

(12) Ausschließungspatent



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz
der DDR vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 209/34 C 07 D 405/12
C 07 D 401/12 C 07 D 215/227
C 07 D 409/12 A 61 K 31/40
C 07 D 417/12 A 61 K 31/47
C 07 D 413/12 A 61 K 31/50

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 329 063 6
(31) P3818830.9

(22) 30.05.89
(32) 03.06.88

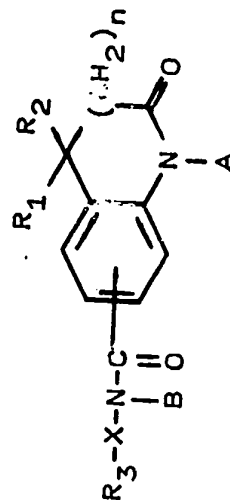
(44) 24.10.90
(33) DE

(71) siehe (73)
(72) von der Saal, Wolfgang, Dr. rer. nat.; Mertens, Alfred, Dr. rer. nat.; Boehm, Erwin, Dr. med., DE
(73) BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, Mannheim, DE
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von bicyclischen Carboxamiden

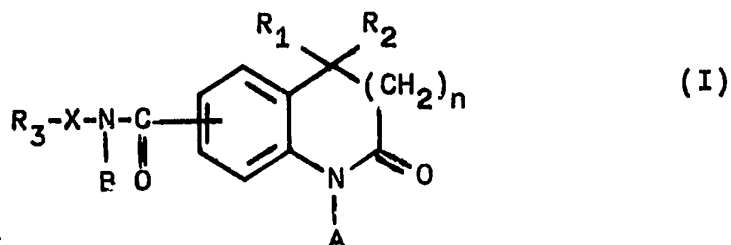
(55) neue bicyclische Carboxamide; hemmende Wirkung auf Erythrozytenaggregation; Anwendung Arzneimittel; Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von bicyclischen Carboxamiden mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit hemmender Wirkung auf die Erythrozytenaggregation für die Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel (I) hergestellt, worin A, B, R₁, R₂, R₃, X und n die in der Beschreibung und in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben. Formel (I)

(I)



Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

A und B gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, Benzyl- oder eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe bedeuten,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, oder C₃-C₇-Cycloalkylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazino-carbonylgruppe bedeutet oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₇-Cycloalkylring bilden,

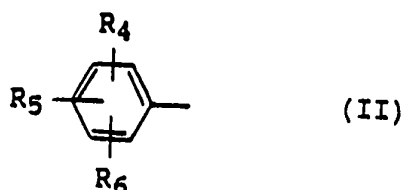
n die Werte 0 oder 1 annehmen kann,

X eine Bindung oder eine C₁-C₆-Alkylengruppe bedeutet,

R₃ einen aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsering mit 1 bis 4 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können und die

Sechsringe gewünschtenfalls durch eine Pyridinyloxy- oder Phenyloxygruppe substituiert sein können oder die Fünf- oder Sechsringe mit einem Phenylring oder einem aromatischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4 Heteroatomen zu einem Bicyclus kondensiert sein können und gewünschtenfalls die Fünf- oder Sechsringe, die Bicyclen, die Pyridinyloxy- und die Phenyloxygruppe durch eine oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₂-C₆-Alkenyloxy-, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-, Carboxyl-, C₁-C₆-Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert sein können, oder

R₃ einen Phenylring der allgemeinen Formel II bedeutet,



wobei R₄, R₅, R₆ gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Imidazolylgruppe, eine gewünschtenfalls mit C₁-C₆-Alkylgruppen substituierte Oxopyridazinylgruppe, die gewünschtenfalls hydriert sein kann, eine C₁-C₆-Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Phenylsulfonylamino-, C₁-C₆-Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-C₁-C₆-Alkylalkansulfonylamino-, N-C₁-C₆-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, C₁-C₆-Alkylsulfinylmethyl-, C₁-C₆-Alkylsulfinylmethyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino- oder Di-C₁-C₆-alkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine

durch eine Amino-, C₁-C₆-Alkylamino-, Di-C₁-C₆-alkylamino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder C₁-C₆-Alkylaminocarbonylaminogruppe, eine C₁-C₆-Alkylmercaptogruppe, C₁-C₆-Alkylsulfinyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Pyridinyloxy-, C₂-C₆-Alkenyloxy-, C₂-C₆-Alkinyloxy-, Cyan-C₁-C₆-alkyloxy-, Carboxy-C₁-C₆-alkyloxy-, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₆-alkyloxy-, Di-C₁-C₆-alkylamino-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können oder R₃ einen Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Biphenyl-, Methylendioxyphenyl- oder Ethylendioxyphenylrest bedeutet,

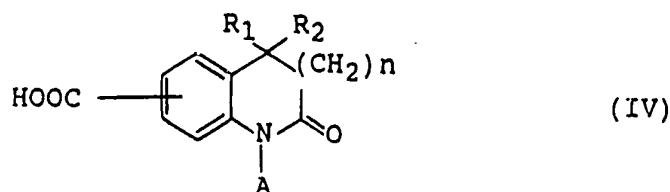
mit der Maßangabe, daß für den Fall, daß n die Zahl 1 und R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom bedeuten, X keine C₁-C₆-Alkylengruppe sein kann,

deren Tautomere, optisch aktive Formen oder physiologisch verträgliche Salze organischer oder anorganischer Säuren,

dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein Amin der allgemeinen Formel III



in der R₃, B und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel IV



in der A, R_1 , R_2 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder mit einem reaktiven Derivat hiervon, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I acyliert, oder gegebenenfalls die so hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I nachträglich in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umwandelt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden, worin A ein Wasserstoffatom, eine Benzyl-, C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_2 - C_4 -Alkenylgruppe und B ein Wasserstoffatom oder ein C_1 - C_6 -Alkylgruppe bedeutet.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 und 2 hergestellt werden, worin R_1 und R_2 jeweils eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder R_1 und R_2 gemeinsam einen C_5 - C_6 -Cycloalkylring darstellen.
4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 hergestellt werden, worin R_3 einen Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Thiazolyl-, Tetrazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Triazolyl-, Thiadiazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyrazinyl-, N,N'-Dioxy-pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-, Triazinyl-, Tetrazinyl-, Pyridinyl- oder N-Oxypyridinylrest, oder R_3 einen Indolyl-, Indazolyl-, Benzimidazolyl-, Chinolinyl-,

Isochinolinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl-, Chinoxolinyl-, Chinoxalinyl-, Benzofuranyl-, Benzothiofenyl-, Benzoxazolyl-, Benzisoxazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Benzotriazolyl- oder Benzothiadiazolylrest, oder R_3 einen Naphthylridinyl-, Pteridinyl-, Purinyl-, Indolizinyl-, Thiopheno(2,3-b)pyrazinyl-, Triazolo(4,3-a)pyridinyl- oder Imidazo(1,2-a)-pyridinylrest bedeutet.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 hergestellt werden, worin R_3 einen Phenylrest bedeutet, der unsubstituiert oder durch C_1 - C_4 -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, C_1 - C_4 -Alkylsulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, C_1 - C_4 -Alkylmercapto-, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl-, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C_1 - C_8 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_2 - C_4 -Alkinyloxy-, Trifluormethyl-, Imidazolyl-, Pyridinyloxy-, 4,5-dihydro-4- C_1 - C_4 -Alkyl-6-oxo-(1H)-Pyridazinyl-, C_2 - C_4 -Alkenyloxy-, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl- C_1 - C_4 -alkyloxy-, Nitro-, Amino-, C_1 - C_4 -Alkyl-carbonylamino-, C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl-, Chlor-, Fluor-, Cyano- oder Di- C_1 - C_4 -Alkylaminogruppen substituiert sein kann, oder R_3 einen Methylendioxyphenyl-, Ethylendioxyphenyl-, Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl- oder Biphenylrest bedeutet.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 hergestellt werden, woran für den Fall, daß n die Zahl 0 bedeutet, die R_3 -X-N(B)-CO-Gruppe in 5- oder 6-Stellung des Oxindolrings steht, oder für den Fall,

daß n die Zahl 1 bedeutet, die R_3 -X-N(B)-CO-Gruppe in 7- oder 8-Stellung des Tetrahydrochinolinonrings steht.

7. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 6 hergestellt werden, worin

R_3 den Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Isothiazolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl-, N-Oxypyridinyl-, Pyrazinyl-, N,N'-Dioxypyrazinyl-, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-, Triazinyl-, Tetrazinyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Benzthiazolyl-, Indazolyl-, Chinolin, Pyridinyloxypyridinyl- oder Phenoxy pyridinylrest darstellt sowie deren durch C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_2 - C_4 -Alkenyloxy-, C_1 - C_4 -Alkylmercapto-, Chlor-, Amino- oder Hydroxy substituierten Derivate.

8. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 hergestellt werden, worin R_1 und R_2 jeweils eine Methylgruppe darstellen, und A und B ein Wasserstoffatom und X einen Valenzstrich bedeuten.

9. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Herstellung von Arzneimitteln mit erythrozytenaggregations- oder thrombozytenaggregationshemmender Wirkung eingesetzt werden.

Verfahren zur Herstellung von bicyclischen Carboxamiden

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von bicyclischen Carboxamiden mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit hemmender Wirkung auf die Erythrozytenaggregation.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Aus dem Stand der Technik sind Verbindungen mit ähnlicher Struktur wie die der vorliegenden Erfindung bereits bekannt:

- a) In der Patentschrift DE 3204892 (Anmeldetag 12.2.82, Otsuka) sind Verbindungen (Carbostyrylderivate), beschrieben, in denen A ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Phenylalkylgruppe, R_1 und R_2 ein Wasserstoffatom, n die Zahl 1, B eine Alkylgruppe, X eine Alkylengruppe und R_3 eine Phenylgruppe, die durch eine Alkoxy-, Halogen- oder Alkylendioxygruppe substituiert sein kann, darstellen. Diese Verbindungen erhöhen die myokardiale Kontraktion, den Koronarblutfluß und haben eine blutdrucksenkende Wirkung, und werden deshalb als Cardiotonika eingesetzt.

- b) In den Patentanmeldungen JP 12515/1978 und JP 118771/1976 sind Verbindungen (Carbostyrylderivate) beschrieben, in denen A und B die unter a) angegebenen Bedeutungen haben, sowohl R_1 als auch R_2 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten, X eine Methylengruppe und R_3 eine gewünschtenfalls substituierte Phenylgruppe darstellen. Diese Verbindungen sind lediglich als Zwischenprodukte für die Herstellung von pharmazeutischen Chemikalien beschrieben.

Die aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen werden für den Fall, daß n die Zahl 1 bedeutet, R_1 und R_2 ein Wasserstoffatom darstellen und X dann keine Alkylengruppe bedeuten darf, von der vorliegenden Erfindung nicht umfaßt.

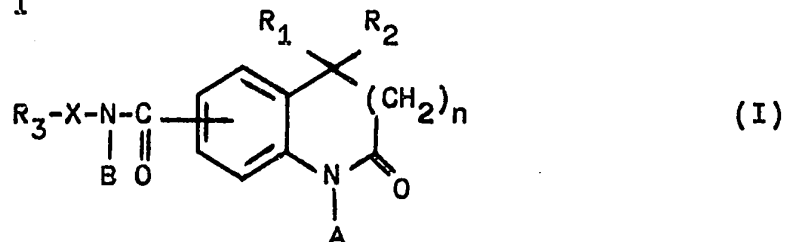
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen bicyclischen Carboxamiden mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue bicyclische Carboxamide mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue Verbindungen der allgemeinen Formel I



hergestellt,
in der

A und B gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkiny-, Benzyl- oder eine Cycloalkylgruppe bedeuten,

R_1 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, oder Cycloalkylgruppe

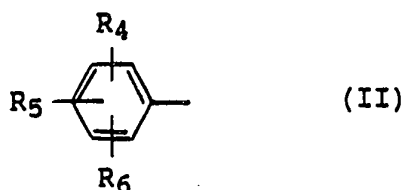
R_2 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet oder R_1 und R_2 zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylring bilden,

n die Werte 0 oder 1 annehmen kann,

X eine Bindung oder eine Alkylengruppe bedeutet,

R₃ einen aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeuten und gewünschtenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können und die Sechsringe gewünschtenfalls durch eine Pyridinyloxy- oder Phenyloxygruppe substituiert sein können oder die Fünf- oder Sechsringe mit einem Phenylring oder einem aromatischen Fünf- oder Sechsring mit 1 bis 4 Heteroatomen zu einem Bicyclus kondensiert sein können und gewünschtenfalls die Fünf- oder Sechsringe, die Bicyclen, die Pyridinyloxy- und die Phenyloxygruppe durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyl-, Alkylmercapto-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Halogen- oder Cyangruppen substituiert sein können, oder

R₃ einen Phenylring der allgemeinen Formel II bedeutet,



wobei R₄, R₅, R₆ gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, eine Imidazolygruppe, eine gewünschtenfalls mit Alkylgruppen substituierte Oxo-pyridazinylgruppe, die gewünschtenfalls hydriert sein kann, eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Phenylsulfonylamino-, Alkansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Alkyl-alkansulfonylamino-, N-Alkyltrifluormethansulfonylamino-, Alkylsulfinylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl- oder Alkylsulfonylmethylgruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder

Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, eine Nitro-, Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Pyridinyloxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxyalkyloxy-, Alkoxy-carbonylalkyloxy-, Dialkylamino-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe sein können oder R₃ einen Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Biphenyl-, Methylendioxyphenyl- oder Ethylendioxyphenylrest bedeutet,

mit der Maßgabe, daß für den Fall, daß n die Zahl 1 und R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom bedeuten, X keine Alkylengruppe sein kann,

deren Tautomere, optisch aktive Formen oder physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Für den Fall, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I ein Asymmetriezentrum oder eine Asymmetrieebene besitzen, sind auch die optisch aktiven Formen und racemischen Gemische dieser Verbindungen Gegenstand der Erfindung.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere wirken sie hemmend auf die Erythrozytenaggregation und können somit Verwendung finden zur Behandlung von Krankheiten des Herz- und Kreislaufsystems, bei denen in der Pathogenese die Erythrozytenaggregation eine wichtige Rolle spielt, wie z.B. periphere, coronare und cerebrale Durchblutungsstörungen und Schockzustände. Die Verbindungen beeinflussen darüber hinaus auch die

Thrombozytenfunktion. Sie können ferner die Herzkraft steigern und blutdrucksenkend wirken.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I A oder B eine Alkylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Gruppen mit 1-6 C-Atomen zu verstehen. In diesem Sinne kommen insbesondere die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Isopropyl-, Isobutyl- und

tert.-Butylgruppen in Frage. Bedeutet in der allgemeinen Formel I A oder B eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Gruppen mit 2-6 C-Atomen zu verstehen. In diesem Sinne kommen insbesondere die Allyl-, Propargyl-, Butenyl- und Isobutenylgruppen in Frage. Bedeutet in der allgemeinen Formel I A oder B eine Cycloalkylgruppe, so sind darunter Ringe mit 3-7 C-Atomen zu verstehen. In diesem Sinne kommen insbesondere die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppen in Frage.

Für den Fall, daß R_1 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkenylgruppe bedeutet, können R_1 und R_2 gleich oder verschieden sein. R_2 kann ferner eine durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Hydrazinogruppe substituierte Carbonylgruppe darstellen. Die zuvor bei R_1 und R_2 genannten Alkyl- oder Alkoxyteile können geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein und 1 bis 6 bzw. 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Insbesondere kommen jedoch Wasserstoff, die Methyl-, Ethyl-, Allyl-, Acetyl-, Propionyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- und Hydrazinocarbonylgruppe für R_1 bzw. R_2 in Frage.

Für den Fall, daß R_1 ein Wasserstoffatom darstellt, so ist R_2 bevorzugt eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Hydrazinogruppe substituierte Carbonylgruppe. Bevorzugt in diesem Sinne sind die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Allyl-, Acetyl-, Propionyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, und Hydrazinocarbonylgruppe.

R_1 und R_2 können zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, auch einen Cycloalkylring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden, vorzugsweise handelt es sich dabei um die Spirocyclopropyl-, Spirocyclobutyl-, Spirocyclopentyl-, und Spirocyclohexylgruppe.

Stellt R_1 eine Cycloalkylgruppe dar, so kann diese 3-7 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt kommen die bei der Definition von A oder B genannten Gruppen in Frage, insbesondere jedoch der Cyclopentyl- und Cyclohexylrest.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I X eine Alkylengruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Ketten mit 1 bis 6 C-Atomen zu verstehen. Besonders bevorzugt sind die Methylen-, Ethylen-, Propylen- und Butylengruppe.

Nimmt in der allgemeinen Formel I n den Wert 0 an, so handelt es sich bei den Verbindungen um substituierte 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-carboxamide oder 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carboxamide oder 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-6-carboxamide oder 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-7-carboxamide; nimmt n den Wert 1 an, so werden die Substanzen als 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-5-chinolincarboxamide oder 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-6-chinolincarboxamide oder 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarboxamide oder 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-8-chinolincarboxamide bezeichnet.

Die bei R_3 angegebenen heterocyclischen Fünf- oder Sechsringe mit 1 bis 4 bzw. 1 bis 5 Heteroatomen, wobei die Heteroatome der vorgenannten Fünf- oder Sechsringe gleich oder verschieden sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten und gegebenenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoff tragen können, bedeuten bevorzugt den Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Thiazolyl-, Tetrazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Triazolyl-, Thiadiazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyrazinyl-, N,N'-Dioxy-pyrazinyl, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-, Triazinyl-, Tetrazinyl-, Pyridinyl- und den N-Oxypyridinylrest.

Sind die aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsringe mit einem Phenylring kondensiert, so sind der Indolyl-, Indazolyl-, Benzimidazolyl-, Chinolinyll-, Isochinolinyll-, Cinnolinyll-, Phthalazinyl-, Chinazolinyll-, Chinoxalinyll-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Benzoxazolyl-, Benzoisoxazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzoisothiazolyl-, Benzotriazolyl- und der Benzothiadiazolylrest bevorzugt.

Sind die aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsringe mit einem weiteren aromatischen heterocyclischen Fünf- oder Sechsring zu einem Bicyclus kondensiert, so sind darunter bevorzugt der Naphthyridinyll-, Pteridinyll-, Purinyll-, Indolizinyll-, Thiopheno[2,3-b]pyrazinyll-, Imidazo[1,2-a]pyridinyll- und der Triazolo[4,3-a]pyridinyllrest.

Besonders bevorzugt für R₃ kommen der Pyridinyll-, Tetrazolyl-, Triazolyl-, 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridinyll-, Methylendioxyphenyl-, Ethylendioxyphenyl-, Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Chinolinyll-, Biphenyl- und Phenylring der allgemeinen Formel II in Frage.

Sind die vorher genannten Sechsringe durch einen Pyridinyloxyrest substituiert, so ist es bevorzugt der 3-Pyridinyloxyrest. Sind die vorgenannten Sechsringe durch einen Phenyloxyrest substituiert, so ist besonders bevorzugt eine Verknüpfung mit einer Pyridinylgruppe als heterocyclischem Sechsring.

Alkyl-, Alkoxy- und Alkylmercapto-Substituenten in den heterocyclischen Fünf- oder Sechsringen, den Bicyclen, der Pyridinyloxy- oder Phenyloxygruppe können 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt ist der Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Methylmercapto- und Ethylmercaptoest. Unter Halogen-Substituenten sind Fluor, Chlor und Brom, vorzugsweise Fluor und Chlor zu verstehen.

- . Bedeutet R_3 einen Phenylring der allgemeinen Formel II, so kann der Alkylteil der bei R_4 , R_5 und R_6 genannten Substituenten 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthalten, vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatome. Bevorzugt in diesem Sinne sind beispielsweise die Methansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, n-Propansulfonyloxy-, Isopropansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Methylsulphenylmethyl-, Ethylsulphenylmethyl-, n-Propylsulphenylmethyl-, Methylsulfinylmethyl-, Ethylsulfinylmethyl-, Methylsulfonylmethyl-, Ethylsulfonylmethyl-, n-Propylsulfonylmethyl-, Methansulfonylamino-, Ethansulfonylamino-, n-Propansulfonylamino-, Trifluormethansulfonylamino-, N-Methyl-methansulfonylamino-, N-Ethyl-methansulfonylamino-, N-Methyl-ethansulfonylamino-, N-Ethyl-ethansulfonylamino-, N-Isopropyl-ethansulfonylamino-, N-Methyl-n-propansulfonylamino-, N-n-Propyl-n-propansulfonylamino-, N-Methyl-trifluormethansulfonylamino-, N-Ethyl-trifluormethansulfonylamino-, N-Iso-propyl-trifluormethansulfonylamino-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Di-n-propyl-aminocarbonyl-, N-Methyl-ethylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Methylaminosulfonyl-, Ethylaminosulfonyl-, n-Propylaminosulfonyl-, n-Butylaminosulfonyl-, n-Pentylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Diethylaminosulfonyl-, Di-n-propylaminosulfonyl-, N-Methyl-isopropylaminosulfonyl-, Propionylamino-, Methylcarboxylamino-, Ethylaminocarbonylamino- oder Propylaminocarbonylamino-Gruppe, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy-, Allyloxy-, 2-Butenyloxy-, 3-Butenyloxy-, 2-Pentenyloxy-, Propargyloxy-, 2-Butinyloxy-, 3-Butinyloxy-, Cyanmethyloxy-, Cyanethyloxy-, Methoxycarbonyl-methyloxy-, Methoxycarbonylethyloxy-, Methylmercapto-, Ethyl-mercapto-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Methylsulfonyl-oder Ethylsulfonylgruppe.

Insbesondere sind bevorzugt für R₄ Wasserstoff, eine 1-Imidazolyl-, 2-Imidazolyl-, 6-Oxo-(1H)-3-pyridazinyl-, 4,5-Dihydro-6-oxo-(1H)-3-pyridazinyl-, 4,5-Dihydro-4-methyl-6-oxo-(1H)-3-pyridazinylgruppe, eine Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulfenylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino- oder N-Alkyl-trifluormethylsulfonylaminogruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Amino-, Dialkylamino- oder Morpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, wobei jeder der vorstehend genannten Alkylteile 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Nitro-, Cyan- oder Alkylaminosulfonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylamino-, Amino-carbonylamino- oder N-Alkyl-aminocarbonylaminogruppe, eine Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, wobei jeder der vorgenannten Alkylteile 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Halogen-, Amino-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy- oder Alkinyl oxygruppe, vorzugsweise mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die 3-Pyridinyloxygruppe, eine Cyanmethoxy-, Methoxycarbonylmethoxygruppe oder die Trifluormethylgruppe,

für R₅ Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- oder Dialkylaminogruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, ein Halogenatom oder eine Aminogruppe und

für R₆ Wasserstoff oder die Methoxygruppe.

Der Phenylteil kann 1 bis 3 der genannten Substituenten tragen.

Bevorzugte monosubstituierte Phenylverbindungen sind die Hydroxy-, C₁-C₈ Alkyl-, C₁-C₃ Alkoxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxy-, Halogen-, Nitro-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Amino-, C₁-C₃ Dialkylamino-, C₁-C₃ Alkylmercapto-, C₁-C₃ Alkylsulfinyl-, C₁-C₃ Alkylsulfonyl-, C₁-C₃ Alkylsulfonyloxy-, 3-Pyridinyloxy- und 4,5-Dihydro-6-oxo-(1H)-pyridazinyl-phenyle, wobei der Substituent in 2-, 3- oder 4-Stellung stehen kann.

Bevorzugte disubstituierte Phenyle enthalten als Substituenten eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy-, Alkylsulfenylmethyl-, Alkylsulfinylmethyl-, Alkylsulfonylmethyl-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonyl-amino- oder N-Alkyl-trifluormethyl-sulfonylaminogruppe, eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe oder eine durch eine Amino-, Dialkylamino- oder Morphinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine Alkylaminosulfonyl-, Alkylcarbonylamino-, Aminocarbonylamino- oder N-Alkylaminocarbonylamino-Gruppe, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxy-, Cyan-, Halogen-, Nitro-, Amino-, Dialkylamino-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, wobei die beiden Substituenten gleich oder verschieden sein können und in 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- und 3,5-Stellung, bevorzugt jedoch in 2,4-, 2,5- und 3,4-Stellung stehen können und die vorgenannten Alkylreste, allein oder in Kombination mit anderen Resten, 1 bis 3 C-Atome aufweisen können.

Bevorzugter trisubstituierter Phenylrest ist der 3,4,5-Tri-methoxyphenylrest.

- . Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Verbindungen, in denen

A und B unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Benzyl-, eine C₁-C₄-Alkyl-, insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Isobutyl-; oder eine C₂-C₄-Alkenyl-, insbesondere eine Allylgruppe bedeutet,

R₁ und R₂ gleich sind und C₁-C₄-Alkylgruppen, insbesondere Methylgruppen bedeuten oder R₁ und R₂ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₅-C₆-Cycloalkylring, insbesondere einen Cyclopentylring bilden,

X eine Bindung oder eine C₁-C₄-Alkylenkette, insbesondere die Ethylenkette darstellt und

R₃ den Pyrrolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Isothiazolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl-, N-Oxypyridinyl-, Pyrazinyl-, N,N'-Dioxy-pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, N,N'-Dioxypyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Oxazinyl-, Thiazinyl-, Triazinyl-, Tetrazinyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Benzthiazolyl-, Indazolyl-, Chinolinyl-, Pyridinyloxy-pyridinyl- oder Phenoxypyridinyl-rest darstellt sowie deren durch C₁-C₄-Alkyl-, insbesondere Methyl-, Ethyl-; C₁-C₄-Alkoxy, insbesondere Methoxy-, Ethoxy-; C₂-C₄-Alkenyloxy-, insbesondere Allyloxy-, Butenyloxy-; Methylendioxy-; C₁-C₄-Alkylmercapto-, insbesondere Methylmercapto-; Chlor-; Amino- oder Hydroxy substituierten Derivate oder in der

R₃ den Phenylrest der allgemeinen Formel II bedeutet, in der

- R₄ ein Wasserstoffatom, die Methansulfonyloxy-, Trifluor-methansulfonyloxy-, Methansulfonylamino-, Trifluormethan-sulfonylamino-, Methylmercapto-, Methylsulfinyl-, Methyl-sulfonyl-, Hydroxy-, Methyl-, Methoxy-, Propargyloxy-, Trifluormethyl-, 1-Imidazo- , 3-Pyridinyloxygruppe-, Pyridazinyl-, wie z.B. 4,5-Dihydro-6-oxo-(1H)-pyridazinyl- oder 4,5-Dihydro-4-methyl-6-oxo-(1H)-pyridazinylgruppe, eine Allyloxy- oder Isobutenyloxygruppe, oder eine Ethoxy-carbonylmethyloxygruppe, eine Chlor-, Fluor-, Cyano-, Dimethylamino- oder Diethylaminogruppe,

- R₅ Wasserstoff, die Methyl-, Methoxy-, Dimethylamino- oder Chlorgruppe,

- R₆ Wasserstoff oder die Methoxygruppe bedeutet, oder

- R₃ einen Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Biphenyl-, Methylendioxyphenyl- oder Ethylendioxyphenylrest bedeutet.

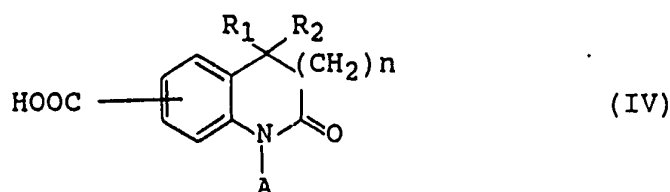
Die Verknüpfung des Amidrestes mit dem Bicyclus erfolgt vorzugsweise derart, daß man für $n = 0$ die Substanzen als substituierte 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carboxamide oder 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-6-carboxamide bezeichnet und für $n = 1$ als 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-6-chinolincarboxamide oder 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarboxamide bezeichnet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Besonders vorteilhaft sind die folgenden Verfahren.

- , Verbindungen der allgemeinen Formel I stellt man her, indem man ein Amin der allgemeinen Formel III



in der R_3 , X und B die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel IV



in der A, R_1 , R_2 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder mit einem reaktiven Derivat hiervon, acyliert. Unter reaktiven Derivaten versteht man Ester wie Methyl- oder Ethylester, Anhydride und Säurehalogenide wie Säurechloride oder Bromide.

Die bevorzugte Methode zur Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel III besteht in der Reaktion von etwa äquimolaren Mengen desamins und der Säure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels. Dafür kommt beispielsweise Polyphosphorsäure in Betracht, die dann gleichzeitig als Lösungsmittel dient. Die Reaktionen laufen zwischen 50 °C und 200 °C ab. Die Endprodukte der allgemeinen Formel I fallen im allgemeinen nach Zugabe von Wasser aus und werden nach Filtration durch Umkristallisation oder säulenchromatographisch gereinigt.

Eine weitere bevorzugte Methode zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I besteht in der Umsetzung von etwa äquimolaren Mengen des Amins III und der Säure IV in einem geeigneten Lösungsmittel mit etwa einer äquivalenten Menge eines Halogenierungsmittels, wie Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Rückflußtemperatur der Mischung. Geeignete Lösungsmittel sind Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Diethylether, Toluol, Xylol oder Chlorbenzol. Im allgemeinen fällt das Produkt aus der Lösung aus und wird durch Filtration gewonnen. Falls erforderlich, kann die Reaktionsmischung konzentriert werden bis zu einem Punkt, bei dem das Produkt aus der Lösung auszufallen beginnt. Als weitere Kondensationsmittel bei dieser Reaktion kommen saure Kationenaustauscher, Sulfoniumsalze, Schwefelsäurehalogenide, 2-Halogenpyridiniumsalze, Phosphoniumsalze und N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid in Betracht.

Setzt man anstelle der Carbonsäuren ihre Ester ein, so arbeitet man in Gegenwart oder Abwesenheit spezieller Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von 20 °C bis zur Siedehitze des Gemisches. Bevorzugt ist dabei die Reaktion etwa äquimolarer Mengen des Amins und des Esters in Polyphosphorsäure bei 50 °C bis 200 °C, jedoch kann man auch in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol am besten in Gegenwart von etwas mehr als einem Äquivalent einer Base wie Natriumethanolat oder Butyllithium oder von Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid arbeiten.

Setzt man anstelle der Carbonsäure IV ihre Anhydride ein, so kann man die Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel III schon bei etwas niedrigeren Temperaturen vornehmen. Bevorzugt arbeitet man in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan, Diethylether, Benzol, Toluol, bei Temperaturen zwischen

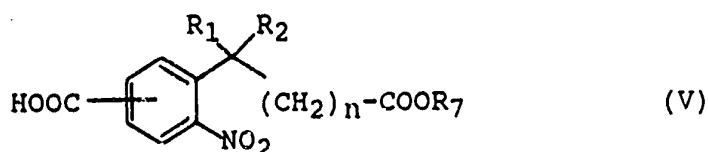
Raumtemperatur und 60 °C. Man gibt dabei das Amin und das Anhydrid in etwa äquimolaren Mengen zusammen, wobei im allgemeinen eine exotherme Reaktion einsetzt. Nach Abklingen wird zur Vervollständigung der Reaktion noch einige Zeit gelinde erwärmt.

Setzt man anstelle der Carbonsäure ein Säurehalogenid ein, so arbeitet man am besten bei Temperaturen zwischen - 10 °C und Raumtemperatur. Bevorzugt geht man dabei so vor, daß nach Schotten-Baumann zur wässrigen Lösung desamins der allgemeinen Formel III, welche noch eine Base wie Alkalihydroxid, Natriumcarbonat oder Pyridin enthält, das Säurechlorid unter Eiskühlung langsam zutropft und anschließend noch einige Zeit bei Raumtemperatur stehen läßt. Diese Reaktion ist nicht nur in Wasser möglich, sondern auch in organischen Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Ether, Benzol oder Toluol. Auch ohne säurebindende Mittel lassen sich die Amine durch Carbonsäurechloride nahezu quantitativ acylieren, indem man das Amin und das Carbonsäurechlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Benzol oder Toluol bis zur Beendigung der Gasentwicklung kocht, was 1 bis 24 Stunden dauert. Gibt man jedoch ein säurebindendes Mittel wie Triethylamin oder Pyridin in geringem Überschuß zu, so läuft die Reaktion schon bei Temperaturen zwischen - 10 °C und Raumtemperatur ab.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind literaturbekannt. Von den Verbindungen der allgemeinen Formel IV ist die Herstellung der 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-carbonsäure beschrieben in J. von Braun, G. Hahn, Chem. Ber. 56 (1923) 2342, die Herstellung der 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carbonsäure in EP 168003 (15.1.1986, Otsuka), die Herstellung der 1-Ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonsäure in EP 181 136 (14.5.86, Pfizer), die Herstellung der 1',2'-Dihydro-2'-oxo-spiro[cyclopropan-1,3'-(3H)-indol]-6'-carbonsäure in JP 57/102863

(26.6.82, Takeda), die Herstellung der 2,3-Dihydro-2-oxo-(1H)-indol-7-carbonsäure in US 3631177 (28.12.1971, SK&F), die Herstellung der 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-1H-indol-5-carbonsäure in R.F. Moore, S.G.P. Plant, J.Chem.Soc. 1951 3475, die Herstellung der 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-6-carbonsäure in M. Fileti, E. Cairola, J.prakt.Chem. 46 (1892) 563, die Herstellung der 4-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-6-chinolincarboxamide in JP 63,112584 (17.5.1988, Yoshitomi). Die anderen Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Das in den letztgenannten Literaturstellen angewendete Verfahren zur Herstellung der namentlich genannten Verbindungen läßt sich auch auf die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel IV anwenden. Es besteht in der Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel V

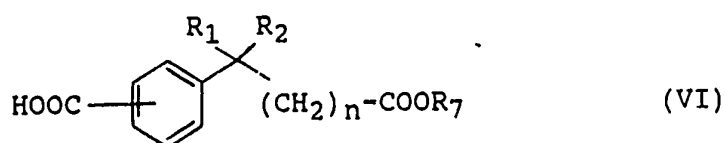


in der R_1 , R_2 und n die oben genannten Bedeutungen besitzen und R_7 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt. Die Reduktion verläuft unter Ringschluß, so daß man unmittelbar die Verbindungen der allgemeinen Formel IV erhält. Die Reduktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Eisessig, Essigsäureethylester, DMF oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie

Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Bei dieser Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel V entstehen zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in der A ein Wasserstoffatom bedeutet, welche dann gewünschtenfalls alkyliert werden können zu den Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in denen A eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinylo- oder Cycloalkylgruppe bedeutet. Diese Alkylierungen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Methyl-ethylketon, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und +100°C, vorzugsweise bei 0-80°C in Gegenwart einer Base, wie Kaliumhydroxid oder Natriumcarbonat und eines Alkylierungsmittels wie Alkylhalogeniden, Alkenylhalogeniden, Alkinylhalogeniden, Cycloalkylhalogeniden oder den entsprechenden -sulfaten durchgeführt.

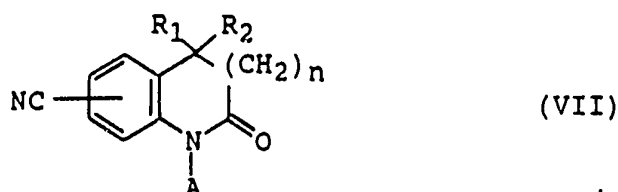
Die Verbindungen der allgemeinen Formel V stellt man durch Nitrieren von Verbindungen der allgemeinen Formel VI her,



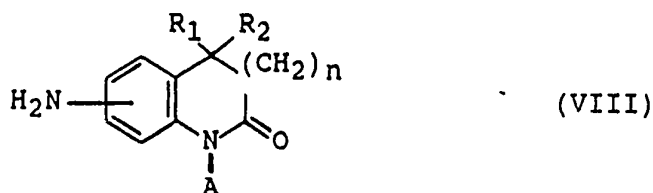
in der R₁, R₂, R₇ und n die oben angegebenen Bedeutungen haben. Die Nitrierung führt man bevorzugt mit Salpetersäure in Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen - 20 °C und + 50 °C durch. Sie kann jedoch auch ohne Schwefelsäure oder an deren Stelle in Wasser, Eisessig oder Acetanhydrid durchgeführt werden, oder mit N₂O₅ in CCl₄ in Gegenwart von P₂O₅. Als

Nitrierungsreagenzien können auch Anhydride wie Acetylnitrat oder Nitrylhalogenide mit FeCl_3 , Methylnitrat und BF_3 oder Nitroniumsalze wie NO_2BF_4 , NO_2PF_6 oder $\text{NO}_2\text{CF}_3\text{SO}_3$ dienen. Zur Nitrierung kann auch eine Mischung aus Salpetersäure und salpetriger Säure benutzt werden, welche N_2O_4 als eigentliche nitrierende Spezies liefert.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV besteht in der Verseifung der Nitrile der allgemeinen Formel VII



in der A, R_1 , R_2 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben. Die Nitrile der allgemeinen Formel VII erhält man aus den Aminen der allgemeinen Formel VIII

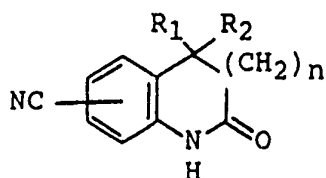


in der A, R_1 , R_2 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, durch Diazotierung und Umsetzung mit Cyanid (Sandmeyer-Reaktion). Die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII sind aus der deutschen Patentanmeldung Az. 38 03 775.0 bzw. der europäischen Patentanmeldung Az. 89 101 868.1 (Boehringer Mannheim) und EP-OS 161,632 bekannt.

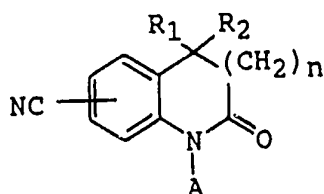
Von den Verbindungen der allgemeinen Formel VII ist die Synthese von 2,3-Dihydro-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonitril beschrieben in G.P. Gassmann, D.P. Gilbert und T.-Y. Luh, J.Org.Chem. 42 (1977) 1340. Die anderen Verbindungen der allgemeinen Formel VII sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die Diazotierung von Verbindungen der allgemeinen Formel VIII führt man vorzugsweise unter neutralen oder sauren Bedingungen, in Lösung oder als Suspension, in einem polaren Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Eisessig, Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure bei Temperaturen zwischen - 5 °C und 10 °C durch. Zur Diazotierung kommen vorwiegend anorganische Salze oder organische Ester der salpetrigen Säure in Frage, wie Natrium- oder Kaliumnitrit oder Amylnitrit. Die so erhaltene Lösung des Diazoniumsalzes tropft man zu einer wässrigen Lösung, die Kupfer(I)-cyanid und ein Cyanidsalz wie Natrium- oder Kaliumcyanid sowie eine Base wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat enthält. Die Lösung wird während des Zutropfens auf einer Temperatur von 20 bis 100 °C, vorzugsweise 50 bis 100 °C, gehalten.

Nitrile der allgemeinen Formel VII, in der A ein Wasserstoffatom bedeutet (= allgemeine Formel VIIa) lassen sich zu Nitrielen der allgemeinen Formel VII, in der A eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Cycloalkylgruppe bedeutet (= allgemeine Formel VIIb, in der R' die gleiche Bedeutung wie R mit Ausnahme des Wasserstoffatoms hat) alkylieren.



(VIIa)



(VIIb)

Diese Alkylierungen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Methylethylketon, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und $+100^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei $0-80^{\circ}\text{C}$ in Gegenwart einer Base wie Alkylhalogeniden, Alkenylhalogeniden, Alkinyhalogeniden, Cycloalkylhalogeniden oder den entsprechenden -sulfaten durchgeführt. Zur Beschleunigung der Reaktion können katalytische Mengen eines Kronenethers zugegeben werden.

Die Nitrile der allgemeinen Formel VII werden nun zu den Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV verseift. Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Trichloressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser oder in Mischungen wie Wasser/Ethanol oder Wasser/Methanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C , bevorzugt beim Siedepunkt des Gemisches, durchgeführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umgewandelt werden. Dies trifft zu für

- a) die Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 eine Gruppe der allgemeinen Formel II bedeutet, wobei einer oder mehrere der Substituenten R_4 , R_5 oder R_6 eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe bedeuten, zu den entsprechenden Alkoxy- oder Alkylthioverbindungen.

Diese Reaktionen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und $+100^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei Raumtemperatur in Gegenwart einer Base wie Kaliumhydroxid und eines Alkylierungsmittels wie Alkylhalogeniden oder Alkylsulfaten durchgeführt

- b) die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R_4 eine Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe darstellt, durch nachträgliche Oxidation einer Verbindung, in der R_4 eine Alkylmercaptogruppe ist. Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Eisessig, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen - 80 °C und 100 °C durchgeführt.

Zur Herstellung einer Alkylsulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20 °C oder in Aceton bei 0 bis 60 °C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50 °C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid oder Chloroform bei - 20 °C bis 60 °C, mit Natriummetaperjodat in wässrigem Methanol oder Ethanol bei - 15 °C bis 25 °C, mit Brom in Eisessig oder wässriger Essigsäure, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butyl-hypochlorit in Methanol bei - 80 °C bis - 30 °C, mit Jodbenzodichlorid in wässrigem Pyridin bei 0 bis 50 °C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20 °C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20 °C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei - 70 °C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlorkomplex wird zweckmäßigerweise mit wässrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Alkylsulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100 °C oder in Aceton bei 0 bis 60 °C; mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60 °C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20 °C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20 °C.

- c) Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R_4 eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino- oder Trifluormethansulfonylamino-Gruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung, in der R_4 eine Hydroxygruppe ist mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel IX



in der R_8 eine Alkylgruppe oder die Trifluormethylgruppe darstellt, in Gegenwart eines wasserentziehenden und/oder die Säure oder das Amin aktivierenden Mittels oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Benzol, gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid oder

Phosphorpentachlorid, vorzugsweise jedoch mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel VII, z. B. mit deren Anhydrid oder Halogenid, wie Methansulfonsäurechlorid oder Ethansulfonsäurechlorid, bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50 °C, durchgeführt.

- d) Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R_4 eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung in der R_4 eine Carboxylgruppe darstellt, oder einem reaktionsfähigen Derivat hiervon, wie z. B. Ester oder Säurechlorid mit einem Amin der allgemeinen Formel X



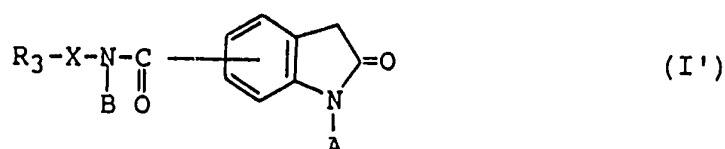
(X)

in der R_9 und R_{10} , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen darstellen, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat hiervon, falls R_4 die Carboxylgruppe darstellt. Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Ethanol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, oder eines die Aminogruppe aktivierenden Mittels, z.B. Phosphortrichlorid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin

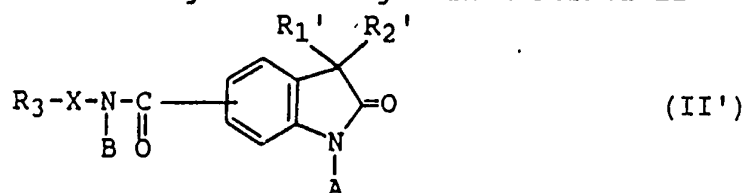
oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen - 25 und 250 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen - 10 °C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt, desweiteren kann während der Umsetzung entstehendes Wasser durch azeotrope Destillation, z.B. durch Erhitzen mit Toluol am Wasserabscheider, oder durch Zugabe eines Trockenmittels wie Magnesiumsulfat oder Molekularsieb abgetrennt werden.

Besonders vorteilhaft wird jedoch die Umsetzung mit einem entsprechenden Halogenid, z. B. dem Carbonsäure- oder Sulfonsäurechlorid, und einem entsprechenden Amin, wobei dieses gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C durchgeführt.

- e) Die Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'



in der A, B, R₃ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, zu Verbindungen der allgemeinen Formel II'



in der A, B, R₃ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und R₁' und R₂' Alkyl-, Alkenyl- oder Cycloalkylgruppen bedeuten, oder zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen spirocyclischen Alkyling bedeuten.

Diese Reaktionen werden vorzugsweise so durchgeführt, daß man die freien NH-Positionen in der allgemeinen Formel I' schützt, vorzugsweise durch eine Acetylgruppe, und dann in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen - 30 °C und + 100 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur in Gegenwart einer Base wie Kaliumhydroxid und eines Alkylierungsmittels der allgemeinen Formel XI



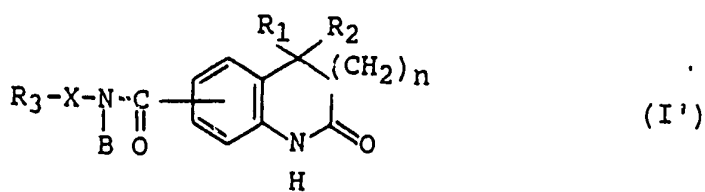
oder der allgemeinen Formel XII



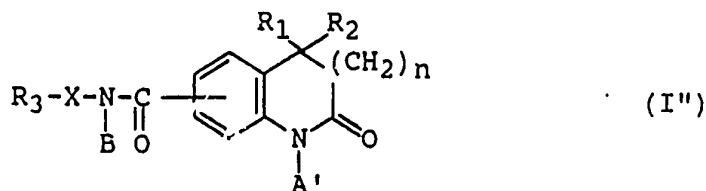
in der R_1' und R_2' die oben angegebenen Bedeutungen haben, alkyliert. Vorzugsweise wird die Alkylierung in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators wie N-Benzyltriethylammoniumbromid durchgeführt. Anschließend werden die Acetyl-Schutzgruppen entfernt. Das geschieht bereits bei der Aufarbeitung nach der Alkylierung, die Entacetylierung kann jedoch vervollständigt werden durch kurzzeitiges Erhitzen in einer wässrigen Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure.

- f) Die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 die Alkoxycarbonylgruppe bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 die Hydrazinocarbonylgruppe bedeutet. Dazu setzt man in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Methanol oder Eisessig mit einem geringen Überschuß an Hydrazinhydrat bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels um.

- g) Die Oxidation von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₃ einen Fünf- oder Sechsring mit einem oder mehreren Stickstoffatomen bedeutet, zu den entsprechenden N-Oxiden. Die Oxidation erfolgt vorzugsweise mit einem oder mehreren Äquivalenten eines Oxidationsmittels wie Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 20 bis 100 °C oder in Aceton bei 0 bis 60 °C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Methylenechlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 60 °C.
- h) Die Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'



in der B, R₁, R₂, R₃ und X die oben genannten Bedeutungen haben, mit Alkylierungsmitteln A'-Hal, wobei A' die gleichen Bedeutungen wie A mit Ausnahme von Wasserstoff hat, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I'',



in der A', B, R₁, R₂, R₃, X und n die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Diese Alkylierungen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Methyläthylketon,

Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und 100°C , vorzugsweise bei 0°C - 80°C in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat, und einem geringen Unterschub des Alkylierungsmittels durchgeführt.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragées ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nicht toxische Salze) und hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 10 bis 1500 mg pro Tag bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2- bis 3mal pro Tag 1 bis 2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 5 bis 500 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch einmal pro Tag 1 bis 2 Tabletten mit 20 bis 700 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1- bis 8mal pro Tag bzw. durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei Mengen von 10 bis 1.000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Als Carbonsäuren der allgemeinen Formel IV kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen in Frage:

2,3-Dihydro-3,3-diethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure

2,3-Dihydro-3,3-dibutyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure

2,3-Dihydro-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure

2,3-Dihydro-3-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure

2,3-Dihydro-3-propyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure

2,3-Dihydro-3-(1-methyl-ethyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure

2,3-Dihydro-3-ethoxycarbonyl-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure

2,3-Dihydro-3-hydrazinocarbonyl-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure

2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclohexan-indol]-6'-carbonsäure

1,2,3,4-Tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-6-chinolincarbonsäure

- 2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[cyclopentan-1,3'-indol]-5'-carbonsäure

Als Nitrile der allgemeinen Formel VII kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen in Frage:

2,3-Dihydro-3,3-diethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril

2,3-Dihydro-3,3-dibutyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril

2,3-Dihydro-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril

2,3-Dihydro-3-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril

2,3-Dihydro-3-propyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril

2,3-Dihydro-3-(1-methyl-ethyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril

2,3-Dihydro-3-ethoxycarbonyl-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril

2,3-Dihydro-3-hydrazinocarbonyl-3-methyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril

2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclopropan-indol]-6'-carbonitril

2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclopentan-indol]-6'-carbonitril

2',3'-Dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclohexan-indol]-6'-carbonitril

Als Verbindungen der allgemeinen Formel I kommen außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden Verbindungen in Frage:

1. N-(4-Diethylaminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
2. N-(4-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
3. N-(4-Ethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
4. N-(4-Isopropylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
5. N-(4-(1-Methyl-propyl)phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
6. N-(4-Bromphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
7. N-(3-Hydroxyphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
8. N-(3-Ethoxyphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
9. N-(3-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
10. N-(3-Methylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
11. N-(3-Ethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

12. N-(3-Hydroxymethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
13. N-(3-Fluorphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
14. N-(3-Bromphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
15. N-(2-Aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
16. N-(2-Acetamidophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
17. N-(2-Hydroxyphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
18. N-(2-Ethoxyphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
19. N-(2-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
20. N-(2-Methoxycarbonylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
21. N-(2-Ethoxycarbonylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
22. N-(2-Trifluormethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
23. N-(2-Ethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

24. N-(2-Hydroxymethylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
25. N-(2-(1-Methyl-propyl)phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
26. N-(2-Fluorphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
27. N-(2-Bromphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
28. N-(2-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
29. N-(4-(3-Pyridinyloxy)phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
30. N-(2-Amino-4-chlorphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
31. N-(2-Amino-4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
32. N-(2-Amino-6-methylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
33. N-(2-Amino-5-chlorphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
34. N-(2-Methyl-5-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
35. N-(2-Methyl-3-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

36. N-(2-Methoxy-5-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
37. N-(2-Amino-4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
38. N-(2-Methyl-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
39. N-(2-Methoxy-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
40. N-(2-Chlor-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
41. N-(2-Brom-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
42. N-(2,4-Diaminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
43. N-(2,6-Dichlor-4-aminophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
44. N-(2-Hydroxy-5-chlorophenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
45. N-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
46. N-(2-Thenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
47. N-(2-Thiazolyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

48. N-(5-Methyl-3-isoxazolyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
49. N-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
50. N-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
51. N-(N-Oxy-4-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
52. N-(2-Pyrazinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
53. N-(2-Pyrimidinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
54. N-(1,2,4-Triazin-3-yl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
55. N-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
56. N-(6-Propyloxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
57. N-(6-Isopropyloxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
58. N-(6-Allyloxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
59. N-(6-(4-Pyridinyloxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

60. N-(6-Phenyloxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
61. N-(6-(4-Methoxyphenyloxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
62. N-(6-(3-Trifluormethylphenyloxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
63. N-(6-(4-Cyanophenyloxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
64. N-(6-(2-Methoxyphenyloxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
65. N-(6-(3-Methoxyphenyloxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
66. N-(6-(4-Methylphenyloxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
67. N-(6-(4-Ethoxycarbonylphenyloxy)-3-pyridinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
68. N-(2-Benzimidazolyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
69. N-(2-Benzthiazolyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
70. N-(2-Methyl-4-chinolinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
71. N-(5-Methyl-7-hydroxy-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

72. N-(1,4-Dihydroxy-5-phthalazinyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
73. N-Phenyl-2',3'-dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclopropan-indol]-6'-carboxamid
74. N-Phenyl-2',3'-dihydro-2'-oxo-(1'H)-spiro[1,3'-cyclohexan-indol]-6'-carboxamid
75. 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-benzyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
76. 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-ethyl-N-(4-fluorophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
77. N-(4-Biphenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid, Fp. 288-291 °C.
78. N-(4-Methylsulfonylamino-phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid
79. N-(4-Phenylsulfonylamino-phenyl)-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

- a) 25 g (0,142 Mol) 6-Amino-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-(2H)-indolin-2-on in 250 ml 2N HCl wurden unter Eiskühlung innerhalb von 15 Minuten mit einer Lösung aus 10,3 g (0,15 Mol) NaNO_2 in 20 ml Wasser versetzt und nach der Zugabe 15 Minuten gerührt. Nach Versetzen mit 2,13 g (0,036 Mol) Harnstoff wurde die klare Lösung nach weiteren 10 Minuten Rühren zu einer auf 50 °C erwärmten Lösung aus 24,4 g (0,5 Mol) NaCN, 15,2 g (0,17 Mol) CuCN und 22,6 g (0,21 Mol) Na_2CO_3 in 820 ml Wasser getropft und 5 Minuten auf 90 °C erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach Trocknung aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 15 g (57 %) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril als farblose Kristalle mit dem Fp. 243 bis 246 °C.

- b) 12,2 g 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-1H-indol-6-carbonitril wurden in 150 ml 20 % KOH 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, abgekühlt, mit conc. Salzsäure neutralisiert, das Kristallisat abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 13,1 g (98 %) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure mit dem Fp. 295 bis 300 °C (Zers.).
- c) 8 g 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure und 1 Tropfen Dimethylformamid erhitzte man in 50 ml Thionylchlorid 1 Stunde unter Rückfluß zum Sieden, wobei die Substanz in Lösung geht. Man entfernte das Thionylchlorid i. Vak., suspendierte den Rückstand in Dichlor-

methan und tropfte ihn zu einer Lösung von 1,6 ml Anilin und 2,7 ml Triethylamin in 30 ml Dichlormethan bei 15 °C Innentemperatur. Man rührte noch 15 Minuten bei Raumtemperatur, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., digerierte der Rückstand mit Wasser, saugte ab und kristallisierte aus Essigester um. Man erhielt 2,8 g (56 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 205 bis 206 °C.

Analog dem Beispiel 1 erhielt man durch Umsetzung mit den angegebenen Aminen anstelle des Anilins die folgenden Verbindungen:

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
2	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-indol-6-carboxamid aus 3-Tri-fluormethylanilin	34 % 182-186°C	Essig- ester
3	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-pyridinyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Pyridinamin	53 % 336-341°C	Methanol
4	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-[6-(3-pyridinyloxy)-3-pyridinyl]-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-(3-Pyridinyloxy)-5-pyridinamin	48 % 198-200°C	Essig- ester
5	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-[4-(4,5-dihydro-4-methyl-6-oxo-(1H)-3-pyridazinyl)-phenyl]-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-(4,5-Dihydro-4-methyl-6-oxo-(1H)-3-pyridazinyl)-anilin	78 % 273-278°C	Isopropanol
6	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-nitrophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Nitroanilin	62 % 268-271°C	Ethanol
7	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-dimethylaminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid x 0.5 H ₂ O aus 4-Dimethylaminoanilin	60 % 333-335°C	DMF/Wasser

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
8	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-hydroxy-2-methyl-phenyl)-2-oxo(1H)-indol-6-carboxamid x H ₂ O aus 4-Hydroxy-2-methylanilin	17 % 110-130°C	Essigester
9	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-(2-pyridinyl)ethyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-(2-Pyridinyl)ethanamin	70 % 185-187°C	Essigester
10	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-(1,2,4-triazolo[4,3-a]-pyridinyl))-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid x 0.5 H ₂ O aus 1,2,4-Triazolo[4,3-a]-pyridin-3-amin	42 % 310-312°C	Methanol
11	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-methylphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Methylanilin	48 % 245-247°C	Ethanol
12	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Fluoranilin	64 % 235-236°C	Ethanol
13	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-cyanophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Cyanoanilin	44 % 264-266°C	Essigester
14	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus Methoxyanilin	68 % 211-213°C	Essigester
15	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-chlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-Chloranilin	46 % 233-235°C	Essigester
16	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-methylphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Methylanilin	45 % 219-221°C	Essigester
17	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-hydroxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Hydroxyanilin	58 % 218-221°C	Essigester

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
18	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Methoxyanilin	62 % 241-242°C	Ethanol/Wasser
19	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-ethoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Ethoxyanilin		
20	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-allyloxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus Allyloxyanilin		
21	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3,4-Methylenedioxyanilin	34 % 266-271°C	Ethanol
22	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3,4-ethylendioxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3,4-Ethylendioxyanilin	25 % 275-278°C	Ethanol
23	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthyl))-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl)amin		
24	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(5-(1H)-tetrazolyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 5-(1H)-Tetrazolylamin		
25	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-(1H)-(1,2,4-triazolyl))-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-(1H)-(1,2,4-Triazolyl)amin		
26	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-hydroxy-4-methylphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Hydroxy-4-methylanilin		

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
27	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-cyanophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-Cyanoanilin	67 % 304-307°C	Ethanol/ Eisessig
28	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-ethoxycarbonylmethyloxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-(Ethoxycarbonylmethyloxy)anilin	44 % 204-206°C	Essigester

Beispiel 29

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-aminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

2.6 g (8 mmol) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-nitrophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid (aus Beispiel 6) in 50 ml Methanol hydrierte man in Gegenwart von 0.3 g 10 % Pd auf Kohle bei Normaldruck und Raumtemperatur. Nach 2 h saugte man ab, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan/-mit Ammoniak ges. Methanol = 95:5). Man entfernte das Lösungsmittel im Vak., digerierte den Rückstand mit Essigester, saugte ab und trocknete den Rückstand bei 100°C i. Vakuum. Man erhielt 1.40 g (61 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 216-218°C, der pro Mol noch 0.5 Mol Wasser anhaftete.

Beispiel 30**2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid**

2.3 g (10 mmol) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonsäure, 1 Tropfen DMF und 15 ml Thionylchlorid erhitzte man 30 min unter Rückfluß zum Sieden. Man entfernte das Thionylchlorid i. Vakuum. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt. Man tropfte das in 20 ml Dichlormethan gelöste Rohprodukt zu einer Lösung von 2.5 g (20 mmol) p-

Anisidin in 50 ml Dichlormethan unter Eiskühlung. Nach 15 min gab man 50 ml Wasser zu, trennte die organische Phase ab und entfernte das Lösungsmittel i. Vakuum. Den Rückstand reinigte man säulenchromatographisch (400 ml Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol = 20:1). Reine Fraktionen dampfte man i. Vak. ein, digerierte den Rückstand mit Ether, saugte ab und trocknete i. Vak. bei 100°C. Man erhielt 1.9 g (61 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 169-171°C.

Analog dem Beispiel 30 stellte man durch Umsetzung der 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo(1H)-indol-5-carbonsäure mit den angegebenen Anilinen die folgenden Beispiolverbindungen her:

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
31	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-cyanophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus 4-Cyanoanilin		
32	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus 4-Trifluormethylanilin		
33	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus 4-(Ethoxycarbonylmethoxy)anilin	50 % 127-129°C	Essigester

Beispiel 34

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

a) 3.1 ml (0.038 mol) Ethyliodid tropfte man bei Raumtemperatur zu 5.9 g (0.032 mol) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo(1H)-indol-6-carbonitril (aus Beispiel 1a) und 5.3 g (0.038 mol) K_2CO_3 in 50 ml Dimethylformamid. Man rührte noch 2 h bei 40°C, goß in 220 ml Wasser und saugte den Niederschlag ab: 6.7 g (100 %) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonitril mit dem Fp. 81-83°C.

b) Nach der Vorschrift von Beispiel 1b erhielt man daraus 7.3 g (98 %) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure mit dem Fp. 228-231°C.

c) Nach der Vorschrift von Beispiel 1c erhielt man aus 3.8 g (0.015 mol) dieser Substanz 3.6 g (78 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 227-230°C.

Beispiel 35

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

Durch Umsetzung der in Beispiel 34 b hergestellten 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carbonsäure mit 4-Fluoranilin analog dem Beispiel 1 c erhielt man 58 % der Titelverbindung mit dem Fp. 179-181°C nach Umkristallisation aus Essigester.

Beispiel 36

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-(4-cyanophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

Analog dem Beispiel 35 erhielt man durch Umsetzung mit 4-Cyanoanilin 63 % der Titelverbindung mit dem Fp. 211-213°C nach Umkristallisation aus Essigester.

Beispiel 37

2,3-Dihydro-1,3,3-trimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

2.8 g 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid (10 mmol), 2.8 g (20 mmol) Methyljodid und 2.5 g K₂CO₃ (20 mmol) rührte man in 50 ml Dimethylformamid 3 h auf

70°C. Nach dem Abkühlen versetzte man mit Wasser, dekantierte und versetzte wieder mit Wasser. Den Rückstand reinigte man säulenchromatographisch (RP-18; Methanol:Wasser:NH₄OH = 80:20:1). Reine Fraktionen wurden bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft, anschließend abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 2.3 g der Titelverbindung (78 %) mit dem Fp. 184-186°C.

Beispiel 38

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-propyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid erhielt man in 65 % Ausbeute analog dem Beispiel 37 durch Umsetzung mit Propyljodid. Fp. 160-162°C.

Beispiel 39

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-allyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid erhielt man in 63 % Ausbeute analog dem Beispiel 37 durch Umsetzung mit Allylbromid. Fp. 186-188°C.

Beispiel 40

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-(2-methylpropyl)-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid erhielt man in 53 % Ausbeute analog dem Beispiel 37 durch Umsetzung mit Isobutyliodid, Fp. 143-144°C.

Beispiel 41

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-ethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid erhielt man in 48 % Ausbeute analog dem Beispiel 1c durch Umsetzung mit N-Ethylanilin, Fp. 221-223°C.

Beispiel 42

4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-phenyl-2-oxo-7-chinolin-carboxamid

a) Nach der Vorschrift aus Beispiel 1 a erhielt man aus 3,4-Dihydro-(1H)-chinolin-2-on 4.0 g (63 %) 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolin-carbonitril mit dem Fp. 207-209°C.

b) Nach der Vorschrift aus Beispiel 1 b erhielt man daraus quantitativ 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolin-carbonsäure mit dem Fp. 314-316°C.

c) 2.7 g (12.3 mmol) 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonsäure gab man zu einer Lösung von 3.8 g (18.5 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 1.1 ml (12.3 mmol) Anilin in 80 ml Dichlormethan. Man rührte 4 h bei Raumtemperatur, saugte den Niederschlag ab und kristallisierte aus Ethanol um. Man erhielt 1.2 g der Titelverbindung mit dem Fp. 249-251°C.

Analog dem Beispiel 42 stellte man durch Umsetzung der 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-7-chinolincarbonsäure und den angegebenen Anilinen die folgenden Beispielverbindungen her:

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
43	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(3-trifluormethylphenyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus 3-Trifluormethylanilin	18 % 275-277°C	Ethanol
44	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(4-cyanophenyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus 4-Cyanoanilin	10 % 298-301°C	Ethanol
45	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus 4-Methoxyanilin	43 % 257-259°C	Ethanol
46	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(4-pyridinyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus 4-Pyridinamin	20 % 306-309°C	Ethanol
47	4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-ethyl-N-phenyl-2-oxo-7-chinolincarboxamid aus N-Ethylanilin	11 % 239-241°C	Ethanol

Beispiel 48

2',3'-Dihydro-N-(3-methoxyphenyl)-2'-oxo-spiro[cyclopentan-1,3'-(1'H)-indol]-6'-carboxamid

- a) Analog dem Beispiel 1a erhielt man aus 6'-Amino-1',3'-dihydro-spiro[cyclopentan-1,3'-(2H)-indol]-2'-on in 30 % Ausbeute 2',3'-Dihydro-2'-oxo-spiro[cyclopentan-1,3'-(1'H)-indol]-6'-carbonitril mit dem Fp. 178-182°C als orangefarbene Kristalle.
- b) Daraus erhielt man analog dem Beispiel 1b in 88 % Ausbeute 2',3'-Dihydro-2'-oxo-spiro[cyclopentan-1,3'-(1'H)-indol]-6'-carbonsäure mit dem Fp. 272-276°C als orangefarbene Kristalle.
- c) Analog dem Beispiel 1c erhielt man daraus mit 3-Methoxyanilin die Titelverbindung in 34 % Ausbeute mit dem Fp. 227°C.

Beispiel 49

4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo-7-chinolincarboxamid

mit dem Fp. 281-284°C erhielt man in 30 % Ausbeute analog dem Beispiel 42 durch Umsetzung mit 4-Fluoranilin.

Beispiel 50

1-Benzyl-2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

mit dem Fp. 84-88°C erhielt man in 58 % Ausbeute analog dem Beispiel 37 durch Umsetzung mit Benzylbromid.

Analog dem Beispiel 1 erhielt man durch Umsetzung mit den angegebenen Aminen anstelle des Anilins die folgenden Verbindungen:

	Bezeichnung	Ausb. Fp.	Lsg.mittel
51	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-pyridinyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Pyridinamin	18 % 267-269°C	Ethanol
52	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-pyridinyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-Pyridinamin	45 % 227-229°C	Ethanol
53	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-chlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Chloranilin	48 % 235-236°C	Ethanol
54	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2-Methoxyanilin	30 % 221-223°C	Essigester
55	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-(3-ethoxycarbonyl-propyl-oxy)-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-(3-Ethoxycarbonyl-propyl-oxy)-anilin	33 % 165-166°C	Ethanol
56	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-chlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 4-Chloranilin	66 % 249-250°C	Ethanol/ Wasser
57	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-nitrophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3-Nitroanilin	68 % 301-303°C	Ethanol/ Eisessig
58	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(2,6-dichlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 2,6-Dichloranilin	29 % 212-213°C	Ethanol/ Wasser
59	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3,5-dichlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3,5-Dichloranilin	60 % 261-265°C	Ethanol/ Wasser

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
60	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(8-chinoliny1)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 8-Chinolinamin	59 % 269-272°C	Ethanol
61	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3,4-dichlorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid aus 3,4-Dichloranilin	49 % 302-304°C	Isopropanol

Analog dem Beispiel 30 stellte man durch Umsetzung der 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-oxo-(1H)-indol-5-carbonsäure mit den angegebenen Anilinen die folgenden Beispielverbindungen her:

	Bezeichnung	Ausbeute Fp.	umkrist. aus
62	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus Anilin	62 % 283-285°C	Essigester
63	2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-fluorphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-5-carboxamid aus 4-Fluoranilin	58 % 276-278°C	Ethanol

Beispiel 64

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-1-ethyl-N-(4-pyridinyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

Analog dem Beispiel 35 erhielt man durch Umsetzung mit 4-Pyridinamin 60 % der Titelverbindung mit dem Fp. 209-211°C nach Umkristallisation aus Ethanol/Wasser.

Beispiel 65

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-aminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

Analog dem Beispiel 29 erhielt man durch Hydrierung der Beispielverbindung 57 die Titelverbindung in 95 % Ausbeute mit dem Fp. 244-245°C nach Umkristallisation aus Methanol.

Beispiel 66

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-acetaminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

0.83 g (2.4 mmol) 2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-aminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid (aus Beispiel 29) rührte war in 5 ml 2N Essigsäure und 5 ml (53.4 mmol) Acetanhydrid 3 h bei 40°C. Man entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Silicagel; Isohexan: Essigester: Methanol = 5 : 4 : 0.5) und erhielt 0.6 g (63 %) der Titelverbindung mit dem Fp. 294-295°C.

Beispiel 67

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-acetaminophenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

erhielt man in 73 % Ausbeute analog Beispiel 66 aus der in Beispiel 65 hergestellten Verbindung Fp. 311-313°C.

Beispiel 68

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-(4-butylphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

mit dem Fp. 208-210°C erhielt man analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 4-Butylanilin.

Beispiel 69

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-(4-tert.butylphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

mit dem Fp. 260-263°C erhielt man in 78 % Ausbeute analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 4-tert.Butylanilin.

Beispiel 70

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-(4-octylphenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

mit dem Fp. 178-180°C erhielt man in 47 % Ausbeute analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 4-n-Octylanilin.

Beispiel 71

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

mit dem Fp. 258-260°C erhielt man in 50 % Ausbeute analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 4-Aminobenzosäuremethylester.

Beispiel 72

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-N-(3-ethoxycarbonylpropyloxy-phenyl)-2-oxo-(1H)-indol-6-carboxamid

mit dem Fp. 96 - 98°C erhielt man in 48 % Ausbeute analog dem Beispiel 1 durch Umsetzung mit 3-(3-Aminophenyloxy)butansäure-ethylester.

Beispiel 73

2',3'-Dihydro-N-phenyl-2'-oxo-spiro[cyclopentan-1,3'-(1'H)-indol]-6'-carboxamid

mit dem Fp. 249°C erhielt man in 40 % Ausbeute analog dem Beispiel 48 durch Umsetzung mit Anilin.

Versuchsprotokoll

Bestimmung der Erythrozytenaggregation als Parameter für die Hämorheologie

Die Bestimmung der Erythrozytenaggregation erfolgte mit dem Mini-Erythrozyten-Aggregometer (Kiesewetter, H. et al. Das Mini-Erythrozyten-Aggregometer: Ein neues Gerät zur schnellen Quantifizierung des Ausmaßes der Erythrozyten-Aggregation. Biomed. Technik 27 (1982) Heft 9, S. 209-213). Als Mass gibt dieses Gerät einen dimensionslosen Index an, der mit steigender Aggregationstendenz zunimmt.

Die Untersuchungen wurden mit Humanblut gesunder Spender durchgeführt. Das auf einen Hämatokrit von 45 % eingestellte Blut wurde mit der Kontrollösung oder den Substanzlösungen inkubiert, und anschließend wurde die Erythrozyten-Aggregation gemessen. Jede Substanz wurde bei einer Konzentration von $10^{-5}M$ untersucht. Pro Substanz wurden zwei Versuche mit dem Blut verschiedener Spender durchgeführt. Es wurde die Differenz der Aggregationsindices zwischen dem Ausgangswert der Kontrollösung und den Werten mit der Substanzlösung errechnet. Diese Werte sind in der folgenden Tabelle aufgelistet. Je kleiner der angegebene Wert ist, um so effektiver sind die Verbindungen.

Venoruton^R, ein Gemisch aus verschiedenen O-(beta-Hydroxyethyl)rutosiden, bewirkt bei einer vergleichbaren Konzentration von $1.7 \times 10^{-5}M$ eine Änderung des Aggregationsindex lediglich um - 0,4 Einheiten. Selbst bei einer Konzentration von

$1.7 \times 10^{-3} \text{ M}$ beträgt die Änderung des Aggregationsindex nur $-3,9 \pm 0,9$. Venoruton^R soll die Tendenz der Erythrozyten-Aggregation hemmen. Im Vergleich zu Venoruton^R hemmen die genannten Substanzen die Erythrozyten-Aggregation deutlich stärker.

Tabelle: Hemmung der Erythrozyten-Aggregation (ΔE)

Verbindung aus Beispiel	ΔE
1	- 14
2	- 12
3	- 11
4	- 10
8	- 11
12	- 9
14	- 9