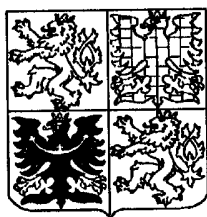


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 28.05.93
(32) 30.05.92
(31) 92/4217964
(33) DE
(40) 15.03.95

(21) 2953-94

(13) A3

6(51)

C 07 D 487/14

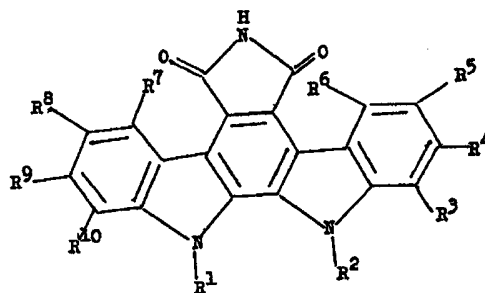
A 61 K 31/40

// (C 07 D 487/14,

C 07 D 209:00)

- (71) Gödecke Aktiengesellschaft, Berlin, DE;
(72) Kleinschroth Jürgen, Denzlingen, DE;
Schächtele Christoph, Freiburg, DE;
Hartenstein Johannes, Stegen-Wittental, DE;
Rudolph Claus, Vörsstetten, DE;
Barth Hubert, Emmendingen, DE;
Aranda Julian, Vörsstetten, DE;
Betsche Hans Jürgen, Vörsstetten, DE;
(54) Indolokarbazolimidy a jejich použití

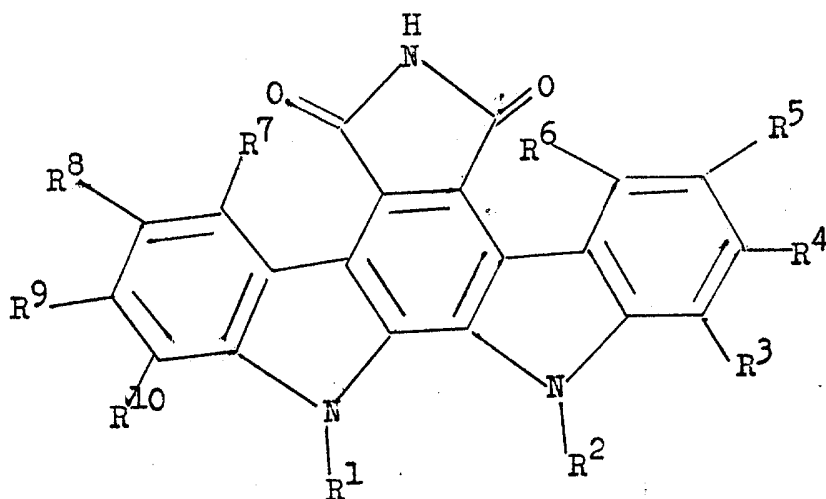
- (57) Indolokarbazolimidy obecného vzorce I, se užívají pro výrobu léčiv pro léčení a/nebo prevenci rakoviny, virových onemocnění, například infekcí HIV, srdečních a cévních onemocnění, jako například vysokého krevního tlaku, trombózy, poruch srdečního rytmu, aterosklerózy, bronchopulmonálních onemocnění, degenerativních onemocnění centrálního nervového systému, například Alzheimerovy choroby, zánětlivých onemocnění, například rheumatismu, artritidy, onemocnění imunitního systému, například alergií, jakož i lupenky nebo pro použití jako imunopresivum. Uvedené sloučeniny jsou sloučeniny nové.



Indolokarbazolimidý a jejich použití

Oblast techniky

Předmětem vynálezu jsou indolokarbazolimidý obecného vzorce I



/I/

a jejich použití.

Dosavadní stav techniky

Jsou známy imidy obecného vzorce I, ve kterém zbytky R^1 a R^2 znamenají vodík / EP 269 025, sloučeniny obecného vzorce IV : J. Org. Chem. 1989 , 54,824; Angew. Chem. 1980, 92,463; Tetrahedron Lett. 1983,1441 ; St.J. Berthel,G.W.Gribble,197th ACS National Meeting,Dallas,Texas,1989,abstract 116/. Pro tyto sloučeniny nebyly až dosud popsány žádné farmakologické účinky nebo účinky inhibu-

jící proteinkinázu.

Dále jsou známy indolokarbazol-N- nebo N,N'-glykosidy mikrobiálního nebo polosyntetického původu, u kterých byl popsán převážně protinádorový účinek a jejichž aglykon je obsažen ve vzorci I. Z těchto publikací se ale nedá odvodit, že aglykon těchto indolokarbazolglykosidů popřípadě syntetické deriváty, popsané v předložené přihlášce vynálezu mají rovněž farmakologické účinky /např. US 4,552.842; US 4,524.145 ; EP 269025; EP 388962; EP 450327; EP 445736; JP 024571 a WO 8907-105-A; J6 3295-589-A; WO 8807-045-A/. Samostatná sloučenina, syntetického původu, příbuzná těmto indolokarbazolglykosidům, u které jsou rovněž udány farmakologické účinky, je popsána v EP 410389.

Při dosavadním stavu poznatků musí být překvapující, že sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou potenciálními inhibitory proteinkináz, zejména proteinkinázy C a/nebo myosin-light-chain-kinázy. Z literatury /Bio/Technology 1990,8,732-5/ je známo, že N-glykosidické indolokarbazolinidy jako například rebekamycin nebo AT 2433 na rozdíl od staurosporinu proteinkinázy neinhibují. Autoři z toho usuzují, že struktura zbytku cukru je pro aktivitu inhibující proteinkinázy rozhodující /l.c., s. 734, 1 odstavec/. Při tomto předpokladu odborného světa musel tedy odborník předpokládat, že pouze N-glykosidické indolokarbazoly typu stauroporinu by mohly představovat vhodný výchozí bod pro vývoj možných

a selektivních inhibitorů proteinkináz. Syntetické rozvíjení takovýchto derivátů ztroskotává ale na chybějících metodách spojení indolokarbazolového systému se zbytkem glykosidu. Úplná syntéza stauroporinu nebyla až dosud provedena ! Neglykosidické indolokarbazolimidy měly tu technickou výhodu, že se dají podstatně snáze syntetizovat. Nechyběly sice pokusy vyvinout neglykosidické indolokarbazolimidy jako inhibitory proteinkináz, avšak v literatuře / J. Biol. Chem. 1991, 266, 15771-15781/ se poukazovalo na to, že oxidační cyklizace bis-indolylnmaleimidů na indolokarbazolimidy je spojena s úbytkem inhibujícího účinku a s "naprostou ztrátou specifičnosti". Že se sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu projevíly jako možné a částečně selektivní inhibitory PKC a MLCK, se tedy při tomto stavu věcí nedalo očekávat. Ostatně se při systémech testů, prováděných přihlášovateli, u sloučeniny 16 výše uvedené literatury / J. Biol. Chem., l.c./, příklad 7a popisu této přihlášky vynálezu, s překvapením zjistilo, že se jedná o potenciální inhibitor MLC-kinázy, který proto přichází v úvahu pro možné účinky léčiva, které jsou nárokovány.

V EP 388 956 je sice popsán mikrobiálně produkováný neglykosidický indolokarbazolimid /BE-13793C/ s protinádorovým účinkem / vzorec I, $R^3 = R^{10} = OH$, $R^1 - R^2 = R^4 - R^9 = H$ /. Inhibující účinek vůči proteinkinázám není znám. Podle stavu techniky bylo nutné předpokládat, že protinádorový účinek je

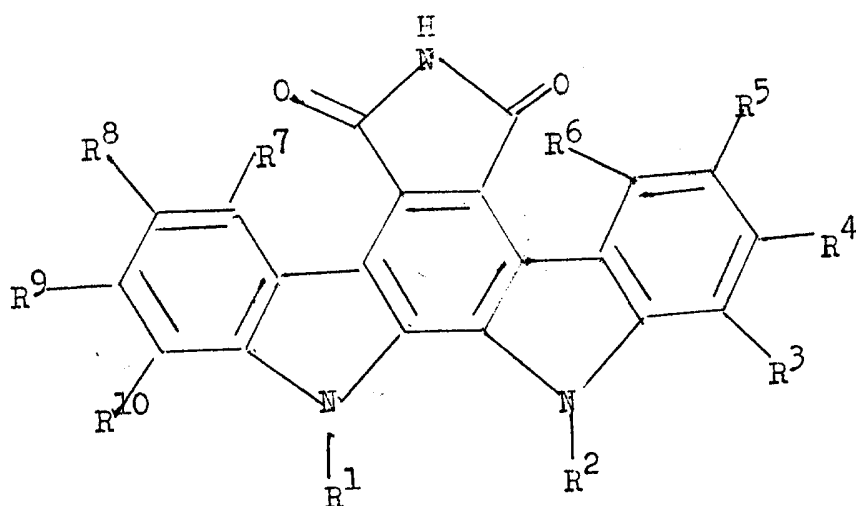
jako v případě rebekamycinu a podobných sloučenin uskutečnován jiným mechanismem než cestou inhibice proteinkináz. S ohledem na nárokový protinádorový účinek sloučenin obecného vzorce I je tato sloučenina vyloučena z obecného patentového nároku. Dále jsou známy N-glykosidy BE-13793C s protinádorovým účinkem / WO 9118003/.

Rakovina je chybná regulace růstu buněk , která je ovlivněna mnoha faktory. Aktivace PKC popřípadě nadměrná exprese tohoto enzymu se pokládá za příčinu , která je zodpovědná za určité nádory. Pro specifickou terapii takovýchto nádorů jsou zapotřebí potenciální a selektivní C-inhibitory proteinkináz. Do té míry představují sloučeniny podle vynálezu pokrok oproti známým derivátům indolokarbazolu s nespecifickým protinádorovým účinkem.

Několik derivátů indolokarbazolu obecného vzorce I je popsáno v patentových přihláškách EP 328000 a EP 370236 jako meziprodukty pro sloučeniny podle vynálezu, ale bez údajů farmakologických účinků nebo vlastností inhibujících proteinkinázu.

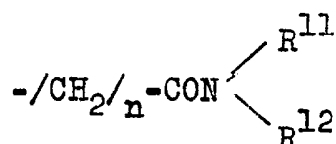
Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou indolokarbazolimidy obecného vzorce I



ve kterém zbytky
 R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík,
 lineární nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou nebo
 alkinylovou skupinu až se 6 atomy uhlíku, epoxyalkylo-
 vou skupinu až se 4 atomy uhlíku, nesubstituovanou nebo
 substituovanou arylovou nebo aralkylovou skupinu až se
 12 atomy uhlíku, kyanoskupinu, lineární nebo rozvětve-
 nou: kyanoalkylovou, kanoalkenylovou, kyanoalkinylovou,
 dikyanoalkylovou, dikyanoalkenylovou, azidoalkylovou,
 azidoalkenylovou, halogenalkylovou, di- nebo trihalo-
 genalkylovou, halogenhydroxyalkylovou, hydroxyalkylovou,
 acyloxyalkylovou, dihydroxyalkylovou, alkoxyalkylovou,
 alkylthioalkylovou, alkylsulfinylalkylovou, alkylsulfo-
 nylalkyllovou, kyanoalkoxyalkylovou, kyanoalkylthioalky-
 lovou, isokyanoalkylovou, karboxyalkylovou, amidinoalky-
 lovou, amidinothioalkylovou, /2-nitroguanidino/alkylo-
 vou, kyanatoalkylovou, isokyanatoalkylovou, thiokyanato-

alkylovou isothiokyanatoalkylovou skupinu až se 6 atomy uhlíku, arylsulfonyloxyalkylovou nebo alkylsulfonyloxyalkylovou skupinu až se 12 atomy uhlíku, lineární nebo rozvětvenou aminoalkylovou skupinu až se 12 atomy uhlíku na atomu dusíku, nesustituovanou nebo monosustituovanou, disubstituovanou nebo trisubstituovanou benzylovými nebo alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku nebo u dvou substituentů na dusíku spolu s atomem dusíku nebo jeden substituent na atomu dusíku a jeden substituent alkylového řetězce a dohromady s atomem dusíku tvoří heterocyklický kruh se 3 až 6 atomy uhlíku, který obsahuje také atomy kyslíku, síry a/nebo další atomy dusíku a může být substituován alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž alkylový řetězec může být substituován dalšími C_1 - C_4 -alkylovými zbytky, hydroxyskupinou nebo C_1 - C_4 -alkoxyskupinou, acylaminoalkylový zbytek až se 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylalkylový zbytek až se 7 atomy uhlíku, zbytek



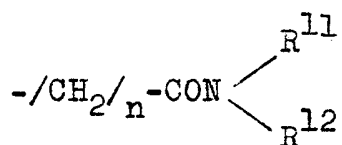
s $n = 1$ až 3 , u něhož R^{11} a R^{12} jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, acylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo R^1 a R^2 dohromady alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, která může být popřípadě substituována hydroxyskupinou, al-

koxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nesubstituovanou nebo benzylem nebo alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku monosubstituovanou nebo disubstituovanou skupinu, a R^3 až R^{10} nezávisle na sobě znamenají vodík, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxyskupinu, C_{1-4} alkylthioskupinu, benzyloxyskupinu, C_{1-4} -acylovou skupinu, halogen, nitroskupinu, hydroxyskupinu acyloxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, nesubstituovanou nebo monosubstituovanou nebo disubstituovanou benzylovými nebo alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoalkyl nebo aminoalkoxyskupinu až se 12 atomy uhlíku, na dusíku nesubstituovanou nebo monosubstituovanou nebo disubstituovanou benzylovými nebo alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkyl až se 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu, acylaminoskupinu až se 4 atomy uhlíku, haloalkylovou skupinu až se 4 atomy uhlíku, C_{1-4} -alkylsulfinylovou skupinu nebo alkylsulfonylovou skupinu, sulfoskupinu, karbamoylovou skupinu, mono- a di- C_{1-4} -alkyl/karbamoylovou skupinu, kyanoskupinu nebo dva sousední zbytky dohromady znamenají methylenedioxyskupinu, ale ne všechny ostatní zbytky R^1 až R^{10} znamenají vodík, jakož i jejich farmakologicky nezávadné sole pro výrobu léčiv pro léčení a/nebo prevenci rakoviny, virových onemocnění / například infekcí HIV/, srdečních a cévních onemocnění / jako například vysokého krevního tlaku, trombózy, poruch srdečního rytmu, atherosklerózy/, bronchopulmonálních onemocnění, degenerativních onemocnění centrálního nervového systému/ například Alzheimerovy choroby/, zánětlivých

vých onemocnění /například rheumatismu, arthritidy/ onemocnění imunitního systému /například alergií/, jakož i lupenky nebo pro použití jako imunosupresivum.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I , ve kterém R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, lineární nebo rozvětvenou C_{1-4} -alkylovou nebo C_{3-6} -alkenylovou skupinu, lineární nebo rozvětvenou kyanoalkylovou, kyanoalkenylovou, azidoalkylovou, azidoalkenylovou, chloralkylovou, bromalkylovou, fluoralkylovou, chlorhydroxyalkylovou, hydroxyalkylovou, acetoxyalkylovou, dihydroxyalkylovou, alkoxyalkylovou, alkylthioalkylovou, kyanoalkoxyalkylovou, isokyanoalkylovou, karboxyalkylovou, amidinoalkylovou, amidinothioalkylovou nebo /2-nitroguanidino/alkylovou skupinu až s 8 atomy uhlíku, lineární nebo rozvětvenou aminoalkylovou skupinu až se 12 atomy uhlíku, na atomu dusíku nesubstituovaná nebo monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku nebo u dvou substituentů na atomu dusíku dohromady s atomem dusíku nebo jeden substituent na atomu dusíku a jeden substituent alkylového řetězce a dohromady s atomem dusíku tvoří heterocyklický kruh se 3 až 6 atomy uhlíku, který obsahuje i atomy kyslíku, síry a/nebo další atomy dusíku a může být substituován alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž alkylový řetězec může být substituován dalšími C_{1-4} -alkylovými zbytky, hydroxyskupinou nebo C_1-C_4 -alkoxyskupinou, alkoxykarbo-

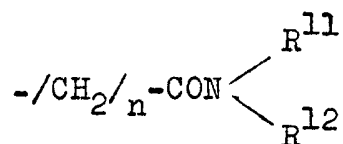
nylalkylový zbytek až se 6 atomy uhlíku, zbytek



s $n = 1$ až 3 , u něhož R^{11} a R^{12} jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo R^1 a R^2 dohromady znamenají alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která může být popřípadě substituována hydroxyskupinou a R^3 až R^{10} mají výše uvedený význam.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, lineární nebo rozvětvenou C_{1-4} -alkylovou skupinu, lineární nebo rozvětvenou kyanoalkylovou, azidoalkylovou, hydroxyalkylovou, dihydroxyalkylovou, chlorhydroxyalkylovou, kyanoalkoxyalkylovou, isokyanoalkylovou, amidinoalkylovou nebo amidinothioalkylovou skupinu až se 6 atomy uhlíku, nesubstituované nebo substituované aminoalkylové skupiny až se 12 atomy uhlíku, jako například nesubstituované aminoalkylové skupiny, zejména 2-aminoethylové skupiny, 3-aminopropylové skupiny, 4-aminobutylové skupiny, 5-aminopentylové skupiny, 1-amino-2-propylové skupiny, N,N-dialkylaminoalkylové skupiny nebo N,N-alkylbenzylaminoalkylové skupiny s C_{1-4} -alkylovými substituenty na atomu dusíku a

1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém řetězci, přičemž alkylové řetězce mohou být substituovány dalšími C₁₋₄-alkylovými zbytky, hydroxyskupinou nebo C₁₋₄-alkoxyskupinou, zejména 2-dimethylaminoethylové skupiny, 3-dimethylamino-1-propylové skupiny, 3-dimethylamino-2-propylové skupiny, 3-diethylamino-1-propylové skupiny, 1-methylamino-1-propylové skupiny, 3-isopropylamino-1-propylové skupiny, 3-diisopropylamino-1-propylové skupiny, 3-ethylamino-1-propylové skupiny, 2-diethylaminoethylové skupiny, 2-/N-benzyl-N-methylamino/ethylové skupiny, 3-/N-benzyl-N-methylamino/propylové skupiny, 3-diethylamino-2-hydroxy-1-propylové skupiny, 3-diethylamino-2-methoxy-1-propylové skupiny, 3-methylamino-2-hydroxy-1-propylové skupiny, 3-ethylamino-2-hydroxy-1-propylové skupiny, 3-isopropylamino-2-hydroxy-1-propylové skupiny, 3-diisopropylamino-2-hydroxy-1-propylové skupiny, 4-dimethylamino-3-hydroxy-1-butylové skupiny, 3-dimethylamino-2-methoxy-1-propylové skupiny, 3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propylové skupiny nebo 2-piperidinoethylové skupiny, 3-piperidinopropylové skupiny, 2-pyrrolidinoethylové skupiny, 3-pyrrolidinopropylové skupiny, 3-pyrrolidino-2-hydroxy-1-propylové skupiny, 2-morfolinoethylové skupiny, 3-morfolinopropylové skupiny, 3-morfolino-2-hydroxy-1-propylové skupiny, pyrrolidin-2-yl-methylové skupiny a N-methylpyrrolidin-2-yl-methylové skupiny, zbytek



s $n = 1$ až 3 , ve kterém R^{11} a R^{12} jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R^1 a R^2 dohromady alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, která může být popřípadě substituována hydroxyskupinou, a R^3 až R^{10} nezávisle na sobě znamenají vodík, C_{1-4} -alkylovou skupinu, C_{1-4} -alkoxyskupinu, benzyloxyskupinu, formylovou skupinu, acetylovou skupinu propionylovou skupinu, chlor, brom, nitroskupinu, hydroxyskupinu, acetoxy-skupinu, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, amino-methylovou skupinu, aminoethylovou skupinu, dimethylaminomethylovou skupinu, dimethylaminoethylovou skupinu, 3-dimethylaminopropoxy-skupinu, hydroxymethylovou skupinu, hydroxyethylovou skupinu, acetamidoskupinu, dimethylovou skupinu nebo diethylkarbamoylovou skupinu, kyanoskupinu nebo dva sousední zbytky dohromady methylen-dioxy-skupinu.

Nejvýhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, methyl, ethyl, kyanomethyl, 2-kyanoethyl, 3-kyanopropyl, 3-kyano-2-propyl, 2-azidoethyl, 3-azidopropyl, 2,3-dihydroxypropyl,

3-chlor-2-hydroxy-1-propyl, 3-aminopropyl, 3-dimethylaminopropyl, 3-trimethylamonio-
propyl, 4-aminobutyl, 5-aminopentyl, epoxymethyl, 3-methylaminopropyl, 3-ethylaminopropyl, 3-isopropylaminopropyl, 3-diisopropylaminopropyl, 3-methylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-ethylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-isopropylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl, 1-diethylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-diisopropylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-pyrrolidino-2-hydroxy-1-propyl nebo zbytek $-\text{CH}_2/\text{CONH}_2$ a R^3 až R^{10} nezávisle na sobě znamenají vodík, methyl, methoxyskupinu, n-propoxyskupinu, chlor, brom, nitroskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu nebo dva sousední zbytky dohromady methylen-dioxyskupinu, nyní s tím, že v případě kdy R^3 a R^{10} znamená současně hydroxyskupinu, neznámají všechny ostatní zbytky R^1 až R^{10} vodík.

Speciálně výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají výše uvedené významy, ale alespoň jeden ze zbytků R^1 nebo R^2 se liší od vodíku a R^3 až R^{10} mají výše uvedené významy.

Sloučeniny obecného vzorce I, které vykazují chirální centrum ve zbytcích R^1 až R^{10} , se mohou používat jako směsi stereoisomerů nebo ve formě enantiomerů. Enantiomery se mohou získat obvyklými způsoby optického dělení ze stereoisomerů.

Basické sloučeniny obecného vzorce I, které vykazují u alespon jedno ze zbytků R^1 až R^{10} basické centrum, se převádí za účelem čištění a z galenických důvodů s výhodou na krystalické, farmakologicky snesitelné sole. Sole se získají běžným způsobem neutralizací bází odpovídajícími anorganickými nebo organickými kyselinami. Jako kyseliny přichází v úvahu například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina bromovodíková, kyselina octová, kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina citronová, kyselina jablečná, kyselina salicylová, kyselina askorbová, kyselina malonová, kyselina fumarová, kyselina oxalová nebo kyselina jantarová. Adiční sole s kyselinami se zpravidla získají známým způsobem smícháním volných bází nebo jejich roztoků s odpovídající kyselinou nebo jejími roztoky v organickém rozpouštědle, například nízkém alkoholu jako například methanolu, ethanolu nebo 2-propanolu nebo nízkém ketonu, jako například acetonu nebo 2-butanonu nebo etheru jako například diethyletheru, diisopropyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu.

Sloučeniny se mohou podávat ve vhodných formulacích enterálně nebo parenterálně, v dávkách 1 až 500 mg/kg, s výhodou 1 až 50 mg/kg.

Sloučeniny obecného vzorce I, podle vynálezu, se mohou aplikovat v kapalné nebo pevné formě orálně nebo parenterálně. Jako injekční

roztok přichází v úvahu především voda, která obsahuje přísady jako stabilizátory, prostředky usnadňující rozpouštění nebo pufrы, které jsou obvyklé u injekčních roztoků.

Takovými přísadami jsou například vinanové a citrátové pufrы, ethanol, komplexotvorné látky /jako například ethyldiamintetraoctová kyselina a její netoxické sole/ jakož i vysokomolekulární polymery / jako například kapalný polyethylenoxid/ pro regulaci viskozity. Pevné nosiče jsou například škrob, laktóza, mannit, methylcelulóza, talek, vysoce disperzní kyseliny křemičité, výšemolekulární mastné kyseliny / jako například kyselina stearová /, želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, stearát hořečnatý, zvířecí a rostlinné tuky, pevné vysokomolekulární polymery / jako například polyethylenglykol; pro orální aplikaci vhodné přípravky mohou obsahovat popřípadě dále korigencia chuti a/nebo sladidla.

Předmětem vynálezu jsou dále nové indolokarbazolimidy obecného vzorce I, v nichž substituenty R^1 až R^{10} mají výše uvedený význam, s tím opatřením, že

/1./ všechny zbytky R^1 až R^{10} nesmějí být současně vodík, a že

/2./ všechny ostatní zbytky nesmějí být současně vodík, když /a/ R^1 je 3-dimethylaminopropyllová skupina, nebo když /b/ R^3 a R^{10} znamenají současně chlor, hydroxyskupinu, methoxyskupinu,

nebo když /c/ R^4 a/nebo R^9 znamenají chlor,hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu, nebo když /d/ R^5 a/nebo R^8 znamenají methyl, methoxyskupinu, benzyloxyskupinu, chlor, brom nebo fluor.

Nejvýhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, methyl, ethyl, kyanomethyl, 2-kyanoethyl, 3-kyanopropyl, 3-kyano-2-propyl, 2-azidoethyl, 3-azidopropyl, 2,3-dihydroxypropyl, 3-chlor-2-hydroxy-1-propyl, 3-aminopropyl, 3-dimethylaminopropyl, 3-trimethylammoniopropyl, 4-aminobutyl, 5-aminopentyl, epoxymethyl, 2-epoxyethyl, 3-methylaminopropyl, 3-ethylaminopropyl, 3-isopropylaminopropyl, 3-diisopropylaminopropyl, 3-methylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-ethylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-isopropylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-diethylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-diisopropylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-pyrrolidin-2-hydroxy-1-propyl nebo zbytek $-CH_2/2CONH_2$ a R^3 až R^{10} nezávisle na sobě znamenají vodík, methyl, methoxyskupinu, n-propoxyskupinu, chlor, brom, nitroskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu nebo dva sousední zbytky dohromady znamenají methylen-dioxyskupinu.

Speciálně výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají výše uvedené významy, ale alespon jeden ze zbytků R^1 nebo R^2 se liší od vodíku a R^3 až R^{10} mají výše uvedené významy.

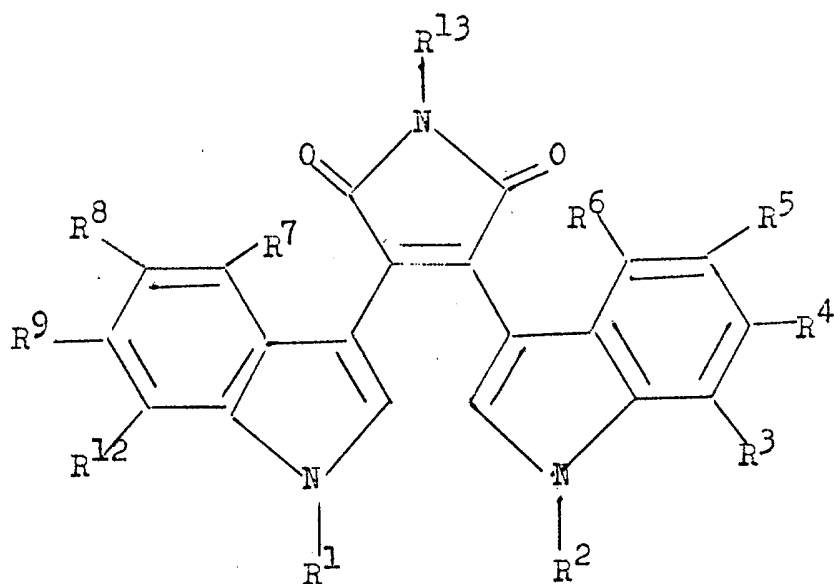
Sloučeniny obecného vzorce I, které vykazují chirální centrum ve zbytkách R^1 až R^{10} , se mohou používat jako směsi stereoisomerů nebo ve formě enantiomerů. Enantiomery se mohou získat způsobem, které se obvykle používají pro optické dělení stereoisomerů.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou podle substituce potenciálními inhibitory proteinkinázy C nebo myosin light -chain kinázy. V důsledku toho se hodí pro léčení a/nebo prevenci rakoviny, virových onemocnění /například infekcí HIV/, srdečních a cévních onemocnění / jako například vysokého krevního tlaku, trombózy, poruch srdečního rytmu, aterosklerózy/, bronchopulmonálních onemocnění, degenerativních onemocnění centrálního nervového systému /například Alzheimerovy choroby/, zánětlivých onemocnění / například rheumatismu, artritidy /, nemocí imunitního systému / například alergií/, jakož i lupenky. Kromě toho se mohou tyto látky nasadit jako imunosupresivum.

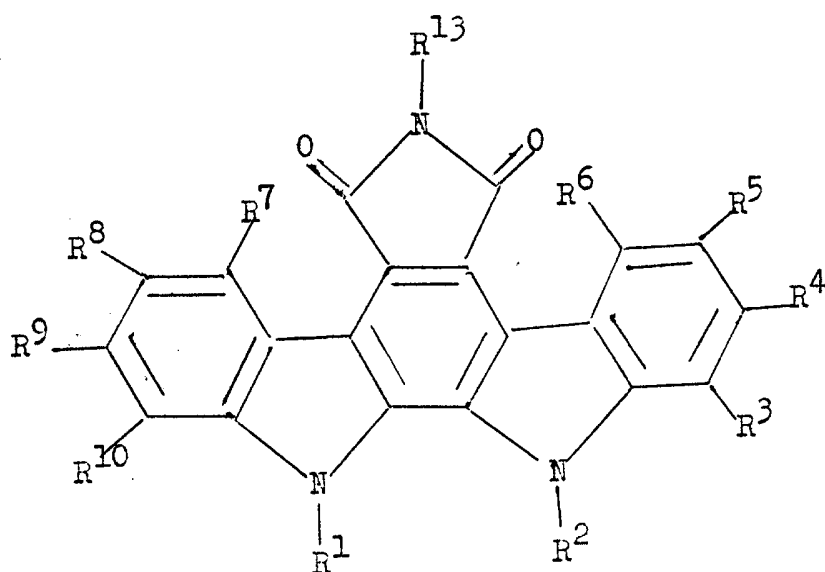
Výroba sloučenin obecného vzorce I se provádí podle substituce jedním z následujících způsobů :

A/ Oxidační cyklizací známých bisindolylmaleimidů II, u kterých R^1 až R^{10} mají jeden z výše uvedených významů a R^{13} je vodík, methyl, nebo snadno odštěpitelná chránicí skupina Z / tetrahydro-
Lett. 1990, 31, 5201; EP 398060; německá patentová přihláška P 3914764.9/, nebo nových bis-

indolylmeleimidů II, které se vyrábí analogickým způsobem jako v literatuře, na sloučeniny obecného vzorce I popřípadě sloučeniny obecného vzorce III



/II/



/I/ : $R^{13} = H$

/III/ : $R^{13} = CH_3$ nebo Z

Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají nesubstituovaný N-mono nebo N,-N-disubstituovaný 3-amino-2- hydroxypropylový zbytek nebo 4-amino-3-hydroxy-1-butylový zbytek, se s výhodou vyrábí reakcí sloučenin obecného vzorce III, u kterých odpovídající zbytky R^1 a/nebo R^2 znamenají epoxymethylový nebo 2-epoxyethylový zbytek, s amoniakem nebo aminy obecného vzorce $HNRR'$, ve kterém R a R' je vodík nebo C_{1-4} -alkylová skupina nebo v R a R' spolu s atomem dusíku tvoří heterocyklický kruh se 3 až 6 atomy uhlíku, který obsahuje i kyslík, síru a/nebo další atomy dusíku a může být substituován C_{1-4} -alkylovými zbytky.

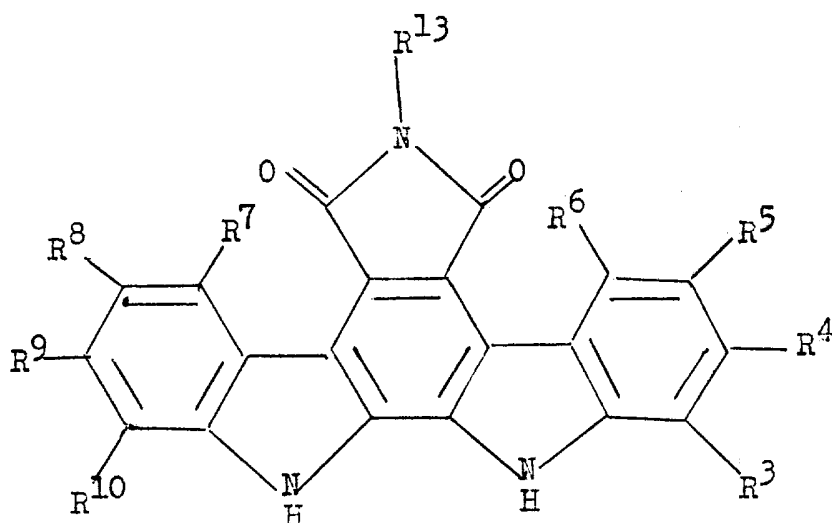
Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterých R^{13} znamená methylovou skupinu, se analogicky jako u reakce sloučenin obecného vzorce II, ve kterých R^{13} je methylová skupina, převádí na sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých R^{13} je vodík / Tetrahedron 1988, 44, 2887/, reakcí s hydroxidem draselným ve vodě nebo v alkoholech na odpovídající anhydridy a tyto se reakcí s amoniakem, amoniumacetátem nebo hexamethyldisilazanem a methanolem v dimethylformamidu /Tetrahedron Lett. 1990, 5201/ převedou známým způsobem na odpovídající nesubstituované imidy obecného vzorce I.

Sloučenin obecného vzorce III, ve kterých R^{13} je chránící skupina Z / například SEM = 2-/trimethylsilyl/ethoxymethylový zbytek, se převedou vhodným odštěpením chránící skupiny Z /SEM například s tetrabutylamoniumfluoridem; J. Org. Chem. 1984, 49, 203/ rovněž v odpovídající nesubstituované imidy

obecného vzorce I.

Popsaný způsob oxidační cyklizace bisindolylnmaleimidů II na indolokarbazoly obecného vzorce I není v principu nový a byl již použit k syntéze známých indolokarbazolů obecného vzorce I / Angew. Chem. 1980, 92,463; Tetrahedron Lett. 1985,26,4015; Keterocycles 1984,21,309; J.Org. Chem. 1987, 52,1177 ; Tetrahedron 1987 , 28, 4441 ; EP 370236 /. Pro provedení cyklizace se s výhodou zahřívalo s výhodou s chinonem, jako například chloranilem nebo 2,3-dichlor-5,6-dikyan-p-benzochinonem /DDQ/ a vhodnou kyselinou , s výhodou kyselinou p-toluensulfonovou, v toluenu nebo chlorbenzenu. V několika případech se používaly i jiné metody této oxidační cyklizace, popsané v literatuře.

B/ Substitucí známých , způsobem podle literatury /Tetrahedron Lett. 1983,24,1441; J. Chem.Soc. 1990 , 2475 ; J.Org. Chem. 1989,54,824 ; St.J.Berthel, G.W. Gribble, 197th ACS National Meeting,Dallas, Texas, 1989 ,Abstract 116/ vyrobených, nebo nových, analogicky podle literatury, nebo způsobem A, vyrobených indolokarbazolů obecného vzorce Ia nebo III a.



/Ia/: $R^{13} = H$

/IIIa/: $R^{13} = CH_3$ nebo Z

ve kterých R^1 a R^2 je vodík, na jednom nebo na obou dusíkových atomech indolu, například alky-lací sloučeninou

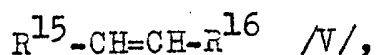


ve kterém R^{14} má význam uvedený pro R^1 a R^2 a X představuje vhodnou odštěpitelnou skupinu, jako například chlor, brom, jod nebo tosyl, při reakčních podmínkách, vhodných pro alkylaci indolů popřípadě karbazolů, které jsou známy, za vzniku sloučenin obecného vzorce I nebo III.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo III, mono-substituované na atomech dusíku indolu, podle způsobu B, se mohou převést další substitucí způsobem B i ve sloučeniny obecného vzorce I nebo III, di-substituované na atomech dusíku indolu, ve kterých R^1 a R^2 mají rozdílné významy.

Sloučeniny obecného vzorce III podle způsobu B se potom , stejně tak jak je to popsáno u způsobu A, převedou na sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecných vzorců I nebo III podle způsobu B, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamená 2-kyanoethyl, 3-C, o-2-propyl , 2-alkoxykarbonylethylový zbytek až se 7 atomy uhlíku nebo 2-karbamoylethylový zbytek , se s výhodou vyrábí Michaelovou adicí sloučenin obecného vzorce I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 je vodík, katalyzovanou zásadami, aktivovaných olefinů obecného vzorce V



ve kterých R^{15} je vodík nebo methyl a R^{16} kyano-skupina, nebo R^{15} vodík a R^{16} alkoxykarbonylový zbytek až s 5 atomy uhlíku nebo $CONH_2$. Zejména vhodnou bází je 1,8-diazabicyklo/5,4/undec-7-en /DBU/, jako rozpouštědla se s výhodou používá acetonitril nebo dimethylformamid.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo III podle způsobu B, ve kterých R^1 a/nebo R^3 znamená N,N-disubstituovaný 3-amino-2-hydroxy-1-propylový zbytek, se vyrábí alkylací sloučenin obecného vzorce I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 je vodík, 1,1-disubstituovanými 3-hydroxyacetidinium-halogenidy /J.Org-Chem. 1968,523/.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo III podle způsobu B, ve kterých R^1 a R^2 tvoří spolu substituovaný propylový zbytek obecného vzorce VI



ve kterém R^{17} je hydroxyskupina, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nesubstituovaná nebo benzylenem nebo alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku mono- nebo disubstituovaná aminoskupina, se vyrobí reakcí sloučenin obecného vzorce Ia nebo IIIa, ve kterých R^1 a R^2 jsou vodík, se dvěma ekvivalenty báze a epichlorhydrinu nebo epibromhydrinu, při čemž se nejdříve vzniklý hydroxysubstituovaný propylenový zbytek může převést známými metodami na C_{1-4} -alkoxy- nebo aminosubstituované propylenové zbytky.

Sloučeniny obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a R^2 tvoří spolu alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, se vyrobí alkylací sloučenin obecných vzorců Ia nebo IIIa, ve kterých R^1 a R^2 jsou vodík, se 2 ekvivalenty báze, například natriumhydrádu a dihalogenalkanem, například 1,4-dibrombutanem nebo 1,3-dibrompropanem.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 jsou methylový nebo ethylový zbytek, se mohou vyrobit také alkylací s dimethylsulfátem nebo diethylsulfátem o sobě známým způsobem.

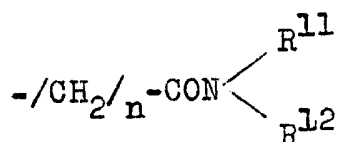
Sloučeniny obecného vzorce I a III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají kyanoskupinu, se vy-

robí reakcí sloučenin obecného vzorce I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají vodík, s natriumhydridem analogicky s literaturou /Tetrahedron Lett. 1990, 31, 3681/.

U sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých jeden nebo oba zbytky R^1 a/nebo R^2 byly zavedeny reakcí s alkylačním činidlem obecného vzorce IV podle způsobu B, mohou být zavedené zbytky R^1 a/nebo R^2 nakonec modifikovány běžnými methodami organické chemie /například Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966/ tak, / například hydrolýzou, štěpením etherem, tvorbou amidu nebo redukcí/ že získají pro R^1 a R^2 jiné významy než ty, které byly uvedeny. Tak se vyrobí například sloučeniny obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají karboxyalkylový zbytek, s výhodou kyselou nebo zásaditou hydrolýzou sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají alkoxykarbonylalkylový zbytek.

Sloučeniny obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají hydroxyalkylový zbytek, se vyrobí také hydrolýzou sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají halogenalkylový zbytek, nebo štěpením etherem sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají alkoxyalkylový zbytek, nebo reakcí sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamená vodík, alkylenoxidem, například propylenoxidem.

Sloučeniny obecných vzorců I nebo III , ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamená zbytek



se vyrobí reakcí sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají alkoxykarbonylalkylový zbytek, s aminy vzorce $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$, ve kterém R^{11} a R^{12} mají výše uvedený význam.

Sloučeniny obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají N-nesubstituovaný aminoalkylový zbytek, se vyrobí s výhodou katalytickou hydrogenací sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají kyanoalkylový zbytek nebo azidoalkylový zbytek. Jako katalyzátor se u kyanoalkylových zbytků používá s výhodou Raneyův nikl , u azidoalkylových zbytků s výhodou paládium na aktivním uhlí.

Sloučeniny obecných vzorců I nebo III , ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají amidinoalkylový zbytek, se vyrobí také známými metodami ze sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamená kyanoalkylový zbytek nebo karboxyalkylový zbytek.

Na N-nesubstituované aminoalkylové skupiny R^1 a/nebo R^2 ve sloučeninách obecných vzorců I nebo III se mohou alkylovat nebo acylovat známý-

mi methodami, pomocí 1,1-thiokarbonyldiimidazola v isothiokyanátoalkylových skupinách, pomocí 3,5-dimethyl-N²-nitro-1-pyrazol-1-karboxamidu v /2-nitroquanidino/alkylových skupinách a popřípadě podle dalších známých metod převést na jiné funkční modifikace jedné nesubstituované aminoalkylové skupiny.

Hydroxyalkylové skupiny R¹ a/nebo R² ve sloučeninách obecných vzorců I nebo III se mohou rovněž modifikovat funkčně známými methodami, například acylací na acyloxyalkylové skupiny, na halogenalkylové skupiny nebo reakcí s chloridy arylsulfonové kyseliny na arylsulfonyloxyalkylové skupiny.

Arylsulfonyloxyalkylové skupiny a alkylsulfonyloxyalkylové skupiny R¹ a/nebo R² ve sloučeninách obecných vzorců I nebo III se mohou převést známým způsobem reakcí s kyanidem draselným na kyanoalkylové skupiny, reakcí s natriumazidem na azidoalkylové skupiny, reakcí s aminy na aminoalkylové skupiny nebo reakcí s thiomočovinou na amidinothioalkylové skupiny.

Alkylthioalkylové skupiny R¹ a/nebo R² ve sloučeninách obecných vzorců I nebo III se mohou oxidovat na alkylsulfinylalkylové skupiny nebo alkylsulfonylalkylové skupiny.

Další modifikace zbytků R¹ a/nebo R² ve sloučeninách obecných vzorců I nebo III lze provádět známými methodami.

Stejně tak, jak to bylo popsáno pro zbytky R^1 a/nebo R^2 ve sloučeninách obecných vzorců I nebo III, se mohou funkčně modifikovat i zbytky R^3 až R^{10} ve sloučeninách obecných vzorců I nebo III, pokud se to požaduje.

Tak se mohou například zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají nitroskupinu, redukovat známými metodami na zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají aminy.

Rovněž zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají methoxy, se mohou převádět štěpením etherem, například bortribromidem nebo pyridiniumchloridem, nebo zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají benzyloxy-skupiny, katalytickou hydrogenací na zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají hydroxyskupiny.

Zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají hydroxyskupiny se mohou nakonec znovu alkylovat, acylovat nebo aminoalkylovat.

Rovněž zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají aminozbytky, se alkylují nebo acylují.

Zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají alkylthio, se mohou oxidovat známým způsobem na zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají alkylsulfinyl nebo alkylsulfonyl.

Sloučeniny obecných vzorců I nebo III, ve kterých jeden nebo dva zbytky R^3 až R^{10} znamenají C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -acyl, chlor, brom, nebo nitroskupinu, se mohou také vyrobit známými způsoby elektrofilní aromatické substituce ze sloučenin obecného vzorce I nebo III, ve kterých dotyčné

zbytky R^3 až R^{10} znamenají vodík.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží pro bližší objasnění vynálezu.

Příklad 1

13-/kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol

500 mg /1,18 mmolu/ 3- $\square$ 1-/2-kyanoethyl/-5-methoxy-3-indolyl/-4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dionu v 50 ml toluenu se zahřívá s 225 mg /1,18 mmolu/ p-toluensulfonové kyseliny hydrátu a 315 mg /1,39 mmolem/ 2,3-dichlor-5,6-dikyan-p-benzochinonu /DDQ/ 30 minut pod zpětným tokem. Po ochlazení se odpaří ve vakuu a zbytek se smíchá se 100 ml 0,1 N roztoku hydroxidu sodného. Vodná suspenze se nasytí kuchyňskou solí a dvakrát se extrahuje vždy 100 ml tetrahydrofuranu. Roztoky tetrahydrofuranu se promyjí dvakrát vždy 100 ml nasyceného roztoku kuchyňské soli, usuší se nad síranem sodným, zfiltruje a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu toluenem/acetone 4:1. Frakce s R_f 0,3 se izoluje, rozmíchá se s diisopropyletherem a vytvořené krystaly se odfiltrují. Získá se 270 mg /54 %/ 13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ve formě žlutých krystalů, které se asi od 260 °C rozkládají / vývoj plynu/. 3- $\square$ 1-/kyanoethyl/-5-methoxy-3-indolyl/-4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-

pyrrol-2,5-dion / tmavě žlutý amorfni prášek , který se rozkládá asi od 200 °C /, používaný jako výchozí produkt , se vyrobí analogicky jako v EP 328 026 z 1-/2-kyanoethyl/-5-methoxy - indolu a 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny.

1-/2-kyanoethyl/-5-methoxyindol se vyrábí v kvantitativním výtěžku adicí akrylonitrilu, katalyzovanou zásadami, na 5-methoxyindol v acetonitrilu.

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

1a. 12-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žluté krystaly , které se rozkládají asi od 200 °C.

1b . 12-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žluté krystaly, které se rozkládají asi od 200 °C. 3-/1-/2-kyanoethyl/-3-indolyl/-4-/5-methoxy-1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion /bledě červený amorfni prášek , teplota rozkladu si 250 až 258 °C/, používaný jako výchozí produkt , se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 1-/2-kyanoethyl/indolu a 5-methoxy-1-methyl-3-indolyloctové kyseliny.

1c. 12-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13- tetrahydro-3-9-dimethoxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žluté krystaly, které

se rozkládají asi od 270 °C. 3-[1-/2-kyanoethyl/-5-methoxy-3-indolyl]-4-/5-methoxy-1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion / oranžově červený amorfni prášek /, používaný jako výchozí produkt / teplota rozkladu asi 355-263 °C/ se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 1-/2-kyanoethyl/-5-methoxyindolu a 5-methoxy-1-methyl-3-indolyloctové kyseliny.

1d. 12-/3-kyano-2-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo-/3,4-c/karbazol: žluté krystaly, které se rozkládají asi od 270 °C. 3-[1-/3-kyano-2-propyl/-3-indolyl]-4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion / červený amorfni prášek, teplota rozkladu asi 218 - 226 °C /, používaný jako výchozí produkt se vyrobí analogicky s EP 328026 z 1-/3-kyano-2-propyl/indolu a 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny, 1-/3-kyano-2-propyl/indol se vyrobí v malém množství adicí krotonnitrilu, katalyzovanou báskou /DEU/, na indol v acetonitrilu.

1e. 12-kyanomethyl-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]karbazol; žlutý amorfni prášek, který se asi od 330 °C rozkládá. 3-/1-kyanomethyl-5-indolyl/-4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion / červený amorfni prášek/používaný jako výchozí produkt, se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 1-kyanomethylindolu /J. Amer.Chem.Soc. 1975,97,4098/ a 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny.

1f. 3-chlor-13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo-/3,4-c/karbazol; žlutý amorfni prášek s teplotou tání 281-286 °C. 3-/5-chlor-1-/2-kyanoethyl/-3-indolyl/-4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion

/ oranžový amorfni prášek s teplotou tání 240 až 243 °C/, používaný jako výchozí produkt, se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 5-chlor-1-/2-kyanoethyl/indolu a 1-methyl-3-indolylctové kyseliny. 5-chlor-1-/2-kyanoethyl/indol se vyrobí adicí akrylonitrilu, katalyzovanou zásadami /DBU/ na 5-chlorindol v acetonitrilu.

lg. 12-/3-kyanopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol ; žluté krystaly s teplotou tání 259 - 261 °C. 3-[1-/3-kyanopropyl/-3-indolyl]-4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion / tmavě červený amorfni prášek /, používaný jako výchozí produkt se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 1-/3-kyanopropyl/indolu a 1-methyl-3-indolylctové kyseliny. 1-/3-kyanopropyl/indol se vyrobí z 1-[3-/4-methyl-fenylsulfonyloxy/propyl]-indolu podle J.Chem. Soc. 1967,2599 a J.Amer. Chem. Soc. 1975,97,4095 a reakcí s kyanidem draselným v dimethylformamidu na 1-/3-kyanopropyl/indol.

lh. 12-/3-kyanopropyl/-6,7-12,13-tetrahydro-3-methoxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol; žlutý amorfni prášek, který se rozkládá asi při 265 °C. 3-[1-/3-kyanopropyl/-3-indolyl/-4]-4-/5-methoxy-1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion / červený amorfni prášek s teplotou rozkladu 275 - 279 °C!, používaný jako výchozí produkt, se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 1-3-kyanopropyl/-indolu a 5-methoxy.1-methyl-3-indolylctové kyseliny.

li. 12- $\square$ 3-/4-methylfenylsulfonyloxy/propyl $\square$ -6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo-/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol / žlutý amorfni prášek, která se rozkládá asi od 195 °C. 3- $\square$ 1-/3-/4-methylfenylsulfonyloxy/propyl $\square$ -4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion / červený amorfni prášek/ se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 1- $\square$ 3-/4-methylfenylsulfonyloxy/propyl $\square$ indolu a 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny.

lj. 12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žluté krystaly s teplotou tání 236 až 243 °C. Vyrobit se analogicky jako v příkladu 1, ale se 2 ekvivalenty kyseliny p-toluensulfonové hydrátu a 2 ekvivalenty DDQ. 3- $\square$ 1-/3-dimethylaminopropyl/-3-indolyl $\square$ -4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion, používaný jako výchozí produkt se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 1-/3-dimethylaminopropyl/indolu a 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny. Příklad lj se může také vyrobít reakcí příkladu li s dimethylaminem běžným způsobem.

lk. 13-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo-/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ; žluté krystaly s teplotou tání 240 až 246 °C. 3- $\square$ 1-/3-dimethylaminopropyl/-5-methoxy-3-indolyl $\square$ -4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion se vyrobí analogicky k EP 328026 z 1-/3-dimethylaminopropyl/-5-methoxyindolu / vyrobeného analogicky jako v Synthesis 1984,29 / a 1-methyl-3-indolyloctové

kyseliny.

1 1. 12-/3-azidopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol; žluté krystaly, které se asi od 220 °C rozkládají 3- $\left[\begin{array}{c} 1 \\ \text{---} \end{array} \right]$ -azidopropyl/-3-indolyl $\left[\begin{array}{c} 7 \\ \text{---} \end{array} \right]$ -4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion, používaný jako výchozí produkt se vyrobí podle EP 328026 z 1-/3-brompropyl/indolu a 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny. Rovněž se příklad 1 1 dá vyrobiti reakcí příkladu 1i s natriumazidem v dimethylformanidu.

1m. 12-/2-azidoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol; žluté krystaly s teplotou rozkladu 237 až 241 °C. 3- $\left[\begin{array}{c} 1 \\ \text{---} \end{array} \right]$ -2-azidoethyl/-3-indolyl $\left[\begin{array}{c} 7 \\ \text{---} \end{array} \right]$ -4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion, používaný jako výchozí produkt se vyrobí analogicky jako v příkladu 1 1 a EP 328026 z 1-/2-chlorethyl/indolu a 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny.

1n. 3-chlor-13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-9-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ; žlutý amorfni prášek s teplotou tání > 300 °C. 3- $\left[\begin{array}{c} 5 \\ \text{---} \end{array} \right]$ -chlor-1-/2-kyanoethyl/-3-indolyl/-4-/5-methoxy-1-methyl-3-indolyl $\left[\begin{array}{c} 7 \\ \text{---} \end{array} \right]$ -1H-pyrrol-2,5-dion se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 5-chlor-1-/2-kyanoethyl/indolu a 5-methoxy-1-methyl-3-indolyloctové kyseliny .

1o. 13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-2,3-dimethoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ; žluté krystaly s teplotou tání 293 - 296 °C. 3- $\left[\begin{array}{c} 1 \\ \text{---} \end{array} \right]$ -2-kyanoethyl/-

5,6-dimethoxy-3-indolyl]-4-/1-methyl-3-indolyl/-1H - pyrrol-2,5-dion, používaný jako výchozí produkt, se vyrobí analogicky k EP 328026 z 1-/2-kyanoethyl/-5,6-dimethoxyindolu a 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny. 1-/2-kyanoethyl/-5,6-dimethylindol se vyrobí adicí /DBU/ akrylonitrilu, katalyzovanou zásadami, na 5,6-dimethoxyindol a acetonitrilu.

1p. 13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-12-methyl-5,7-dioxo-3-n-propoxy-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žlutý amorfni prášek, s teplotou tání 255 - 258 °C.

1q. 13-/3-kyanopropyl/-6,7-12,13-tetrahydro-3-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žlutý amorfni prášek, který se rozkládá asi při 280 až 285 °C . 3-[-1-/3-kyanopropyl/-5-methoxy-3-indolyl]-4- /1-methyl-3-indolyl-1H-pyrrol-2,5-dion, který se používá jako výchozí produkt , se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 1-/3-kyanopropyl/-5-methoxyindolu a 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny. 1-/3-kyanopropyl/-5-methoxyindol se vyrobí z 1-/3-kyanoethyl/-5-methoxyindolu analogicky jako 1-/3-kyanopropyl/indolu / viz příklad 1g/.

1r. 12-/ 3-kyanopropyl/-6,7-12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol ; žlutý amorfni prášek, který se rozkládá asi při 285 až 290 °C. 3-/1-/3-kyanopropyl/-5-methoxy-3-indolyl/4-/5-methoxy-1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion, který se používá ja-

ko výchozí produkt se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 1-/3-kyanopropyl/-5-methoxyindolu a 5-methoxy-1-methyl-3-indolyloctové kyseliny.

1s. 13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-2,3,9-trimethoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ; hnědý amorfni prášek, který se rozkládá asi od 275 °C. 2-/1-/2-kyanoethyl/-5,6-dimethoxy-3-indolyl/-4-/5-methoxy-1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion, používaný jako výchozí produkt, se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 1-/2-kyanoethyl/-5,6-dimethoxyindolu a 5-methoxy-1-methyl-3-indolyloctové kyseliny. 1-/2-kyanoethyl/-5,6-dimethoxyindol se vyrobí adicí /DBU/ akrylonitrilu, katalyzovanou zásadami, na 5,6-dimethoxyindol v acetonitrilu.

1t. 13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-1-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol; žlutý amorfni prášek, s teplotou tání > 300 °C. 3- $\square$ 1-/2-kyanoethyl/-7-methoxy-3-indolyl/-4- /1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion, používaný jako výchozí produkt, se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 1-/2-kyanoethyl/-7-methoxyindolu a 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny. 1-/2-kyanoethyl/-7-methoxyindol se vyrobí adicí DBU, katalyzovanou zásadami, akrylonitrilu na 7-methoxyindol v acetonitrilu.

1u. 13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-2-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol, hnědý amorfni prášek , který se rozkládá asi od 200 °C. 3- $\square$ 1-/2-ky-

anoethyl/-6-methoxy-3-indolyl]-4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 1-/2-kyanoethyl/-6-methoxyindolu a 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny. 1-/2-kyanoethyl/-6-methoxyindol se vyrobí adicí /DBU/ katalyzovanou zásadami, akrylonitrilu na 6-methoxyindol v acetonitrilu.

lv. 12-/4-azidobutyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol; žlutý amorfni prášek, s teplotou tání 186 až 188 °C. 3-[1-/4-azidobutyl/-3-indolyl]-4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion se vyrobí podle EP 328026

lw. 12-/5-azidopentyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol; žlutý amorfni prášek s teplotou tání 165 až 170 °C . 3-[1-5-azidobutyl/-3-indolyl/-4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-Pyrrol-2,5-dion se vyrobí podle EP 328026.

lx. 12-/2-dimethylaminoethyl/-6,7-12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol; žlutý amorfni prášek, který se asi od 260 °C rozkládá. Vyrábí se analogicky jako v příkladu lj. 3-[1-/2-dimethylaminoethyl/-3-indolyl]-4-/1-methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion, používaný jako výchozí produkt se vyrábí analogicky jako v EP 328026 z 1-/2-dimethylaminoethyl/indolu a 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny.

ly. 12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-

tetrahydro-3-methoxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo-
/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ; žlutý amorfni prá-
šek s teplotou tání 221 až 227 °C. 3-I- /2-dimethyl-
aminopropyl/-3-indolyl7-4-/5-methoxy-1-methyl-3-in-
dolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion, používaný jako výchozí
produkt se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 1-
/3-dimethylaminopropyl/indolu a 5-methoxy-1-methyl-
3-indolyloctové kyseliny.

1z. 13-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetra-
hydro-2,3-dimethoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,
3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žlutý amorfni prášek s
teplotou tání 190 - 196 °C. 3- 5,6-dimethoxy-1-/3-
dimethylaminopropyl /-3-indolyl7-4-/1-methyl-3-in-
dolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion, používaný jako výchozí
produkt se vyrobí analogicky jako v EP 328026 z 5,
6-dimethoxy-1-/3-dimethylaminopropyl/indolu a 1-me-
thyl-3-indolyloctové kyseliny.

1aa, 12-epoxymethyl-6,7,12,13-tetrahydro-13-
methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-
karbazol ; hnědý amorfni prášek s teplotou tání
142 - 148 °C. 3-/1-epoxymethyl -3-indolyl/-4-/1-
methyl-3-indolyl/-1H-pyrrol-2,5-dion, používaný ja-
ko výchozí produkt, se vyrobí analogicky jako v EP
328026 z 1-epoxymethylindolu a 1-methyl-3-indolyl-
octové kyseliny.

1ab. / + /- 12-/3-chlor-2-hydroxy-1-propyl/-
6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indo-
lo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žlutý amorfni prá-
šek s teplotou tání 238 - 254 °C, vyrobený podle
příkladu 1aa. reakcí s chlorovodíkem popřípadě

jako vedlejší produkt při výrobě příkladu 1aa.

Příklad 2

13- /2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol

200 mg /0,45 mmolu/ 13-/2-kyanoethyl/-6,7-12,13-tetrahydro-3-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu / příklad 1 / v 15 ml dichlormethanu se ochladí na -10°C a přikape se 0,7 ml / 0,7 mmolu/ LM roztoku bortribromidu v dichlormethanu, Vzhledem k tomu, že se po 3 hodinách při -70°C neprojeví žádná reakce /DC/, přidá se ještě jednou 1,4 ml LM roztoku bortribromidu v dichlormethanu a míchá se 16 hodin při 20°C . Přidá se 100 ml vody a 100 ml tetrahydrofuranu, organická fáze se oddělí, promyje vodou /100 ml/ a usuší nad síranem sodným. Po filtraci a odpaření se zbytek chromatografuje na silikagelu, nejdříve dichlormethanem/methanolem 95:5, potom znovu toluenem/tetrahydrofuranem 4:1. Izoluje se frakce s R_f 0,3 v toluenu/tetrahydrofuranu 2:1, rozmíchá se s diisopropyletherem/acetone a vzniklé krystaly se odfiltrují.

Získá se 13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-hydroxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ve formě žlutých krystalů, které se rozkládají asi od 315°C .

Analogickým způsobem se získají následující

sloučeniny :

2a./ 12-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-hydroxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo-3,4-c/karbazol ; žlutý amorfni prášek, který se rozkládá asi od 320 °C. / vyrobeno z příkladu 1B/.

2b./ 13-/2-kyanoethyl/-6,7-12,13-tetrahydro-2,3-dihydroxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; oranžový amorfni prášek, který se rozkládá asi od 270 °C / vyrobeno z příkladu 1o/

2c./ 12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dihydroxy-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; tmavožluté krystaly, které se rozkládají asi od 200 °C / vyrobeno z příkladu 7/

2d./ 12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7-12,13-tetrahydro-3/9/-hydroxy-9/3/-methoxy -5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol. Světle hnědý amorfni prášek, který se rozkládá asi od 195 °C / asi 2:1 směsi regioisomerů, vyrobeno z příkladu 7.

2e./ 6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dihydroxy-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; světle hnědý amorfni prášek, teplota tání >350 °C / vyrobeno ze 6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol viz příklad 11d/.

2f./ 12-/kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-9-dihydroxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo /3,4-c/karbazol; tmavě žlutý amorfní prášek, který se rozkládá asi od 270 °C / vyrobeno z příkladu 1c/.

2g./ 13-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-hydroxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo-/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ; žlutý amorfní prášek s teplotou tání 270 -273 °C / vyrobeno z příkladu 1k/.

2h./ 12-/3-diisopropylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-hydroxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ; žluté krystaly s teplotou tání 303-306 °C.

Příklad 3

12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolmethojodid

57,6 mg / 0,136 mmolu/ 12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu /příklad 1j/ se rozpustí v 50 ml ethylacetátu, doplní se 3 kapkami methyljodidu a míchá se 16 hodin při 20 °C. Krystaly, které vypadnou se odfiltrují, promyjí ethylacetátem a usuší.

Získá se methojodid ve formě žlutých krystalů, které se rozkládají asi od 280 °C. DC: silikagel,

butylacetát/octan ethylnatý/voda 3:2:1, R_f = 0,45

Příklad 4

12-/2-aminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol

760 mg /1,94 mmolu/ 12-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu / příklad 1a/ ve 100 ml methanolu se hydrogenuje s 500 mg Raneyova niklu při 60 °C a 50-65 barech tlaku 20 hodin v autoklávu. Odpaří se, zbytek se vyjme do 100 ml dimethylformamidu, odfiltruje se od katalyzátoru a opět se odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu s dichlormethanem/methanolem, nasyceným NH_3 , v poměru 95:5. Frakce se izolují s R_f 0,1, rozmíchají se s ethanolem a nerozpuštěný produkt se odfiltruje. Získá se 12-/3-aminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-a/karbazol, jako amorfni žlutý prášek, který se rozkládá asi od 250 °C.

Příklad 4 se získá také katalytickou hydrogenací příkladu 1 l s 10% paládiem na aktivním uhlí v ethylacetátu při normálním tlaku a 20 °C.

Analogickým způsobem jako v příkladu 4 se získají následující sloučeniny :

4a./ 13-/3-aminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; tmavě žlutý amorfni prášek, který se rozkládá asi od 240 °C / vyrobeno z příkladu 1/.

4b./ 13-/3-aminopropyl/-3-chlor-6,7,12,13 - tetrahydro-9-methoxy-12-ethyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žlutý amorfní prášek s teplotou tání 276 - 281 °C / vyrobeno z příkladu 1n/.

Při hydrogenaci příkladu 1a v methanolu/amoniaku/tetrahydrofuranu v přítomnosti acetonu, za podmínek příkladu 4 se izoluje následující sloučenina:

4c./ 13-/3-isopropylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ; žlutý amorfní prášek s teplotou tání 205 - 210 °C.

Příklad 5

12-/2-karbamoylethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol

a/ 740 mg / 1,86 mmolu/ 12-/2-karboxyethyl-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxoindolo/2,3-a/furano/3,4-c/karbazolu se zahřívají v autoklávu se 100 ml ethanolu nasyceného amoniakem 12 hodin na 140 °C. Po odpaření se zbytek chromatografuje na silikagelu s toluenem/tetrahydrofuranem 4:1 a frakce s Rf 0,4 se izoluje.

Získá se 12-/2-karbamoylethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ve formě tmavě žlutých krystalů, které se rozkládají od 310 °C. 12-/2-karboxyethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxoindolo/2,3-a/furano /3,4-c/karbazol, používaný jako výchozí

látku se vyrobí následovně:

980 mg /2,39 mmolů/ 12-/2-karbamoylethyl/-6,7,12-13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu se zahřívají ve 200 ml 15% methanického roztoku hydroxidu draselného 1,5 hodiny pod zpětným tokem. Po ochlazení se roztok zfiltruje, filtrát se okyslí 2N kyselinou chlorovodíkovou, produkt, který vypadne se odfiltruje a promyje vodou. Získá se 12-/2-karboxyethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxoindolo/2,3-a/furano/3,4-c/karbazol jako nahnědlý amorfní prášek. 12-/2-karbamoylethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol, používaný jako výchozí produkt se vyrobí následovně:

500 mg /1,47 mmolů/ 6,7,12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol v 50 ml acetonitrilu se míchají 4 dny při 20 °C s 1,05 g /14,8 mmoly/ amidu kyseliny akrylové a 0,1 ml DBU. Suspence se odpaří, rozmíchá se se 30 ml dichlormethanu/methanolu 95:5 a nerozpustěné krystaly se odfiltrují.

Získá se 12-/2-karbamoylethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ve formě žlutých krystalů.

6,7,12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol, používaný jako výchozí látka se vyrobí následovně:

1g /2,93 mmolů/ imidu 3,4-bis(indol-3-yl)-N-methylmaleinové kyseliny se vaří s 800 mg /3,52 mmoly/ DDQ a 560 mg /2,94 mmoly/ kyseliny p-toluen-sulfonové hydrátu ve 200 ml toluenu 1 h pod zpětným tokem. Rozpouštědlo se ze dvou třetin oddestiluje, sraženina se odfiltruje a rozmíchá se 100 ml

0,1 N roztoku hydroxidu sodného. Zfiltruje se, sraženina se promyje vodou, potom se suspenduje v ethanolu a znovu zfiltruje.

Získá se 6,7,12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo-3,4-c/karbazol jako žlutý amorfní prášek s teplotou tání $>350^{\circ}\text{C}$.

3,4-bis/indol-3-yl/-N-methylimid kyselina maleinové, používaný jako výchozí produkt, se vyrobí způsobem podle literatury /Tetrahedron 1988,44, 2837/.

b/ 12-/2-karbamoylethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol /příklad 5/ se může vyrobit také z 12-/2-kyanoethyl/-6,7-12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu reakcí s methanolickým roztokem hydroxidu draselného a následující reakcí s amoniakem v ethanolu v autoklávu, jak to bylo popsáno pod a/. 12-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol se vyrobí reakcí 6,7-12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu s akrylonitrilem a DBU v acetonitrilu, analogickým způsobem jako při reakci, popsané pod a/ s amidem kyseliny akrylové.

Příklad 6

/+/- 12-/3-diethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol

285 mg / 0,63 mmolu/ +/- 12-/3-diethylamino-

2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-di-oxoindolo/2,3-a/furano/3,4-c/karbazolu se zahřívá ve 30 ml nasyceného roztoku amoniaku v ethanolu 6 hodin v autoklávu na 140 °C. Roztok se odpaří, zbytek se zahřívá v 50 ml diisopropyletheru/tetrahydrofuranu 4:1 a krystaly se odfiltrují po ochlazení. Získá se /±/ -12-/3-diethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo-/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ve formě žlutých krystalů, které se rozkládají od 235 °C.

Výchozí produkt se vyrobí následovně:

440 mg /0,94 mmolu/ /±/-12-/3-diethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu se zahřívá ve 100 ml 10% methanolického roztoku hydroxidu draselného 1,5 h pod zpětným tokem. Po ochlazení se okyslí polokonzentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, zfiltruje, a filtrát se odpaří. Zbytek se vyjme 10% roztokem uhličitanu draselného a ethylacetátem, organická fáze se promyje vodou a usuší nad síranem sodným. Zfiltruje se, odpaří, zbytek se rozmíchá s 25 ml diisopropyletheru a vzniklé krystaly se odfiltrují.

Získá se /±/-12-/3-diethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxoindolo/2,3-a/furano/3,4-c/karbazol jako žluté krystaly, které se asi od 200 °C rozkládají.

Výchozí materiál se vyrobí následovně:

1 g/ 2,95 mmolů/ 6,7,12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/kar-

bazol / předstupen pro příklad 5/ se rozpustí v 75 ml suchého dimethylformamidu a nakape se k suspenzi 100 mg /3,3 mmolů/ natriumhydridu /80% v parafinovém oleji/ ve 25 ml dimethylformamidu / atmosféra argonu /. Po 1 hodině míchání při 20 °C se přidá 975 mg /5,9 mmolů / 1,1-diethyl-3-hydroxyaceti-
diniumchloridu a 3 dny se míchá při 20 °C. Odpaří se ve vakuu, zbytek se vyjme vodou /150 ml/ a ethylacetátem /500 ml/, organická fáze se oddělí a usuší se nad síranem sodným. Po filtraci se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu dichlormethanem/methanolem 99:1. Frakce s Rf 0,2 v dichlor-
methan/methanolu 95:5 se izoluje, rozmíchá se se 20 ml diisopropyletheru a krystaly se odfiltrují. Získá se +/-12-/3-diethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol jako čluté krystaly z teplotou rozkladu 220 - 228 °C.

Příklad 7

12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol

510 mg /1,08 mmolu/ 12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-5,7-dioxoindolo/2,3-a/furano/3,4-c/karbazolu se zahřívají ve 40 ml nasyceného roztoku amoniaku v ethanolu v autoklávu 24 hodin na 140 °C. Po ochlazení se sraženina, která vypadla, odsaje, chromatografuje se na silikagelu toluenem/ethanolem 10:1 a frakce s Rf 0,25 v toluenu/ethanolu 5: 1 se izoluje.

Získá se 12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol jako žluté krystaly, které se asi od 230 °C rozkládají. Tato sloučenina se může vyrobit také ze stejného materiálu reakcí s hexamethyldisilazanem a methanolem v dimethylformamidu analogicky jako v literatuře /Tetrahedron Lett. 1990,31,5201/.

Výchozí materiál se vyrobí z 12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu reakcí s methanolickým roztokem hydroxidu draselného, analogickým způsobem jako to bylo popsáno u předstupně příkladu 6.12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol se vyrobí následovně:

Roztok 2,0 g / 5 mmolů / 6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu ve 100 ml suchého dimethylformamidu se nakape při 20 °C k suspensi 182 mg /6,1 mmolů/ natriumhydridu /80% v parafinovém oleji/ v 5 ml dimethylformamidu. Po 1 hodině míchání při 20 °C se přidají 738 mg /6,1 mmolů/ 1-dimethylaminopropylchloridu a 20 hodin se míchá při 20 °C. Rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu, zbytek se doplní ethylacetátem /150 ml/ a vodou /150 ml/ a pevná látka, nerozpustná v obou fázích/ se odfiltruje. Pevná látka se vyjme do tetrahydrofuranu, roz-

tok tetrahydrofuranu se promyje nasyceným roztokem kuchynské soli, usuší se nad síranem sodným, zfiltruje a odpaří. Zbytek se chromatografuje spolu se zbytkem z ethylacetátového roztoku na silikagelu ethylacetátem/methanolem 4:1. Frakce s Rf 0,2 a ethylacetátu/methanolu 2:1 se izoluje a rozníchá se s diisopropyletherem/ethylacetátem 9:1. Vzniklé krystaly se odfiltrují. Získá se 12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-9-dimethoxy-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol jako žlutohnědé krystaly.

6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/^{imidu}pyrrolo/3,4-c/karbazol se vyrobí oxidační cyklizací 3,4-bis/5-methoxy-indol-3-yl/-N-methylmaleinové kyseliny / vyrobeno analogicky jak je popsáno v Tetrahedron 1986,44,2887/ s DDQ a kyselinou p-toluen-sulfonovou hydrátem v toluenu, analogickým způsobem jako u příkladu 5 ^{to} bylo popsáno pro 3,4-bis/indol-3-yl/-N-methylimid kyseliny maleinové.

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny:

7a./ 12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol; světle žluté krystaly, které se rozkládají od 289 °C.

7b./ 6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/-

karbazol ; žluté krystaly s teplotou tání $>330^{\circ}\text{C}$.
6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-6,12-dimethyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol, používaný jako výchozí látka se vyrobí metylací 6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu /předstupen pro příklad 7/ s methyljodidem nebo dimethylsulfátem následujícím způsobem: roztok 1 g / 2,5 mmolu / 6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu v 50 ml suchého dimethylformamidu se nakape při 20°C k suspensi 91 mg / 3,0 mmolů / natriumhydridu /80% v parafinovém oleji/ v 5 ml dimethylformamidu / atmosféra argonu/. Po 1 hodině míchání při 20°C se přidá 0,2 ml / 3,2 /mmoly/ methyljodidu a 16 hodin se míchá při 20°C . Odpaří se ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Ethylacetátová fáze se oddělí, usuší nad síranem sodným, zfiltruje a odpaří. Zbytek se rozmíchá s diisopropyletherem/ethylacetátem 2:1 /30 ml/ a nerozpuštěný produkt se odfiltruje. Získá se 6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-6,12-dimethyl-6,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol jako světle hnědý amorfni prášek.

Analogickým způsobem se může provádět methylace také s dimethylsulfátem jako alkylačním činidlem.

7c./ 6,7,12,13-tetrahydro-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ;

žluté krystaly s teplotou tání $>340^{\circ}\text{C}$.

7d./ 6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol ; oranžově zbarvené krystaly ,které se asi od 335°C rozkládají.

7e./ 6,7,12,13-tetrahydro-12,13-dimethyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žluté krystaly s teplotou tání $>330^{\circ}\text{C}$. 6,7,12,13-tetrahydro-6,12,13-trimethyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol / žluté krystaly, které se rozkládají od 305°C /,používaný jako výchozí látka,se vyrábí dimethylací 6,7,-12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu / předstupen pro příklad 5/ se dvěma ekvivalenty natriumhydridu a dvěma ekvivalenty methylačního činidla, jak je to popsáno v příkladu 7b, nebo trimethylací známého 6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu / příklad 11/ se třemi ekvivalenty natriumhydridu a třemi ekvivalenty methylačního činidla, rovněž analogicky jako u příkladu 7b.

7f./ 6,7,12,13-tetrahydro-12,13-diethyl-5-7-dioxo-5H-/indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; světle žluté krystaly s teplotou tání 370°C . Výroba analogická jako v příkladu 7e, jako alkylační činidlo byl použit ethylbromid.

7g./ 12-/3-diisopropylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-

c/karbazol ; žlutý amorfní prášek s teplotou tání 225 - 227 °C .

7b./ 12-/3-diisopropylaminopropyl/-6,7-12-13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žluté krystaly s teplotou tání 268-270 °C. Tato sloučenina se vyrobí analogicky jako v příkladu 7, vycházejí od 6,7-12,13-tetrahydro-6,12-dimethyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu. Předstupěň se vyrobí oxidační cyklizací imidu 3,4-bis/indol-3-yl/-N-methylmaleinové kyseliny s DDQ a kyselinou p-toluensulfonovou hydrátem v toluenu, analogickým způsobem, jak to bylo popsáno v příkladu 5 pro imid 3,4-bis/indol-3-yl/-N-methylmaleinové kyseliny.

7i./ 6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-3,9-di-n-propoxy-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol; oranžově zbarvené krystaly s teplotou tání > 350 °C. Sloučenina se vyrobí analogicky k příkladu 7, vycházejí od 6,7,12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-3,9-di-n-propoxy-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu. Předstupěň se vyrobí oxidační cyklizací imidu 3-/5-n-propoxy-3-indolyl/-4-/5-n-propoxy-3-indolyl/-N-methylmaleinové kyseliny s DDQ a kyselinou p-toluensulfonovou hydrátem v toluenu, analogickým způsobem, jak to bylo popsáno u příkladu 5 pro imid 3,4-bis/indol-3-yl/-N-methylmaleinové kyseliny. Imid 3-/5-n-propoxy-3-indolyl/-4-/5-n-propoxy-3-indolyl/-N-methyl-

maleinové kyseliny se vyrobí v analogii k literatuře /Tetrahedron 1988,44,2837/ z imidu 3,4-dibrom-N-methylmaleinové kyseliny a 5-n-propoxy-indolu.

Příklad 8

12-/2,3-dihydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol:

150 mg / 0,34 mmolů/ 12-/2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl/methyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu se míchá 16 hodin při 60 °C v 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové/ethanolu 1:1. Po ochlazení se neutralizuje 10% roztokem kaliumhydrogenkarbonátu a dvakrát se extrahuje ethylacetátem / po 100 ml/. Ethylacetátové extrakty se promyjí vodou /100ml/, usuší nad síranem sodným, zfiltrují a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu s toluenem/acetone 4:1 a frakce s Rf 0,2 v toluenu /acetonu 3:1 se izoluje. Získá se 12-/2,3-dihydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ve formě oranžového amorfního prášku, který se rozkládá asi od 310 °C.

Výchozí materiál se vyrobí z 12-/2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl-methyl/-6,7,12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu reakcí s 15% methanolickým roztokem kaliumhydroxiidu / 16 hodin pod zpětným

token / analoticky jako v příkladu 6, čímž vznikne 12-/2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxoindolo/2,3-a/furano/3,4-c/karbazol a následující reakcí s hexamethyldisilazenem a methanolem v dimethylformamidu analogicky jak je uvedeno v Tetrahedron Lett. 1990,5201.

12-/2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl-methyl/-6,7-12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol se vyrobí následovně/

3 g / 8,8R mmolů / 6,7,12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu / předstupen pro příklad 5/ se míchá s 595 mg /1 mmoly/ práškovitého hydroxidu draselného, 620 mg /4,5 mmoly/ uhličitanu draselného a 300 mg /1,1 mmolem / 13-Crown-6 ve 200 ml toluenu 2 hodiny při 20 °C / atmosféra dusíku / Potom se přidají 2,6 g / 9 mmolů / 2,2-dimethyl-4-/4-methylfenylsulfonyloxymethyl/-1,3-dioxolanu / Biochemistry 1971,10, 3204/ a zahřívá se 16 hodin pod zpětným token. Po ochlazení se odpaří ve vakuu a zbytek se vyjme do ethylacetátu a vody. Roztok ethylacetátu se odcedí, promyje vodou, usuší nad síranem sodným, zfiltruje a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikage-lu toluenem/acetone 9:1. frakce s Rf 0,65 v toluenu/acetonu 3:1 se izoluje, rozmíchá se se 20 ml diisopropylether/aceton 4:1 a vytvořené žluté krystaly 12-/2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl-methyl/-6,7,12,13-tetrahydro-6-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu se odfiltrují.

Příklad 9

12-/4-aminobutyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol

300 mg /0,7 mmolu/ 12-/4-azidobutyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazolu / příklad lw / ve 40 ml tetrahydrofuranu/ethanolu /1:1/ se hydrogenují 300 mg palédia na aktivním uhlí /5%/ jako katalyzátoru při 25 °C a 50 barech tlaku 48 hodin v autoklávu. Po filtraci roztoku se oddestiluje rozpouštědlo a zbytek se nechá vykrystalovat z ethanolu. Získá se 12-/4-aminobutyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazolu ve formě žlutých krystalů s teplotou tání 220-223 °C.

Analogickým způsobem se získá následující sloučenina:

9a./ 12-/5-aminopentyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žluté krystaly s teplotou tání 177 až 181 °C / vyrobeno z příkladu lw/.

Příklad 10

/±/ -12-/3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol

750 mg /1,7 mmolu/ /±/ -12-/3-dimethylamino-

2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-15-methyl-5,7-dioxoindolo/2,3-a/furano/3,4-c/karbazolu se zahřívají s 50 ml ethanolu nasyceného amoniakem 20 hodin na 140 °C a autoklávu. Nerozpustitelný produkt se odfiltruje a opět se nechá vykrystalovat z ethanolu. Získá se /+/-12-/3-dimethylamino-2-hydroxyl-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol jako žlutý amorfni prášek s teplotou tání 260 - 270 °C.

Výchozí produkt se vyrobí následovně:

950 mg / 2,1 mmolů / /+/-12-/3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-6,13-dimethyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazolu se zahřívají ve 150 ml 15% methanolickeho roztoku hydroxidu draselného 16 hodin pod zpětným tokem. Roztok se z poloviny odpaří, doplní se 100 ml vody a mírně se okyselí polokoncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená sraženina se odfiltruje, rozmíchá se s 5% roztokem natriumhydrogenkarbonátu /50 ml/, opět zfiltruje a usuší. Získá se /+/-12-/3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxoindolo/2,3-a/furano/3,4-c/karbazol jako žlutý amorfni prášek.

Výchozí produkt se vyrobí následovně:

950 mg / 2,3 mmolů / /+/-12-epoxymethyl-6,7,12-13-tetrahydro-6,13-dimethyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolu se zahřívá ve 150 ml 33% roztoku dimethylaminu v ethanolu 2

hodiny na 50 °C. Po ochlazení se roztok odpaří, zbytek se rozmíchá se 25 ml diisopropyletheru/acetonu 4 : 1 a produkt se odfiltruje. Získá se /± / 6,7,12,13- tetrahydro-6,13-dimethyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol jako žlutý prášek s teplotou tání 198 - 203 °C.

Výchozí produkt se/ vyrobí následovně:

3,9 g / 9,5 mmolů / imidu /± /-3-/1-epoxy-methyl-3-indolyl/-4-/1-methyl-3-indolyl/-N-methylmaleinové kyseliny , 2,16 g /11,4 mmolů / p-toluensulfonové kyseliny hydrátu a 4,2 g / 19 mmolů/DDQ se zahřívají v 1,5 l toluenu 15 hodin pod zpětným tokem . Odpaří se ve vakuu, zbytek se zpracuje se 300 ml 1 N louhu sodného v ultrazvukové lázni, nasytí se kuchynskou solí a dvakrát se extrahuje vždy 300 ml tetrahydrofuranu. Tetrahydrofuranové roztoky se promyjí dvakrát vždy 300 ml nasyceného roztoku kuchynské soli, usuší / síran sodný/ a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu dichlormethanem jako elučním činidlem. Frakce s Rf 0,1 v toluenu/acetonu/3: 1 se izoluje, rozmíchá s diisopropyletherem/acetonem 4:1 / 20 ml/ a nerozpuštěný produkt se odfiltruje. Získá se /±/ -2-epoxymethyl-6,7,12,13-tetrahydro-6,13-dimethyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol jako žlutý amorfní prášek. Výchozí produkt se vyrobí následovně:

4,0 g /11,2 mmolů / imidu 3-/1-methyl-3-indolyl/-4-/3-indolyl/-N-methylmaleinové kyseliny

ve 100 ml suchého dimethylformanidu pod atmosferou dusíku se po částech doplní při 0 °C 405 mg /13,5 mmoly/ natriumhydridu /80% v minerálním oleji/. Po jedné hodině míchání při 0 °C se přikape 3,1 g /22.6 mmolů / epibromhydrinu v 10 ml DMF a potom se míchá 16 hodin při 20 °C. Roztok se doplní 400 ml nasyceného roztoku kuchynské sole a 400 ml tetrahydrofuranu, organická fáze se oddělí a vodná fáze se znovu extrahuje 400 ml tetrahydrofuranu. Organické fáze se promyje nasyceným roztokem kuchynské soli / dvakrát 400 ml/, usuší nad síranem sodným, zfiltrují a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu dichlormethanem. Frakce s Rf 0,6 v toluenu/acetonu 3:1 se izoluje. Získá se imid $\pm$ 3-/1-epoxymethyl-3-indolyl/-4-/1-methyl-3-indolyl/-N-methylmaleinové kyseliny jako červená amorfni látka. Výchozí produkt se vyrobí reakcí imidu 3-brom-4-/1-methyl-3-indolyl/-N-methylmaleinové kyseliny s indolylmagnesiumbromidem analogicky jako je to popsáno v literatuře / Tetrahedron 1988,44,2987/.

Imid 3-brom-4-/1-methyl-3-indolyl/-N-methylmaleinové kyseliny se vyrobí následovně:

15 g /49,2 mmolů/ imidu 3-brom-4-/3-indolyl/-N-methylmaleinové kyseliny /Tetrahedron 1988,44, 2887 / ve 330 ml suchého tetrahydrofuranu se doplní pod atmosferou dusíku po částech při 4 °C 1,5 g /50 mmoly/natriumhydridu /80% v minerálním oleji/. Po jedné hodině míchání se při 4 °C

přikape 7,5 g / 53 mmolů / methyljodidu ve 35 ml THF a potom se míchá 15 hodin při 20 °C. Roztok se promyje dvakrát vždy 300 ml roztoku kuchyňské soli, usuší nad síranem sodným, zfiltruje a odpaří. Zbytek se nechá vykrystalovat ze 100 ml methanolu. Získá se inid 3-brom-4-/1-methyl-3-indolyl/-N-methylmaleinové kyseliny jako oranžově zbarvený prášek.

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

10a./ /+/-12-/3-diethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žlutý amorfni prášek, měknutí asi od 185 °C až 260 °C.

10b./ /+/-13-/3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žlutý amorfni prášek s teplotou tání 235 - 240 °C.

10c./ /+/-12-/3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žlutý amorfni prášek s teplotou tání 240 až 250 °C.

10.d/ /+/-12-/3-diisopropylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol : žlutý amorfni prášek s teplotou tání 256 - 260 °C.

10e./ /+/-12-/3-pyrrolidino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-

indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ; žlutý amorf-
ní prášek, s teplotou tání 130 - 135 °C.

Příklad 11

U následujících anóním / příklady 11 a -
11h/ derivátů indolokarbazolu , nesubstituovaných
na atomech dusíku indolu, obecného vzorce I, výro-
bených způsobem podle literatury nebo způsobem
analytickým způsobu, který je v literatuře popsán,
byly s překvapením rovněž zjištěny účinky inhibu-
jící proteinkinázy, zejména proteinkinázu C a/ne-
bo myosin-light-chain-kinázu.

11a./ 6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-in-
dolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; žluté krysta-
ly s teplotou tání $>370^{\circ}\text{C}$

11b./ 6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-5,7-di-
oxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; tma-
vožluté krystaly s teplotou tání $>330^{\circ}\text{C}$.

11c./ 2-chlor-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-
5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; světle
žluté krystaly s teplotou tání $>350^{\circ}\text{C}$.

11d./ 6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-5-
7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;
žluté krystaly s teplotou tání $>300^{\circ}\text{C}$.

11e./ 6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethyl-5,
7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;
oranžové krystaly s teplotou tání $>300^{\circ}\text{C}$.

11f./ 3,9-dichlor-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-
dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

Žluté krystaly s teplotou tání $>300^{\circ}\text{C}$.

11g./ 3,9-dibrom -6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol. Žluté krystaly s teplotou tání $>300^{\circ}\text{C}$.

11h./ 1,11-dichlor-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; tmavě žluté krystaly s teplotou tání $>340^{\circ}\text{C}$.

Biologická data sloučenin obecného vzorce I :

1. Inhibice enzymu MLC-kinázy /EC 3.6.1.3/; kinázy lehkého myosinového řetězce;/myosin Light-Chain kinázy/. MLC-kináza je důležitý klíčový enzym pro regulaci tonusu hladkého svalstva / viz například Adelstein, R.S., Eisenberg, E., Ann. Rev. Biochem. 49,921-956,1980/. Vzhledem k tomu, že aktivace enzymu vede ke kontrakci hladkého svalstva, lze očekávat, že inhibující látky MLC-kinázy budou oslabovat kontrakci hladkého svalstva a in vivo povedou ke snížení krevního tlaku. V posledních letech byly již v literatuře popsány některé inhibující látky MLC-kinázy /Nakanishi, S. et al. , J. Biol. Chem. 263,6215-6219,1988 a Mol. Pharmacol. 17,482-488,1990/, jednoznačně účinek snižující krevní tlak nebyl až dosud prokázán.

Inhibice MLC-kinázy byla měřena při jednom enzymovém testu in vitro. Za tímto účelem byla MLC-kináza opírajíc se o Ngai et al. / Biochem. J. 218,863-870,1984/ byla čištěna z kuřecího žaludku. Lehký myosinový řetězec byl rovněž získán z kuřecího žaludku /Hathaway, D.E., Haerberle, J.R., Anal.

Biochem. 135,37-43,1983.

Aktivita enzymu byla určována pomocí vestavby ^{32}P značeného fosfátu za následujících podmínek:

Reakční vsázka 200 μl obsahovala 50 mM MOPS-NaOH, pH 7,2, 5mM MgCl_2 , 100 μM CaCl_2 , 100 nM calmodulinu, 1 mM DTT, 250 μM ATP, jakož i 20 μM myosinu Light-Chain. Reakce byla odstartována přísadou 1 nM MLC-kinázy. Po 20 minutách inkubace při 30 °C byla reakce zastavena pomocí TCA a potom byly vzorky odfiltrovány. Vestavba fosfátu se prováděla pomocí Cerenkovova počítání filtru.

Tabulka 1 ukazuje výsledky tohoto testu pro výběr příkladů.

Aby se zjistilo, zda se jedná o selektivní inhibici MLC-kinázy, byly látky zkoumány i pomocí jiných enzymatických testů pro proteinkinasy, mimo jiné pro proteinkinasy C. Výsledky PKC-testu jsou rovněž uvedeny v tabulce 1. Tabulka 1 obsahuje kromě toho faktory selektivity, které byly vypočítány stanovením poměrů hodnot IC_{50} . Z těchto dat vyplývá, že se především na příklady 4, 4a, 4b, 5, 7b, 7c, 11c a 11d lze dívat jako na potenciální se selektivní inhibitory MLC-kinázy, zatím co například příklad 1 je potenciálním a selektivním C-inhibitorem proteinkinasy.

U příkladů 5, 7c a 11d bylo možné vedle potence a selektivity při testu kinasy in vivo prokázat antihypertenzivní účinek v závislosti na dávce. Jako testovaný model byla použita nar-

kotizovaná , spontánně hypertensivní krysa /SHR /.
Po intravenózní aplikaci látky inhibitoru MLC-ki -
nasy bylo nyní po 60 minutách po aplikaci látky na-
lezeno snížení středního arteriálního krevního
tlaku , které je uvedeno v tabulce 2. Ovlivnění
srdeční frekvence bylo sotva postřehnutelné / srovn.
tabulku 2/.

T a b u l k a 1

Inhibice myosin Light-Chain kinasy a proteinkinasy C
inidem indolokarbazolu.

	Inhibice proteinkinasy /IC ₅₀ ; μM/		Poměr IC ₅₀ C-kinasy IC ₅₀ MLC-kinasy
	MLC-kinasa	C-kinasa	
příklad			
1	0,2	0,0015	0,008
1a	0,055	0,038	0,7
1b	0,049	0,035	0,7
1c	0,18	0,019	0,1
1d	0,062	0,035	0,6
1e	0,017	0,014	0,8
1g	0,022	0,036	1,6
1h	0,024	0,024	1
1j	0,045	0,500	11,1
1k	0,061	0,44	7,2
1l	0,13	0,05	0,4
1n	0,032	0,020	0,6
1o	0,017	0,0067	0,4
1q	0,032	0,0047	0,15
1r	0,029	0,017	0,6
1s	0,033	0,024	0,7
1u	0,54	4,7	3,7
1x	0,0072	0,052	7,2
1y	0,0076	0,031	4,1
1z	0,020	0,026	1,3
2	0,019	0,024	1,3
2a	0,018	0,031	1,7

Pokračování tabulky 1

2b	0,032	0,230	7,2
2c	0,0061	0,014	2,3
2d	0,016	0,038	2,4
2e	0,0057	0,007	1,3
2f	0,010	0,0042	0,4
2g	0,0050	0,040	8
3	0,076	0,190	2,5
4	0,0012	0,039	33
4a	0,0049	0,360	74
4b	0,0015	0,034	23
4c	0,021	0,053	2,5
5	0,0037	0,087	24
6	0,17	0,50	2,9
7	0,040	0,38	9,5
7a	0,052	0,53	10
7b	0,0087	>10/46/	>1149
7c	0,023	>10/22/	>435
7d	0,0084	0,025	3,0
7g	0,110	0,042	0,4
8	0,0052	0,059	11,3
10	0,12	0,021	0,2
10a	0,37	0,12	0,1
10b	0,12	0,004	0,033
11a	0,42	1,9	4,5
11b	0,060	0,28	4,7
11c	0,036	4,0	47
11d	0,021	>10/45/	>476
11e	0,60	>10/10/	>17
11g	0,37	4,6	12

T a b u l k a 2

Antihypertenzivní účinek inhibitorů MLCK-kinasy

model: narkotizované SHR , IV-aplikace / střední hodnota = SD/

příklad	dávka /mg/kg/	snížení střední ho arteriální- ho krevního tlaku / % /	úbytek srdeční frekvence / % /	počet pokusů
5	1	15 ± 5	3 ± 3	6
	3	23 ± 3	7 ± 4	5
	10	40 ± 8	4 ± 3	6
7c	3	10 ± 7	7 ± 3	6
	10	23 ± 2	8 ± 2	6
11d	3	16 ± 3	6 ± 2	6
	10	35 ± 5	10 ± 3	6

2. In vitro protinádorový účinek

Enzym proteinkinasa C hraje důležitou roli při regulaci růstu buněk a diferenciaci. Na základě této vlastnosti se inhibice PKC považuje za nový terapeutický princip léčení nádorů./ Cescher,A.,Dale,I.L., Anti-Cancer Drug Design 4,93-105,1989; Grunicke,H. et al. ,Adv. Enzyme Regulation 28,201-216,1989/.

Možnost testovat in vitro protinádorový účinek látek, představuje test kolonie / Fiebig,H.H. et al. Eur. J. Canc. Clin. Onc. 23,937-948,1987/.Pro tento test se lidské nádorové buňky udrží pasáží na holé myši jako pevný nádor. Pro tento test byla vyrobena

suspense jednotlivých buněk a buňky se potom naneseu v miskách na měkký agar. Za těchto podmínek se rozmnoží nádorové buňky a vytvoří kolonie. Látky s protinádorovým účinkem, jako například adriamycin, jsou schopny zabránit tvorbě kolonií.

Pro příklady 2c, 7g a 10 mohlo být prokázáno, že mohou zabránit u určitých typů nádorů růstu nádorových buněk v závislosti na koncentraci. Tabulka 3 ukazuje jako příklad tento nálezn pro příklad 2c.

T a b u l k a 3
Zabránění tvorby kolonií lidských nádorových buněk pomocí příkladu 2c

Zabránění tvorby kolonií /%/ při koncentraci látky /M/ typ nádoru	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	$IC_{50}/\mu M/$
colon / trakčníku/	8	37	94	1,7
colorectal /trakčníku a konečníku/	0	3	62	6,0
gastro 1 /žaludku/	29	47	99	1,2
gastric 2	65	66	77	<0,1
Lung / plic/ /Large cell/	97	100	100	<0,1
Lung /Small Cell 1/	32	97	97	<0,1
Melanoma 1 /melanom/	43	31	39	0,12
Melanoma 2	90	99	97	<0,1
Ovarian 1 /vaječníku/	40	75	96	0,2
Ovarian 2	5	33	75	2,6
Ovarian 3	74	94	99	<0,1
Pankreas 1 /slinivky/	38	44	83	1,5
Prostata 1 /prostaty/	29	99	93	0,2

2. Účinek proti HIV

Podle nového nálezu účastní se proteinkinasa C na reaktivaci HIV virů z latentního stádia /Kinter, A.L. et al. J. Virol. 64, 4306-4312, 1990/.

Při etablování této hypotézy byla použita promozotická buněčná linie U1, která je infikována latentně HIV-1. Bez stimulace se v těchto buňkách nemůže naměřit žádná tvorba HIV, po 15minutové stimulaci phorbolesterelem PMA dochází ale k mohutné produkci HIV. Jestliže se buňka před stimulací PMA inkubuje jednu hodinu s inhibítorem proteinkinasy H-7, přičemž postimulaci následuje další 48-hodinová inkubace s inhibítorem, tak se ukazuje, že se může potlačit úplně produkce HIV.

V tomto modelu byly také zkoumány některé inhibitory podle předložené patentové přihlášky. Jako míra produkce HIV byl buď pomocí ELISA testu určen virální protein p24 nebo pomocí indikátorové buňky se měřila tvorba syncytií / ze splnutí jednotlivých buněk vzniklých obrovitých buněk /, zprostředkovaných HIV.

Pro příklady 1 a 2c se pomocí obou testovacích metod mohl prokázat účinek proti HIV. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 4. Na základě kontrolních pokusů mohlo být prokázáno, že k účinku proti HIV nedošlo v důsledku cytotoxického účinku.

T a b u l k a 4

Zabránění reaktivace HIV vyvolané phorbolestereem látkami inhibujícími PKC

Zábrana produkce HIV IC ₅₀ /nM/		
příklad	p24-exprese /střední hodnota ± SD; n = 3	tvorba syncytienu střední hodnota n + 2 /
1	118 ± 98	28
2c	36 ± 15	29

P A T E N T O V É N A R O K Y

PROSTRA
 1963
 01301

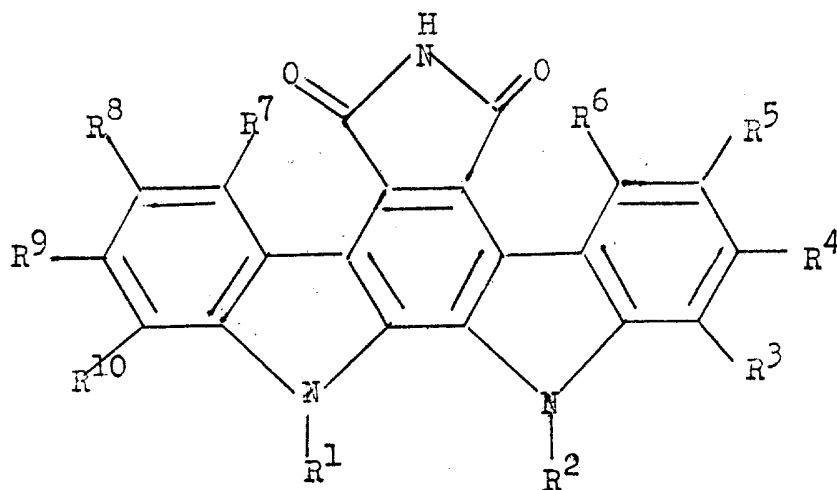
1. Indolokarbazolimidy obecného vzorce I

76 13 16 0

01301

26 5 9

17



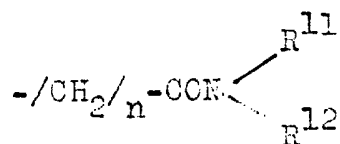
/I/,

ve kterém zbytky

R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, lineární nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou nebo alkinylovou skupinu až se 6 atomy uhlíku, epoxyalkylovou skupinu až se 4 atomy uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou arylovou nebo aralkylovou skupinu až se 12 ato-

my uhlíku, kyanoskupinu, lineární nebo rozvětvenou kyanoalkylovou, kyanoalkenylovou, kyanoalkinylovou, dikyanalkylovou, dikyanalkenylovou, azidoalkylovou, azidoalkenylovou, halogenalkylovou, di- nebo trihalogenalkylovou, halogenhydroryalkylovou, hydroxyalkylovou, acyloxyalkylovou, dihydroxyalkylovou, alkoxyalkylovou, alkylthioalkylovou, alkylsulfynylalkylovou, alkylsulfonylalkylovou, kyanoalkoxyalkylovou, kyanoalkylthioalkylovou, isokyanalkylovou, karboxyalkylovou, amidinoalkylovou, amidinothioalkylovou, /2-nitroguanidino/alkylovou, kyanatoalkylovou, isokyanatoalkylovou, thiokyanatoalkylovou, isothiokyanatoalkylovou skupinu až se 6 atomy uhlíku, arylsulfonyloxyalkylovou nebo alkylsulfonyloxyalkylovou skupinu až se 12 atomy uhlíku, lineární nebo rozvětvenou aminoalkylovou skupinu až se 12 atomy uhlíku, nesubstituovanou na atomu dusíku nebo mono-, di- nebo trisubstituovanou benzylovými nebo alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku nebo u dvou substituentů na atomu dusíku tvoří spolu s atomem dusíku heterocyklický kruh se 3 až 6 atomy uhlíku, nebo jeden substituent na atomu dusíku a jeden substituent alkylového řetězce a atom dusíku tvoří spolu heterocyklický kruh se 3 až 6 atomy uhlíku, který může obsahovati i atomy kyslíku, síry a nebo další atomy dusíku a může být substituován alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž alkylový řetězec může být substituován dalšími C_{1-4} -alkylovými zbytky, hydroxyskupinou nebo C_{1-4} -alkoxykupinou,

acylaminoalkylový zbytek až se 6 atomy uhlíku ,
alkoxykarbonylalkylový zbytek až se 7 atomy uhlí-
ku, zbytek



s $n = 1$ až 3 , u něhož R^{11} a R^{12} jsou stejné ne-
bo rozdílné a znamenají vodík, nebo alkylovou
skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, acylskupinu s 1
až 4 atomy uhlíku nebo R^1 a R^2 dohromady zna-
menají alkylenevou skupinu se 2 až 6 atomy uhlí-
ku, která může být popřípadě substituována hydro-
xyskupinou nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy
uhlíku nebo nesubstituovanou nebo benzylem
nebo alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku mono- nebo
disubstituovanou aminoskupinu a
 R^3 až R^{10} nezávisle na sobě znamenají vodík ,
 C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxykupinu, C_{1-4} -alkylthio-
skupinu, benzyloxyskupinu, C_{1-4} -acyl, halogen,
nitroskupinu, hydroxyskupinu, acyloxyskupinu,
trifluormethyl, aminoskupinu, nesubstituovanou
nebo mono- nebo disubstituovanou benzylem nebo
alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku, amino-
alkyl nebo aminoalkoxykupinu až se 12 atomy
uhlíku, na atomu dusíku nesubstituovanou nebo
mono- nebo disubstituovanou benzylovými zbyt-
ky nebo alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlí-
ku, hydroxyalkyl až se 4 atomy uhlíku, karboxy-

skupinu, acylaminoskupinu až se 4 atomy uhlíku, haloalkyl až se 4 atomy uhlíku, C_{1-4} -alkylsulfonyl nebo alkylsulfonfyl, sulfoskupinu, karbamoylovou skupinu, mono- a di/ C_{1-4} -alkyl/karbamoylovou skupinu, kyanoskupinu nebo dva sousední zbytky dohromady znamenají methylenedioxy skupinu, s tím opatřením, že když R^3 a R^{10} znamenají současně hydroxyskupinu, neznemají všechny ostatní zbytky R^1 až R^{10} vodík, jakož i jejich farmakologicky nezávadné sole.

2. Indolokarbazolinidy obecného vzorce I, podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že substituenty R^1 až R^{10} , které mají význam uvedený v nároku 1, s tím opatřením, že

/1./ ne všechny zbytky R^1 až R^{10} smějí znamenat současně vodík, a že

/2./ všechny ostatní zbytky nesmějí být současně vodík, když /a/ R^1 je 3-dimethylaminopropylová skupina nebo když /b/ R^3 a R^{10} znamenají současně chlor, hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu, nebo když /c/ R^4 a/nebo R^9 znamenají chlor, hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu, nebo když

/d/ R^5 a/nebo R^8 znamenají methyl, methoxyskupinu, chlor, brom nebo fluor.

3. Sloučeniny podle nároku 2, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, methyl, ethyl, kyanomethyl, 2-kyanoethyl, 3-kyanopropyl, 3-kyano-2-propyl, 2-azidoethyl, 3-azidopropyl, 2,3-

dihydroxypropyl, 3-chlor-2-hydroxy-1-propyl, 3-aminopropyl, 3-dimethylaminopropyl, 3-trimethylammonio-propyl, 4-aminobutyl, 5-aminopentyl, epoxymethyl, 2-epoxyethyl, 3-methylaminopropyl, 3-ethylaminopropyl, 3-isopropylaminopropyl, 3-diisopropylaminopropyl, 3-methylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-ethylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-isopropylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-diethylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-diisopropylamino-2-hydroxy-1-propyl, 3-pyrrolidino-2-hydroxy-1-propyl nebo zbytek $-\text{CH}_2/\text{CONH}_2$ a R^3 až R^{10} nezávisle na sobě znamenají vodík, methyl, methoxyskupinu, n-propoxyskupinu, chlor, brom, nitroskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu nebo dva sousední zbytky dihalomady znamenají methylenedioxyskupinu.

4. Indolokarbazolimidy obecného vzorce I, totiž 12-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol ;

12-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo-/3,4-c/karbazol;

12-/3-kyano-2-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-kyanomethyl-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;
3-chlor-13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol;

12-/3-kyanopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol;

12-/3-kyanopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/3-/4-methylfenylsulfonyloxy/propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12- / 3- dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-karbazol;

13-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/azidopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl -5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/2-azidoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol;

3-chlor-13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-

a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-2,3-dimethoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol;

13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-12-methyl-5,7-dioxo-3-n-propoxy-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

13-/3-kyanopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/3-kyanopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol;

13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-2,3,9-trimethoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol;

13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-1-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,14-tetrahydro-2-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/4-azidobutyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/5-azidopentyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol;

12-/2-dimethylaminoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol;

12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol;

13-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-2,3-dimethoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; a

/+/-12-/3-chlor-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol.

5. Indolokarbazolimidy obecného vzorce I, totiž

13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-hydroxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-hydroxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

13-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-2,3-dihydroxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dihydroxy-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3/9/-hydroxy-9/3/-methoxy-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dihydroxy-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/2-kyanoethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dihydroxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol;

13-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-hydroxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/3-diisopropylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-hydroxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

6. 12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazolmethojodid.

7. Indolokarbazolimidy obecného vzorce I, totiž

12-/3-aminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol;

13-/3-aminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-12-methyl-6,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/3-aminopropyl/-3-chlor-6,7,12,13-tetrahydro-9-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

13-/3-isopropylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

8. 12-/2-karbamoylethyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

9. /±/ -12-/3-diethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

10. Indolokarbazoliny obyčejného vzorce I, totiž

12-/3-dimethylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/-pyrrolo/3,4-c/karbazol ;

6,7,12,13-tetrahydro-3,9-dimethoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

6,7,12,13-tetrahydro-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

6,7,12,13-tetrahydro-12,13-dimethyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

6,7,12,13-tetrahydro-12,13-diethyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/3-diisopropylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

12-/diisopropylaminopropyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

a

6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-3,9-di-n-propoxy-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol.

11. 12-/2,3-dihydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol.

12. Indolokarbazolimidy obecného vzorce I, totiž

12-/4-aminobutyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol a

12-/5-aminopentyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/-karbazol.

12. Indolokarbazolimidy obecného vzorce I, totiž

/+/-12-/3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

/+/-12-/3-diethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

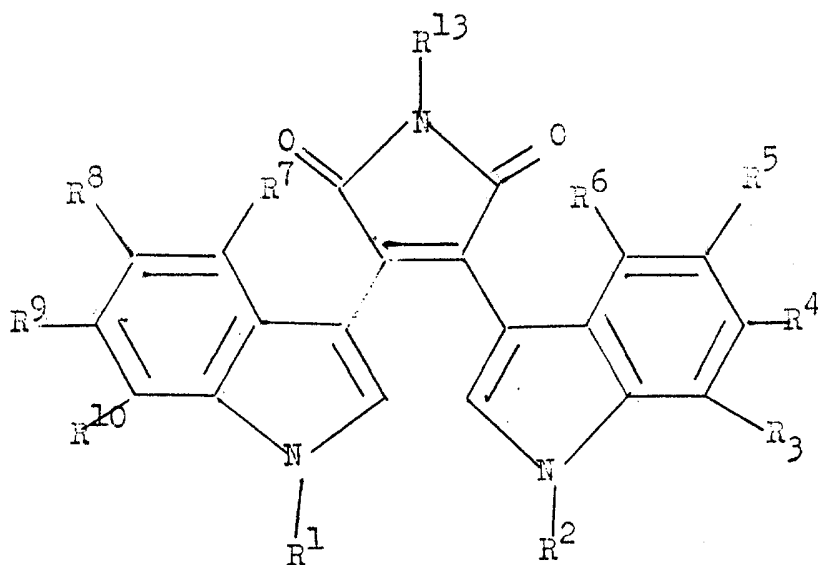
/+/-13-/3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-12-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

/+/-12-/3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-3-methoxy-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol;

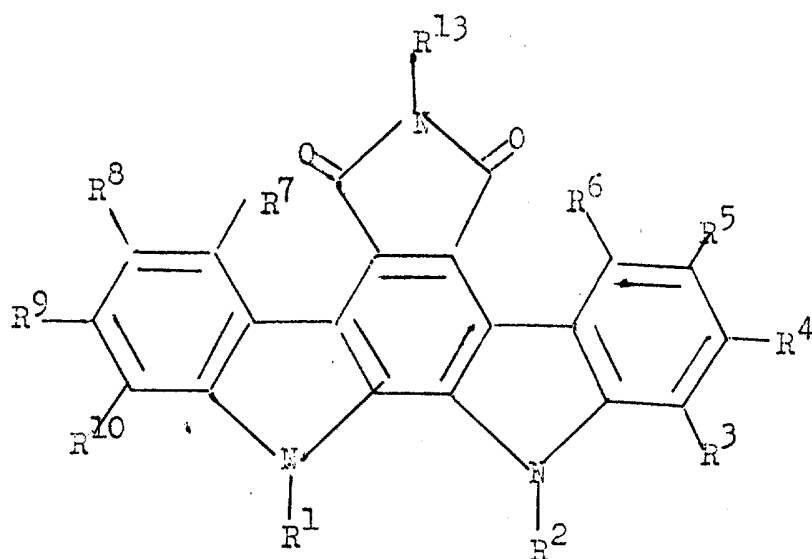
/+/-12-/3-diisopropylamino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol; a

/+/-12-/3-pyrrolidino-2-hydroxy-1-propyl/-6,7,12,13-tetrahydro-13-methyl-5,7-dioxo-5H-indolo/2,3-a/pyrrolo/3,4-c/karbazol.

14. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle nároků 2 až 13, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se oxidační cyklizací bis-indolylmaleimidů II, u kterých R^1 až R^{10} mají jeden z výše uvedených významů a R^{13} je vodík, methyl nebo snadno odštěpitelná ochranná skupina Z, získají sloučeniny I popřípadě sloučeniny III



/II/,



/I/: $R^{13} = H$

/III/ : $R^{13} = CH_3$ nebo Z

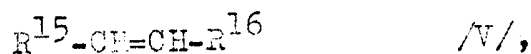
příčemž

a/ sloučeniny obecného vzorce III , u nichž R^1 a/nebo R^2 znamenají nesubstituovaný nebo N-mono- nebo N,N-disubstituovaný 3-amino-2-hydroxy-1-propylový zbytek nebo 4-amino-3-hydroxy-1-butylový zbytek, se vyrobí reakcí sloučenin III, u kterých odpovídající zbytky R^1 a/nebo R^2 znamenají epoxymethylový zbytek nebo 2-epoxymethylový zbytek, s amoniakem nebo aminy obecného vzorce H_2NRR' , ve kterém R a R' znamenají vodík nebo C_{1-4} -alkylo-

monosubstituované na atomech dusíku in dolu, ve kterých jeden ze zbytků R^1 nebo R^2 je vodík, se může převést substitucí na sloučeniny obecných vzorců I nebo III disubstituované na atomech dusíku in dolu, ve kterých R^1 a R^2 mají rozdílné významy ;

b/ sloučeniny obecných vzorců III se potom převedou, jak je to popsáno u způsobu A, na sloučeniny obecných vzorců I ;

c/ sloučeniny obecných vzorců I nebo III , ve kterých R^1 a/nebo R^2 je 2-kyanoethylový zbytek, 3-kyano-2-propylový zbytek, 2-alkoxykarbonyl-ethylový zbytek až se 7 atomy uhlíku nebo 2-karbamylethylový zbytek, se vyrobí Michaelovou adicí sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 je vodík, katalyzovanou bází, na aktivované olefiny obecného vzorce V,



ve kterém R^{15} je vodík nebo methyl a R^{16} je kyanozbytek , nebo R^{15} je vodík a R^{16} je alkoxykarbonylový zbytek až s 5 atomy uhlíku nebo $CONH_2$;

/d/ sloučeniny obecných vzorců I nebo III , ve kterých R^1 a/nebo R^2 je N,N-disubstituovaný 3-amino-2-hydroxy-1-propylový zbytek, se vyrobí alkylací sloučenin obecných vzorců I nebo III , ve kterých R^1 a/nebo R^2 je vodík, 1,1-disubstituovanými 3-hydroxyacetidiniumhalogenidy;

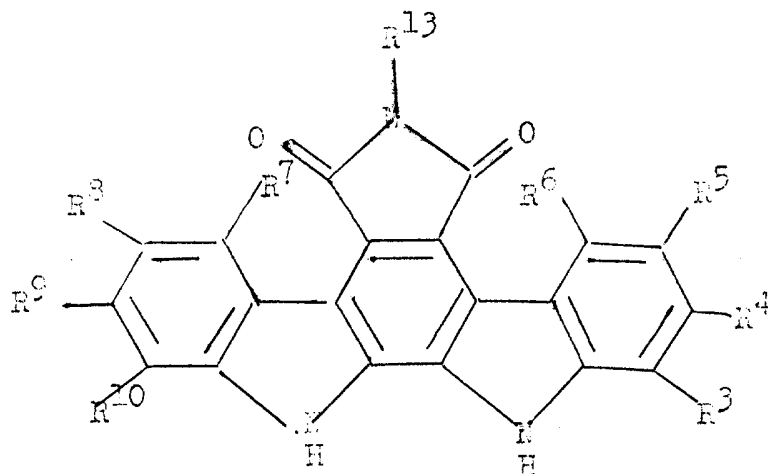
e/ sloučeniny obecných vzorců I nebo III ve

vou skupinu ve kterém R a R' dohromady s atomem dusíku tvoří heterocyklický kruh se 3 až 6 atomy uhlíku, který obsahuje i další atomy kyslíku, síry a/ nebo dusíku a může být substituován C₁₋₄-alkylovými zbytky;

b/ sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R¹³ je methylové skupina, se převedou reakcí s hydroxidem draselným ve vodě nebo alkoholech v odpovídající anhydridy a tyto se převedou reakcí s amoniakem, amoniumacetátem nebo hexamethyldisilazem a methanolem v dimethylformamidu o sobě známým způsobem na odpovídající nesubstituované imidy obecného vzorce I; nebo

c/ sloučeniny obecného vzorce III, u nichž R¹³ je ochranní skupina Z, se převedou vhodným odštěpením ochranní skupiny Z v odpovídající nenasyčené imidy obecného vzorce I;

E/ substitucí indolokarbazolů obecných vzorců Ia nebo IIIa,



/Ia/: $R^{13} = H$

/IIIa/: $R^{13} = CH_3$ nebo Z

ve kterých R^1 a R^2 je vodík, na jednom nebo obou atomech dusíku indolu, například alkylací sloučeninou IV

$R^{14}-X$

/IV/

ve které R^{14} má jeden z významů uvedených pro R^1 a R^2 a X představuje vhodnou odštěpitelnou skupinu, jako například chlor, brom, jod nebo tosyl, se za reakčních podmínek, známých pro alkylaci indolů popřípadě karbazolů, vyrobí sloučeniny obecného vzorce I nebo obecného vzorce III; přičemž

a/ sloučeniny obecných vzorců I nebo III,

kterých R^1 a R^2 tvoří spolu dohromady substituovaný propylenový zbytek obecného vzorce VI



ve kterém R^{17} je hydroxyskupina, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nesubstituovaná nebo benzylenem nebo alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku mono- nebo disubstituovaná aminoskupina, se vyrobí reakcí sloučenin obecných vzorců Ia nebo IIIa, ve kterých R^1 a R^2 je vodík, se dvěma ekvivalenty báze a epichlorhydrinu nebo epibromhydrinu, přičemž se nejříve vytvořený hydroxyskupinou substituovaný propylenový zbytek může převést známými metodami na C_{1-4} -alkoxyskupinou nebo aminoskupinou substituované propylenové zbytky:

f/ sloučeniny obecného vzorce I nebo III, ve kterých R^1 a R^2 tvoří dohromady alkýlenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, se vyrobí alkylací sloučenin obecných vzorců Ia nebo IIIa, ve kterých R^1 a R^2 jsou vodík, se 2 ekvivalenty báze a dihalogenalkanem;

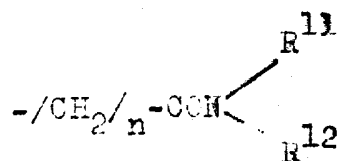
g/ sloučeniny obecného vzorce I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 je methylový nebo ethylový zbytek, se vyrobí také alkylací s dimethylsulfátem nebo diethylsulfátem, prováděnou známým způsobem ;

/h/ sloučeniny obecných vzorců I nebo III , ve kterých R^1 a/nebo R^2 je kyanoskupina, se vyrobí reakcí sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 je vodík , s natriumhydridem a fenyلكyanátem v dimethylformamidu ;

/i/ u sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých jeden ze zbytků nebo oba zbytky R^1 a/nebo R^2 byly zavedeny reakcí s alkylačním činidlem obecného vzorce IV, se zavedené zbytky R^1 a/nebo R^2 nakonec mohou modifikovat hydrolýzou, etherovým štěpením, tvorbou amidu nebo redukcí, takže se získají jiné významy pro R^1 a R^2 než ty, které jsou uváděny;

/j/ sloučeniny obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 jsou hydroxyalkylový zbytek, se mohou také vyrobit hydrolýzou sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají halogenalkylový zbytek, nebo etherovým štěpením sloučenin obecného vzorce I nebo III , ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají alkoxyalkylový zbytek, nebo reakcí sloučenin obecných vzorců I nebo III , ve kterých R^1 a/nebo R^2 je vodík, s alkyleneoxidem, například propyleneoxidem;

/k/ sloučeniny obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají zbytek



se vyrobí reakcí sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají alkoxykarbonylalkylový zbytek, s aminy obecného vzorce $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$, ve kterém R^{11} a R^{12} mají výše uvedené významy ;

/l/ sloučeniny obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají N-substituovaný aminoalkylový zbytek, se vyrobí s výhodou katalytickou hydrogenací sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají kyanoalkylový zbytek nebo azidoalkylový zbytek;

/m/ sloučeniny obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají amidinalkylový zbytek, se dají vyrobí i známými metodami ze sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých R^1 a/nebo R^2 znamenají kyanoalkylový zbytek nebo karboxyalkylový zbytek ;

/n/ N-nesubstituované aminoalkylové skupiny R^1 a/nebo R^2 ve sloučeninách obecných vzorců I nebo III se mohou alkylovat nebo acylovat známými metodami, pomocí 1,1-thiokarbonyldiimidazolu v isothiokyanátoalkylových skupinách, pomocí 3,5-dimethyl- N^2 -nitro-1-pyrazol-1-karboxamidu ve /2-nitroguanidino/alkylových skupinách a popřípadě podle dalších známých metod se mohou převést v jiné funkční modifikace nesubstituo-

vané aminoalkylové skupiny ;

/o/ hydroxyalkylové skupiny R^1 a/nebo R^2 ve sloučeninách obecných vzorců I nebo III se mohou funkčně modifikovat známými metodami ,například acylací na acyloxyalkylové skupiny, na halogenalkylové skupiny nebo reakcí chlorků arylsulfonové kyseliny na arylsulfonyloxyalkylové skupiny ;

/p/ arylsulfonyloxyalkylové skupiny a alkylsulfonyloxyalkylové skupiny R^1 a/nebo R^2 ve sloučeninách obecných vzorců I nebo III se mohou převést známým způsobem reakcí s kaliumkyanidem v kyanalkylové skupiny, reakcí s natriumazidem v azidoalkylové skupiny, reakcí s aminy v aminoalkylové skupiny nebo reakcí s thiomčovinou na amidinothioalkylové skupiny;

/q/ alkylthioalkylové skupiny R^1 a/nebo R^2 ve sloučeninách obecných vzorců I nebo III se mohou oxidovat na alkylsulfinylalkylové skupiny nebo alkylsulfonylalkylové skupiny; nebo i

C/ jak je to popsáno pro zbytky R^1 a/nebo R^2 ve sloučeninách obecných vzorců I nebo III, zbytky R^3 až R^{10} ve sloučeninách obecných vzorců I nebo III se mohou funkčně modifikovat, přičemž

a/ zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají nitroskupinu, se mohou redukovat známými metodami na zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají aminy ;,

b/ zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají metho-

xyskupinu, se mohou převádět etherovým štěpením, nebo zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají benzyl-oxyskupinu katalytickou hydrogenací na zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají hydroxyskupinu;

/c/ zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají hydroxyskupinu, se mohou potom znovu alkylovat, acylovat nebo aminoalkylovat;

d/zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají aminoskupinu, se mohou alkylovat nebo acylovat;

e/ zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají alkylthioskupinu, se mohou oxidovat na zbytky R^3 až R^{10} , které znamenají alkylsulfinyl nebo alkylsulfonyl; nebo i

f/ sloučeniny obecných vzorců I nebo III, ve kterých jeden nebo dva zbytky R^3 až R^{10} znamenají C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -acyl, chlor, brom nebo nitro-skupinu, se mohou vyrobiti podle známých method elektrofilní aromatické substituce ze sloučenin obecných vzorců I nebo III, ve kterých dotyčné zbytky R^3 až R^{10} znamenají vodík.

15. Léčivo obsahující sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 2 až 13 vedle obvyklých pomocných látek a přísad.

16. Použití indolokarbazolidinů obecného vzorce I pro výrobu léčiv pro léčení a/nebo prevenci rakoviny, virových onemocnění, například infekcí HIV, srdečních a cévních onemocnění, jako například vysokého krevního tlaku,

trombos, poruch srdečního rytmu, atherosklerosy, bronchopulmonálních onemocnění, degenerativních onemocnění centrálního nervového systému, například Alzheimerovy choroby, zánětlivých onemocnění, například rheumatismu, arthritidy, onemocnění imunitního systému, například alergií, jakož i lupenky nebo pro použití jako imunosupresivum.