

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 481–490 (1982)

Synthese und pharmakologische Prüfung von 2- und 3-substituierten Pyrano[2,3-*b*]indolonen¹⁾

Herbert Bartsch, Fritz Eiden* und Helga Buchborn

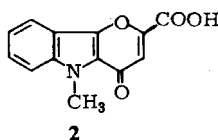
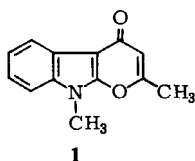
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München,
Sophienstraße 10, 8000 München 2
Eingegangen am 29. Juni 1981

Die Kondensation von Oxindol (**3a**) mit 2-Methylacetessigester (**6b**) führte zum Propionyloxindol **4**, mit den Acetalestern **6f**, **6g** und **6h** sowie den cyclischen β -Ketocarbonsäureestern **12**, **13** und **14** entstanden die 3-Acyloxindole **7f**, **7c** und **7d** bzw. **7h** sowie **15a**, **15b** und **15c**, die sich zu den 2- und 3-substituierten Pyrano[2,3-*b*]indolonen **16a–16c** bzw. **17a–17c** cyclisieren ließen.

Synthesis and Pharmacological Test of 2- and 3-Substituted Pyrano[2,3-*b*]indolones¹⁾

The condensation of oxindole (**3a**) with ethyl 2-methylacetoacetate (**6b**) leads to the propionyloxindole **4**. With the acetal esters **6f**, **6g** and **6h** and the cyclic β -ketoesters **12**, **13** and **14** the reaction results in the 3-acyloxindoles **7f**, **7c**, and **7d** or **7h** and **15a**, **15b**, **15c**. These can be cyclised to the 2- and 3-substituted pyrano[2,3-*b*]indolones **16a–16c** and **17a–17c**.

Einige Pyranoindolone fallen wegen ihrer pharmakologischen Wirkungen auf: beim Pyrano[2,3-*b*]indolon **1**, das aus **3a** oder **3b** darstellbar ist, wurden antidepressive bzw. sedierende Eigenschaften gefunden^{2,3)}, am C-2 substituierte Pyrano[3,2-*b*]indolone, z. B. **2**, besitzen antiallergische Aktivitäten⁴⁾.

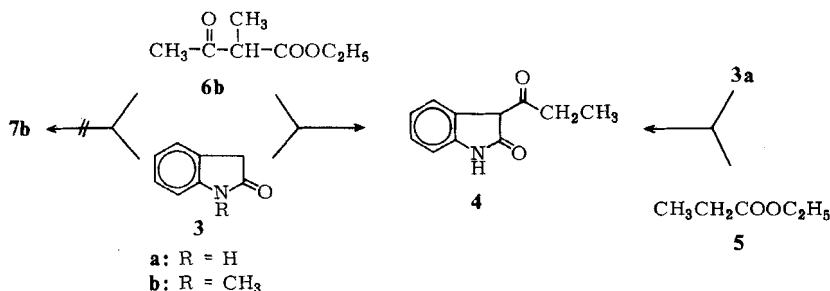


Ziel der hier beschriebenen Untersuchungen war die Synthese von 2- und 3-substituierten Pyrano[2,3-*b*]indolonen und ihre Prüfung auf pharmakologische Aktivitäten.

Synthese

In Anlehnung an ein beschriebenes Verfahren zur Darstellung von 3-substituierten Pyrano[2,3]indolonen²⁾ sollte 1,3-Dihydro-2*H*-indol-2-on (**3a**, Oxindol) mit 2-Alkylacetessigsäureestern bzw. cyclischen β -Ketocarbonsäureestern zu acylierten Oxindolen des Typs **7** ($X=O$) kondensiert und diese dann zu Pyranoindolonen cyclisiert werden.

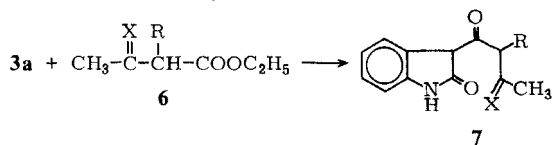
Die Umsetzung von **3a** mit dem 2-Methylacetessigsäureester **6b** unter Reaktionsbedingungen, die mit **6a** zu **7a** geführt hatten²⁾, lieferte jedoch ein Produkt, dem Analyse und Spektren zufolge die Struktur **4** zuzuordnen ist und das auch durch Kondensation von **3a** mit Propionsäureethylester (**5**) erhalten wurde.



Demnach haben die bei der Kondensation von **3a** mit **6b** gebildeten Ethoxidionen durch Angriff an der Acetylcarbonylgruppe die Seitenkette unter Bildung von **4** und Essigester gespalten. Um diese Spaltung zu verhindern, wurden die zur Acylierung verwendeten 2-Alkylacetessigester **6b**, **6c** und **6d** in die Acetale **6f**, **6g** und **6h** übergeführt, um die Carbonylaktivität auszuschalten.

Die Umsetzung von **3a** mit dem Acetal **6f** lieferte das erwartete acetalisierte Kondensationsprodukt **7f**.

In gleicher Weise reagierten die Ethyl- und Benzyl-Derivate **6g** und **6h**, wobei **7g** bereits beim Aufarbeiten in saurem Medium in das Carbonyl-Derivat **7c** übergeführt wurde und **7h** (evtl. in Mischung mit **7d**) als hellbraunes Öl nicht unzersetzt destillierbar war.



6/7	X	R	X	R
a	O	H	e	O(CH ₂) ₂ O H
b	O	CH ₃	f	O(CH ₂) ₂ O CH ₃
c	O	C ₂ H ₅	g	O(CH ₂) ₂ O C ₂ H ₅
d	O	CH ₂ C ₆ H ₅	h	O(CH ₂) ₂ O CH ₂ C ₆ H ₅

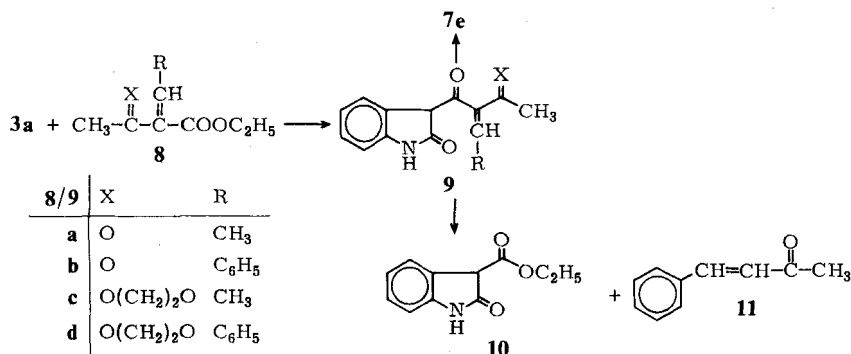
Ein weiterer Weg zur Einführung eines β -Dicarbonylrestes in 3-Stellung von **3a** schien uns auch die Umsetzung mit 2-Alkylidenacetessigestern und nachfolgende Hydrierung zu

sein. Jedoch gelang uns dies weder mit dem 2-Ethyliden- noch mit dem 2-Benzyliden-acetessigester **8a** bzw. **8b**.

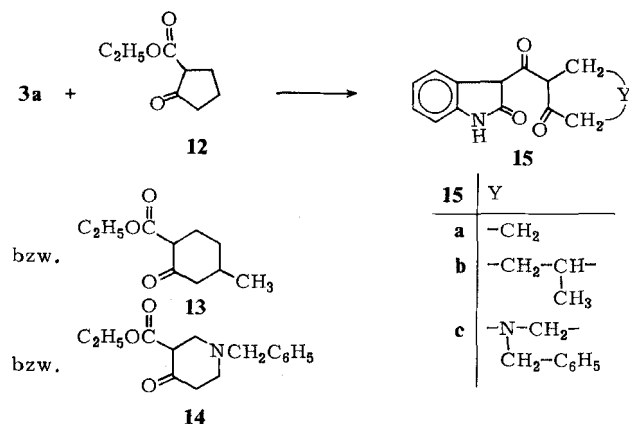
Wir versuchten daraufhin, die beiden Alkyliden-Derivate als Acetale **8c** und **8d** mit **3a** zu kondensieren. Bei der Umsetzung von **3a** mit **8c** wurde ein Produkt erhalten, das als **7e** identifiziert wurde, und das durch Spaltung des entsprechenden Ethyliden-Derivates **9c** entstanden sein muß. **7e** wurde auch durch Kondensation von **3a** mit **6e** erhalten.

8d kondensierte mit **3a**; beim Aufarbeiten wurde je nach Einwirkungsdauer der Säure **9d** oder **9b** erhalten.

Nach Versuchen, **9b** (als Rohprodukt) mit Ethanol zum Kristallisieren zu bringen, wurden die Spaltprodukte **10⁶⁾** und **11** nachgewiesen.



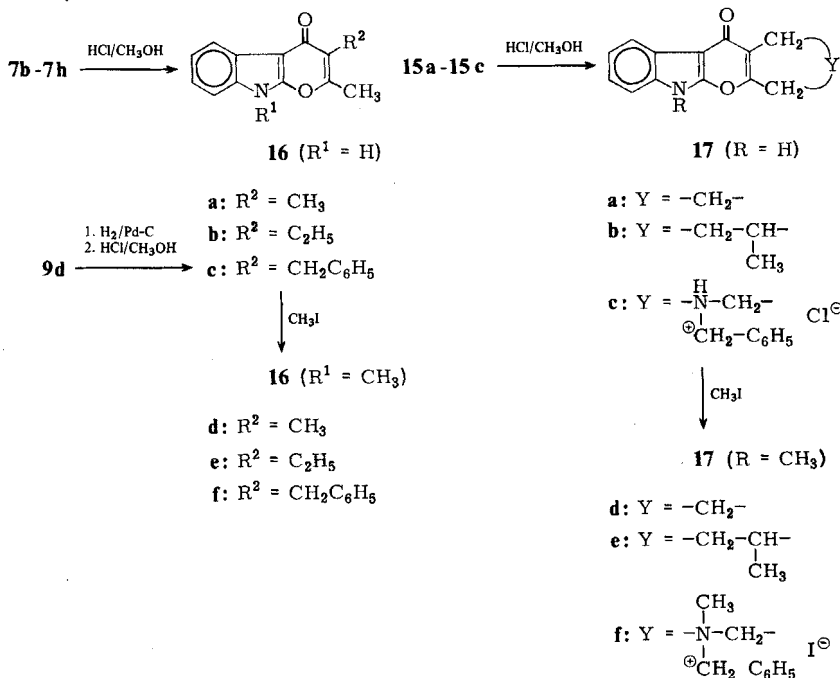
Ohne Schwierigkeiten verlief dann die Kondensation von **3a** mit den cyclischen β -Ketocarbonsäureestern **12**, **13** und **14**, die zu den Acyloxindolen **15a**, **15b** und **15c** führte.



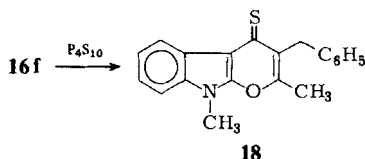
Die Acyloxindole **7** bzw. **15** ließen sich – ob in der Acetal- oder Carbonylform – durch Erwärmen mit Chlorwasserstoff in Methanol zu den farblosen, kristallinen Pyranoindolen **16a**, **16b** und **16c** bzw. **17a**, **17b** und **17c** umsetzen.

Es ließ sich nachweisen, daß **16c** auch nach dem katalytischen Hydrieren von **9d** (als Rohprodukt) und anschließendem Behandeln mit Chlorwasserstoff in Methanol entstanden war.

Mit Methyljodid entstanden aus den Pyranoindolonen die N-Methyl-Derivate **16d**, **16e** und **16f** bzw. **17d**, **17e** und **17f**. **17c** wurde dabei am Indol- und am Piperidin-Stickstoff methyliert.



16f ließ sich mit Tetraphosphordecasulfid in das gelbe, kristalline Thion **18** überführen, dessen UV-Maximum die bei vergleichbaren Verbindungen beschriebene Rotverschiebung zeigt²⁾.



Pharmakologische Prüfung

Die Pyranoindole **16a**, **16d**, **16e** und **16f** sowie **17d** wurden nach bekannten Methoden auf zentrale Wirksamkeit untersucht. Alle Substanzen zeigten nach peroraler Applikation bei einer Dosis von 100 mg/kg eine schwache Hemmung der Spontanmotilität, die jedoch durch die Art des Substituenten in 3-Stellung des Pyronrings nicht beeinflußt wurde. Eine Dosissteigerung führte bei **16a** und **16d** nicht zu einer Verstärkung des Hemmeffektes (s.

Tab. 1). Neben einer geringen Dämpfung der Amphetamin-Hypermotilität konnte in einigen Fällen eine schwache Hemmung der tetrabenazin-induzierten Ptosis beobachtet werden (Dosis: 100 mg/kg). Hexobarbitalnarkose sowie Pentetrazolkampf wurden nicht beeinflusst.

Tab. 1: Spontanmotilität, gemessen an Mäusen im Lichtschrankenkäfig (modifiziert nach Dews⁷⁾)

Substanz Nr.	Dosis mg/kg	Wirkungsquotient			
		nach	30	60	120 min
16a	100		0.69	0.85	0.88
	200		0.78	0.81	0.75
16d	100		0.73	0.73	0.77
	200		0.64	0.82	0.81
16e	100		0.83	0.89	0.90
16f	100		0.82	0.79	0.79
17d	100		0.70	0.72	0.78

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.

Experimenteller Teil

Substituierte 2-Ketocarbonsäureester-acetale **6h**, **8c** und **8d**

Zur Darstellung wurden die 3-Ketoester mit 1,2-Ethandiol nach⁵⁾ umgesetzt:

2-(2-Methyl-1,3-dioxolanyl)-3-phenyl-propansäureethylester (**6h**)

Sdp₁₇ 175–176°; n_D²⁰ 1.4987. Ausb. 75 % d.Th.; – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.20 (s, 5H arom.), 4.03 (q, J = 7Hz, CH₂), 4.00 (s, 4H Dioxolan), 2.98 (s, CH, CH₂), 1.50 (s, CH₃), 1.07 (t, J = 7Hz, CH₃).

2-(2-Methyl-1,3-dioxolanyl)-2-butensäureethylester (**8c**)

Sdp₁₂ 100–102°; n_D²⁰ 1.4497. Ausb. 90 % d.Th.; – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.15 (q, J = 7Hz, CH), 4.23 (q, J = 7Hz, CH₂), 4.00–3.77 (m, 4H Dioxolan), 1.78 (d, J = 7Hz, CH₃), 1.63 (s, CH₃), 1.30 (t, J = 7Hz, CH₃).

2-(2-Methyl-1,3-dioxolanyl)-3-phenyl-propensäureethylester (**8d**)

Sdp₀₃ 110–112°; n_D²⁰ 1.5283. Ausb. 92 % d.Th.; – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.33 (m, 5H arom.), 6.87 (s, CH), 4.20 (q, J = 7Hz, CH₂), 4.00 (s, 4H Dioxolan), 1.73 (s, CH₃), 1.18 (t, J = 7Hz, CH₃).

3-Acyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one, allg. Vorschrift

Eine Suspension von 0.72 g (30 mmol) Natriumhydrid in 15 ml absol. Xylol wurde mit 1.33 g (10 mmol) **3a** und 1 Tr. Ethanol versetzt und 10 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurden 10 mmol des entsprechenden Esters in 5 ml absol. Xylol zugetropft und anschließend in der angegebenen Zeit rückfließend erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde in Ether suspendiert und abgesaugt.

- a) Das erhaltene Natriumsalz wurde in verd. Schwefelsäure eingetragen und der Niederschlag aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.
- b) Das Natriumsalz wurde in verd. Schwefelsäure eingetragen, das Produkt mit Ether extrahiert und der Auszug mit 5proz. Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wurde abgesaugt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.
- c) Das Natriumsalz wurde in Citratpuffer (pH 5) eingetragen und der Niederschlag isoliert.

1,3-Dihydro-3-propionyl-2H-indol-2-on (4)

1. Aus **3a** und 1.44 g **6b** durch 8stdg. Umsetzen in der oben angegebenen Weise und Aufarbeiten nach b). Schmp. 127° (MeOH), Ausb. 0.63 g (30 % d.Th.); $C_{11}H_{11}NO_2$ Ber. C 69.8 H 5.86 N 7.4 Mol.-Masse 189.2; Gef. C 69.8 H 5.92 N 7.5 Mol.-Masse 189 (ms). – IR (KBr): 1610 (C=C), 1620, 1650 cm^{-1} (CO). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 11.9, 9.4 (OH, NH), 7.40–6.83 (m, 4H arom.), 2.75 (q, J = 7 Hz, CH_2), 1.33 (t, J = 7 Hz, CH_3).

2. Aus **3a** und 0.92 g **5** durch 5stdg. Erhitzen und Aufarbeiten nach a. Aus Methanol Schmp. 126°. Ausb. 1.22 g (53 % d.Th.). Die spektroskopischen Daten und Analysenwerte entsprechen der nach 1 erhaltenen Substanz.

1,3-Dihydro-3-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propionyl]-2H-indol-2-on (7f)

Aus **3a** und 1.88 g **6f** durch 3stdg. Erhitzen und Aufarbeiten nach b. Aus 70proz. Ethanol Schmp. 167°, Ausb. 0.72 g (26 % d.Th.). $C_{15}H_{17}NO_4$ Ber. C 65.4 H 6.23 N 5.1 Mol.-Masse 275.3; Gef. C 65.9 H 6.17 N 5.1 Mol.-Masse 275 (ms). – IR (KBr): 1615 (C=C), 1630, 1670 cm^{-1} (CO). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.2 (NH), 7.40–6.87 (m, 5H Indol), 4.07–3.92 (m, 4H Dioxolan), 3.50 (q, J = 7 Hz, CH), 1.50 (s, CH_3), 1.42 (d, J = 7 Hz, CH_3).

3-[2-Ethyl-acetoacetyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (7c)

Aus **3a** und 2.02 g **6g** durch 3.5stdg. Erhitzen und Aufarbeiten nach b. Schmp. 122° (70 proz. EtOH); Ausb.: 0.93 g (38 % d.Th.). $C_{14}H_{15}NO_3$ Ber. C 68.6 H 6.16 N 5.7 Mol.-Masse 245.3; Gef. C 69.1 H 6.19 N 5.6 Mol.-Masse 245 (ms). – IR (KBr): 1605 (C=C), 1620, 1645, 1715 cm^{-1} (CO). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.3 (NH), 7.63–6.97 (m, 5H Indol), 3.93 (t, J = 7 Hz, CH), 2.28 (s, CH_3), 2.12 (quint, J = 7 Hz, CH_2), 1.03 (t, J = 7 Hz, CH_3).

1,3-Dihydro-3-[(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetyl]-2H-indol-2-on (7e)

1. Aus **3a** und 2.00 g **8c** durch 3stdg. Erhitzen und Aufarbeiten nach b. Die saure, wäßrige Lösung wurde mit Ether extrahiert. Nach dem Eindampfen i. Vak. blieb ein gelbes Öl zurück, das nach Ethanolzugabe kristallisierte. Schmp. 171–173° (70 proz. Ethanol), Ausb. 0.82 g Rohprodukt (16 % d.Th.). $C_{14}H_{15}NO_4$ Ber. C 64.4 H 5.79 N 5.4 Mol.-Masse 261.3; Gef. C 64.6 H 5.75 N 5.4 Mol.-Masse 261 (ms). – IR (KBr): 1605 (C=C), 1620, 1660 cm^{-1} (C=C). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.5 (NH), 7.57–7.37, 7.20–6.80 (m, 5H indol), 4.00 (s, 4H Dioxolan), 3.10 (s, CH_2), 1.53 (s, CH_3).

2. Aus **3a** und 1.74 g **6e** durch 2stdg. Erhitzen und Aufarbeiten nach b. Schmp. 170–172° (70 proz. Ethanol), Ausb. 0.60 g (23 % d. Th.). Die spektroskopischen Daten und Analysenwerte entsprechen der nach 1 erhaltenen Substanz.

1,3-Dihydro-3-[2-oxocyclopentyl]carbonyl]-2H-indol-2-on (15a)

Aus **3a** und 1.56 g **12** durch 3.5stdg. Erhitzen und Aufarbeiten nach b. Schmp. 192° (50 proz. EtOH), Ausb. 1.1 g (45 % d. Th.). $C_{14}H_{13}NO_3$ Ber. C 69.1 H 5.39 N 5.8 Mol.-Masse 243.3; Gef. C 69.2 H 5.42 N 5.7 Mol.-Masse 243 (ms). – IR (KBr): 1610 (C=C), 1625, 1660, 1750 cm^{-1} (CO). – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 10.5 (NH), 7.73–7.48, 7.27–6.73 (m, 5H Indol), 2.43–1.83 (m, 7H Cyclopentyl).

1,3-Dihydro-3-[(4-methyl-2-oxocyclohexyl)carbonyl]-2H-indol-2-on (15b)

Aus **3a** und 1.84 g **13** durch 3.5stdg. Erhitzen und Aufarbeiten nach b. Schmp. 176–177° (Ethanol); Ausb. 1.3 g (41 % d. Th.). $C_{16}H_{17}NO_3 + C_2H_5OH$ Ber. C 68.1 H 7.30 N 4.4; Mol.-Masse 317.4; Gef. C 68.6 H 7.15 N 4.5. Das Kristall-Ethanol enthaltende Produkt wurde 5 h bei 100° i. Vak. über Calciumchlorid aufbewahrt. Schmp. 176–177°. $C_{16}H_{17}NO_3$ Ber. C 70.8 H 6.32 N 5.2 Mol.-Masse 271.3 Gef. C 70.9 H 6.27 N 5.2 Mol.-Masse 271 (ms). – IR (KBr): 1610 (C=C), 1620, 1670, 1710 cm^{-1} (CO). – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 11.5 (NH), 7.90–6.83 (m, 5H Indol), 2.40–1.37 (m, 8H Cyclohexyl), 1.10–0.83 (m, CH_3).

3-[(1-Benzyl-4-oxo-3-piperidyl)carbonyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (15c)

Aus **3a** und 2.61 g **14** in 70 ml absol. Xylol durch 5stdg. Erhitzen und Aufarbeiten nach c. Rohprodukt: Schmp. 122–127° (Zers.), Ausb. 1.2 g (34 % d. Th.). $C_{21}H_{20}N_2O_3$. – IR (KBr): 1610 (C=C), 1625–1715 cm^{-1} (CO). – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 7.80–6.53 (m, 5H Indol), 7.27 (s, 5H arom.), 5.42–4.67 (1H austauschbar), 3.57 (s, breit, CH_2Ar), 3.63–2.07 (m, 7H Piperidyl). – MS (70 eV): M^+ fehlt, m/e = 160 (3 %), 133 (37 %), 91 (100 %).

Pyronringschluß mit 3-Acyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onen, allg. Vorschrift

Die Lösung von 10 mmol 3-Acyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on wurde in 80 ml HCl-gesättigtem Methanol 15 h rückfließend erhitzt. Es wurde bis zur Hälfte i. Vak. eingedampft und der Niederschlag aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. (Tab. 2).

N-Methylpyranoindolone, allg. Vorschrift

10 mmol Pyranoindolon werden mit 11 mmol Natriumethanolat in 50 ml Ethanol und 30 mmol Methyljodid 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von H_2O wurde der Niederschlag aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. (Tab. 3).

3-Benzyl-2,9-dimethylpyrano[2,3-b]indol-4(9H)-thion (18)

303 mg (1 mmol) **16f** wurden mit 600 mg P_4S_{10} in 60 ml absol. Xylol 6 h rückfließend erhitzt. Die Lösung wurde heiß filtriert, der Rückstand mehrmals mit siedendem Xylol extrahiert und dann das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Schmp. 256° (Essigsäure). Ausb. 200 mg (63 % d. Th.). $C_{20}H_{17}NOS$ Ber. C 75.2 H 5.37 N 4.4 S 10.0 Mol.-Masse 319.4; Gef. C 75.0 H 5.42 N 4.4 S 9.9 Mol.-Masse 319 (ms). – UV (Ethanol): λ max (log ϵ) = 282 (4.05), 374 (4.01). – IR (KBr): 1070 (C=S), 1600, 1610 cm^{-1} (C=C). – 1H -NMR (CF_3COOD): δ (ppm) = 8.40–8.17 (m, H-5), 7.93–7.63 (m, 3H arom.), 7.53–7.07 (m, 5H arom.), 4.40 (s, CH_2), 4.10 (s, NCH_3), 2.97 (s, CH_3).

Tab. 2: Pyranindolone 16a-16c und 17a-17c

Produkt	Ausgangs- produkt	Ausb. g (% d. Th.)	Summenformel (Molmasse) (ms)	Schmp. ^o (aus)	Ber.: Gef.: C H N	IR (KBr) CO (cm ⁻¹)	¹ H-NMR in CF ₃ COOD δ (ppm) =
2,3-Dimethylpyrano[2,3-b]indol-4(9H)-on (16a)	7f	1.53 (72)	C ₁₃ H ₁₁ NO ₂ (213.2) (213)	> 360 (EtOH)	73.2 5.20 6.6 73.4 5.24 6.5	1640	8.40–8.10(m, H-5), 7.80–7.50(m, 3H arom.), 2.87 (s, CH ₃ an C-2), 2.50 (s, CH ₃ an C-3).
3-Ethyl-2-methylpyrano-[2,3-b]indol-4(9H)-on (16b)	7c	1.70 (75)	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ (227.3) (227)	337 (EtOH)	74.0 5.76 6.2 74.0 5.84 6.3	1630	8.33–8.03(m, H-5), 7.67–7.37(m, 3H arom.), 2.95 (q, J=7Hz, CH ₂), 2.83 (s, CH ₃), 1.37 (t, J=7Hz, CH ₃).
3-Benzyl-2-methylpyrano-[2,3-b]indol-4(9H)-on (16c)	Roh- prod. 7d bzw. 7h	aus 3.86 g Rohprodukt 1.39	C ₁₉ H ₁₅ NO ₂ (289.3) (289)	313 (EtOH)	78.9 5.23 4.8 79.0 5.16 4.9	1625	8.37–8.03(m, H-5), 7.80–7.42(m, 3H arom.), 7.40–7.17 (m, 5H arom.), 4.33 (s, CH ₂), 2.87 (s, CH ₃).
2,3-Dihydro-1H-cyclopenta-[5,6]pyrano[2,3-b]indol-10-(5H)-on (17a)	15a	1.63 (67)	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂ (225.3) (225)	> 350 Zers. (EtOH)	74.7 4.92 6.2 74.6 4.92 6.4	1635	8.30–7.37(m, H-9), 7.73–7.39(m, 3H arom.), 3.53–3.00(m, 2CH ₂), 2.83–2.20 (m, CH ₂).
1,2,3,4-Tetrahydro-3-methylbenzo[5,6]pyrano[2,3-b]indol-11(6H)-on (17b)	15b	1.75 (69)	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ (253.3) (253)	> 360 Zers. (EtOH)	75.9 5.97 5.5 75.7 6.03 5.7	1630	8.40–8.07(m, H-10), 7.77–7.43(m, 3H arom.), 3.03–2.70(m, 2CH ₂), 2.53–1.93 (m, CH, CH ₂), 1.30 (d, J=6 Hz, CH ₃).
2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4':5,6]pyrano-[2,3-b]indol-11(6H)-on-hydrochlorid (17c)	Roh- prod. 15c	aus 2.40 g Rohprodukt 1.37	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ (366.8) (330 = Base)	315 Zers. (70proz. EtOH).	68.8 5.22 7.6 68.8 5.24 7.6	1655	8.40–8.10(m, H-10), 7.80–7.40(m, 3H arom.), 7.63 (s, 5H arom.), 5.00–3.40 (m, breit, 4CH ₂).

Tab. 3: N-Methylpyranoindolone 16d-16f und 17d-17f

Produkt	Ausgangs- produkt	Ausb. g (% d. Th.)	Summenformel (Molmasse) (ms)	Schmp. (aus)	Ber.: Gef.: C H N	IR (KBr) CO (cm ⁻¹)	¹ H-NMR in CF ₃ COOD δ (ppm) =
2,3,9-Trimethylpyrano- [2,3-b]indol-4(9H)-on (16d)	16a	2.05 (90)	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ (227.3) (227)	204 (MeOH)	74.0 5.76 6.2 74.2 5.69 6.1	1640	8.43–8.20(m, H-5), 7.83– 7.53(m, 3H arom.), 4.05 (s, NCH ₃), 2.90 (s, CH ₃ an C-2), 2.50 (s, CH ₃ an C-3).
3-Ethyl-2,9-dimethylpyrano- [2,3-b]indol-4(9H)-on (16e)	16b	1.90 (79)	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ (241.3) (241)	166 (EtOH)	74.7 6.27 5.8 74.6 6.25 5.8	1630	8.43–8.13(m, H-5), 7.77– 7.47(m, 3H arom.), 4.03 (s, NCH ₃), 2.98(q, J=7 Hz, CH ₂), 2.90 (s, CH ₃), 1.37 (t, J=7 Hz, CH ₃).
3-Benzyl-2,9-dimethylpyrano- [2,3-b]indol-4(9H)-on (16f)	16c	2.95 (97)	C ₂₀ H ₁₇ NO ₂ (303.4) (303)	205 (EtOH)	79.2 5.65 4.6 79.2 5.62 4.7	1630	8.43–8.13(m, H-5), 7.83– 7.57(m, 3H arom.), 7.40– 7.16(m, 5H arom.), 4.33 (s, CH ₂), 4.10 (s, NCH ₃), 2.92 (s, CH ₃).
2,3-Dihydro-5-methyl-1H- cyclopenta[5,6]pyrano[2,3-b]- indol-10(5H)-on (17d)	17a	1.88 (79)	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂ (239.3) (239)	221 (EtOH)	75.3 5.47 5.9 75.2 5.37 5.9	1640	8.40–8.10(m, H-9), 7.80– 7.43(m, 3H arom.), 4.05 (s, NCH ₃), 3.60–3.03(m, 2CH ₂), 2.83–2.27(m, CH ₃).
1,2,3,4-Tetrahydro-3,6- dimethylbenzo[5,6]pyrano- [2,3-b]indol-11(6H)-on (17e)	17b	2.00 (75)	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ (267.3) (267)	183 (EtOH)	76.4 6.41 5.2 76.4 6.50 5.3	1640	8.43–8.13(m, H-10), 7.77– 7.50(m, 3H arom.), 4.03 (s, NCH ₃), 3.23–2.73(m, 2CH ₂), 2.57–1.93(m, CH ₃ , CH ₂), 1.27(d, J=6 Hz, CH ₃).
2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro- 2,6-dimethylpyrido[3',4':5,6] pyrano[2,3-b]indol-11(6H)- on-iodid (17f)	17c	4.03 (83)	C ₂₃ H ₂₃ IN ₂ O ₂ (486.3) (359 = Kation)	247 Zers. (50proz. Aceton)	56.8 4.77 5.8 56.9 4.69 5.7	1650	8.40–8.17(m, H-10), 7.83– 7.43(m, 3H arom.), 7.60 (s, 5H arom.), 5.00–4.80 (m, ArCH ₂), 5.03–3.27 (m, breit, 3CH ₂), 4.00 (s, NCH ₃), 3.33 (s, N ⁺ CH ₃).

Pharmakologische Prüfung:

Alle Versuche wurden mit NMRI-Mäusen eigener Zucht durchgeführt. Die Applikationen der Testsubstanzen erfolgte peroral (Lösungsmittel: 1,2-Propandiol).

1. Beeinflussung der Spontanmotilität

Versuchsordnung nach Dews⁷⁾: Es wurde 2 h lang, Abstand 30 min, registriert. Pro Substanz und Dosis wurden 5 Tiere eingesetzt. Die Substanzapplikation erfolgte 30 min vor Versuchsbeginn. Wirkungsangabe als Quotient der Impulse bei der Prüfsubstanz und des Kontrollversuchs. Wirkungsquotient: Mittelwert aus jeweils 5 Versuchen.

2. Beeinflussung der stimulierten Motilität

Versuchsanordnung modifiziert nach Kuschinsky⁸⁾: Zunächst wurde die Ausgangsmotilität (Vorperiode) festgestellt, dann 5 mg/kg Amphetaminsulfat i.p. verabreicht. Nach 30 min erfolgte erneut eine Registrierung der Impulse (1. Testperiode). Nach Applikation der Testsubstanz bzw. des Lösungsmittels zur Kontrolle wurden die Impulse 2 h lang alle 30 min gezählt (2. Testperiode).

3. Einfluß auf die Hexobarbitalnarkose

Die zu untersuchende Substanzlösung bzw. das Lösungsmittel wurde je 10 Mäusen peroral appliziert. 30 min später wurden 100 mg/kg Hexobarbital-Natrium i.p. gegeben. Die Tiere wurden in die Rückenlage gebracht und dann die Zeit bis zum Wiederauftreten des Stellreflexes registriert.

4. Untersuchung zur Antagonisierung der Reserpinsedation⁹⁾¹⁰⁾

20 min nach Applikation der Prüfsubstanz erhielten die Tiere 40 mg/kg Tetrabenazin i.p. (gelöst in 5proz. wäßriger Ascorbinsäurelösung). 30 min nach der Tetrabenazingabe wurden die Mäuse 10 mal innerhalb 1 h je 30 sec lang an die Mitte eines senkrecht aufgestellten, mit einer Schnur umwickelten Stabes gesetzt. Diejenigen Tiere, die sich während dieser Zeit bewegungslos verhielten, wurden als kataleptisch bezeichnet.

5. Antagonismus zur konvulsiven Wirkung von Pentetrazol

Die Testsubstanzen wurden Gruppen zu je 10 Tieren 1 h vor der i.p.-Gabe von 75 mg/kg Pentetrazol verabreicht. Es wurde die Anzahl der Mäuse festgestellt, bei denen innerhalb von 10 min Krämpfe auftraten.

Literatur

- 1 91. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 90. Mitt.: F. Eiden und C. Gerstlauer, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 551 (1982).
- 2 F. Eiden und H. Dobinsky, Justus Liebig's Ann. Chem. 1974, 1981.
- 3 Inaugural-Dissertation H. Dobinsky, Freie Universität Berlin 1973.
- 4 P. C. Unangst, R. E. Brown und D. J. Herzig, J. Med. Chem. 23, 1251 (1980).
- 5 R. Jacquier, C. Petrus, F. Petrus und J. Verducci, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 1978.
- 6 R. G. Glushkov, V. A. Volokova und O. Yu. Magidson, Khim. Farm. Zh. 1, 25 (1967); C. A. 68, 104143f (1968).
- 7 P. B. Dews, Br. J. Pharmacol. 8, 46 (1953).
- 8 G. Kuschinsky, R. Lindmar, U. Wollert und W. Fleck, Kurs der allgemeinen Pharmakologie und Toxikologie, S. 183 ff, Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1974.
- 9 G. Zetler, K. Mahler und F. Daniel, Naunyn Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 238, 468 (1960).
- 10 G. Zetler und E. Moog, Naunyn Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 236, 442 (1958).

[Ph 456]