J. Org. Chem. 1961, 26, 395-407 hergestellt wurde] (9,00 g) in THF (20 ml) hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt, bevor Methallylchlorid (8,0 ml) hinzugefügt wurde. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluss über Nacht erhitzt, abgekühlt und durch einen Celite Stopfen gefiltert. Das Lösungsmittel wurde durch Drehverdampfung entfernt, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Silica, 20 % Ether/Hexan) gereinigt, was 1,1-Diethoxyethylmethallylether (11,5 g, 90 %) ergab. Es wurde eine Ozonolyse einer eisgekühlten (-30°C) Lösung dieses Ether (6,00 g) in EtOAc (80 ml) durchgeführt, bis kein Ausgangsmaterial durch TLC (1 Stunde) mehr nachweisbar war. Zu dieser Zeit wurde die Reaktion mit Sauerstoff gereinigt, mit  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (150 mg) gereinigt und unter einer Wasserstoffatmosphäre über Nacht gerührt. Der Katalysator wurde abgefiltert, und das Filtrat wurde durch Drehverdampfung konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Silica, 20 % EtOAc/Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung (4,53 g, 82 %) zu ergeben.

## Beispiel 9-B

**[0104]** Gemäß Verfahren A ([Fig. 6](#)) wurde Harz (XIII-A) (230,2 mg) mit EtMgBr (1,25 ml), gefolgt durch (1,1-Diethoxyethoxy)aceton (Beispiel 8-A) (1,2 ml) behandelt. Nach dem Aufarbeiten und der Spaltung von dem Harz wurde ein Teil der Rohextraktionsproduktmischung (10,5 mg) in Methylenchlorid (20 ml) aufgenommen und mit BF<sub>3</sub> Etherat (20 µl) behandelt. Nach Rühren für 2,5 Stunden wurde die Lösung mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> und Salzlösung vor dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> gewaschen. Nach Filtration und Lösungsmittelfernung wurde der resultierende Rückstand durch präparative HPLC (Zorbax RX-8, 4 × 25 cm, 65 McCN/Wasser w/0,1 % Trifluoressigsäure) gereinigt, um Verbindung II-7a (2,34 mg) und Verbindung II-7b (1,34 mg) zu ergeben. Verbindung (II-7a) besaß die folgenden Eigenschaften: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,35 – 9,20 (m, 1H), 7,87 (d, J = 7,6, 1H), 7,62 (d, J = 7,0, 1H), 7,60 – 7,45 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 7,7, 7,5, 1H), 7,40 (d, J = 8,1, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 5,20 – 4,85 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,67 (d, J = 12,7, 1H), 3,52 (d, J = 11,8, 1H), 3,40 (d, J = 12,7, 1H), 3,38 (d, J = 11,8, 1H), 1,91 (s, 3H); MS m/z (M+H) berechnet 409, beobachtet 409. Verbindung II-7b besaß die folgenden Eigenschaften: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,58 – 9,22 (m, 1H), 7,82 (d, J = 7,4, 1H), 7,60 – 7,40 (m, 3H), 7,37 – 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, J = 8,1, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,10 – 4,80 (m, 1H), 4,59 (d, J = 13,5, 1H), 4,38 (dd, J = 13,5, 5,3, 1H), 4,21 (d, J = 13,1, 1H), 3,82 (d, J = 13,2, 1H), 1,13 (s, 3H); MS m/z (M+H) berechnet 409, beobachtet 409.

## Beispiel 10

Herstellung von Verbindung II-5 ([Fig. 8](#))

**[0105]** Zu einer Lösung von Verbindung II-1 (8,1 mg) in THF (2 ml) wurde NBS (4,6 mg) hinzugefügt, und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Zusätzliches NBS (4,5 mg) wurde hinzugefügt, und die Reaktion wurde für 2,5 Stunden gerührt. Unlösliches Material wurde abgefiltert, und das Filtrat wurde durch Drehverdampfung konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (C-18, 65 % McCN/Wasser w/0,1 % Trifluoressigsäure) gereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und in Methylenchlorid (3 × 20 ml) extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Lösungsmittelverdampfung wurde Verbindung II-5 (5,1 mg) als ein weißes Pulver erhalten, das die folgenden Eigenschaften besaß: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,22 (d, J = 7,4, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,7, 1H), 7,72 (d, J = 7,0, 1H), 7,63 (d, J = 7,8, 1H), 7,42 (dd, J = 7,5, 7,3, 1H), 7,35 (dd, J = 7,3, 7,2, 1H), 6,86 (d, J = 6,0, 1H), 5,63 – 5,58 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,54 (d, J = 3,1, 1H), 2,30 – 2,14 (m, 1H), 2,00 – 1,82 (m, 1H), 0,96 – 0,88 (m, 1H), 0,62 – 0,50 (m, 1H); MS m/z (M+H) berechnet 457/9 (1:1), beobachtet 457/9 (1:1).

## Beispiel 11

Herstellung von Zwischenprodukt XV ([Fig. 4](#))

**[0106]** Zu einer Lösung von VIII-A [A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>=H<sub>2</sub>, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>=O, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=H] (1,05 g) in DMF (25 ml) wurde Triethylamin (0,75 ml) und t-Butyldimethylsilylchlorid (TBS-Cl) (0,65 g) hinzugefügt. Nach Rühren für 3 Stunden wurde die Reaktion mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> gequenchet und in EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Lösungsmittelverdampfung wurde der resultierende Rückstand mit Ether titriert, um Verbindung XV (848 mg) zu erhalten. Die Waschungen wurden verdampft, was einen Rückstand zurückließ, der durch Säulenchromatographie (Silica, 1 % EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt wurde und ein zusätzliches Produkt ergab (502 mg, vereinigte Ausbeute von 94 %), das die folgenden spektralen Eigenschaften besaß: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,94 (s, 1H), 9,32 (d, J = 7,6, 1H), 8,03 (d, J = 7,7, 1H), 7,64 (d, J = 7,2, 1H), 7,58 (d, J = 8,1, 1H), 7,44 (dd, J = 7,7, 7,6, 1H), 7,39 (dd, J = 7,7, 7,6, 1H), 7,32 (d, J = 7,3, 1H), 7,25 (dd, J = 7,6, 7,3, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,46 (s, 6H); MS m/z (M+H) berechnet 425, beobachtet 425.

## Beispiel 12

Herstellung von Verbindung II-1 über Verfahren B ([Fig. 7](#))

**[0107]** Eine Lösung von Triton B in Pyridin (0,45 M) wurde durch Lösen einer 40 % Lösung von Triton B in Methanol (10 ml) in Pyridin (10 ml) hergestellt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck (20 mm Hg) auf ein Endvolumen von ~ 8 ml entfernt. Der Rückstand wurde mit Pyridin auf 50 ml verdünnt, gefiltert und unter Stickstoff gelagert. Eine Lösung von XV (20,3 mg) in Pyridin (2,0 ml) wurde mit Argon gespült und mit 300 µl Triton B (0,45 M in Pyridin) und Diethoxybutyraldehyd (50 µl) behandelt. Nach Rühren für 2 Stunden wurde die Reaktion in EtOAc extrahiert, mit 1H wässriger HCl, Salzlösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach

Filtration und Lösungsmittelverdampfung wurde das Addukt in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) aufgenommen und mit  $\text{BF}_3$  Etherat (10  $\mu\text{l}$ ) behandelt. Nach Rühren für 2,0 Stunden wurde die Lösung mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  und Salzlösung vor dem Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  gewaschen. Das Entfernen des Lösungsmittels durch Drehverdampfung ergab einen Rückstand, der durch präparative HPLC (Zorbax RX-8, 2,5  $\times$  25 cm, 65 %  $\text{McCN}$ /Wasser w/0,1 % Trifluoressigsäure) gereinigt wurde. Die geeigneten Fraktionen wurden mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert und in Methylenchlorid (3  $\times$  20 ml) extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Lösungsmittelverdampfung wurde II-1 (11,8 mg, 65 % Ausbeute) erhalten, dessen  $^1\text{H}$  NMR und MS Spektren und HPLC Verweildauer identisch waren zu dem Material, das durch Verfahren A, das in Beispiel 8-A beschrieben ist, hergestellt und isoliert wurde.

## Beispiel 13

Herstellung von Verbindung II-9 ([Fig. 8](#))

**[0108]** Zu einer Suspension der Bromverbindung II-5 (6,2 mg) in 1-Propanol (4,0 ml) wurde 3-Aminophenylborsäure (3,8 mg) hinzugefügt. Nach Rühren für 0,25 Stunden wurden nacheinander  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2,0 mg),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (4,8 mg),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,8 mg) und Wasser (2,0 ml) hinzugefügt. Die Mischung wurde unter Rückfluss für 0,75 Stunden erhitzt, abgekühlt, in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, und das Lösungsmittel wurde durch Drehverdampfung entfernt, um einen Rückstand zu ergeben, der durch präparative HPLC (Zorbax RX-8, 2,5  $\times$  25 cm, 50 %  $\text{McCN}$ /Wasser w/0,1 % Trifluoressigsäure) gereinigt wurde. Die geeigneten Fraktionen wurden mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert und in Methylenchlorid (3  $\times$  20 ml) extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Lösungsmittelverdampfung wurde die Verbindung II-9 (3,1 mg, 49 % Ausbeute) erhalten und besaß die folgenden spektralen Eigenschaften:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,22 (d, J = 7,5, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,00 – 7,25 (m, 8H), 7,12 (dd, J = 7,1, 7,0, 1H), 6,95 – 6,80 (m, 3H), 6,53 (d, J = 6,0, 1H), 5,63 – 5,58 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 1,95 – 1,90 (m, 1H), 0,98 – 0,88 (m, 1H), 0,65 – 0,57 (m, 1H); MS m/z (M+H) berechnet 470, beobachtet 470.

## Beispiel 14

Herstellung von Verbindung II-10 ([Fig. 9](#))

**[0109]** Zu einer Lösung von Verbindung II-1 (5,0 mg) in DMSO (1 ml) wurde NaCN (4,3 mg) hinzugefügt, und die Mischung wurde auf 145°C für 1 Stunde erwärmt. Die Mischung wurde abgekühlt, in EtOAc extrahiert und mit Wasser (3  $\times$  20 ml) und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und verdampft, um einen Rückstand zu ergeben, der durch präparative HPLC (Zorbax RX-8, 2,5  $\times$  25 cm, 55 %  $\text{McCN}$ /Wasser w/0,1 % Trifluoressigsäure) gereinigt wurde. Die geeigneten Fraktionen wurden mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert, in Methylenchlorid (3  $\times$  20 ml) extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Lösungsmittelverdampfung wurde Verbindung II-10 (2,7 mg, 50 % Ausbeute) erhalten und besaß die folgenden spektralen Eigenschaften:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,4 (s, 1H), 8,86 (d, J = 7,9, 1H), 8,79 (d, J = 7,6, 1H), 7,90 (d, J = 8,3, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 7,6, 7,4, 3H), 7,40 (dd, J = 7,4, 7,3, 1H), 7,35 (dd, J = 7,5, 7,4, 1H), 6,86 (d, J = 6,0, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,40 – 5,30 (m, 1H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,10 – 0,98 (m, 1H), 0,82 – 0,77 (m, 1H).

## Beispiel 15

Herstellung von Verbindung II-11 (Verfahren A, [Fig. 6](#))

**[0110]** Gemäß dem Verfahren A wurde Harz (XIIIa) (150,2 mg) mit  $\text{EtMgBr}$  (1,0 ml), gefolgt von Ethyl 2,5-Dioxopentanoat [Schmidt, U., Reidl, B. Synthesis, 1993, 809] (1,5 ml) reagiert. Nach Aufarbeitung und Spaltung von dem Harz wurde die Rohreaktionsproduktmischung in Methylenchlorid (20 ml) aufgenommen und mit  $\text{BF}_3$  Etherat (20  $\mu\text{l}$ ) behandelt. Nach Rühren für 2,5 Stunden wurde die Lösung mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  und Salzlösung vor dem Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  gewaschen. Nach Filtration und Lösungsmittelentfernung wurde der resultierende Rückstand durch präparative HPLC (Zorbax RX-8, 4  $\times$  25 cm, 55 % – 75 % Gradient  $\text{McCN}$ /Wasser w/0,1 % Trifluoressigsäure) gereinigt, um die Verbindung II-11 (6,4 mg) zu ergeben, welche die folgenden Eigenschaften besaß:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,36 (d, J = 7,7, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,7, 1H), 7,83 (d, J = 8,3, 1H), 7,58 – 7,15 (m, 5H), 6,97 (d, J = 5,9, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,48 (q, J = 7,1, 2H), 2,42-1,91 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, J = 7,1), 1,25 – 0,63 (m, 2H).

## Beispiel 16

## Herstellung von Verbindung II-12

**[0111]** Eine Lösung von Verbindung II-11 (3,4 mg) in THF (2 ml) wurde mit einer 2 M Lösung von  $\text{LiBH}_4$  (1,0 ml in THF) behandelt, und die Reaktion wurde für 1,5 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Hinzufügen von 1H wässriger HCl (4 ml) gequenchet. Nach Rühren für 20 Minuten wurde 10 % wässrige NaOH (15 ml) hinzugefügt, und die Mischung wurde in Methylenchlorid ( $3 \times 10$  ml) extrahiert. Nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  wurde die Mischung filtriert und Lösungsmittel wurde verdampft, um die Verbindung II-12 (0,32 mg) zu ergeben, welche die folgenden Eigenschaften besaß:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,35 (d,  $J = 7,7$ , 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 (d,  $J = 7,7$ , 1H), 7,83 (d,  $J = 8,2$ , 1H), 7,75 (d,  $J = 8,2$ , 1H), 7,50 – 7,25 (m, 4H), 6,84 (d,  $J = 7,7$ , 1H), 6,11 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,50 – 4,40 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 2,42 – 1,91 (m, 2H), 1,25 – 0,63 (m, 2H); MS m/z (M+H) berechnet 409, beobachtet 409.

## Beispiel 17

## Herstellung von Verbindung II-13

**[0112]** Im Anschluss an das Verfahren in Beispiel 11 wurde eine Lösung von ungefähr 95-5 Mischungen von VIII-C [ $\text{A}^1, \text{A}^2 = \text{H}_2$ ,  $\text{B}^1, \text{B}^2 = \text{O}$ ,  $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{OMe}$ ] und VIII-D [ $\text{A}^1, \text{A}^2 = \text{H}_2$ ,  $\text{B}^1, \text{B}^2 = \text{O}$ ,  $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{OMe}$ ] (1,25 g) in DMF (45 ml) mit Triethylamin (0,85 ml) und t-Butyldimethylsilylchlorid (0,65 g) silyliert, um VIII-B-TDBMS (1,41 g) zu ergeben, welche die folgenden spektralen Eigenschaften besaß:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,91 (s, 1H), 9,18 (d,  $J = 8,6$ , 1H), 7,99 (d,  $J = 7,8$ , 1H), 7,56 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 7,42 (dd,  $J = 7,7$ , 7,6, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 6,95 (dd,  $J = 7,6$ , 2,5, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,45 (s, 6H). Ebenfalls durch Säulenchromatographie wurde VIII-D-TBDMS (65 mg) isoliert, das die folgenden spektralen Eigenschaften besaß:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,92 (s, 1H), 9,01 (d,  $J = 1,8$ , 1H), 8,02 (d,  $J = 7,9$ , 1H), 7,58 (d,  $J = 8,1$ , 1H), 7,53 (d,  $J = 8,3$ , 1H), 7,44 (dd,  $J = 7,2$ , 7,1, 1H), 7,25 (dd,  $J = 7,2$ , 7,1, 1H), 6,91 (dd,  $J = 8,1$ , 2,7, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,46 (s, 6H).

## Lösungsphasensynthese von Verbindung II-13

**[0113]** Im Anschluss an das Verfahren in Beispiel 12 wurde eine Lösung aus VIII-D-TBDMS (10,3 mg) in Pyridin (2,0 ml) mit Argon gespült und mit 350  $\mu\text{l}$  Triton B (0,45 M in Pyridin) und Diethoxybutyraldehyd (50  $\mu\text{l}$ ) (das gemäß dem Literaturverfahren von Paquette, L. A., Backhaus, D., Braum, R., Underiner, T. L. und Fuchs, K. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9662-71 hergestellt wurde, dessen Offenbarung hier durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit eingeschlossen ist) behandelt. Nach Rühren für 2 Stunden wurde die Reaktion in EtOAc extrahiert, mit 10 % wässrigem  $\text{CuSO}_4$  ( $3 \times 50$  ml), Salzlösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Lösungsmittelverdampfung wurde der Rückstand durch Silicagel (30 EtOAc/Hexan) eluiert, und die UV aktive Fraktion wurde konzentriert, in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) aufgenommen und mit  $\text{BF}_3$  Etherat (10  $\mu\text{l}$ ) behandelt. Nach Rühren für 2,0 Stunden wurde die Lösung mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  und Salzlösung vor dem Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  gewaschen. Das Entfernen des Lösungsmittels durch Drehverdampfung ergab einen Rückstand, der mit Ether titriert wurde, um die reine Verbindung II-13 (4,6 mg) zu ergeben, welche die folgenden spektralen Eigenschaften besaß:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,92 (d,  $J = 2,3$ , 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97 (d,  $J = 7,7$ , 1H), 7,86 (d,  $J = 8,3$ , 1H), 7,59 (d,  $J = 8,2$ , 1H), 7,47 (dd,  $J = 7,7$ , 7,6, 1H), 7,28 (dd,  $J = 7,5$ , 7,4, 1H), 6,89 (dd,  $J = 8,3$ , 2,4, 1H), 6,82 (d,  $J = 6,0$ ), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,53 (d,  $J = 3,5$ , 1H), 3,85 (s, 3H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,10 – 1,90 (m, 1H), 1,10 – 0,90 (m, 1H), 0,73 – 0,66 (m, 1H); MS m/z berechnet 409, beobachtet 409.

## Beispiel 18

## Synthese von Verbindung II-14a und Verbindung II-14b

**[0114]** Synthese von VIII-A-TBDPS. Zu einer Lösung von VIII-A (6,2 g) in DMF (150 ml) wurde TEA (9,7 ml), t-Butylchloridiphenylsilan (tBDPS-Cl, 10,5 ml) und eine katalytische Menge von Dimethylaminopyridin hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 50°C für 15 Stunden erhitzt. Zusätzliches Triethylamin (5,0 ml) und tBDPS-Cl (5,0 ml) wurden hinzugefügt, und die Mischung wurde bei 50°C für weitere 20 Stunden gehalten. Die Reaktion wurde mit  $\text{NaHCO}_3$  gequenchet und in EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser ( $2 \times 100$  ml) und Salzlösung vor dem Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  gewaschen. Nach Filtration und Lösungsmittelverdampfung wurde der resultierende Rückstand mit 1:1 Ether:Hexan titriert, um das Produkt (9,1 g, 83 %) VIII-A-TBDPS zu ergeben, das die folgenden spektralen Eigenschaften besaß:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,95 (s, 1H), 9,21 (d,  $J =$

1,8, 1H), 7,80 – 7,20 (m, 16H), 7,13 (dd, J = 8,1, 2,7, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 1,25 (s, 9H); MS m/z (M+H) berechnet 549, beobachtet 549.

#### Lösungsphasensynthese von II-17

**[0115]** Eine Lösung von VIIIA-TBDPS (102,5 mg) in Pyridin (4,0 ml) wurde mit Argon gespült und mit 1,0 ml Triton B (0,45 M in Pyridin) und Diethoxybutyraldehyd (140 µl) [die gemäß dem Literaturverfahren von Paquette, L. A., Backhaus, D., Braum, R., Underiner, T. L. und Fuchs, K. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9662-71 hergestellt wurde] behandelt. Nach Rühren für 2 Stunden wurde die Reaktion in EtOAc extrahiert, mit 10 % wässriger CuSO<sub>4</sub> (3 × 50 ml), Salzlösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Lösungsmittelverdampfung wurde der Rückstand durch Silicagel (30 % EtOAc/Hexan) eluiert, und die UV aktive Fraktion wurde konzentriert, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) aufgenommen und mit BF<sub>3</sub> Etherat (10 µl) behandelt. Nach Rühren für 0,5 Stunden wurde die Lösung mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub> und Salzlösung vor dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> gewaschen. Das Entfernen des Lösungsmittels durch Drehverdampfung ergab einen Rückstand, der durch Säulenchromatographie (Silicagel, 25 % EtOAc/Hexan) gereinigt wurde, um das Produkt (75,5 mg) zu ergeben, das die folgenden spektralen Eigenschaften besaß: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (d, J = 7,2, 1H), 7,86 (d, J = 8,2, 1H), 7,73 (d, J = 6,9, 1H), 7,70 – 7,24 (m, 15H), 6,88 (d, J = 5,9, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,55 (d, J = 3,3, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,10 – 1,90 (m, 1H), 1,10 – 0,90 (m, 1H), 0,73 – 0,66 (m, 1H); MS m/z (M+Na) berechnet 639, beobachtet 639.

**[0116]** Trennung der Enantiomere von TBDPS geschützter II-1a durch chirale HPLC und Herstellung von Verbindungen II-14a und II-14b.

**[0117]** Die TBDPS geschützte II-1a wurde in minimalen Mengen von (1:4, v/v) CHCl<sub>3</sub>/EtOH gelöst, und 500 µl Portionen wurden in eine CHIRACEL OD Säule (1 cm ID × 25 cm) injiziert, und 100 % Ethanol (1,5 ml/min) wurde als ein Elutionsmittel verwendet. Fraktionen aus jedem Lauf, die Enantiomer A (24,0 – 27,0 min) und Enantiomer B (36,0 – 39,0 min) entsprachen, wurden gesammelt und getrennt konzentriert. Die einzelnen Enantiomere von TBDPS geschützter II-1a wurden in THF (12 ml) aufgenommen und zu einer 0,1 M wässrigen Lösung aus KF (4,6 ml), die mit HF (0,125 ml einer 0,1 M wässrigen Lösung) gepuffert war, hinzugefügt. Jede Lösung wurde für 40 Stunden gerührt. Die Lösung wurde in DCM aufgenommen und mit wässriger NaHCO<sub>3</sub> gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit DCM (3 × 100 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden sofort durch einen Stopfen aus MgSO<sub>4</sub> passagiert und verdampft, um einen Rückstand zu ergeben, der mit 1:1 Ether:Hexan titriert und durch präparative HPLC, wie in Beispiel 8-A beschrieben, gereinigt wurde. Die HPLC Verweilzeiten und die MS spektralen Daten jedes Enantiomers entsprachen der authentischen II-1a. Verbindung II-14a (2,84 mg) wurde in 97 % ee erhalten, und Verbindung II-14b (3,52 mg) wurde in 90 % ee erhalten, wie durch chirale HPLC bestimmt wurde. Die chirale Reinheit jedes einzelnen Enantiomers wurde unter Verwendung einer CHIRCEL OD Säule (0,46 cm ID × 5 cm) unter Verwendung von 1:1 Methanol/Ethanol als ein Elutionsmittel (0,25 ml/min) bestimmt. R<sub>t</sub> = für II-14a: 14,0 min und R<sub>t</sub> = für II-14b: 20,5 min.

#### Beispiel 19

##### Synthese von Verbindung II-15

**[0118]** Zu einer Suspension von VIII-A (1 g, 3,2 mmol) in THF (40 ml) wurde NBS (632 mg, 3,5 mol) hinzugefügt, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der resultierende gelb orangefarbene Feststoff wurde in Methanol (50 ml) resuspendiert. Der Schlamm wurde filtriert, und der Feststoff wurde mit mehr Methanol gewaschen. Nach dem Trocknen wurde die Bromverbindung (R<sup>3</sup> = Br) (1,09 g, 2,0 mmol, 88 % Ausbeute) als ein blassgelber Feststoff gewonnen: (MS: m/z (M+H) 389, 391).

**[0119]** Zu einer Lösung des oben beschriebenen Bromids (1,09 g, 2,8 mmol) in Benzen (60 ml) und N-Methylpyrrolidinon (6 ml) wurde 4,4'-Dimethoxybenzhydrol (818 mg, 3,4 mmol) und p-Toluolsulfonsäure (532 mg, 2,8 mmol) hinzugefügt, und die Mischung wurde unter Rückfluss erhitzt. Nach 24 Stunden wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit NaHCO<sub>3</sub> (2x), H<sub>2</sub>O (2x) und Salzlösung (2x) gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt. Das Rohmaterial wurde über Säulenchromatographie (10 % EtOAc-Hexan) gereinigt, um das gewünschte DMB geschützte 3-Bromindolderivat (1,5 g, 2,4 mmol, 87 % Ausbeute) als einen orangefarbenen Feststoff zu ergeben: (MS m/z (M+H) 615, 617).

**[0120]** Ein 250 ml verschließbares Gefäß wurde mit der DMB geschützten 3-Bromverbindung (1,5 g, 2,4

mmol), bis(Triphenylphosphinyl)palladiumdichlorid (100 mg, 0,14 mmol), wasserfreiem Natriumacetat (3,9 g, 4,8 mmol) und Methoxyethanol (50 ml) beladen. Das Gefäß wurde abwechselnd evakuiert und mit CO befüllt, wobei es unter einer Atmosphäre von CO belassen wurde. Es wurde anschließend in ein Ölbad bei 150°C abgeköhlt. Nach 4 Stunden wurde das Gefäß auf Raumtemperatur abgeköhlt und erneut mit CO beladen. Dies wurde nochmals wiederholt, wobei die Reaktion insgesamt für 10 Stunden abliefe. Die Reaktion wurde mit Ethylacetat (250 ml) verdünnt, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und in vacuo getrocknet. Der Rückstand wurde mit Methanol tritriert, um die 3-Carboxyverbindung (1,29 g, 2,02 mmol, 84 % Ausbeute) als einen gelben Feststoff zu ergeben: MS m/z (M+H) 639.

**[0121]** Zu einer Lösung des oben genannten Esters (1,2 g, 1,9 mmol) in Methylenchlorid (20 ml) wurde Thioanisol (1 ml) gefolgt von TFA (4 ml) hinzugefügt. Nach Röhren für 1 Stunde bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung bis zur Trockenheit verdampft, und der Rückstand wurde in Diethylether suspendiert. Die Suspension wurde filtriert, und der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen, bis das Filtrat farblos war. Der Feststoff wurde in vacuo getrocknet, um den Ester (636 mg, 1,54 mmol) als einen schwach weißen Feststoff zu ergeben: MS m/z (M+H) 413.

**[0122]** Der oben genannte Ester (500 mg, 1,2 mmol) wurde in Methylenchlorid (15 ml) suspendiert, und eine Lösung aus Diisobutylaluminiumhydrid in Methylenchlorid (5,5 ml, 5,5 mmol, 1,0 M) wurde hinzugefügt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit Methanol gequenscht. Das Lösungsmittel wurde durch Drehverdampfung entfernt, und Wasser wurde zu dem Rückstand hinzugefügt. Der Schlamm wurde filtriert und der Feststoff in vacuo getrocknet. Das gewünschte Produkt [A<sub>1</sub>,A<sub>2</sub>=O, B<sub>1</sub>,B<sub>2</sub>=H<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>=3-CH<sub>2</sub>OH, R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=H, Q=NH] (367 mg, 1,08 mmol) wurde als ein blassgelber Feststoff erhalten: MS m/z (M+H) 341 m/e.

**[0123]** Der oben genannte Alkohol (360 mg, 0,9 mmol) [A<sub>1</sub>,A<sub>2</sub>=O, B<sub>1</sub>,B<sub>2</sub>=H<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>=3-CH<sub>2</sub>OH, R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=H, Q=NH] wurde in ein verschließbares Gefäß mit Ethanol (15 ml) gegeben. Zu dieser Suspension wurde Trifluoressigsäureanhydrid (254 ml, 1,8 mmol) hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei 70°C für 15 Stunden erhitzt. Das Gefäß wurde abgeköhlt, und das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt. Der resultierende Feststoff wurde mit Methanol tritriert, filtriert und getrocknet, um den gewünschten Ether (239 mg, 0,65 mmol, 72 % Ausbeute) als einen orangefarbenen Feststoff zu ergeben: MS m/z (M+H) 369.

**[0124]** Im Anschluss an das Verfahren in Beispiel 11 wurde der oben genannte Ether (100 mg, 0,27 mmol) in DMF (5 ml) mit Triethylamin (0,75 ml, 0,54 mmol) und t-Butyldimethylsilylchlorid (81,0 mg, 0,54 mmol) silyliert. Nach wässriger Aufarbeitung und Lösungsverdampfung wurde der Feststoff mit Ether:Hexan (1:1) tritriert, um das Produkt (114,6 mg, 0,24 mmol, 88 %) als einen orangefarbenen Feststoff zu ergeben: MS m/z (M+H) 483.

**[0125]** Im Anschluss an das Verfahren in Beispiel 12 wurde eine Lösung des oben genannten Ethers (23,0 mg, 0,048 mmol) in Pyridin (4,0 ml) mit Argon gespült und mit 200 µl Triton B (0,45 M in Pyridin) und 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-propionaldehyd (50 µl) behandelt. Khanna, I. K.; Weiter, R. M.; Yu, Y.; Collins, P. W.; Miyashiro, J. M.; et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1619-33 ist hier durch Bezugnahme in seiner Gesamtheit eingeschlossen. Nach 0,5 Stunden wurde zusätzliches Triton B (200 µl 0,45 M in Pyridin) hinzugefügt. Dies wurde zwei weitere Male wiederholt. Schließlich wurde die Reaktion in EtOAc extrahiert, mit 10 % wässriger CuSO<sub>4</sub> (3 × 50 ml), Salzlösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Lösungsmittelverdampfung wurde der Rückstand durch Silicagel (30 % EtOAc/Hexan) eluiert, und die UV aktive Fraktion wurde konzentriert, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) aufgenommen und mit einer katalytischen Menge von Pyridiniumtosylat (1 mg) behandelt. Die Mischung wurde unter Rückfluss für 48 Stunden erhitzt, anschließend wurde das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Der resultierende Rückstand wurde in THF (8,0 ml) aufgenommen und zu einer 0,1 M wässrigen Lösung von KF (2,9 ml), die mit HF (0,09 ml in einer 0,1 M wässrigen Lösung) gepuffert war, hinzugefügt. Nach Röhren für 20 Stunden wurde die Lösung in DCM extrahiert und mit wässriger NaHCO<sub>3</sub> gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit DCM (3 × 100 ml) gewaschen, und die vereinigten organischen Schichten wurden sofort durch einen Stopfen aus MgSO<sub>4</sub> passagiert und verdampft, was einen Rückstand ergab, der mit 1:1 Ether:Hexan tritriert und durch präparative HPLC, wie in Beispiel 8-A beschrieben, gereinigt wurde. Dies ergab das gewünschte Produkt II-15 (1,26 mg, 6,0 %), das die folgenden spektralen Eigenschaften besaß: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,41 (d, J = 2,3, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 – 7,25 (m, 5H), 6,33 (d, J = 6,0, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,50 (q, J = 6,8, 2H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,10 – 1,90 (m, 1H), 1,25 (t, J = 6,8, 3H), 1,10 – 0,90 (m, 1H), 0,73 – 0,66 (m, 1H); MS m/z (M+H) berechnet 437, beobachtet 437.

## Beispiel 20

## Synthese von Verbindung II-1b

**[0126]** Herstellung von XIV (DMB-VIIIA). Eine dreihalsige Rundbodenflasche, die mit einem Überkopf mechanischen Rührer und einem Dean-Stark Sammelgefäß ausgestattet war, wurde nacheinander mit DMB-OH (2,44 g, 10 mmol), 1-Methyl-2-pyrrolidinon (30 ml), Benzen (270 ml), VIII-A (3,10 g, 10 mmol) und p-Toluolsulfonsäure (1,90 g, 10 mmol) beladen. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluss erhitzt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktionsmischung homogen, und das Erhitzen wurde für weitere 2 Stunden fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit EtOAc (200 ml) verdünnt, mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub> Lösung (4 × 100 ml), Wasser (4 × 100 ml) gewaschen, und die organische Schicht wurde über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wurde mit EtOAc/Hexan tritriert, und der resultierende Feststoff wurde filtriert und unter Hochvakuum getrocknet, um XIV (Fig. 4) zu ergeben [A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>=H<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>=O, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=H, Q=NH, R'=R''=H], (5,2 g, 98 %), welche die folgenden spektralen Eigenschaften besaß: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>) δ 9,54 (d, J = 7,82, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8, 1H), 7,60 – 6,70 (m, 15H), 4,71 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,78 (s, 6H); MS m/z (M+H) berechnet 537, beobachtet 537.

**[0127]** Zu einer Lösung von XIV (Fig. 4) (102,5 mg) in THF (6,0 ml) wurde eine THF Lösung von EtMgBr (0,8 ml einer 1,0 M) hinzugefügt, und die Mischung wurde für 1 Stunde gerührt. 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-propionaldehyd (300 µl) [das gemäß dem Literaturverfahren von Khanna, I. K.; Weiter, R. M.; Yu. Y.; Collins, P. W.; Miyashiro, J. M.; et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1619-33 hergestellt wurde], wurde hinzugefügt, und die Mischung wurde für 3 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit wässrigem NH<sub>4</sub>Cl gequench und in EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub> und Salzlösung vor dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> gewaschen. Entfernen des Lösungsmittels durch Drehverdampfung ergab einen Rückstand, der durch Säulenchromatographie (Silicagel, 40 EtOAc/Hexan) gereinigt wurde, um zwei Fraktionen entsprechend den zwei diastereomeren Addukten zu ergeben: MS m/z (M+H) 709. Die polarere Fraktion (25 mg) wurde in Dichlormethan (10 ml) aufgenommen und mit BF<sub>3</sub> Etherat (10 µl) behandelt.

**[0128]** Nach Rühren für 1,5 Stunden wurde die Lösung mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub> Lösung und Salzlösung gewaschen, und die organische Schicht wurde über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde durch präparative HPLC, wie in Beispiel 8-A beschrieben, gereinigt, um das Produkt (1,75 mg) zu ergeben, das die folgenden spektralen Eigenschaften besaß: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (d, J = 7,46, 1H), 8,56 (d, J = 7,3, 1H), 7,97 (d, J = 7,7, 1H), 7,69 (d, J = 8,2, 1H), 7,57 (d, J = 7,3, 1H), 7,52 – 7,20 (m, 4H), 6,57 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,67 (s, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,10 – 1,90 (m, 1H), 1,10 – 0,90 (m, 1H), 0,73 – 0,66 (m, 1H); MS m/z (M+H) berechnet 379, beobachtet 379.

## Beispiel 21

## Synthese von Verbindungen II-16a und II-16b

**[0129]** Eine Lösung von VIIIA-TBDPS (siehe Beispiel 18) (214 mg) in Pyridin (4,0 ml) wurde mit Argon gespült und mit 750 µl Triton B (0,45 M in Pyridin) und einer Lösung von 2,2-Diethoxyethoxyacetaldehyd (200 mg) [das gemäß dem Literaturverfahren von: Aparico, F. J. L.; Benitez, F. Z.; Gonzalez, F. S.; Carbohydr. Res. 1983, 297-302 hergestellt wurde, dessen Offenbarung hier durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit eingeschlossen ist], in Pyridin (2 ml) behandelt. Zusätzliches Triton B (250 µl) wurde nach 2 Stunden hinzugefügt. Nach Rühren für weitere 0,5 Stunden wurde die Reaktion in EtOAc extrahiert, mit 10 % wässrigem CuSO<sub>4</sub> (3 × 50 ml), Salzlösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Lösungsmittelverdampfung wurde der Rückstand durch Silicagel (35 % EtO-Ac/Hexan) eluiert, und die UV aktiven Fraktionen wurden konzentriert, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) aufgenommen und mit BF<sub>3</sub> Etherat (10 µl) behandelt. Nach Rühren für 0,5 Stunden wurde die Lösung mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub> und Salzlösung vor dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> gewaschen. Das Entfernen des Lösungsmittels durch Drehverdampfung ergab einen Rückstand, der durch Säulenchromatographie (Silicagel, 35 % EtOAc/Hexan) gereinigt wurde, was zwei Fraktionen entsprechend den zwei diastereomeren Addukten ergab: MS m/z (M+H) 725. Jedes Addukt wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) aufgenommen und mit BF<sub>3</sub> Etherat (10 µl) behandelt. Nach Rühren für 0,5 Stunden wurde das Lösungsmittel durch Drehverdampfung entfernt, und jeder Rückstand wurde in THF (15 ml) aufgenommen und zu einer 0,1 M wässrigen Lösung von KF (5,8 ml), die mit HF (0,20 ml einer 0,1 M wässrigen Lösung) gepuffert war, hinzugefügt. Jede Lösung wurde für 20 Stunden gerührt, in DCM extrahiert und mit wässriger NaHCO<sub>3</sub> gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit DCM (3 × 100 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden sofort durch einen Stopfen aus MgSO<sub>4</sub> passagiert und verdampft. Das resultierende Rückstandspaar wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) aufgenommen und mit BF<sub>3</sub> Etherat (10 µl) behandelt und für 48 Stunden gerührt.

[0130] Jede Reaktionsmischung wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$  und Salzlösung vor dem Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  gewaschen. Das Entfernen des Lösungsmittels durch Drehverdampfung ergab einen Rückstand, der durch präparative HPLC, wie in Beispiel 8-A beschrieben, gereinigt wurde. Ein Diastereomer, Verbindung II-16a (2,38 mg isoliert) besaß die folgenden spektralen Eigenschaften:  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  172,0, 142,6, 142,5, 142,1, 141,0, 139,8, 134,8, 130,6, 128,0, 127,2, 127,0, 126,6, 124,4, 124,2, 122,7, 121,7, 121,0, 116,8, 112,1, 80,0, 70,0, 69,1, 65,6, 54,1, 45,7;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,23 (d,  $J = 7,7$ , 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 7,7$ , 1H), 7,77 (d,  $J = 8,3$ , 1H), 7,63 (d,  $J = 7,22$ , 1H), 7,48 – 7,30 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,80 – 3,60 (m, 2H), 3,30 – 3,00 (m, 2H) MS  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) berechnet 395, beobachtet 395.

[0131] Das andere Diastereomer, Verbindung II-16b (1,00 mg isoliert) besaß die folgenden spektralen Eigenschaften:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,21 (d,  $J = 7,7$ , 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 7,7$ , 1H), 7,77 – 7,30 (m, 6H), 5,95 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,55 – 4,30 (m, 2H), andere Signale wurden unter den Lösungsmittel Peaks verloren; MS  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) berechnet 395, beobachtet 395. Verbindungen der Formel II können weiterhin verstanden werden durch Bezugnahme auf Tabelle 9, die gewisse bevorzugte Ausführungsformen, die als Formel III bezeichnet sind, zeigt, wobei die chiralen Zentren (\*) angegeben sind. Werte für  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  sind H; Y ist O; und n ist 1.

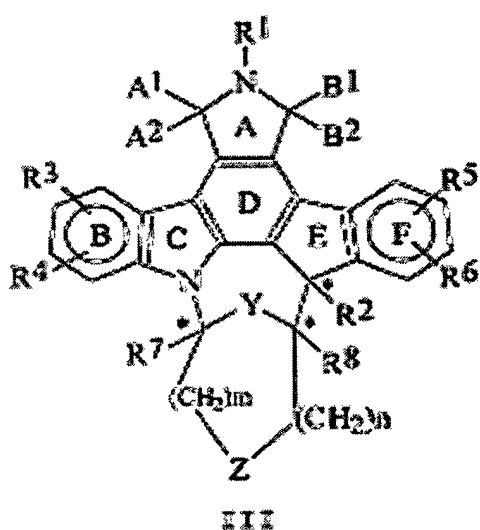


Tabelle 9

Verbd. Nr.	A <sub>1</sub> A <sub>2</sub>	B <sub>1</sub> B <sub>2</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>8</sub>	Z	m	R <sup>2</sup> R <sup>7</sup> /R <sup>8</sup>
III-A1	H,H	O	H	H	H	H	Bindung	1	R S R
III-A2	H,H	O	H	H	H	H	Bindung	1	S S R
III-A3	H,H	O	H	H	H	H	Bindung	1	R R S
III-A4	H,H	O	H	H	H	H	Bindung	1	S R S
III-B1	H,H	O	Et	H	H	H	Bindung	1	R S R
III-B2	H,H	O	Et	H	H	H	Bindung	1	S S R
III-B3	H,H	O	Et	H	H	H	Bindung	1	R R S
III-B4	H,H	O	Et	H	H	H	Bindung	1	S R S

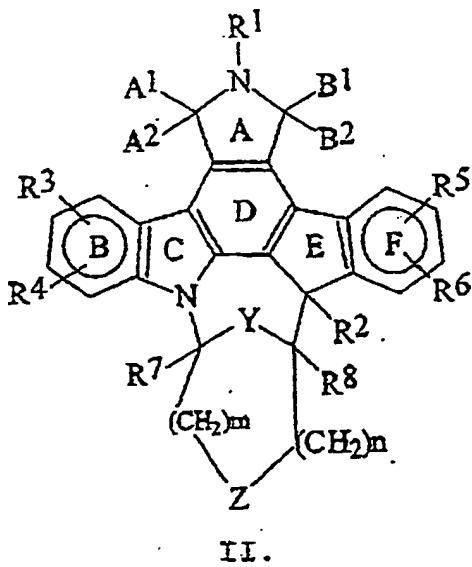
III-C1	H,H	O	H	H	H	Me	Bindung	1	R S R
III-C2	H,H	O	H	H	H	Me	Bindung	1	S S R
III-C3	H,H	O	H	H	H	Me	Bindung	1	R R S
III-C4	H,H	O	H	H	H	Me	Bindung	1	S R S
III-D1	H,H	O	H	H	H	Me	Bindung	2	R R S
III-D2	H,H	O	H	H	H	Me	Bindung	2	S R S
III-D3	H,H	O	H	H	H	Me	Bindung	2	R S R
III-D4	H,H	O	H	H	H	Me	Bindung	2	S S R
III-E1	H,H	O	H	3-Br	H	Me	Bindung	1	R S R
III-E2	H,H	O	H	3-Br	H	Me	Bindung	1	S S R
III-E3	H,H	O	H	3-Br	H	Me	Bindung	1	R R S
III-E4	H,H	O	H	3-Br	H	Me	Bindung	1	S R S
III-F1	H,H	O	H	H	10-OMe	H	Bindung	1	R S R
III-F2	H,H	O	H	H	10-OMe	H	Bindung	1	S S R
III-F3	H,H	O	H	H	10-OMe	H	Bindung	1	R R S
III-F4	H,H	O	H	H	10-OMe	H	Bindung	1	S R S
III-G1	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	S S S
III-G2	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	R S S
III-G3	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	R R R
III-G4	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	S R R
III-H1	O	H,H	H	H	H	H	Bindung	1	R S R
III-H2	O	H,H	H	H	H	H	Bindung	1	S S R
III-H3	O	H,H	H	H	H	H	Bindung	1	R R S
III-H4	O	H,H	H	H	H	H	Bindung	1	S R S
III-I1	H,H	O	H	3-(3'-NH <sub>2</sub> -Ph)	H	H	Bindung	1	R S R
III-I2	H,H	O	H	3-(3'-NH <sub>2</sub> -Ph)	H	H	Bindung	1	S S R
III-I3	H,H	O	H	3-(3'-NH <sub>2</sub> -Ph)	H	H	Bindung	1	R R S
III-I4	H,H	O	H	3-(3'-NH <sub>2</sub> -Ph)	H	H	Bindung	1	S R S
III-J1	O	O	O	H	H	H	Bindung	1	S S R
III-J2	O	O	O	H	H	H	Bindung	1	R S R

			H						
III-J3	O	O	O H	H	H	H	Bindung	1	R R S
III-J4	O	O	O H	H	H	H	Bindung	1	S R S
III-K1	H,H	O	H	H	H	CO <sub>2</sub> -Et	Bindung	1	R S R
III-K2	H,H	O	H	H	H	CO <sub>2</sub> -Et	Bindung	1	S S R
III-K3	H,H	O	H	H	H	CO <sub>2</sub> -Et	Bindung	1	R R S
III-K4	H,H	O	H	H	H	CO <sub>2</sub> -Et	Bindung	1	S R S
III-L1	H,H	O	H	H	H	CO <sub>2</sub> OH	Bindung	1	R S R
III-L2	H,H	O	H	H	H	CO <sub>2</sub> OH	Bindung	1	S S R
III-L3	H,H	O	H	H	H	CO <sub>2</sub> OH	Bindung	1	R R S
III-L4	H,H	O	H	H	H	CO <sub>2</sub> OH	Bindung	1	S R S
III-M1	H,H	O	H	H	9-OMe	H	Bindung	1	R S R
III-M2	H,H	O	H	H	9-OMe	H	Bindung	1	S S R
III-M3	H,H	O	H	H	9-OMe	H	Bindung	1	R R S
III-M4	H,H	O	H	H	9-OMe	H	Bindung	1	S R S
III-N1	H,H	O	H	H	H	H	Bindung	1	R S R
III-N2	H,H	O	H	H	H	H	Bindung	1	S S R
III-N3	H,H	O	H	H	H	H	Bindung	1	R R S
III-N4	H,H	O	H	H	H	H	Bindung	1	S R S
III-P1	H,H	O	H	3-CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> OEt	H	H	Bindung	1	R S R
III-P2	H,H	O	H	3-CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> OEt	H	H	Bindung	1	S S R
III-P3	H,H	O	H	3-CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> OEt	H	H	Bindung	1	R R S
III-P4	H,H	O	H	3-CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> OEt	H	H	Bindung	1	S R S
III-Q1	H,H	O	H	H	H	H	O	1	R S S
III-Q2	H,H	O	H	H	H	H	O	1	S S S
III-Q3	H,H	O	H	H	H	H	O	1	R R R
III-Q4	H,H	O	H	H	H	H	O	1	S R R

[0132] Der Fachmann wird begrüßen, dass zahlreiche Veränderungen und Modifikationen an den bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung gemacht werden können. Es ist beabsichtigt, dass alle diese Variationen innerhalb des Schutzbereichs der Erfindung fallen.

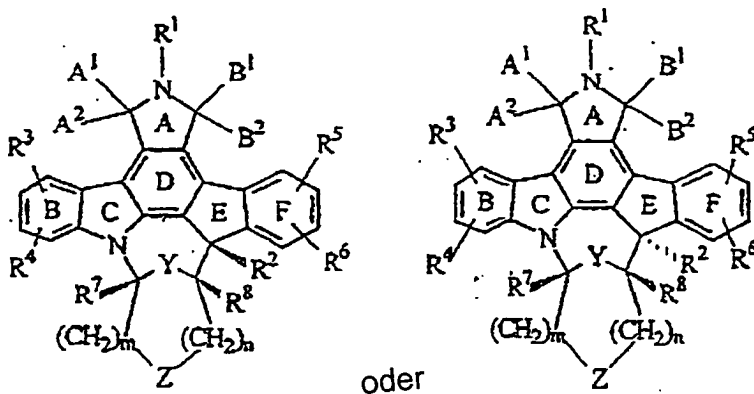
### Patentansprüche

1. Verbindung nach Formel II

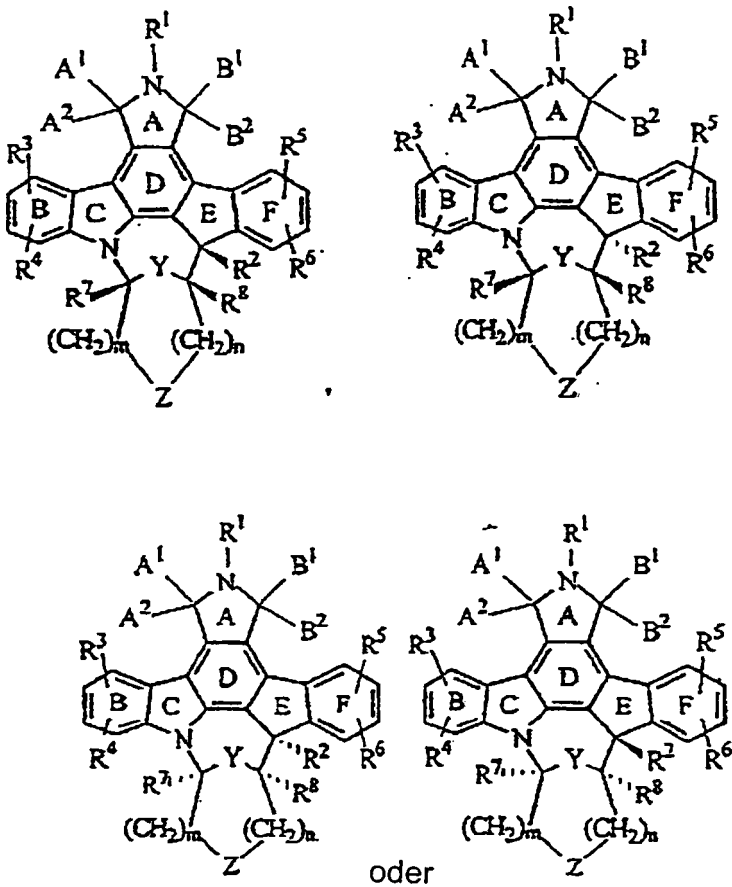


wobei  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  und  $R^7$  jeweils H sind, Y O ist, n 1 ist,  $A_1A_2$ , und  $B_1B_2$  unabhängig = O oder H, H sind,  $R^2$  H, OH oder geradkettiges, zyklisches oder verzweigtes  $C_1$  bis  $C_4$ -Alkyl ist,  $R^3$  H, Br,  $CH_2OCH_2OEt$  oder  $3'NH_2Ph$  oder geradkettiges, zyklisches oder verzweigtes  $C_1$  bis  $C_8$ -Alkyl ist,  $R^5$  H oder geradkettiges, zyklisches oder verzweigtes  $C_1$  bis  $C_8$ -Alkoxy ist und  $R^8$  H, Me,  $CH_2OH$ ,  $CO_2Et$  oder geradkettiges, zyklisches oder verzweigtes  $C_1$  bis  $C_8$ -Alkoxy ist, Z eine Bindung oder O ist und m 1 oder 2 ist.

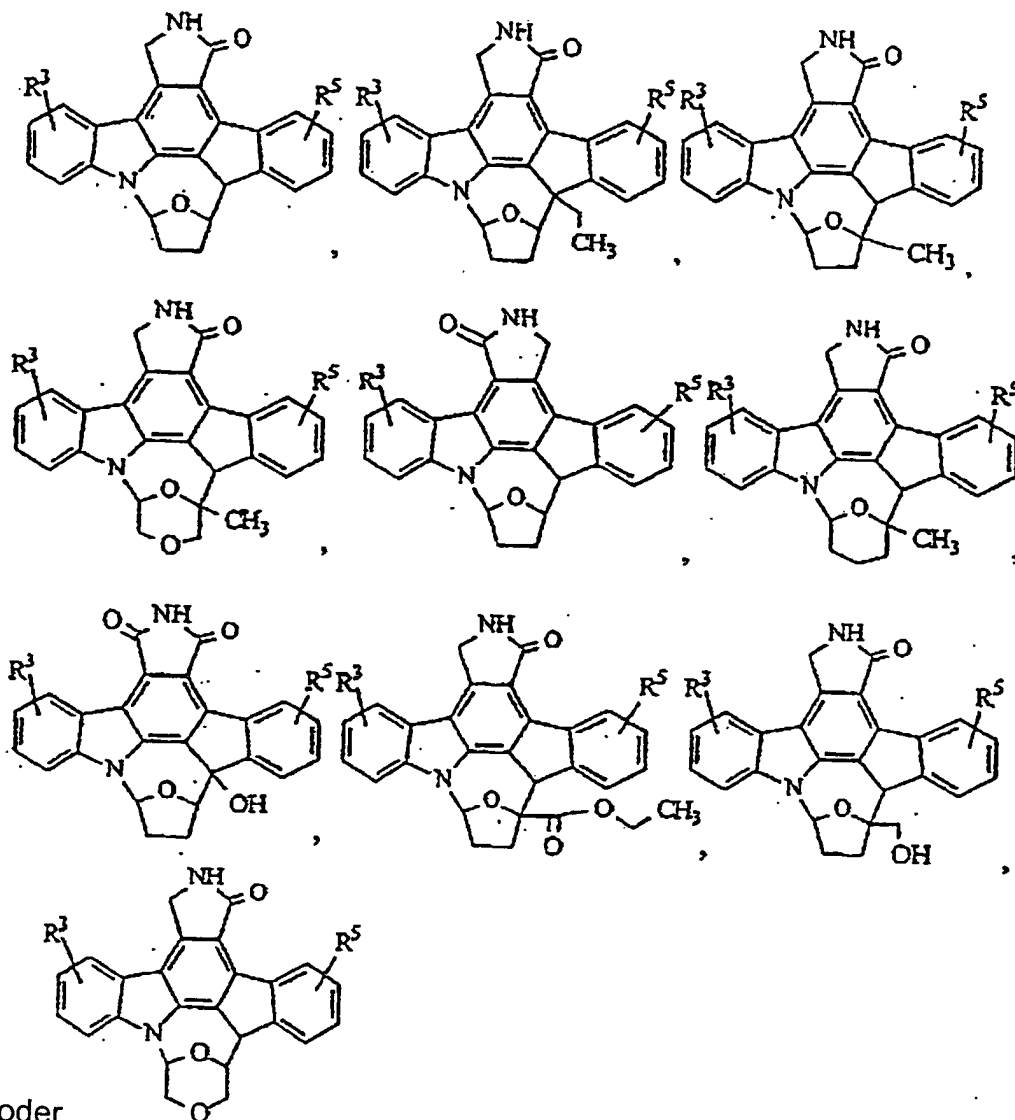
2. Verbindung nach Anspruch 1 mit Diastereomeren der Formel



3. Verbindung nach Anspruch 2 mit Enantiomeren der Formel

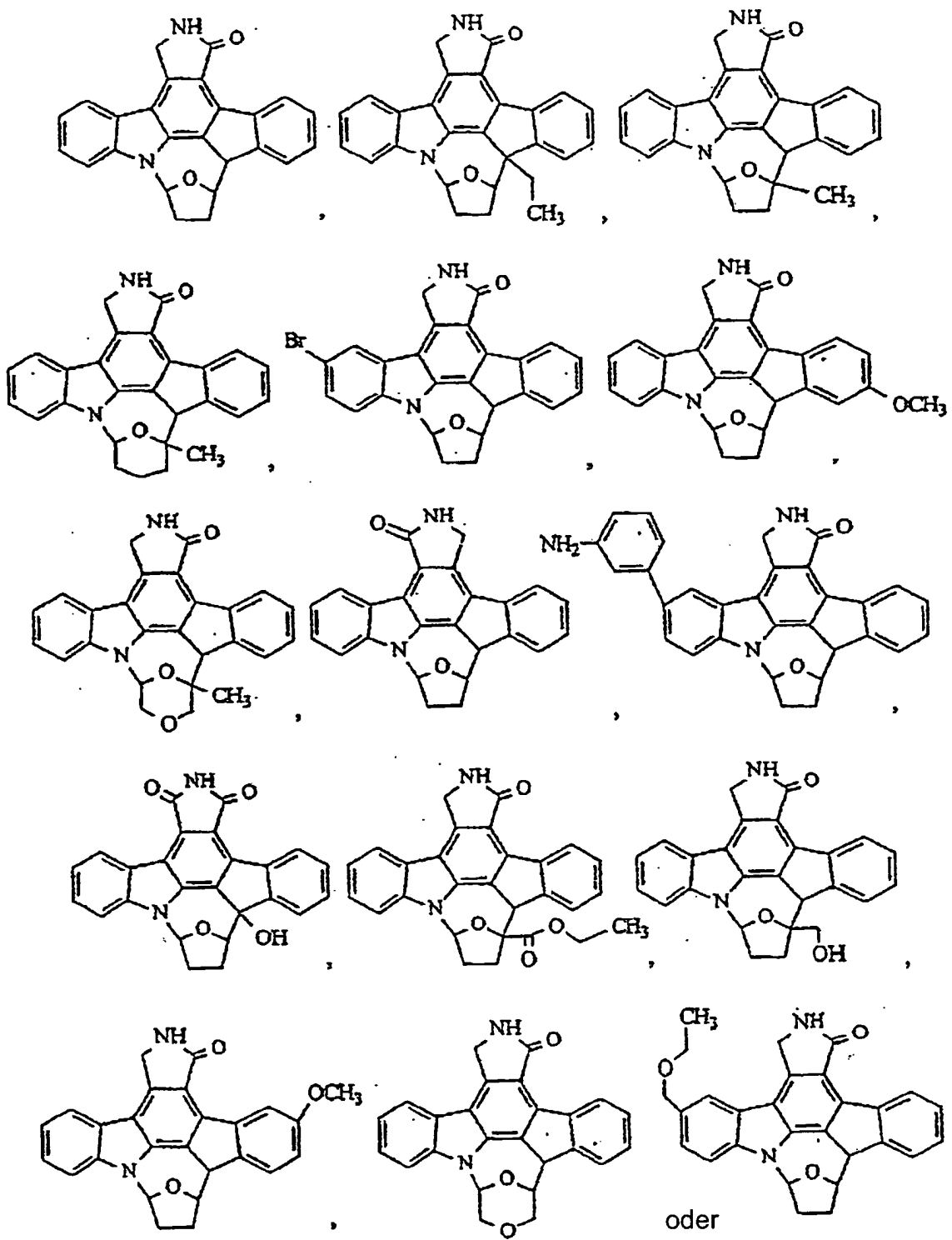


4. Verbindung nach Anspruch 1, welche die Formel



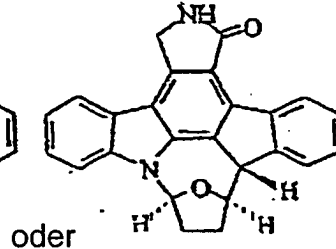
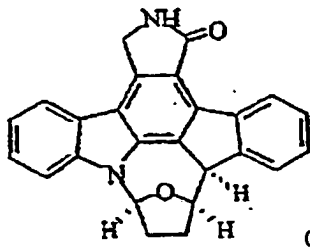
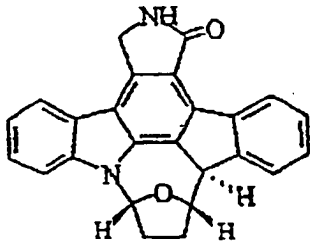
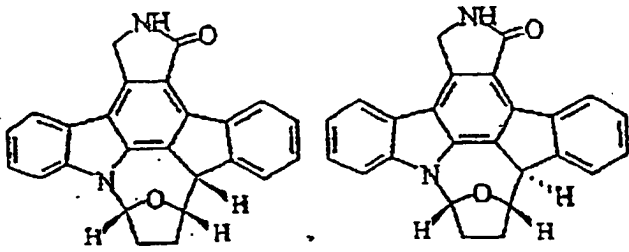
aufweist, wobei  $R^3$  H, Br,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OEt}$  oder  $3'\text{NH}_2\text{Ph}$  oder geradkettiges, zyklisches oder verzweigtes  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_8$ -Alkyl ist,  $R^5$  H oder geradkettiges, zyklisches oder verzweigtes  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_8$ -Alkoxy ist.

5. Verbindung nach Anspruch 4, welche die Formel



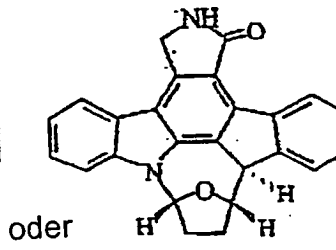
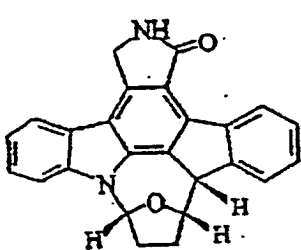
aufweist.

6. Verbindung nach Anspruch 5 mit Enantiomeren der Formel



oder

7. Verbindung nach Anspruch 5 mit Diastereomeren der Formel



oder

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfaßt.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine Verbindung nach Anspruch 5 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfaßt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln oder Verhindern von Prostatastörungen, welche eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfaßt.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei die Prostatastörung Prostatakrebs oder eine gutartige Prostatahyperplasie ist.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln oder Verhindern von angiogenen Störungen, welche eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfaßt.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12, wobei die angiogene Störung ein Krebs mit festen Tumoren, eine Endometriose, eine diabetische Retinopathie, Psoriasis, ein Hämangioblastom, okuläre Störungen oder eine Makuladegeneration ist.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln oder Verhindern von einer Neoplasie, rheumatoider Arthritis, pulmonarer Fibrose, Myelofibrose, abnormaler Wundheilung, Atherosklerose oder Restenose, welche eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfaßt.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Behandeln oder Verhindern von Alzheimer-Krankheit, amyotropher lateraler Sklerose, Parkinson-Krankheit, Schlaganfall, Ischämie, Huntington-Krankheit, AIDS-Demenz, Epilepsie, multipler Sklerose, peripherer Neuropathie oder Verletzungen des Gehirns oder des Rückenmarks, welche eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfaßt.

16. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in der Herstellung eines Medikaments zum Verhindern von trk-Kinaseaktivität.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei die trk-Kinase trk A ist.

18. Verwendung nach Anspruch 16, wobei die Verbindung nach Anspruch 1 für die Behandlung einer Entzündung ist.

19. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in der Herstellung eines Medikaments zum Behandeln oder Verhindern von Prostatastörungen.

20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei die Prostatastörung Prostatakrebs oder eine gutartige Prostatahyperplasie ist.

21. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in der Herstellung eines Medikaments zum Behandeln oder Verhindern von angiogenen Störungen.

22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die angiogene Störung ein Krebs mit festen Tumoren, eine Endometriose, eine diabetische Retinopathie, Psoriasis, ein Hämangioblastom, okuläre Störungen oder eine Makuladegeneration ist.

23. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in der Herstellung eines Medikaments zum Behandeln oder Verhindern von Störungen, bei denen PDGFR-Aktivität zu pathologischen Bedingungen beiträgt.

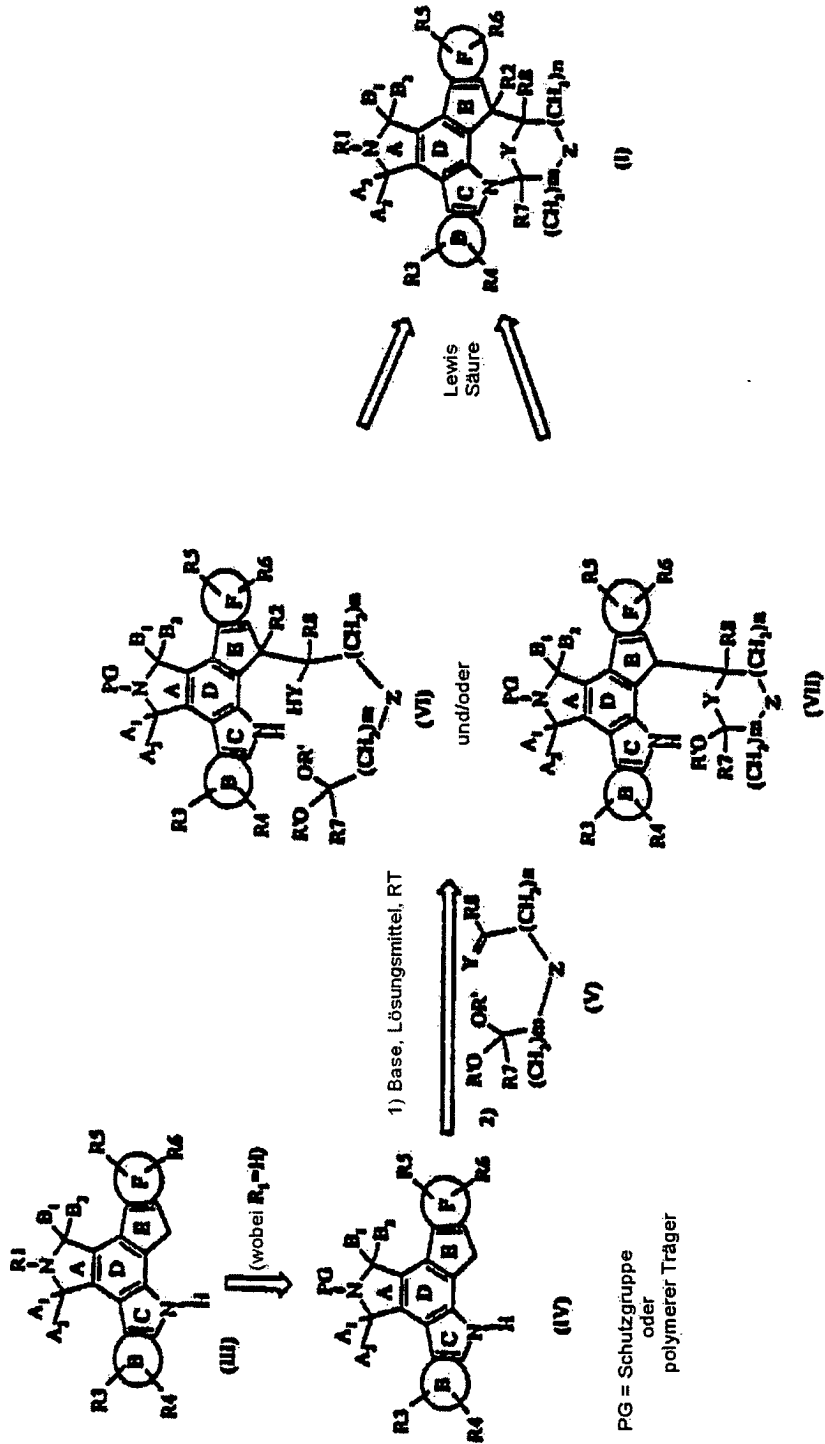
24. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in der Herstellung eines Medikaments zum Behandeln oder Verhindern einer Neoplasie, rheumatoider Arthritis, pulmonarer Fibrose, Myelofibrose, abnormaler Wundheilung, Atherosklerose oder Restenose.

25. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in der Herstellung eines Medikaments zum Behandeln oder Verhindern von Störungen, die durch die aberrante Aktivität von auf einen trophischen Faktor reagierenden Zellen charakterisiert sind.

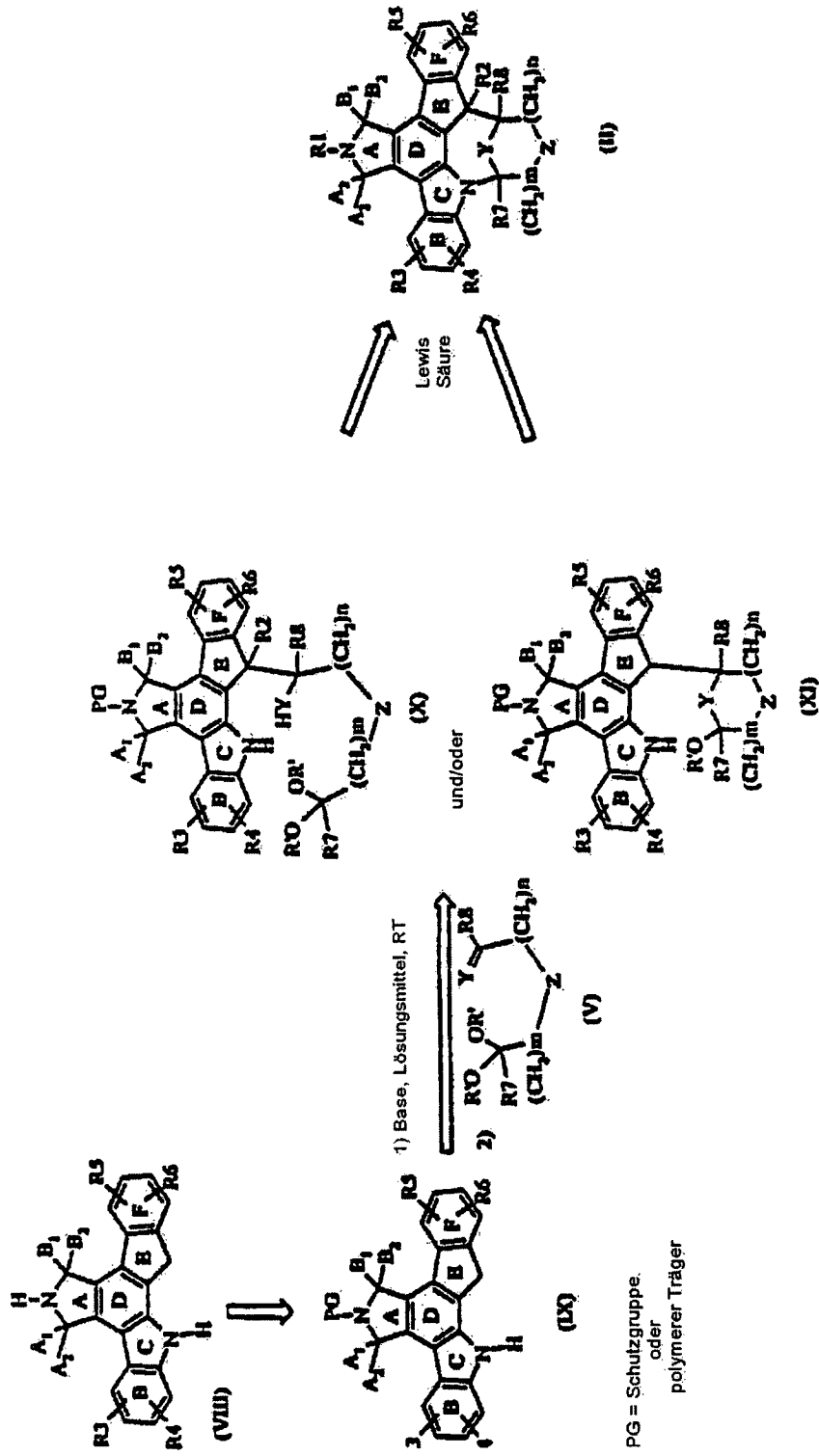
26. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in der Herstellung eines Medikaments zum Behandeln oder Verhindern von Alzheimer-Krankheit, amyotropher lateraler Sklerose, Parkinson-Krankheit, Schlaganfall, Ischämie, Huntington-Krankheit, AIDS-Demenz, Epilepsie, multipler Sklerose, peripherer Neuropathie oder von Verletzungen des Gehirns oder des Rückenmarks.

Es folgen 9 Blatt Zeichnungen

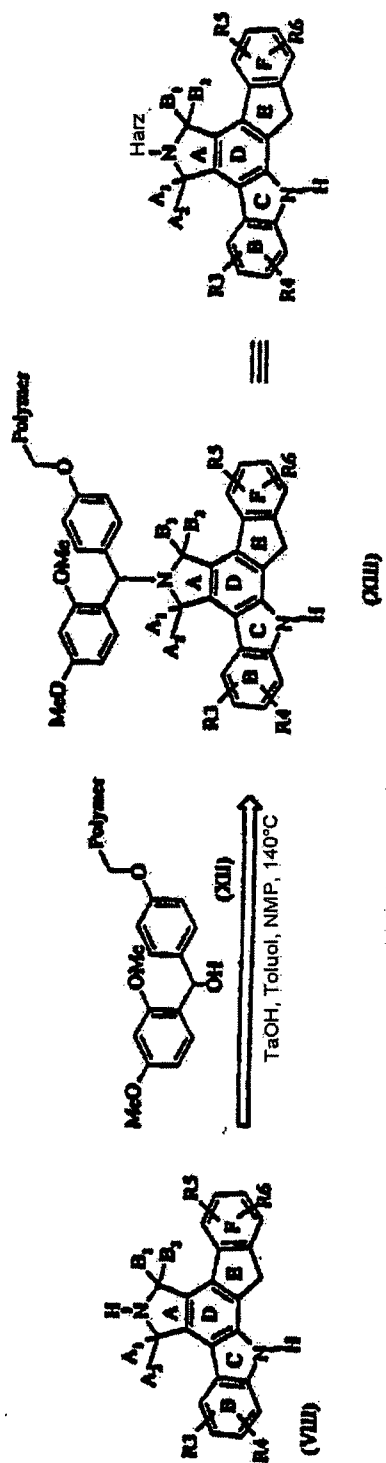
Anhängende Zeichnungen



Figur 1



Figur 2



Figur 3

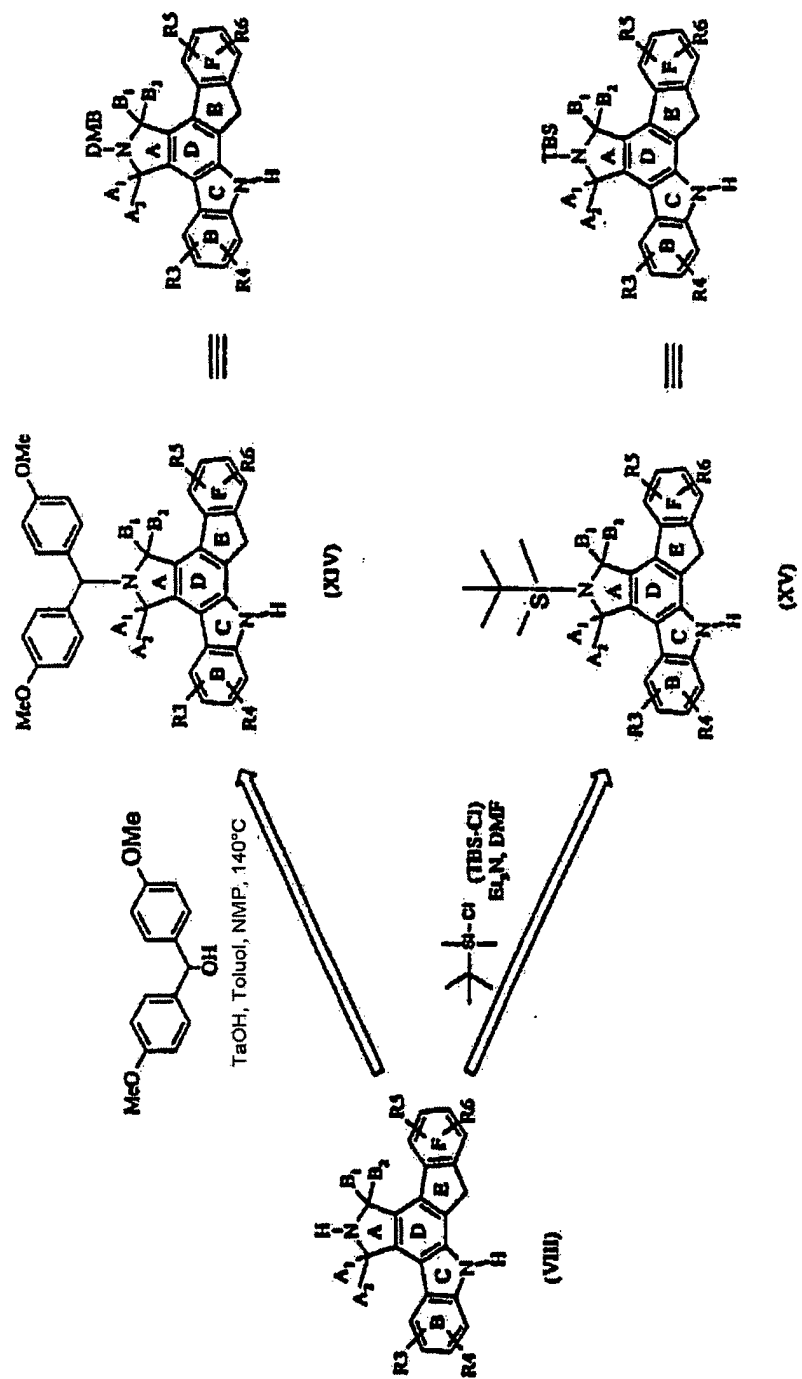


Figure 4



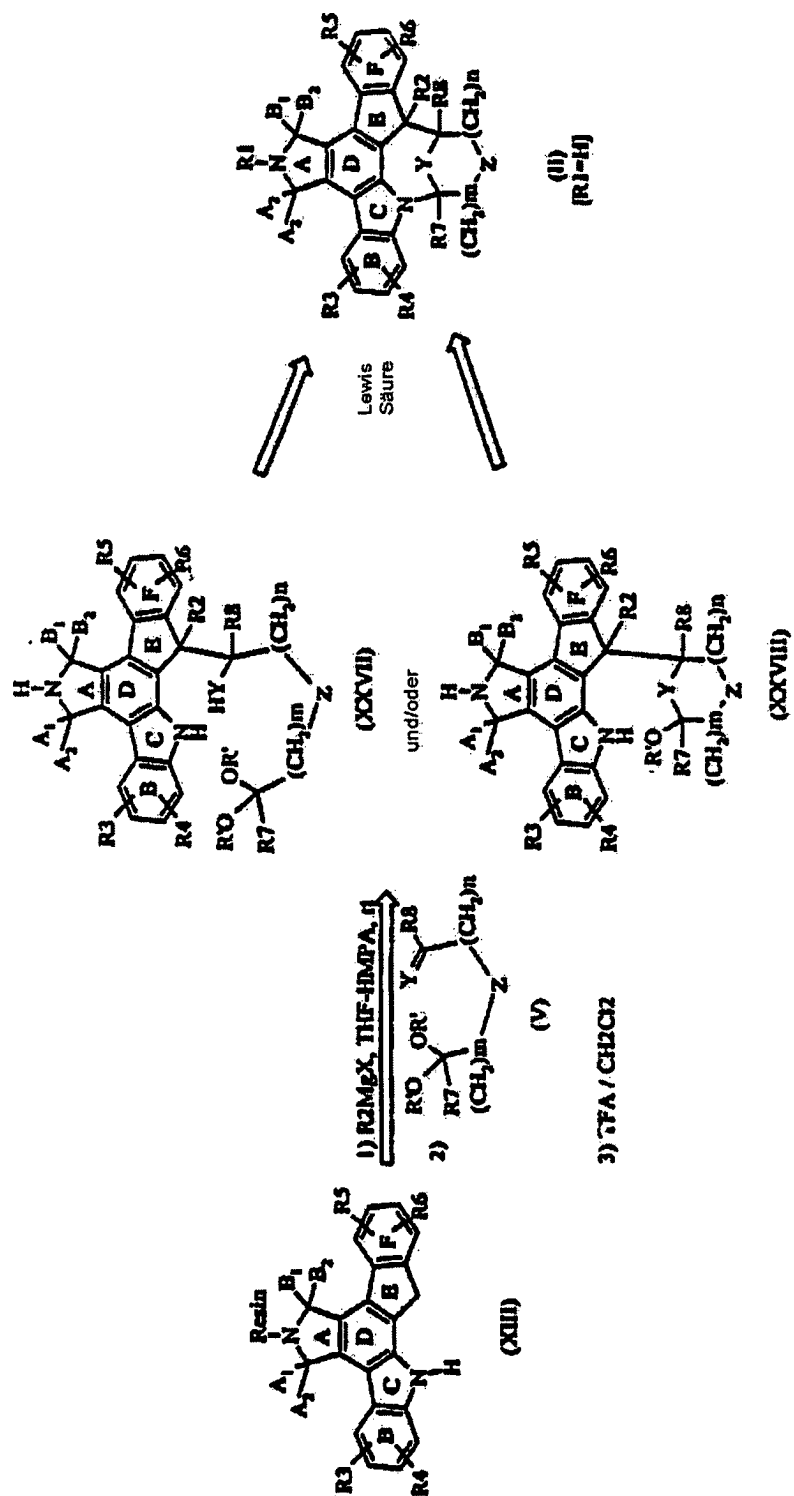
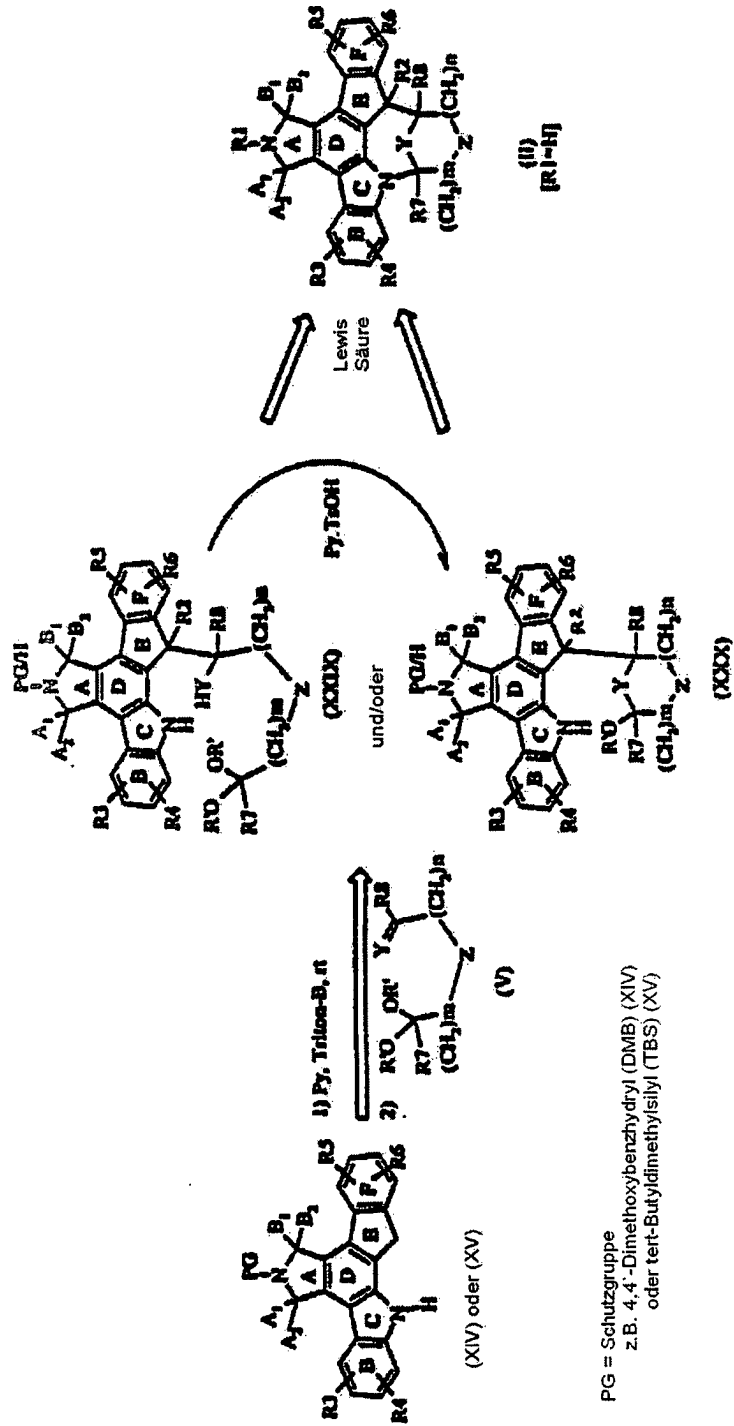
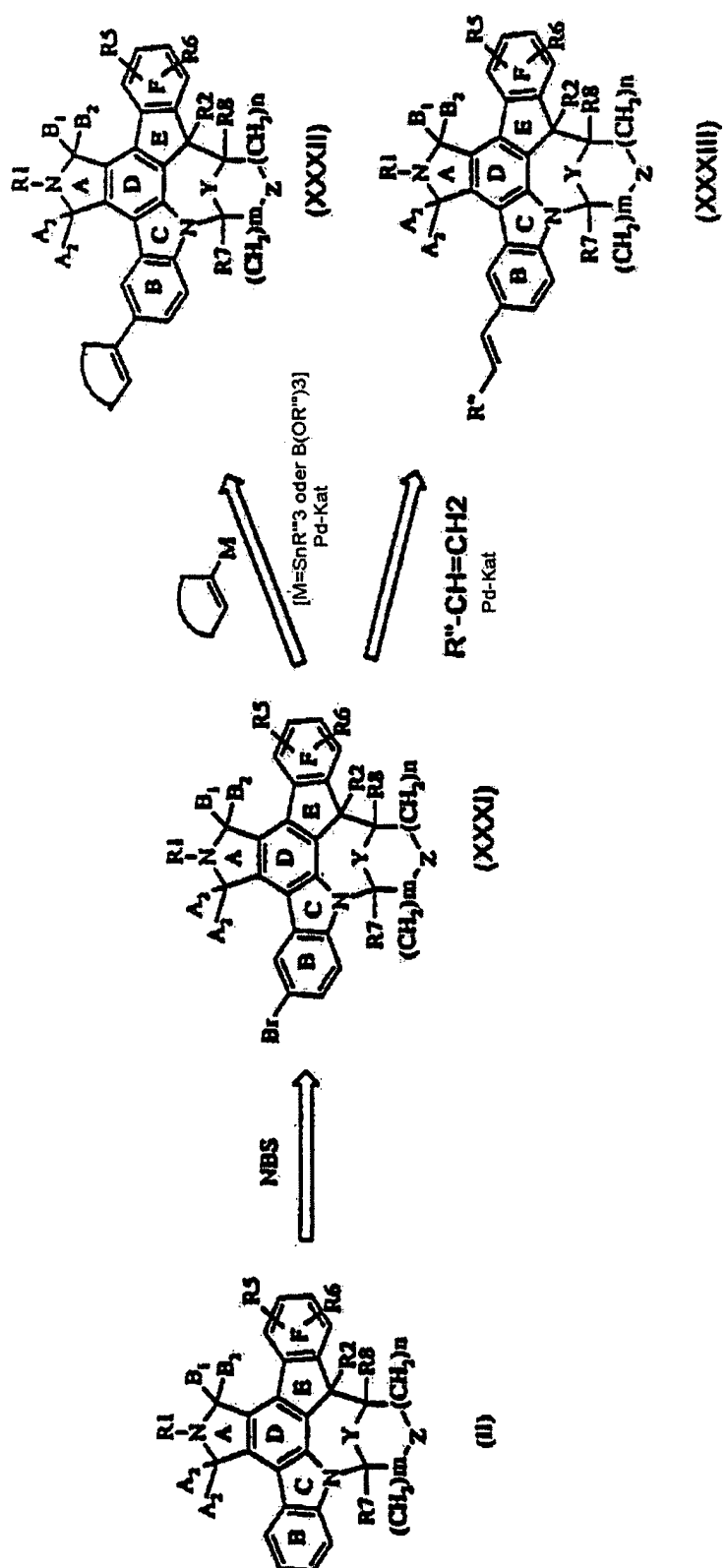


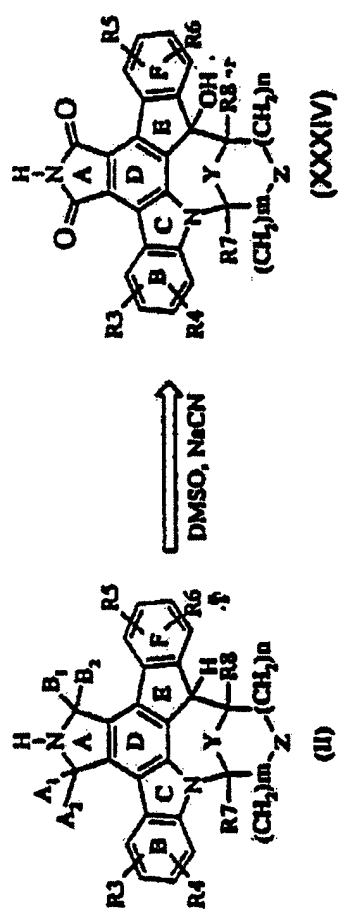
Figure 6



Figur 7



Figur 8



wenn  
 $A_1 \& A_2 = H_2$ ,  $B_1 \& B_2 = O$   
 oder  
 $A_1 \& A_2 = O$ ,  $B_1 \& B_2 = H_2$

Figur 9