(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 33 899 T2** 2005.12.08

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 088 823 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 33 899.4**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 204 170.5**
(96) Europäischer Anmeldetag: **03.10.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.04.2001**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **29.12.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.12.2005**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 487/04**
C07D 495/14, C07D 491/14, A61K 31/40, C07D 471/14, A61P 35/00, A61P 29/00

(30) Unionspriorität:

323755	**14.10.1994**	**US**
427160	**24.04.1995**	**US**
452335	**26.05.1995**	**US**
526798	**11.09.1995**	**US**

(73) Patentinhaber:
Cephalon, Inc., West Chester, Pa., US

(74) Vertreter:
Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:
Hudkins, Robert L., Chester Springs, US; Knight, Jr., Ernest, South Carolina 29928, US

(54) Bezeichnung: **Kondensierte Pyrrolocarbazole**

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

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

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Die als „K-252a" bezeichnete, von Mikroben abstammende Substanz ist eine einzigartige Verbindung, die in den letzten Jahren aufgrund ihrer vielfältigen funktionalen Aktivitäten große Aufmerksamkeit erlangt hat. K-252a ist ein Indolocarbazol-Alkaloid, welches ursprünglich aus einer Nocordiosis sp.-Kultur isoliert wurde (Kase, H. et al., 39, J. Antibiotics 1059, 1986). K-252a ist ein Inhibitor für zahlreiche Enzyme, einschließlich Proteinkinase-C („PKC") und trk-Tyrosinkinase. Es sind zahlreiche und verschiedenartige funktionale Aktivitäten von K-252a bekannt: Tumorinhibierung (US-Patent Nr. 4,877,776 und 5,063,330; europäische Veröffentlichung 238 011 von Nomato); insektizide Aktivität (US-Patent Nr. 4,735,939); Entzündungshemmung (US-Patent 4,816,450); Behandlung von Erkrankungen, die neuronale Zellen betreffen (WIPO-Veröffentlichung WO 94/02488, veröffentlicht am 3. Februar 1994, von Cephalon, Inc. und Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.).

[0002] Die beschriebenen Indolocarbazole haben zahlreiche gemeinsame Merkmale, insbesondere enthalten sie jeweils drei fünfgliedrige Ringe, die alle einen Stickstoffmolekülteil umfassen; Staurosporin (aus Streptomyces sp.) und K-252a (aus Nocordiosis sp.) enthalten jeweils außerdem einen Zucker-Molekülteil, welcher über zwei N-glycosidische Bindungen verknüpft ist. Sowohl K-252a als auch Staurosporin wurden ausführlich hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit als therapeutische Mittel untersucht. Die Indocarbazole sind in der Regel lipophil, wodurch sie vergleichsweise einfach biologische Membranen passieren können, und sie zeigen im Gegensatz zu proteinhaltigen Stoffen in vivo eine längere Halbwertszeit.

[0003] Wenn auch K-252a solche unterschiedlichen und brauchbaren Aktivitäten aufweist, so weist die Verbindung den Nachteil auf, dass sie, aufgrund ihres mikrobischen Ursprungs, durch ein Fermentationsverfahren aus Kulturmedium gewonnen werden muss; in der Literatur wird darauf hingewiesen, dass K-252a nie chemisch synthetisiert worden ist. Daher würden Verbindungen, welche die gewünschten funktionalen Aktivitäten von K-252a besitzen, aber durch chemische Syntheseverfahren problemlos hergestellt werden können, mehrere einzigartige und klare Vorteile gegenüber den derzeit bekannten Carbazolverbindungen bieten.

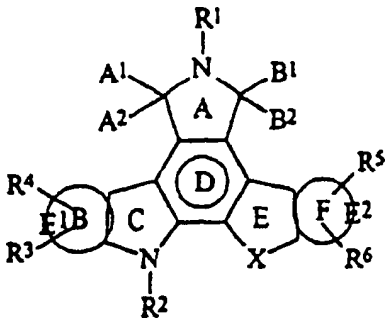
Zusammenfassung der Erfindung

[0004] Synthetische, kleine organische Molekülverbindungen, die biologisch aktiv sind und als „kondensierte Pyrrolocarbazole" bezeichnet werden, sind im Folgenden beschrieben. Unter „synthetisch" versteht man, dass die beschriebenen Moleküle chemisch de novo synthetisiert werden; das Indolocarbazol K-252a ist eine "natürliche" Verbindung, dahingehend, dass sie ursprünglich aus einem Fermentationsverfahren stammt und anschließend isoliert und gereinigt wird.

[0005] Im Gegensatz zu den Indolocarbazolen umfassen unsere neuen kondensierten Pyrrolocarbazole einen einzigartigen „E"-Ring, der in der 12-Position keinen Stickstoff enthält (zur Bezugnahme werden die von Porter, B. und Ross, C., in 57 J. Org. Chem. 2105, 1992, genannten alphabetischen Ringbezeichnungen verwendet). Zudem enthalten die kondensierten Pyrrolocarbazole keinen Zucker-Molekülteil, über zwei N-glycosidische Bindungen verknüpft ist. Da unsere Verbindung einen solchen Zucker-Molekülteil nicht enthalten, lässt sich die synthetische Herstellung problemlos durchführen. Vorteilhafterweise und überraschenderweise können unsere einzigartigen Verbindungen, welche nicht mikrobiellen Ursprungs sind, leicht synthetisiert werden und zeigen eine Vielfalt unterschiedlicher und selektiver biologischer Aktivitäten, die einen breiten Anwendungsbereich ermöglichen, der zuvor nur bei bestimmten Indolocarbazolen festgestellt wurde.

[0006] Die hier beschriebenen kondensierten Pyrrolocarbazole entsprechen der nachstehenden allgemeinen Formel:

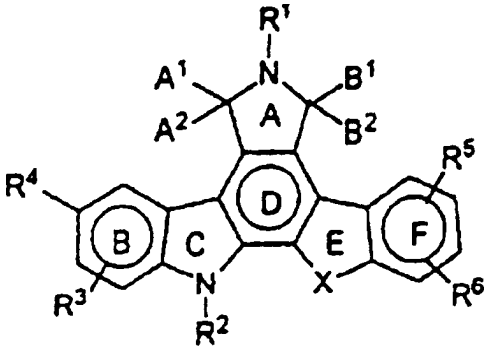
Formel G



[0007] Konstituierende Bestandteile werden nachfolgend ausführlicher beschrieben. Wie zuvor erwähnt, steht „X" im Ring E nicht für Stickstoff.

[0008] Bevorzugte kondensierte Pyrrolocarbazole entsprechen der folgenden Formel:

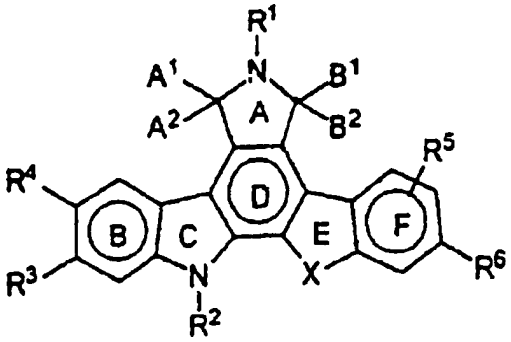
Formel I



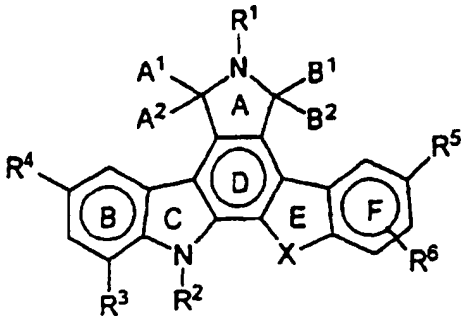
[0009] Konstituierende Bestandteile werden nachfolgend ausführlicher beschrieben.

[0010] Besonders bevorzugte kondensierte Pyrrolocarbazole entsprechen den folgenden Formeln:

Formel Ia



Formel Ib



[0011] Konstituierende Bestandteile werden nachfolgend ausführlicher beschrieben.

[0012] Bevorzugte kondensierte Pyrrolocarbazolarten sind die der Formeln I, Ia und Ib in Tabelle 1, die nachstehend gezeigt ist.

[0013] Bevorzugte Syntheserouten werden im Folgenden ebenfalls beschrieben, einschließlich Verfahren zur Herstellung regiospezifisch kondensierter Pyrrolocarbazole und Lactamisomere und Verfahren zur Halogenierung kondensierter Pyrrolocarbazole.

[0014] Es wurde gefunden, dass die kondensierten Pyrrolocarbazole auf vielfältige Weise eingesetzt werden können, einschließlich zum Verbessern der Funktion und/oder des Überlebens von Zellen neuronalen Ursprungs, entweder allein oder zusammen mit ein oder mehreren neurotrophen Faktoren und/oder Indolocarbazolen; zum Fördern der durch trophische Faktoren induzierten Aktivität; zum Inhibieren der Proteinkinase C („PKC")-Aktivität; zum Inhibieren der trk-Tyrosinkinase-Aktivität; zum Inhibieren der Proliferation von Prostatakrebszellinien; zum Inhibieren von an Entzündungsprozessen beteiligten Zellmechanismen und zum Verbessern der Überlebensrate neuronaler Zellen; die dem Zelltod ausgesetzt sind. Aufgrund dieser unterschiedlichen Aktivitäten sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in unterschiedlichen Bereichen, einschließlich Forschung und Therapie, brauchbar.

[0015] Diese und weitere Merkmale und Vorteile der kondensierten Pyrrolocarbazole werden auf den nachfolgenden Seiten dieser Patentschrift beschrieben.

Ausführliche Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen

[0016] Zunächst werden die Zeichnungen beschrieben.

I. Zeichnungen

[0017] Fig. 1 ist eine graphische Darstellung, die zeigt, dass kondensierte Pyrrolocarbazole die NT-3-induzierte ChAT-Aktivität von Kulturen aus dem basalen Vorderhirn von Ratten fördern.

[0018] Fig. 2 zeigt schematisch die chemische Synthese isomerer kondensierter Pyrrolocarbazole (IX und X) aus einem Indol (IV).

[0019] Fig. 3 zeigt schematisch die chemische Synthese isomerer kondensierter Pyrrolocarbazole (XIV und XVII) aus einem 2-(2-Indenyl)indol (XI).

[0020] Fig. 4 zeigt schematisch die Dehydrierung eines Hexahydrocarbazols (XVIII) unter Bildung eines entsprechenden partiell (XIX) oder vollständig (XX) dehydrierten kondensierten Pyrrolocarbazols.

[0021] Fig. 5 zeigt schematisch die chemische Synthese eines 2-(2-Indenyl)indolderivats (XXII) aus einem 1-Carboxy-2-tributylstannylindol (XXI).

[0022] Fig. 6 zeigt schematisch die chemische Synthese eines Indoloindenylimids (XXIII) aus einem 2-(2-Indenyl)indol (XXII). Das Indoloindenylimid (XXIII) wird unter reduzierenden Bedingungen unter Erhalt des entsprechenden kondensierten Pyrrolocarbazols (XXIV) cyclisiert.

[0023] Fig. 7 zeigt schematisch die chemische Synthese eines bromierten kondensierten Pyrrolocarbazols (XXVI) aus einem kondensierten Pyrrolocarbazol (XXV).

[0024] Fig. 8 zeigt schematisch die chemische Synthese ausgewählter isomerer kondensierter Pyrrolocarbazole (XXXIII und XXXIV) aus einem Indol (XXVII).

[0025] Fig. 9 zeigt schematisch die chemische Synthese ausgewählter isomerer kondensierter Pyrrolocarbazole (XXXIII und XXXIV) aus einem Indol (XXX).

[0026] Fig. 10 zeigt schematisch die chemische Synthese von Zwischenverbindungen für kondensierte Pyrrolocarbazole, worin der Ring F ein Stickstoffatom als Ringglied enthält.

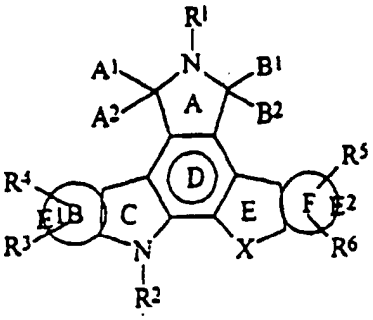
[0027] Fig. 11 zeigt schematisch die chemische Synthese von Zwischenverbindungen (XL) für kondensierte Pyrrolocarbazole, worin beide Ringe B und F Ringheteroatome enthalten.

[0028] Fig. 12 zeigt schematisch die Umwandlung der Zwischenverbindungen (XL) zu isomeren kondensierten Pyrrolocarbazolen (XLIII und XLIV), worin beide Ringe B und F Ringheteroatome enthalten.

II. Kondensierte Pyrrolocarbazole

[0029] Im Folgenden beschrieben sind kondensierte Pyrrolocarbazole der nachstehenden Formeln:

A. Formel G



worin:

a) E^1 und E^2 unabhängig voneinander jeweils gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, entweder bilden

1) einen ungesättigten 6-gliedrigen carbocyclischen aromatischen Ring, worin ein bis drei Kohlenstoffatom(e) durch Stickstoffatom(e) ersetzt sein kann (können); oder

2) einen ungesättigten 5-gliedrigen carbocyclischen aromatischen Ring, worin entweder

i) ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom ersetzt ist; oder

ii) zwei Kohlenstoffatome durch ein Schwefelatom und ein Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom und ein Stickstoffatom ersetzt sind;

b) A^1 und A^2 zusammen für O stehen und B^1 und B^2 zusammen für O stehen;

c) R^1 für H, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl; COR^9, worin R^9 für 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl oder Aryl, vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, steht; $-OR^{10}$, worin R^{10} für H oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl steht; $-CONH_2$, $-NR^7R^8$, $-(CH_2)_nNR^7R^8$, worin n für eine ganze Zahl von (einschließlich) 1 bis 4 steht; oder $-O(CH_2)_nNR^7R^8$ steht, und entweder

1) R^7 und R^8 unabhängig voneinander für H oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl stehen; oder

2) R^7 und R^8 gemeinsam eine verbrückende Einheit der allgemeinen Formel $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$ bilden, wobei X^1 für O, S oder CH_2 sieht;

d) R^2 für H, $-SO_2R^9$, $-CO_2R^9$, COR^9, 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, vorzugsweise ein 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkenyl, vorzugsweise ein 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkenyl, oder 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkinyl, vorzugsweise ein 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkinyl; oder für ein 5–7 Kohlenstoffatome umfassendes Monosaccharid steht, wobei die Hydroxygruppen des Monosaccharids unabhängig voneinander entweder unsubstituiert sind oder durch H, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, 2–5 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylcarbonyloxy oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkoxy ersetzt sind; und entweder

1) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl unsubstituiert ist; oder

2) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl jeweils unabhängig mit ein bis drei 6–10 Kohlenstoffatome umfassendem Aryl, vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl; Heteroaryl, F, Cl, Br, I, -CN, $-NO_2$, OH, $-OR^9$, $-O(CH_2)_nNR^7R^8$, $-OCOR^9$, $-OCONHR^9$, O-Tetrahydropyranyl, NH_2, $-NR^7R^8$, $-NR^{10}COR^9$, $-NR^{10}CO_2R^9$, $-NR^{10}CONR^7R^8$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NR^{10}SO_2R^9$, $-S(O)_yR^{11}$, worin R^{11} für H oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, oder Heteroaryl steht und y für 1 oder 2 steht; $-SR^{11}$, $-CO_2R^9$, $-CONR^7R^8$, -CHO, COR^9, $-CH_2OR^7$, $-CH=NNR^{11}R^{12}$, $-CH=NOR^{11}$, $-CH=NR^9$, $-CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $-SO_2NR^{12}R^{13}$, $-PO(OR^{11})_2$ oder OR^{14}, worin R^{14} für den Rest einer Aminosäure nach Entfernen der Hydroxygruppe der Carboxylgruppe steht, substituiert ist; und entweder

i) R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für H, 1–14 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, oder Heteroaryl stehen; oder

ii) R^{12} und R^{13} gemeinsam eine verbrückende Einheit, vorzugsweise $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2$, bilden;

e) R^3, R^4, R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H, Aryl, vorzugsweise ein 6–10 Kohlenstoffatome umfassendes Aryl, insbesondere Phenyl oder Naphthyl, Heteroaryl; F, Cl, Br, I, -CN, CF_3, $-NO_2$, OH, OR^9, $-O(CH_2)_nNR^7R^8$, $-OCOR^9$, $-OCONHR^9$, NH_2, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{14}$, $-NR^7R^8$, $-NR^{10}COR^9$, $-NR^{10}CONR^7R^8$, $-SR^{11}$, $-S(O)_yR^{11}$, worin y für 1 oder 2 steht; $-CO_2R^9$, $-COR^9$, $-CONR^7R^8$, -CHO, $-CH=NOR^{11}$, $-CH=NR^9$, $-CH=NNR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_nSR^9$, worin n für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 steht, $-(CH_2)_nS(O)_yR^9$, $-CH_2SR^{15}$, worin R^{15} für 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl steht; $-CH_2S(O)_yR^{14}$, $-(CH_2)_nNR^7R^8$, $-(CH_2)_nNHR^{14}$, 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl; 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkenyl, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkenyl; oder 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkinyl, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkinyl stehen; und entweder

1) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder 1 bis 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl unsubstituiert ist; oder

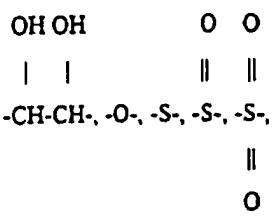
2) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl wie oben in d)2) beschrieben substituiert ist;

f) X entweder für

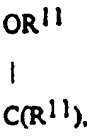
1) ein unsubstituiertes 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen steht; oder

2) X für ein 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen, das mit einer Gruppe R^2 substituiert ist, vorzugsweise OR^{10}, $-SR^{10}$, R^{15}, worin R^{15} ein 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl ist; Phenyl, Naphthyl, 7–14 Kohlenstoffatome umfassendes Arylalkyl, vorzugsweise Benzyl; oder

3) X für -CH=CH-,



$-C(R^{10})_2-$, -C(=O)-, $-C(=NOR^{11})-$, $-C(OR^{11})(R^{11})-$, $-C(=O)CH(R^{15})-$, $-CH(R^{15})C(=O)-$, $-C(=NOR^{11})CH(R^{15})-$, $-CH(R^{15})C(=NOR^{11})-$, $-CH_2Z-$, $-Z-CH_2-$, $-CH_2ZCH_2-$, worin Z



O, S, C(=O), $C(=NOR^{11})$ oder NR^{11} bedeutet, steht;

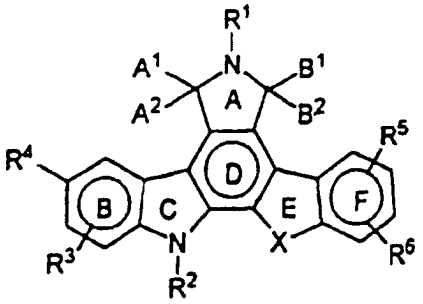
oder

g) A^1 und A^2 beide jeweils für H, H; H, $-OR^{11}$; H, $-SR^{11}$; H, $-N(R^{11})_2$ stehen; oder gemeinsam für =S oder $=NR^{11}$ stehen; B^1 und B^2 gemeinsam für O stehen und jedes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X wie oben in c), d), e) und f) definiert sind;

oder

h) A^1 und A^2 gemeinsam für O stehen und B^1 und B^2 beide jeweils für H, H; H, $-OR^{11}$; H, $-SR^{11}$; H, $-N(R^{11})_2$ stehen; oder gemeinsam für =S oder $=NR^{11}$ stehen; und jedes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X wie oben in c), d), e) und f) definiert sind.

B. Formel I



worin:
a) A^1 und A^2 gemeinsam für O stehen, und B^1 und B^2 gemeinsam für O stehen;
b) R^1 für H, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl und Heteroarylalkyl; COR^9, worin R^9 für 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl oder Aryl, vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl steht, $-OR^{10}$, worin R^{10} für H oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl steht; $-CONH_2$, $-NR^7R^8$, $-(CH_2)_nNR^7R^8$, worin n für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 steht; oder $-O(CH_2)_nNR^7R^8$ steht, und entweder
1) R^7 und R^8 unabhängig voneinander für H oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl stehen; oder
2) R^7 und R^8 gemeinsam eine verbrückende Einheit der allgemeinen Formel $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$ bilden, wobei X^1 für O, S oder CH_2 steht;
c) R^2 für H, $-SO_2R^9$, $-CO_2R^9$, COR^9, 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkenyl, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkenyl, oder 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkinyl, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkinyl; oder für ein 5–7 Kohlenstoffatome umfassendes Monosaccharid steht, wobei die Hydroxygruppen des Monosaccharids unabhängig voneinander entweder unsubstituiert sind oder durch H, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, 2–5 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylcarbonyloxy oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkoxy ersetzt sind; und entweder
1) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl unsubstituiert ist; oder
2) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl jeweils unabhängig mit 1 bis 3 6–10 Kohlenstoffatome umfassendem Aryl, vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl; Heteroaryl, F, Cl, Br, I, -CN, $-NO_2$, OH, $-OR^9$, $-O(CH_2)_nNR^7R^8$, $-OCOR^9$, $-OCONHR^9$, O-Tetrahydropyranyl, NH_2, $-NR^7R^8$, $-NR^{10}COR^9$, $-NR^{10}CO_2R^9$, $-NR^{10}CONR^7R^8$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NR^{10}SO_2R^9$, $-S(O)_yR^{11}$, worin R^{11} für H oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, oder Heteroaryl steht und y für 1 oder 2 steht; $-SR^{11}$, $-CO_2R^9$, $-CONR^7R^8$, -CHO, COR^9, $-CH_2OR^7$, $-CH=NNR^{11}R^{12}$, $-CH=NOR^{11}$, $-CH=NR^9$, $-CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $-SO_2NR^{12}R^{13}$, $-PO(OR^{11})_2$ oder OR^{14}, worin R^{14} für den Rest einer Aminosäure nach Entfernen der Hydroxygruppe der Carboxylgruppe steht, substituiert ist; und entweder
i) R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für H, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, oder Heteroaryl stehen; oder
ii) R^{12} und R^{13} gemeinsam eine verbrückende Einheit bilden, vorzugsweise $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2$;
d) R^3, R^4, R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H, Aryl, vorzugsweise ein 6–10 Kohlenstoffatome umfassendes Aryl, insbesondere Phenyl oder Naphthyl, Heteroaryl; F, Cl, Br, I, -CN, CF_3, $-NO_2$, OH, $-OR^9$, $-O(CH_2)_nNR^7R^8$, $-OCOR^9$, $-OCONHR^9$, NH_2, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{14}$, $-NR^7R^8$, $-NR^{10}COR^9$, $-NR^{10}CONR^7R^8$, $-SR^{11}$, $-S(O)_yR^{11}$, worin y für 1 oder 2 steht, $-CO_2R^9$, $-COR^9$, $-CONR^7R^8$, -CHO, $-CH=NOR^{11}$, $-CH=NR^9$, $-CH=NNR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_nSR^9$, worin n für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 steht, $-(CH_2)_nS(O)_yR^9$, $-CH_2SR^{15}$, worin R^{15} für 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl steht; $-CH_2S(O)_yR^{14}$, $-(CH_2)_nNR^7R^8$, $-(CH_2)_nNHR^{14}$, 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl; 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkenyl, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkenyl; oder 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkinyl, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkinyl stehen; und entweder
1) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl unsubstituiert ist; oder
2) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl wie zuvor in c)2) beschrieben substituiert ist;
e) X entweder für
1) ein unsubstituiertes 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen steht; oder
2) X für ein 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen, das mit einer Gruppe R^2 substituiert ist, vorzugsweise OR^{10}, $-SR^{10}$, R^{15}, worin R^{15} ein 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl ist; Phenyl, Naphthyl, 7–14 Kohlenstoffatome umfassendes Arylalkyl, vorzugsweise Benzyl; oder
3) X für -CH=CH-, -CH(OH)CH(OH)-, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, -C(=O)-, $-C(=NOR^{11})-$, $-C(OR^{11})(R^{11})-$,

-C(=O)CH(R^{15})-, -CH(R^{15})C(=O)-, -C(R^{10})$_2$-, -C(=NOR^{11})CH(R^{15})-, -CH(R^{15})C(=NOR^{11})-, -CH_2Z-, -Z-CH_2-, -CH_2ZCH_2-, worin Z für C(R^{11})(OR^{11}), O, S, C(=O), C(=NOR^{11}) oder NR^{11} steht, steht;

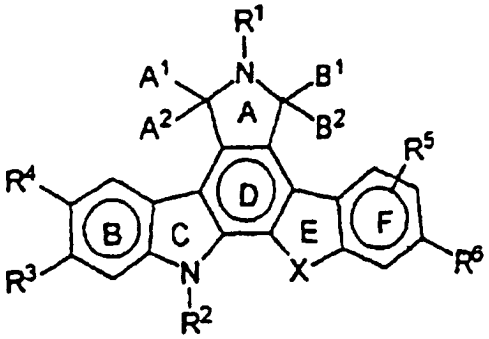
oder

f) A^1 und A^2 beide jeweils für H, H; H, -OR^{11}; H, -SR^{11}; H, -N(R^{11})$_2$ stehen; oder gemeinsam für =S oder =NR^{11} stehen; B^1 und B^2 gemeinsam für O stehen und jedes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X wie zuvor in b), c), d) und e) definiert sind;

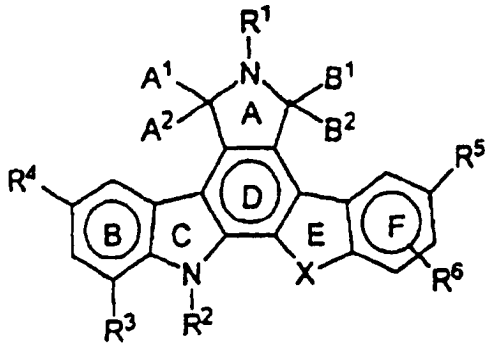
oder

g) A^1 und A^2 gemeinsam für O stehen und B^1 und B^2 beide jeweils für H, H; H, -OR^{11}; H, -SR^{11}; H, -N(R^{11})$_2$ stehen oder gemeinsam für =S oder =NR^{11} stehen; und jedes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X wie zuvor in b), c), d) und e) definiert sind.

C. Formeln Ia und Ib



Formel Ia



Formel Ib

worin:

a) A^1 und A^2 gemeinsam für O stehen, und B^1 und B^2 gemeinsam für O stehen;

b) R^7 für H steht;

c) R^2 für H, Allyl, Hydroxyethyl oder 1–14 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, vorzugsweise Methyl, steht;

d) R^3, R^4, R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, vorzugsweise Methyl, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Heteroarylalkenyl, vorzugsweise Pyridylvinyl, Heteroarylalkyl, vorzugsweise Pyridylethyl, Cyanethyl, Cyanvinyl, Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Phenyl, Alkinyl, Arylalkenyl, vorzugsweise Styryl, Alkoxycarbonylalkenyl, vorzugsweise Ethoxycarbonylvinyl, oder Halogenalkenyl stehen;

e) X entweder für

1) ein unsubstituiertes 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen, vorzugsweise -CH_2- oder -CH_2CH_2- steht; oder

2) X für ein 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen, vorzugsweise -CH_2- oder -CH_2CH_2-, worin jedes 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen mit einer Gruppe R^2 substituiert ist, vorzugsweise -OR^{11}, -SR^{11}, R^{15}; Phenyl, Naphthyl, 7–11 Kohlenstoffatome umfassendes Arylalkyl, vorzugsweise Benzyl, steht; oder

3) X für ein -CH=CH-, -CH(OH)CH(OH)-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -C(=O)-, -C(=NOR^{11})-, -C(OR^{11})(R^{11})-, -C(=O)CH(R^{15})-, -CH(R^{15})C(=O)-, -C(R^{10})$_2$-, -C(=NOR^{11})CH(R^{15})-, -CH(R^{15})C(=NOR^{11})-, -CH_2Z-, -ZCH_2- oder -CH_2ZCH_2-, worin Z für C(R^{11})(OR^{11}), O, S, C(=O), C(=NOR^{11}) oder NR^{11} steht; steht;

f) A^1 und A^2 beide jeweils für H, H oder H, OH stehen und B^1 und B^2 gemeinsam für O stehen, und R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X jeweils wie zuvor in b), c), d) und e) definiert sind;

g) A^1 und A^2 gemeinsam für O stehen und B^1 und B^2 beide jeweils für H, H oder H, OH stehen, und R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X jeweils wie zuvor in b), c), d) und e) definiert sind.

[0030] Unter dem hier mit Bezug auf die Definition von R^{14} verwendeten Begriff „Aminosäure" versteht man ein Molekül, das sowohl eine Aminosäuregruppe als auch eine Carboxylgruppe enthält. Der Begriff umfasst eine „α-Aminosäure" in ihrer üblichen Bedeutung als Carbonsäure, die eine Aminofunktionalität an dem Kohlenstoff nachbarständig zur Carboxylgruppe trägt. α-Aminosäuren können natürlich oder nicht-natürlich vorkommende sein. Aminosäuren umfassen auch „Dipeptide", die hier als zwei Aminosäuren definiert sind, die über eine Peptidbindung verknüpft sind. Die Bestandteile von Dipeptiden sind damit nicht auf α-Aminosäuren beschränkt und können jedes Molekül sein, das sowohl eine Aminogruppe als auch eine Carboxylgruppe enthält. Bevorzugt sind α-Aminosäuren, Dipeptide, wie Lysyl-β-alanin und Aminoalkancarbonsäuren mit 2–8 Kohlenstoffen, z. B. 3-Dimethylaminobuttersäure.

[0031] Bevorzugte Ausführungsformen kondensierter Pyrrolocarbazole sind solche der Formeln I, Ia und Ib in Tabelle I, worin die nachstehenden Substitutionen vorgenommen wurden (die römischen Ziffern weisen auf die Formeldarstellung hin):

Tabelle I

Verbindung[1]	$A^1A^{2(2)}$	$B^1B^{2(3)}$	R^2	R^3	R^4	X
I-1	O	O	H	H	H	CH_2
I-2	H,H	O	H	H	H	CH_2
I-3	O	H,H	H	H	H	CH_2
I-4	O	O	CH_3	H	H	CH_2
I-5[4]	-	-	CH_3	H	H	CH_2
I-6	O	O	H	H	Br	CH_2
I-7	O	O	H	H	F	CH_2
I-8[5]	-	-	H	H	F	CH_2
Ia-1	O	O	H	Cl	H	CH_2
Ia-2[6]	-	-	H	Cl	H	CH_2
I-9	H,H	O	H	H	Br	CH_2
Ib-1	O	O	H	CH_3	H	CH_2
I-10	O	O	H	H	Cl	CH_2
I-11	O	H,H	H	H	Br	CH_2
I-12	H,H	O	H	H	F	CH_2
I-13	H,H	O	H	H	OCH_3	CH_2
Ia-3[7]	O	O	H	H	H	CH_2
Ib-2[8]	O	O	H	H	H	CH_2
I-14	O	O	H	H	H	CH_2CH_2
I-15	O	O	H	H	H	CH=CH
I-16	O	H,H	H	H	H	CH_2CH_2

Verbindung[1]	$A^1A^{2(2)}$	$B^1B^{2(3)}$	R^2	R^3	R^4	X
I-17	H,H	O	H	H	H	CH_2CH_2
I-18	O	H,H	H	H	H	CH_2CH_2
I-19	H,H	O	H	H	H	CH_2CH_2
I-20	O	O	H	H	H	S
I-21	O	O	H	H	H	O
I-22	O	H,H	H	H	F	CH_2CH_2
I-23	O	H,H	H	H	F	CH_2
I-24	H,H	O	H	H	$HC=CHC_6H_5$	CH_2
I-25	H,H	O	H	H	$HC=CHCO_2C_2H_5$	CH_2
I-26	H,H	O	$CH_2CH=CH_2$	H	H	CH_2
I-27	H,H	O	H	H	C_6H_5	CH_2
I-28	O	O	H	H	H	CO
I-29	H,H	O	CH_2CH_2OH	H	H	CH_2
I-30	O	H,OH	H	H	H	CO
I-31	H,OH	O	H	H	H	CO
I-32[12]	H,H	O	H	H	HC=CH-2-pyr	CH_2
Ia-4[9]	O	O	H	H	H	CH_2CH_2
I-33	H,H	O	H	H	HC=CH-4-pyr	CH_2
I-34	H,H	O	H	H	H_2CCH_2-2-pyr	CH_2
I-35	H,H	O	H	H	HC=CHCN	CH_2
I-36	H,H	O	H	H	C≡CH	CH_2
I-37	O	O	H	H	$(CH_2)_4CH_3$	CH_2
Ia-5[7]	O	O	H	H	H	CH_2CH_2
Ia-6[10]	O	O	H	H	H	CH_2CH_2
Ia-7[11]	O	O	H	H	H	CH_2CH_2
1-38	H,OH	O	H	H	H	CH=CH
1-39	H,H	O	H	H	HC=CH-2-phthal-imid	CH_2
1-40	H,H	O			Iod	CH_2
1-41	O	H,H	H	H	HC=CH-2-pyr	CH_2
1-42	O	H,H	H	H	H	S
1-43	H,H	O	H	H	H	S
1-44	H,H	O	H	H	CH=CHI	CH_2

(1) R^1, R^5 und R^6 sind jeweils H, sofern nichts Gegenteiliges vermerkt ist.
(2) A^1 und A^2 sind H,H; H,OH oder stehen gemeinsam für Sauerstoff, falls angegeben.
(3) B^1 und B^2 sind H,H; H,OH oder stehen gemeinsam für Sauerstoff, falls angegeben.
(4) Verbindung I-5 ist ein Gemisch aus Verbindungen in einem Molverhältnis von 5 : 1, worin A^1A^2 = H,H; B^1B^2 = O/A^1A^2 = O; B^1B^2 = H,H.
(5) Verbindung I-8 ist ein Gemisch aus Verbindungen in einem Molverhältnis von 2 : 1, worin A^1A^2 = H,H; B^1B^2 = O/A^1A^2 = O; B^1B^2 = H,H.
(6) Verbindung I-2 ist ein Gemisch aus Verbindungen in einem Molverhältnis von 4 : 1, worin A^1A^2 = H,H; B^1B^2 = O/A^1A^2 = O; B^1B^2 = H,H.
(7) R^6 = Br.
(8) R^5 = Br.
(9) R^6 = F
(10) R^6 = 2-Pyridylvinyl
(11) R^6 = 2-Pyridylethyl
(12) 2-pyr = 2-Pyridyl

[0032] Besonders bevorzugte Verbindungen der Tabelle I umfassen die Verbindungen I-1, I-2, I-3, I-4, I-6, I-7, I-9, I-11, I-12, I-14, I-15, I-16, I-17, I-22, I-23, I-26, I-29, I-32, I-34, I-39, I-42 und I-43, wobei die Verbindungen I-34 und I-32 ganz besonders bevorzugt sind.

[0033] Pharmazeutisch verträgliche Salze der kondensierten Pyrrolocarbazole werden ebenfalls vom Umfang der hier offenbarten Verbindungen umfasst. Der hier verwendete Begriff „pharmazeutisch verträgliche Salze" steht für ein anorganisches Säureadditionssalz, wie Hydrochlorid, Sulfat und Phosphat oder ein organisches Säureadditionssalz wie Acetat, Maleat, Fumarat, Tartrat und Citrat. Beispiele pharmazeutisch verträglicher Metallsalze sind Alkalimetallsalze, wie Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze wie Magnesium- und Calciumsalze, Aluminiumsalze und Zinksalze. Beispiele für pharmazeutisch verträgliche Ammoniumsalze sind das Ammoniumsalz und Tetramethylammoniumsalz. Beispiele für pharmazeutisch verträgliche Additionssalze von organischen Aminen sind Salze des Morpholins und Piperidins. Beispiele für pharmazeutisch verträgliche Additionssalze von Aminosäuren sind Salze des Lysins, Glycins und Phenylalanins.

[0034] Die hier bereitgestellten Verbindungen können durch Vermischen mit pharmazeutisch verträglichen nicht-toxischen Exzipienten und Trägern zu pharmazeutischen Zusammensetzungen formuliert werden. Wie oben erwähnt können solche Zusammensetzungen für die Verwendung zur parenteralen Verabreichung, insbesondere in Form flüssiger Lösungen oder Suspensionen, zur oralen Verabreichung, insbesondere in Form von Tabletten oder Kapseln, oder zur intranasalen Verabreichung, insbesondere in Form von Pulvern, Nasentropfen oder Aerosolen, oder zur dermalen Verabreichung, beispielsweise über ein transdermales Hautpflaster, zubereitet werden.

[0035] Die Zusammensetzung kann zweckmäßigerweise in Form einer Dosiseinheit verabreicht werden und kann nach in der Pharmazie bekannten Verfahren hergestellt werden, wie beispielsweise in Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980) beschrieben. Formulierungen zur parenteralen Verabreichung können als üblichen Exzipienten steriles Wasser oder physiologische Kochsalzlösung, Polyalkylenglycole, wie Polyethylenglycol, Öle auch pflanzlicher Herkunkft, hydrierte Naphthaline und dergleichen enthalten. Insbesondere können biokompatible, biologisch abbaubare Lactidpolymere, Lactid/Glykolid-Copolymere oder Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere als geeignete Exzipienten zur kontrollierten Freisetzung der Wirkstoffe verwendet werden. Andere potentiell brauchbare parenterale Verabreichungssysteme für diese Wirkstoffe umfassen Ethylen-Vinylacetat-Copolymerteilchen, osmotische Pumpen, implantierbare Infusionssysteme und Liposome. Formulierungen zur inhalativen Verabreichung umfassen als Exzipienten beispielsweise Lactose oder können in Form wässriger Lösungen, die beispielweise Polyoxyethylen-9-laurylether, Glykocholat und Deoxycholat enthalten, oder als ölige Lösungen zur Verabreichung in Form von Nasentropfen oder als Gel zur intranasalen Verabreichung verabreicht werden. Formulierungen zur parenteralen Verabreichung können auch Glykocholat zur buccalen Verabreichung, ein Salicylat zur rektalen Verabreichung oder Zitronensäure zur vaginalen Verabreichung enthalten. Formulierungen für transdermale Pflaster sind vorzugsweise lipophile Emulsionen.

[0036] Die erfindungsgemäßen Substanzen können in einem Arzneimittel als Einzelwirkstoff oder zusammen mit anderen Wirkstoffen, beispielsweise anderen Wachstumsfaktoren, die das neuronale Überleben oder die axonale Regeneration bei Krankheiten oder Störungen erleichtern können, verwendet werden.

[0037] Die Konzentration der hier beschriebenen Verbindungen in einer therapeutischen Zusammensetzung

hängt von zahlreichen Faktoren ab, einschließlich der Dosierung des zu verabreichenden Arzneimittels, den chemischen Eigenschaften (z. B. Hydrophobie) der verwendeten Verbindungen und der Art der Verabreichung. Ganz allgemein können die erfindungsgemäßen Verbindungen in einer wässrigen physiologischen Pufferlösung, die etwa 0,1 bis 10 Gew.-/Vol.-% der Verbindung enthält, zur parenteralen Verabreichung bereitgestellt werden. Übliche Dosen liegen im Bereich von etwa 1 µg/kg bis etwa 1 g/kg Körpergewicht pro Tag; eine bevorzugte Dosis beträgt etwa 0,01 mg/kg bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die bevorzugte Dosierung des zu verabreichenden Arzneimittels hängt wahrscheinlich von solchen Faktoren wie der Art und dem Stadium der Krankheit oder der Störung ab, dem allgemeinen Gesundheitszustand des jeweiligen Patienten, der relativen biologischen Wirksamkeit der ausgewählten Verbindung und der Formulierung des Verbindungs-Exzipienten sowie dem Verabreichungsweg ab.

III. Anwendbarkeit der kondensierten Pyrrolocarbazole

[0038] Unsere kondensierten Pyrrolocarbazole besitzen nachweislich viele wichtige funktionale pharmakologische Aktivitäten, die auf unterschiedlichen Gebieten, einschließlich Forschung und der Therapie, brauchbar sind. Zur besseren Darstellung und, um die Verwendungen dieser Verbindungen nicht zu beschränken, werden die Aktivitäten der kondensierten Pyrrolocarbazole wie folgt beschrieben:

A. Wirkung auf die Funktion und/oder die Überlebensrate von Zellen, die auf trophische Faktoren ansprechen;
B. Inhibierung von Enzymaktivität;
C. Inhibierung von Reaktionen, die mit Entzündungen im Zusammenhang stehen;
D. Inhibierung von Zellwachstum, das mit hyperproliferativen Zuständen im Zusammenhang steht;
E. Inhibierung von entwicklungsbedingtem programmierten Tod von Motoneuronen.

[0039] Man kann die Wirkung auf die Funktion und/oder die Überlebensrate von auf trophische Faktoren ansprechenden Zellen, z. B. Zellen eines neuronalen Stammbaums, mit einem der nachstehenden Assays nachweisen: (1) Cholin-Acetyltransferase-Assay („ChAT") an Rückenmarkkulturen, (2) Neuritenwachstumsassay mit kultivierten dorsalen Wurzelganglien („DRG"), (3) ChAT-Aktivitätstest mit kultivierten basalen Vorderhirnneuronen („BFN"). Die Inhibierung der Enzymaktivität kann durch PKC-Inhibierungs- und trk-Tyrosinkinase-Inhibitionsassays ermittelt werden. Die Inhibierung einer entzündungsbedingten Antwort kann mit Hilfe eines Indolamin-2,3-dioxygenase(„IDO")-mRNA-Assays ermittelt werden. Die Inhibierung des Zellwachstum, das mit hyperproliferativen Zuständen im Zusammenhang steht, kann man durch Messen des Wachstums von in Frage kommenden Zellinien bestimmen, wie der Zellinie AT2 im Fall von Prostatakrebs. Die Inhibierung von entwicklungsbedingtem programmierten Motoneuronen-Zelltod kann in ovo mittels embryonaler somatischer Hühnermotoneuronen bestimmt werden, die zwischen Embryonaltag 6 und 10 einem natürlichen Zelltod unterliegen; und man kann die Hemmung des natürlich vorkommenden Zelltods durch die erfindungsgemäßen Verbindungen ermitteln.

[0040] Wird der hier verwendete Begriff „Wirkung" im Zusammenhang mit den Begriffen „Funktion" und „Überlebensrate" verwendet, so bedeutet dies eine positive oder negative Veränderung oder Änderung. Eine positive Wirkung kann im Folgenden als „Förderung" oder „fördernd" und eine negative Wirkung kann im Folgenden als "Inhibierung" oder „inhibierend" bezeichnet werden.

[0041] Werden die hier verwendeten Begriffe „"fördern" oder „Förderung" im Zusammenhang mit den Begriffen „Funktion" oder „Überlebensrate" verwendet, so bedeutet dies, dass das Vorliegen eines kondensierten Pyrrolocarbazols eine positive Wirkung auf die Funktion und/oder die Überlebensrate einer auf trophische Faktoren ansprechenden Zelle im Vergleich zu einer Zelle, der kein kondensiertes Pyrrolocarbazols zur Verfügung steht, hat. Im Hinblick auf die Überlebensrate, z. B. eines cholinergen Neurons, würde beispielsweise das kondensierte Pyrrolocarbazol, ohne darauf beschränkt zu sein, eine verstärkte Überlebensrate der cholinergen neuronalen Population, die vom Absterben bedroht ist (beispielsweise verletzungs-, krankheitsbedingt, aufgrund eines entarteten Zustands oder einer natürlichen Progression), im Vergleich zu einer cholinergen neuronalen Population, die nicht mit solchen kondensierten Pyrrolocarbazolen versorgt ist, zeigen, sofern die behandelte Population einen vergleichsweise längeren Zeitraum der Funktionalität als die nicht-behandelte Population hat. Als weiteres Beispiel und wiederum ohne darauf beschränkt zu sein und auf die Funktion beispielsweise eines sensorischen Neuron bezogen, würde das kondensierte Pyrrolocarbazole eine Förderung der Funktion (z. B. des Neuritenwachstums) einer Population von sensorischen Neuronen im Vergleich zu einer Population von sensorischen Neuronen, die nicht mit einem solchen kondensierten Pyrrolocarbazol versorgt werden, zeigen, wenn das Neuritenwachstum der behandelten Population vergleichsweise größer ist als das Neuritenwachstum der nicht-behandelten Population.

[0042] Wie hier verwendet versteht man unter „Inhibieren" und „Inhibierung", dass eine spezifische Antwort auf eines bestimmten Materials (z. B. die Enzymaktivität) in Gegenwart eines kondensierten Pyrrolocarbazols vergleichsweise verringert ist.

[0043] Der hier verwendete Begriff „Neuron", „Zelle des neuronalen Stammbaums" und „neuronale Zelle" umfasst, ohne darauf beschränkt zu sein, eine heterogene Population neuronaler Arten mit einem singulären oder multiplen Transmittern und/oder einer singulären oder multiplen Funktionen; vorzugsweise sind dies cholinerge und sensorische Neuronen. Der hier verwendete Ausdruck „cholinerges Neuron" steht für Neuronen des zentralen Nervensystems (ZNS) und des peripheren Nervensystems (PNS), deren Neurotransmitter Acetylcholin ist. Beispiele sind die Neuronen des basalen Vorderhirns und des Rückenmarks. Der hier verwendete Begriff „sensorisches Neuron" umfasst Neuronen, die auf Umweltreize (z. B. Temperatur, Bewegung) von z. B. Haut, Muskel und Gelenke ansprechen; ein Beispiel hierfür ist ein Neuron des DRG.

[0044] Wie hier verwendet ist ein „trophischer Faktor" ein Molekül, das direkt oder indirekt die Überlebensrate oder Funktion einer auf trophische Faktoren ansprechenden Zelle beeinflusst. Beispiele trophischer Faktoren umfassen den ciliären neurotrophen Faktor (CNTF), den basischen Fibroblasten-Wachstumsfaktor (bFGF), Insulin und Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren (z. B. IGF-I, IGF-II, IGF-III), Interferone, Interleukine, Cytokine und die Neurotrophine, einschließlich Nervenwachstumsfaktor (NGF), Neurotrophin-3 (NT-3), Neurotrophin-4/5 (NT-4/5) und den aus dem Gehirn stammenden Neutrophin-Faktor (brain-derived neurotrophic factor (BDNF)).

[0045] Eine „auf trophische Faktoren ansprechende Zelle", wie hier definiert, ist eine Zelle, die einen Rezeptor enthält, an den ein trophischer Faktor spezifisch binden kann; Beispiele umfassen Neuronen (z. B. cholinerge und sensorische Neuronen) und nicht-neuronale Zellen (z. B. Monocyten und neoplastische Zellen).

[0046] Wie hier verwendet steht „Aktivität auf einen trophischen Faktor" und „durch einen trophischen Faktor induzierte Aktivität" für jede Antwort, die direkt oder indirekt auf das Binden eines trophischen Faktors (z. B. NGF) an eine Zelle, die einen Rezeptor für einen trophischen Faktor aufweist, (z. B. ein Neuron mit einem trk), zurückzuführen ist. In dem Fall, dass z. B. NGF an trk bindet, würde eine typische Antwort die Autophosphorylierung der frk-Tyrosinreste bewirken, was zu einer Erhöhung der ChAT-Aktivität und zu einem geförderten neuronalem Überleben und/oder einer geförderten Funktion führen würde.

[0047] Der hier verwendete Begriff "trk" bezieht sich auf die Familie der hochaffinen Neurotrophinrezeptoren, derzeit umfassend trk-A, trk-B und trk-C und andere Membran-assoziierte Proteine, an die ein Neurotrophin binden kann.

[0048] Wie in den Begriffen „Aktivität auf einen trophischen Faktor" und „durch einen trophischen Faktor induzierte Aktivität" verwendet, umfasst der Begriff „trophischer Faktor" sowohl endogene als auch exogene trophische Faktoren, wobei "endogen" für einen üblicherweise bereits vorhandenen trophischen Faktor steht und "exogen" für einen trophischen Faktor steht, der einem System zugesetzt wurde. Definitionsgemäß umfasst "durch einen trophischen Faktor induzierte Aktivität" eine Aktivität, die durch (1) endogene trophische Faktoren, (2) exogene trophische Faktoren und (3) eine Kombination aus endogenen und exogenen trophischen Faktoren induziert wird.

[0049] Wie hier verwendet steht der Begriff "hyperproliferativer Zustand" in Bezug auf den Begriff „Zellen" für Zellen, deren unreguliertes und/oder abnormales Wachstum zur Entstehung eines ungewollten Zustands führt, beispielsweise zu einem krebsartigen oder psoriatischen Zustand.

[0050] Wie hierin verwendet steht "Krebs" und "krebsartig" für jede maligne Proliferation von Zellen in einem Säuger. Beispiele umfassen Prostatakrebs, gutartige Prostatahyperplasie, Eierstockkrebs, Brustkrebs und andere bekannte Krebsarten. Wie hier verwendet steht der Begriff "Psoriasis" und "psoriatischer Zustand" für Erkrankungen mit einer Keratinocyten-Hyperproliferation, entzündlicher Zellinfiltration und Cytokinveränderung.

[0051] Wie hier verwendet steht der Begriff "vom Absterben bedroht" in Zusammenhang mit biologischem Material, z. B. einer Zelle wie einem Neuron, für einen Zustand oder eine Bedingung, die sich negativ auf das biologische Material auswirkt, so dass das Material aufgrund dieses Zustands oder der Bedingung eine erhöhte Wahrscheinlichkeit besitzt, abzusterben. In Beispiel III(E)(1) wird beispielsweise gezeigt, dass hier offenbarte Verbindungen das Überleben von Motoneuronen, die in einem in ovo-Modell durch den programmierten Zelltod natürlicherweise vom Absterben bedroht sind, zu „retten" oder fördern vermögen. In ähnlicher Weise kann ein Neuron beispielsweise aufgrund eines natürlichen Alterungsprozesses, der den Tod des Neurons nach sich

zieht, vom Absterben bedroht sein, oder aufgrund einer Verletzung, wie einem Kopftrauma, welches derart sein kann, dass Neuronen und/oder Gliazellen, die beispielsweise durch ein solches Trauma getroffen werden, vom Absterben bedroht sind. Ferner kann ein Neuron beispielsweise aufgrund eines Krankheitszustands oder einer Krankheitsbedingung vom Absterben bedroht sein, wie im Fall der Neuronen, die als Folge der Erkrankung ALS vom Sterben bedroht sind. Daher versteht man unter Fördern des Überlebens einer vom Absterben bedrohten Zelle durch Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung, dass eine solche Verbindung das Sterberisiko der Zelle verringert oder diesem vorbeugt.

[0052] Wie hier verwendet steht der Begriff „Kontaktieren" für das direkte oder indirekte Zusammenbringen von Einheiten, so dass die Einheiten direkt oder indirekt physikalisch zusammenkommen und das gewünschte Ziel erreicht wird. Daher kann man, wie hier verwendet, eine Zielzelle mit einer hier offenbarten Verbindung „kontaktieren", selbst wenn die Verbindung und die Zelle nicht notwendigerweise physikalisch zusammenkommen (wie beispielsweise in dem Fall, in dem ein Ligand und ein Rezeptor physikalisch zusammenkommen), solange das gewünschte Ergebnis erzielt wird (z. B. Förderung der Überlebensrate der Zelle). Das Kontaktieren umfasst daher Vorgänge wie das Zusammenbringen von Einheiten in einem Behälter (z. B. Zugeben einer wie hier offenbarten Verbindung in einem Gefäß, das Zellen für in vitro-Studien enthält) sowie das Verabreichen der Verbindung an ein Zielobjekt (z. B. Injizieren einer wie hier offenbarten Verbindung in ein Labortier für einen in vivo-Test oder in einen Menschen zu Therapie- oder Behandlungszwecken).

A. Wirkung auf die Funktion und/oder die Überlebensrate von Zellen, die auf den trophischen Faktoren ansprechen

[0053] Die beschriebenen kondensierten Pyrrolocarbazole können zur Förderung der Funktion und/oder der Überlebensrate von Zellen des neuronalen Stammbaums eingesetzt werden. In diesem Zusammenhang können kondensierte Pyrrolocarbazole einzeln oder mit anderen kondensierten Pyrrolocarbazolen oder zusammen mit weiteren vorteilhaften Molekülen wie Indolocarbazolen verwendet werden, die auch die Fähigkeit besitzen, die Funktion und/oder die Überlebensrate bestimmter Zellen zu bewirken. In Fällen, in denen das kondensierte Pyrrolocarbazol beispielsweise die Neurotrophinaktivität fördern soll, können exogene Neurotrophine zusammen mit den kondensierten Pyrrolocarbazolen verwendet werden.

[0054] Viele neurologische Erkrankungen sind durch neuronale Zellen gekennzeichnet, die im Absterben begriffen sind, verletzt sind, einschließlich in funktionaler Hinsicht, eine axonale Degeneration durchlaufen, Gefahr laufen abzusterben, usw. Diese Erkrankungen umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Alzheimer-Erkrankung, Motoneuronen-Erkrankungen (z. B. amyotrophe Lateralsklerosis), Parkinson-Erkrankung, cerebrovaskuläre Erkrankungen (z. B. Schlaganfall, Ischaemie), Huntington Erkrankung, AIDS-Dementia, Epilepsie, Multiple Sklerose, periphere Neuropathien (z. B. diejenigen, welche die DRGs bei Chemotherapie-begleitenden peripheren Neuropathien betreffen), einschließlich diabetischer Neuropathie, Erkrankungen, die durch exzitatorische Aminosäuren induziert werden, Erkrankungen, die mit penetrierenden Verletzungen des Gehirns oder Rückenmarks oder Gehirn- oder Rückenmarkserschütterungen zusammenhängen.

[0055] Wie in den Beispielen dieses Teils der Beschreibung gezeigt, kann man die Fähigkeit der kondensierten Pyrrolocarbazole die Funktion und/oder der Überlebensrate von Zellen des neuronalen Stammbaums zu fördern durch einen der nachstehenden Assays bestimmen:

1. ChAT-Aktivitätsassay am Rückenmark;
2. ChAT-Aktivitätsassay am basalen Vorderhirn;
3. Neuritenwachstumassay an DRG Neuronen;
4. Assay auf Förderung der Neurotrophin-Aktivität.

[0056] ChAT katalysiert die Synthese des Neurotransmitters Acetylcholin und dient als Enzymmarker für funktionale cholinerge Neuronen. Ein funktionales Neuron kann auch fortzubestehen. Das neuronale Überleben wird durch Quantifizierung der spezifischen Aufnahme und enzymatischen Umwandlung eines Farbstoffs (z. B. Calcein-AM) durch lebende Neuronen untersucht. Neurotrophine aktivieren die Kinaseaktivität eines trk, beispielsweise trkA, in Zellen, wie sensorischen oder cholinergen Neuronen. Die Förderung eines Neurotrophins, wie NT-3, kann durch den Vergleich der funktionalen Aktivität des Neurotrophins in Anwesenheit und Abwesenheit des kondensierten Pyrrolocarbazols bestimmt werden.

[0057] Aufgrund ihrer unterschiedlichen Verwendungen finden die hier offenbarten kondensierten Pyrrolocarbazole unterschiedliche Anwendungsmöglichkeiten. Die Verbindungen können zur Entwicklung von in vitro-Modellen für die Lebensfähigkeit, die Funktion und die Identifizierung neuronaler Zellen oder zum Screenen anderer synthetischer Verbindungen, die ähnliche Wirkungen wie die kondensierten Pyrrolocarbazole zeigen,

verwendet werden. Die Verbindungen können in der Forschung zur Untersuchung, Bestimmung und Messung molkularer Targets im Zusammenhang mit funktionalen Antworten eingesetzt werden. Durch radioaktives Markieren eines kondensierten Pyrrolocarbazols, das mit einer spezifischen Zellfunktion verbunden ist (z. B. Mitogenese), kann beispielsweise die Targetgrupppierung, an die das kondensierte Pyrrolocarbazol bindet, identifiziert, isoliert und zur Charakterisierung gereinigt werden. In einem weiteren Beispiel kann ein kondensiertes Pyrrolocarbazol als Screening-Mittel zum Auffinden von Mitteln verwendet werden, die eine geringe, trophischen Faktoren ähnliche Aktivität aufweisen, jedoch zusammen mit mindestens einem offenbarten kondensierten Pyrrolocarbazol die durch trophische Faktoren induzierte Aktivität einer auf trophische Faktoren ansprechenden Zelle fördern können.

[0058] Degenerierung, Tod oder Nichtfunktionieren von Neuronen ist ein Merkmal vieler neurologischer Erkrankungen beim Menschen, einschließlich, ohne darauf beschränkt zu sein, Alzheimer-Erkrankung; Motoneuronenerkrankungen (z. B. ALS), Parkinson-Erkrankung, cerebrovaskuläre Erkrankungen (z. B. Schlaganfall, Ischämie), Huntington-Erkrankung, AIDS-Dementia, Epilepsie, Multiple Sklerose, Gehirnerschütterungen oder durchdringende Verletzungen des Hirns oder Rückenmarks, periphere Neuropathien (z. B. diejenigen, welche DRGs in Chemotherapie-begleitenden peripheren Neuropathien betreffen) und Erkrankungen, die durch exzitatorische Aminosäuren induziert werden. Da die beschriebenen kondensierten Pyrrolocarbazole zur Förderung von durch trophische Faktoren induzierten Aktivitäten bei auf trophische Faktoren ansprechenden Zellen (z. B. cholinergen und sensorischen Neuronen) geeignet sind, lassen sich die offenbarten Verbindungen vorteilhaft als pharmakologische Wirksubstanzen in therapeutischen Mitteln einsetzen. Da die offenbarten Verbindungen nachweislich, beispielsweise zur Förderung der ChAT-Aktivität oder des DRG-Neuronen-Überlebensrate, eingesetzt werden können, ist die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die beispielsweise mit einer verringerten ChAT-Aktivität oder dem Tod von DRG-Neuronen zusammenhängen, von der Erfindung umfasst.

Beispiel III(A)(1): Förderung der ChAT-Aktivität am Rückenmark

[0059] Wie erwähnt ist ChAT ein spezifischer biochemischer Marker für funktionale cholinerge Neuronen. Cholinerge Neuronen machen den Großteil des cholinergen Inputs auf die Hippocampus-Bildung, den olfaktorischen Nukleus, den Nucleus interpeduncularis, den Kortex, die Mandeln und Teile des Thalamus aus. Im Rückenmark sind die Motoneuronen cholinerge Neuronen, welche ChAT enthalten (Phelps et al., J. Comp. Neurol. 273: 459–472 (1988)). Die ChAT-Aktivität wurde zur Untersuchung der Wirkungen der Neurotrophine (z. B. NGF oder NT-3) auf das Überleben und/oder die Funktion cholinerger Neuronen verwendet. Der ChAT-Assay dient auch als Hinweis auf die Regulierung des ChAT-Spiegels in cholinergen Neuronen.

[0060] Kondensierte Pyrrolocarbazole erhöhen die ChAT-Aktivität in dem Assay an vereinzelten Rückenmarkskulturen von Rattenembryonen (Tabelle II). Zum Beispiel erhöhte die Verbindung 1–13 die ChAT-Aktivität um 217% gegenüber Kontrollkulturen (die nicht mit dem kondensierten Pyrrolocarbazol behandelt wurden), nachdem man die Zellen 2–3 Stunden lang auf die Platten einwirken ließ, um ihr Anhaften an Vertiefungen der Kontrollgewebeplatten zu ermöglichen. In diesen Assays wurde ein kondensiertes Pyrrolocarbazol direkt zu einer vereinzelten Rückenmarkskultur gegeben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen erhöhten die ChAT-Aktivität am Rückenmark in einer konzentrationsabhängigen Weise. Verbindungen, die eine erhöhte ChAT-Aktivität von mindestens 120% im Vergleich zur Kontrollaktivität bewirkten, wurden als wirksam betrachtet. Die erhöhte ChAT-Aktivität wurde nach einer einzigen Anwendung eines kondensierten Pyrrolocarbazols beobachtet. Das kondensierte Pyrrolocarbazole wurde am Tag des Kulturbeginns der vereinzelten Rückenmarkszellen zugegeben. Eine erhöhte ChAT-Aktivität wurde 48 Stunden später beobachtet.

Tabelle II: Wirkung von kondensierten Pyrrolocarbazolen auf die ChAT-Aktivität am Rückenmark

Verbindung Nr.	% der Kontrolle, bezogen auf unbehandelte Kulturen
I-4	124
I-5	137
I-1	148
I-6	209
I-7	164
I-8	200
I-2	160
Ia-1	139
Ia-2	161
I-9	185
Ib-I	138
I-3	174
I-10	189
I-11	188
Ia-3	138
Ib-2	153
I-12	173
I-14	153
I-13	217
I-15	182
I-20	130
I-16	142
I-17	197
I-18	133
I-22	143
I-19	203
I-21	122
I-24	236

Verbindung Nr.	% der Kontrolle, bezogen auf unbehandelte Kulturen
I-25	168
I-26	167
I-23	208
I-29	154
I-28	<120
I-27	120
I-32	288
I-30,31	132
Ia-4	<120
I-33	144
I-34	254
I-35	121
I-36	167
I-37	<120
Ia-5	132
Ia-6	139
Ia-7	<120
I-38	208
I-39	268
I-40	150
I-41	122
I-42	177
I-43	138
I-44	127

[0061] Verfahren: Fötale Rückenmarkszellen von Ratten wurden vereinzelt und die Versuche wie beschrieben durchgeführt (Smith et al., J. Cell Biology 101: 1608–1621 (1985); Glicksman et al., J. Neurochem. 61: 210–221 (1993)). Vereinzelte Zellen wurden aus dem Rückenmark von Ratten (Embryonaltag 14-15) durch übliche Trypsin-Dissoziierungsverfahren präpariert (Smith et al., J. Cell Biology 10: 1608–1621 (1985)). Zellen wurden mit einer Dichte von 6×10^5 Zellen/cm^2 in Vertiefungen von mit Poly-1-ornithin-beschichteten Kunststoffplatten für Gewebekulturen in serumfreiem N2-Medium, angereichert mit 0,05% Rinderserumalbumin (BSA) ausplattiert (Bottenstein et al., PNAS USA 76: 514–517 (1979)). Die Kulturen wurden 48 Stunden bei 37°C in feuchter Atmosphäre mit 5% CO_2/95% Luft inkubiert. Die ChAT-Aktivität wurde nach 2 Tagen in vitro nach einem gemäß McManaman et al. und Glicksman et al. (McManaman et al., Developmental Biology 125: 311–320 (1988); Glicksman et al., J. Neurochem. 61: 210–221 (1993)) modifizierten Fonnum-Verfahren (Fonnum, J. Neurochem. 24: 407–409 (1975)) gemessen.

Beispiel III(A)(2): ChAT-Aktivitätsassay am basalen Vorderhirn

[0062] Kondensierte Pyrrolocarbazole wurden auf ihre Fähigkeit untersucht, die ChAT-Aktivität von Kulturen aus basalen Vorderhirnzellen zu erhöhen. Es wurde gefunden, dass die kondensierten Pyrrolocarbazole die ChAT-Aktivität in Kulturen aus basalen Vorderhirnzellen erhöhen (Tabelle III; "N. T." = „"nicht getestet"). Kontrollkulturen erhielten kein kondensiertes Pyrrolocarbazol.

Tabelle III: Kondensierte Pyrrolocarbazole fördern die ChAT-Aktivität am basalen Vorderhirn

Verbindung	ChAT-Aktivität (% der Kontrolle)			
	100 nM	250 nM	500 nM	1000 nM
I-1	inaktiv	inaktiv	inaktiv	NT
I-2	inaktiv	137	137	inaktiv
I-3	inaktiv	inaktiv	130	NT
I-12	279	389	NT	NT
I-24	inaktiv	151	NT	NT
I-36	122	131	123	inaktiv
I-29	140	189	194	210
I-34	inaktiv	192	inaktiv	inaktiv

[0063] Verfahren: Das basale Vorderhirn wurde aus Rattenembryos (17 oder 18 Tage alte Embryos) präpariert und die Zellen wurden mit einer neutralen Protease (Dispase™, Collaborative Research) vereinzelt. Die Neuronen wurden in einer Dichte von 5×10^4 Zellen/Vertiefung ($1{,}5 \times 10^5$ Zellen/cm^2) auf mit Poly-l-ornithin- und Lamininbeschichteten Platten ausplattiert. Die Zellen wurden in serumfreiem N2-Medium, welches 0,05% BSA enthielt, bei 37°C in feuchter Atmosphäre, 5% CO_2/95% Luft kultiviert. Die ChAT-Aktivität wurde 5 Tage nach dem Ausplattieren mit dem ChAT-Assay, wie in Beispiel III(A)(1) beschrieben, bestimmt.

Beispiel III(A)(3): DRG-Neuriten-Wachstumsassay

[0064] Kondensierte Pyrrolocarbazole fördern die Auswachsen von Nervenfasern (d. h. Neuriten) in Explantatkulturen (d. h. primären) von Neuronen aus dorsalen Wurzelganglien von Hühnern. Das Auswachsen der Nervenfasern von dorsalen Wurzelganglien (d. h. DRGs) stieg an, wenn ein kondensiertes Pyrrolocarbazols den Kulturen in einer Konzentration von 200 nM (Tabelle IV) zugesetzt wurde. Die Kontrollkulturen enthielten: 1) kein zugesetztes NGF oder kondensiertes Pyrrolocarbazol („Kontrolle") oder 2) 50 ng/ml NGF, einem Neurotrophin, von dem bekannt ist, dass es Neuritenwachstum in DRG-Kulturen fördert („NGF").

Tabelle IV: Kondensierte Pyrrolocarbazole fördern das Neuritenwachstum von DRGs

Verbindung	Konzentration 200 nM
Kontrolle	wenige spärliche Neuriten sichtbar
NGF	dichtes Auswachsen von Neuriten, die den Rand der Vertiefung erreichen
I-1	mittlere Anzahl an Neuriten
I-2	mittleres bis dichtes Auswachsen von Neuriten
I-3	dichtes Auswachsen von Neuriten, die jedoch nicht ganz den Rand der Vertiefung erreichen

[0065] Verfahren: Dorsale Wurzelganglien wurden aus Hühnerembryonen (Embryonaltag 9) präpariert und die einzelnen Ganglien auf Poly-l-ornithin- und Lamininbeschichteten Platten ausplattiert. Ein kondensiertes Pyrrolocarbazol oder 50 ng/ml NGF wurden jeweils zu den einzelnen Kulturen gegeben, nachdem man den Zellen. 1–2 Stunden Zeit zum Anhaften gegeben hatte. Die Explantate wurden 48 Stunden in serumfreiem N2-Medium, das mit 0,05% BSA angereichert war, kultiviert (Bottenstein et al., PNAS USA 76: 514–517 (1979)). Die Kulturen wurden bei 37°C in feuchter Atmosphäre, 5% CO_2/95% Luft gehalten. Das Auswachsen der Nervenfasern wurde anhand der Dichte und Länge der Neuriten bestimmt. Der Fachmann weiß, dass Assays auf Auswachsen von Neuriten semiquantitativ sind und auf einen visuellen Vergleich zwischen den Kontroll- und Versuchskulturen der neuronalen Zellen beruhen (Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, 2. Ausgabe, Garland Publishing, Inc., New York (1989)).

Beispiel III(A)(4): Förderung im Neurotrophin-Aktivitätsassay

[0066] Kondensierte Pyrrolocarbazole wurden auf ihre Fähigkeit untersucht, die Aktivität von Neurotrophin NT-3 auf Kulturen aus dem basalen Vorderhirn zu verbessern.

[0067] Die ChAT-Aktivität wurde als Maß für die Funktion und das Überleben cholinerger Neuronen bestimmt. Die in diesen Versuchen verwendete Konzentration von NT-3 (100 ng/ml) erhöhte die ChAT-Aktivität gegenüber Kontrollkulturen (nicht mit NT-3 oder einem kondensierten Pyrrolocarbazol behandelt) um 40%. Die Verbindungen I-1, I-6, I-7 und Ia-I erhöhten die ChAT-Aktivität in Gegenwart von NT-3 in einer Konzentration von 100 ng/ml. Wurden diese Verbindungen jeweils alleine ohne NT-3 zu den Neuronen des basalen Vorderhirns gegeben, so hatte dies keinen Einfluss auf die ChAT-Aktivität. Die Erhöhung der ChAT-Aktivität war höher als die, die durch NT-3 alleine hervorgerufen wird, wie in dem Balkendiagramm in **Fig. 1** gezeigt.

[0068] Verfahren: Kulturen des basalen Vorderhirns wurden aus Rattenembryonen (Embryonaltag 17) präpariert und mit neutraler Protease Dispase™ vereinzelt. Die Zellen wurden in einer Dichte von 4×10^5 Zellen/cm^2 auf Poly-1-ornithin-beschichteten Kunststoff-Gewebekulturplatten in einer Mischung aus DMEM- und F12-Medium (50/50 V/V GIBCO), angereichert mit 5% Pferdeserum und 0,5% fötalem Rinderserum, ausplattiert. Die Zellen wurden bei 37°C in einer feuchten Atmosphäre von 5% CO_2/95% Luft 5 Tage inkubiert. Die ChAT-Aktivität wurde wie in Beispiel III(A)(1) beschrieben gemessen.

[0069] Rekombinantes Ratten-NT-3 wurde durch einen rekombinanten Baculovirus-Expressionsvektor unter der Kontrolle des Polyhedronvirus-Promoters hergestellt (Fraser, In Vitro Cell. and Dev. Biol. 25: 225–235 (1989)). Das Plasmid pXM-NT3 (Hallbook et al., Neuron 6: 845–858 (1991), welches den NT-3-cDNA-Klon aus Ratte enthielt, wurde von Dr. Ira Black (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Piscataway, NJ) bereitgestellt. Die NT-3 cDNA wurde zur rekombinanten Virusproduktion in den Vektor pVL1392 subkloniert (In Vitrogen Corp., San Diego, CA). Der rekombinante Baculovirus wurde wie in Meyer et al. (Meyer et al., J. Neurochem. 62: 825–l833 (1994)) beschrieben hergestellt.

Beispiel III(A)(5): Überlebens-Assay mit DRG-Neuronen

[0070] Kondensierte Pyrrolocarbazole förderten das Überleben von Neuronen aus dorsalen Wurzelganglien

(DRGs) in Kulturen von DRG-Neuronen aus Huhn. Das Zellüberleben wurde durch die Aufnahme von Calcein-AM, einem Analogen des Vitalfarbstoffs Fluoresceindiacetat bestimmt. Calcein wird von lebensfähigen Zellen aufgenommen und intrazellulär in Fluoreszenssalze gespalten, die von intakten Membranen lebensfähiger Zellen zurückgehalten werden. Mikroskopische Counts lebensfähiger Neuronen korrelieren direkt mit dem relativen Fluoreszenzwerten, die in fluorimetrischen Lebensfähigkeits-Assays gemessen werden. Dieses Verfahren liefert damit eine verlässliche und quantitative Messung des Zellüberlebens in der gesamten Zellpopulation einer bestimmten Kultur (Bozyczko-Coyne et al., J. Neur. Meth. 50: 205–216, 1993).

[0071] Die Überlebensrate von Neuronen aus dorsalen Wurzelganglien wurde durch kondensierte Pyrrolocarbazole, wobei eine Aktivität bei 100–500 nM (Tabelle V) festgestellt wurde, gefördert. Alle diese Analoga waren auch zur Erhöhung der ChAT-Aktivität am Rückenmarks wirksam (s. Beispiel III(A)(1), Tabelle II). Die mikroskopische Untersuchung der Neuronen aus dorsalen Wurzelganglien, die mit den sechs Wirksubstanzen stimuliert wurden, zeigten ebenfalls ein verstärktes Auswachsen von Nervenfasern.

Tabelle V: Kondensierte Pyrrolocarbazole fördern das Überleben von DRG-Neuronen

Verbindung	neuronales Überleben (% der Kontrolle)		
	100 nM	250 nM	500 nM
I-12	126	165	178
I-34	159	203	207
I-24	154	167	163
I-15	inaktiv	132	inaktiv
I-32	173	164	151
I-23	inaktiv	128	135

[0072] Verfahren: Dorsale Wurzelganglien wurden aus Hühnerembryonen, Embryonaltag 9, präpariert und durch anschließende Dispase-Behandlung (neutrale Protease, Collaborative Research) dissozierte Zellen hergestellt. Neuronen wurden mit einer geringen Dichte (3×10^4 Zellen/cm^2) auf Poly-L-ornithin und Laminin beschichtete 96-Loch-Platten ausplattiert. Die Zellen wurden 48 Stunden in serumfreiem N2-Medium kultiviert (Bottenstein und Sato, 1979) bei 37°C in feuchter Atmosphäre, 5% CO_2/95% Luft. Die Lebensfähigkeit der Zellen wurde nach 48 Stunden mit dem fluorimetrischen Lebensfähigkeits-Assay, wie oben beschrieben, bestimmt.

B. Inhibierung der Enzymaktivität

[0073] Die Fähigkeit des Indolocarbazols K-252a, beispielsweise zur Inhibierung der Enzymaktivität von Proteinkinase C („PKC"), ist bekannt und beschrieben. Die Inhibierung der PKC-Aktivität wurde als Methode für die Inhibierung, Vermittlung, Reduzierung und/oder Vorbeugung von vielen Krankheitszuständen vorgeschlagen, einschließlich entzündlicher Erkrankungen, Allergien und cancerogener Zustände, wie in den folgenden repräsentativen Schriften angegeben: US-Patent Nr. 4,877,776 und 4,923,986, dier veröffentlichte europäische Patentschrift 558 962 (veröffentlicht am 8. September 1993, von E. R. Squibb & Sons, Inc.); Tadka, T. et al., 170(3) Biochem. Biophys. Res. Comm. 1151, 1980). Die Tyrosinkinasen, zu denen trk gehört, sind Enzyme, die die Übertragung des γ-Phosphats von ATP auf die Hydroxylgruppe von Tyrosin bei vielen Schlüsselproteinen katalysieren. Aktivierte Protein-Tyrosinkinasen wurden als Produkte von etwa der Hälfte der bekannten Oncogene identifiziert (s. Chang, C-J und Geahlen, R. L. 55(11) J. Nat. Prods. 1529, 1992). Die Inhibierung, Vermittlung, Reduzierung und/oder Verhinderung vieler Krebsleiden durch Inhibierung von Proteinkinasen ist beschrieben (s. Chang, C-J, siehe oben).

[0074] Aufgrund des wichtigen Zusammenhangs zwischen der Proteinkinase-Aktivität und bestimmten Erkrankungen und Störungen, sind unsere kondensierten Pyrrolocarbazole auch in den beiden Bereichen Forschung und Therapie brauchbar. In der Forschung können die Verbindungen beispielsweise zur Entwicklung von Assays und Modellen verwendet werden werden, um besser verstehen zu können, welche Rolle die Inhi-

bierung der Proteinkinase (z. B. PKC, trk-Tyrosinkinase) unter mechanistischen Aspekten bei davon betroffenen Erkrankungen und Störungen spielt. Zu Therapiezwecken können die Verbindungen, welche diese Enzymaktivitäten hemmen, dazu verwendet werden, die nachteiligen Folgen dieser Enzyme hinsichtlich Erkrankungen wie Krebs zu hemmen.

[0075] Wie in den Beispielen in diesem Teil gezeigt, kann die Hemmung der Enzymaktivität durch unsere kondensierten Pyrrolocarbazole durch nachstehende Assays bestimmt werden:

1. PKC-Aktivitäts-Inhibierungs-Assay
2. trkA-Tyrosinkinaseaktivitäts-Inhibierungs-Assay

Beispiel III(B)(1): PKC-Aktivitäts-Inhibierungs-Assay

[0076] Kondensierte Pyrrolocarbazole hemmen die Aktivität von Proteinkinase-C (Tabelle VI). Der Proteinkinase-C-Assay ist beschrieben (Murakata et al., US-Patent 4,923,986, Kikkawa et al., J. Biol. Chem. 257: 13341–13348 (1982)). Der Assay wurde mit mehreren Konzentrationen kondensierter Pyrrolocarbazole durchgeführt. Die Konzentration, bei der die Proteinkinase-C zu 50% gehemmt wurde, (IC_{50}), wurde bestimmt.

Tabelle VI: Proteinkinase-C-Inhibition

VERBINDUNG	PKC-Inhibierung IC_{50} (µM)
I-1	0,07
I-6	1,0
I-7	0,15
I-2	0,11
I-9	4,5
I-3	0,1
I-11	0,45
I-12	0,085
I-14	0,015
I-15	0,05
I-20	0,15
I-16	0,035
I-17	1,0
I-22	0,25
I-24	8,0
I-26	0,3
I-23	0,06
I-29	0,04

Beispiel III(B)(2): trkA-Tyrosinkinaseaktivitäts-Inhibierungs-Assay

[0077] Kondensierte Pyrrolocarbazole hemmten die trkA-Tyrosinkinaseaktivität, wie durch ELISA bestimmt, trkA ist ein hochaffiner Rezeptor für Neurotrophine. Kondensierte Pyrrolocarbazole wurden auf Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen gegeben, die zuvor mit einem Phosphorylierungssubstrat (Phospholipase-C-γ (PLCγ)/pGEX-Fusionsprotein) beschichtet worden waren (siehe Rotin et al., 11 EMBO J. 559, 1992). Diese

Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit untersucht, die Substratphosphorylierung durch die trkA-Tyrosinkinase zu inhibieren. Mehrere kondensierte Pyrrolocarbazole inhibierten die trkA-Tyrosinkinaseaktivität mit IC_{50}-Werten von etwa 20 nM (Tabelle VII).

Tabelle VII: Inhibierung der trkA-Tyrosinkinaseaktivität

VERBINDUNG	Inhibierung der trkA-Kinase IC_{50} (nM)
I-2	20,6
I-3	24,5
I-12	26,7
I-1	> 1.000
I-7	>1.000
I-15	> 1.000
I-17	66,0
I-24	> 1.000
I-23	70,6
I-29	18,4
I-32	> 1.000
I-30, I-31	> 1.000

[0078] Verfahren: ELISA-Platten mit 96 Vertiefungen (Nunc) wurden mit 100 µl/Vertiefung des Phosphorylierungssubstrats (40 µg/ml PLCγ/pGEX-Fusionsprotein in 20 mM Tris, pH-Wert 7,6, 137 mM NaCl und 0,02% NaN_3) über Nacht bei 4°C beschichtet. Die Platten wurden dann dreimal mit TBST (20 mM Tris, pH 7,6, 137 mM NaCl, 0,2% Tween-20) gewaschen und anschließend mit 3% Rinderserumalbumin (BSA) in TBST eine Stunde bei 37°C inaktiviert. Die Platten wurden dreimal mit TBST gewaschen, und danach zweimal mit TBS (TBST ohne Tween-20). Dann wurden kondensierte Pyrrolocarbazole in verschiedenen Konzentrationen zu dem Reaktionsgemisch (50 mM HEPES, pH-Wert 7,4, 5 mM $MnCl_2$, 5 mM $MgCl_2$, 140 mM NaCl, 16 µM ATP und 15 ng trkA in einem Gesamtvolumen von 100 µl) gegeben. Als Negativ-Kontrolle wurden 100 mM EDTA der Reaktionslösung zugegeben. Die Platten wurden dann 15 Minuten bei 37°C inkubiert. Der Nachweis-Antikörper, ein monoklonaler Anti-Phosphotyrosin-Antikörper (UBI), wurde in einer Verdünnung von 1 : 2000 in TBST zugesetzt und eine Stunde bei 37°C inkubiert. Die Platten wurden dann dreimal mit TBST gewaschen und anschließend eine Stunde bei 37°C mit einem mit alkalischer Phosphatase-markiertem Ziege-anti-Maus-IgG (1 : 2000 in TBST (Bio-Rad)) inkubiert. Nach dreimaligem Waschen mit TBST und anschließendem zweimaligem Waschen mit TBS wurde ein gefärbtes Produkt unter Verwendung von NADPH als Substrat für alkalische Phosphatase und der gekoppelten Reaktionen von Diaphorase und Alkoholdehydrogenase (GIBCO-BRL ELISA-Amplifikationssystem) erzeugt. Das gefärbte Produkt wurde bei 490 nm in einem Mikrotiterplattenlesegerät (Biotek) ausgewertet.

C. Inhibierung der Induktion einer mit Entzündungen verbundenen Antwort

[0079] Die humanen Interferone (IFNs), die als Alpha (IFNα), Beta (IFNβ) und Gamma (IFNγ) bezeichnet werden, induzieren ihre biologischen Antworten in Zellen über zwei verschiedene Zelloberflächenrezeptoren, einem ersten Rezeptor für IFNα und IFNβ und einen zweiten Rezeptor für IFNγ. Die "Transkription von IFN-spezifischen Genen ist für die nachfolgende IFN-induzierte biologische Antwort erforderlich. Die IFN-Rezeptoren besitzen keine bekannte Kinaseaktivität, aber die Bindung des spezifischen IFN an seinen Rezeptor stimuliert die Phosphorylierung intrazellulärer Proteine; werden diese Proteine phosphoryliert, translokieren sie schnell in den Zellkern und initiieren die Transkription von IFN-spezifischen Genen.

[0080] Viele IFN-induzierten biologischen Antworten, d. h. die Inhibierung der viralen Replikation, die Inhibierung von Tumorwachstum usw. sind für das Tier vorteilhaft. Eine Anzahl der durch IFNγ hervorgerufenen biologischen Antworten sind jedoch schädlich. Bei exogener Verabreichung verschlimmert IFNγ beispielsweise die Symptome von Multipler Sklerose und rheumatischen Arthritis; es wird auch angenommen, dass endogenes IFNγ eine Rolle bei der Verschlimmerung der Symptome dieser Erkrankungen spielt. Ferner wird angenommen, dass IFNγ eine wesentliche Rolle (verursachend und negativ) bei Sepsis und allgemeinen Entzündungen spielt.

[0081] Indolamin-2,3-dioxygenase (IDO) ist ein Enzym, welches den Abbau von Tryptophan zu Kynuerin in Makrophagen, Monocyten und Astrocyten initiiert. Der Tryptophanabbauweg, sowie das Interferonsystem, sind unter normalen physiologischen Bedingungen in den Zellen relativ inaktiv. Chinolinsäure, die gewöhnlich in sehr geringen, unschädlichen Mengen vorliegt, ist ein Abbauprodukt von Tryptophan. Es wurde vorgeschlagen, dass Chinolinsäure neurotoxisch wirkt, indem es Glutamat(NMDA)-Rezeptoren überstimuliert, was zu einem Einströmen von Ca^{++} und anschließend Tod der NMDA-Rezeptor-positiven Neuronen führt. Es wurde vorgeschlagen, dass eine Anzahl entzündlicher Gehirnerkrankungen durch einen Überschuss an Chinolinsäure verursacht werden. Unter pathologischen Bedingungen kann erhöhtes IFNγ als Antwort auf solche Situationen IDO induzieren, wodurch der Tryptophan-Abbauweg aktiviert wird und damit erhöhte Chinolinsäurespiegel entstehen, was zum Tod der Neuronen führt (siehe Heyes, M. P. et al. 115 Brain 1249, 1992). Erhöhte Chinolinsäurespiegel wurden in vielen entzündlichen Gehirnerkrankungen beschrieben, einschließlich HIV, die Lyme-Erkrankung, Kopftrauma, Schlaganfall, Autoimmunerkrankungen und Sepsis (siehe 259 Science 25, 1993).

[0082] K-252a und Staurosporin hemmen beide die Transkription von IFNα-Genen und diese Inhibierung der Transkription ist nicht mit der Inhibierung der Proteinkinase-C verbunden. Dies wurde durch längeres Behandeln der Zellen mit TPA nachgewiesen, wodurch das gesamte durch Immunoblot-Untersuchungen nachweisbare PKC entfernt wurde, nicht jedoch die IFNα-induzierte Transkription und die Inhibierung davon durch K-252a und Staurosporin (siehe Kessler und Levy 266 IBC 23471, 1991 und auch Schindler et al. 257 Science 809, 1994). K-252a sollen auch entzündungshemmende und antiallergische Wirkungen in vivo aufweisen (siehe Ohimori, K. et al. 38(1), 6 Drug Res 809, 1988).

[0083] Bei dem negativem Zusammenhang zwischen IDO und Chinolinsäure und der Verwicklung von Chinolinsäure in zahlreichen pathologischen Zuständen, sind Mittel, welche die Induktion von IDO durch IFNγ inhibieren können, für Forschungsvorhaben geeignet, bei denen die Verbindungen, welche die Induktion von IDO inhibieren, radioaktiv markiert werden können, so dass ihre Identität bestimmbar ist und die Zellen, an die diese Verbindungen binden und die in der Entzündungskaskade vorkommen, isoliert und gereinigt werden können. Auf therapeutischem Gebiet können Verbindungen, welche ein solche Induktion hemmen, zur Inhibierung, Vermittlung oder Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen und Störungen, wie Sepsis, Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis und chronische Entzündungserkrankungen verwendet werden.

Beispiel III(C)(1): Inhibierung der Induktion von IDO-mRNA durch IFNγ

[0084] Die erfindungsgemäßen kondensierten Pyrrolocarbazole wurden auf eine pharmakologische Wirkung untersucht, die in der Fähigkeit bestand, die Induktion von Indolamin-2,3-dioxygenase (IDO) mRNA in THP-1-Zellen, einer humanen Monocytenzelllinie, durch IFNγ zu inhibieren.

[0085] Zellkultur: THP-1-Zellen (American Type Culture Collection, Rockville, MD), einer humanen Monocytenleukämie-Zellinie, wurden in RPMI-1640-Medium (Mediatech, Herndon Valley, VA) mit 50 μM 2-Mercaptoethanol und 10% fötalem Kälberserum kultiviert. Die Zellen wurden in T75-Kulturflaschen plattiert, mit 4×10^4 Zellen/cm^2 in 10 ml Medium, und direkt danach mit kondensierten Pyrrolocarbazolen in verschiedenen Konzentrationen behandelt. Nach 30 Minuten wurde rekombinantes (E. coli) IFNγ (Boehringer Mannheim Corporation, Indianapolis, IN) mit 200–400 Einheiten/ml zugegeben. Die Zellen wurden nach der Behandlung 48 Stunden inkubiert (37°C, 5% CO_2/95% Luft).

[0086] RNA-Isolierung: Die Zellen wurden durch Zentrifugation (50 × g, 7 min) pelletiert und das Medium abgegossen. Die Zellen wurden dann zweimal mit Phosphatgepufferter Kochsalzlösung pH 7,2 (PBS) (Mediatech, Herndon Valley, VA) gewaschen. Die Zellen in dem gewaschenen Pellet wurden in 2 ml RNAzol-B (Tel-Test, Inc., Friendswood, TX) lysiert. Die RNA wurde durch Chloroformextraktion isoliert, präzipitiert und gewaschen, gemäß dem diesem Produkt beiliegenden Gebrauchsanweisung "RNAzol-B-Isolierung von RNA". Die RNA wurde dann in H_2O solubilisiert und die Konzentration und Reinheit anhand der Absorption bei A_{260} nm und A_{280} nm bestimmt. Schließlich wurde die RNA über Nacht bei –20°C nochmals aus Ethanol ausgefällt.

[0087] cDNA-Proben: Indolamin-2,3-dioxygenase(IDO)-cDNA wurde von Sohan L. Gupta, Ph. D. (Hipple Cancer Research Center, Dayton, OH) (siehe. Da., W. & Gupta, S. L. 168 Biochem. Biophys. Res. Commun. 1, 1990 und Hassanain, H. H. et al. 268 J. Biol. Chem. 5077, 1993) erhalten. Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase(GAPD)-cDNA stammte von der American Type Culture Collection (Rockville, MD). Diese cDNAs wurden durch Standardverfahren hergestellt und gereinigt (siehe Sambrook, Fritsch, Maniatis (1989) Molecular Cloning a Laboratory Manual/Zweite Ausgabe 1, 1.21–1.24, 1.74–1.81, hier in den Beispielen als "Maniati a" bezeichnet), wobei ein Qiagen-Plasmidreinigungskit (Qiagen Inc., Chatsworth, CA) verwendet wurde. Die DNA-Konzentration und -reinheit wurden durch Absorption bei 280 nm und 260 nm bestimmt. Spezifische DNA-Inserts wurden durch übliche Verfahren mit Restriktionsenzymen rausgeschnitten und anschließend auf Agarosegelen, wie in Maniatis beschrieben, abgetrennt (siehe Sambrook, Fritsch, Maniatis (1989) Molecular Cloning a Laboratory Manual /Zweite Ausgabe 1, 6.9–6.15, hiernach in diesem Beispiel als "Maniatis b" bezeichnet). Die cDNA-Proben wurden weiter zur [^{32}P)-Markierung mit dem Geneclean-II-DNA-Reinigungskit (BIO-101, Inc., La Jolla, CA) gereinigt. Die Proben wurden mit dCTP-α-^{32}P (Amersham Corp., Arlington Heights, IL) durch Zufallsprimer-Markierung mit dem Prime-α-Gene-Markierungssystem (Promega Corp., Madison, WI) markiert.

[0088] Nachweis und Quantifizierung von mRNA: IDO-mRNA wurde durch Northernblot-Analyse (siehe Maniatis a, S. 7.39–7.51) durch Standardverfahren nachgewiesen. Nach der Auftrennung durch Elektrophorese auf 1%-igen Formaldehyd-haltigen Agarosegelen wurde die RNA auf eine Magnagraph-Nylon-Transfermembran (Micron Separations Inc., Westboro, MA) übertragen. Die Blots wurden dann mit [^{32}P]-markierter IDO-cDNA (Hippie Cancer Research Center, Dayton, OH) gemäß den Standardverfahren (siehe Maniatis a, S. 7.52) hybridisiert, gewaschen und 1–4 Tage in Phosphorimagerkassetten gelegt. Die Quantifizierung der IDO-mRNA erfolgte in einem Phosphorimager (Molecular Dynamics), worin die Dichte (d. h. RNA-Menge) in relativen Phosphorimager-Einheiten ausgedrückt wird. Die Blots wurden anschließend auf Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPD)-mRNA (ATCC, Rockville, MD), untersucht, einer mRNA, die sich nicht durch die IFNγ-Behandlung verändert. Die Messung der GAPD-mRNA durch die Phosphorimager-Quantifizierung der Northernblots diente als Referenz für mögliche Proben, mit denen Unterschiede in der Gesamtmenge RNA, die auf die Gele geladen wurden, ermittelt werden sollten. Das resultierende Verhältnis von IDO-mRNA/GAPD-mRNA ist in Tabelle VIII gezeigt, als Prozentsatz des Anteils, der bei IFNγ-induzierten Zellen (100%) beobachtet wurde.

Tabelle VIII

Zugabe zu den Zellen		
Verbindung (nM)	IFNγ (Einheiten/ml)	Phosphorimager-Einheiten % IFNγ-behandelte Zellen
keine Verbindung zugegeben	(200)	100
keine Verbindung zugegeben	(0)	0,75
I-29 (200 nM)	(200)	57
I-2 (400 nM)	(400)	55
I-9 (400 nM)	(400)	60
I-11 (400 nM)	(400)	49
I-32 (400 nM)	(400)	70

D. Inhibierung von Zellwachstum, das mit hyperproliferativen Zuständen zusammenhängt

[0089] Obwohl der Nervenwachstumsfaktor (NGF) ein neurotrophes Protein ist, das eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung sensorischer und sympathischer Neuronen spielt, gibt es zuneh-

mende Beweise dafür, dass NGF, neben seiner Wirkungen im Nervensystem eine Vielzahl biologischer Wirkungen auf Zellen aus dem immuninflammatorischen Bereich hat. Keratinocyten, die am zahlreichsten vorkommenden Zellen in der Epidermis, sind vermutlich für Entzündungsreaktionen in der Haut äußerst wichtig (Barker, JNWN et al. 337 Lancet 211, 1991); Psoriasis, eine Erkrankung, charakterisiert durch Hyperproliferation von Keratinocyten, entzündliche Zellinfiltration und Veränderung bestimmter Cytokine (Jablonaka, S. et al. In: Roencgk, H. H., Miaback H. (Hrsg.) Psoriasis Dekker, Inc., New York, NY 1991, S. 261–342). Von NGF wurde auch berichtet, dass es die meisten Zellen und T-Lymphocyten aktiviert, welche in psoriatische Läsionen einwandern; Interleukin-6, das auch in großen Mengen in psoriatischer Haut expremiert wird und auch die Proliferation humaner Keratinocyten fördert, kann die Sekretion von NGF steigern (siehe Grossman, RM et al. 86 PNAS 6367, 1989 und Frei, K. et al. 19 Eur. J. Immunol. 689, 1989). Kürzlich wurde berichtet, dass NGF die Proliferation kultivierter humaner Keratinocyten stimuliert und, dass K-252a eine solche Proliferation verhindert (siehe Pincelli, C. et al., 103(1) J. Invest. Derma. 13, 1994).

[0090] Im therapeutischen Bereich können die kondensierten Pyrrolocarbazole vorteilhaft zur Hemmung der Hyperproliferation von Keratinocyten verwendet werden und damit das Auftreten eines psoriatischen Zustands inhibieren, vermitteln, umkehren und/oder verhindern. Der Gebrauch unserer kondensierten Pyrrolocarbazole kann im Bereich psoriatischer Zustände gut ausgenutzt werden, in Anbetracht der Fähigkeit von K-252a, die Proliferation humaner Keratinocyten zu hemmen und der Verbindung zwischen der Hyperproliferation von Kerationcyten und Psoriasis; die kondensierten Pyrrolocarbazole können dazu eingesetzt werden, um überdies ein besseres Verständnis der Inhibierung von Keratinocyten und dem zellulären Zusammenhang zwischen beispielsweise NGF, Keratinocyten und Erkrankungen wie Psoriasis zu erzielen.

[0091] Karzinome, per Definition fast allgemein gültig, umfassen das hyperproliferative Wachstum von Zellen bis zu einem malignen Zustand, was üblicherweise zur Bildung von Tumoren führt. Wir haben daher die Fähigkeit unserer Verbindungen untersucht, das Wachstum von Prostatakrebszellen zu beeinflussen, als beispielhaften Ansatz zur Definierung von Verbindungen, welche das Wachstum von Zellen in Verbindung mit einem hyperproliferativen Zustand inhibieren. Entsprechend können unsere Verbindungen in diesem Zusammenhang sowohl in der Forschung als in der Therapie verwendet werden: In der Forschung können die Verbindungen beispielsweise zum Screenen anderer Verbindungen, die ebenfalls das Wachstum von Zellen in Zusammenhang mit hyperproliferativen Zuständen inhibieren können, verwendet werden; auf therapeutischem Gebiet können die Verbindungen, die das Wachstum spezifischer Zellen im Zusammenhang mit spezifischen Erkrankungen und/oder Störungen, in vorteilhafter Weise inhibieren, vorteilhaft zur Vermittlung, Vermittlung und/oder Vorbeugung solcher Erkrankungen oder Störungen eingesetzt werden.

Beispiel III(D)(1): Inhibierung des Wachstums von Prostatakrebszelllinien mit kondensierten Pyrrolocarbazolen

[0092] AT-2-Zellen sind eine Unterzellinie von einem Prostatakrebs aus dem Dunning-H-Tumor, den uns Dr. John Isaacs (John Hopkins, M. D.) großzügigerweise zur Verfügung gestellt hat. Anders als die Dunning-H-Tumorzellen können AT-2-Zellen in vitro gezüchtet werden.

[0093] Verfahren: AT-2-Zellen ($7{,}5 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung) wurden auf Kunststoffplatten für Gewebekulturen mit 96 Vertiefungen in Gegenwart von RPMI-1640-Medium, enthaltend 10% fötales Kälberserum, 250 nM Dexamethason, 2 mM Glutamin, 1 mM Natriumpyruvat und Penicillin/Streptomycin-Antibiotika ausplattiert. Am nächsten Tag wurden die Verbindungen in 4 Konzentrationen (10, 1, 0,1, 0,01 µM) zugegeben, um den ungefähren IC_{50}-Bereich zu bestimmen. Die Kulturen wurden 3 Tage später unter Verwendung des MTS-Assays [(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium, inneres Salz)] auf die Zellzahl untersucht. Der MTS-Assay (erworben als Kit von Promega) misst die Bildung eines wässrigen löslichen Formazans (nachweisbar durch ein Plattenlesegerät bei 490 nm), das durch die Bioreduktion einer Tetrazoliumverbindung (MTS) in metabolisch aktiven Zellen durch die mitochondriale Succinat-Dehydrogenase hergestellt wird. Nach Ermittlung der Linearität der Substratinkubationszeit über einen Bereich an Zellplattierungsdichten war die Menge an gemessenem Produkt direkt proportional zur Zellzahl. MTS (333 µg/ml) und 25 µM Phenazin-Methosulfat werden gemischt und direkt zu dem Kulturmedium gegeben und 0,5–4 Stunden bei 37°C in dem 5 CO_2/95% Luft-Inkubator inkubiert. Die Absorption des Produkts bei 490 nm wurde auf dem BIO-TEK-Plattenlesegerät bestimmt. Die Hintergrundwerte wurden aus den Vertiefungen mit Kulturmedium und Substratlösung, jedoch ohne Zellen, ermittelt. Zudem wurden auch Werte aus Vertiefungen mit Zellen gewonnen, die am Tag 0 ausplattiert und an dem Tag, an dem die Verbindung zugesetzt wurde (Tag 1) untersucht wurden, so dass man die Zellzahl zum Zeitpunkt der Zugabe der Verbindung ermitteln konnte. Nachdem die anfänglichen Dosis-bestimmenden Versuche abgeschlossen waren, wurden nachstehende Versuche durchgeführt, so dass man 3 oder mehr Konzentrationen in der Nähe des verausgesagten IC_{50}-Wertes erhielt.

Tabelle IX

Verbindung Nr.	AT-2-Zellenwachstum IC_{50} (nM)
I-3	380
I-7	1370
I-29	3260
I-2	4600
I-24	>10.000
I-14	3070
I-15	4300
I-20	>10.000
I-21	>10.000

E. Inhibierung des entwicklungsbedingten programmierten Motoneuronentods

[0094] Somatische Motoneuronen aus Hühnern unterliegen dem natürlich vorkommendem Tod zwischen dem Embryonaltag 6 und 10 (E6 und E10) (siehe Chu-Wang, IW & Oppenheim, RW 177 J. Comp. Neurol. 33, 1978; und Hamburger, V 160 J. Comp. Neurol. 535, 1975.) In diesem Zeitraum verringert sich die Anzahl der Motoneuronen auf beiden Seiten des lumbalen Rückenmarks von sich entwickelnden Hühnerembryonen um etwa 50%, von etwa 46.000 auf etwa 23.000.

[0095] Wie die nachstehenden Daten zeigen, inhibieren die hier beschriebenen kondensierten Pyrrolocarbazole den natürlich vorkommenden Tod dieser Neuronen; die Inhibierung erfolgte in einer Dosis-abhängigen Weise.

Beispiel III(E)(1): Inhibierung des Motoneuronentods in ovo mit kondensierten Pyrrolocarbazolen

[0096] Hühnerembryonen (E6–E9) wurden entweder mit einem Vehikel (5% Solutol-HS-15, BASF Aktiengesellschaft) oder einer Menge I–34 oder I–32, wie beschrieben, behandelt. Die Proben (50 µl) wurden durch eine Öffnung in der Eischale auf die vaskularisierte Chorionallantosismembran, wie zuvor beschrieben (Oppenheim et al., 1988), aufgebracht. Die Embryonen wurden an E10 getötet und das Rückenmark wurde entfernt, in Carnoy'scher Lösung fixiert (10% Essigsäure, 60% Ethanol, 30 Chloroform), in Paraffin eingebettet, in 8 µm dicke Schnitte geschnitten und mit Thionin gefärbt, wie zuvor beschrieben (Oppenheim et al., 1988). Die Motoneuronen (anhand der Morphologie und Position bestimmt) wurden von einer Person ausgezählt, die die Behandlungsbedingungen nicht kannte, und zwar in jedem zehnten Schnitt, entsprechend den zuvor bestimmten Kriterien (Oppenheim et al., 1982, Oppenheim, 1986).

[0097] Die tägliche Applikation von I-34 oder I-32 auf die Chorionallantosismembran von E6- bis E9-Hühnern in ovo führte zu einem Dosis-abhängigen Anstieg der Anzahl überlebender lumbaler Motoneuronen (Tabelle X). Für die Verbindungen I-34 und I-32 wurde die maximale Wirkung bei einer Dosis von 0,6 µg/Ei erreicht, was zu einem 27 beziehungsweise 31%-igen Anstieg des Überlebens der Motoneuronen in behandelten Embryonen führte, gegenüber Kontrollembryonen, die mit dem Vehikel behandelt wurden.

Tabelle X

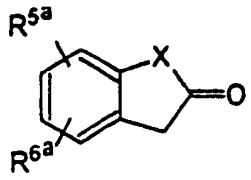
Behandlung	Tagesdosis (µg/Ei)	Anzahl Motoneuronen Mittelwert ± Standard-abweichung	% Anstieg der geretteten Motoneuronen gegenüber der Kontrolle
Vehikel (Kontrolle)	0	9440 ± 453	
I-34	0,6	11976 ± 1106**	27
	0,3	11593 ± 654**	23
	0,15	10135 ± 354*	7
	0,015	10480 ± 585*	11
I-32	1,2	11743 ± 1497**	24
	0,6	12357 ± 499**	31
	0,3	10215 ± 481*	8
	0,06	9657 ± 529	nicht signifikant
Die Anzahl der Motoneuronen entspricht den Zählungen auf einer Seite des Rückenmarks. Studenten-t-Test: ** p<0,01; * p<0,05 gegenüber der Kontrolle, den mit dem Vehikel behandelten Embryonen.			

IV. Syntheseverfahren zur Herstellung kondensierter Pyrrolocarbazole

[0098] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines am D-Ring kondensierten Pyrrolocarbazols, wobei man

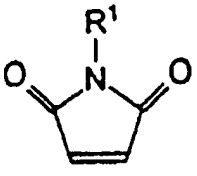
a) ein Indol der allgemeinen Formel IV, worin R^2 für H, SO_2R^9, CO_2R^9 oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen steht; R^{3a} und R^{4a} unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, $-OR^9$, $-O(CH_2)_nNR^7R^8$, NR^7R^8, $-SR^{11}$, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, $-(CH_2)_nSR^{11}$, $-(CH_2)_nOR^9$ oder $-(CH_2)_nNR^7R^8$ stehen, erhält;

b das Indol mit einem 2-Indanon der folgenden allgemeinen Formel:



worin R^{5a} und R^{6a} unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, CN, NO_2, OR^9, $-O(CH_2)_nNR^7R^8$, CO_2R^9, SO_2R^9, SR^{11}, $-(CH_2)_nS(O)_yR^9$, $-(CH_2)_nSR^{11}$, NR^7R^8 oder $-(CH_2)_nNR^7R^8$ stehen und X für eine 1–3 Kohlenstoffatome umfassende Alkylengruppe oder $-C(R^{10})_2-$ steht, unter Bedingungen umsetzt, unter denen ein tertiärer 2-(2-Cycloalkenyl)indolalkohol (der Formel V) entsteht und die Hydroxylgruppe des Alkohols abgespalten wird, um das entsprechende 2-(2-Cycloalkenyl)indol (der Formel VI) zu erhalten;

c) das 2-(2-Cycloalkenyl)indol mit einem Imid der folgenden allgemeinen Formel:



worin R^1 wie oben definiert ist, unter Bedingungen umsetzt, unter denen ein Tetrahydropyrrolocarbazol der allgemeinen Formel VII entsteht; und

d) den Tetrahydrocarbazolring des Tetrahydropyrrolocarbazols unter Bedingungen, unter denen ein kondensiertes Pyrrolocarbazol der allgemeinen Formel VI–II entsteht, dehydriert.

[0099] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines im Wesentlichen reinen, am D-Ring regiospezifisch kondensierten Pyrrolocarbazol-Lactamisomers, wobei man:

a) ein kondensiertes Pyrrolocarbazol der allgemeinen Formel VIII, worin R^1, R^2, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a} und X wie zuvor definiert sind, erhält;

b) die Imidgruppe des kondensierten Pyrrolocarbazols unter Bedingungen reduziert, unter denen zwei kondensierte Pyrrolocarbazol-Lactamisomere der allgemeinen Formeln IX und X entstehen; und

c) die Isomere unter Bedingungen, unter denen man im Wesentlichen reine, am D-Ring regiospezifisch kondensierte Pyrrolocarbazol-Lactamisomere erhält, trennt.

[0100] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines am D-Ring regiospezifisch kondensierten Pyrrolocarbazol-Lactamisomers, wobei man:

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel XI, worin R^2, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a} wie zuvor definiert sind und X für S, O, CO, Alkylen mit 1–3 Kohlenstoffatomen, $-C(R^{10})_2$, $-CH_2Z-$, $-ZCH_2-$ oder $-CH_2ZCH_2-$ steht, erhält;

b) die Verbindung mit einem niederem Alkyl-β-cyanacrylat, vorzugsweise Ethyl-β-cyanacrylat, unter Bedingungen umsetzt, unter denen Tetrahydrocarbazolcyanester-Isomere der allgemeinen Formeln XII und XV entstehen, worin R für eine niedere Alkylgruppe steht;

c) die Isomere unter Bedingungen trennt, unter denen man im Wesentlichen reine, regiospezifische Tetrahydrocarbazol-cyanester-Isomere erhält;

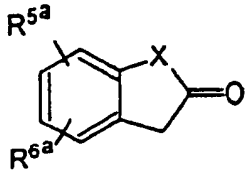
d) getrennt den Tetrahydrocarbazol-Ring jedes Isomers ausreichend dehydriert, um die entsprechenden Carbazolcyanester (der Formeln XIII und XVI) zu erhalten; und

e) getrennt jeden der Carbazolcyanester unter reduktiven Bedingungen umsetzt, die zur unabhängigen Bildung von regiospezifisch kondensierten Pyrrolocarbazolen der Formeln XIV und XVII führen.

[0101] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines am D-Ring kondensierten Pyrrolocarbazols, wobei man:

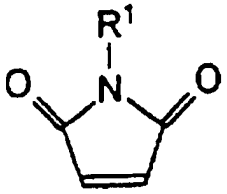
a) ein Indol der allgemeinen Formel IV, worin R^2, R^{3a} und R^{4a} wie zuvor definiert sind, erhält;

b) das Indol mit einem 2-Benzocycloalkanon der folgenden allgemeinen Formel:



worin R^{5a} und R^{6a} wie zuvor definiert sind und X für eine 2–3 Kohlenstoffatome umfassende Alkylengruppe steht, unter Bedingungen umsetzt, unter denen ein tertiärer 2-(2-(1,2,3,4-Tetrahydroarylalkyl))indolylalkohol entsteht, und die Hydroxygruppe des Alkohols unter Bildung des entsprechenden 2-(2-Cycloalkenyl)indols abspaltet;

c) das 2-(2-Cycloalkenyl)indol mit einem Imid der folgenden allgemeinen Formel



worin R^1 wie zuvor definiert ist, unter Bedingungen umsetzt, unter denen ein Tetrahydroarylalkylpyrrolocarbazol der allgemeinen Formel XVIII entsteht; und entweder

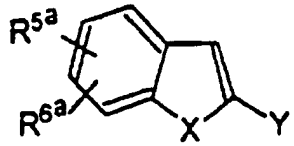
i) den D-Ring des Pyrrolocarbazols unter Bedingungen dehydriert, unter denen das entsprechende kondensierte Pyrrolocarbazol der allgemeinen Formel XIX entsteht; oder

ii) den E-Ring des Pyrrolocarbazols unter Bedingungen dehydriert, unter denen das entsprechende kondensierte Pyrrolocarbazol der allgemeinen Formel XX entsteht.

[0102] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines am D-Ring kondensierten Pyrrolocarbazols, wobei man:

a) ein niederes Alkylstannylindol der allgemeinen Formel XXI, worin R^2 für $-CO_2H$, $-SO_2R^9$, $-CO_2R^9$ oder Alkyl steht, und R^{3a} und R^4 wie zuvor definiert sind, erhält;

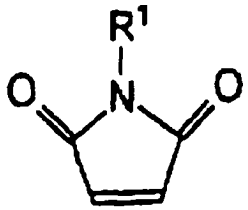
b) das niedere Alkylstannylindol mit einer Verbindung der folgenden allgemeinen Formel



worin R^{5a} und R^{6a} wie zuvor definiert sind, X für S, O, CO, Alkylen mit 1–3 Kohlenstoffatomen, $-C(R^{10})_2-$, $-CH_2Z-$, $-ZCH_2-$ und CH_2ZCH_2- steht und Y für Br, I oder $-OSO_2CF_3$ steht, unter Bedingungen kuppelt, unter denen ein Indol der allgemeinen Formel XXII entsteht;

c) getrennt das Indol entweder mit

i) einem Imid der folgenden allgemeinen Formel



oder

ii) einem niederen Alkyl-β-cyanacrylat

unter Bedingungen umsetzt, unter denen jeweils unabhängig das entsprechende Indolimid der allgemeinen Formel XXIII entsteht; und

d) das Indolimid unter Bedingungen cyclisiert, unter denen ein kondensiertes Pyrrolocarbazol der Formel XXIV entsteht.

[0103] Hierin gilt wie folgt:
Niederes Alkyl steht für 1–4 Kohlenstoffatome;
Aryl steht für C_6-C_{10}, vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl;
Alkyl-β-cyanacrylat steht für 1–8 Kohlenstoffatome in der Alkylgruppe;
Arylalkyl steht für 7–14 Kohlenstoffatome;
Heteroaryl steht für eine Gruppe aus 3–10 Atomen, ausgewählt unter C, O, S und N, wobei mindestens ein Atom für O, S oder N steht;
Heteroarylalkyl steht für eine Heteroarylgruppe, die mit einem Alkyl mit 1–8 Kohlenstoffatomen verbunden ist;
Alkylen steht für 2–8 Kohlenstoffatome;
Monosaccharid steht für einen 3, 4, 5, 6 oder 7 Kohlenstoffe umfassenden Zucker, wie Glucose, Ribose oder Rhamnose; und
Alkylcarbonyloxy enthält eine Alkylgruppe mit 1–8 Kohlenstoffatomen.

V. Allgemeine Beschreibung des Syntheseverfahrens

[0104] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch nachstehend beschriebene allgemeine Verfahren hergestellt.

[0105] Es wurden zwei allgemeine Synthesewege zur Herstellung der erfindungsgemäßen kondensierten Pyrrolocarbazole verwendet (Fig. 2 und Fig. 3). Das Verfahren A (Fig. 2) geht von einem Indolderivat (IV) aus, welches an den Kohlenstoffatomen 4–7 (einschließlich) entweder unsubstituiert oder substituiert ist. Die Indolderivate werden nach Standardverfahren hergestellt (US-Patent 3,976,639, US-Patent 3,732,245, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Indole Teil eins und zwei, Houlihan Hrsg., Wiley-Interscience (1972)). Nach dem Verfahren A (Fig. 2) wird 1H-Indol oder ein Derivat davon als Lithiumindol-1-carboxylat-Zwischenverbindung geschützt (Tetrahedron Lett. 26: 5935 (1985)), danach mit einer starken Base, wie t-BuLi, behandelt und danach mit einem geeigneten 2-Indanonderivat alkyliert, wobei der entsprechende tertiäre Alkohol V entsteht. Die 2-Indanonderivate können nach kürzlich beschriebenen Verfahren hergestellt werden (siehe US-Patent 4,192,888, US-Patent 4,128,666, J. Am. Chem. Soc. 89: 4524 (1967); Tetrahedron Lett. 43: 3789 (1974);

Chem. Ber. 122: 1791 (1989); Can. J. Chem. 60: 2678 (1982); Helvetica Chimica Acta 70: 1791 (1987); Chem. Pharm. Bull. 33: 3336 (1985); J. Org. Chem. 55: 4835 (1990); Tetrahedron 45: 1441 (1989); Synthesis 818 (1981)). Der erhaltene tertiäre Alkohol V wird mit einer verdünnten Säure (z. B. 2 N HCl in Aceton) behandelt, wobei das entsprechende 2-(2-Indenyl)indol VI entsteht. Alternativ wird das Ausgangs-1H-Indolderivat, das kürzlich beschrieben wurde, in das 1-substituierte Indolderivat (IV; R^2 steht nicht für H) nach einem Standardverfahren umgewandelt, indem man beispielsweise das 1H-Indol mit einer Base und einem Alkylierungsmittel unter Bildung eines 1-substituierten Indols behandelt. Gemäß diesen Beispielen kann das Indolderivat direkt mit einer starken Base (z. B. t-BuLi, sec-BuLi, n-BuLi, Lithiumdiisopropylamid) behandelt werden, und danach mit einem 2-Indanonderivat alkyliert werden, wobei der entsprechende tertiäre Alkohol V entsteht, der in 1-Stellung des Indolrings Substituenten trägt. Cycloadditionsreaktionen der Verbindungen der allgemeinen Formel VI mit Maleimid, vorzugsweise bei einer Temperatur von 160–200°C, liefert das entsprechende Tetrahydrocarbazol VII. Cycloadditionsreaktionen von 2-(2-Indenyl)indolen sind bislang nicht beschrieben. Cycloadditionsreaktionen von 2-Vinylindolen mit Maleimiden sind bekannt (US-Patent 4,912,107 und darin zitierte Referenzen). Die Verbindung VII wird gemäß herkömmlichen Verfahren dehydriert, beispielsweise mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon, Pd auf Aktivkohle, Schwefel oder Natriumnitrit (US-Patent 4,912,107 und darin zitierte Referenzen), wobei das entsprechende aromatisierte Pyrrolocarbazolderivat VIII entsteht. Isomere Lactame der allgemeinen Formel IX und X können durch Reduktion des Imids VIII mit Reduktionsmitteln (z. B. Zinkamalgam, Chlorwasserstoffgas, Zinkamalgam in Essigsäure, Zink in Eisessig oder Hydrid-Reduktionsmitteln wie Lithiumaluminiumhydrid) hergestellt werden. Regioisomere werden durch Standardverfahren, wie Umkristallisation oder Chromatographie getrennt, beispielsweise durch Säulenchromatographie oder HPLC. Die Imide werden durch Hydrid-Reduktionsmittel wie Borhydride oder Aluminiumhydride (US-Patent 4,192,107 und 4,923,986 und darin zitierte Referenzen) zu Hydroxylactamen reduziert, worin A^1, A^2 oder B^1, B^2 für H, OH stehen. Die erhaltene Hydroxylgruppe lässt sich leicht zu einer Alkoxy- oder Thioalkylgruppe umwandeln (US-Patent 4,923,986). Derivate, in denen A^1, A^2 oder B^1, B^2 zusammen für S oder N stehen, werden wie in der europäischen Patentanmeldung Nr. 0 508 792 A1 beschrieben hergestellt.

[0106] Das Verfahren B (Fig. 3) betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung isomerer kondensierter Pyrrolocarbazollactame (XIV, XVII). Cycloaddition einer Verbindung der allgemeinen Formel XI mit Ethyl-β-cyanacrylat bei Temperaturen von 160–200°C liefert isomere Tetrahydrocarbazolcyanoester (XII und XV). Die Isomere XII und XV werden durch Umkristallisation oder Chromatographie, z. B. Säulenchromatographie oder HPLC, in regiospezifischen Isomere aufgetrennt. XII und XV können getrennt voneinander gemäß herkömmlichen Verfahren dehydriert werden, beispielsweise mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon, Pd auf Aktivkohle, Schwefel oder Natriumnitrit (US-Patent 4,912,107 und darin zitierte Referenzen), wobei das entsprechende aromatisierte Pyrrolocarbazolderivat (XIII oder XVI) entsteht. Regiospezifische Lactame der allgemeinen Formeln XIV und XVII (Fig. 3) können durch reduktive Cyclisierung des entsprechenden Nitrilesters XIII oder XVI mit Hilfe von Reduktionsmitteln, beispielsweise Raney-Nickel/H_2, PdO oder Pd auf Aktivkohle, getrennt hergestellt werden.

[0107] Kondensierte Pyrrolocarbazolderivate der Formel I, worin X für CH_2CH_2, XIX, oder für CH=CH, XX, steht, werden nach den für Verfahren A und B (Fig. 2 und Fig. 3) beschriebenen Verfahren hergestellt, abgesehen davon, dass die 2-Indanonverbindung durch ein 2-Tetralon ersetzt wurde. Die 2-Tetralonverbindung kann nach Standardverfahren hergestellt werden (J. Med. Chem. 32: 2128 (1989); J. Med. Chem. 36: 2279 (1993); J. Med. Chem. 36: 2485 (1993); Tetrahedron Lett. 14: 951 (1971); J. Org. Chem. 33:4288 (1968); J. Org. Chem. 26: 4232 (1961); J. Med. Chem. 25: 1358 (1982); Synth. Commun. 21: 981 (1991); WO 92/06967, WO 92/16524 und WO 90/15047). Fig. 4 zeigt ein kondensiertes Pyrrolocarbazolderivat, worin X für CH_2CH_2 steht (XVIII). Die partielle Dehydrierung von XVIII mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon in Toluol bei 65°C ergibt das entsprechende Dihydronaphthylderivat XIX. Die Behandlung von XVIII mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon in Dioxan unter Rückflusstemperaturen ergibt das entsprechende vollständig dehydrierte Naphthylderivat XX. Der Austausch der 2-Indanonverbindung durch ein 2-Benzosuberonderivat (J. Am. Chem. Soc. 13: 1344 (1991); J. Org. Chem. 44: 1342 (1979)) führt zu kondensierten Pyrrolocarbazolen der allgemeinen Formel I, worin X für $CH_2CH_2CH_2$ steht. Ketonderivate, worin X für C=O steht, können durch Oxidation entweder des Imids oder des Lactams von I durch übliche Oxidationsreagenzien hergestellt werden (z. B. SeO_2, CrO_3, Na_2CrO_7 oder MnO_2).

[0108] Verbindungen, in denen X für S, O oder C=O steht (allgemeine Formel XXII), können durch Cycloadditionsreaktionen, wie beschrieben in den Verfahren A und B (Fig. 2 und Fig. 3), hergestellt werden. Beispielsweise können die Verbindungen 2-(2-(1-Oxoindenyl)indol, 2-(2-Benzothienyl)indol, 2-(2-Indenyl)indol und 2-(2-Benzofuranyl)indol durch Kupplung von 1-Carboxy-2-tributylstannylindol (XXI) mit 2-Brombenzothiophen, 2-Brombenzofuran oder 1-Oxo-2-(trifluormethansulfonat)inden (Fig. 5) durch herkömmliche veröffentlichte Verfahren hergestellt werden (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 25: 508 (1986); J. Am. Chem. Soc. 109: 5478

(1987); Tetrahedron Lett. 37: 4407 (1986)). Die Herstellung eines Carbazols wird auch durch Behandeln von 2-(2-Benzothienyl)indol oder 2-(2-Benzofuranyl)indol (XVII, worin X für S bzw. O steht) mit Maleimid oder Ethyl-β-cyanacrylat in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie Trifluoressigsäure, erzielt, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel XXIII (Fig. 6) entsteht. Diese Verbindungen können unter Bildung der entsprechenden kondensierten Pyrrolocarbazole (allgemeine Formel XXIV) durch Behandlung mit einem Katalysator, beispielsweise $Pd(OAc)_2$ in Eisessig, cyclisiert werden.

[0109] Das Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsverfahren wird zur Herstellung weiterer Derivate, beispielsweise solche, worin X in Fig. 6 1–3 (einschließlich) Kohlenstoffatome enthält, verwendet, wobei das 2-Trifluormethansulfonatderivat des entsprechenden cyclischen Ketons mit 1-Carboxy-2-tributylstannylindol gekuppelt wird.

[0110] Lactamisomere der allgemeinen Formeln XIV und XVII, worin R^2 für Wasserstoff steht, können in Gegenwart einer Base (z. B. Hydride, Alkoxide, Hydroxide von Alkali- oder Erdalkalimetallen oder Organolithiumverbindungen) durch Behandeln mit R^2L, worin L eine Abgangsgruppe wie ein Halogen ist, alkyliert werden. Das resultierende kondensierte Pyrrolocarbazol besitzt eine an den Indolstickstoff gebundene Alkylgruppe (AU-A-29607 und das US-Patent 4,912,107). Ein Zuckerrest kann an den Indolstickstoff gekuppelt werden wie beschrieben (europäische Patentanmeldung 0 602 597 A2).

[0111] Imide der allgemeinen Formel XX, worin der Imidstickstoff an Wasserstoff gebunden ist, können in solche mit einer Gruppe R^1 umgewandelt werden, wie für I beschrieben (US-Patent 4,923,986). Lactamisomere von Derivaten, worin R^1 von Wasserstoff verschieden ist, werden nach in Verfahren A beschriebenen Verfahren hergestellt.

[0112] Imide der allgemeinen Formel I, worin die Substituenten R^3, R^4, R^5 oder R^6 von H verschieden sind, werden nach beschriebenen Verfahren (US-Patent 4,923,986) oder nach dem Fachmann auf dem Gebiet der organischen Chemie bekannten Standardverfahren hergestellt.

[0113] Kondensierte Pyrrolocarbazole der allgemeinen Formel G, worin die Ringe B und F unabhängig voneinander Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Ringatome enthalten können, wie oben für E^1 und E^2 definiert, können nach ähnlichen Verfahren hergestellt werden, die zur Herstellung der in der allgemeinen Formel Ia und Ib beschriebenen carbocyclischen Analoga verwendet werden.

[0114] Die Herstellung von Derivaten, worin Ring B ein 6-gliedriger stickstoffhaltiger heterocyclischer Ring ist, ist in Fig. 8 skiziert. Ein substituiertes oder unsubstituiertes 1H-Azaindol (XXVII: mit N in der Position 4, 5, 6 oder 7 des Indolphenylteils, das anstelle eines 1H-Indols verwendet wird; wobei R für H, R^{3a}, R^{4a} wie zuvor beschrieben steht), wird als Lithio-1-carboxylat geschützt, anschließend mit einer starken Base wie t-Butyllithium behandelt und dann mit einem cyclischen Ketonderivat (beispielsweise 2-Indanon oder 2-Tetralon) alkyliert, wobei der tertiäre Alkohol XXIX (R^{5a}, R^{6a} und X wie zuvor beschrieben) entsteht. Die 1H-Azaindolderivate können nach den kürzlich in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt werden (siehe J. Org. Chem. 57: 6995 (1992); Bioorg. Med. Chem. Lett. 2: 1053 (1992); Heterocycles 34: 2347 (1992); J. Hetero. Chem. 29: 359 (1992); Khim. Geterotsikl. Soedin. 1: 86 (1979); Khim. Geterotsikl. Soedin. 8: 1135 (1978); J. Hetero. Chem. 6: 775 (1969); Tetrahedron 49:2885 (1993); Chem. Pharm. Bull. 35: 1823 (1987); Khim. Geterotsikl. Soedin. 3:375 (1979); J. Hetero. Chem. 15: 325 (1978); Khim. Geterotsikl. Soedin. 1: 27 (1970); J. Organomet. Chem. 445: 273 (1993); Heterocycles 34: 2379 (1992); J. Chem. Soc. C11: 1505 (1969); die veröffentlichten Patentschriften WO 94/20497 und WO 94/20459). Der erhaltene tertiäre Alkohol XXIX kann mit einer verdünnten Säure, beispielsweise 2 N HCl in Aceton, behandelt werden, wobei das dehydrierte Produkt XXX entsteht. Die kürzlich beschriebenen, als Ausgangsmaterialien eingesetzten 1H-Azaindolderivate (XXVII) können in ein 1-substituiertes Azaindolderivat (R^2 steht nicht für H) nach Standardverfahren, beispielsweise durch Behandeln des 1H-Azaindols mit einer Base und einem Alkylierungsmittel, umgewandelt werden, wobei ein in 1-Stellung substituiertes Produkt entsteht. In diesen Beispielen kann das Azaindolderivat direkt mit einer starken Base behandelt, und danach mit einem cyclischen Ketonderivat alkyliert werden, wobei der entsprechende tertiäre Alkohol XXIX entsteht, der in 1-Stellung des Azaindolrings Substituenten enthält. Cycloadditionsreaktionen der Verbindung der allgemeinen Formel XXX mit Maleimid (Fig. 8) kann Verbindungen der allgemeinen Formel XXXI liefern. Die Dehydrierung der Zwischenverbindung XXXI in ähnlicher Weise zu der Herstellung von VIII (Fig. 2) kann Imidderivate der allgemeinen Formel XXXII (Fig. 8) ergeben. Lactamisomere der allgemeinen Formel XXXIII und XXXIV können durch Umsetzen von Imidderivaten der allgemeinen Formel XXXII mit Reduktionsmitteln wie Zinkamalgam-HCl, Zinkamalgam in Essigsäure oder Hydrid-Reduktionsmittel, wie Lithiumaluminiumhydrid, hergestellt werden. Regioisomere können durch Standardverfahren, wie Umkristallisation oder Chromatographie, beispielsweise Säulenchromatographie oder HPLC, getrennt werden. Die Imide

werden durch Hydrid-Reduktionsmittel, wie Borhydride oder Aluminiumhydride, zu Hydroxylactamen, worin A^1, A^2 oder B^1, B^2 für H, OH stehen, reduziert.

[0115] Verfahren B (Fig. 9) skiziert ein alternatives Verfahren zur direkten Herstellung der regioisomeren Lactamisomere XXXIII und XXXIV. Cycloaddition einer Verbindung der allgemeinen Formel XXX mit Ethyl-β-cyanacrylat ergibt die Tetrahydrocarbazolisomere XXXV und XXXVI. Die Regioisomere können durch Standardverfahren, wie Umkristallisation oder Chromatographie, beispielsweise Säulenchromatographie oder HPLC, getrennt werden. Die Isomere können auf dieser Stufe oder einer späteren Verfahrensstufe getrennt werden. Die Isomere XXXV und XXXVI können nach herkömmlichen Verfahren dehydriert werden, beispielsweise mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ), wobei die entsprechenden aromatischen Pyrrolocarbazolderivate der allgemeinen Formeln XXXVII und XXXVIII entstehen. Lactamisomere der allgemeinen Formel XXXIII und HIV können durch reduktive Cyclisierung der Nitrilester XXXVII und XXXVIII mit Reduktionsmitteln, z. B. Raney-Nickel, PdO oder Pd auf Aktivkohle unter einer Wasserstoffatmosphäre hergestellt werden.

[0116] Verbindungen, in denen der Ring B ein 5-gliedriger Sauerstoff oder Schwefel enthaltender Ring ist, können ausgehend von Furylpyrrolen bzw. Thienopyrrolen anstelle von Indolen gemäß den in Fig. 8 und Fig. 9 skizierten Syntheseschemata hergestellt werden. Ringkondensierte Furylpyrrole können nach zuvor in der Literatur beschriebenen Verfahren oder Modifikationen davon hergestellt werden (Coll. Czech. Chem. Commun. 53: 1770 (1988); Can. J. Chem. 56: 1429 (1978); C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C 281: 793 (1975)). Ringkondensierte Thienylpyrrole können nach kürzlich in der Literatur beschriebenen Verfahren oder Modifikationen davon hergestellt werden (belgische Patentschrift BE 899925; Ind. J. Chem. 20B: 271 (1981); Can. J. Chem. 56: 1429 (1978); Bull. Soc. Chim. Fr. 11–12 pt2: 2511 (1975); C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C 277: 1149 (1973)).

[0117] Wahlweise können Verbindungen, in denen Ring F Stickstoffringatome enthält, ausgehend von Cycloalkanon-kondensierten Pyridinderivaten (X steht für C_1-C_3-Alkylen) hergestellt werden. Die Synthesen von Cycloalkanonpyridinderivaten sind in der Literatur beschrieben (J. Med. Chem. 36: 3381 (1993)) und diese Verbindungen können direkt zur Herstellung von Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel XXXIX (Fig. 10) verwendet werden. Ringkondensierte Cycloalkyl- oder Cycloalkanonpyridinderivate können vom Fachmann auf dem Gebiet der organischen Synthese in cyclische Vinylbromide umgewandelt werden. Die Vinylbromid-Zwischenverbindungen sind geeignete Substrate für das in Fig. 5 beschriebene Zinn-Kreuzkupplungsverfahren.

[0118] Verbindungen, in denen Ring F ein Sauerstoffatom enthält, können ausgehend von Furyl-kondensierten Cycloalkanonen oder Cycloalkenylderivaten (X steht für C_1-C_3-Alkylen) hergestellt werden. Verbindungen, in denen Ring F Schwefelringatome enthält, können ausgehend von kondensierten Cycloalkenylthiophenen hergestellt werden. Ringkondensierte Cycloalkyl-thienyl- und -furylderivate können nach kürzlich in der Literatur beschriebenen Verfahren (Acta Chem. Scand. 25: 1287 (1971); J. Am. Chem. Soc. 103: 2760 (1981)) oder Modifikationen davon hergestellt werden. Diese Zwischenverbindungen können in Furyl- oder Thienyl-cyclopentanone oder Furyl- oder Thienyl-cyclopentene umgewandelt werden. Alternativ kann der Fachmann auf dem Gebiet der organischen Synthese die Ausgangsmaterialien in die entsprechenden cyclischen Vinylbromide umwandeln. Die Vinylbromid-Zwischenverbindungen können unter Verwendung des Zinn-Kreuzkupplungsverfahrens wie in Fig. 5 beschrieben zur Herstellung gewünschter Zwischenverbindungen eingesetzt werden.

[0119] Die Ringe B und F können beide gleichzeitig mit Heteroatomen substituiert sein, wie in Fig. 11 gezeigt. Die Zwischenverbindung XL kann aus einer Heteroatom-substituierten B-Ring-Zwischenverbindung (XXVII) und einer am F-Ring durch ein Heteroatom substituierten cyclischen Keton- oder Vinylbromid-Zwischenverbindung, wie in Fig. 8 und Fig. 5 gezeigt hergestellt werden. Imid- und Lactamderivate, die in den B- und F-Ringen Heteroatome enthalten, können nach in Fig. 8 und Fig. 9 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Alternativ kann das in Fig. 6 beschriebene Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsverfahren zur Herstellung der Imidderivate der allgemeinen Formel XLII (Fig. 12) verwendet werden. Die Reduktion des Imids gemäß den beschriebenen Verfahren (Fig. 8) ergibt die Lactamisomere XLIII und XLIV (Fig. 12).

A. Spezielle Beschreibung von Syntheseverfahren

Fig. 2: Synthese kondensierter Pyrrolocarbazole (Verfahren A) Teil IA

Schritt 1A: Herstellung von 2-(2-(2-Hydroxy)indanyl)indol (Fig. 2, V, R^2, R^3 = H, X = CH_2)

[0120] n-BuLi (107,5 mmol, 43 ml einer 2,5 M Lösung in Hexan) wurde tropfenweise (15 min) zu einer Lösung

(12,0 g, 102,4 mmol) von Indol (Fig. 2 I, R^2, R^3 = H) in trockenem THF (400 ml) bei –78°C (Stickstoffatmosphäre) gegeben. Die Lösung wurde 30 min gerührt, dann wurde 10 min CO_2 (g) durch die Lösung geleitet. Die klare Lösung ließ man auf Umgebungstemperatur erwärmen und engte dann unter vermindertem Druck auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens ein. THF (200 ml) wurde zugegeben und die Lösung wieder auf –78°C abgekühlt. Danach wurde t-BuLi (102 mmol, 60 ml einer 1,7 M Lösung in Hexan) tropfenweise zugegeben (45 min). Die erhaltene gelbe Lösung wurde 2 Stunden bei –78°C gerührt. Danach wurde 2-Indanon (15,0 g, 112,6 mmol) in THF (100 ml) tropfenweise (30 min) zugegeben und das Gemisch eine Stunde gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (5 ml) gequencht und das erhaltene Gemisch in eine gesättigte NH_4Cl-Lösung (250 ml) gegossen und dann mit Ether (1 × 200 ml) extrahiert. Die Etherschicht wurde mit 100 ml gesättigtem NH_4Cl gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und bei vermindertem Druck zu einem öligen Produkt aufkonzentriert. Das Produkt (V) wurde aus Et_2O-Hexan unter Erhalt von 10,5 g eines gelbbraunen Pulvers mit einem Schmelzpunkt von 244–245°C umkristallisiert. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,4 (bs, 1H), 3,3 (d, 2H), 3,6 (d, 2H), 6,4 (s, 1H), 7,1–7,4 (m, 7H), 7,6 (d, 1H), 8,6 (bs, 1H). Analyse, berechnet: $C_{17}H_{15}NO$; C, 81,90; H, 6,06; N, 5,62; gefunden: C, 82,16; H, 6,03; N, 5,58.

[0121] Die Mutterlösung wurde eingeengt, wobei ein öliges Produkt gebildet wurde. Die Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc : Hexan 1 : 2) lieferte weitere 2,1 g des Produkts und die Gesamtausbeute betrug somit 12,6 g (49%).

Schritt 2A: Herstellung von 2-(2-Indenyl)indol (Fig. 2, VI)

[0122] Zu einer Lösung von 2-(2-(2-Hydroxy)indanyl)indol (Fig. 2, V, R^2, R^3 = H, X = CH_2) (4,0 g, 16,1 mmol) in Aceton (30 ml) wurde unter Rühren 2 N HCl (10 ml) gegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Etwa 20 ml Wasser wurden zugegeben und der Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 3,6 g (98%) eines weißen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 273–274°C (MeOH) erhalten wurden. Die nachstehenden NMR-Daten wurden erhalten: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,9 (s, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,0–7,6 (m, 9H), 8,3 (bs, 1H). Analyse, berechnet: $C_{17}H_{13}N$, C, 88,28; H, 5,67; N, 6,06; gefunden C, 88,11; H, 5,60; N, 5,98.

Schritt 3A: Herstellung von 4c,7a,7b,12a-Tetrahydro-6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)dion (Fig. 2, VII, R^2, R^3, R = H, X = CH_2)

[0123] Ein Gemisch aus 2-(2-Indenyl)indol (Fig. 2, VI, R, R^2, R^3 = H, X = CH_2) (1,0 g, 4,3 mmol) und Maleimid (525 mg, 5,41 mmol) wurde in einem verschlossenen 10 cm-Reaktionsgefäß 30 min auf 180–190°C erwärmt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemischs auf Umgebungstemperatur wurde MeOH (5 ml) zugegeben. Das Produkt (VII) wurde unter Erhalt von 880 mg (62%) eines weißen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 254–255°C (MeOH) isoliert. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 3,1–3,4 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,95 (t, 1H), 4,35 (d, 1H), 6,9–7,4 (m, 7H), 7,75 (d, 1H), 11,05 (s, 1H), 11,25 (s, 1H).

Beispiel V(A)(1)

Schritt 4A: Herstellung von 6H,12H,13H-Indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H, 7H)-dion (Fig. 2, VIII, Verbindung I-1)

[0124] Die Verbindung VII (Fig. 2, R^2, R^3, R = H) (800 mg, 2,44 mmol) wurde in Toluol (60 ml) gelöst. Festes 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (1,4 g, 6,1 mmol) wurde in einer Portion zu der Toluollösung zugegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei 60–65°C gehalten. Nach dem Abkühlen in einem Eisbad wurde das feste Produkt abfiltriert, in MeOH (20 ml) resuspendiert und abfiltriert. Das Produkt (VIII) wurde aus Aceton-MeOH umkristallisiert, wobei 710 mg (90%) eines gelben festen Produkts mit einem Schmelzpunkt oberhalb 330°C erhalten wurden. Die nachstehenden NMR-Daten wurden erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,3 (s, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,45–7,65 (m, 4H), 7,75 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,1 (d, 1H), 11,15 (s, 1H), 12,3 (s, 1H). MS(FAB): m/e 325 $(m + 1)^+$. Analyse, berechnet für $C_{21}H_{12}N_2O_2 \cdot 0{,}75H_2O$: C, 74,65; H, 4,03; N, 8,29; gefunden: C, 74,40; H, 3,75; N, 8,26.

Beispiele V(A)(2) und (3)

Herstellung von 6H,7H,12H,13H-Indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5(5H)on (Fig. 2, IX, Verbindung I-3) und 5H,6H,12H,13H-Indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Fig. 2, X, Verbindung I-2)

[0125] Unter Rühren wurde eine Suspension aus Zn-Staub (5 g) und Quecksilber(II)chlorid (1 g) in 10 ml Wasser hergestellt. Konzentrierte Salzsäure (2 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Nach 10 min wurde die wässrige Schicht abgegossen und entfernt. Das erhaltene Zinkamalgam wurde zunächst mit Wasser gewaschen und dann mehrmals mit EtOH. Das Zinkamalgam wurde in EtOH (75 ml) suspendiert. Anschließend wurde die feste Verbindung VIII (500 mg, 1,5 mmol, R, R^2, R^3 = H, X = CH_2) in einer Portion zugegeben. HCl(g) wurde durchgeleitet, während das Gemisch 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt wurde. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingeengt, wobei ein öliges Produkt gebildet wurde. THF-EtOAc (200 ml, 1 : 1) wurde zu dem öligen Produkt gegeben und das Gemisch mit einer gesättigten $NaHCO_3$-Lösung (3 × 100 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (3 × 100 ml) extrahiert und die erhaltene Lösung getrocknet ($MgSO_4$). Das Trockenmittel wurde entfernt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck aufkonzentriert, wobei sich ein roher Feststoff bildete. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Kieselgel, 95 : 5, EtOAc : MeOH) und ergab 240 mg (50%) eines 4 : 1-Gemischs der Verbindungen I-3 und I-2. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,15 (s, 1,6H), 4,25 (s, 0,4H), 4,9 (s, 0,4H), 4,95 (s, 1,6H), 7,2–7,8 (m, 6H), 8,0 (d, 1H), 8,6 (s, 0,8H), 8,8 (s, 0,2H), 9,2 (d, 0,2H), 9,4 (d, 0,8H), 11,8 (s, 0,2H), 11,95 (s, 0,8H), MS(FAB): m/e 311 $(m + 1)^+$.

B. Spezielle Beschreibung von Syntheseverfahren

Fig. 3: Synthese kondensierter Pyrrolocarbazole (Verfahren B) Teil IIB

Schritt 1B: Herstellung von 3-Cyan-4-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1H]indeno[2,3-a]9H-carbazol (XII) und 4-Cyan-3-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1H]indeno[2,3-a]9H-carbazol (XV)

[0126] Schritt 1: Ein Gemisch aus 2-(2-Indenyl)indol (VI) (R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 = H, X = CH_2, 3,5 g, 15,2 mmol) und Ethyl-cis-β-cyanacrylat (10 g, 80 mmol) wurden unter Rühren 1,5 Stunden in einem verschlossenen Reaktionsgefäß auf 190°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, MeOH (20 ml) zugegeben und die Lösung auf –20°C abgekühlt. Die Verbindung XV wurde aus dem Filtrat gewonnen, wobei 1,65 g (31%) eines hellgelben Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 270–272°C (Aceton-MeOH) erhalten wurden. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,3 (t, 3H), 3,1–3,4 (m, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (t, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,6 (d, 1H), 6,95–7,2 (m, 6H), 7,3 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 11,3 (s, 1H). IR (KBr) cm^{-1}: 2210 (CN); 1690 (C=O). MS(FAB): m/e 356 (m^+).

[0127] Das Filtrat XV wurde unter vermindertem Druck eingeengt, wobei ein viskoses öliges Produkt erhalten wurde. Überschüssiges Ethyl-cis-β-cyanacrylat wurde durch Kugelrohrdestillation (Ofentemperatur 80–85°C, 0,5 mm) entfernt. Es wurde Ether zugegeben und die Verbindung XII (R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 = H, X = CH_2) aus dem Rückstand kristallisiert, wobei 650 mg (12%) eines grauweißen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 206–207°C (Aceton-MeOH) erhalten wurden. Es wurden nachstehende NMR-Daten ermittelt: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,15 (t, 3H), 3,1–3,25 (m, 1H), 3,4–3,5 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,05 (t, 1H), 4,2–4,3 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,2–7,4 (m, 5H), 7,55 (m, 1H), 11,35 (s, 1H). MS(FAB): m/e = 356 (m^+).

Schritt 2B: Herstellung von 3-Cyan-4-ethoxycarbonylindeno[2,3-a]9H-carbazol (Fig. 3, XIII (R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 = H, X = CH_2))

[0128] Die Verbindung XII (400 mg, 1,12 mmol) wurde in trockenem Toluol (50 ml) gelöst. 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (640 mg, 2,8 mmol) wurde zu der Lösung unter Rühren in einer Portion gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei 60–65°C gerührt. Nach dem Abkühlen im Eisbad wurde der Niederschlag abfiltriert und das Produkt in MeOH (20 ml) suspendiert, abfiltriert und mit kaltem MeOH (10 ml) gewaschen, wobei 355 mg (90%) eines hellgrünen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 292–293°C (Aceton) erhalten wurden. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,4 (t, 3H), 4,3 (s, 2H), 4,7 (q, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,4–7,7 (m, 4H), 7,8 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 12,5 (s, 1H). IR (KBr) cm^{-1}: 2210 (CN); 1710 (C=O). MS(FAB): m/e 353 $(m + 1)^+$. Analyse, berechnet $C_{23}H_{16}N_2O_2$: C, 78,39; H, 4,58; N, 7,95; gefunden: C, 78,61; H, 4,28; N, 7,75.

Beispiel V(B)(1)

Schritt 3B: Herstellung von 6H,7H,12H,13H-Indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5(5H)on (Fig. 3, XIV, Verbindung I-3)

[0129] Ein Gemisch aus Verbindung XIII (300 mg; 0,85 mmol) und Raney-Nickel-Katalysator (ca. 1 g, in nasser Form) in MeOH/THF (125/25 ml) wurde 12 Stunden bei 35 psi in einer Parr-Apparat hydriert. Die erhaltene Lösung wurde mit THF (50 ml) verdünnt und dann über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingeengt und das Produkt durch Säulenchromatographie (Kieselgel; EtO-Ac : Hex; 2 : 1, R_f = 0,3) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden gesammelt und unter Erhalt eines weißen Feststoffs eingeengt. Der Feststoff wurde mit MeOH (10 ml) trituriert, abfiltriert und getrocknet (100°C, 0,5 mm, 12 Stunden), wobei 140 mg (53%) der Verbindung I-3 als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt oberhalb 300°C (THF-MeOH) gewonnen wurden. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,25 (s, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,35–7,5 (m, 3H), 7,6 (d, 1H), 7,8 (t, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,2 (d, 1H), 11,85 (s, 1H). MS(FAB): m/e = 311 $(M + 1)^+$. Analyse, berechnet: $C_{21}H_{14}N_2O \cdot 0{,}4H_2O$; C, 79,42; H, 4,65; N, 8,82; gefunden: C, 79,54; H, 4,60; N, 8,70.

Schritt 4B: Herstellung von 4-Cyan-3-ethoxycarbonylindeno[2,3-a]9H-carbazol (Fig. 3, XVI, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 = H, X = CH_2))

[0130] Zu einer Lösung der Verbindung XV (1,1 g, 3,1 mmol; R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 = H, X = CH_2) in trockenem Toluol (70 ml) wurde unter Rühren 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (1,75 g, 7,7 mmol) in einer Portion gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei 60–65°C gerührt. Nach dem Abkühlen im Eisbad wurde der Niederschlag abfiltriert, das Produkt in MeOH (40 ml) suspendiert, abfiltriert und mit kaltem MeOH (10 ml) gewaschen, wobei 975 mg (89%) eines hellgrünen Feststoffs (XVI, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 = H, X = CH_2) mit einem Schmelzpunkt von 260–263°C (Aceton) gewonnen wurden. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,4 (t, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,6 (q, 2H), 7,3–7,5 (m, 3H), 7,55–7,8 (m, 5H), 8,5 (d, 1H), 12,6 (s, 1H). IR (KBr) cm^{-1}: 2210 (CN); 1710 (C=O). MS(FAB): m/e 353 $(m + 1)^+$. Analyse, berechnet: $C_{23}H_{16}N_2O_2$: C, 78,39; H, 4,58; N, 7,95; gefunden: C, 78,77; H, 4,39; N, 7,71.

Beispiel V(B)(2)

Schritt 5B: Herstellung von 6H,7H,12H,13H-Indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4]carbazol-5(5H)on

[0131] Ein Gemisch aus Verbindung XVI (170 mg, 0,5 mmol) und Raney-Nickel-Katalysator (etwa 500 mg, in nasser Form) in MeOH/THF (3 : 1, 75 ml) wurde bei 35 psi in einem Parr-Apparat 12 Stunden hydriert. Das Lösungsmittel wurde mit THF (50 ml) verdünnt und dann über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingeengt und das Produkt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc : Hexan, 2 : 1, R_f = 0,3) gereinigt, wobei 115 mg (77%) eines grauweißen Feststoffs (XVII, Verbindung I-2) mit einem Schmelzpunkt von > 300°C (THF-MeOH) gewonnen wurden. Es wurden nachstehende NMR-Daten bestimmt: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,15 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,2–7,5 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,4 (d, 1H), 11,95 (s, 1H). MS(FAB): m/e 311 $(m + 1)^+$. Analyse, berechnet für: $C_{21}H_{14}N_2O \cdot 0{,}4H_2O$; C, 79,42; H, 4,65; N, 8,82; gefunden: C, 79,61; H, 4,56; N, 8,63.

C. Spezielle Beschreibung von Syntheseverfahren

Herstellung halogenierter kondensierter Pyrrolocarbazole

Teil IIIA: Fluorierte Derivate

Schritt 1A: Herstellung von 5-Fluor-2-(2-(2-hydroxy)indanyl)indol

[0132] Diese Verbindung wurde im Wesentlichen nach dem gleichen Verfahren wie in Teil IA, Schritt 1A hergestellt, abgesehen davon, dass 5-Fluorindol anstelle von I eingesetzt wurde.

[0133] 5-Fluor-2-(2-(2-hydroxy)indanyl)indol; Ausbeute 64%, Schmelzpunkt 158–161°C Zersetzung (MeOH-Ether). Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2,2 (bs, 1H), 3,35 (d, 2H), 3,6 (d, 2H), 6,4 (s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,2–7,35 (m, 6H), 8,6 (bs, 1H). Analyse, berechnet für $C_{17}H_{14}FNO$; C, 76,36; H, 5,28; N, 5,24; gefunden: C, 76,70; H, 5,20; N, 5,08.

Schritt 2A: Herstellung von 5-Fluor-2-(2-indenyl)indol

[0134] Diese Verbindung wurde im Wesentlichen durch das gleiche Verfahren wie in Teil IA, Schritt 2A hergestellt.

[0135] 5-Fluor-2-(2-indenyl)indol; Ausbeute 95%, Schmelzpunkt 233–236°C Zersetzung (MeOH-Ether). Es wurden nachstehende NMR-Daten bestimmt: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 300 MHz): δ 3,85 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,9–7,5 (m, 9H), 8,3 (s, 1H). Analyse, berechnet für: $C_{17}H_{12}FNO$; C, 81,91; H, 4,85; N, 5,62; gefunden: C, 81,60; H, 4,75; N, 5,54.

Schritt 3A: Herstellung von 3-Fluor-4c,7a,7b,12a-tetrahydro-6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)-dion

[0136] Ein Gemisch aus 5-Fluor-2-(2-indenyl)indol (365 mg, 1,45 mmol) und Maleimid (215 mg, 2,2 mmol) wurde 30 min in einem verschlossenen 10 cm-Reaktionsgefäß auf 180–190°C erwärmt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemischs auf Umgebungstemperatur wurde eisgekühltes CH_3OH (4 ml) zugegeben. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert, wobei 275 mg (55%) des Produkts mit einem Schmelzpunkt von 272–275°C (Aceton-MeOH) gewonnen wurden. Es wurden nachstehende NMR-Daten bestimmt: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 3,1–3,4 (m, 2H), 3,7–3,8 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,3 (d, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,1–7,3 (m, 5H), 7,4 (d, 1H), 11,2–11,3 (d, 2H).

Beispiel V(C)(1)

Schritt 4A: Herstellung von 3-Fluor-6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)dion (Verbindung I-7)

[0137] Zu einer Lösung von 3-Fluor-4c,7a,7b,12a-tetrahydro-6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)dion (Teil IIIA, Schritt 3) (250 mg, 0,73 mmol) in Toluol (25 ml) wurde festes 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (410 mg, 1,8 mmol) in einer Portion gegeben. Das Gemisch wurde 6 Stunden auf 45°C erwärmt. Nach dem Abkühlen im Eisbad wurde der Niederschlag abfiltriert und dann in MeOH (10 ml) resuspendiert. Das Produkt wurde abfiltriert und mit kaltem MeOH (1 × 5 ml) gewaschen. Die Umkristallisation aus THF-MeOH-Et_2O ergab 215 mg (86% Ausbeute) der Verbindung I-7. Die Verbindung I-7 zeigte einen Schmelzpunkt oberhalb 275°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten bestimmt: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,25 (s, 2H); 7,35–7,55 (m, 3H); 7,65 (m, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,6 (d, 1H); 9,1 (d, 1H); 11,3 (s, 1H); 12,35 (s, 1H). MS(FAB): m/e 343 $(m + 1)^+$.

Beispiel V(C)(2)

Schritt 5A: Herstellung von 3-Fluor-6H,7H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5(5H)on und 3-Fluor-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-8)

[0138] Eine Suspension aus Zn-Staub (1,3 g) und Quecksilber(II)-chlorid (200 mg) in Wasser (3 ml) wurde unter Rühren hergestellt und 0,5 ml konzentrierte Salzsäure tropfenweise zugesetzt. Nach 5 min wurde die wässrige Schicht abgegossen. Das Zinkamalgam wurde zunächst mit Wasser gewaschen und dann mehrmals mit EtOH. Das Zinkamalgam wurde in EtOH (20 ml) suspendiert und 75 mg (0,22 mmol) einer festen Verbindung I-7 wurden in einer Portion zugegeben. HCl(g) wurde durch die Lösung geleitet, während diese eine Stunde unter Rückfluss erhitzt wurde. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde die Lösung bei vermindertem Druck eingeengt, wobei ein roher Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde in THF-EtOAc (1 : 1, 100 ml) gelöst und mit gesättigter $NaHCO_3$ (2 × 100 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (3 × 100 ml) extrahiert und dann getrocknet ($MgSO_4$). Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, 2 : 1, EtOAc : Hexan) R_f = 0,3 gereinigt, wobei 20 mg (28% Ausbeute) eines Gemischs der Verbindung I-8 erhalten wurden. Das Gemisch hatte einen Schmelzpunkt oberhalb 300°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten bestimmt: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,15 (s, 1,34H); 4,25 (s, 0,66H); 4,9 (s, 0,66H); 4,95 (s, 1,34H); 7,2–7,85 (m, 6H); 8,6 (s, 0,67H); 8,85 (s, 0,33H); 8,9 (d, 0,33H); 9,4 (d, 0,67H); 11,95 (s, 0,33H); 12,0 (s, 0,67H). MS(FAB): m/e 329 $(m + 1)^+$.

Beispiel V(C)(3) (Verfahren B)

Schritt 1B: Herstellung von 6-Fluor-4-cyan-3-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro[1H]indeno[2,3-a]9H-carbazol

[0139] Ein Gemisch aus 5-Fluor-2-(2-(2-hydroxy)indanyl)indol (Teil IIIA, Schritt IA, 1,5 g, 6,0 mmol) und Ethyl-cis-β-cyanacrylat (10,0 g, 80 mmol) wurde 1,5 Stunden unter Rühren in einem verschlossenen Reaktionsgefäß auf 180°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, MeOH (10 ml) wurden zugesetzt und die Lösung auf –20°C gekühlt. Das Produkt wurde abfiltriert und 650 mg (29% Ausbeute) eines hellen gelbbraunen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 301–305°C (MeOH) wurden erhalten. Es wurden nachstehende NMR-Daten bestimmt: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,3 (t, 3H), 3,1–3,35 (m, 3H), 3,75 (s, m, 4H), 3,95 (m, 1H), 4,4 (q, 2H), 4,65 (d, 1H), 6,9–7,0 (m, 1H), 7,02–7,4 (m, 6H), 11,4 (s, 1H). IR (KBr) cm^{-1}: 2210 (CN); 1690 (C=O).

Schritt 2B: Herstellung von 6-Fluor-4-cyan-3-ethoxycarbonyl[1H]indeno[2,3-a]9H-carbazol

[0140] Zu einer Lösung von 6-Fluor-4-cyan-3-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1H]-indeno[2,3-a]9H-carbazol (Beispiel V(C)3, Schritt 1B) (400 mg, 1,1 mmol) in trockenem Toluol (40 ml) wurde unter Rühren 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (600 mg, 2,7 mmol) in einer Portion gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei 65–70°C gerührt. Nach dem Abkühlen im Eisbad wurde der Niederschlag abfiltriert, das Produkt in MeOH (20 ml) suspendiert, erneut abfiltriert und dann mit kaltem MeOH (10 ml) gewaschen, wobei 375 mg (92% Ausbeute) eines hellgelben Produkts mit einem Schmelzpunkt von 256–258°C (Aceton) erhalten wurden. Es wurden nachstehende NMR-Daten bestimmt: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,4 (t, 3H), 4,3 (s, 2H), 4,7 (q, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,4–7,9 (m, 4H), 12,5 (s, 1H). IR (KBr) cm^{-1}: 2210 (CN); 1710 (C=O). MS(FAB): m/e 370 $(m)^+$.

Beispiel V(C)(4)

Herstellung von 3-Fluor-6H,7H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5(5H)on (Verbindung I-23)

[0141] Zu einer Lösung von 6-Fluor-4-cyan-3-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1H]indeno[2,3-a]9H-carbazol (Beispiel V(C)3, Schritt 2B) (230 mg, 0,6 mmol) in trockenem Toluol (25 ml) wurde unter Rühren in einer Portion 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (340 mg, 1,5 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei 65–70°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf einem Eisbad wurde der Niederschlag abfiltriert, das Produkt in MeOH (20 ml) suspendiert, abfiltriert und mit kaltem MeOH (10 ml) gewaschen, wobei 160 mg (70%) eines hellgelben Feststoffs erhalten wurden. Der Schmelzpunkt war > 300°C (Aceton). Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,45 (t, 3H, J = 6 Hz), 4,3 (s, 2H), 4,65 (q, 2H, J = 6 Hz), 7,4–7,6 (m, 3H), 7,62–7,68 (m, 1H), 7,75–7,82 (m, 2H), 8,5 (d, 1H, J = 8 Hz), 12,55 (s, 1H). IR (KBr) cm^{-1}: 2210 (CN); 1710 (C=O). MS(FAB): m/e 370 $(m)^+$.

Herstellung von 3-Fluor-6H,7H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5(5H)on (Verbindung I-23)

[0142] Ein Gemisch aus 6-Fluor-4-cyan-3-ethoxycarbonyl-[1H]-indeno[2,3-a]9H-carbazol (125 mg, 0,34 mmol; Beispiel V(C)3, Schritt 3B) und Raney-Nickel-Katalysator (etwa 500 mg, in nasser Form) in THF (50 ml) wurde 12 Stunden bei 35 psi in einem Parr-Apparat hydriert. THF (50 ml) wurde zugegeben und die Lösung dann über Celite® filtriert und bei vermindertem Druck eingeengt, wobei 75 mg rohes Produkt erhalten wurden. Das Produkt wurde durch HPLC gereinigt, wobei die Verbindung I-23 als weißer Feststoff erhalten wurde. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 300°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten gemessen: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,26 (s, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,25–7,60 (m, 4H), 7,75–8,05 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,9 (d, 1H, J = 10 Hz), 11,88 (s, 1H). MS(FAB): m/e 329 $(m + 1)^+$.

D. Spezielle Beschreibung von Syntheseverfahren

Herstellung von chlorierten kondensierten Pyrrolocarbazolen

Teil IIIB. Chlorierte Derivate

Schritt 1A: Herstellung von 6-Chlor-2-(2-(2-hydroxy)indanyl)indol

[0143] Diese Verbindung wurde im Wesentlichen nach dem gleichen Verfahren wie in Teil IA, Schritt 1A hergestellt, abgesehen davon, dass 6-Chlorindol anstelle von I eingesetzt wurde.

[0144] 6-Chlor-2-(2-(2-hydroxy)indanyl)indol: Ausbeute (24%); Schmelzpunkt 202–204°C (MeOH-Ether). Es wurden die nachstehenden NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2,35 (s, 1H), 3,35 (d, 2H), 3,6 (d, 2H), 6,4 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,2–7,4 (m, 5H), 7,45 (d, 1H), 8,6 (s, 1H).

Schritt 2A: Herstellung von 6-Chlor-2-(2-indenyl)indol

[0145] Diese Verbindung wurde im Wesentlichen nach dem gleichen Verfahren wie in Teil IA, Schritt 2A hergestellt.

[0146] 6-Chlor-2-(2-indenyl)indol; Ausbeute 94%; Schmelzpunkt 215–1218°C Zersetzung (MeON-Ether). Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 3,9 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,0–17,65 (m, 8H), 8,25 (s, 1H).

Schritt 3A: Herstellung von 2-Chlor-4c,7a,7b,12a-tetrahydro-12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-6H-5,7-(5H,7H)-dion

[0147] Ein Gemisch aus 6-Chlor-2-(2-indenyl)indol (210 mg, 0,8 mmol) und Maleimid (160 mg, 1,7 mmol) wurde eine Stunde in einem verschlossenen 10 cm-Reaktionsgefäß auf 180–190°C erwärmt. Nach dem Abkühlen des Gemischs auf Umgebungstemperatur wurde das Produkt in MeOH (4 ml) gelöst. Et_2O (5 ml) und Hexan (10 ml) wurden zugegeben, wobei das Produkt in Form eines Öls ausfiel. Das cOl verfestigte sich beim Stehenlassen zu einem gelben festen Produkt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc : Hexane, 2 : 1) ergab 200 mg (69% Ausbeute) des Produkts mit einem Schmelzpunkt oberhalb 225°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 3,0–3,3 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,9 (t, 1H), 4,3 (d, 1H), 6,9–7,3 (m, 6H), 7,7 (d, 1H), 11,2 (s, 1H), 11,35 (s, 1H).

Beispiel V(D)(1)

Schritt 4: Herstellung von 2-Chlor-6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)-dion (Verbindung Ia-1)

[0148] Zu einer Lösung von 2-Chlor-4c,7a,7b,12a-tetrahydro-6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)-dion (250 mg, 0,7 mmol) in Toluol (50 ml) wurde festes 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (400 mg, 1,7 mmol) in einer Portion gegeben. Das Gemisch wurde 4 Stunden bei 60–65°C gerührt. Die Lösung wurde in einem Eisbad abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert. Das Produkt wurde resuspendiert und mit MeOH (10 ml) trituriert. Das Produkt wurde abfiltriert und aus THF-MeOH-Et_2O umkristallisiert, wobei 210 mg (85% Ausbeute) der Verbindung Ia-1 als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt oberhalb 300°C gewonnen wurden. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,25 (s, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,4–7,5 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 11,15 (s, 1H), 12,35 (s, 1H). MS(FAB): m/e 359 $(m + 1)^+$.

Beispiel V(D)(2)

Herstellung von 2-Chlor-6H,7H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5(5H)on und 2-Chlor-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung Ia-2)

[0149] Zu einer Suspension aus Zn-Staub (1,5 g) und Quecksilber(II)-chlorid (400 mg) in Wasser (5 ml) wurde unter Rühren (tropfenweise) 1 ml konzentrierte Salzsäure gegeben. Nach 10 min wurde die wässrige Schicht abgegossen. Das Zinkamalgam wurde zuerst mit Wasser gewaschen und anschließend mehrmals mit EtOH. Das Zinkamalgam wurde in EtOH (25 ml) suspendiert und die feste Verbindung II-1 (120 mg, 0,34 mmol) in einer Portion zugegeben. HCl(g) wurde, während die Lösung 4 Stunden unter Rückfluss gehalten wurde, durchgeleitet. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde in THF-EtOAc (1 : 1, 100 ml) gelöst und mit gesättigtem $NaHCO_3$ (2 × 100 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (2 × 100 ml) extrahiert und getrocknet ($MgSO_4$). Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeengt, wobei ein roher Feststoff erhalten wurde. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc : Hexane, 2 : 1), R_f = 0,35 gereinigt, wobei 65 mg (56% Ausbeute) der Verbindung Ia-2 als Gemisch gebildet wurde. Das Gemisch hatte einen Schmelzpunkt oberhalb 300°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,15 (s, 1,6H), 4,2 (s, 0,4H), 4,9 (d, 1H), 7,2–7,5 (m, 3H), 7,55–7,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,6 (s, 0,8H), 8,8 (s, 0,2H), 9,1 (d, 0,2H), 9,4 (d, 0,8H), 11,95 (s, 0,2H), 12,05 (s, 0,8H). MS(FAB): m/e 345 $(m + 1)^+$.

Beispiel V(D)(3)

Schritt 1A: Herstellung von 5-Chlor-2-(2-(2-hydroxy)indanyl)indol

[0150] Diese Verbindung wurde im Wesentlichen nach dem gleichen Verfahren wie in Teil IA, Schritt 1A hergestellt, abgesehen davon, dass 5-Chlorindol anstelle von I eingesetzt wurde.

[0151] 5-Chlor-2-(2-(2-hydroxy)indanyl)indol, Ausbeute 1,7 g (36%); Schmelzpunkt 254–256°C (Ether-Nexan); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,3 (bs, 1H), 3,35 (d, 2H), 3,6 (d, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,1–7,4 (d, 6H), 7,6 (s, 1H), 8,6 (s, 1H).

Schritt 2A: Herstellung von 5-Chlor-2-(2-indenyl)indol

[0152] Diese Verbindung wurde im Wesentlichen durch das gleiche Verfahren wie in Teil IA, Schritt 2A hergestellt.

[0153] 5-Chlor-2-(2-indenyl)indol; Ausbeute 1,35 g (96%); Schmelzpunkt 260–263°C (Ether-Hexan); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,85 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,2–7,35 (m, 3H), 7,4 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,25 (bs, 1H).

Schritt 3A: Herstellung von 3-Chlor-4c-7a,7b,12a-tetrahydro-6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)-dion

[0154] Ein Gemisch aus 5-Chlor-2-(2-indenyl)indol (280 mg, 1,1 mmol) und Maleimid (200 mg, 2,1 mmol) wurde eine Stunde in einem verschlossenen 10 cm-Reaktionsgefäß auf 180–190°C erwärmt. Nach dem Abkühlen des Gemischs auf Umgebungstemperatur wurde MeOH (4 ml) zugegeben. Die Lösung wurde auf –20°C abgekühlt und das Produkt als weißer Feststoff gewonnen. Die Umkristallisation aus Aceton-MeOH-Ether ergab 250 mg eines weißen Feststoffs (63%) mit einem Schmelzpunkt von 292–293°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 3,05–3,3 (m, 2H), 3,8–3,8 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,3 (d, 1H), 7,0–7,35 (m, 6H), 7,7 (s, 1H), 11,3 (s, 1H), 11,4 (s, 1H).

Schritt 4A: Herstellung von 3-Chlor-6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)-dion (Verbindung I-10)

[0155] Festes 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (345 mg, 1,52 mmol) wurde in einer Portion zu einer Lösung aus 3-Chlor-4c,7a,7b,12a-tetrahydro-6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)-dion (220 mg, 0,61 mmol) in Toluol (50 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 4 Stunden bei 60–65°C gerührt. Die Lösung wurde in einem Eisbad abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert. Das Produkt wurde resuspendiert und mit MeOH (10 ml) trituriert. Das Produkt wurde abfiltriert und aus THF-MeOH-Et_2O umkristallisiert, wobei 210 mg (96%) der Verbindung I-10 als gelber Feststoff gewonnen wurden. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 320°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,2 (s, 2H), 7,4–7,65 (m, 4H), 7,75 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 11,3 (s, 1H), 12,4 (s, 1H). MS(FAB): m/e 359 $(m + 1)^+$. Analyse, berechnet für $C_{21}H_{11}ClN_2O_2$: C, 69,47; H, 3,19; N, 7,72; gefunden: C, 69,29; H, 3,04; N, 7,60.

E. Spezielle Beschreibung von Syntheseverfahren

Herstellung bromierter kondensierter Pyrrolocarbazole

Teil IIIC. Bromierte und iodierte Derivate

Beispiel V(E)(1)

Herstellung von 3-Brom-6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)-dion (Verbindung I-6)

[0156] Festes N-Bromsuccinimid (55 mg, 0,31 mmol) wurde in einer Portion unter Rühren und Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung der Verbindung I-1 (100 mg, 0,31 mmol) in trockenem THF (5 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die dunkle Lösung wurde mit EtOAc (5 ml) verdünnt und nacheinander mit einer 5%-igen wässrigen $Na_2S_2O_3$-Lösung (1 × 10 ml), Wasser (1 × 10 ml), gesättigter NaCl-Lösung (2 × 10 ml) gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingeengt, wobei 85 mg (68 Ausbeute) eines rohen Produkts gebildet wurden. Die Umkristalli-

sation in THF-MeOH ergab die Verbindung I-6 als gelbes Pulver mit einem Schmelzpunkt oberhalb 300°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten gewonnen: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,25 (s, 2H), 7,4–7,8 (m, 5H), 9,0–9,05 (d, s, 2H), 11,3 (s, 1H), 12,4 (s, 1H). MS(FAB): m/e 404 $(m + 1)^+$.

Beispiel V(E)(2)

Herstellung von 3-Brom-6H,7H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5(5H)on (Verbindung I-11)

[0157] Festes N-Bromsuccinimid (20 mg, 0,1 mmol) wurde unter Rühren zu einer Lösung der Verbindung I-3 (Beispiel V(E)(1)) (30 mg, 0,1 mmol) in trockenem THF (5 ml) unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, dann 24 Stunden bei –20°C aufbewahrt. Das Produkt wurde abfiltriert, wobei 30 mg (80% Ausbeute) der Verbindung I-11 als hellgelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt oberhalb 340°C (THF-MeOH) gewonnen wurden. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,3 (s, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,35–7,45 (m, 2H), 7,55 (bs, 2H), 7,7–7,85 (m, 2H), 8,9 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 12,05 (s, 1H). MS(FAB): m/e 389 (m+). Analyse, berechnet für: $C_{21}H_{13}BrN_2O$ 0,4H_2O: C, 63,50; H, 3,33; N, 6,86; gefunden: C, 63,61; H, 3,51; N, 7,07.

Beispiel V(E)(3)

Herstellung von 3-Brom-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-9)

[0158] Festes N-Bromsuccinimid (20 mg, 0,1 mmol) wurde unter Rühren zu einer Lösung der Verbindung I-2 (30 mg, 0,1 mmol) in trockenem THF (7 ml) unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und dann 12 Stunden bei –20°C gelagert. Das Produkt wurde abfiltriert, wobei 32 mg (84% Ausbeute) eines weißen Feststoffs (Verbindung I-9) gewonnen wurden. Die Verbindung I-9 hatte einen Schmelzpunkt oberhalb 320°C (THF-MeOH). Es wurden nachstehende NMR-Daten gewonnen: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,2 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,3–7,5 (m, 2H), 7,6 (bs, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,4 (d, 1H), 12,15 (s, 1H). MS(FAB): m/e 389 (m^+). Analyse, berechnet für $C_{21}H_{13}BrN_2O$: C, 64,80; H, 3,37; N, 7,20; gefunden: C, 64,62; H, 3,63; N, 6,72.

Beispiel V(E)(4)

Schritt 1A: Herstellung von 2-(2-(2-Hydroxy-5-brom)indanyl)indol

[0159] Diese Verbindung wurde im Wesentlichen nach dem gleichen Verfahren wie in Teil IA, Schritt 1A hergestellt, abgesehen davon, dass 5-Brom-2-indanon anstelle von I verwendet wurde.

[0160] 2-(2-(2-Hydroxy-5-brom)indanyl)indol; Ausbeute: 500 mg (31%); Schmelzpunkt 158–160°C (Ether-Hexan); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,3 (bs, 1H), 3,25–3,4 (dd, 4H), 6,4 (s, 1H), 7,1–7,4 (m, 6H), 7,6 (d, 1H), 8,6 (s, 1H).

Schritt 2A: Herstellung von 2-(2-(5-Bromindenyl)indol und 2-(2-(6-Bromindenyl)indol

[0161] Diese Verbindung wurde im Wesentlichen nach dem gleichen Verfahren wie in Teil IA, Schritt 2A hergestellt.

[0162] 2-(2-(5-Bromindenyl)indol und 2-(2-(6-Bromindenyl)indol; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,8 (d, 2H), 6,7 (s, 0,5H), 6,95 (s, 0,5H), 7,1–7,6 (m, 6H), 8,25 (bs, 1H).

Schritt 3A: Herstellung von 4c,7a,7b,12a-Tetrahydro-6H,12H,13H-(5-brom)indeno[2,3-a]-pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)-dion und 4c,7a,7b,12a-Tetrahydro-6H,12H,13H-(6-brom)indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)-dion

[0163] Ein Gemisch aus 2-(2-(5-Bromindenyl)indol und 2-(2-(6-Bromindenyl)indol (260 mg, 0,84 mmol) und Maleimid (125 mg, 1,3 mmol) wurde eine Stunde in einem verschlossenen 10 cm-Reaktionsgefäß auf 180–190°C erwärmt. Nach dem Abkühlen des Gemischs auf Umgebungstemperatur wurde MeOH (4 ml) zugegeben. Die Lösung wurde auf –20°C abgekühlt und das Produkt als weißer Feststoff gewonnen.

Schritt 4A: Herstellung von 9-Brom-6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)-dion (Verbindung Ib-2) und 10-Brom-6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]-carbazol-5,7(5H,7H)-dion (Verbindung Ia-3)

[0164] Festes 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (335 mg, 1,5 mmol) wurde in einer Portion zu einer Lösung aus dem Gemisch aus 4c,7a,7b,12a-Tetrahydro-6H,12H,13H-5-bromindeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)dion und 4c,7a,7b,12a-Tetrahydro-6H,12H,13H-6-bromindeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)dion (240 mg, 0,59 mmol) in Toluol (20 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 4 Stunden bei 60–65°C gerührt. Die Lösung wurde in einem Eisbad abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert. Das Produkt wurde resuspendiert und mit MeOH (10 ml) trituriert. Das Produkt wurde abfiltriert und durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, EtOAc : Hexan 1 : 1).

[0165] Verbindung Ia-3: Rf 0,45 (10-Bromisomer); der Schmelzpunkt lag oberhalb 300°C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,3 (s, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,5–7,75 (m, 3H), 8,0 (s, 1H); $C_{21}H_{11}BrN_2O_2 \cdot 0{,}4H_2O$: C, 61,45; H, 2,90; N, 6,82; gefunden: C, 61,39; H, 2,67; N, 6,66.

[0166] Verbindung Ib-2: Rf 0,4 (9-Bromisomer); Schmelzpunkt > 300°C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,3 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,55–7,75 (m, 4H), 8,95 (d, 1H), 9,3 (s, 1H), 11,3 (s, 1H), 12,35 (s, 1H). MS(FAB): m/e 404 $(m + 1)^+$. Analyse, berechnet für: $C_{21}H_{11}BrN_2O_2$: C, 62,55; H, 2,75; N, 6,95; gefunden: C, 62,23; H, 2,71; N, 6,66.

Beispiel V(E)(5)

Herstellung von 3-Iod-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)-on (Verbindung I-40)

Schritt 1: Herstellung von 3-Tributylstannyl-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)-on

[0167] Zu einer Lösung von 3-Brom-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-9) (50 mg, 0,13 mmol), Bis(tributylzinn) (0,065 ml, 0,13 mmol) und Triethylamin (1,0 ml) in DMF (11 ml) wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (32 mg) gegeben. Die Lösung wurde 18 Stunden in einem verschlossenen Reaktionsgefäß auf 120°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc : MeOH; 1 : 2, Rf = 0,64) gereinigt, wobei 17 mg (20%) gewonnen wurden. Die Verbindung wurde weiter durch präparative TLC (Kieselgel, EtOAc : Hexan; 3 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung als gelbbrauner Feststoff mit einem Schmelzpunkt > 300°C erhalten wurde. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 0,88 (t, 3H), 1,13 (q, 2H), 1,33 (q, 2H), 1,58 (q, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 7,33–7,54 (m, 4H), 7,63–7,71 (m, 3H), 8,0 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,42 (d, 1H), 11,92 (s, 1H); MS (m/e) = 600 $(m + 1)^+$.

Schritt 2: Herstellung der Verbindung I-40

[0168] Zu einer Lösung von 3-Tributylstannyl-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]-carbazol-7(7H)on (Schritt 1) (16 mg, 0,026 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (4 ml) wurde tropfenweise eine Lösung von I_2 (8 mg, 2 ml CH_2Cl_2) gegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, dann wurde eine 10% NaH-SO_3-Lösung zugegeben. Nach 10 min Rühren wurde das Gemisch filtriert. Der Feststoff wurde isoliert und mit Wasser, CH_2Cl_2 gewaschen und im Vakuum (100°C, 6 Std.) getrocknet, wobei 6 mg (53%) der Verbindung I-40 gewonnen wurden. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4,29 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 7,33–7,50 (m, 3H), 7,66–7,79 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 12,08 (s, 1H). MS (m/e) = 437 $(m + 1)^+$.

Beispiel V(E)(6)

Herstellung von 3-(2-Iodethenyl)-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo(3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-44)

Schritt 1: Herstellung von 3-(2-Trimethylsilylethenyl)-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on

[0169] Zu einer Lösung von 3-Brom-5H,6H,12H,13H-indeno(2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7-(7H)on (Verbindung I-9) (400 mg, 1,0 mmol), 2-(Trimethylsilylvinyl)tributylstannan (500 mg, 1,3 mmol) und Zinkchlorid (170 mg, 1,3 mmol) in DMF (5 ml) wurde Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid (7 mg) gegeben. Die Lösung wurde 36 Stunden in einem verschlossenen Reaktionsgefäß auf 100°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wur-

de mit Hexan trituriert, wobei 470 mg (89%) eines gelbbraunen Feststoffs erhalten wurden. Das Produkt wurde chromatographiert (neutrales Aluminiumoxid, THF : Hexan; 1 : 1 zu THF : Hexan 2 : 1, Rf = 0,45), und die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt > 300°C wurde aus den erhaltenen Fraktionen kristallisiert. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0,2 (s, 9H), 4,17 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,55 (d, 1H, J = 19,1 Hz), 7,12 (d, 1H, J 19,2 Hz), 7,33–7,45 (m, 4H), 7,56–7,59 (m, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,09 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,40 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 12,01 (s, 1H); MS (m/e) = 431 $(m - 1)^-$.

Schritt 2

[0170] Zu einer Aufschlämmung aus 3-(2-Trimethylsilylethenyl)-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-cj-carbazol-7(7H)on (Schritt 1) (50 mg, 0,12 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) wurde eine Lösung von Iod (19 mg) in CH_2Cl_2 tropfenweise gegeben. Das Gemisch wurde vier Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und dann bei vermindertem Druck eingeengt. Zu dem Rückstand wurde eine 10% $NaHSO_3$-Lösung (2 ml) gegeben und die Lösung dann 20 Stunden gerührt. Ein gelber Feststoff wurde gewonnen und getrocknet, wobei 35 mg erhalten wurden. Ein THF-Extrakt des Feststoffs nach der Verdampfung und Triturierung mit MeOH ergab 10 mg der Verbindung I-44 als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt > 300°C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4,17 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 7,22–7,70 (m, 7H), (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,40 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 12,04 (s, 1H); MS (m/e) = 463 $(m + 1)^+$.

F. Spezielle Beschreibung von Syntheseverfahren

Herstellung methylierter kondensierter Pyrrolocarbazole

Teil IVA. Methylierte Derivate

Beispiel V(F)(1)

Schritt 1A: Herstellung von 2-(2-(2-Hydroxy)indanyl)-7-methylindol

[0171] Diese Verbindung wurde im Wesentlichen durch das gleiche Verfahren wie in Teil IA, Schritt 1A hergestellt, abgesehen davon, dass 7-Methylindol anstelle von I verwendet wurde.

[0172] 2-(2-(2-Hydroxy)indanyl)-7-methylindol: Ausbeute 11%; Schmelzpunkt 199–200°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2,3 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,4 (d, 2H), 3,6 (d, 2H), 6,4 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2–7,35 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 8,5 (s, 1H).

Schritt 2A: Herstellung von 2-(2-Indenyl)-7-methylindol

[0173] Diese Verbindung wurde im Wesentlichen nach dem gleichen Verfahren wie in Teil IA, Schritt 2A hergestellt.

[0174] 2-(2-Indenyl)-7-methylindol: Ausbeute 92%; Schmelzpunkt 204–206°C. Es wurden die nachstehenden NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2,6 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,0–7,5 (m, 8H), 8,2 (s, 1H).

Schritt 3A: Herstellung von 1-Methyl-12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-6H-5,7(5H,7H)-dion (Verbindung Ib-1)

[0175] sin Gemisch aus 2-(2-Indenyl)-7-methylindol (100 mg, 0,41 mmol) und Maleimid (80 mg, 0,82 mmol) wurde 30 min in einem verschlossenen 10 cm großen Reaktionsgefäß auf 180–185°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Produkt in CH_3OH (5 ml) gelöst und durch langsames Zugeben von Ether-Hexan (1 : 2) ausgefällt, wobei ein gelber amorpher Feststoff gewonnen wurde. Dieser Feststoff, 1-Methyl-4c,7a,7b,12a-tetrahydro-6H,12H,13H-indeno[1,2-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)-dion, in Toluol (20 ml) wurde zu festem 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (235 mg, 1,03 mmol) in einer Portion zugegeben. Das Gemisch wurde 6 Stunden auf 60–65°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde der feste Niederschlag isoliert. Das Produkt wurde suspendiert und in kaltem MeOH trituriert und der Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wurde mit kaltem MeOH gewaschen und aus THF-MeOH-Et_2O umkristallisiert, wobei die Verbindung Ib-1 als oranges Pulver gewonnen wurde. Die Ausbeute war 35 mg (25 Ausbeute). Der Schmelzpunkt lag oberhalb 320°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 2,65 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 7,2 (t, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,4–7,55 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,15

(d, 1H), 11,2 (s, 1H), 12,35 (s, 1H). MS(FAB): m/e 339 $(m + 1)^+$.

Beispiele V(F)(2) und (3)

Schritt 1A: Herstellung von 2-(2-(2-Hydroxy)indanyl)-1-methylindol

[0176] n-BuLi (6,1 ml einer 2,5 M Lösung in Hexan, 15,2 mmol) wurde tropfenweise unter Stickstoffatmosphäre über einen Zeitraum von 10 min zu einer Lösung aus frisch destilliertem 1-Methylindol (2,0 g, 15,2 mmol) in trockenem Ether (15 ml) gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde 2-Indanon (2,2 g, 16,8 mmol) in Ether (15 ml) tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde 30 min unter Rückfluss gerührt, in 2 N HCl (50 ml) gegossen und mit CH_2Cl_2 (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten CH_2Cl_2-Schichten wurden mit H_2O (2 × 50 ml), gesättigter NaCl-Lösung (2 × 50 ml) gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH_2Cl_2) gereinigt, wobei 500 mg (13% Ausbeute) gewonnen wurden. Das Produkt hatte einen Schmelzpunkt von 160–161°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten gemessen: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2,2 (s, 2H), 3,5 (d, 2H), 3,65 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,0–7,6 (m, 9H).

Schritt 2A: Herstellung von 2-(2-Indenyl)-1-methylindol

[0177] Diese Verbindung wurde im Wesentlichen durch das gleiche Verfahren wie in Teil IA, Schritt 2A hergestellt.

[0178] 2-(2-Indenyl)-1-methylindol; Ausbeute 95%; Schmelzpunkt 146–148°C. Es wurden die nachstehenden NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 4,0 (s, 2H), 4,1 (s, 3H), 7,1–7,7 (m, 10H). MS(FAB): m/e 245 (m^+).

Schritt 3A: Herstellung von 13-Methyl-4c,7a,7b,12a-tetrahydro-6H,12H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)-dion

[0179] Ein Gemisch aus 2-(2-Indenyl)-1-methylindol (300 mg, 1,4 mmol) und Maleimid (200 mg, 2,1 mmol) wurde 30 min in einem verschlossenen 10 cm Reaktionsgefäß auf 180–190°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde MeOH (5 ml) zugegeben und die Kristalle, die sich gebildet hatten, wurden abfiltriert und mit kaltem MeOH gewaschen, wobei 335 mg (70% Ausbeute) eines hellgelben Feststoffs erhalten wurden. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 220°C (Aceton-MeOH). Es wurden nachstehende NMR-Daten gemessen: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2,9 (m, 1H), 3,4–3,55 (m, 2H), 3,65–3,95 (m, 5H), 4,5 (d, 2H), 7,1–7,5 (m, 7H), 8,1 (d, 1H). MS(FAB): m/e 342 (m^+).

Beispiel V(F)(4)

Schritt 4A: Herstellung von 13-Methyl-6H,12H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)-dion (Verbindung I-4)

[0180] Festes 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (500 mg, 2,2 mmol) wurde in einer Portion zu einer Lösung aus 13-Methyl-4c,7a,7b,12a-tetrahydro-6H,12H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)-dion (300 mg, 0,9 mmol) in Toluol (25 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 4 Stunden bei 60–65°C gerührt. Nach Abkühlen in einem Eisbad wurde der Niederschlag abfiltriert. Der Feststoff wurde in MeOH suspendiert, wiederum aufgefangen und mit kaltem MeOH (5 ml) gewaschen. Das Produkt wurde aus THF-MeOH umkristallisiert, wobei 260 mg (88% Ausbeute) der Verbindung I-4 als gelbliches Pulver gewonnen wurden. Die Verbindung I-4 hatte einen Schmelzpunkt oberhalb 220°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten gemessen: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,2 (s, 3H), 4,6 (s, 2H), 7,3 (t, 1H), 7,4–7,55 (m, 2H), 7,6 (t, 1H), 7,75 (m, 2H), 9,0 (d, 1H), 9,15 (d, 1H), 11,2 (s, 1H). MS(FAB): m/e 338 (m^+).

Beispiel V(F)(5) (Verfahren A)

Herstellung eines Gemischs aus 13-Methyl-6H,7H,12H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5(5H)-on und 13-Methyl-5H,6H,12H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)-on (Verbindung I-5)

[0181] Zu einer Suspension aus Zn-Staub (800 mg) und Quecksilber(II)-chlorid (100 mg) in Wasser (5 ml) wurden unter Rühren 0,5 ml konzentrierte Salzsäure (tropfenweise) gegeben. Nach 5 min wurde die wässrige Schicht abdekantiert. Das Zinkamalgam wurde zunächst mit Wasser gewaschen, anschließend mehrfach mit

EtOH. Das Zinkamalgam wurde in THF (40 ml) suspendiert und die feste Verbindung I-4 (Beispiel V(A)(3)) (200 mg, 0,6 mmol) wurde in einer Portion zugegeben. HCl(g) wurde, während die Lösung eine Stunde unter Rückfluss gehalten wurde, durchgeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde in einem Eisbad abgekühlt und ein brauner Niederschlag wurde abfiltriert und mit MeOH (5 ml) gewaschen. Die Umkristallisation aus THF-Ether ergab 45 mg (23% Ausbeute) des Gemischs als gelbbraunes pulvriges Produkt mit einem Schmelzpunkt oberhalb 260°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten gemessen: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,2 (s, 3H), 4,6 (s, 1,67H), 4,75 (s, 0,33H), 4,85 (s, 0,33H), 4,90 (s, 1,67H), 7,25–7,45 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,65, (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,55 (s, 0,83H), 8,8 (s, 0,17H), 9,3 (d, 0,17H), 9,5 (d, 0,83H). MS(FAB): m/e 325 $(m + 1)^+$.

G. Spezielle Beschreibung synthetischer Verfahren

Herstellung methoxylierter kondensierter Pyrrolocarbazole

Teil VA: Methoxylierte Derivate

Beispiel V(G)(1)

Herstellung von 5-Methoxy-2-(2-(2-hydroxy)indanyl)indol

Schritt 1A

[0182] Diese Verbindung wurde im Wesentlichen nach dem gleichen Verfahren wie in Teil IA, Schritt 1A, hergestellt, abgesehen davon, dass 5-Methoxyindol anstelle von I verwendet wurde.

[0183] 5-Methoxy-2-(2-(2-hydroxy)indanyl)indol; Ausbeute 2,9 g (59%); Schmelzpunkt 139–142°C (Ether-Hexan). Es wurden nachstehende NMR-Daten gewonnen: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,3 (bs, 1H), 3,3 (d, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,9 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,2–7,4 (m, 5H), 8,45 (bs, 1H).

Schritt 2A: Herstellung von 5-Methoxy-2-(2-indenyl)indol

[0184] Diese Verbindung wurde im Wesentlichen nach dem gleichen Verfahren wie in Teil IA, Schritt 2A hergestellt.

[0185] 5-Methoxy-2-(2-indenyl)indol; Ausbeute (59%); Schmelzpunkt 208–210°C (Ether-Hexan). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3,9 (s, 5H), 6,6 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,15–7,3 (m, 3H), 7,4 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,15 (bs, 1H).

Schritt 3A: Herstellung von 6-Methoxy-4-cyan-3-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro[1H]indeno[2,3-a]9H-carbazol

[0186] Ein Gemisch aus 5-Methoxy-2-(2-indenyl)indol (500 mg, 1,9 mmol) und Ethyl-cis-β-cyanacrylat (5,0 g, 40 mmol) wurde unter Rühren 1,5 Stunden in einem verschlossenen Reaktionsgefäß auf 180°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, MeOH (10 ml) wurde zugegeben und die Lösung auf –20°C abgekühlt. Das Produkt wurde abfiltriert, wobei 175 mg (24%) eines hellen gelbbraunen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 278–282°C erhalten wurden. Es wurden nachstehende NMR-Daten gemessen: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,25 (t, 3H), 3,1–3,35 (m, 3H), 3,8 (s, m, 4H), 3,9 (m, 1H), 4,3–4,55 (m, 2H), 4,6 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,05–7,25 (m, 5H), 11,1 (s, 1H). IR (KBr) cm^{-1}: 2210 (CN); 1690 (C=O).

Schritt 4A: Herstellung von 6-Methoxy-4-cyan-3-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro[1H]-indeno[2,3-a]9H-carbazol

[0187] 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (185 mg, 0,81 mmol) wurde in einer Portion unter Rühren zu einer Lösung aus 6-Methoxy-4-cyan-3-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1H]-indeno[2,3-a]9H-carbazol (125 mg, 0,32 mmol) in trockenem Toluol (20 ml) gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei 60–65°C gerührt. Nach dem Abkühlen in einem Eisbad wurde der Niederschlag abfiltriert, das Produkt in MeOH (20 ml) suspendiert, abfiltriert und mit kaltem MeOH (10 ml) gewaschen. Das Produkt wurde aus Aceton umkristallisiert, wobei 110 mg (90%) eines hellen gelbbraunen Produkts gewonnen wurden. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 250°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten gemessen: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,4 (t, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,6 (q, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 12,5 (s, 1H). IR (KBr) cm^{-1}: 2210 (CN); 1710 (C=O). MS(FAB): m/e 370 (m^+).

Schritt 5A: Herstellung von 3-Methoxy-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-13)

[0188] Ein Gemisch aus 6-Methoxy-4-cyan-3-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1H]-indeno[2,3-a]9H-carbazol (80 mg, 0,21 mmol) und Raney-Nickel-Katalysator (etwa 500 mg, in Nassform) in THF (50 ml) wurde in einem Parr-Apparat 12 Stunden bei 35 psi hydriert. THF (50 ml) wurde zugegeben und das Lösungsmittel dann über Celite® filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc : Hexan, 2 : 1, R_f = 0,3) gereinigt, wobei 76 mg (94%) der Verbindung I-13 als grauweißer Feststoff gewonnen wurden. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 300°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten gemessen: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 3,9 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,3–7,8 (m, 5H), 8,57 (s, 1H), 9,4 (d, 1H), 11,75 (s, 1H). MS(FAB): m/e 341 (m + 1)$^+$. Analyse, berechnet für: $C_{22}H_{16}N_2O_2 \cdot 0{,}75H_2O$; C, 74,66; H, 4,99; N, 7,92; gefunden: C, 74,46; H, 4,65; N, 7,79.

H. Spezielle Beschreibung von Syntheseverfahren

Herstellung kondensierter Pyrrolocarbazole mit erweiterten E-Ring-Derivaten

Teil VIA: Erweiterte E-Ring-Derivate

Beispiel V(H)(1)

Schritt 1A: Herstellung von 2-(2-(2-Hydroxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)indol (Fig. 2, V, R^2, R^3 = H, X = CH_2CH_2)

[0189] n-BuLi (85,3 mmol, 34 ml einer 2,5 M Lösung in Hexan) wurde tropfenweise zu einer Lösung aus Indol (10,0 g, 85,3 mmol) in trockenem THF (500 ml) über einen Zeitraum von 15 min bei –78°C (Stickstoffatmosphäre) gegeben. Die Lösung wurde 30 min gerührt und anschließend wurde 10 min CO_2(g) (durch Durchperlen) zugegeben. Man ließ die Lösung auf Umgebungstemperatur erwärmen und engte sie dann unter vermindertem Druck auf etwa 300 ml ein. THF (200 ml) wurde zugegeben und die Lösung wieder auf –78°C abgekühlt. Eine Lösung von t-BuLi (85,3 mmol, 50 ml einer 1,7 M Lösung in Hexan) wurde dann tropfenweise zugegeben. Die erhaltene gelbe Lösung ließ man 2 Stunden bei –78°C rühren. Anstelle von 2-Indanon wurde 2-Tetralon (13,7 g, 12,9 ml, 93,7 mmol) tropfenweise zugegeben und das Gemisch eine Stunde gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (5 ml) gequencht. Das Reaktionsgemisch wurde auf eine gesättigte NH_4Cl-Lösung (250 ml) gegossen und mit Ether (2 × 200 ml) extrahiert. Die Et_2O-Schicht wurde mit 100 ml gesättigter NH_4Cl-Lösung gewaschen, danach getrocknet ($MgSO_4$) und eingeengt, wobei ein Öl gebildet wurde. Das Produkt wurde aus MeOH auskristallisiert, wobei 10 g (45%) eines weißen Feststoffs gebildet wurden, (Schmelzpunkt 191–192°C). Es wurden nachstehende NMR-Daten gemessen: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2,1–2,2 (b, 2H), 2,5–2,65 (m, 1H), 2,9–3,1 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 6,2–7,1 (m, 6H), 7,35 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 11,5 (s, 1H). Analyse, berechnet für $C_{18}H_{17}NO$: C, 82,10; H, 6,51; N, 5,32; gefunden: C, 82,07; H, 6,47; N, 5,18.

Schritt 2A: Herstellung von 2-(2-(3,4-Dihydro)naphthyl)indol

[0190] Zu einer Lösung von 2-(2-(2-Hydroxy)-1,2,3,4-(tetrahydronaphthyl)indol (Schritt 1) (5,0 g, 19,0 mmol) in Aceton (150 ml) wurde unter Rühren 2 N HCl (5 ml) bei Umgebungstemperatur gegeben. Die Lösung wurde eine Stunde gerührt, dann wurde Wasser (etwa 25 ml) zugegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 4,5 g (97%) gereinigtes Produkt gewonnen wurden. Eine Probe wurde aus MeOH auskristallisiert, wobei ein Produkt mit einem Schmelzpunkt von 179–180°C erhalten wurde. Es wurden nachstehende NMR-Daten gemessen: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,7 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,05–7,15 (m, 6H), 7,35 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 11,35 (bs, 1H). Analyse, berechnet für $C_{18}H_{15}N$: C, 88,13; H, 6,16; N, 5,71; gefunden: C, 88,24; H, 6,14; N, 5,61.

Schritt 3A: Herstellung von 4c,7a,7b,12,13,13a-Hexahydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)dion (Fig. 4, XVIII, A^1, A^2; B^1, B^2 = O)

[0191] Eine Mischung aus 2-(2-(3,4-Dihydronaphthyl)indol (500 mg, 2,0 mmol) und Maleimid (300 mg, 3,1 mmol) wurde unter Rühren 30 min in einem verschlossenen Reaktionsgefäß auf 180–190°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde MeOH (5 ml) zugegeben, das Produkt isoliert und aus MeOH auskristallisiert, wobei 610 mg (89%) eines weißen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 256–258°C gewonnen wurden. Es wurden nachstehende NMR-Daten gemessen: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,6–1,75 (m,

1H), 2,15 (d, 1H), 2,9–3,0 (m, 2H), 3,15–3,25 (m, 1H), 3,45 (t, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,3 (d, 1H), 7,0–7,4 (m, 7H), 7,8 (d, 1H), 10,8 (s, 1H), 11,15 (s, 1H).

Schritt 4: Herstellung von 12,13-Dihydro-6H,14H-naphthyl[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)dion (Verbindung I-14)

[0192] Festes 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (930 mg, 4,1 mmol) wurden in einer Portion zu einer Lösung aus 4c,7a,7b,12,13,13a-Hexahydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]-pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)dion (400 mg, 1,2 mmol) in Toluol (50 ml) gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei 60–65°C gehalten. Nach dem Abkühlen in einem Eisbad wurde der Feststoff abfiltriert, in MeOH (20 ml) suspendiert und das Produkt abfiltriert, wobei 320 mg (79%) der Verbindung I-14 als oranger Feststoff gewonnen wurden. Der Schmelzpunkt betrug 258–260°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten gemessen: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 2,9 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 7,3–7,4 (m, 4H), 7,5–7,65 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 11,1 (s, 1H), 12,0 (s, 1H). MS(FAB): m/e 338 (m^+). Analyse, berechnet für $C_{22}H_{14}N_2O_2$: C, 78,09; H, 4,17; N, 8,28; gefunden: C, 77,67; H, 3,96; N, 8,16.

Beispiel V(H)(2)

Herstellung von 6H,14H-Naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)-dion (Verbindung I-15)

[0193] Festes 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (465 mg, 2,1 mmol) wurde in einer Portion zu einer Lösung aus 4c,7a,7b,12,13,13a-Hexahydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-cjcarbazol-5,7-(5H,7H)dion (200 mg, 0,59 mmol) in trockenem Dioxan (30 ml) gegeben. Die Lösung wurde zwölf Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde unter Rückfluss in MeOH (25 ml) erwärmt, auf Umgebungstemperatur abgekühlt, aus THF-MeOH umkristallisiert und das Produkt isoliert, wobei 120 mg (61%) der Verbindung I-15 als brauner Feststoff gewonnen wurden. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 330°C. Es wurden nachstehende NMR Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,4 (t, 1H), 7,6 (t, 1H); 7,7–7,8 (m, 3H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 9,1 (d, 1H) 10,0 (m, 1H), 11,2 (s, 1H), 12,9 (s, 1H). MS(FAB): m/e 336 (m^+). Berechnete Analyse für $C_{22}H_{12}N_2O_2$: C, 78,56; H, 3,60; N, 8,33; gefunden: C, 78,03; H, 3,30; N, 8,12.

Beispiel V(H)(3)

Schritt 1B: Herstellung von 3-Cyan-4-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2-dihydronaphthyl[3,4-a]9H-carbazol und 4-Cyan-3-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2-dihydronaphthyl[3,4-a]9H-carbazol

[0194] Ein Gemisch aus 2-(2-(3,4-Dihydro)naphthyl)indol (**Fig. 2**, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 = H, X = CH_2CH_2; 1,0 g, 4,1 mmol) und Ethyl-cis-β-cyanacrylat (5,0 g, 40 mmol) wurde eine Stunde in einem geschlossenen Reaktionsgefäß auf 180°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und überschüssiges Cyanacrylat durch Kugelrohrdestillation (Ofentemperatur: 80–85°C, 0,5 mm), entfernt. MeOH (25 ml) wurde zu dem Rückstand gegeben und das Produkt trituriert, wobei 700 mg (46%) eines weißen Feststoffes gewonnen wurden. Die ^{1}H NMR-Daten zeigten etwa ein 2 : 1 Gemisch der beiden 4-CN- und 3-CN-Isomeren. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,25 (t, 3H), 3,1–3,35 (m, 3H), 3,8 (s, m, 4H), 3,9 (m, 1H), 4,3–4,55 (m, 2H), 4,6 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,05–7,25 (m, 5H) 11,1 (s, 1H).

Schritt 2B: Herstellung von 3-Cyan-4-ethoxycarbonyl-1,2-dihydronaphthyl[3,4-a]9H-carbazol und 4-Cyan-3-ethoxycarbonyl-1,2-dihydronaphthyl[3,4-a]9H-carbazol

[0195] 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (900 mg, 4,0 mmol) wurden unter Rühren in einer Portion zu dem Produkt aus vorstehendem Schritt (590 mg, 1,6 mmol) in trockenem Toluol (50 ml) gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei 65–70°C gerührt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert und mit Toluol (10 ml) gewaschen. Die Toluollösung wurde unter vermindertem Druck eingeengt, wobei ein roher Feststoff gewonnen wurde. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc: Hexan 2 : 1) ergab 510 mg (87%) eines grauweißen Feststoffes. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,15 und 1,4 (t, 3H) 2,9 und 3,1–3,2 (q, 2H), 4,35 und 4,6 (q, 2H), 7,2–7,7 (m, 4H), 7,9 (d, 0,5H), 8,2 (d, 0,5H), 8,4 (d, 1H), 12,2 (d, 1H).

Schritt 3B: Herstellung von 12,13-Dihydro-6H,7H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5(5H)on (Verbindung I-16) und 12,13-Dihydro-5H,6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-17)

[0196] Das Isomerengemisch aus vorstehendem Schritt (300 mg, 0,81 mmol) wurde zum Raney-Nickel-Katalysator (etwa 1 g, in nasser Form) in MeOH (75 ml)/THF (25 ml) gegeben und 12 Stunden in einem Parr-Apparat bei 35 psi hydriert. Die Lösung wurde mit THF (50 ml) verdünnt und anschließend über Celite® filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck eingeengt, wobei 210 mg (80%) des rohes Produktes gebildet wurden. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; EtOAc : Hex; 2 : 1, R_f 5-Oxo = 0,3, R_f 7-Oxo = 0,25) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden gesammelt und eingeengt, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde. Eine Probe wurde aus MeOH-Ether umkristallisiert und getrocknet (100°C, 0,5 mm, 12 Std.), wobei nachstehende Daten gewonnen wurden:

[0197] Verbindung I-16: 5-Oxoisomer; Schmelzpunkt > 300°C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2,9 (m, 2H) 3,1 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,1 (t, 1H), 7,3–7,48 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 11,6 (s, 1H). MS(FAB): m/e = 325 $(M + 1)^+$. Berechnete Analyse für: $C_{22}H_{16}N_2O \cdot 0{,}1H_2O$; C, 81,01; H, 5,01; N, 8,59; gefunden C, 80,83; H, 5,04; N, 8,46.

[0198] Verbindung I-17: 7-Oxoisomer; Schmelzpunkt > 300°C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2,9 (m, 2H) 3,1 (m, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,2–7,35 (t, 4H), 7,5 (t, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,2 (m, 1H) 8,4 (s, 1H), 11,7 (s, 1H). MS(FAB): m/e = 325 $(M + 1)^+$. Berechnete Analyse für: $C_{22}H_{16}N_2O \cdot 0{,}25H_2O$; C, 80,34; H, 5,06; N, 8,52; gefunden C, 80,16; H, 5,08; N, 8,23.

Beispiel V(H)(4)

Herstellung von 3-Brom-12,13-dihydro-6H,7H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5(5H)on (Verbindung I-18)

[0199] Festes N-Bromsuccinimid (14 mg, 0,1 mmol) wurde unter Rühren zu einer Lösung der Verbindung I-16 (25 mg, 0,08 mmol) in trockenem THF (5 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Die Lösung wurde 12 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeengt. Die Umkristallisation aus MeOH ergab 25 mg (81%) der Verbindung I-18 als weißen Feststoff. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 300°C (THF-MeOH). Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 2,9 (m, 2H) 3,2 (m, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,3–7,45 (m, 3H), 7,5–7,6 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS(FAB): m/e = 403 (m^+).

Beispiel V(H)(5)

Herstellung von 3-Brom-12,13-dihydro-5H,6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-19)

[0200] Zur einer Lösung der Verbindung I-17 (25 mg, 0,08 mmol) in trockenem THF (7 ml) wurde unter Rühren und einer Stickstoffatmosphäre festes N-Bromsuccinimid (14 mg, 0,1 mmol) gegeben. Die Lösung wurde 12 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde aus MeOH-Ether umkristallisiert, wobei 22 mg (71% Ausbeute) der Verbindung I-19 als weißer Feststoff gewonnen wurden. Der Schmelzpunkt war oberhalb 300°C (THF-MeOH). Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 2,9 (m, 2H) 3,05 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,3–7,35 (m, 3H), 7,55–7,65 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 11,9 (s, 1H). MS(FAB): m/e = 403 (m^+).

Beispiel V(H)(6)

Schritt 1: Herstellung von 5-Fluor-2-(2-(2-hydroxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)indol (Fig. 3, V, R^2 = H, R^3 = F an C-5, X = CH_2CH_2)

[0201] Die Herstellung dieser Verbindung erfolgte im Wesentlichen nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel V(H)(1), Schritt 1A, abgesehen davon, dass 5-Fluorindol (3,35 g, 24,8 mmol) und 2-Tetralon (4,0 g, 27,3 mmol) verwendet wurden, wobei 5-Fluor-2-(2-(2-hydroxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)indol erhalten wurde; Ausbeute: 1,8 g (26%) mit einem Schmelzpunkt von 158–159°C Zersetzung (Ether-Hexan). Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2,1 (s, 1H) 2,25 (t, 2H), 2,8–2,9 (m, 1H), 3,05–3,2 (m, 2H), 3,45 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,1–7,3 (m, 6H), 8,55 (bs, 1H).

Schritt 2: Herstellung von 2-(2-(3,4-Dihydro)naphthyl)-5-fluorindol

[0202] Es wurde im Wesentlichen das gleiche Verfahren wie in Beispiel V(H)(1), Schritt 2A verwendet, wobei 5-Fluor-2-(2-(2-hydroxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)indol (1,0 g, 3,6 mmol) verwendet wurde; Ausbeute: 900 mg (96%), Schmelzpunkt 174–176°C Zersetzung (MeOH-Ether). Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2,75–2,82 (m, 2H), 2,95–3,02 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,9–7,0 (m, 1H), 7,1–7,3 (m, H), 8,25 (bs, 1H).

Schritt 3: Herstellung von 3-Cyan-4-ethoxycarbonyl-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1,2-dihydronaphthyl[3,4-a]-9H-carbazol und 4-Cyan-3-ethoxycarbonyl-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1,2-dihydronaphthyl[3,4-a]-9H-carbazol (**Fig. 3**, XII und XV, R^2, R^3, R^5, R^6 = H, R^4 = F) (X = CH_2CH_2)

[0203] Ein Gemisch aus 2-(2-(3,4-Dihydro)naphthyl)-5-fluorindol (700 mg, 2,7 mmol) und Ethyl-cis-β-cyanacrylat (3,3 g, 27 mmol) wurde eine Stunde in einem verschlossenen Reaktionsgefäß auf 180°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und überschüssiges Cyanacrylat durch Kugelrohrdestillation (Ofentemperatur 80–85°C, 0,5 mm) entfernt. MeOH (25 ml) wurde zu dem Rückstand gegeben und das 4-Cyan-Produkt abgetrennt, wobei 400 mg (39%) eines weißen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 256–258°C erhalten wurden. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,25 (t, 3H) 3,1–3,35 (m, 3H), 3,8 (s,m, 4H), 3,9 (m, 1H), 4,3–4,55 (m, 2H), 4,6 (d, 1H), 6,7 (d, 1H) 6,95 (s, 1H), 7,05–7,25 (m, 5H), 11,1 (s, 1H).

Schritt 4: Herstellung von 3-Cyan-4-ethoxycarbonyl-6-fluor-1,2-tetrahydronaphthyl[3,4-a]9H-carbazol

[0204] 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (475 mg, 2,1 mmol) wurde in einer Portion unter Rühren zu einer Lösung aus 3-Cyan-4-ethoxycarbonyl-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1,2-dihydronaphthyl[3,4-a]9H-carbazol (325 mg, 0,84 mmol) in trockenem Toluol (50 mL) gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei 65–70°C gerührt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert und mit Toluol (10 ml) gewaschen. Die Toluollösung wurde bei vermindertem Druck eingeengt, wobei ein roher Feststoff erhalten wurde. Die Reinigung der vereinten Feststoffe durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc : Hexan 2 : 1) ergab 275 mg (85%) eines hellgelben Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 258–260°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,2 (t, 3H) 2,9–3,0 (q, 2H), 3,1–3,2 (m, 2H), 4,35 (q, 2H), 7,3–7,5 (m, 5H), 7,7 (m, 1H), 8,1 (m, 1H) 12,25 (s, 1H).

Schritt 5: Herstellung von 12,13-Dihydro-3-fluor-5H,6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-22)

[0205] Eine Lösung von 3-Cyan-4-ethoxycarbonyl-6-fluor-1,2-tetrahydronaphthyl[3,4-a]9H-carbazol (140 mg; 0,37 mmol) und Raney-Nickel-Katalysator (etwa 0,5 g, in nasser Form) in MeOH (40 ml)/THF(20 ml) wurde 12 Stunden in einer Parr-Apparatur bei 35 psi hydriert. Die Lösung wurde mit THF (50 ml) verdünnt, und dann über Celite® filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingeengt und das Produkt umkristallisiert, wobei 35 mg (28%) eines weißen Feststoffs (Verbindung I-22) gewonnen wurden. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 300°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten gewonnen: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 2,85 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,2–7,35 (m, 4H), 7,6 (m, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 11,95 (bs, 1H). MS(FAB): m/e = 343 $(M + 1)^+$.

Beispiel V(H)(7)

Schritt 1: Herstellung von 2-(2-(2-Hydroxy-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)indol

[0206] Diese Verbindung wurde im Wesentlichen durch das gleiche Verfahren wie in Beispiel V(H)(1), Schritt 1A hergestellt, abgesehen davon, dass 6-Fluor-2-tetralon und Indol verwendet wurden, wobei 2-(2-(6-Fluor-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl))indol mit einem Schmelzpunkt von 187–188°C erhalten wurde. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2,05 (s, 1H) 2,25 (m, 2H), 2,75–2,9 (m, 1H), 3,0–3,15 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,0–7,2 (m, 3H) 7,25–7,35 (m, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,55 (s, 1H). Berechnete Analyse für $C_{18}H_{16}BrNO$: C, 63,17; H, 4,71; N, 4,09; Br, 23,35; gefunden; C, 63,06; H, 4,71; N, 4,02; Br, 23,57.

Schritt 2: Herstellung von 2-(2-(6-Fluor-3,4-dihydronaphthyl)indol)

[0207] Es wurde im Wesentlichen das gleiche Verfahren wie in Beispiel V(H)(1), Schritt 2A verwendet, wobei 2-(2-(2-Hydroxy-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)indol) (Schritt 1) verwendet wurde, um die Titelverbindung

mit einem Schmelzpunkt von 228–231°C zu erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2,8 (m, 2H) 2,95 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,2–7,4 (m, 4H) 7,4 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,3 (s, 1H). Berechnete Analyse für $C_{18}H_{14}BrN$: C, 66,58; H, 4,33; N, 4,22; F, 24,87; gefunden; C, 66,68; H, 4,35; N, 4,32; F, 24,64.

Schritt 3: Herstellung von 10-Fluor-4c,7a,7b,12,13,13a-hexahydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)dion

[0208] Ein Gemisch aus 2-(2-(6-Fluor-3,4-dihydronaphthyl)indol (500 mg, 1,9 mmol) und Maleimid (370 mg, 3,8 mmol) wurde 2 Stunden in einem verschlossenen Reaktionsgefäß auf 180–190°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde MeOH (3 ml) zugegeben und das Produkt isoliert und aus MeOH umkristallisiert, wobei 465 mg (68%) eines weißen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 322–325°C erhalten wurden. ^{1}H-NMR (Aceton-d_6, 300 MHz): δ 2,76–2,84 (m, 1H) 2,98–3,10 (m, 1H), 3,17–3,20 (m, 1H), 3,95–3,96 (m, 2H), 4,24–4,32 (m, 1H), 4,53 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,93–4,98 (dd, 1H, J = 6 Hz, 1,8 Hz), 5,34–5,37 (dd, 1H, J = 6,8 Hz, 1,8 Hz), 7,85–7,92 (m, 2H), 7,97–8,09 (m, 3H), 8,30 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,38–8,43 (m, 1H), 8,94 (d, 1H, J = 8,1 Hz), MS(m/e) = 360 (m^+).

Schritt 4: Herstellung von 10-Fluor-12,13-dihydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)dion (Verbindung Ia-4)

[0209] Zu einer Lösung von 10-Fluor-4c,7a,7b,12,13,13a-hexahydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)dion (400 mg, 1,1 mmol) in Toluol (50 ml) wurde festes 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (630 mg, 2,8 mmol) in einer Portion gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei 60–65°C gehalten. Nach Abkühlen in einem Eisbad wurden die Feststoffe abfiltriert, im MeOH (25 ml) suspendiert und das Produkt abfiltriert, wobei 30 mg (77%) der Verbindung Ia-4 mit einem Schmelzpunkt von 304–305°C erhalten wurden. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 2,91–2,96 (m, 2H) 3,1–3,35 (m, 2H), 7,11–7,18 (m, 1H), 7,24–7,34 (m, 2H), 7,54–7,63 (m, 2H), 8,20 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 8,94 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 11,14 (s, 1H), 12,0 (s, 1H), MS(m/e) = 325 $(m + 1)^+$. Berechnete Analyse für $C_{22}H_{13}N_2O_2F$: C, 74,15; H, 3,68; N, 7,86; gefunden; C, 73,79; H, 3,50; N, 7,71.

Beispiel V(H)(8)

Schritt 1: Herstellung von 2-(2-(2-Hydroxy-6-brom-1,2,3,4-tetrahydro)naphthyl)indol

[0210] Die Titelverbindung wurde im Wesentlichen nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel V(H)(1), Schritt 1A hergestellt, abgesehen davon, dass 6-Brom-2-tetralon und Indol verwendet wurden, wobei 2-(2-(2-Hydroxy-6-brom-1,2,3,4-tetrahydro)naphthyl)indol mit einem Schmelzpunkt von 231–232°C erhalten wurde. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2,1 (s, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,8–2,9 (m, 1H), 3,0–3,15 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,8–6,9 (m, 2H), 7,05–7,20 (m, 3H), 7,4 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,55 (s, 1H). Berechnete Analyse für $C_{18}H_{16}FNO$: C, 76,85; H, 5,93; N, 4,98; F, 6,75; gefunden; C, 76,36; H, 5,75; N, 4,99; F, 6,66.

Schritt 2: Herstellung von 2-(2-(6-Brom-3,4-dihydro)naphthyl)indol

[0211] Es wurde im Wesentlichen das gleiche Verfahren wie in Beispiel V(H)(1), Schritt 2A verwendet, wobei 2-(2-(2-Hydroxy-6-brom-1,2,3,4-tetrahydro)naphthyl)indol (Schritt 1) eingesetzt wurde, um die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 193–195°C zu erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2,8 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,2 (t, 1H) 7,4 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,3 (s, 1H). Berechnete Analyse für $C_{18}H_{14}FN$: C, 82,11; H, 5,36; N, 5,32; F, 7,22; gefunden; C, 81,94; H, 5,34; N, 5,30; F, 7,24.

Schritt 3: Herstellung von 10-Brom-4c,7a,7b,12,13,13a-hexahydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)dion

[0212] Ein Gemisch aus 2-(2-(6-Brom-3,4-dihydro)naphthyl)indol (400 mg, 0,95 mmol) und Maleimid (540 mg, 2,4 mmol) wurde 2 Stunden unter Rühren in einem verschlossenen Reaktionsgefäß auf 190°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde MeOH (3 ml) zugegeben und das Produkt isoliert und aus MeOH umkristallisiert, wobei 500 mg (77%) der Titelverbindung als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt > 320°C erhalten wurden. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,61 (m, 1H) 2,10 (m, 1H), 2,91–2,93 (m, 2H), 3,17–3,30 (m, 2H), 3,91–3,95 (m, 1H), 4,24 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,97–7,09 (m, 2H), 7,28–7,37 (m, 4H), 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 10,86 (s, 1H), 11,14 (s, 1H); MS(m/e) = 422 $(m + 1)^+$.

Schritt 4: Herstellung von 10-Brom-12,13-dihydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)dion (Verbindung Ia-5)

[0213] Zu einer Lösung von 10-Brom-4c,7a,7b,12,13,13a-hexahydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)dion (400 mg, 0,95 mmol) in Toluol (50 ml) wurde festes 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (540 mg, 2,4 mmol) in einer Portion gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei 60–65°C gehalten. Nach dem Abkühlen auf einem Eisbad wurden die Feststoffe abfiltriert, in MeOH (25 ml) suspendiert und das Produkt abfiltriert, wobei 365 mg (92%) der Verbindung Ia-5 mit einem Schmelzpunkt > 300°C erhalten wurden. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 2,91–2,96 (m, 2H) 3,09–3,12 (m, 2H), 7,25–7,33 (m, 2H), 7,50–7,63 (m, 3H), 8,09 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,93 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 11,16 (s, 1H), 12,06 (s, 1H). MS(m/e) = 418 $(m + 1)^+$.

Beispiel V(H)(9)

Herstellung von 10-(2-(4-Pyridylethenyl))-12,13-dihydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]-carbazol-5,7(5H,7H)dion (Verbindung Ia-6)

[0214] Zu einer Lösung von 10-Brom-12,13-dihydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]-carbazol-5,7(5H,7H)dion (Verbindung Ia-5) (120 mg, 0,29 mmol), 2-Vinylpyridin (60 mg, 0,58 mmol) und Triethylamin (0,5 ml) in DMF (4 ml) wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (20 mg) gegeben. Die Lösung wurde 48 Stunden in einem verschlossenen Reaktionsgefäß auf 100–110°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, durch einen Filter aus Diatomeenerde (Celite®) filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde mit MeOH trituriert, wobei 125 mg (99%) eines gelben Feststoffs gewonnen wurde. Die Umkristallisation aus MeOH-Et_2O ergab die Verbindung Ia-6 als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt > 320°C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 2,97–3,00 (m, 2H), 3,13–3,17 (m, 2H), 7,29–7,41 (m, 3H), 7,57–7,63 (m, 3H), 7,70 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,77–7,83 (m, 2H), 8,18 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,61 (s, 1H), 8,95 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 11,14 (s, 1H) 12,04 (s, 1H). MS(FAB): m/e 442 $(m + 1)^+$.

Beispiel V(H)(10)

Herstellung von 10-(2-(4-Pyridylethyl))-12,13-dihydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)dion (Verbindung Ia-7)

[0215] Zu 10-(2-(4-Pyridylethenyl))-12,13-dihydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)dion (Verbindung Ia-6) (100 mg, 0,23 mmol) in DMF (30 ml) wurde eine Spatelspitze Raney-Nickel-Katalysator gegeben. Die Lösung wurde 12 Stunden bei 40 psi hydriert. Das Lösungsmittel wurde über einen Celite®-Filter filtriert und bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde aus MeOH umkristallisiert, wobei 90 mg (90%) der Verbindung Ia-7 als hellgelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt > 320°C erhalten wurden. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 2,93–2,97 (m, 2H), 3,00–3,15 (m, 6H), 7,18–7,34 (m, 5H), 7,54–7,59 (m, 3H) 8,07 (d, 1H, J = 8,0), 8,55 (m, 1H), 9,40 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 11,05 (bs, 1H) 11,98 (s, 1H). MS(FAB): m/e 444 $(m + 1)^+$.

Beispiel V(H)(11)

Herstellung von 5-Hydroxy-12,13-dihydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-38)

[0216] Zu einer Lösung von 12,13-Dihydro-6H,14H-naphthyl[3,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)dion (Verbindung I-15) (25 mg, 0,07 mmol) in DMF (5 ml) wurde $NaBH_4$ (50 mg) gegeben. Das Gemisch wurde 12 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und dann bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde aus DMF-MeOH-Et_2O umkristallisiert, wobei 20 mg (80%) der Verbindung I-38 als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt > 320°C erhalten wurden. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 6,5 (bs, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,65–7,8 (m, 3H), 8,1 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,2–9,3 (m, H), 12,45 (s, 1H). MS m/e = 337 $(m - 1)^+$.

I. Spezielle Beschreibung von Syntheseverfahren

Herstellung kondensierter Benzothienyl-Pyrrolocarbazole

Teil VII: Benzothienylderivate

Beispiel V(I)(1)

Herstellung von 6H,12-Benzo[b]thieno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)dion (Verbindung I-20)

[0217] Eine Lösung von 2-(2-Benzo[b]thienyl)indol (Fig. 2, V R, R^2, R^3 = H, X = S, 250 mg, 1,0 mmol), Maleimid (120 mg, 1,2 mmol) und Trifluoressigsäure (1 ml) in trockenem Toluol (75 ml) wurde 12 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und unter vermindertem Druck eingeengt, wobei ein roher Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde in Eis-HOAc (40 ml) gelöst, 5 $Pd(OAc)_2$ wurde zugegeben und das Gemisch 12 Stunden am Rückfluss erwärmt. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, über Celite® filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. MeOH wurde zu dem Rückstand gegeben und das Produkt isoliert (80 mg, 23%). Das Produkt wurde weiter durch Säulenchromatographie (EtOAc : Hexan 2 : 1 R_f = 0,5) gereinigt, wobei die Verbindung I-20 erhalten wurde. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 300°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,4 (t, 1H), 7,55–7,75 (m, 4H), 8,25 (m, 1H), 9,05 (d, 1H), 9,8 (m, 1H), 11,4 (s, 1H) 12,8 (s, 1H). MS(FAB): m/e = 343 $(M + 1)^+$. Berechnete Analyse für: $C_{20}H_{10}N_2OS \cdot 0{,}5H_2O$; C, 67,49; H, 3,26; N, 7,87; gefunden: C, 67,50; H, 3,07; N, 7,51.

Beispiele V(I)(2) und V(I)(3)

Herstellung von 6H,7H,12H-Benzo[b]thieno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5(5H)on und 6H,7H,12H-Benzo[b]thieno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindungen I-42 und I-43)

[0218] Zu einer Lösung von Zn-Staub (500 mg) und Quecksilber(II)-chlorid (150 mg) in Wasser (3 ml) wurde unter Rühren tropfenweise 0,5 ml konzentrierte Salzsäure gegeben. Nach 10 Minuten wurde die wässerige Schicht abgegossen. Das Zinkamalgam wurde zunächst mit Wasser gewaschen und dann mehrfach mit EtOH. Das Zinkamalgam wurde in EtOH (10 ml) suspendiert und festes 6H,12-Benzo[b]thieno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]-carbazol-5,7-(5H,7H)dion (Verbindung I-20) (40 mg, 0,12 mmol) zugegeben. Es wurden ein paar Tropfen konzentrierte Salzsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch dann unter Rückfluss erhitzt. Nach 3 Stunden ließ man das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur abkühlen und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in THF-EtOAc (1 : 1, 50 ml) gelöst und mit gesättigter Na_2CO_3-Lösung (2 × 25 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (2 × 25 ml) extrahiert und getrocknet ($MgSO_4$). Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein gelber Feststoff erhalten wurde. Das Produkt wurde zunächst durch Säulenchromatographie (Kieselgel, 2 : 1 EtOAc/Hexane) gereinigt, wobei ein Gemisch aus Regioisomeren von 2 : 1 (7-Oxo/5-Oxo) erhalten wurde. Die 5- und 7-Oxo-Isomere wurden durch Umkehrphasen-HPLC getrennt, wobei 24 mg des 7-Oxo- und 12 mg des 5-Oxo-Isomers erhalten wurden (Gesamtausbeute 89%). Es wurden nachstehende Daten gewonnen: 5-Oxo-Isomer (Verbindung I-42) mit einem Schmelzpunkt von > 300°C, ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz); δ 5,10 (s, 2H), 7,26 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,39 (dt, 1H, J = 6,9, 1,5 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 7,3 Hz) 7,61 (dt, 2H, J = 6,9, 1,5 Hz), 8,21 (dt, 2H, J = 7,3, 5,1 Hz), 8,89 (s, 1H), 9,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 12,31 (s, 1H). MS (ID): m/e 329,17 (m + 1).
7-Oxo-Isomer (Verbindung I-43) mit einem Schmelzpunkt > 300°C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHZ): δ 5,01 (s, 2H), 7,29 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,35 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,68 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 8,14 (dd, 2H, J = 8,8, 5,6 Hz), 8,74 (s, 1H), 10,24 (m, 1H), 12,43 (s, 1H). MS (ID): m/e 329,18 (m + 1).

J. Spezielle Beschreibung von Syntheseverfahren

Herstellung kondensierter Benzofuranyl-Pyrrolocarbazole

Teil VIII: Benzofuranylderivate

Beispiel V(J)(1)

Herstellung von 6H,13H-Benzofuranyl[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)dion (Verbindung I-21)

[0219] Diese Verbindung wurde aus 2-(2-Benzofuranyl)indol (Fig. 2, VI, R, R^2, R^3 = H; X = O) und Maleimid

hergestellt, im Wesentlichen durch das gleiche Verfahren wie in Teil VII, wobei die Verbindung I-21 erhalten wurde. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 300°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,3 (t, 1H), 7,5–7,7 (m, 4H), 7,9 (d, 1H), 8,7 (m, 1H), 8,9 (m, 1H), 11,2 (b, 1H), 12,8 (b, 1H). MS(FAB): m/e 326 (M^+).

K. Spezielle Beschreibung von Syntheseverfahren

Herstellung kondensierter Aryl-, Alkyl-, Alkinyl- und substituierter Alkyl- und Alkanyl-Pyrrolocarbazole

Teil IX: Aryl-, Alylalkenyl- und Heteroarylalkenylderivate

Beispiel V(K)(1)

Herstellung von 3-Phenyl-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-27)

[0220] Eine Lösung von 3-Brom-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-9) (100 mg, 0,26 mmol), Phenylboronsäure (35 mg, 0,29 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (25 mg) in DMF (5 ml) wurden in einem verschlossenen Reaktionsgefäß 24 Stunden auf 100–110°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, über eine Celite®-Einlage filtriert und bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde mit THF trituriert, wobei 77 mg eines braunen Feststoffs erhalten wurden, welcher Produkt- und Ausgangsmaterial enthielt. Durch HPLC-Reinigung wurde die Verbindung I-27 als gelbbrauner Feststoff gewonnen. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 300°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6; 300 MHz): δ 4,2 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,3–7,55 (m, 5H), 7,7 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,8–7,9 (m, 3H), 8,2 (s, 1H); 8,6 (s, 1H), 9,4 (d, 1H, J = 9 Hz), 12,0 (s, 1H). MS(FAB): m/e 387 $(m + 1)^+$.

Beispiel V(K)(2)

Herstellung von 3-(2-Phenylethenyl)-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)-on (Verbindung I-24)

[0221] Zu einer Lösung von 3-Brom-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7-(7H)on (Verbindung I-9) (100 mg, 0,26 mmol), Styrol (30 mg, 0,29 mmol) und Triethylamin (0,5 ml) in DMF (4 ml) wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (25 mg) gegeben. Die Lösung wurde in einem geschlossenen Reaktionsgefäß 48 Stunden auf 100–110°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, über eine Celite®-Einlage filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde mit MeOH trituriert, wobei 85 mg (80%) eines braunen Feststoffs erhalten wurden. Durch Umkristallisation aus DMF-Et_2O wurde das Produkt, Verbindung I-24, als gelbbrauner Feststoff erhalten. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 300°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,2 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 7,25–7,5 (m, 7H), 7,6–7,75 (m, 4H), 7,8 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,2 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,4 (d, 1H, J = 9 Hz), 12,8 (s, 1H). MS(FAB): m/e 413 $(m + 1)^+$.

Beispiel V(K)(3)

3-(2-Pyridinylethenyl)-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)-on (Verbindung I-32)

[0222] Zu einer Lösung von 3-Brom-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7-(7H)on (Verbindung I-9) (100 mg, 0,26 mmol), 2-Vinylpyridin (54 mg, 0,6 ml, 0,51 mmol) und Triethylamin (0,5 ml) in DMF (4 ml) wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (30 mg) gegeben. Die Lösung wurde in einem verschlossenen Reaktionsgefäß 48 Stunden auf 100–110°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, über eine Celite®-Einlage filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde mit MeOH trituriert, wobei 90 mg (84%) der Verbindung I-31 als gelber Feststoff gewonnen wurden; die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc : MeOH, 9 : 1); Schmelzpunkt > 320°C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,2 (s, 2H), 5,0 (s, 2H), 7,2–7,42 (m, 4H), 7,58–7,7 (m, 4H), 7,8–7,95 (m, 2H) 8,3 (s, 1H), 8,6 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,63 (s, 1H), 9,4 (d, 1H, J = 9 Hz), 12,1 (s, 1H). MS(FAB): m/e 414 $(m + 1)^+$.

Teil X: Esterderivate

Beispiel V(K)4

Herstellung von 3-(3-Ethylpropenoat)-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-25)

[0223] Zu einer Lösung von 3-Brom-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7-(7H)on (Verbindung I-9) (100 mg, 0,26 mmol), Ethylacrylat (52 mg, 0,05 ml, 0,52 mmol) und Triethylamin (0,5 ml) in DMF (4 ml) wurde Tetrakis(triphenylphospin)palladium(0) (25 mg) gegeben. Die Lösung wurde in einem verschlossenen Reaktionsgefäß 48 Stunden auf 100–110°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und über eine Celite®-Einlage filtriert und bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde mit MeOH zu einem Feststoff trituriert und aus THF-MeOH umkristallisiert, wobei 75 mg (72%) der Verbindung I-25 als gelbbrauner Feststoff gewonnen wurden. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 300°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1,3 (t, 3H, J = 6 Hz), 4,2–4,3 (s, m, 4H), 5,0 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 20 Hz), 7,35–7,5 (m, 2H), 7,6–7,75 (m, 2H), 7,85–7,95 (m, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 9,4 (d, 1H, 8 Hz), 12,2 (s, 1H). MS(FAB): m/e 409 $(m + 1)^+$.

Beispiel V(K)(5)

Herstellung von 3-(2-(4-Pyridyl)ethenyl)-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)-on (Verbindung I-33)

[0224] Zu einer Lösung von 3-Brom-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7-(7H)on (Verbindung I-9) (100 mg, 0,26 mmol), 4-Vinylpyridin (55 mg, 0,52 mmol) und Triethylamin (0,5 ml) in DMF (4 ml) wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (30 mg) gegeben. Die Lösung wurde in einem verschlossenen Reaktionsgefäß 48 Stunden auf 100–110°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und über eine Celite®-Einlage filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde mit MeOH trituriert, wobei 75 mg (70%) eines gelbbraunen Feststoffes erhalten wurden. Die Umkristallisation aus DMF-THF-Et_2O ergab die Verbindung I-33 als gelbbraunen Feststoff mit einem Schmelzpunkt > 330°C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,19 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 7,30–7,43 (m, 3H), 7,59–7,85 (m, 6H), 8,28 (s, 1H), 8,55 (bs, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,41 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 12,10 (s, 1H). MS m/e = 414 $(m + 1)^+$. Berechnete Analyse für $C_{28}H_{19}N_3O \cdot 2{,}5H_2O$: C, 73,35; H, 5,28; N, 9,16; gefunden: C, 73,66; H, 4,92; N, 8,82.

Beispiel V(K)(6)

Herstellung von 3-(2-(2-Phthalimido)ethenyl)-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)-on (Verbindung I-39)

[0225] Zu einer Lösung von 3-Brom-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-9) (150 mg, 0,39 mmol), N-Vinylphthalimid (134 mg, 0,77 mmol) und Triethylamin (0,5 ml) in DMF (4 ml) wurde Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (25 mg) gegeben. Die Lösung wurde in einem geschlossenen Reaktionsgefäß 48 Stunden auf 100–110°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, über eine Celite®-Einlage filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde mit MeOH trituriert, wobei 85 mg (80%) eines braunen Feststoffes erhalten wurden. Die Umkristallisation aus DMF-Et_2O ergab die Verbindung I-39 als gelbbraunen Feststoff mit einem Schmelzpunkt > 300°C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,17 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,35–7,42 (m, 4H), 7,60–7,72 (m, 4H), 7,87–7,97 (m, 3H), 8,10 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,40 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 12,03 (s, 1H). MS m/e = 504,5 $(m + 23(Na))^+$.

Beispiel V(K)(7)

Herstellung von 3-(2-(2-Pyridylethenyl))-6H,7H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5(5H)-on (Verbindung I-41)

[0226] Zu einer Lösung von 3-Brom-6H,7H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5(5H)on (Verbindung I-8) (450 mg, 1,16 mmol), 2-Vinylpyridin (245 mg, 2,3 mmol) und Triethylamin (0,5 ml) in DMF (6 ml) wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (25 mg) gegeben. Die Lösung wurde in einem geschlossenen Reaktionsgefäß 48 Stunden auf 100–110°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, über eine Celite®-Einlage filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde mit MeOH trituriert, wobei 300 mg (67%) der Verbindung I-41 als hellgelber Feststoff gewonnen wurden. Eine

Probe wurde durch Säulenchromatographie (EtOAc : PAW (pyr : HOAc : H_2O; 55 : 25 : 20); 85 : 15) gereinigt, Schmelzpunkt > 320°C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,22 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 7,21–7,28 (m, 2H), 7,38–7,55 (m, 2H), 7,60–7,65 (m, 3H), 7,70–7,85 (m, 4H), 8,6 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 9,4 (m, 1H), 12,05 (s, 1H). MS m/e = 414 $(m + 1)^+$.

Beispiel V(K)(8)

Herstellung von 3-(2-(2-Pyridylethyl)-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)-on (Verbindung I-34)

[0227] Zu der Verbindung I-32 (Beispiel V(K)(3)) (460 mg, 1,1 mmol) in DMF (25 ml) wurde eine Spatelspitze Raney-Nickel-Katalysator gegeben und die Lösung dann 12 Stunden bei 40 psi hydriert. Das Lösungsmittel wurde über eine Celite®-Einlage filtriert und dann bei vermindertem Druck eingeengt. MeOH wurde zugegeben und das Produkt isoliert, wobei 410 mg (89%) der Verbindung I-34 als hellgelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt > 300°C erhalten wurden. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 3,17–3,22 (bs, 4H), 4,15 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,22–7,41 (m, 5H), 7,51 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,66–7,71 (m, 2H), 8,55 (s, 2H), 9,39 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 11,82 (s, 1H). MS m/e = 415 $(m + 1)^+$. Berechnete Analyse für $C_{28}N_{21}N_3O \cdot 1{,}0H_2O$: C, 77,58; H, 5,35; N, 9,69; gefunden; C, 77,54; H, 4,93; N, 9,35.

Beispiel V(K)(9)

Herstellung von 3-(2-Cyanethenyl)-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)-on (Verbindung I-35)

[0228] Zu einer Lösung von 3-Brom-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-9) (100 mg, 0,26 mmol), Cyanacrylat (0,43 ml, 0,51 mmol) und Triethylamin (0,5 ml) in DMF (3 ml) wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (20 mg) gegeben. Die Lösung wurde in einem geschlossenen Reaktionsgefäß 48 Stunden auf 100–110°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, über eine Celite®-Einlage filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde mit MeOH trituriert, wobei 90 mg (97%) eines gelbbraunen Feststoffs erhalten wurden. Die Umkristallisation aus DMF-Et_2O ergab die Verbindung I-35 als gelbbraunen Feststoff mit einem Schmelzpunkt > 330°C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,2 (s, 2H), 5,0 (s, 2H), 7,3–7,5 (m, 3H), 7,6–7,95 (m, 4H), 8,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,4 (d, 1H, J = 9 Hz), 12,25 (s, 1H); IR: 2220 cm^{-1}; MS m/e = 362 $(m + 1)^+$.

Beispiel V(K)(10)

Herstellung von 3-Ethinyl-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-36)

[0229] Zu einer Lösung von 3-Brom-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-9) (435 mg, 1,1 mmol), Trimethylsilylacetylen (0,47 ml, 3,3 mmol) und Triethylamin (1,0 ml) in DMF (11 ml) wurde Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (17 mg) gegeben. Die Lösung wurde in einem verschlossenen Reaktionsgefäß 24 Stunden auf 100–110°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, über eine Celite-Einlage filtriert und das Lösungsmittel dann bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde in DMF (8 ml) gelöst, MeOH (8 ml) und Cäsiumfluorid (370 mg, 2,4 mmol) zugegeben und das Gemisch 24 Stunden auf Umgebungstemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck unter Bildung eines dunklenr Feststoffs eingeengt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc : MeOH; 10 : 1, Rf = 0,53) ergab 30 mg eines gelbbraunen Feststoffes. Die Verbindung wurde durch präparative TLC (Kieselgel, EtOAc : Hexan; 3 : 1) aufgereinigt, wobei die Verbindung I-36 als gelbbrauner Feststoff mit einem Schmelzpunkt > 300°C erhalten wurde. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,2 (s, 2H), 5,0 (s, 2H), 7,38–7,46 (m, 3H), 7,58–7,75 (m, 4H), 8,15 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,42 (d, 1H, J = 9 Hz), 12,19 (s, 1H); MS m/e = 335 (m^+).

Beispiel V(K)(11)

Schritt 1: Herstellung von 5-Pentyl-2-(2-(2-hydroxyindenyl))indol

[0230] 5-Pentyl-2-(2-(2-hydroxyindenyl))indol wurde im Wesentlichen durch das gleiche Verfahren wie in Beispiel V(A)(1), Schritt 1A hergestellt, abgesehen davon, dass 2-Indanon und 5-Pentylindol verwendet wurden. 5-Pentyl-2-(2-(2-hydroxyindenyl))indol wurde sofort im nächsten Schritt weiter eingesetzt.

Schritt 2: Herstellung von 5-Pentyl-2-(2-indenyl)indol

[0231] Es wurde im Wesentlichen das gleiche Verfahren wie in Beispiel V(A)(1), Schritt 2A unter Einsatz von 5-Pentyl-2-(2-(2-hydroxyindenyl))indol (Schritt 1) verwendet, wobei die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 222–223°C erhalten wurde. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1,9 (m, 3H), 1,4 (m, 4H), 1,7 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 3,9 (s, 2H), 6,6 (s, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,2–7,35 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (d, 1H), 8,2 (s, 1H). Berechnete Analyse für $C_{22}H_{23}N$: C, 87,66; H, 7,69; N, 4,65; gefunden: C, 87,33; H, 7,72; N, 4,58.

Schritt 3: Herstellung von 3-Pentyl-4c,7a,7b,12a-tetrahydro-6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-(5H,7H)dion

[0232] Ein Gemisch aus 5-Pentyl-2-(2-indenyl)indol (Schritt 2) (300 mg, 1,0 mmol) und Maleimid (193 mg, 2,0 mmol) wurde in einem verschlossenen 10 cm-Reaktionsgefäß eine Stunde auf 180–190°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Produkt in MeOH (5 ml) gelöst und bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc : Hexan; 2 : 1) gereinigt, wobei 260 mg (66%) der Titelverbindung als gelber Schaum erhalten wurde. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,89 (t, 3H, J = 5,5 Hz), 1,26–1,35 (m, 4H), 1,63–1,67 (m, 2H), 2,68–2,75 (m, 2H), 2,94–3,02 (m, 1H), 3,30–3,36 (m, 1H), 3,70–3,89 (m, 3H), 4,40 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,14–7,39 (m, 5H), 7,80 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

Schritt 4: Herstellung von 3-Pentyl-6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)dion (Verbindung I-37)

[0233] Zu einer Lösung des Produktes aus Schritt 3 (250 mg, 0,63 mmol) in Toluol (15 ml) wurde festes 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (356 mg, 1,57 mmol) in einer Portion gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei 60–65°C gehalten. Nach dem Abkühlen im Eisbad wurden die Feststoffe abfiltriert. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOA : Hexan; 2 : 1) gereinigt, wobei 75 mg (30%) der Verbindung I-37 als dunkler Feststoff mit einem Schmelzpunkt > 300°C erhalten wurden. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,94 (m, 3H), 1,40 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,4–6,6 (m, 3H), 7,8 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,8 (s, 1H), 9,13 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 11,23 (s, 1H), 12,15 (s, 1H). MS m/e = 393 $(m - 1)^-$

L. Spezielle Beschreibung von Syntheseverfahren

Herstellung kondensiertenr Allyl-Pyrrolocarbazole

Teil XI: Allylderivate

Beispiel V(L)(1)

Herstellung von 13-Allyl-5H,6H,12H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-26)

[0234] 5H,6H,12H,13H-Indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-2) (200 mg, 0,65 mmol) wurde unter Rühren und Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung von NaH (25 mg einer 60%igen Öldispersion, 0,65 mmol) in trockenem DMF (10 ml) gegeben. Das dunkle Gemisch wurde eine Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde Allylbromid (87 mg, 0,08 ml, 0,72 mmol) tropfenweise zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die erhaltene gelbe Lösung wurde bei vermindertem Druck eingeengt, wobei ein Feststoff erhalten wurde. Das Produkt wurde aus MeOH auskristallisiert, wobei 90 mg (40%) der Verbindung I-26 als gelber Feststoff gewonnen wurden. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 300°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 3,45 (s, 2H), 4,7 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,4 (s, 2H), 6,2–6,3 (m, 1H), 7,35–7,45 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,05 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,6 (s, 1H); 9,5 (d, 1H, J = 9 Hz). MS(FAB): m/e 351 $(m + 1)^+$.

M. Spezielle Beschreibung von Syntheseverfahren

Herstellung kondensierter Oxopyrrolocarbazole

Teil XII: Oxoderivate

Beispiel V(M)(1)

Herstellung von 12-Oxo-6H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)dion (Verbindung I-28)

[0235] Zu einer Lösung von CrO_3 (465 mg, 4,65 mmol) in Pyridin (20 ml) wurde 6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)dion (Verbindung I-1) gegeben und das Gemisch 2,5 Tage bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurde ein Überschuss THF zugesetzt und die Lösung über eine Celite®-Einlage filtriert. Die THF-Lösung wurde gründlich mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und dann bei vermindertem Druck eingeengt, wobei ein orangener Feststoff erhalten wurde. Das Produkt wurde aus THF-MeOH umkristallisiert, wobei 270 mg (86%) der Verbindung I-28 als orangener Feststoff erhalten wurden. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 300°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,35 (t, 1H, J = 6 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 6 Hz), 7,δ (t, 1H, J = 6 Hz), 7,7 (m, 3H), 8,7 (d, 1H, J = 9 Hz); 8,9 (d, 1H, J = 9 Hz), 11,6 (s, 1H), 12,4 (s, 1H). MS(FAB): m/e 338 (M^+).

Beispiel V(M)(2)

7-Hydroxy-12-oxo-6H,13H-indeno[2,3-a)pyrrolo[3,4-c]carbazol-5(5H)dion (Verbindung I-30) und 5-Hydroxy-12-oxo-6H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)dion (Verbindung I-31)

[0236] Zu einer Lösung von 12-Oxo-6H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7(5H,7H)-dion (Verbindung I-28) (75 mg, 0,22 mmol) in DMF/MeOH (10 ml, 1 : 1) wurde festes Natriumborhydrid (50 mg, 1,3 mmol) in einer Portion gegeben. Das Gemisch wurde 14 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und dann bei vermindertem Druck eingeengt. MeOH wurde zugegeben und das Produkt trituriert, wobei 25 mg (33%) eines 2 : 1-Gemischs aus Verbindung I-31 und Verbindung I-30 als orangefarbener Feststoff mit einem Schmelzpunkt > 330°C erhalten wurden. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 + D_2O, 300 MHz): δ 6,32 (s, 0,33H), 6,4 (s, 0,66H), 7,25–7,7 (m, 5H), 7,95 (d, 0,33H, J = 6,7 Hz), 8,25 (d, 0,67H, J = 6,7 Hz), 8,76 (m, 0,67H), 8,9 (m, 1,33H). MS(FAB): m/e 341 (m + 1)$^+$.

N Spezielle Beschreibung von Syntheseverfahren

Herstellung kondensierter niederer Hydroxyalkyl-Pyrrolocarbazole

Teil XIII: Niedere Hydroxyalkylderivate

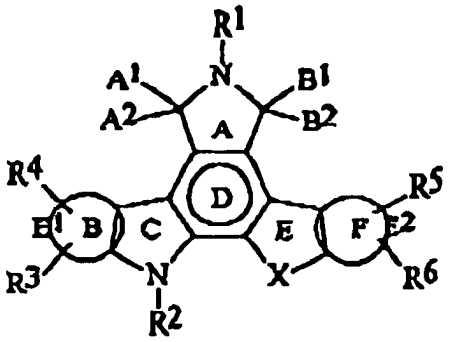
Beispiel V(N)(1)

Herstellung von 13-(2-Hydroxyethyl)-5H,6H,12H,13H-indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-29)

[0237] 5H,6H,12H,13H-Indeno[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-7(7H)on (Verbindung I-2) (200 mg, 0,65 mmol) wurde unter Rühren und Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung aus NaH (25 mg einer 60%-igen Öldispersion, 0,65 mmol) in trockenem DMF (10 ml) gegeben. Das dunkle Gemisch wurde eine Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Ethylbromacetat (120 mg, 0,08 ml, 0,72) wurde tropfenweise zugegeben und das Gemisch 12 Stunden gerührt. Die erhaltene gelbe Lösung wurde bei vermindertem Druck eingeengt, wobei ein gelber roher Feststoff erhalten wurde. Das Produkt wurde in trockenem THF (10 ml) gelöst und Lithiumaluminiumhydrid (1 ml einer 1 M Lösung in Ether) tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von H_2O (1 ml) gequencht. Das Gemisch wurde filtriert und bei vermindertem Druck eingeengt. THF wurde zu dem Rückstand gegeben und das Produkt isoliert, wobei 30 mg (17%) der Verbindung I-29 als weißer Feststoff gewonnen wurden. Der Schmelzpunkt lag oberhalb 300°C. Es wurden nachstehende NMR-Daten erhalten. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 3,8–3,9 (b, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,77 (t, 2H), 4,9 (s, 2H), 5,0 (b, 1H, D_2O-Austausch), 7,3–7,45 (m, 3H), 7,5–7,57 (t, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,5 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,0 (d, 1H, J = 6 Hz); 8,57 (s, 1H), 9,5 (d, 1H, J = 7 Hz). MS(FAB): m/e 355 (M + 1)$^+$.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein kondensiertes Pyrrolocarbazol der Formel G

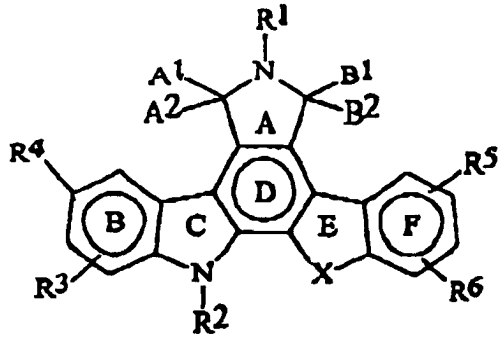


(G)

(worin
a) E^1 und E^2 unabhängig voneinander jeweils gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, entweder bilden
1) einen ungesättigten 6-gliedrigen carbocyclischen aromatischen Ring, worin ein bis drei Kohlenstoffatome) durch Stickstoffatome) ersetzt sein kann (können); oder
2) einen ungesättigten 5-gliedrigen carbocyclischen aromatischen Ring, worin entweder
i) ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom ersetzt ist; oder
ii) zwei Kohlenstoffatome durch ein Schwefelatom und ein Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom und ein Stickstoffatom ersetzt sind;
b) A^1 und A^2 zusammen für O stehen und B^1 und B^2 zusammen für O stehen;
c) R^7 für H, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, C_{6-10}-Aryl,
C_{7-14}-Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl;
COR^9, worin R^9 für 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl oder C_{6-10}-Aryl steht; $-OR^{10}$, worin R^{10} für H oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl steht;
$-CONH_2$, $-NR^7R^8$, $-(CH_2)_nNR^7R^8$, worin n für eine ganze Zahl von (einschließlich) 1 bis 4 steht; oder $-O(CH_2)_nNR^7R^8$ steht, und entweder
1) R^7 und R^8 unabhängig voneinander für H oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl stehen; oder
2) R^7 und R^8 gemeinsam eine verbrückende Einheit der allgemeinen Formel $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$ bilden, wobei X^1 für O, S oder CH_2 steht;
d) R^2 für H, $-SO_2R^9$, $-CO_2R^9$, COR^9, 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkinyl; oder für ein 5–7 Kohlenstoffatome umfassendes Monosaccharid steht, wobei die Hydroxygruppen des 5–7 Kohlenstoffatome umfassenden Monosaccharids unabhängig voneinander entweder unsubstituiert sind oder durch H, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, 2–5 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylcarbonyloxy oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkoxy ersetzt sind; und entweder
1) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl unsubstituiert ist; oder
2) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl jeweils unabhängig mit 1 bis 3 6–10 Kohlenstoffatome umfassenden Arylgruppen, Heteroaryl, F, Cl, Br, I, -CN, $-NO_2$, OH, $-OR^9$, $-O(CH_2)_nNR^7R^8$, $-OCOR^9$, $-OCONHR^9$, O-Tetrahydropyranyl, NH_2, $-NR^7R^8$, $-NR^{10}COR^9$, $-NR^{10}CO_2R^9$, $-NR^{10}CONR^7R^8$,
$-NHC(=NH)NH_2$, $-NR^{10}SO_2R^9$, $-S(O)_yR^{11}$ (worin R^{11} für H oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen oder Heteroaryl steht und y für 1 oder 2 steht), $-SR^{11}$, $-CO_2R^9$, $-CONR^7R^8$, -CHO, COR^9, $-CH_2OR^7$, $-CH=NNR^{11}R^{12}$, $-CH=NOR^{11}$, $-CH=NR^9$, $-CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $-SO_2NR^{12}R^{13}$, $-PO(OR^{11})_2$ oder OR^{14}, worin R^{14} für den Rest einer Aminosäure nach Entfernen der Hydroxygruppe der Carboxylgruppe steht, substituiert ist; und entweder
i) R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für H, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen oder Heteroaryl stehen; oder
ii) R^{12} und R^{13} gemeinsam eine verbrückende Einheit bilden; e) R^3, R^4, R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H, C_{6-10}-Aryl, Heteroaryl, F, Cl, Br, I, -CN, CF_3, $-NO_2$, OH, OR^9, $-O(CH_2)_nNR^7R^8$, $-OCOR^9$, $-OCONHR^9$, NH_2, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{14}$, $-NR^7R^8$, $-NR^{10}COR^9$, $-NR^{10}CONR^7R^8$, $-SR^{11}$, $-S(O)_yR^{11}$ (worin y für 1 oder 2 steht), $-CO_2R^9$, $-COR^9$, $-CONR^7R^8$, -CHO, $-CH=NOR^{11}$, $-CH=NR^9$, $-CH=NNR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_nSR^9$ (worin n für eine ganze Zahl von (einschließlich) 1–4 steht), $-(CH_2)_nS(O)_yR^9$, $-CH_2SR^{15}$ (worin R^{15} für 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl steht), $-CH_2S(O)_yR^{14}$, $-(CH_2)_nNR^7R^8$, $-(CH_2)_nNHR^{14}$, 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, bis zu 8 Kohlen-

stoffatome umfassendes Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkinyl stehen; und entweder
1) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder 1 bis 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl unsubstituiert ist; oder
2) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl wie in d)2) beschrieben substituiert ist;
f) X entweder für
1) ein unsubstituiertes 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen; oder
2) ein 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen, das mit einer Gruppe R^2 substituiert ist; oder
3) -CH=CH-, -CH(OH)CH(OH)-, -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -C(=O)-, -$C(=NOR^{11})$-, -$C(OR^{11})(R^{11})$-, -$C(=O)CH(R^{15})$-, -$CH(R^{15})C(=O)$-, -$C(R^{10})_2$-, -$C(=NOR^{11})CH(R^{15})$-, -$CH(R^{15})C(=NOR^{11})$-, -CH_2Z-, -Z-CH_2-, -CH_2ZCH_2-, worin Z für $C(R^{11})(OR^{11})$, O, S, C(=O), $C(=NOR^{11})$ oder NR^{11} steht;
oder g) A^1 und A^2 beide jeweils für H, H; H, -OR^{11}; H, -SR^{11}; H, -$N(R^{11})_2$ stehen; oder gemeinsam für =S oder $=NR^{11}$ stehen; B^1 und B^2 gemeinsam für O stehen und jedes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X wie in c), d), e) und f) definiert sind;
oder h) A^1 und A^2 gemeinsam für O stehen und B^1 und B^2 beide jeweils für H, H; H, -OR^{11}; H, -SR^{11}; H, -$N(R^{11})_2$ stehen; oder gemeinsam für =S oder $=NR^{11}$ stehen; und jedes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X wie in c), d), e) und f) definiert sind)
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon; zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Exzipienten oder Träger; wobei, wenn nicht abweichend vermerkt, jede Heteroarylgruppe 3 bis 10 Atome enthält, die unter C, N, O und S ausgewählt sind, wobei wenigstens ein Atom O, S oder N ist; und jedes Heteroarylalkyl für eine Heteroarylgruppe steht, die an ein Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden ist.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin das kondensierte Pyrrolocarbazol die Formel I aufweist

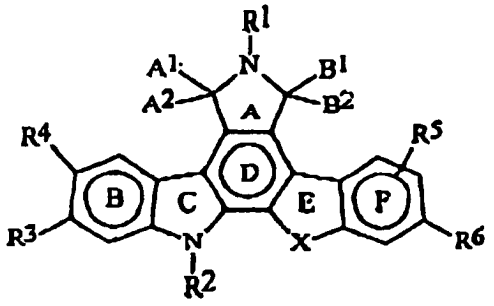


(I)

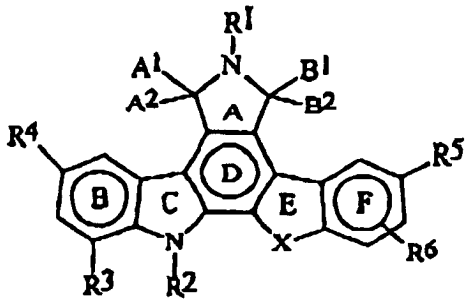
(worin
a) A^1 und A^2 gemeinsam für O stehen, und B^1 und B^2 gemeinsam für O stehen;
b) R^7 für H, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{7-14}-Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl; COR^9 (worin R^9 für 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl oder C_{6-10}-Aryl steht), -OR^{10} (worin R^{10} für H oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl steht), -$CONH_2$, -NR^7R^8, -$(CH_2)_nNR^7R^8$ (worin n für eine ganze Zahl von (einschließlich) 1 bis 4 steht), oder -$O(CH_2)_nNR^7R^8$ steht, und entweder
1) R^7 und R^8 unabhängig voneinander für H oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl stehen; oder
2) R^7 und R^8 gemeinsam eine verbrückende Einheit der allgemeinen Formel -$(CH_2)_2$-X^1-$(CH_2)_2$- bilden, wobei X^1 für O, S oder CH_2 steht;
c) R^2 für H, -SO_2R^9, -CO_2R^9, COR^9, 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkinyl; oder für ein 5–7 Kohlenstoffatome umfassendes Monosaccharid steht, wobei die Hydroxygruppen des 5–7 Kohlenstoffatome umfassenden Monosaccharids unabhängig voneinander entweder unsubstituiert sind oder durch H, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, 2–5 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylcarbonyloxy oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkoxy ersetzt sind; und entweder
1) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl unsubstituiert ist; oder
2) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl jeweils unabhängig mit 1 bis 3 6–10 Kohlenstoffatome umfassenden Arylgruppen, Heteroaryl, F, Cl, Br, I, -CN, -NO_2, OH, -OR^9, -$O(CH_2)_nNR^7R^8$, -$OCOR^9$, -$OCONHR^9$, O-Tetrahydropyranyl, NH_2, -NR^7R^8, -$NR^{10}COR^9$, -$NR^{10}CO_2R^9$, -$NR^{10}CONR^7R^8$, -$NHC(=NH)NH_2$, -$NR^{10}SOR^9$, -$S(O)_yR^{11}$ (worin R^{11} für H oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen oder Heteroaryl steht und y für 1 oder 2 steht), -SR^{11}, -CO_2R^9, -$CONR^7R^8$, -CHO, COR^9, -CH_2OR^7, -$CH=NNR^{11}R^{12}$, -$CH=NOR^{11}$, -$CH=NR^9$, -$CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, -$SO_2NR^{12}R^{13}$, -$PO(OR^{11})_2$, OR^{14}, worin R^{14} für den Rest einer Aminosäure

nach Entfernen der Hydroxygruppe der Carboxylgruppe steht, substituiert ist; und entweder
i) R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für H, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen oder Heteroaryl stehen; oder
ii) R^{12} und R^{13} gemeinsam eine verbrückende Einheit bilden;
d) R^3, R^4, R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H, C_{6-10}-Aryl, Heteroaryl, F, Cl, Br, I, -CN, CF_3, $-NO_2$, OH, OR^9, $-O(CH_2)_nNR^7R^8$, $-OCOR^9$, $-OCONHR^9$, NH_2, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{14}$, $-NR^7R^8$, $-NR^{10}COR^9$, $-NR^{10}CONR^7R^8$, $-SR^{11}$, $-S(O)_yR^{11}$ (worin y für 1 oder 2 steht), $-CO_2R^9$, $-COR^9$, $-CONR^7R^8$, -CHO, $-CH=NOR^{11}$, $-CH=NR^9$, $-CH=NNR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_nSR^9$ (worin n für eine ganze Zahl von (einschließlich) 1–4 steht), $-(CH_2)_nS(O)_yR^9$, $-CH_2SR^{15}$ (worin R^{15} für 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl steht), $-CH_2S(O)_yR^{14}$, $-(CH_2)_nNR^7R^8$, $-(CH_2)_nNHR^{14}$, 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkinyl stehen; und entweder
1) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl unsubstituiert ist; oder
2) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl wie in c)2) beschrieben substituiert ist;
e) X entweder für
1) ein unsubstituiertes 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen; oder
2) ein 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen, das mit einer Gruppe R^2 substituiert ist; oder
3) -CH=CH-, -CH(OH)CH(OH)-, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -C(=O)-, $-C(=NOR^{11})$-, $-C(OR^{11})(R^{11})$-, $-C(=O)CH(R^{15})$-, $-CH(R^{15})C(=O)$-, $-C(R^{10})_2$-, $-C(=NOR^{11})CH(R^{15})$-, $-CH(R^{15})C(=NOR^{11})$-, $-CH_2Z$-, $-Z-CH_2$-, $-CH_2ZCH_2$-, worin Z für $C(R^{11})(OR^{11})$, O, S, C(=O), $C(=NOR^{11})$ oder NR^{11} steht;
oder f) A^1 und A^2 beide jeweils für H, H; H, $-OR^{11}$; H, $-SR^{11}$; H, $-N(R^{11})_2$ stehen; oder gemeinsam für =S oder $=NR^{11}$ stehen; B^1 und B^2 gemeinsam für O stehen und jedes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X wie in b), c), d) und e) definiert sind;
oder g) A^1 und A^2 gemeinsam für O stehen und B^1 und B^2 beide jeweils für H, H; H, $-OR^{11}$; H, $-SR^{11}$; H, $-N(R^{11})_2$ stehen oder gemeinsam für =S oder $=NR^{11}$ stehen; und jedes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X wie in b), c), d) und e) definiert sind)
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, worin das kondensierte Pyrrolocarbazol die Formel Ia oder Ib aufweist



(Ia)



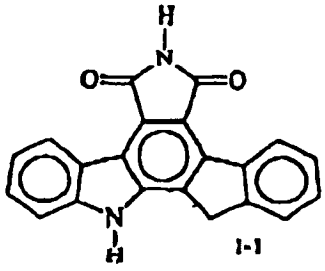
(Ib)

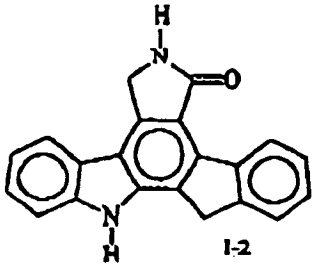
(worin:
a) A^1 und A^2 gemeinsam für O stehen, und B^1 und B^2 gemeinsam für O stehen;
b) R^1 für H steht;
c) R^2 für H, Allyl, Hydroxyethyl oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl steht;
d) R^3, R^4, R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkoxy, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkyl, Cyanethyl, Cyanvinyl, Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen, Alkinyl, Arylalkenyl, Alkoxycarbonylalkenyl oder Halogenalkenyl stehen;
e) X entweder für
1) ein unsubstituiertes 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen; oder
2) ein 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen, das mit einer Gruppe R^2 substituiert ist; oder
3) -CH=CH-, -CH(OH)CH(OH)-, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -C(=O)-, $-C(=NOR^{11})$-, $-C(OR^{11})(R^{11})$-, $-C(=O)CH(R^{15})$-, $-CH(R^{15})C(=O)$-, $-C(R^{10})_2$-, $-C(=NOR^{11})CH(R^{15})$-, $-CH(R^{15})C(=NOR^{11})$-, $-CH_2Z$-, $-ZCH_2$- oder $-CH_2ZCH_2$-, worin Z für $C(R^{11})(OR^{11})$, O, S, C(=O), $C(=NOR^{11})$ oder NR^{11} steht;
oder f) A^1 und A^2 beide jeweils für H, H oder H, OH stehen und B^1 und B^2 gemeinsam für O stehen, und R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X jeweils wie in b), c), d) und e) definiert sind;
oder g) A^1 und A^2 gemeinsam für O stehen und B^1 und B^2 beide jeweils für H, H oder H, OH stehen, und R^1,

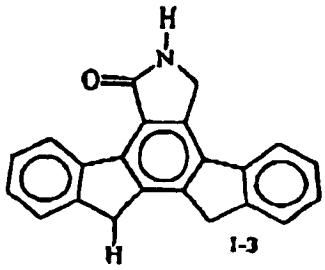
R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X jeweils wie in b), c), d) und e) definiert sind)
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

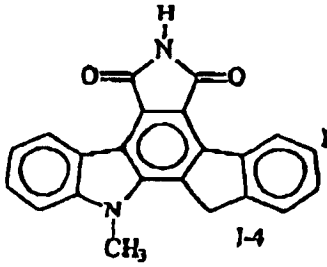
4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, worin in dem kondensierten Pyrrolocarbazol der Formel Ia oder Ib
a) A^1 und A^2 gemeinsam für O stehen und B^1 und B^2 gemeinsam für O stehen;
b) R^1 für H steht;
c) R^2 für H, CH_3, $CH_2CH=CH_2$ oder CH_2CH_2OH steht;
d) R^3, R^4, R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, CH_3, OCH_3, $HC=CHC_6H_5$, $HC=CHCO_2H_5$, C_6H_5, HC=CH-2-Pyr, HC=CH-4-Pyr, H_2CCH_2-2-Pyr, HC=CHCN, C≡CH, n-Pentyl, HC=CH-2-Phthalimid oder HC=CHI stehen;
e) X für $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -CH=CH-, -S-, -O- oder -C(=O)- steht;
oder f) A^1 und A^2 beide jeweils für H, H oder H, OH stehen und B^1 und B^2 gemeinsam für O stehen, und R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X jeweils wie in b), c), d) und e) definiert sind;
oder g) A^1 und A^2 gemeinsam für O stehen und B^1 und B^2 beide jeweils für H, H oder H, OH stehen, und R^7, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X jeweils wie in b), c), d) und e) definiert sind;
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

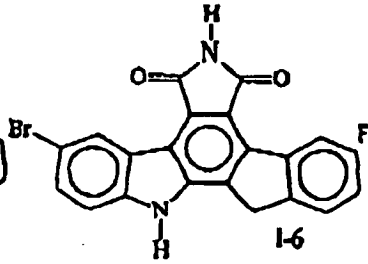
5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, worin das kondensierte Pyrrolocarbazol eine der folgenden Formeln hat: I-1, I-2, I-3, I-4, I-6, I-7, I-9, I-11, I-12, I-14, I-15, I-16, I-17, I-22, I-23, I-26, I-29, I-32, I-34, I-39, I-42 und I-43

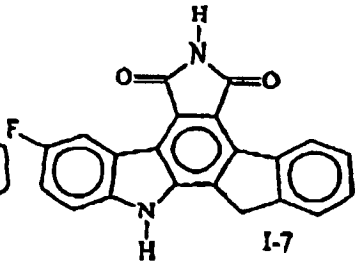

I-1

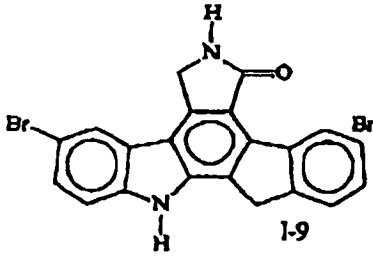

I-2

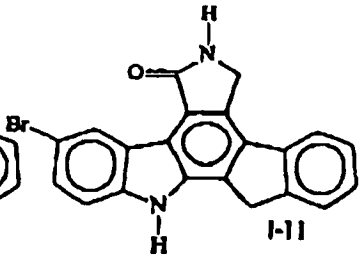

I-3

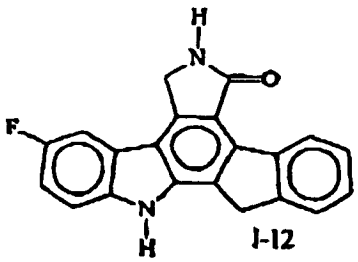

I-4

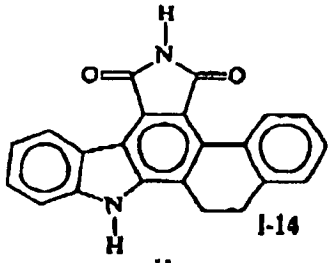

I-6

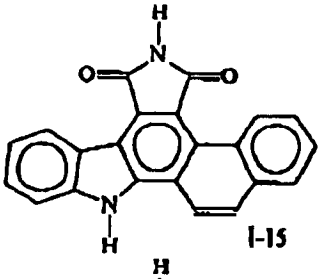

I-7

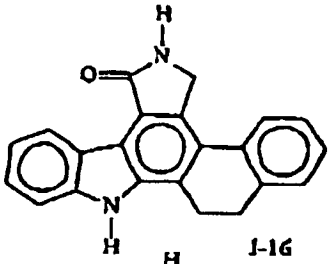

I-9

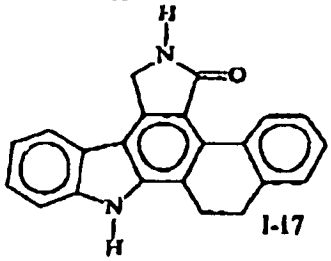

I-11

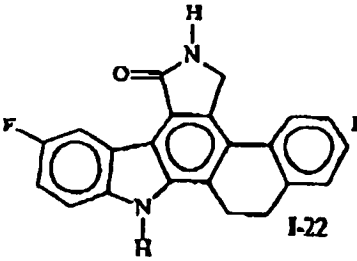

I-12

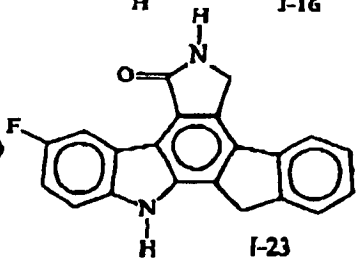

I-14

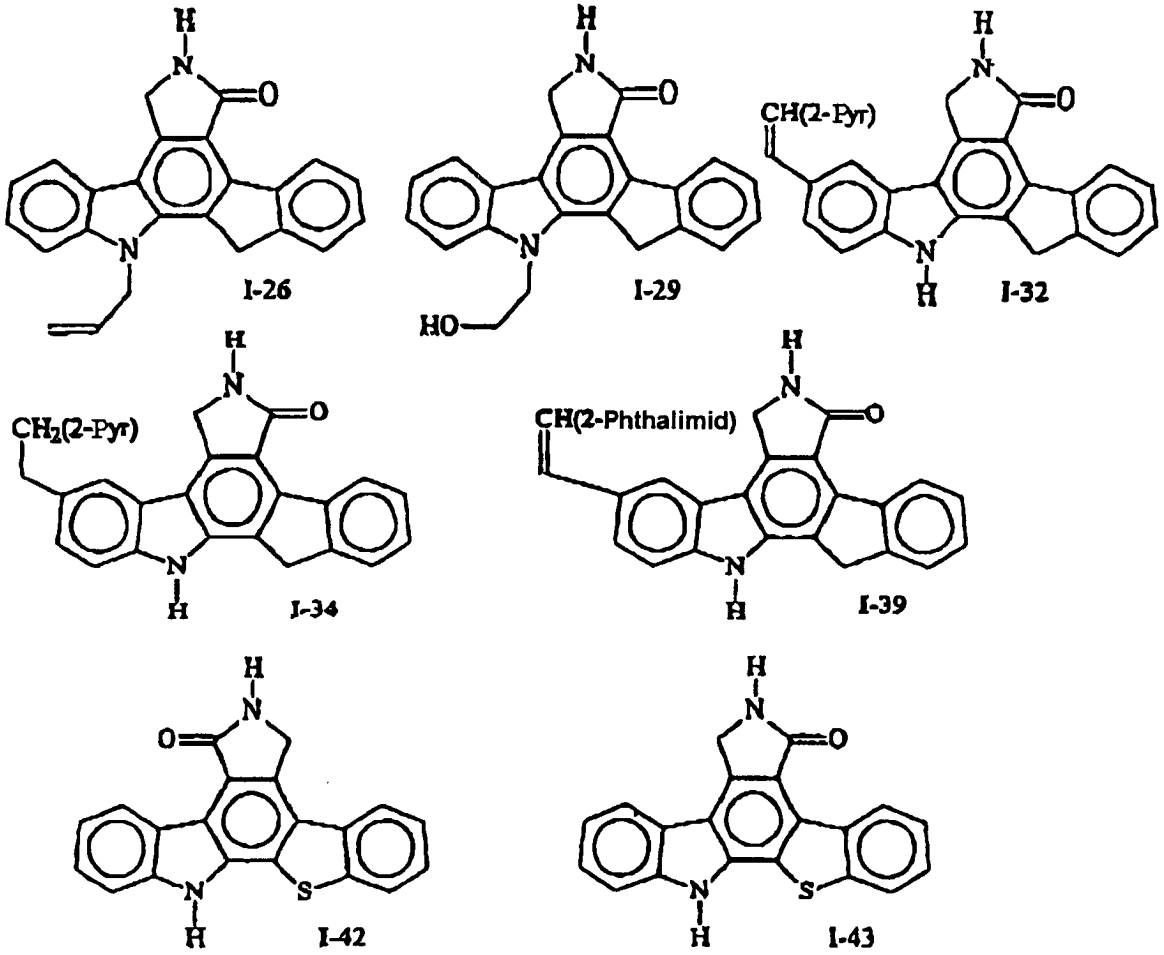

I-15


I-16


I-17

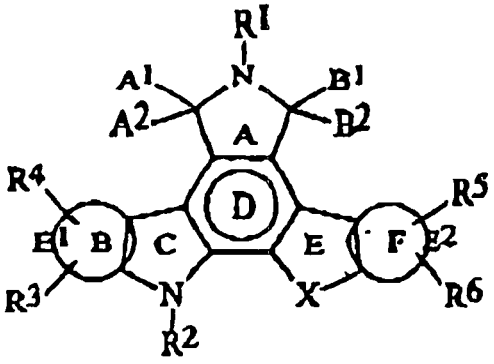

I-22


I-23



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

6. Kondensiertes Pyrrolocarbazol der Formel G



(G)

(worin
a) E^1 und E^2 unabhängig voneinander jeweils gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, entweder bilden
1) einen ungesättigten 6-gliedrigen carbocyclischen aromatischen Ring, worin ein bis drei Kohlenstoffatom(e) durch Stickstoffatom(e) ersetzt sein kann (können); oder
2) einen ungesättigten 5-gliedrigen carbocyclischen aromatischen Ring, worin entweder
i) ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom ersetzt ist; oder
ii) zwei Kohlenstoffatome durch ein Schwefelatom und ein Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom und ein Stickstoffatom ersetzt sind;
b) A^1 und A^2 zusammen für O stehen und B^1 und B^2 zusammen für O stehen;
c) R^1 für H, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{7-14}-Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylal-

kyl; COR^9, worin R^9 für 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl oder C_{6-10}-Aryl steht; $-OR^{10}$, worin R^{10} für H oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl steht; $-CONH_2$, $-NR^7R^8$, $-(CH_2)_nNR^7R^8$, worin n für eine ganze Zahl von (einschließlich) 1 bis 4 steht; oder $-O(CH_2)_nNR^7R^8$ steht, und entweder

1) R^7 und R^8 unabhängig voneinander für H oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl stehen; oder

2) R^7 und R^8 gemeinsam eine verbrückende Einheit der allgemeinen Formel $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$ bilden, wobei X^1 für O, S oder CH_2 steht;

d) R^2 für H, $-SO_2R^9$, $-CO_2R^9$, COR^9, 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkinyl; oder für ein 5–7 Kohlenstoffatome umfassendes Monosaccharid steht, wobei die Hydroxygruppen des 5–7 Kohlenstoffatome umfassenden Monosaccharids unabhängig voneinander entweder unsubstituiert sind oder durch H, 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, 2–5 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylcarbonyloxy oder 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkoxy ersetzt sind; und entweder

1) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl unsubstituiert ist; oder

2) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl jeweils unabhängig mit 1 bis 3 6–10 Kohlenstoffatome umfassenden Arylgruppen, Heteroaryl, F, Cl, Br, I, -CN, $-NO_2$, OH, $-OR^9$, $-O(CH_2)_nNR^7R^8$, $-OCOR^9$, $-OCONHR^9$, O-Tetrahydropyranyl, NH_2, $-NR^7R^8$, $-NR^{10}COR^9$, $-NR^{10}CO_2R^9$, $-NR^{10}CONR^7R^8$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NR^{10}SO_2R^9$, $-S(O)_yR^{11}$ (worin R^{11} für H oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen oder Heteroaryl steht und y für 1 oder 2 steht), $-SR^{11}$, $-CO_2R^9$, $-CONR^7R^8$, -CHO, COR^9, $-CH_2OR^9$, $-CH=NNR^{11}R^{12}$, $-CH=NOR^{11}$, $-CH=NR^9$, $-CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $-SO_2NR^{12}R^{13}$, $-PO(OR^{11})_2$ oder OR^{14}, worin R^{14} für den Rest einer Aminosäure nach Entfernen der Hydroxygruppe der Carboxylgruppe steht, substituiert ist; und entweder

i) R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für H, 1–14 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen oder Heteroaryl stehen; oder

ii) R^{12} und R^{13} gemeinsam eine verbrückende Einheit bilden;

e) R^3, R^4, R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H, C_{6-10}-Aryl, Heteroaryl, F, Cl, Br, I, -CN, CF_3, $-NO_2$, OH, OR^9, $-O(CH_2)_nNR^7R^8$, $-OCOR^9$, $-OCONHR^9$, NH_2, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{14}$, $-NR^7R^8$, $-NR^{10}COR^9$, $-NR^{10}CONR^7R^8$, $-SR^{11}$, $-S(O)_yR^{11}$ (worin y für 1 oder 2 steht), $-CO_2R^9$, $-COR^9$, $-CONR^7R^8$, -CHO, $-CH=NOR^{11}$, $-CH=NR^9$, $-CH=NNR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_nSR^9$ (worin n für eine ganze Zahl von (einschließlich) 1–4 steht), $-(CH_2)_nS(O)_yR^9$, $-CH_2SR^{15}$ (worin R^{15} für 1–4 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl steht), $-CH_2S(O)_yR^{14}$, $-(CH_2)_nNR^7R^8$, $-(CH_2)_nNHR^{14}$, 1–8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassendes Alkinyl stehen; und entweder

1) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder 1 bis 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl unsubstituiert ist; oder

2) jedes 1–8 Kohlenstoffatome umfassende Alkyl, bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkenyl oder bis zu 8 Kohlenstoffatome umfassende Alkinyl wie in d)2) beschrieben substituiert ist;

f) X entweder für

1) ein unsubstituiertes 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen; oder

2) ein 1–3 Kohlenstoffatome umfassendes Alkylen, das mit einer Gruppe R^2 substituiert ist; oder

3) -CH=CH-, -CH(OH)CH(OH)-, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, -C(=O)-, $-C(=NOR^{11})-$, $-C(OR^{11})(R^{11})-$, $-C(=O)CH(R^{15})-$, $-CH(R^{15})C(=O)-$, $-C(R^{10})_2-$, $-C(=NOR^{11})CH(R^{15})-$, $-CH(R^{15})C(=NOR^{11})-$, $-CH_2Z-$, $-Z-CH_2-$, $-CH_2ZCH_2-$, worin Z für $C(R^{11})(OR^{11})$, O, S, C(=O), $C(=NOR^{11})$ oder NR^{11} steht;

oder g) A^1 und A^2 beide jeweils für H, H; H, $-OR^{11}$; H, $-SR^{11}$; H, $-N(R^{11})_2$ stehen; oder gemeinsam für =S oder $=NR^{11}$ stehen; B^1 und B^2 gemeinsam für O stehen und jedes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X wie in c), d), e) und f) definiert sind;

oder h) A^1 und A^2 gemeinsam für O stehen und B^1 und B^2 beide jeweils für H, H; H, $-OR^{11}$; H, $-SR^{11}$; H, $-N(R^{11})_2$ stehen; oder gemeinsam für =S oder $=NR^{11}$ stehen; und jedes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und X wie in c), d), e) und f) definiert sind)

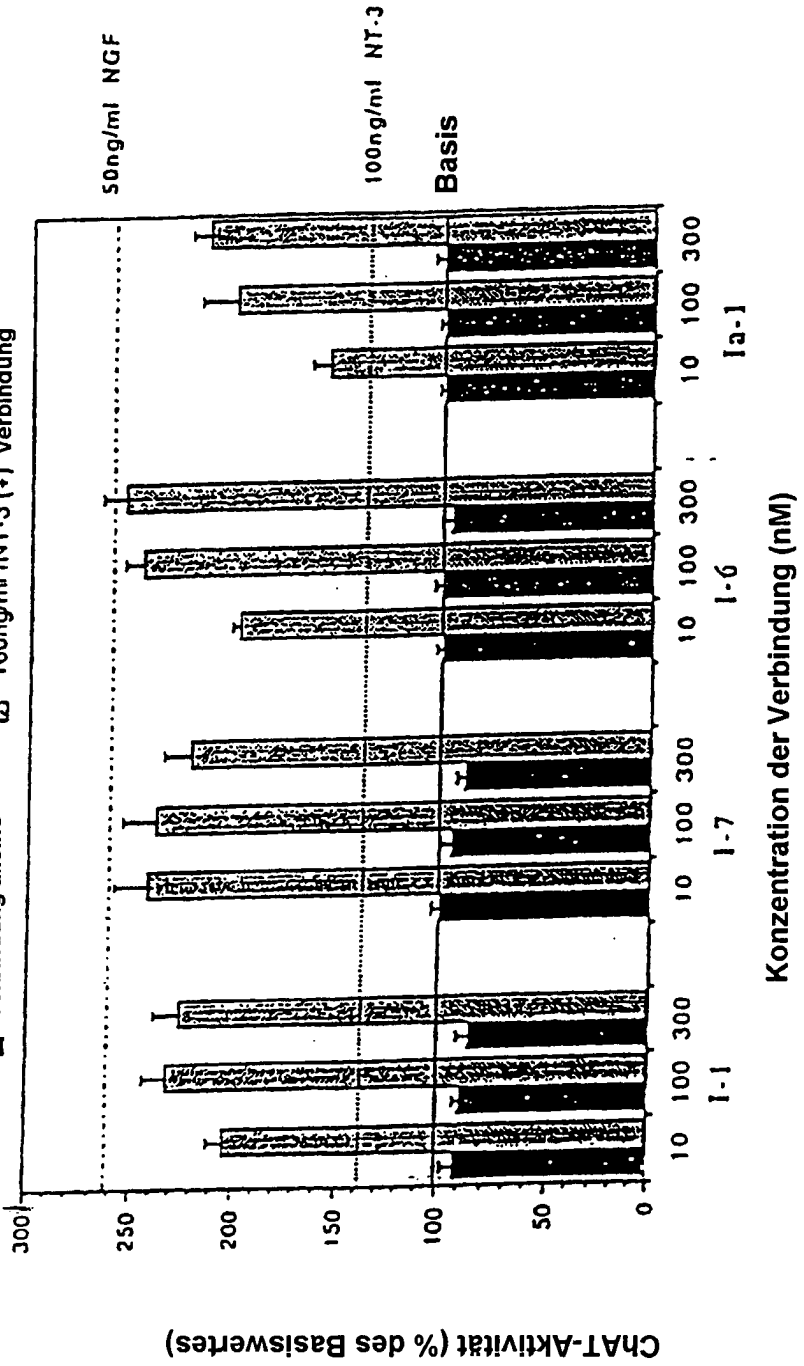
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon; wobei, wenn nicht abweichend vermerkt, jede Heteroarylgruppe 3 bis 10 Atome enthält, die unter C, N, O und S ausgewählt sind, wobei wenigstens ein Atom O, S oder N ist; und jedes Heteroarylalkyl für eine Heteroarylgruppe steht, die an ein Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden ist.

Es folgen 11 Blatt Zeichnungen

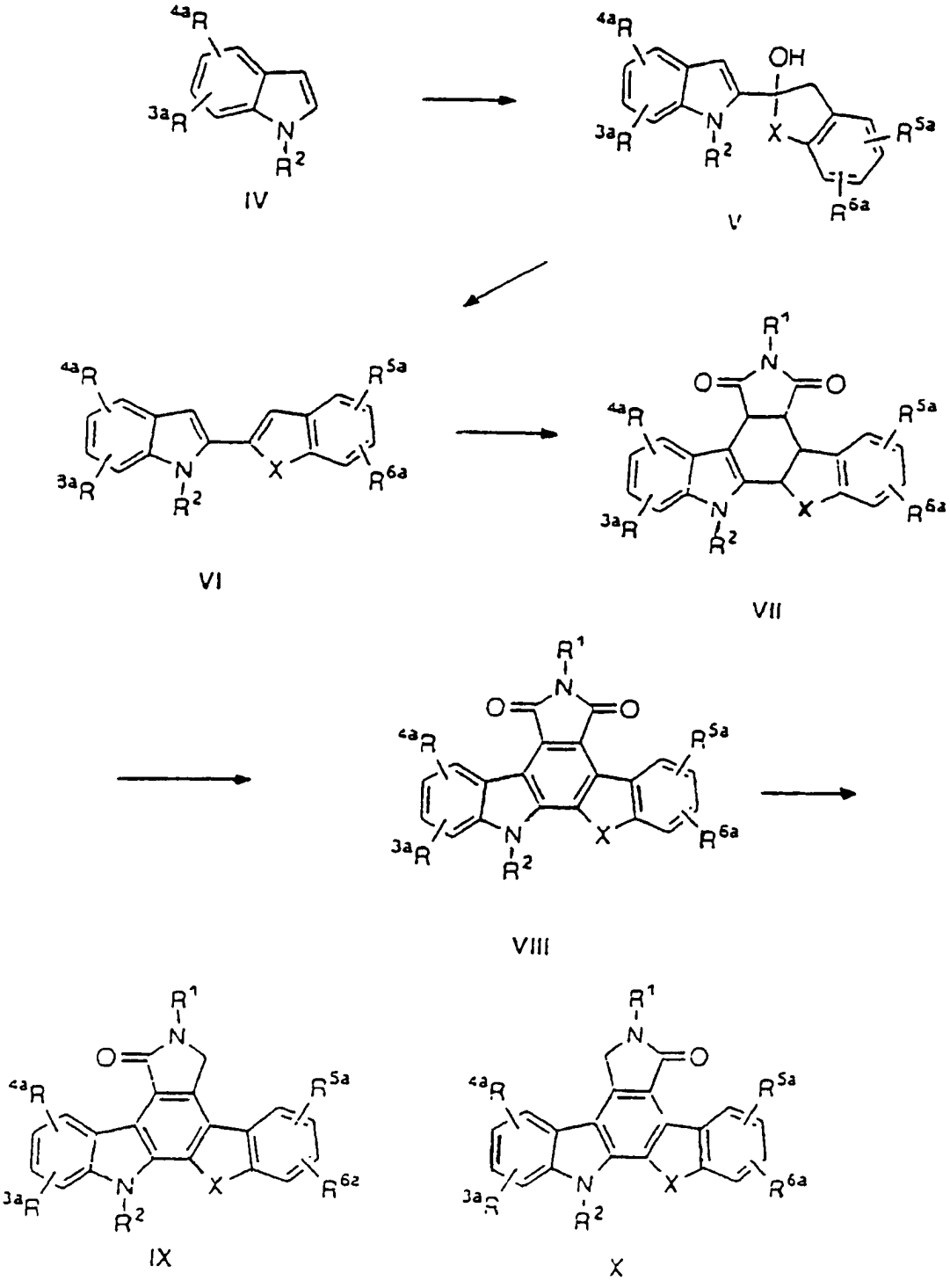
Anhängende Zeichnungen

Figur 1

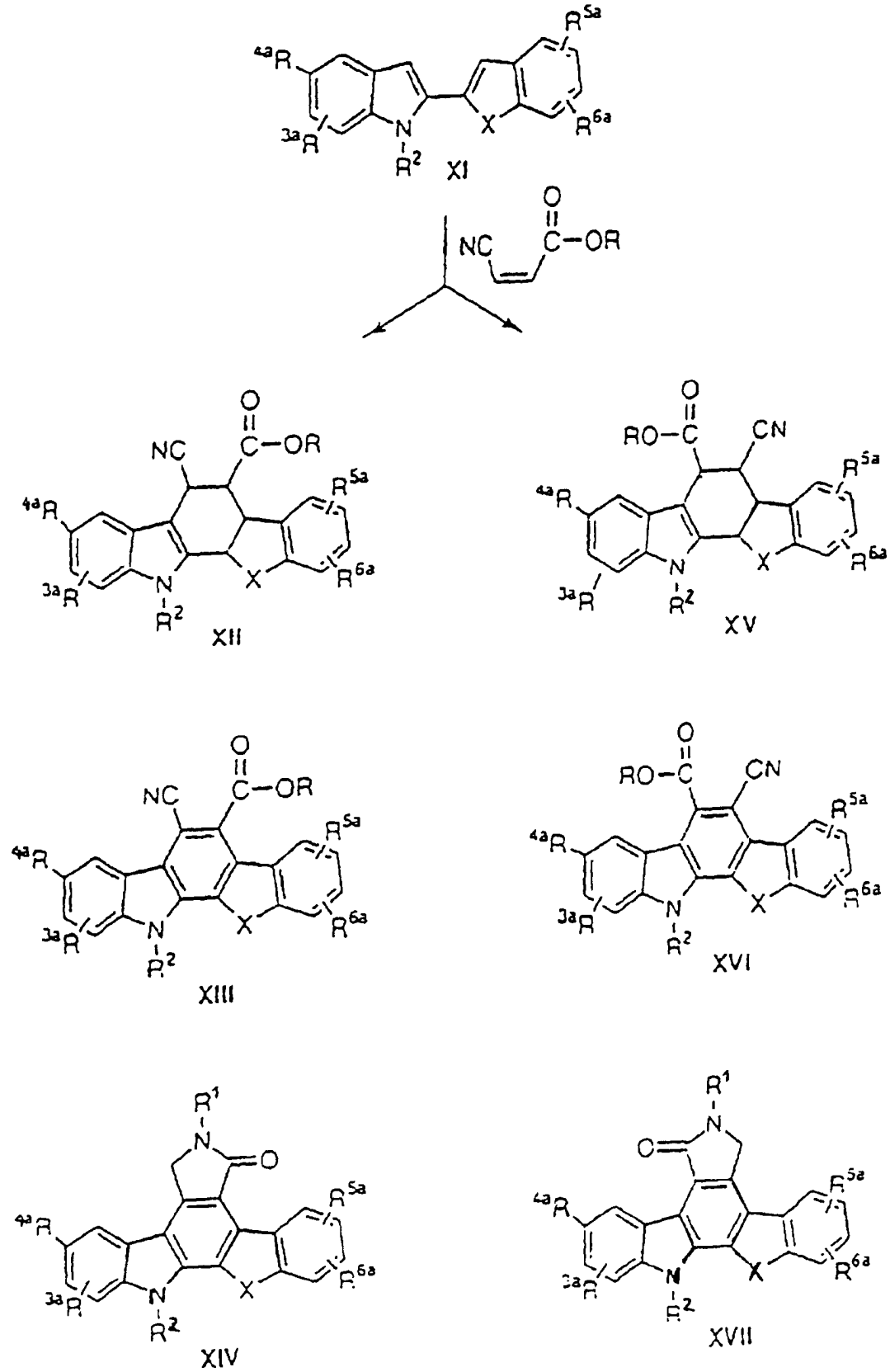
Potenzierung der NT-3-Aktivität in Kulturen von basalen Vorderhirnzellen von Ratten



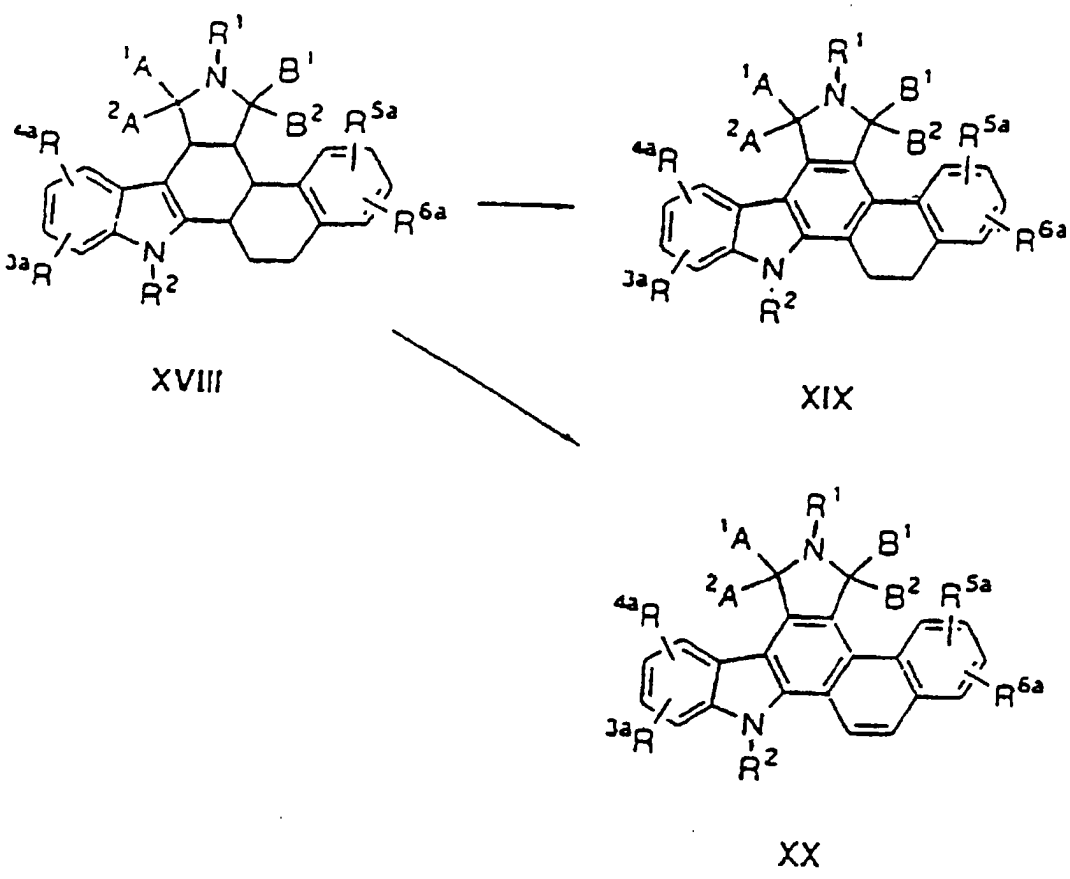
Figur 2 (Verfahren A)



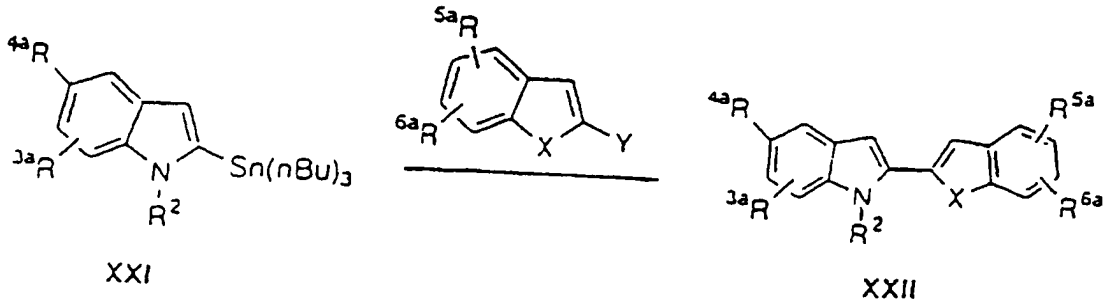
Figur 3 (Verfahren B)



Figur 4

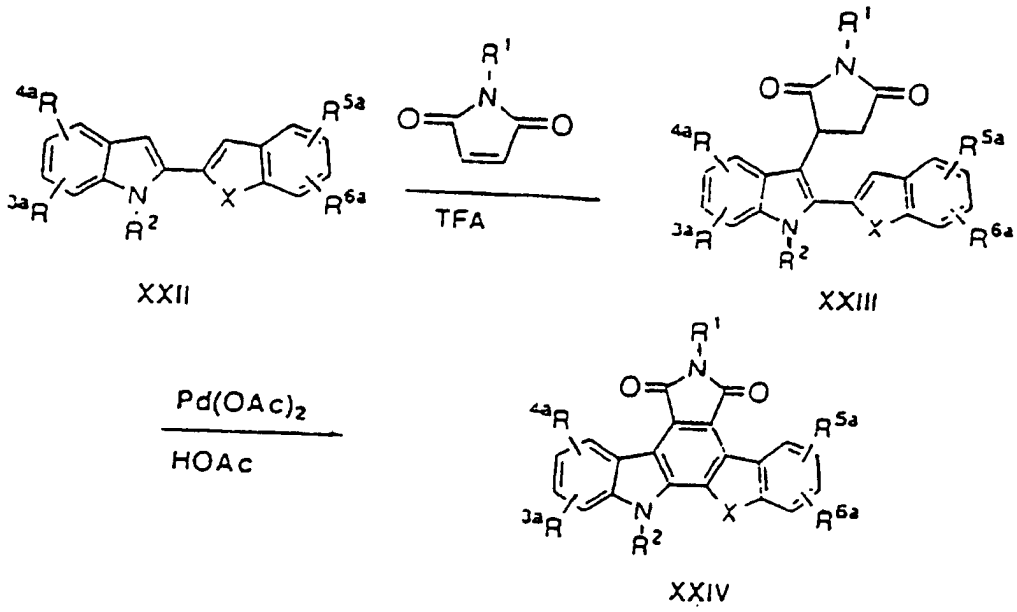


Figur 5

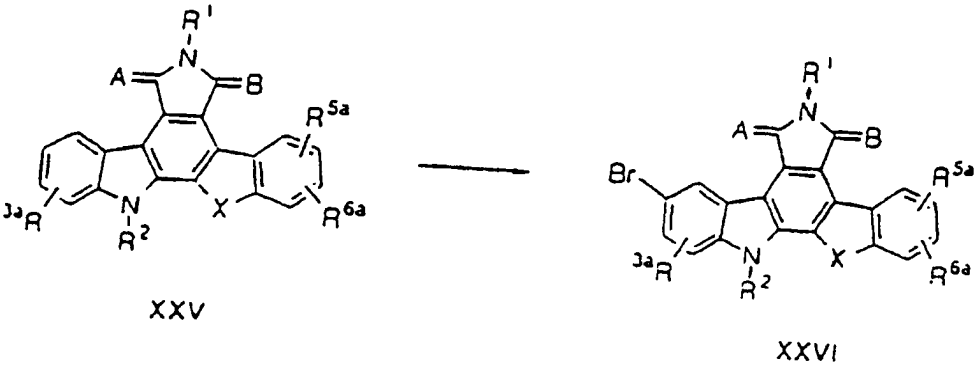


XXI XXII

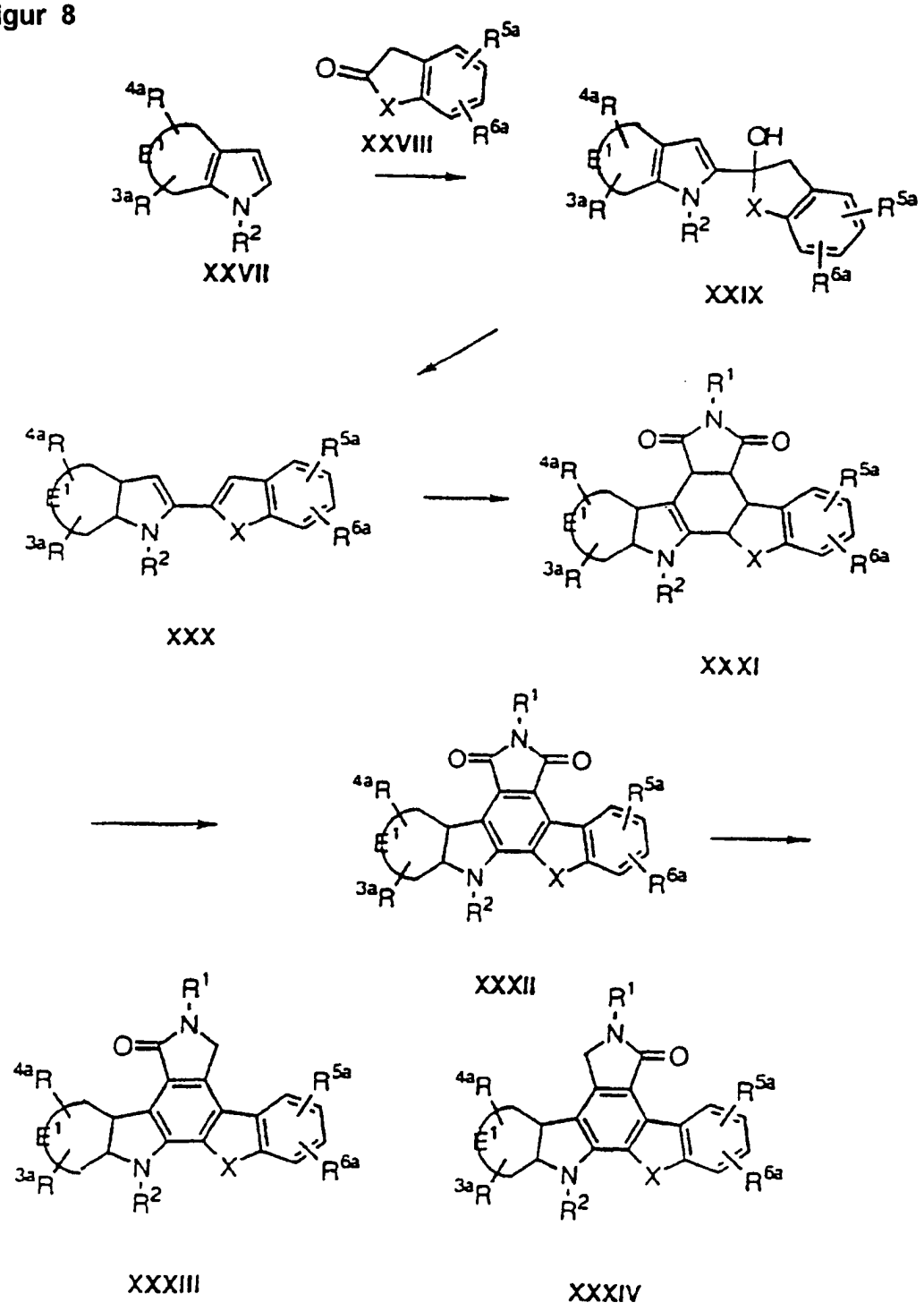
Figur 6



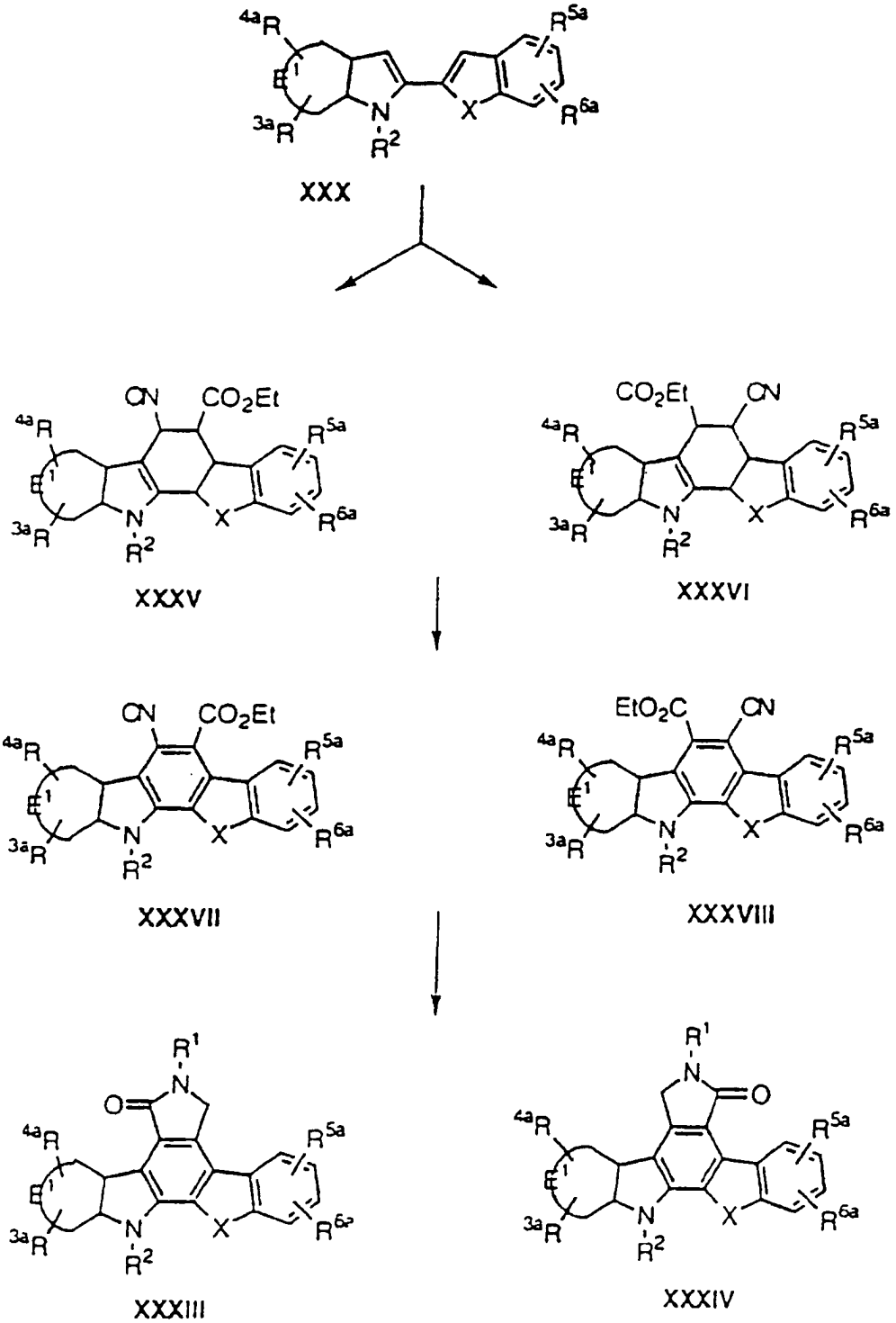
Figur 7



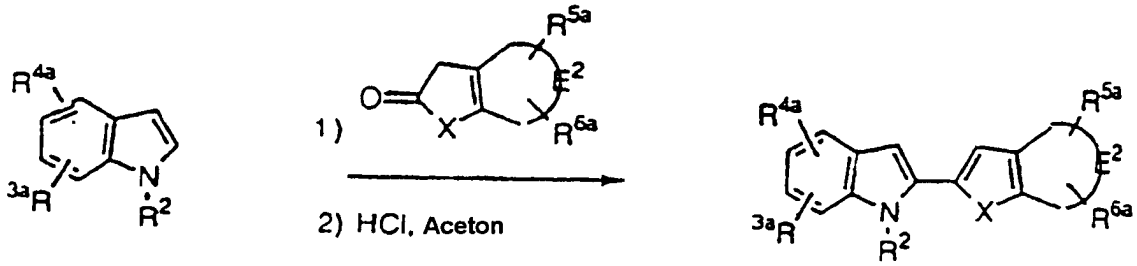
Figur 8



Figur 9

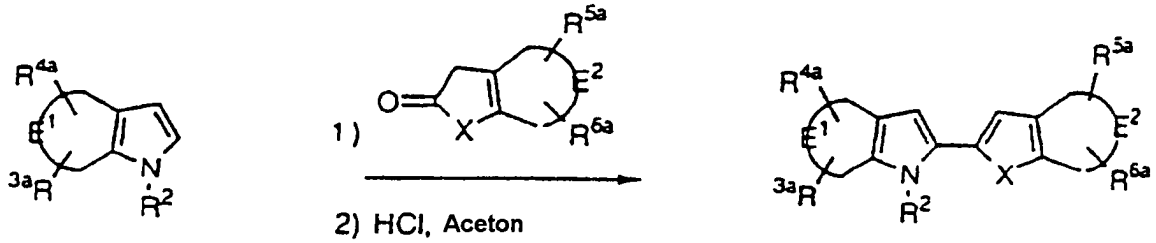


Figur 10



XXXIX

Figur 11



XXVII

XL

Figur 12

