

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 163662 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

- (21) Patentansøgning nr.: 1214/85
(22) Indleveringsdag: 18 mar 1985
(41) Alm. tilgængelig: 20 sep 1985
(44) Fremlagt: 23 mar 1992
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 19 mar 1984 US 590667 21 dec 1984 US 684889
(71) Ansøger: *PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York; New York, US
(72) Opfinder: Thomas Charles *Crawford; US

(51) Int.Cl.5 C 07 D 209/34
C 07 D 491/056
//(C 07 D 491/056,
C 07 D 209:00,
C 07 D 317:00)

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) N-chlorsulfonyl-2-oxindol-1-carboxamid-forbindelser

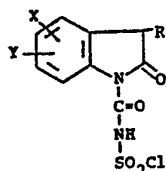
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3634453, 3749731
Andre publikationer: Angew. Chem. Internat. Edit,
vol 7 (1968) side 172-82.
Chem. Rev., vol 76 (1976), s. 389-408.
Aldrichimica Acta, vol 10 (1977), s. 23-29.

(57) Sammendrag

1214-85

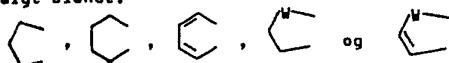
N-chlorsulfonyl-2-oxindol-1-carboxamid-forbindelser
med formlen



(II)

hvor W er O eller S, og R er hydrogen eller $-CO-R^1$,
hvor R^1 kan være en lang række substituenters fremstil-
les ud fra 2-oxindoler ved reaktion med chlorsulfonyl-
isocyanat til dannelse af (II) som kan viderehydrolyseres
til 2-oxindol-1-carboxamid-forbindelser, der er mellem-
produkter ved fremstillingen af analgetiske og anti-
inflammatoriske midler, som kan anvendes i lægemidler
til pattedyr herunder mennesker til såvel akut som lang-
tids behandling.

hvor X er H, F, Cl, Br, alkyl eller en af en lang
række substituenters, Y er H, F, Cl, Br, alkyl, cyclo-
alkyl, alkoxy, alkylthio eller CF_3 , eller X og Y kan
være en methylenedioxy- eller ethylenedioxygruppe eller
en divalent gruppe bundet til nabostillede C-atomer og
valgt blandt:



Denne opfindelse angår N-chlorsulfonyl-2-oxindol-1-carboxamid-forbindelser, der er nyttige som mellemprodukter ved en hidtil ukendt fremgangsmåde til fremstilling af 2-oxindol-1-carboxamid-forbindelser, der igen er nyttige som mellemprodukter ved fremstilling af hidtil ukendte analgetiske og antiinflammatoriske 3-acyl-2-oxindol-1-carboxamid-forbindelser beskrevet i den samtidigt indleverede DK patentansøgning nr. 1213/85.

Den hidtil ukendte fremgangsmåde består i, at man omsætter en 2-oxindol-forbindelse med chlorsulfonylisocyanat til dannelse af en hidtil ukendt N-chlorsulfonyl-2-oxindol-1-carboxamid-forbindelse, som derpå hydrolyseres til et 2-oxindol-1-carboxamid.

De hidtil ukendte N-chlorsulfonyl-2-oxindol-1-carboxamid-forbindelser ifølge opfindelsen har den i krav 1 angivne almene formel II.

Reaktionerne imellem chlorsulfonylisocyanat og forskellige nucleofile forbindelser, herunder inkluderet aminer, til dannelse af N-chlorsulfonylamido-(ClSO₂NHCO)-derivater deraf og den påfølgende hydrolyse af disse derivater til dannelse af amider er beskrevet af Graf., Angew. Chem. Internat. Edit., 7, 175 (1968); Rasmussen et al., Chem. Rev. 389-390 (1979); og Szabo, Aldrichimica Acta 10, 23 (1977).

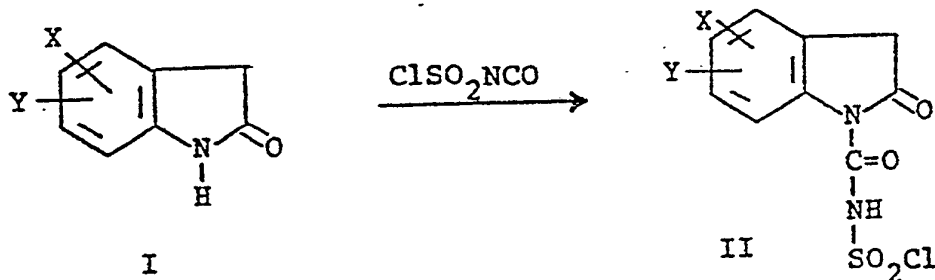
En fremgangsmåde til fremstilling af 2-oxindol-1-carboxamid-forbindelser ved cyclisering af den passende (2-ureidophenyl)eddikesyre ved hjælp af f.eks. trifluoreddikesyreanhydrid/trifluoreddikesyre er omtalt i den ovennævnte samtidigt indleverede danske patentansøgning nr. 1213/85 (Saul B. Kadin).

Ved fremgangsmåden via N-chlorsulfonyl-2-oxindol-1-carboxamid-forbindelserne ifølge opfindelsen fremstilles 2-

oxindol-1-carboxamid-forbindelser med den i det følgende viste almene formel III i højt udbytte og med høj renhed ud fra udgangsmaterialer, som er let tilgængelige.

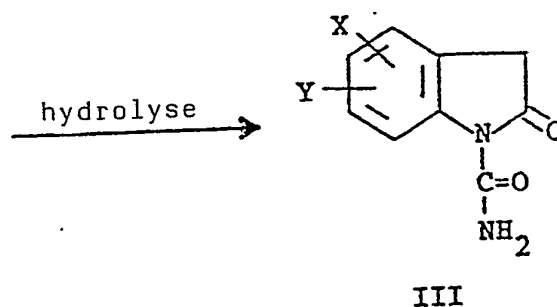
- 5 Der er således angivet en bekvem fremgangsmåde til fremstilling af 2-oxindol-1-carboxamid-forbindelser ved om-
- sætning mellem en 2-oxindol-forbindelse og chlorsulfonyl-
- isocyanat til dannelse af de tilsvarende, hidtil ukendte
- 10 mellemprodukter N-chlorsulfonyl-2-oxindol-1-carboxamid-
- forbindelser, som derpå hydrolyseres til 2-oxindol-1-car-
- boxamid-forbindelser. Denne fremgangsmåde, de omtalte
- mellemprodukter ifølge opfindelsen og de forbindelser, de
- omdannes til, er vist i nedenstående reaktionsskema:

15



20

25

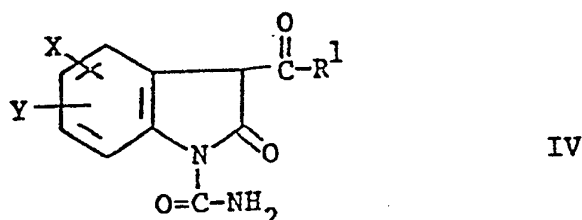


30

hvor X er hydrogen, fluor, chlor, brom, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluormethyl, nitro, phenyl, (C₂-C₄)alkanoyl, benzoyl eller thenoyl, og Y er hydrogen, fluor, chlor, (C₁-C₄)alkyl eller (C₁-C₄)alkoxy,

35 eller X og Y tilsammen er 5,6-methyldioxy.

Forbindelserne med formelen III er som nævnt værdifulde mellemprodukter ved fremstilling af analgetiske og anti-inflammatoriske 3-acyl-2-oxindol-3-carboxamid-forbindelser med formelen:



hvor i X og Y har den ovenstående betydning, og R^1 er (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, phenyl, substitueret phenyl, phenylalkyl med 1-3 carbonatomer i alkyl delen, (substitueret phenyl)alkyl med 1-3 carbonatomer i alkyl delen, phenoxyalkyl med 1-3 carbonatomer i alkyl delen, (substitueret phenoxy)alkyl med 1-3 carbonatomer i alkyl delen, bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl eller $-(CH_2)_n-Q-R^0$,

hvor substituenterne på de nævnte substitueret phenyl, (substitueret phenyl)alkyl og (substitueret phenoxy)alkyl er valgt blandt fluor, chlor, brom, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy og trifluormethyl,

n er 0, 1 eller 2,

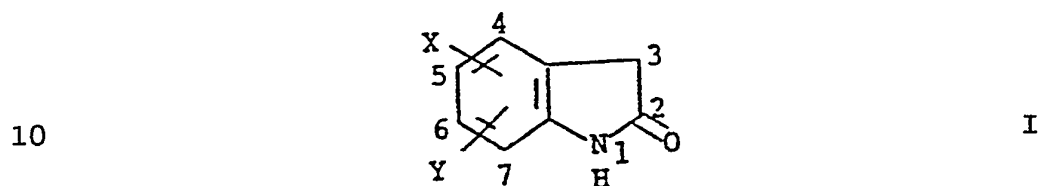
Q er en divalent gruppe afledt af en forbindelse valgt blandt furan, thiophen, pyrrol, thiazol, isothiazol, oxazol, isoxazol, 1,2,3-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, 1,2,5-thiadiazol, tetrahydrofuran, pyridin og pyrimidin,

og R^0 er hydrogen eller (C_1-C_3) alkyl.

Foretrukne forbindelser med formelen IV er sådanne, hvor i:
(i) en af X og Y er hydrogen, og den anden er 5- eller 6-chlor, -fluor eller -trifluormethyl; eller (ii) X er 5-chlor eller 5-fluor, og Y er 6-chlor eller 6-fluor.

Disse forbindelser udviser et højere niveau af analgetisk og antiinflammatorisk aktivitet end andre af de beskrevne forbindelser med formlen IV.

- 5 De omhandlede forbindelser er derivater af 2-oxindol, det bicycliske amid med formlen:



De analgetiske og antiinflammatoriske midler med formlen IV har en carboxamido-substituent, $-C(=O)-NH_2$ i 1-stillingen og en acyl-substituent, $-C(=O)-R^1$, i 3-stillingen på 2-oxindolkærnen, og benzenringen kan yderligere være substitueret med X og Y grupper. X og Y kan være visse monovalente substituenters som ovenfor defineret, eller X og Y kan, når de befinder sig ved nabostillede carbonatomer i 5,6-stillingen i benzenringen, repræsentere en methylenedioxygruppe, $-OCH_2O-$.

Forbindelserne med formlen III fremstilles ud fra de passende 2-oxindol-forbindelser med formlen I ved den tidligere viste 2-trins reaktionssekvens. De nødvendige 2-oxindol-forbindelser fremstilles ved for fagmanden velkendte metoder. Fremstillingen af forskellige 2-oxindol-forbindelser er beskrevet i følgende litteratur: "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Indoles, Part 2, ed. by Houlihan, Wiley-Interscience, N.Y. side 142-143, (1973); "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", Sec. Edition ed. by S. Coffey; Vol. IV-A, Elsevier Scientific Publishing Company, side 448-450, (1973); Walker, J. Am. Chem. Soc., 77, 3844-3850 (1955); Wright et al., J. Am. Chem. Soc., 78, 221-224 (1956); McEvoy et al., J. Org. Chem. 38, 3350 (1973); Gassman et al., J. Org. Chem., 42, 1340 (1977); Beckett et al., Tetrahedron 24, 6093 (1968);

Provita et al., Coll. Czech. Chem. Comm. 44, 2108 (1979);
og US patentskrifterne nr. 3 882 236, 4 006 161 og
4 160 032. Desuden er fremstillingen af repræsentative
substituerede 2-oxindoler angivet nedenfor.

5

Det første trin i fremgangsmåden, reaktionen mellem den
passende 2-oxindol-forbindelse og chlorsulfonylisocyanat
gennemføres i et reaktionsinert opløsningsmiddel, dvs. et
opløsningsmiddel, som ikke reagerer med sulfonylisocyana-
10 tet eller med 2-oxindol-1-chlorsulfonylamid-produktet med
formlen II. Dette opløsningsmiddel behøver ikke at medfø-
re fuldstændig opløsning af reaktanterne. Repræsentative
opløsningsmidler er dialkylethere, såsom diethylether og
diisopropylether; aromatiske carbonhydrider, såsom ben-
15 zen, xylen og toluen; chlorerede carbonhydrider såsom me-
thylenchlorid og chloroform, og acetonitril.

Reaktionen gennemføres sædvanligvis ved temperaturer i
området fra -20 °C til tilbagesvalingstemperaturen for
20 det anvendte opløsningsmiddel. I almindelighed foretrak-
kes temperaturer på fra 25 °C til 110 °C.

Man kan om ønsket anvende temperaturer ned til -70 °C.
Imidlertid undgår man i almindelighed temperaturer under
25 0 °C af praktiske grunde.

2-Oxindol-forbindelsen og chlorsulfonylisocyanat omsættes
i almindelighed i molære mængdeforhold fra ækvimolært til
30 30% overskud af chlorsulfonylisocyanat, dvs. 1:1 til
1:1,3. Større overskud af chlorsulfonylisocyanat synes
ikke at medføre nogen fordele og anvendes derfor af øko-
nomiske grunde ikke.

De således fremstillede chlorsulfonamid-derivater med
35 formelen II kan derpå om ønsket isoleres, eller de kan i
den samme reaktionsbeholder uden isolering deraf omdannes
direkte til forbindelser med formelen III. Isolering af

chlorsulfonamido-forbindelserne med formlen II opnås ved for fagmanden velkendte fremgangsmåder, f.eks. ved filtrering, ved afdampning af opløsningsmidlet eller ved ekstraktion.

5

Det andet trin i fremgangsmåden, hydrolysen af chlorsulfonamido-derivaterne med formlen II, gennemføres ved, at man behandler de isolerede eller ikke-isolerede forbindelser II med vand, vandig syre eller vandig base. Man foretrækker i almindelighed vand alene som hydrolyserende middel, selv i sådanne tilfælde hvor hydrolysetrinnet involverer et tofaset system. Hydrolysehastigheden er tilstrækkelig stor til at overvinde et hvilket som helst opløselighedsproblem for reaktionskomponenterne. Derudover er, når man ser på reaktioner i stor målestok, anvendelsen af vand alene mere økonomisk end de andre hydrolysemetoder.

Anvendelsen af en vandig uorganisk eller organisk syre som hydrolyserende middel vil somme tider løse problemet med udvikling af et tofaset reaktionssystem. Dette er ofte tilfældet, når man anvender vandig eddikesyre. Mængden af syre er ikke kritisk for hydrolysetrinnet. Den kan strække sig fra mindre end ækvimolære mængder til større end ækvimolære mængder. Koncentrationen af den anvendte syre er heller ikke kritisk. Når man anvender vandig syre til hydrolysetrinnet anvender man i almindelighed fra ca. 0,1 mol syre pr. mol forbindelse med formlen II op til 3 mol syre pr. mol forbindelse med formlen II. Med henblik på bekvem håndtering anvendes almindeligvis syrekonzentrationer på fra ca. 1 molær til ca. 6 molær. Man tyr ofte til anvendelsen af en vandig syre, når mellemproduktet med formlen II isoleres, og man ønsker en enkeltfaset hydrolyseblanding. Repræsentative syrer er saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, myresyre, citronsyre og benzoesyre.

35

Forbindelserne med formlen IV fremstilles ud fra de passende 2-oxindol-1-carboxamid-forbindelser med formlen III, hvori X og Y har den tidligere anførte betydning. Dette opnås ved at knytte substituenten $-C(=O)-R^1$ til 3-stillingen i 2-oxindol-kærnen. $-C(=O)-R^1$ -substituenten tilknyttes ved, at man omsætter forbindelsen med formlen III med et aktiveret derivat af en carboxylsyre med formlen $R^1-C(=O)-OH$. Reaktionen gennemføres ved at forbindelsen med formlen III i et inert opløsningsmiddel behandles med 1 molært ækvivalent eller et lille overskud af et aktiveret derivat af en forbindelse med formlen $R^1-C(=O)-OH$ i nærvær af 1-4 ækvivalenter af et basisk middel. Et inert opløsningsmiddel er et opløsningsmiddel, som vil opløse mindst én af reaktionskomponenterne, og som ikke på uheldig måde vil reagere med hverken reaktanterne eller produktet. I praksis anvendes imidlertid almindeligvis et polært, aprotisk opløsningsmiddel, såsom N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon eller dimethylsulfoxid. Man anvender konventionelle metoder til aktivering af syren med formlen $R^1-C(=O)-OH$. Man kan f.eks. anvende syrehalogenider, f.eks. syrechlorider, symmetriske syreanhydrider, $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^1$, blandede syreanhydrider med en hindret carboxylsyre med lav molekylvægt, $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^3$, hvori R^3 er en voluminøs lavere alkylgruppe såsom t-butyl, og blandede carboxylsyre-kulsyreanhydrider, $R^1-C(=O)-O-C(=O)-OR^4$, hvori R^4 er en alkylgruppe med lav molekylvægt. Derudover kan man anvende N-hydroxyimidestere (såsom N-hydroxysuccinimid- og N-hydroxyphthalimidestere), 4-nitrophenylestere, thiolester (såsom thiolphenylestere) og 2,4,5-trichlorphenylestere og lignende. Desuden kan man undertiden i sådanne tilfælde, hvor R^1 er en heteroarylgruppe (f.eks. furyl), anvende simple alkylestere med formlen $R^1-C(=O)-O-R^4$, hvor R^4 er en alkylgruppe med lav molekylvægt (f.eks. ethyl), som det aktiverede derivat af syren med formlen $R^1-C(=O)-OH$.

Man kan anvende et stort udvalg af basiske midler ved reaktionen mellem forbindelsen med formelen III og det aktiverede derivat af syren med formelen $R^1-C(=O)-OH$. Foretrukne basiske midler er imidlertid tertiære aminer, såsom trimethylamin, triethylamin, tributylamin, N-methylmorpholin, N-methylpiperidin og 4-(N,N-dimethylamino)pyridin.

Reaktionen mellem en forbindelse med formelen III og det aktiverede derivat af syren med formelen $R^1-C(=O)-OH$ gennemføres sædvanligvis i temperaturområdet fra -10 til 25 °C. Reaktionstider på fra 30 minutter til nogle få timer er almindelige. Ved reaktionens afslutning fortyndes reaktionsmediet sædvanligvis med vand og gøres surt, hvorpå produktet kan udvindes ved filtrering. Det kan renses ved standardfremgangsmåder, såsom ved omkrystallisation.

Den analgetiske aktivitet af forbindelserne med formelen IV er blevet påvist hos mus ved blokering af den abdominale strækning, som fremkaldes ved indgift af forbindelsen 2-phenyl-1,4-benzoquinon (PBQ). Den her anvendte metode var baseret på metoden beskrevet af Siegmund et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95: 729-731, 1957, således som den var tillæmpet til en høj produktivitet (se yderligere Milne og Twomey, Agents and Actions, 10: 31-37, 1980). De til disse undersøgelser anvendte mus var såkaldte Carworth hanmus, albinoer af stammen CF-1, som vedede 18-20 g. Alle musene fastede natten over forud for indgift af lægemidlet og afprøvningen.

Forbindelserne med formelen IV blev opløst eller bragt i suspension i et bæremedium bestående af ethanol (5 %), "Emulphor 620" (en blanding af polyoxyethylenfedtsyreester), 5 % og saltopløsning (90 %). Dette bæremedium tjente ligeledes som kontrolsubstans. Doseringen var efter en logaritmisk skala (dvs.,..... 0,32, 1,0, 3,2, 10, 32... mg/kg). Indgivningsvejen var peroral med koncentra-

tioner, som blev varieret således, at man opnåede et konstant tilsætningsrumfang på 10 ml/kg pr. mus. Man anvendte den ovenfor omtalte metode udarbejdet af Milne og Twomey til at bestemme effektiviteten og styrken. Musene blev behandlet med forbindelserne ved peroral indgift, og 1 time senere modtog de PBQ, 2 mg/kg, intraperitonealt. De enkelte mus blev derpå straks anbragt i et opvarmet såkaldt "lucit" kammer og man optegnede antallet af sammentrækninger i maveområdet i løbet af de påfølgende 5 minutter, idet man startede 5 minutter efter indgift af PBQ. Udstrækningen af analgetisk beskyttelse (% MPE) blev beregnet baseret på undertrykkelsen af de abdominale sammentrækninger i forhold til opnåede talværdier fra samtidigt forekommende forsøg på kontroldyr, som blev behandlet samme dag. Mindst fire sådanne bestemmelser ($N \geq 5$) førte til datadosis-respons til beregning af en værdi for MPE_{50} , som er en beregning af den dosis, som reducerer den abdominale sammentrækning til 50 % af niveauerne ved kontrolforsøgene.

Man har påvist den antiinflammatoriske aktivitet af forbindelserne med formlen IV på rotter ved en metode, som er baseret på standard ødemtesten for carrageenin-fremkaldte ødemer i rottens fod. (Winther et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111: 544, 1963).

Man nummererede og vejede ikke-anæstetiserede voksne albinohanrotter med en legemsvægt på 150-190 g, og man anbragte et blækmærke på højre side af knysten. Hver pote blev neddyppet i kviksølv nøjagtig til blækmærket. Kviksølvet var indeholdt i en glascylinder, som var forbundet med en tryktransducer af mærket Statham. Signalet fra transduceren blev overført gennem en reguleringsenhed til et mikrovoltameter. Man aflæste det rumfang kviksølv, som var fortrængt af den neddykkede pote. Lægemidlerne blev indgivet ved sondefodring. En time efter indgiften af lægemidler fremkaldte man ødemer ved indsprøjtning af 0,05

ml af en 1 % opløsning af carrageenin i de markerede porters fodsålsvæv. Umiddelbart derefter målte man rumfanget af den således indsprøjtede fod. Forøgelsen i fodens rumfang 3 timer efter indsprøjtningen af carrageenin er et
5 mål for den individuelle respons.

Forsøgsresultater for den nyttige antiinflammatoriske virkning af forbindelserne med formlen IV fremgår af den ovennævnte DK ansøgning nr. 1213/85.

10

Den analgetiske aktivitet af forbindelserne med formlen IV gør dem nyttige til akut indgift til pattedyr, herunder mennesker, til regulering af smerte, f.eks. smerter efter kirurgiske indgreb og smerter knyttet til trauma.

15

Den antiinflammatoriske aktivitet af disse forbindelser gør dem nyttige til kronisk indgift til pattedyr, herunder mennesker, til regulering af inflammatoriske sygdomstilstande, såsom arthritiderne, især rheumatoid arthritis.

20

Når man skal anvende en forbindelse med formlen IV for et af de ovennævnte formål, kan den indgives til et pattedyr alene eller, fortrinsvis, i kombination med farmaceutisk acceptable bærestoffer eller fortyndingsstoffer i et farmaceutisk præparat i overensstemmelse med standardfarmaceutisk praksis ved indgift peroralt eller parenteralt (herunder inkluderet intravenøst, intramuskulært, intra-peritonealt, subkutant og ved lokal påføring).

25

30

I et farmaceutisk præparat indeholdende en forbindelse med formlen IV vil vægtforholdet mellem bærestof og aktiv bestanddel normalt være i området fra 1:4 til 4:1, fortrinsvis 1:2 til 2:1. Det valgte forhold vil imidlertid i hvert enkelt tilfælde afhænge af sådanne faktorer som opløseligheden for den aktive bestanddel, den påtænkte dosering og den nøjagtige indgivningsmetode.

35

Forbindelserne med formlen IV kan til peroral anvendelse indgives i form af tabletter eller kapsler eller som en vandig opløsning eller suspension. Almindeligt anvendte bærestoffer til tabletter inkluderer lactose og majsstivelse. Man tilsætter hyppigt smøremidler såsom magnesiumstearat. Nyttige fortyndingsmidler til doseringsformen kapsler er lactose og tørret majsstivelse. Når man til peroral anvendelse har behov for vandige suspensioner, kombineres den aktive bestanddel med en emulgator eller med et suspensionsmiddel. Man kan om ønsket tilsætte visse sødestoffer og/eller smagsgivende midler. Til intramuskulær, intraperitoneal, subkutan og intravenøs brug fremstiller man sædvanligvis sterile opløsninger af den aktive bestanddel, og pH af disse opløsninger indreguleres og forsynes med puffer på passende måde. Til intravenøst brug skal den totale koncentration af de opløste bestanddele reguleres, således at præparatet bliver isotonisk.

Når man anvender en forbindelse med formlen IV på en menneskelig patient, vil den daglige dosering, som normalt bestemmes af den behandlende læge, variere i overensstemmelse med den individuelle patients alder, vægt og respons, såvel som med omfanget af patientens symptomer. En effektiv dosis er i almindelighed ved akut indgivning til afhjælpning af smerter i de fleste tilfælde fra 0,1 til 1,0 g efter behov (f.eks. hver 4. til hver 6. time). Ved kronisk indgift som et antiinflammatorisk middel vil en effektiv dosis i de fleste tilfælde være fra 0,5 til 3,0 g pr. dag i enkelt dosis eller i opdelte doseringer. Det kan på den anden side være nødvendigt i visse tilfælde at anvende doseringer uden for disse grænser.

Opfindelsen belyses nærmere i de efterfølgende eksempler og præparationer. Man har ikke anstrengt sig for at optimere udbyttet i disse eksempler og præparationer.

EKSEMPEL 12-Oxindol-1-carboxamid

5 Man satte 1,20 g (8,4 mmol) chlorsulfonylisocyanat til en
blanding af 0,94 g (7,1 mmol) 2-oxindol i 30 ml ether, og
reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 20
timer. Etheren blev fjernet under vakuum, og inddamp-
ningsresten blev behandlet med vand (10 ml) og med 1 N
10 HCl (10 ml). Derpå tilsattes 125 ml ethylacetat, og blan-
dingen blev omrørt i 1 time. Ethylacetatfasen blev frase-
pareret, vasket med 1 N HCl (1 x 50 ml), med saltvand (2
x 100 ml) og tørret (MgSO_4). Opkoncentreringen førte til
0,97 g (77 %) af et råprodukt. Omkrystallisation i etha-
15 nol førte til 0,18 g; smp. 178-180 °C.

EKSEMPEL 22-Oxindol-1-carboxamid

20 En blanding af 5,86 g (44,0 mmol) 2-oxindol og 160 ml to-
luen blev underkastet en azeotrop destillation i 1 time
for at tørre toluenet. Derpå tilsattes 7,47 g (52,8 mmol)
chlorsulfonylisocyanatet. Der blev øjeblikkeligt udviklet
25 hydrogenchlorid. Blandingen blev omrørt og opvarmet under
tilbagesvaling i 15 minutter og derpå afkølet til stue-
temperatur. Til den afkølede blanding sættes 50 ml vand
(fra starten blev udviklet noget HCl), og blandingen blev
omrørt i 1,5 timer. Det faste stof, der dannedes blev op-
30 samlet ved filtrering og tørret (4,10 g). Filtratet blev
ekstraheret med 100 ml ethylacetat, og det derved frem-
komne ekstrakt blev vasket med saltvand (2 x 100 ml) og
tørret (MgSO_4). Inddampning af acetatet under reduceret
tryk førte til 4,16 g af et fast stof. De samlede faste
35 stoffer blev omkrystalliseret ved opløsning i 200 ml
acetonitril efterfulgt af opkoncentrering af opløsningen
under reduceret tryk til ca. 75 ml. Den lille mængde

amorft materiale, som udsepareredes, blev frafiltreret, filtratet blev affarvet og opkoncentreret under reduceret tryk til ca. 50 ml rumfang, hvorpå det blev podet. De dybt røde krystaller, som frasepareredes, blev filtreret og tørret (3,0 g; 38 %).

De var identisk med reaktionsproduktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 3

2-Oxindol-1-carboxamid

Til en opslæmning af 13,3 g (1,10 mol) i 150 ml toluen blev sat 15,6 g (0,11 mol) chlorsulfonylisocyanat, og reaktionsblandingen blev opvarmet på et dampbad i 10 minutter (der dannedes en klar opløsning inden for 3 minutter, hvilket næsten umiddelbart efter blev fulgt af dannelsen af et bundfald). Man afkølede derpå isbadet i 30 minutter, det faste stof blev frafiltreret og lufttørret.

Det således opnåede chlorsulfonamido-mellemprodukt blev sat til en blanding af eddikesyre og vand i forholdet 2:1 (240 ml), og den derved fremkomne opslæmning blev opvarmet på et dampbad i 10 minutter. Der blev afkølet i et isbad, og det snavset hvide stof der dannedes, blev frafiltreret og lufttørret. Opkoncentreringen af moderluden til en grødet masse og filtrering deraf førte til 1,2 g af reaktionsproduktet. De samlede faste forbindelser blev omkrystalliseret i ca. 250 ml ethanol; udbytte = 11,48 g (65 %). Det var identisk med reaktionsproduktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 46-Fluor-5-methyl-2-oxindol-1-carboxamid

5 Idet man fulgte proceduren fra eksempel 2, fremstilledes
den i overskriften nævnte forbindelse ud fra 1,0 g (6,0
mmol) 6-fluor-5-methyl-2-oxindol, 1,03 g (7,3 mmol)
chlorsulfonylisocyanat og 30 ml toluen. Man anvendte vand
(5 ml) til hydrolysetrinnet. Udbytte = 0,58 g, 46 %. Smp.
10 200-203 °C.

Grundstofanalyse beregnet for $C_{10}H_9N_2O_2F$:

C 57,69; H 4,36; N 13,46;
15 Fundet: C 57,02; H 4,41; N 12,85.

Man udtog forud for hydrolysen en prøve af chlorsulfon-
amid-mellemproduktet, og dette blev underkastet en masse-
spektroanalyse til nøjagtig bestemmelse af massen:

20 $C_{10}H_8N_2O_4SCl$: 307,9848.

EKSEMPEL 5-1325 Substitueret-2-oxindol-1-carboxamid

De i det følgende viste forbindelser er fremstillet iføl-
ge proceduren fra eksempel 3 ud fra passende substituere-
de-2-oxindoler.

30

35

Eks. nr.	2-Oxindol			CSI	Opløs- nings- middel	Mellem- produkt		Hydro- lyse	2-Oxindol-1- carboxamid- produkt			Elementaranalyse			
	X	Y	g	g	ml	g	Smp. (°C)	ml HOAC/ H ₂ O	g	Udbytte %	Smp. (°C)	Beregnet		Fundet	
												C	H	N	
5	5-CH ₃	H	11.51	12.2	150	16		120/160	7.3	49	215-6 (dek.)				
6	5-OCH ₃	H	8.15	7.78	100	8.4		80/40	7.3	70	191-2				
7	4-CL	H	5.03	4.67	85		149-50	45/25	3.64	58	201-2 ^a	51.32	3.35	13.30	51.04
8	5-CL	H	10.0	9.3	200	15.8	163	50/5	9.8	46.8	211				13.24
9	6-CL	H	4.18	3.89	85		165-6 (dek.)	41/21	4.09	78	(dek.)	51.32	3.35	13.30	51.14
10	5-F	H	10.0	10.3	100	16		50/100	6.7	52.3	221-2				13.21
11	5-CF ₃	H	4.4	3.4	45	6.5		20/40	3.4	63.3	(dek.)	51.32	3.35	13.30	51.07
12	4-CH ₃	5-CH ₃	4.8	4.7	45	8.8		25/50	4.08	66.6	198 ^b	55.67	3.64	14.43	56.25
13	5-CH ₃	6-CH ₃	1.6	1.6	15	2.8		8/17	1.3	63.7	214.5 ^b	49.19	2.89	11.48	48.90
											222				3.05
											(dek.)	64.69	5.92	13.72	64.57
											214.5 ^c	64.69	5.92	13.72	64.52
															5.94
															13.64
															6.67
															13.68

a Omkrystalliseret i ethanol

b Omkrystalliseret i acetonitril

c Omkrystalliseret i eddikesyre

EKSEMPEL 145,6-Methylendioxy-2-oxindol-1-carboxamid

- 5 Man fremstillede 5,6-methylendioxy-2-oxindol-1-carboxamid ved reaktion mellem 5,6-methylendioxy-2-oxindol og chloresulfonylisocyanat efterfulgt af hydrolyse, idet man fulgte proceduren fra eksempel 3. Produktet smeltede ved 237-238 °C (dekomp.) efter omkrystallisation i eddikesyre.

10

EKSEMPEL 156-Methylthio-2-oxindol-1-carboxamid

- 15 Man satte 5,66 g (0,04 mol) chlorsulfonylisocyanat til en opslæmning af 6,0 g (0,033 mol) 6-methylthio-2-oxindol i 60 ml acetonitril ved 5-10 °C. Reaktionsblandingen blev omrørt i 1 time. Derpå satte man 100 ml vand til denne reaktionsblanding under kraftig omrøring i 10 minutter.
- 20 Den vandige opløsning blev ekstraheret med 600 ml ethylacetat, vasket successivt med vand og saltvand, tørret (MgSO_4) og indampet under reduceret tryk til dannelsen af et råt fast stof, som blev omkrystalliseret fra acetonitril. Udbytte = 3,0 g. Foruden opnåede man yderligere
- 25 0,71 g af reaktionsproduktet. Det samlede udbytte = 3,71 g (50,6 %); smp. 176-179 °C.

EKSEMPEL 16

- 30 5,6-Dimethoxy-2-oxindol-1-carboxamid

Idet man fulgte proceduren fra eksempel 15, fremstillede man den i overskriften nævnte forbindelse ud fra 8,0 g (0,042 mol) 5,6-dimethoxy-2-oxindol, 7,08 g (0,05 mol) chlorsulfonylisocyanat og 75 ml acetonitril. Det råprodukt, man opnåede efter indampning af ethylacetatekstrakten blev omkrystalliseret i acetonitril/eddikesyre

35

(1:1). Udbytte = 6,02 g (60 %); smp. 206-209 °C.

På tilsvarende måde fremstilledes 5,6-methylendioxy-2-oxindol-1-carboxamid ud fra 5,6-methylendioxy-2-oxindol.

5

EKSEMPEL 17

6-Trifluormethyl-2-oxindol-1-carboxamid

10 Man satte 6,65 g (0,047 mol) chlorsulfonylisocyanat til en opslæmning af 8,0 g (0,04 mol) 6-trifluormethyl-2-oxindol i 80 ml acetonitril, og blandingen blev omrørt i 45 minutter. Derpå tilsatte man 100 ml vand, og den vandige blanding blev omrørt i 1 time. Det bundfald, der danne-

15 des, blev frafiltreret og omkrystalliseret i acetonitril til dannelse af 0,92 g af den i overskriften nævnte forbindelse. Ekstraktionen af filtraterne fra den vandige reaktionsblanding med ethylacetat (300 ml) efterfulgt af tørring af ekstrakten over MgSO_4 og påfølgende inddamp-

20 ning under reduceret tryk førte til yderligere mængder af reaktionsproduktet. Omkrystallisation i acetonitril førte til yderligere 2,2 g af reaktionsproduktet.

Yderligere mængder af produktet (1,85 g) blev indvundet ved at forene moderluden fra acetonitril-omkrystallisationerne og opkoncentrere disse under reduceret tryk. Det samlede udbytte = 4,97 g (51 %); smp. 207,5-210 °C.

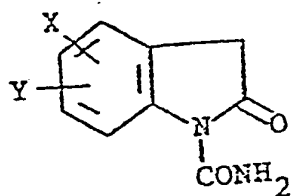
25

EKSEMPEL 18-23

30

Ved gentagelse af proceduren fra eksempel 18; men idet man anvendte passende substituerede 2-oxindol-forbindelser, opnåede man følgende forbindelser:

35



5

10

15

20

25

30

35

Eks. nr.	2-Oxindol			CSI	Opløs- nings- middel	Mellem- produkt	Hydro- lyse	2-Oxindol-1- carboxamid- produkt		
	X	Y	g					g	Udbytte %	Smp. (°C)
18	4-SCH ₃	H	2,25	2,26	25	141,5-143 °	20	1,62	56	181-4
19	6-F	H	1,06	0,99	15	158-161 °	15	1,21	94,5	191,5-194
20	6-Br	H	3,75	2,97	40	232-235 °	40	2,50	58	205-8
21	5-NO ₂	H	1,1	1,13	30 ^a		5	0,52 ^b	38,5	201-5
22	5-F	6-Cl	1,59	1,42	55 ^a		20	1,02 ^b	52 ^c	229-31
23	5-F	6-F	3,0	2,98	13		15	2,60	72	198-201

a Toluen som opløsningsmiddel

b NMR viser det isomere 4-chlor-5-fluor-2-oxindol-1-carboxamid. Ligeledes fremstillet.
(Udgangsmaterialet en blanding af isomere).

c Afdampning af toluenopløsningsmidlet førte til yderligere 0,59 g til 84 % udbytte.

EKSEMPEL 24Substitueret 2-oxindol-1-chlorsulfonamid

5 Man fulgte proceduren fra eksempel 15 under anvendelse af
den passende substituerede 2-oxindol som reaktant. Forud
for hydrolysetrinnet blev mellemproduktet i form af
chlorsulfonylderivatet indvundet ved filtrering, dersom
et fast stof var til stede, eller ved inddampning fra et
10 lille rumfang reaktionsblanding, dersom der ikke dannedes
noget bundfald. En prøve af det således opnåede mellem-
produkt blev derpå underkastet nøjagtig masse-bestemmel-
se.

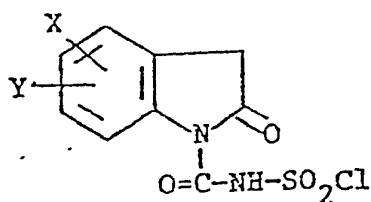
15

20

25

30

35



5

10	2-Oxindol		CSI	ml opløsnings- middel	Mellemprodukt	
	X	Y			Formel	Nøjagtig masse
		g	g			
15	6-F	H	1,5	1,70	15	$\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{FSCl}$ 291,9721
	6-CF ₃	H	0,5	0,35	10 ^a	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3\text{SCl}$ 341,3693
	5-F	6-Cl	1,59	1,42	55 ^a	$\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{FSCl}_2$ 326,9340
	5-NO ₂	H	1,75	0,35	55 ^a	$\text{C}_9\text{H}_6\text{H}_3\text{O}_6\text{SCl}$ 318,9675
	6-Br	H	0,40	0,31	5 ^a	$\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{SBrCl}$ 351,8863
20	5-OCH ₃	6-OCH ₃	1,0	0,85	12	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_6\text{SCl}$ 344,0034
	6-SCH ₃	H	0,20	0,18	3 ^a	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl}$ 319,9636
	4-SCH ₃	H	0,20	0,18	3 ^a	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl}$ 319,9696
	6-CF	5-CH ₃	0,16	0,14	10 ^a	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{FClS}$ 307,9848

25 a = toluen som opløsningsmiddel

EKSEMPEL 25

6-Phenyl-2-oxindol-1-carboxamid

30

35

Til 4,5 g (21,5 mmol) 6-phenyl-2-oxindol i en blanding af 100 ml toluen og 25 ml tetrahydrofuran blev under omrøring ved 5 °C sat 2,2 ml (25,8 mmol) chlorsulfonylisocyanat. Omrøringen blev fortsat i 1 time ved 0-5 °C, hvorpå man tilsatte 100 ml vand. Det faste stof blev indvundet ved filtrering og sat til en blanding af 40 ml iseddikesyre og 80 ml vand. Den derved fremkomne blanding blev

opvarmet til 100 °C i 1 time, afkølet og filtreret. Inddampningsresten blev tørret til dannelse af 3,1 g af den i overskriften nævnte forbindelse, smp. 188-189 °C.

5 EKSEMPEL 26

5-Benzoyl-2-oxindol-1-carboxamid

10 En blanding af 10,1 g (42 mmol) 5-benzoyl-2-oxindol, 4,4 ml (51 mmol) chlorsulfonylisocyanat og 300 ml tetrahydrofuran blev omrørt ved stuetemperatur i 6 timer, hvorpå opløsningsmidlet blev fjernet ved inddampning under vakuum. Inddampningsresten blev sat til 150 ml iseddike og 300 ml vand, og den derved fremkomne blanding blev opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet, og supernatantvæsken blev fjernet ved dekantering. Den tilbageværende inddampningsrest i form af en gummiagtig substans blev tritureret under acetonitril, hvilket gav et fast stof, som blev indvundet ved filtrering og derpå omkrystalliseret fra en blanding af n-propanol og acetonitril i forholdet 1:1. Dette gav 4,1 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et fast stof, smp. 210-211 °C.

25 EKSEMPEL 27

Omsætning af 5-acetyl-2-oxindol og 5-(2-thenoyl)-2-oxindol med chlorsulfonylisocyanat efterfulgt af hydrolyse med vandig eddikesyre, i det væsentlige ifølge proceduren fra eksempel 26, gav de følgende forbindelser:

5-acetyl-2-oxindol-1-carboxamid, 34 % udbytte, smp. 225 °C (dekomp.) (i CH₃CN) og

35 5-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-carboxamid, 51 % udbytte, smp. 200 °C (dekomp.) (i CH₃OH/CH₃CN).

PRÆPARATION 15-Chlor-2-oxindol

- 5 40 ml (0,826 mol) hydrazinhydrat blev under omrøring sat til en opslæmning af 100 g (0,55 mol) 5-chlorisatin i 930 ml ethanol, hvilket førte til en rød opløsning. Opløsningen blev opvarmet under tilbagesvaling i 3,5 timer, i løbet af hvilket tidsrum der dannedes et bundfald. Reaktionsblandingen blev omrørt natten over, hvorpå bundfaldet blev indvundet ved filtrering, hvilket gav 5-chlor-3-hydrazono-2-oxindol i form af et gult fast stof, som blev tørret i vakuumovn. Det tørre faste stof vejede 105,4 g.
- 10
- 15 Det tørrede faste stof blev derpå portionsvis i løbet af 10 minutter sat til en opløsning af 125,1 g natriumethoxid i 900 ml absolut ethanol. Den derved fremkomne opløsning blev opvarmet under tilbagesvaling i 10 minutter, hvorpå den blev koncentreret i vakuum til et gummiagtigt fast stof. Det gummiagtige faste stof blev opløst i 400 ml vand, og den således opnåede vandige opløsning blev affarvet med aktivkul og derpå hældt ud i en blanding af 1 liter vand og 180 ml koncentreret saltsyre indeholdende knust is. Et lysebrunt fast stof udfældedes, og det blev opsamlet ved filtrering og vasket grundigt med vand. Det faste stof blev tørret og derpå vasket med diethylether. Til slut blev det omkrystalliseret i ethanol, hvilket gav 48,9 g af den i overskriften nævnte forbindelse, smp. 193-195 °C (dekomp.).
- 20
- 25
- 30 På analog måde blev 5-methylisatin omdannet til 5-methyl-2-oxindol ved behandling med hydrazinhydrat efterfulgt af natriumethoxid i ethanol. Produktet smeltede ved 173-174 °C.
- 35

PRÆPARATION 24,5-Dimethyl-2-oxindol og 5,6-dimethyl-2-oxindol

- 5 Man omdannede 3,4-dimethylanilin til 3,4-dimethylisonitrosoacetanilid ved reaktion med chloralhydrat og hydroxylamin, idet man anvendte en metode, som er beskrevet i "Organic Syntheses", Collective Volume I, side 327. 3,4-Dimethyl-isonitrosoacetanilidet blev cycliseret med
- 10 svovlsyre, idet man fulgte den metode, der er angivet af Baker et al., Journal of Organic Chemistry, 17, 149 (1952), hvilket gav 4,5-dimethylisatin (smp. 225-226 °C) og 5,6-dimethylisatin (smp. 217-218 °C).
- 15 4,5-Dimethylisatin blev omdannet til 4,5-dimethyl-2-oxindol, smp. 245,5-247,5 °C ved behandling med hydrazinhydrat efterfulgt af natriumethoxid i ethanol, i det væsentlige ifølge proceduren fra præparation 1.
- 20 På tilsvarende måde blev 5,6-dimethylisatin omdannet til 5,6-dimethyl-2-oxindol, smp. 196,5-198 °C ved behandling med hydrazinhydrat efterfulgt af natriumethoxid i ethanol, i det væsentlige ifølge proceduren fra præparation 1.

25

PRÆPARATION 34-Chlor-2-oxindol og 6-chlor-2-oxindol

30

A. Isonitroso-3-chloracetanilid

35

Til en omrørt opløsning af 113,23 g (0,686 mol) chloralhydrat i 2 liter vand satte man 419 g (2,95 mol) natriumsulfat efterfulgt af en opløsning fremstillet ud fra 89,25 g (0,70 mol) 3-chloranilin, 62 ml koncentreret saltsyre og 500 ml vand. Der dannedes et tykt bundfald. Til reaktionsblandingen satte man derpå under omrøring en

opløsning af 155 g (2,23 mol) hydroxylamin i 500 ml vand. Omrøringen blev fortsat, og reaktionsblandingen blev opvarmet langsomt, hvorpå den blev holdt mellem 60 og 75 °C i ca. 6 timer, i løbet af hvilket tidsrum yderligere 1 liter vand blev tilsat for at lette omrøringen. Reaktionsblandingen blev derpå afkølet, og bundfaldet blev indvundet ved filtrering. Det våde faste stof blev tørret til dannelsen af 136,1 g isonitroso-3-chloracetanilid.

10 B. 4-Chlorisatin og 5-chlorisatin

Til 775 ml koncentreret svovlsyre, som var forvarmet til 70 °C, satte man under omrøring 136 g isonitroso-3-chloracetanilid med en sådan hastighed, at reaktionsmediet blev holdt ved en temperatur mellem 75 og 85 °C. Efter at alt det faste stof var blevet tilsat, blev reaktionsblandingen opvarmet til 90 °C i yderligere 30 minutter. Reaktionsblandingen blev derpå afkølet og langsomt hældt ud på ca. 2 liter is under omrøring. Yderligere is blev tilsat efter behov for at holde temperaturen under stuetemperatur. Der dannedes et rødorange bundfald, som blev indvundet ved filtrering, vasket med vand og tørret. Det derved fremkomne faste stof blev opslæmmet i 2 liter vand, hvorpå det blev bragt i opløsning ved tilsætning af ca. 700 ml 3N natriumhydroxidopløsning. Opløsningen blev filtreret, hvorpå pH blev reguleret til 8 med koncentreret saltsyre. På dette punkt tilsatte man 120 ml af en blanding af 80 dele vand og 20 dele koncentreret saltsyre. Det faste stof, som udfældedes, blev indvundet ved filtrering, vasket med vand og tørret, hvilket gav 50 g rå 4-chlorisatin. Filtratet, hvorfra man havde indvundet 4-chlorisatinet, blev gjort yderligere surt til pH 0 under anvendelse af koncentreret saltsyre, hvorpå der dannedes endnu et bundfald. Dette blev indsamlet ved filtrering, vasket med vand og tørret, hvilket gav 43 g rå 6-chlorisatin.

Det rå 4-chlorisatin blev omkrystalliseret i eddikesyre, hvilket gav 43,3 g af et materiale, som smeltede ved 258-259 °C.

- 5 Det rå 6-chlorisatin blev omkrystalliseret i eddikesyre, hvilket gav 36,2 g af et materiale, som smeltede ved 261-262 °C.

C. 4-Chlor-2-oxindol

10

Man satte under omrøring 17,3 ml hydrazinhydrat til en opslæmning af 43,3 g 4-chlorisatin i 350 ml ethanol, og reaktionsblandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet, og derpå blev

15 bundfaldet indvundet ved filtrering, hvilket gav 43,5 g 4-chlor-3-hydrazono-2-oxindol, smp. 235-236 °C.

20

Portionsvis blev 43,5 g 4-chlor-3-hydrazono-2-oxindol under omrøring sat til en opløsning af 22 g natrium i 450 ml vandfrit ethanol, og den derved fremkomne blanding blev opvarmet under tilbagesvaling i 30 minutter.

25

Den afkølede opløsning blev derpå opkoncentreret til en gummiagtig masse, som blev opløst i 400 ml vand og affarvet under anvendelse af aktivkul. Den derved fremkomne opløsning blev hældt ud i en blanding af 1 liter vand og 45 ml koncentreret saltsyre. Det bundfald, der dannedes, blev udvundet ved filtrering, tørret og omkrystalliseret i ethanol, hvilket gav 22,4 g 4-chlor-2-oxindol, smp.

30 216-218 °C (dekomp.).

D. 6-Chlor-2-oxindol

35

Omsætning af 6-chlorisatin med hydrazinhydrat efterfulgt af natriumethoxid i ethanol, i det væsentlige ifølge C ovenfor, gav 14,2 g 6-chlor-2-oxindol, smp. 196-198 °C.

PRÆPARATION 45,6-Difluor-2-oxindol

- 5 Omsætning af 3,4-difluoranilin med chloralhydrat og hydroxylamin efterfulgt af cyclisering med svovlsyre på en måde, der var analog med afsnittene A og B i præparation 3, gav 5,6-difluorisatin, som blev omsat med hydrazinhydrat efterfulgt af natriummethoxid i ethanol på en måde, 10 som var analog med præparation 1, hvilket gav den i overskriften nævnte forbindelse, smp. 187-190 °C.

PRÆPARATION 515 5-Fluor-2-oxindol

- Man satte dråbevis og under omrøring en opløsning af 10,8 g (0,1 mol) t-butyl-hypochlorit i 25 ml dichlormethan til en opløsning af 11,1 g (0,1 mol) 4-fluoranilin i 200 ml 20 dichlormethan ved fra -60 til -65 °C. Omrøringen fortsatte i 10 minutter ved fra -60 til -65 °C, hvorpå man dråbevis tilsatte en opløsning af 13,4 g (0,1 mol) ethyl-2-(methylthio)acetat i 25 ml dichlormethan. Omrøringen fortsatte ved -60 °C i 1 time, hvorpå man ved fra -60 til 25 -65 °C dråbevis tilsatte en opløsning af 11,1 g (0,11 mol) triethylamin i 25 ml dichlormethan. Kølebadet blev fjernet, og efter at reaktionsblandingen var varmet op til stuetemperatur tilsattes 100 ml vand. Faserne blev separeret, og den organiske fase blev vasket med mættet 30 natriumchloridopløsning, tørret (Na_2SO_4) og indampet under vakuum. Inddampningsresten blev opløst i 350 ml diethylether, hvortil der var sat 40 ml 2N saltsyre. Denne blanding blev omrørt ved stuetemperatur natten over. Faserne blev separeret, og etherfasen blev vasket 35 med vand efterfulgt af mættet natriumchloridopløsning. Den tørrede (Na_2SO_4) etherfase blev indampet under vakuum, hvilket gav 17 g af et orangebrunt fast stof, som

blev tritureret under isopropylether. Det faste stof blev derpå omkrystalliseret i ethanol, hvilket gav 5,58 g 5-fluor-3-methylthio-2-oxindol, smp. 151,5-152,5 °C.

5 Grundstofanalyse: beregnet for C_9H_8ONFS :

C 54,80; H 4,09; N 7,10 %;

fundet: C 54,74; H 4,11; N 7,11 %.

10 En prøve af ovennævnte 5-fluor-3-methylthio-2-oxindol (986 mg, 5,0 mmol) blev sat til 2 teskefulde Raney-nikkel under 50 ml absolut ethanol, og derpå blev denne reaktionsblanding opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer. Katalysatoren blev fjernet ved dekantering og vasket med
15 absolut ethanol. De samlede ethanoliske opløsninger blev indampet under vakuum, og indampningsresten blev opløst i dichlormethan. Dichlormethanopløsningen blev tørret (Na_2SO_4) og indampet under vakuum, hvilket gav 475 mg 5-fluor-2-oxindol, smp. 121-134 °C.

20 På analog måde blev 4-trifluormethylanilin omsat med t-butyl-hypochlorit, ethyl-2-(methylthio)acetat og triethylamin efterfulgt af reduktion af det således opnåede 3-thiomethyl-5-trifluormethyl-2-oxindol med Raney-nikkel,
25 hvilket gav 5-trifluormethyl-2-oxindol, smp. 189,5-190,5 °C.

PRÆPARATION 6

30 6-Fluor-5-methyl-2-oxindol

En grundig blanding af 11,62 g (57,6 mmol) N-(2-chloracetyl)-3-fluor-4-methylanilin og 30,6 g (229,5 mmol) vandfrit aluminiumchlorid blev opvarmet til 210-220 °C. Efter
35 4 timers forløb blev reaktionsblandingen afkølet, hvorpå man satte den til 100 ml 1N saltsyre og 50 ml is. Der dannedes et lysebrunt fast stof, som blev opsamlet ved

filtrering og omkrystalliseret i vandig ethanol. Der blev opnået tre portioner, som vejede henholdsvis 4,49 g, 2,28 g og 1,0 g. De første to portioner bestod af en blanding af isomere (4-fluor-5-methyl- og 6-fluor-5-methyl-2-oxindol). Den portion, som vejede 1,0 g, blev yderligere omkrystalliseret i vand, hvilket gav 280 mg af den i overskriften nævnte forbindelse, smp. 168,5-171 °C.

PRÆPARATION 7

10

6-Phenyl-2-oxindol

Man satte under omrøring 50 ml dimethylsulfoxid til 3,46 g (0,072 mol) natriumhydrid efterfulgt af dråbevis tilsætning af en opløsning af 8,2 ml (0,072 mol) dimethylmalonat i 10 ml dimethylsulfoxid. Efter afslutning af tilsætningen blev omrøringen fortsat i 1 time, hvorpå man tilsatte en opløsning af 10 g (0,036 mol) 4-brom-3-nitrodiphenyl i 50 ml dimethylsulfoxid. Reaktionsblandingen blev opvarmet til 100 °C i 1 time, afkølet og hældt ud i en blanding af is og vand indeholdende 5 g ammoniumchlorid. Den således opnåede blanding blev ekstraheret med ethylacetat, og ekstrakterne blev vasket med natriumchloridopløsning og tørret under anvendelse af magnesiumsulfat. Inddampning under vakuum gav en olie, som blev chromatograferet under anvendelse af silicagel og derpå omkrystalliseret i methanol, hvilket gav 6 g dimethyl-2-(3-nitro-4-diphenyl)malonat, smp. 82-83 °C.

En del af den ovenfor beskrevne nitroforbindelse blev reduceret med hydrogen over en platinkatalysator i en blanding af 50 ml tetrahydrofuran og 10 ml methanol og ved et tryk på ca. 5 kg/cm², hvilket gav den tilsvarende amin. Sidstnævnte forbindelse blev opvarmet under tilbagesvalping i methanol i 16 timer, hvorpå reaktionsproduktet blev udvundet ved afdampning af opløsningsmidlet og omkrystallisation i methanol, hvilket gav 1,1 g ethyl-6-

phenyl-2-oxindol-1-carboxylat, smp. 115-117 °C.

Man opvarmede den ovenfor beskrevne ethylester (1,0 g) og 100 ml 6N saltsyre under tilbagesvaling i 3 timer, hvorpå blandingen fik lov at stå ved stuetemperatur i 3 dage. Det faste stof blev opsamlet ved filtrering og tørret, hvilket gav 700 mg 6-phenyl-2-oxindol, smp. 175-176 °C.

PRÆPARATION 8

10

5-Acetyl-2-oxindol

15

Man satte 27 g (0,020 mol) aluminiumchlorid til 95 ml carbondisulfid efterfulgt af dråbevis tilsætning af en opløsning af 3 ml (0,042 mol) acetylchlorid i 5 ml carbondisulfid under omrøring. Omrøringen fortsatte i 5 minutter, hvorpå man tilsatte 4,4 g (0,033 mol) 2-oxindol. Den resulterende blanding blev opvarmet under tilbagesvaling i 4 timer og afkølet. Carbondisulfidet blev fjernet ved dekantering, og indampningsresten blev tritureret under vand og udvundet ved filtrering. Efter tørring blev der opnået 3,2 g af den i overskriften nævnte forbindelse, smp. 225-227 °C.

20

25

Omsætning af 2-oxindol med benzoylchlorid og med 2-thenoylchlorid i nærvær af aluminiumchlorid, i det væsentlige ifølge den ovenstående procedure, gav de følgende forbindelser:

30

5-benzoyl-2-oxindol, smp. 203-205 °C (fra CH₃OH) og

5-(2-thenoyl)-2-oxindol, smp. 211-213 °C (i CH₃CN).

PRÆPARATION 9

35

5-Brom-2-oxindol kan fremstilles ved bromering af 2-oxindol, se nærmere Beckett et al., Tetrahedron, 24, 6093

(1968) og Sumpter et al., Journal of the American Chemical Society, 67, 1956 (1945).

5 5-n-Butyl-2-oxindol kan fremstilles ved omsætning af 5-n-butylisatin med hydrazinhydrat efterfulgt af natriummethoxid i ethanol i overensstemmelse med fremgangsmåden fra præparation 1. 5-n-Butylisatin kan fremstilles ud fra 4-n-butylanilin ved behandling med chloralhydrat og hydroxylamin efterfulgt af cyclisering i svovlsyre ifølge
10 proceduren fra del A og B af præparation 3.

15 5-Ethoxy-2-oxindol kan fremstilles ved omdannelse af 3-hydroxy-6-nitrotoluen til 3-ethoxy-6-nitrotoluen ved standardfremgangsmåder (kaliumcarbonat og ethyliodid i acetone) efterfulgt af omdannelse af 3-ethoxy-6-nitrotoluenet til 5-ethoxy-2-oxindol ved den metode, der er beskrevet af Beckett al., Tetrahedron, 24, 6093 (1968) for omdannelsen af 3-methoxy-6-nitrotoluen til 5-methoxy-2-oxindol. 5-n-Butoxy-2-oxindol kan fremstilles på tilsvarende måde, idet man anvender n-butyliodid i stedet for ethyliodid.
20

25 5,6-Dimethoxy-2-oxindol kan fremstilles ved den metode, der er beskrevet af Walker, Journal of the American Chemical Society, 77, 3844 (1955).

7-Chlor-2-oxindol kan fremstilles ved den metode, der er beskrevet i US patentskrift nr. 3 882 236.

30 4-Thiomethyl-2-oxindol og 6-thiomethyl-2-oxindol kan fremstilles ved den metode, der er beskrevet i US patentskrift nr. 4 006 161. 5-n-Butylthio-2-oxindol kan fremstilles på tilsvarende måde, idet man anvender 4-butylthioanilin i stedet for 3-methylthioanilin.

35 5,6-Methylenedioxy-2-oxindol blev fremstillet ved den metode, der er beskrevet af McEvoy et al., Journal of

Organic Chemistry, 38, 3350 (1973). 5,6-Ethylendioxy-2-oxindol kan fremstilles på analog måde.

5 6-Fluor-2-oxindol kan fremstilles ifølge Protiva et al., Collection of Czechoslovakian Chemical Communications, 44, 2108 (1979) og US patentskrift nr. 4 160 032.

10 6-Trifluormethyl-2-oxindol kan fremstilles ifølge Simet, Journal of Organic Chemistry, 28, 3580 (1963).

6-Methoxy-2-oxindol kan fremstilles ifølge Wieland et al., Chemische Berichte, 96, 253 (1963).

15 5-Nitro-2-oxindol kan fremstilles ved den metode, der er beskrevet af Sumpter et al., Journal of the American Chemical Society, 67, 499 (1945).

PRÆPARATION 10

20 5-Chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-carboxamid

En omrørt opslæmning af 21,1 g (0,1 mol) 5-chlor-2-oxindol-1-carboxamid og 26,9 g (0,22 mol) 4-(N,N-dimethylamino)-pyridin i 200 ml N,N-dimethylformamid blev afkølet
25 til isbadtemperatur, hvorpå man dråbevis tilsatte en opløsning af 16,1 g (0,11 mol) 2-thenoylchlorid i 50 ml N,N-dimethylformamid. Omrøringen blev fortsat i ca. 30 minutter, hvorpå reaktionsblandingen blev hældt ud i en blanding af 1 liter vand og 75 ml 3N saltsyre. Den resulterende blanding blev afkølet i et isbad, og derpå blev
30 det faste stof opsamlet ved filtrering. Det faste stof blev omkrystalliseret i 1800 ml eddikesyre, hvilket gav 26,6 g af den i overskriften nævnte forbindelse som fnuggede, gule krystaller, smp. 230 °C (dekomp.).

35 En prøve af den i overskriften nævnte forbindelse fra et tilsvarende eksperiment gav de følgende resultater ved

grundstofanalyse:

Grundstofanalyse: beregnet for $C_{14}H_9ClN_2O_3S$:

5 C 52,42; H 2,83; N 8,74 %;

fundet: C 52,22; H 2,81; N 8,53 %.

10

15

20

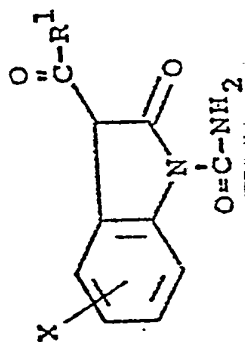
25

30

35

PRÆPARATION 11

Omsætning af det passende 2-oxindol-1-carboxamid med det nødvendige syrechlorid med formelen $R^1\text{-CO-Cl}$, i det væsentlige ifølge proceduren fra præparation 10, gav de følgende forbindelser:



Grundstofanalyse

X	R^1	Smeltepunkt (°C) 1,2	Beregnet (%)			Fundet (%)		
			C	H	N	C	H	N
5-Cl	2-furyl	234d ₃	55,18	2,98	9,20	55,06	3,09	9,32
5-Cl	2-(2-thienyl)methyl	240d	53,81	3,31	8,37	53,40	3,31	8,37
6-Cl	2-furyl	218-219	55,19	2,98	9,19	54,89	2,90	9,23
6-Cl	2-thienyl	201-202	52,44	2,83	8,74	51,86	3,03	8,61
6-Cl	2-(2-thienyl)methyl	219-220	53,83	3,31	8,37	53,70	3,45	8,38
5-F	2-furyl	232d	58,34	3,15	9,72	57,99	3,13	9,70
5-F	2-thienyl	231d	55,25	2,98	9,21	55,49	3,00	9,28
5-F	2-(2-thienyl)methyl	243d	56,59	3,48	8,80	56,76	3,48	8,81
6-F	2-furyl	230,5-233,5	58,33	3,13	9,75	57,73	3,04	9,72
6-F	2-(thienyl)	117,5-120,5	55,26	2,96	9,21	55,14	2,91	9,15

PRÆPARATION 11 (fortsat)

Omsætning af det passende 2-oxindol-1-carboxamid med det nødvendige syrechlorid med formelen R¹-CO-Cl, i det væsentlige ifølge proceduren fra præparation 10, gav de følgende forbindelser:

X	R ¹	Smeltepunkt (°C)1,2	Grundstofanalyse					
			Beregnet (%)			Fundet (%)		
			C	H	N	C	H	N
6-F	2-(2-thienyl)methyl	214,5-217	56,61	3,48	8,80	55,97	3,52	8,65
5-CF ₃	2-furyl	235,5d	53,26	2,68	8,28	52,84	2,96	8,17
5-CF ₃	2-thienyl	212,5d	50,85	2,56	7,91	50,43	2,72	7,90
5-CF ₃	2-(2-thienyl)methyl	223,5d	52,17	3,01	7,61	51,72	3,37	7,45
6-CF ₃	2-furyl	206-208	53,26	2,68	8,28	52,87	3,03	8,27
6-CF ₃	2-thienyl	177-180	50,86	2,56	7,91	50,69	2,75	7,96

- 1) Alle forbindelserne blev omkrystalliseret i eddikesyre med mindre andet er anført.
- 2) Bogstavet "d" i denne søjle indikerer, at forbindelsen smeltede under dekomponering.
- 3) Omkrystalliseret i N,N-dimethylformamid.

PRÆPARATION 125-Chlor-3-acetyl-2-oxindol-1-carboxamid

- 5 En omrørt opslæmning af 842 mg (4,0 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-carboxamid og 1,08 g (8,8 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)-pyridin i 15 ml N,N-dimethylformamid blev afkølet til isbadtemperatur, hvorpå man dråbevis tilsatte en opløsning af 449 mg (4,4 mmol) eddikesyreanhydrid i 5 ml N,N-dimethylformamid. Omrøringen fortsatte i ca. 30 minutter, hvorpå reaktionsblandingen blev hældt ud i en blanding af 75 ml vand og 3 ml 3N saltsyre. Den resulterende blanding blev afkølet i et isbad, og det faste stof blev udvundet ved filtrering. Det faste stof blev omkrystalliseret i 15 eddikesyre, hvilket gav 600 mg fnuggede, svagt lyserøde krystaller, smp. 237,5 °C (dekomp.).

Grundstofanalyse: beregnet for $C_{11}H_9ClN_2O_3$:

- 20 C 52,29; H 3,59; N 11,09 %;
fundet: C 52,08; H 3,63; N 11,04 %.

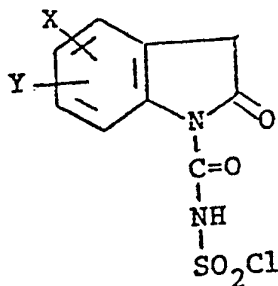
25

30

35

P a t e n t k r a v :

1. N-chlorsulfonyl-2-oxindol-1-carboxamid-forbindelser
med den almene formel:



(II)

hvor X er hydrogen, fluor, chlor, brom, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluormethyl, nitro, phenyl, (C₂-C₄)alkanoyl, benzoyl eller thenoyl, og Y er hydrogen, fluor, chlor, (C₁-C₄)alkyl eller (C₁-C₄)alkoxy, eller X og Y tilsammen er 5,6-methylenedioxy.

2. Forbindelser ifølge krav 1, kendetegnede ved, at X er hydrogen, 5-chlor, 5-fluor eller 5- eller 6-trifluormethyl, og Y er hydrogen, 6-chlor eller 6-fluor.

3. Forbindelser ifølge krav 1, kendetegnede ved, at X er 5-chlor, og Y er hydrogen.