

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 821218 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 821218

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **06.04.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **06.04.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.10.1982**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

09.04.1981 DE P_3114351.2

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Kuch, Heinz, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Kruse, Hansjörg, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

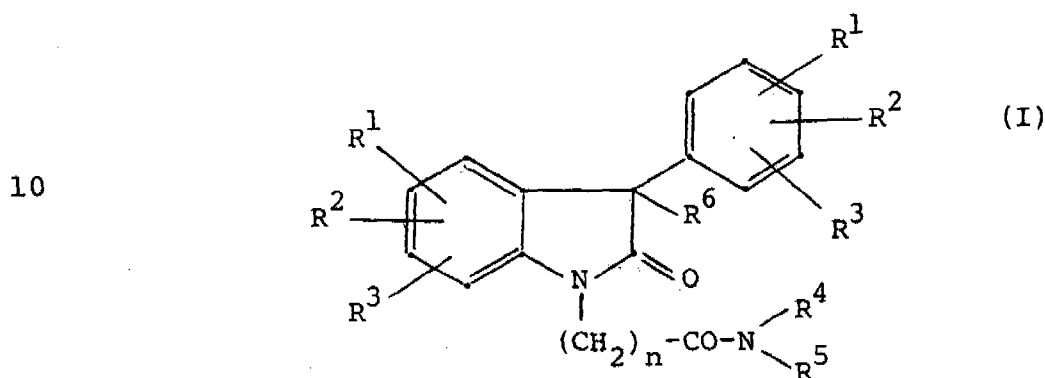
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Oksindolijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä, neuroanabolisen vaikutuksen omaavilääkeaineita.

Oxindolderivat, förfarande för deras framställning och dessa innehållande läkemedel med neuroanabolisk verkverkan.

Oksindolijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä, neuroanabolisen vaikutuksen omaavia lääkkeitä

5 Keksinnön kohteena ovat yleisen kaavan I



15

mukaiset oksindoli-johdannaiset, jolloin

n on 1, 2 tai 3,

20 R^1 , R^2 ja R^3 ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia kuten fluoria, klooria tai bromia, suoraketjuista tai haaraketjuista, 1-4 C-atomia sisältävää alkyyliä, trifluorimetyyliä, metyleenidioksidia, 1-3 C-atomia sisältävää alkoksia tai nitroa,

25 R^4 ja R^5 ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, suoraketjuista tai haaraketjuista, 1-6 C-atomia sisältävää alkyyliä, joka voi olla substituoitu hydroksilla tai 1-3 C-atomia sisältävällä alkoksilla, fenyylialkyyliä, jossa on 1-7 C-atomia alkyyli-tähteessä, joka voi myös olla haaroittunut, jolloin fenyyli-
 30 ydin voi olla substituoitu 1-3 C-atomia sisältävällä alkoksilla, 1-4 C-atomia sisältävällä alkyyllillä, metyleenidioksilla, halogeenilla kuten fluorilla, kloorilla, bromilla tai nitrolla kerran kaksi tai kolme kertaa, syklopentyyliä, sykloheksyyliä, 1-4 C-atomia alkyyliosassa
 35 sisältävää alkyyli-sykloheksyyliä, sykloheptyyliä, syklo-

oktyyliä, fenyyliä, jolloin fenyyliydin voi kuten edellä fenyylialkyylin yhteydessä olla substituoitu, naftyyliä tai R^4 ja R^5 voivat yhdessä typpiätomien kanssa, johon ne liittyvät tarkoittaa pyrrolidinoa, piperidinoa, heksa-

5 hydroatsepinoa, morfolinoa, joka kulloinkin voi olla substituoitu alkyylillä tai 1-5 C-atomia sisältävällä alkoksi-alkyyllillä, alkyylisosassa 1-5 C-atomia sisältävää N-alkyyli-

10 2 lipiperatsinoa, N-fenyyli-piperatsinoa, haluttaessa sisältäen substituentteja fenyyliähteessä kuten ryhmän R^1 suhteen on määritetty, mono-, di- tai trisubstituotuna, 1-5 C-atomia alkyylisosassa sisältävää N-alkanoyyliper-

atsinoa, N-bentsoyyliperatsinoa, sisältäen haluttaessa substituentteja fenyyliähteessä, kuten ryhmän R^1 yhtey-

15 R^6 tarkoittaa vetyä, 1-5 C-atomia sisältävää alkyyliä tai hydroksia.

Suositteluvia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, jolloin

n on yksi,

20 R^1 , R^2 ja R^3 ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia kuten fluoria, klooria tai bromia, suoraketjuista tai haaraketjuista, 1-4 C-atomia sisältävää alkyyliä,

25 R^4 ja R^5 ovat samoja tai erilaisia ja toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyä, suoraketjuista tai haaraketjuista, 1-4 C-atomia sisältävää alkyyliä, sykloheksyyliä, alkyylisosassa 1-4 C-atomia sisältävää alkyylisykloheksyyliä, sykloheptyyliä, syklo-oktyyliä, joka voi olla mono-, di- tai trisubstituoitu halogeenilla, kuten fluo-

30 rilla, kloorilla tai bromilla, suoraketjuisella tai haaroituneella, 1-4 C-atomia sisältävällä alkyylillä, trifluorimetyylillä, metyleenidioksilla, 1-3 C-atomia sisältävällä alkoksilla, 1-3 C-atomia alkyylisosassa sisältävää fenyylialkyyliä, jolloin fenyyliydin kuten edellä fe-

35 nyylin yhteydessä voi olla substituoitu, 1-4 C-atomia sisältävää hydroksialkyyliä tai

R^4 ja R^5 yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne liittyvät, tarkoittavat pyrrolidinoa, piperidinoa, morfolinoa tai fenyylipiperatsinoa, jolloin fenyyliydin, kuten edellä fenyylin suhteen on esitetty, voi olla
 5 substituoitu ja

R^6 tarkoittaa 1,2 tai 3 C-atomia sisältävää alkyyliä, vetyä tai hydroksia.

Erikoisen suositeltavia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

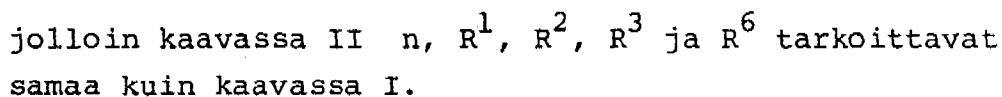
10 n on yksi,
 R^1 tarkoittaa vetyä tai klooria indolin 5-asemassa,
 R^2 ja R^3 tarkoittavat vetyä,
 R^4 ja R^5 ovat samoja tai erilaisia ja toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyä, 1, 2 tai 3 C-atomia sisältävää alkyyliä, sykloheksyyliä, metyyli-
 15 sykloheksyyliä, metyyli-
 sykloheptyyliä, syklo-oktyyliä, 2 tai 3 C-atomia sisältävää hydroksialkyyliä, bentsyyliä, fenetyyliä, jolloin fenyyli-
 tihde voi olla mono- tai disubstituoitu kulloinkin halogeenilla kuten fluorilla tai kloorilla, metyleenidi-
 20 oksilla, 1, 2 tai 3 C-atomia sisältävällä alkoksilla
 fenyyliytimessään tai R^4 ja R^5 yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne liittyvät tarkoittavat piperidinoa, pyrrolidinoa, morfolinoa, N-fenyylipiperatsinoa, jolloin fenyyliydin voi olla substituoitu kerran tai kahdesti fluo-
 25 rilla tai kloorilla, metyleenidioksilla tai 1, 2 tai 3 C-atomia sisältävällä alkoksilla ja

R^6 tarkoittaa vetyä tai metyyliä.

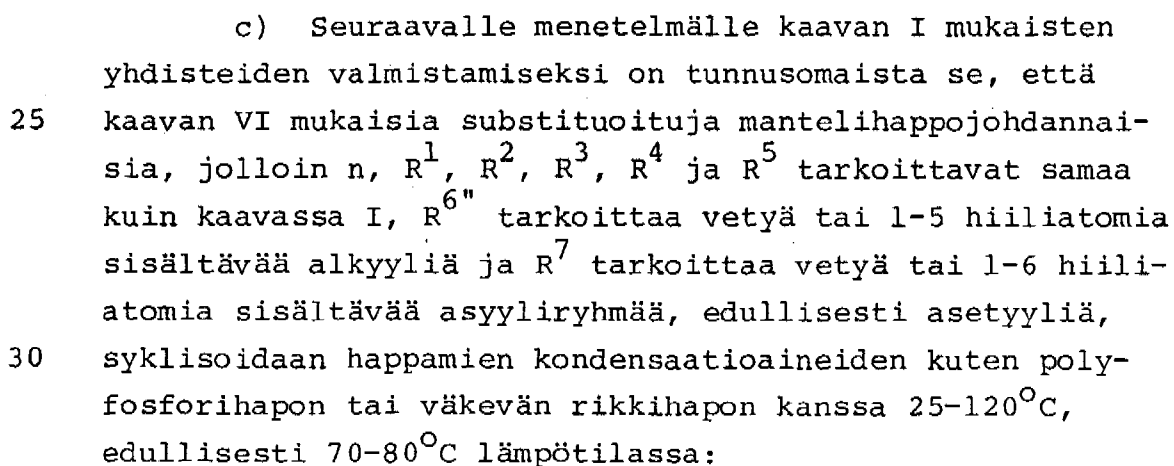
Kaavan I mukaisissa keksinnönmukaisissa yhdisteissä on epäsymmetrinen C-atomi ja esiintyvät ne siten stereoisomeerisissä muodoissa. Keksintö käsittää raseemiset seokset sekä oikealle ja vasemmalle kääntävät enantiomeerit.
 30

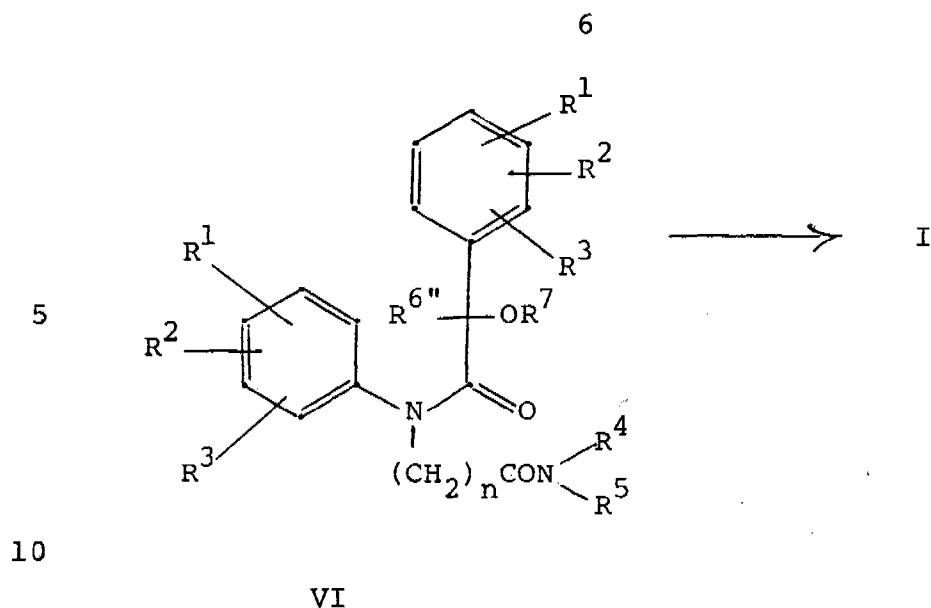
Koska keksinnön mukaiset yhdisteet ovat luonteeltaan emäksisiä, käsittää keksintö myös niiden suolat farmaseuttisesti yhteensopivien happojen, kuten halogeeni-
 35

a) yleisen kaavan II mukaisten karbonihappojen tai niiden reaktiivisten johdannaisten annetaan reagoida ammoniakin, kaavan XV mukaisten primääristen tai sekundaaristen amiinien kanssa,



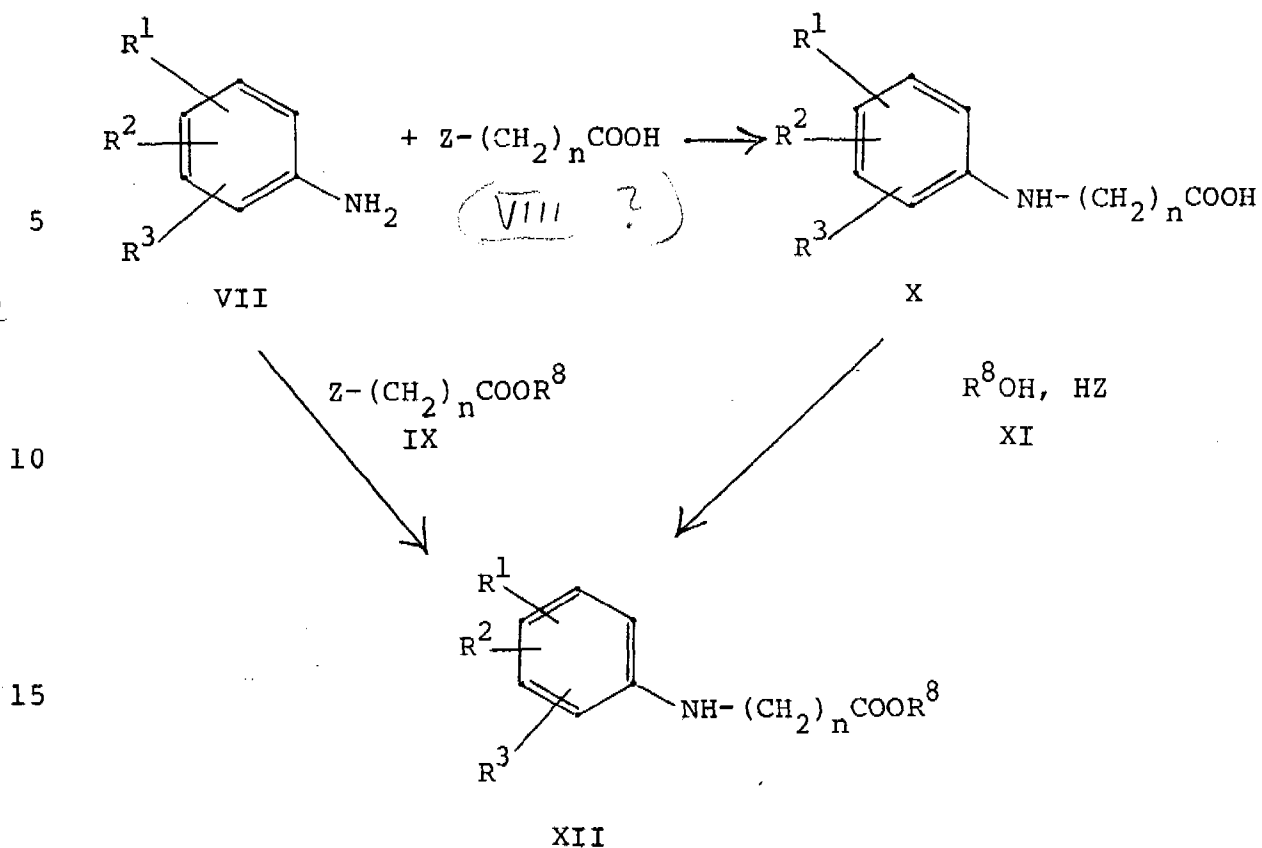
25 Kaavan II mukaisten karbonihappojen reaktiivisina johdannaisina tulevat kyseeseen niiden esterit 1-18 hiiliatomia, edullisesti 1-5 hiiliatomia sisältävien alkoholi-
fenolien, bentsyylialkoholin ja fenyylieetterialkoholien kanssa, niiden halogenidit, edullisesti kloridit
30 ja bromidit, sisäiset anhydridit, jos R⁶ tarkoittaa vetyä, seka-anhydridit 1-6 hiiliatomia sisältävien karbonihappojen, edullisesti hiilihapon, etikkahapon tai propionihapon kanssa sekä imidatsolidit, atsidit tai isokarbamidijohdannaiset edullisesti disykloheksyyli-isokarbamidijohdannaiset
35 johdannaiset saatuina kaavan II mukaisista karbonihapoista.





Seuraava menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jolloin R^6 tarkoittaa hydroksia, käsit-
 15 tää kaavan I mukaisen yhdisteen, jolloin R^6 on vety, hapettamisen inertissä orgaanisessa liuottimessa. hapetus-
 aineiksi sopivat ilman happi tai peroksidit.

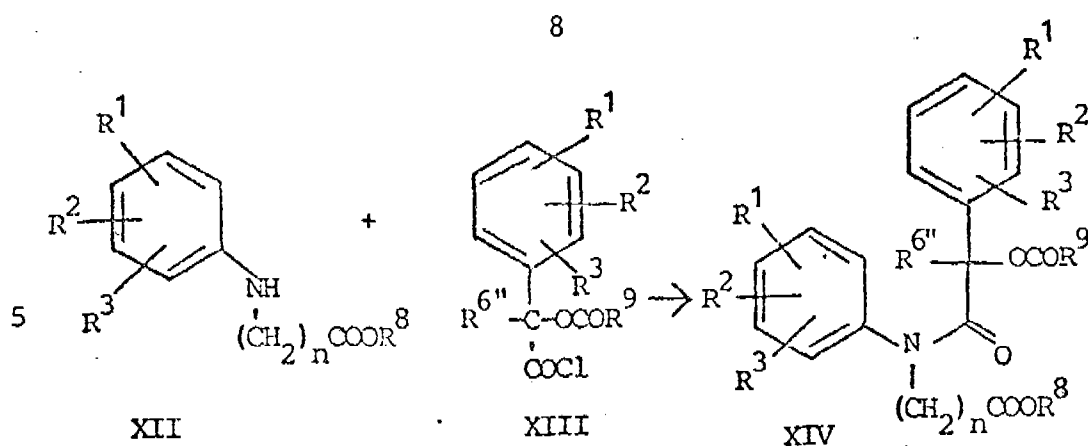
Seuraavan kaavan XII ja siitä saatavien kaavan XIV mukaisia välituotteita menetelmiä a), c) ja d) var-
 20 ten voidaan saada kaavan VII mukaisista substituoiduista anileeneista, jolloin R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I. Näiden yhdisteiden annetaan reagoida joko kaavan VIII mukaisten -halogeenikarbonihappojen kanssa, jolloin Z tarkoittaa klooria, bromia tai jodia
 25 tai niiden esterien IX kanssa, jolloin R^8 tarkoittaa metyyliä, etyyliä tai propyyliä (J. Chem. Soc. Lontoo) 1949, 313). Reaktiossa halogeenikarbonihappojen VIII kanssa
 ei kuvaa jossa VIII
 30 saadut hapot X (Chem. Ber. 41, 3792, 3794) voidaan muuttaa vastaaviksi estereiksi XII tunnetuissa olosuhteissa, esimerkiksi hapanta katalyyysiä käyttäen, alkoholien XI avulla, jolloin R^8 tarkoittaa samaa kuin kaavassa IX, näitä estereitä XII saadaan suoraan käytettäessä kaavan IX mukaisia halogeenikarbonihappestereitä.



20

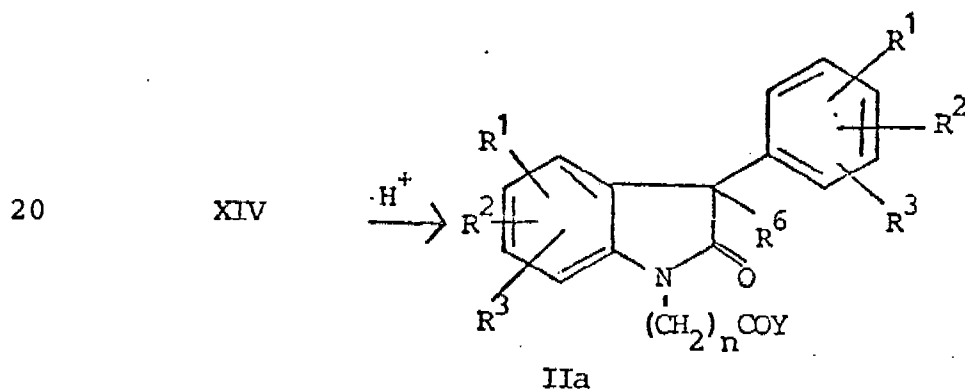
Kaavan XII mukaisten ω -anilinokarbonihappoeste-
 rien reaktio kaavan XIII mukaisten asyylimantelihap-
 kloridien kanssa, jolloin R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa
 kuin kaavassa I, R^6 tarkoittaa vetyä tai 1-5 C-atomia
 sisältävää alkyylä, R^9 tarkoittaa 1-4 C-atomia sisäl-
 tävää alkyylä, R^9 tarkoittaa 1-4 C-atomia sisältävää al-
 kyyliä tai fenyyliä, Schotten-Baumann-reaktion olosuh-
 teissa (natriumhydroksidin vesiliuoksessa) tai Einhorn-
 reaktion olosuhteissa (kloroformissa ja trietyyliamiinis-
 sa) johtaa vastaaviin kaavan XIV:

35

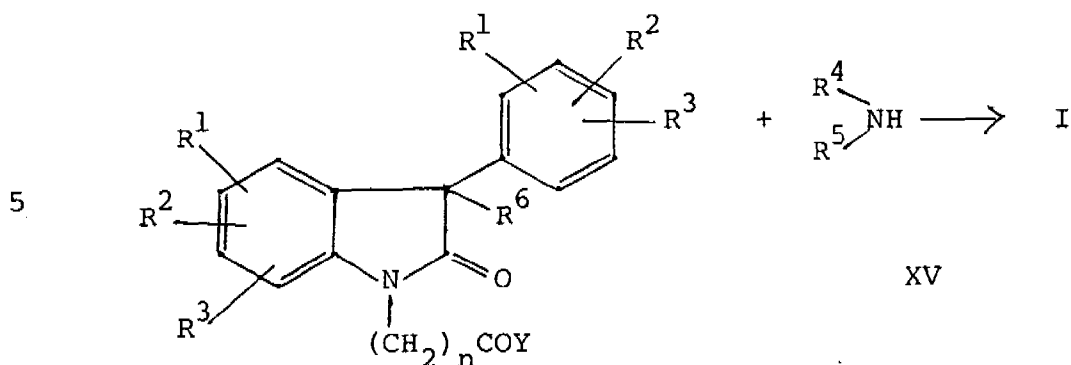


mukaisiin asyylimsntelihappojohdannaisiin.

- 10 Lähtöaineiden valmistamiseksi menetelmää a) varten syklisoidaan kaavan XIV mukaisia yhdisteitä happamalla kondensaatioaineilla, kuten esimerkiksi väkevällä rikkihapolla 20-120°C, edullisesti 25-60°C lämpötilassa kaavan IIa mukaisiksi 1-oksindolyyli-karbonihappoestereiksi, jolloin Y tarkoittaa metoksia, etoksia tai propoksia:
- 15



- 25 Menetelmää a) käytettäessä annetaan kaavan IIa mukaisten yhdisteiden reagoida kaavan XV mukaisten yhdisteiden kanssa kaavan I mukaisiksi, keksinnön mukaisiksi yhdisteiksi. Reaktio voidaan suorittaa ilman liuotinta ylimäärän kanssa amiinia 25-150°C, edullisesti 80-100°C lämpötilassa tai, edullisesti, reaktion avulla primääristen amiinien kanssa polaarissa, prootisessa liuotimessa kuten metanolissa tai etanolissa.
- 30



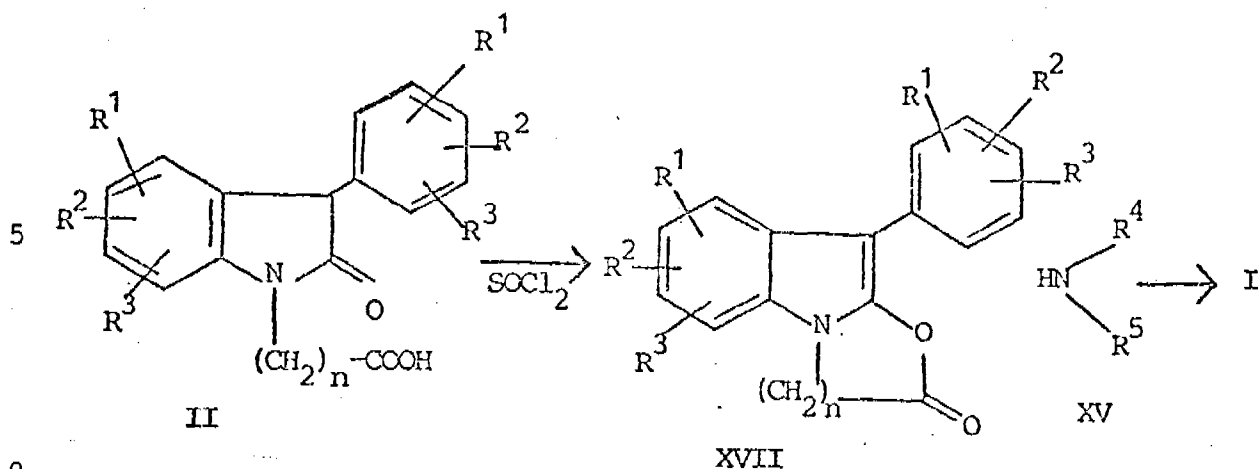
10

IIa

Kaavan IIa mukaiset eetterit, jolloin Y on metoksi, etoksi tai propoksi, voidaan hydrolysoida myös alkalisesti natron- tai kalilipeällä huoneenlämpötilasta kothotettuun asti olevalla alueella vastaaviksi, kaavan II mukaisten karbonihappojen suoloiksi. Lisäämällä mineraalihappoa, edullisesti suolahappoa, saadaan vapaita kaavan II mukaisia happoja. Nämä muutetaan reaktion avulla kaavan XV mukaisten yhdisteiden kanssa vettäpoistavan aineen kuten karbonyyliidi-imidatsolin (XVI) läsnäollessa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi (Angew. Chem. 74, 407 (1971)).

Muina kondensointiaineina tulevat kyseeseen sykloheksyylikarbodi-imidi, 1-hydroksinentriatsoli tai 1-(4-klooribentsoyyli)-2-(4-metyylipiperatsino)-asetyleeni.

Menetelmää a) käytettäessä voidaan edelleen kaavan II mukaiset yhdisteet reaktion avulla tionyylikloridin tai fosforioksikloridin kanssa muuttaa kaavan XVII mukaisiksi sisäisiksi anhydrideiksi, jotka kaavan XV mukais-
 30 ten yhdisteiden kanssa antavat kaavan I mukaisia oksindolijohdannaisia.



10

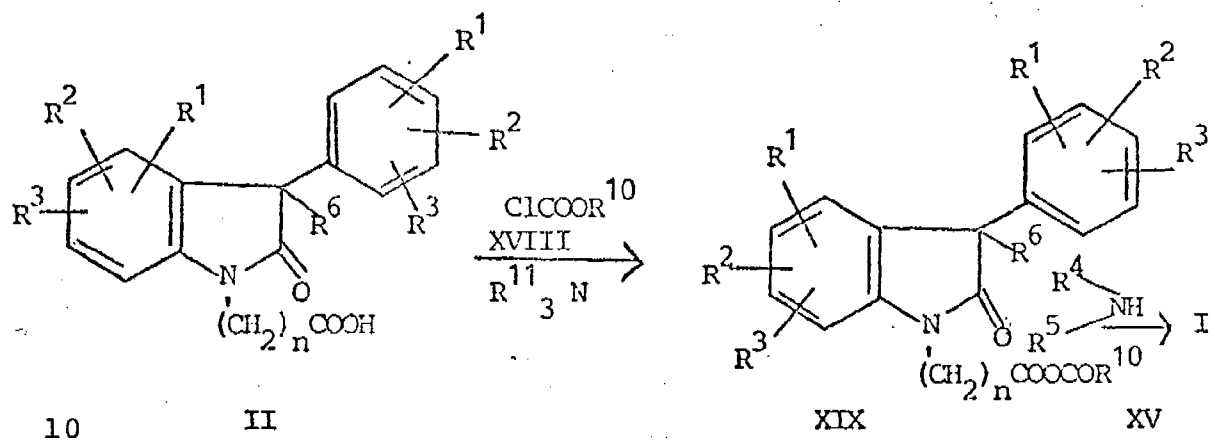
Reaktio tionyylikloridin tai fosforioksikloridin kanssa tapahtuu -50°C - $+50^{\circ}\text{C}$, edullisesti -20°C - 0°C lämpötilassa, tähän liittyvä reaktio kaavan XV mukaisen yhdisteen kanssa $0-130^{\circ}\text{C}$, edullisesti $20-50^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa orgaanisessa liuottimessa edullisesti metyleenikloridissa, kloroformissa, toluolissa tai heksametyyli-

fosforihappotriamidissa tai näiden seoksissa.

Menetelmän a) suorittamiseksi voidaan edelleen kaavan II mukaiset karbonihapot muuttaa reaktion avulla kaavan XVIII mukaisten kloorimuurahaishappoesterien kanssa, jolloin R¹⁰ on 1-4 C-atomia sisältävä alkyyli, fenyylili tai bentsyyli, kaavan XIX mukaisiksi seka-anhydrideiksi tarkoituksenmukaisesti tertiääristen amiinien kuten trietyyliamiinin, di-isopropyylietyyliamiinin tai disykloheksyyliamiinin läsnäollessa. Kaavan XIX mukaiset yhdisteet reagoivat kaavan XV mukaisten yhdisteiden kanssa kaavan I mukaisiksi, keksinnön mukaisiksi yhdisteiksi:

30

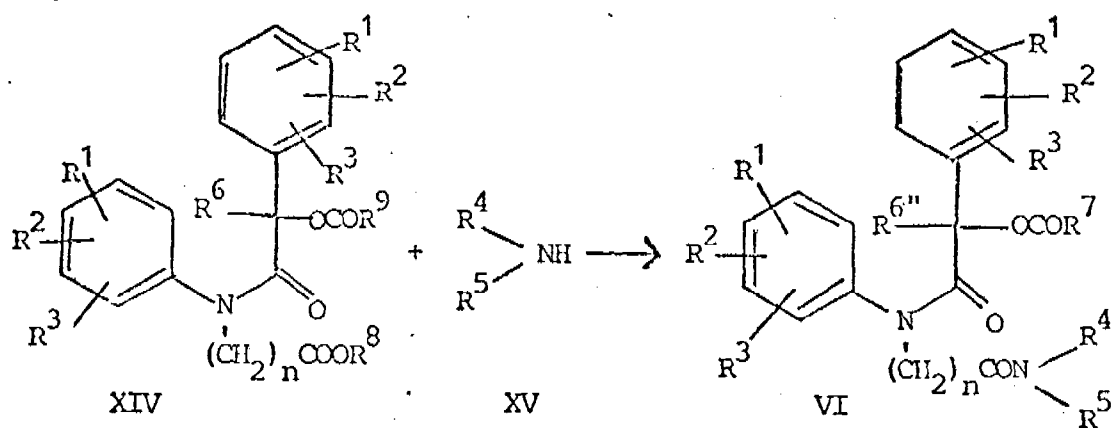
35



Kaavan IV mukaiset lähtömateriaalit menetelmää

- 15 b) varten valmistetaan kaavan VII mukaisista substitu-
oiduista aniliineista reaktion avulla kaavan XIV mukais-
ten yhdisteiden kanssa kaavan VI mukaisiksi mantelihappo-
amidi-johdannaisiksi. Tämä reaktio suoritetaan tarkoi-
tuksenmukaisesti polaarisisissa proottisissa liuottimissa,
20 erikoisesti metanolissa tai etanolissa 25 - 80°C lämpö-
tilassa:

25



Kaavan I mukaiset yhdisteet omaavat neuroanabolisia ominaisuuksia. Ne vaikuttavat aivoaineenvaihduntaan edullisella tavalla ja voidaan niitä siten käyttää erilaista alkuperää olevien kroonisten aivotoimintahäiriöiden sekä traumaattisista syistä aiheutuvien akuuttien aivotoimintahäiriöiden hoitoon. Ne osoittautuvat eläinkokeissa erittäin tehokkaiksi, kuten on voitu todeta verrattaessa neuroanabolisesti vaikuttavien aineiden ominaisuuksiin (vert. DOS 2 701 450 ja Europ. J. Pharmacol. 16, (1971) 283).

Kaavan I mukaiset yhdisteet pidentävät rottien elinaikaa hypoksisissa olosuhteissa enemmän kuin 700 % annostuksella 25-1000 mg/kg, edullisesti 100-500 mg/kg intraperitoneaalisesti annostettaessa tai 250-1000 mg/kg peroraalisesti annostettaessa.

Myös nitriitti-myrkyttyneiden rottien elinaika pitenee merkittävästi kaavan I mukaisia yhdisteitä käytettäessä annostuksina 250-1000 mg/kg peroraalisesti annostettuina.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden myrkyllisyys on erittäin vähäinen. LD₅₀-arvo hiirillä on usein suurempi kuin 2 g/kg kohti ruumiinpainoa intraperitoneaalisesti annosteltaessa.

Käytettäväiksi lääkeaineina peroraalista annostusta varten voidaan kaavan I mukaisista yhdisteistä valmistaa tabletteja, lääkerakeita tai kapseleita, jotka haluttaessa sisältävät vaikutusaineiden lisäksi tavanomaisia farmaseuttisia kantajia, laimentimia ja/tai apuaineita. Vaikutusainepitoisuus on 1-95 prosenttia, edullisesti 10-80 prosenttia. Kantajina, laimentimina ja apuaineina tulevat kyseeseen esimerkiksi kalsiumkarbonaatti, kalsiumfosfonaatti, natriumfosfaatti, maitosokeri, maissitärkelys, alginaatit, gelatiini, alumiini- tai magnesiumstearaatti, talkki tai silikoniöljy.

Tarkoituksenmukaisesti voidaan tällainen lääkeaine

muodostaa annosyksiköiksi, jotka säädetään halutun terapeuttisen vaikutuksen mukaan.

Parenteraalista annostusta varten tulevat kysymykseen uudet vaikutusaineet injektoitavina vesi- tai öljysuspensioina, jotka lisäksi voivat sisältää suspendointiaineita kuten esimerkiksi natriumkarboksimeetyyliselluloosaa, metyyliiselluloosaa, hydroksipropyyliselluloosaa, natriumalginaattia tai polyvinyylipyrrolidonia, dispergointi- ja kostutusainetta kuten polyoksietyleenistearaattia ja säilytysaineita, öljysuspensiot voidaan muodostaa maapähkinä-, oliivi-, kookos-, seesami- tai parafiiniöljyyn.

Esimerkki 1 (menetelmä a)

(1H-2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-5-kloori-1-indolyyli)-etikkahappopiperididi (I, $R^1 = 5\text{-Cl}$, $R^2 = R^3 = R^6 = \text{H}$, $R^4, R^5 = -(\text{CH}_2)_5-$, $n = 1$)

1.1 N-(4-kloorifenyyli)-N-(2-fenyyli-2-asetoksi-asetyyli)-glysiinietyyliesteri

56,2 grammaa (0,26 moolia) N-(4-kloorifenyyli)-glysiinietyyliesteriä liuotettiin 300 millilitraan absoluuttista metyleenikloridia. Jäällä jäähdyttäen lisättiin tipottain 66,6 grammaa (0,3 moolia) asetyyliantimonihappokloridia 30 millilitrassa metyleenikloridia.

Sitten sekoitettiin vielä 24 tuntia huoneenlämpötilassa, jolloin muodostui valkea sakka. Seos pantiin sitten veteen, orgaaninen faasi eroitettiin ja pestiin vielä 3 x kulloinkin 500 millilitralla vettä, kuivattiin ja haihdutettiin. Raan öljyn, joka vielä sisälsi liuotinjäännöksiä, annettiin reagoida suoraan edelleen.

1.2 (1H-2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-5-kloori-1-indolyyli)-etikkahappoetyyliesteri

109,2 grammaa N-(4-kloori-fenyyli)-N-(2-fenyyli-2-asetoksi-asetyyli)-glysiini-etyyliesteriä lisättiin 465 millilitraan väkevöityä rikkihappoa jäähdyttäen jäiden avulla. Reaktioseos kaadettiin 16 tunnin kuluttua

- 3,5 litran suuruiselle määrälle jäitä, sitten uutettiin 3 litralla metyleenikloridia. Orgaaninen faasi neutra-
loitiin 300 millilitralla 1N natriumbikarbonaattiliuos-
ta, kuivattiin ja väkevöitiin. Raaka tuote kiteytettiin
5 uudestaan isopropanolista. S.p. 125°C.
- 1.3 (1H-2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-5-kloori-1-
indolyyli)-etikkahappopiperididi
16,5 grammaa (1H-2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-5-
kloori-1-indolyyli)-etikkahappoetyyliesteriä liuotettiin
10 100 millilitraan piperidiiniä ja kuumennettiin vesihau-
teessa typen alla 24 tuntia. Liuos kaadettiin seokselle,
joka sisälsi 1,8 litraa jäävettä ja 200 millilitraa jää-
etikkaa. Seos uutettiin 500 millilitralla jääetikkaa,
orgaaninen faasi pestiin kahdesti kulloinkin 600 milli-
15 litralla 2N etikkahappoa ja neljästi kulloinkin 500 mil-
lilitralla vettä, kuivattiin ja väkevöitiin. Raaka öljy
kiteytettiin uudestaan toluoli/petroolieetteri-seoksesta,
tuote sulii 153°C lämpötilassa.
- Esimerkki 2 (menetelmä a)
20 (1H-2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-5-kloori-1-indolyyli)-
etikkahappomorfolidi

(I, $R^1 = 5\text{-Cl}$, $R^2 = R^3 = R^6 = \text{H}$, $R^4, R^5 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$,
 $n = 1$)
- 25 20 grammaa (1H-2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-5-
kloori-1-indolyyli)-etikkahappoetyyliesteriä liuotettiin
90 millilitraan morfoliinia ja kuumennettiin vesihöyry-
hauteessa typen alla 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen
kaadettiin reaktioseos seokselle, joka sisälsi 1800 mil-
30 lilitraa jäävettä, 200 millilitraa jääetikkaa ja 800
millilitraa etikkaesteriä. Orgaaninen faasi eroitettiin
ja pestiin 2N etikkahapolla, kyllästetyllä natriumbikar-
bonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin ja väkevöitiin,
raaka tuote kiteytettiin uudestaan etanolista. Sp. =
35 143-144°C.

Esimerkki 3 (menetelmä a)

(1H-2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-5-kloori-1-indolyyli)-
N-metyyliasetamidi

5 (I, $R^1 = 5\text{-Cl}$, $R^2 = R^3 = R^4 = R^6 = \text{H}$, $R^5 = \text{CH}_3$, $n = 1$

10 grammaa (1H-2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-5-kloori-1-indolyyli)-etikkahappoetyyliesteriä lisättiin painepullossa metyyliamiinin kyllästettyyn liuokseen toluolissa ja pidettiin 14 tuntia huoneenlämpötilassa.

10 Liuos väkevöitiin sitten puoleen tilavuudestaan ja kiteytynyt tuote eroitettiin suodattamalla imun avulla ja pestiin toluoli/petroolieetteri-seoksella. Raaka tuote kiteytettiin etanolista, sp. 217-218°C.

Esimerkki 4 (menetelmä a)

15 (2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-etikkahappo-N-bentsyyliamidi

(I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^6 = \text{H}$, $R^5 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $n = 1$)

4.1 (2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-etikka-
20 happo

70 grammaa (0,25 moolia) (1H-2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-etikkahappometyyliesteriä käsiteltiin 18 grammalla KOH:ta 550 millilitrassa 90-prosenttista metanolin vesiliuosta 15 tunnin ajan huoneenlämpötilassa,
25 liuos tehtiin sitten happamaksi 2N HCl-liuoksella (kongonpuna vastaan), saostunut tuote liuotettiin puhdistamista varten NaOH-liuokseen, selkeytettiin aktiivihiehillä, saostettiin 2N HCl-liuoksella, eroitettiin -imusuodatuksen avulla, pestiin vedellä ja kuivattiin. Sp. = 180-181°C.

30 4.2. (2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-etikka-happo-N-bentsyyliamidi

2,7 grammaan (10 mmooliin) karbonihappoa 10 millilitrassa kuivaa teteahydrofuraania lisättiin 1,7 grammaa karbonylidi-imidatsolia huoneenlämpötilassa sekoittaen.
35 30 minuutin kuluttua lisättiin tipottain 1,1 millilitraa

bentsyyliamiinia, sekoitettiin edelleen 15 minuuttia 200 millilitrassa vettä. Sakka eroitettiin imusuodatuksen avulla, pestiin vedellä ja kiteytettiin uudestaan etanolista, $sp. = 182-183^{\circ}C$.

5 Esimerkki 5 (menetelmä a)

(2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-etikkahappo-N-(4-trans-metyylisykloheksyyli)-amidi

(I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^6 = H$, $R^5 = 4-CH_3-C-C_6H_{10}$, $n = 1$)

10 5,4 gramman esimerkin 4 karbonihappoa annettiin reagoida 2,3 gramman kanssa trans-4-metyylisykloheksyyliamiinia ja 3,4 gramman kanssa karbonyylidi-imidatsolia esimerkin 4.2 mukaisen ohjeen mukaan. $Sp. 215-216^{\circ}C$.

Esimerkki 6 (menetelmä a)

15 (2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-etikkahappo-N-bentsyyllisyklo-oktyyliamidi

(I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^6 = H$, $R^5 = C-C_8H_{15}$, $n = 1$)

20 5,4 gramman esimerkin 4.1 karbonihappoa annettiin reagoida esimerkin 4.2 mukaisesti 3,4 gramman kanssa karbonyylidi-imidatsolia ja 2,6 gramman kanssa syklo-oktyyliamiinia. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan etanolista. $Sp. = 167-168^{\circ}C$.

Esimerkki 7 (menetelmä a)

25 (2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-etikkahappo-N-4-fenyyliiperatsidi

(I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^6 = H$, $R^4, R^5 = CH_2CH_2N(C_6H_5)CH_2-CH_2$, $n = 1$)

30 2,7 gramman esimerkin 4.1 happoa annettiin reagoida 1,7 gramman kanssa karbonyylidi-imidatsolia ja 1,6 gramman kanssa fenyyliiperatsiinia esimerkin 4.2 ohjeiden mukaisesti. Liuottimen poistamisen jälkeen tyhjössä sekoitettiin jäännös veteen, sitä uutettiin toluolilla,
35 kuivatettiin ja toluoli poistettiin sitten tyhjössä. Öljy-

mäinen jäännös pantiin isopropanoliin ja säädettiin vä-
kevöidyllä suolahapolla heikosti happamaksi, saostunut
suola eroitettiin imusuodatuksen avulla ja pestiin ase-
tonilla. Sp. = 224-227°C.

5 Esimerkki 8 (menetelmä a)

(2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-etikkahappo-
N-[4-(m-tolyyli)-piperatsidi]

(I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^6 = H$, $R^4, R^5 = CH_2CH_2N(m-CH_3C_6H_4)CH_2H_2$,
10 $n = 1$)

8,1 gramman esimerkin 4.1 mukaista karbonihappoa
annettiin reagoida 5,1 gramman kanssa karbonyylidi-imid-
atsolia ja 5,3 gramman kanssa m-toluulipiperatsiinia
esimerkin 7 mukaisesti. Sp. = 226-228°C.

15 Esimerkki 9 (menetelmä a)

(2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-etikkahappo-
N-[2-(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyli]-amidi

(I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^6 = H$, $R^5 = CH_2CH_2C_6H_3(OCH_3)_2$,
20 $n = 1$)

5,4 gramman esimerkin 4.1 mukaista karbonihappoa
annettiin reagoida 3,4 gramman kanssa karbonyylidi-
imidatsolia ja 3,6 gramman kanssa homoveratryyliamiinia
esimerkin 4.2 mukaisesti. Sp. = 170-172°C.

Esimerkki 10 (menetelmä a)

25 (2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-etikkahappo-
N-(2-hydroksietyyli)-amidi

(I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^6 = H$, $R^5 = CH_2CH_2OH$, $n = 1$)

Esimerkin 4.2 mukaisesti annettiin 5,4 gramman
30 esimerkin 4.1 mukaista karbonihappoa reagoida 3,4 gram-
man kanssa karbonyylidi-imidatsolia ja 1,2 millilitran
kanssa aminoetanolia. Reaktion päätyttyä poistettiin
tetrahydrofuraani tyhjössä, jäännös sekoitettiin veteen,
suodatettiin imulla ja kuivattiin. Sp. = 175-182°C.

Esimerkki 11 (menetelmä a)

(2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-etikkahappo-
N-sykloheksyyliamidi

- 5 (I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^6 = H$, $R^5 = c-C_6H_{11}$), $n = 1$)
6,7 grammaa esimerkistä 4.1 saatua karbonihappoa
liuotettiin 20 millilitraan heksametyylifosforihappotri-
amidia (HMPTA) ja 10 millilitraan metyleenikloridia, $-10^{\circ}C$
lämpötilassa lisättiin 1,8 millilitraa tionyylikloridia.
10 Sekoitettiin 30 minuuttia ja lisättiin 2,86 millilitraa
sykloheksyyliamiinia $-10^{\circ}C$ lämpötilassa. Liuos lämmi-
tettiin huoneenlämpötilaan, sitä sekoitettiin yön ylitse,
sekoitettiin veden kanssa ja suodatettiin imua käyttäen.
Raaka tuote puhdistettiin kromatograafisen menetelmän
15 avulla piigeeilillä etikkaesteri/metanoli-seoksen avulla
(4:1), sp. = $200-201^{\circ}C$.

Esimerkki 12 (menetelmä a)

(2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-etikkahappo-
N-sykloheksyyliamidi

- 20 (I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^6 = H$, $R^5 = c-C_6H_{11}$, $n = 1$)
1,3 grammaa (5 mmoolia) esimerkin 4.1 mukaista
karbonihappoa liuotettiin 15 millilitraan absoluuttista
asetonia, sitten lisättiin peräkkäin tipottain typen
25 alla ja jäällä jäähdyttäen 0,55 millilitraa (5,5 mmoolia)
trietyyliamiinia ja 0,52 grammaa (5,5 mmoolia) kloori-
muurahaishappoetyyliesteriä, 5 minuutin sekoittamisen
jälkeen lisättiin 0,5 grammaa (5 mmoolia) sykloheksyyli-
amiinia. Seosta pidettiin 30 minuuttia $0^{\circ}C$ lämpötilassa
30 ja lämmitettiin sitten huoneenlämpötilaan, sekoitettiin
1 tunti, laimennettiin 30 millilitralla vettä, sakka ero-
tettiin imusuodatuksen avulla ja kiteytettiin uudestaan
isopropanolista. Sp. $205-206^{\circ}C$.

Esimerkki 13 (menetelmä b)

(2,3-dihydro-2-okso-3-metyyli-3-fenyyli-5-kloori-1-indolyyli)-erikkahappo-N,N-dietyyliamidi

5 (1, $R^1 = 5\text{-Cl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^6 = \text{CH}_3$, $n = 1$)

13.1. 3-metyyli-3-fenyyli-5-kloori-oksindoli

10 grammaa 3-fenyyli-5-kloori-oksindolia liuotettiin 100 millilitraan asetonia ja 20 millilitraan vettä. Lisättiin 2,9 grammaa kaliumkarbonaattia ja 2,9 millilitraa metyylijodidia, lämmitettiin 3 tuntia 50°C lämpötilassa, väkevöitiin, sekoitettiin veteen, uutettiin etikkaesterillä, kuivattiin magnesiumsulfaatin yläpuolella ja liuotin poistettiin. Jäännös kiteytettiin uudestaan etanolista. Sp. = $180\text{--}181^\circ\text{C}$.

15 13.2 (2,3-dihydro-2-okso-3-metyyli-3-fenyyli-3-kloori-1-indolyyli)-etikkahappo-N,N-dietyyliamidi

0,4 grammaa natriumhydridiä (80-prosenttista öljyssä) lisättiin liuokseen, joka sisälsi 2,6 grammaa 3-metyyli-3-fenyyli-5-kloori-oksindolia 25 millilitrassa tetrahydrofuraania. 30 minuutin kuluttua lisättiin 1,5 grammaa kloorietikkahappodietyyliamidia 15 millilitrassa tetrahydrofuraania. Sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa ja lingottiin kuivaksi, jäännös pantiin toluoliin, pestiin vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Raaka tuote puhdistettiin pylväskromatografisen menetelmän avulla piigeeilillä toluoli/etikkahappo-seoksella (4:1) ja kiteytettiin uudestaan isopropanoli/petrooli-eetteri-seoksesta. Sp. = $108\text{--}109^\circ\text{C}$.

Esimerkki 14 (menetelmä c)

30 (2,3-dihydro-2-oksi-3-fenyyli-indolyyli)-asetamidi

(I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{H}$, $n = 1$)

14.1 N-fenyyli-N-(2-fenyyli-2-asetoksi-asetyyli)-glysiini-metyyliesteri

35 (XIV, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$, $R^5 = \text{H}$, $R^7 = \text{CH}_3$, $R^8 = \text{CH}_3$, $m = 1$, $n = 1$)

125 grammaa N-fenyyli-glysiinimetyyliesteriä liuotettiin 600 millilitraan absoluuttista toluolia, lisättiin tipottain 161 grammaa asetyylimantelihappokloridia liuotettuna 80 millilitraan toluolia (jäähdytys),
 5 sitten lisättiin tipottain vielä 76,5 grammaa trietyyliamiinia 200 millilitrassa toluolia. Seos sekoitettiin 1 tunnin kuluttua veteen, orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin ja väkevöitiin.

Raaka tuote, joka sisälsi vielä liuotinainetta,
 10 käytettiin suoraan seuraavassa reaktiossa.

14.2 N-fenyyli-N-(2-fenyyli-2-hydroksi-asetyyli)-glysiiniamidi

15 15 grammaa (44 mmoolia) N-fenyyli-N-(2-fenyyli-2-asetoksi-asetyyli)-glysiini-metyyliesteriä lisättiin 25 millilitraan nestemäistä ammoniakkia 50 millilitrassa toluolia, seosta sekoitettiin 7 tuntia huoneenlämpötilassa. Ammoniakin ylimäärä poistettiin lämmittämällä, jolloin tuote saostui kiteytymällä. Sp. = 148-151°C.

20 Esimerkki 17 (menetelmä c)
 (2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-etikkahappodietyyliamidi

 (I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^6 = H$, $R^4, R^5 = C_2H_5$, $n = 1$)

25 12 grammaa (33,5 mmoolia) N-fenyyli-N-(2-fenyyli-2-asetoksi-asetyyli)-glysiini-N',N'-dietyyliamidia liuotettuna 35 millilitraan toluolia lämmitettiin 200 gramman kanssa polyfosforihappoa 10 minuutin ajan 80°C lämpötilassa, sitten lisättiin jäätä, uutettiin etikkaeetterillä,
 30 orgaaninen faasi erotettiin ja kuivattiin. Väkevöinnin jälkeen kiteytettiin etanolipetroolieetteristä. Sp. = 144-145°C.

Esimerkki 18 (menetelmä d)

(2,3-dihydro-2-okso-3-hydroksi-3-fenyyli-1-indolyyli)-
N-metyyliasetamidi

5 (I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R^5 = CH_3$, $R^6 = OH$, $n = 1$)

0,5 grammaa (1,8 mmoolia) (2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-asetamidia sekoitettiin voimakkaasti dimetyyliformamidiliuoksessa ilmassa 20 tuntia, sitten laimennettiin vedellä, kylästettiin keittosuolalla, uutettiin etikkaesterillä, kuivattiin ja väkevöitiin. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan etikkaesteri/petrooli-eetteri-seoksesta. Sp. = 183-184°C.

Esimerkki 19 (menetelmä a)

2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-indolyyli-asetamidi

15 (I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$, $n = 1$)

6,2 gramman (2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-1-indolyyli)-etikkahappoetyyliesteriä annettiin reagoida painepullossa 50 millilitran kanssa nestemäistä ammoniakkaa 50 millilitrassa toluolia. Ylimääräinen ammoniakki poistettiin 15 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa ja jäänös kiteytettiin uudestaan etanolista. Sp. = 184-85°C.

Esimerkki 20 (menetelmä c)

(1H-2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-5-kloori-1-indolyyli)-
etikkahappopiperididi

(I, $R^1 = 5-Cl$, $R^2 = R^3 = R^6 = H$, $R^4, R^5 = -(CH_2)-$, $n = 1$)

20.1 N-(kloorifenyyli)-N-(2-fenyyli-2-hydroksiasetyyli)-glysiinipiperididi

30 25 grammaa N-(4-kloorifenyyli)-N-(2-fenyyli-2-asetoksi-asetyyli)-glysiini-etyyliesteriä (esimerkki 1.1) lämmitettiin 95 millilitran kanssa piperidiiniä typen alla vesihauteessa 18 tuntia ja kaadettiin sitten seokseen, joka sisälsi 1,5 litraa jäävettä ja 100 millilitraa jääetikkaa. Saostunut tuote poistettiin imusuodatuksen

35

avulla, kuivattiin ja sen annettiin reagoida ilman jatko-
puhdistusta edelleen.

20.2. 1H-2,3-dihydro-2-okso-fenyyli-5-kloori-1-indolyyli)-
etikkahappopiperididi

- 5 13,4 grammaa N-(4-kloorifenyyli)-N-(2-fenyyli-2-
hydroksiasetyyli)-glysiini-piperidiä liuotettiin 200 gram-
maan polyfosforihappoa ja lämmitettiin 3 tuntia 60°C
lämpötilassa, sekoitettiin jäiden kanssa, uutettiin etikka-
esterillä, orgaaninen faasi kuivattiin ja väkevöitiin.
- 10 Raaka tuote kiteytettiin uudestaan toluoli/petroolieette-
ristä, tuote sulii 153°C lämpötilassa.

Esimerkki 21 (menetelmä c)

(1H-2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-5-kloori-1-indolyyli)-
etikkahappomorfolidi

15

(I, $R^1 = 5, Cl$, $R^2 = R^3 = R^6 = H$, $R^4, R^5 = (CH_2OCH_2)-$,
 $n = 1$)

21.1 N-(N-kloorifenyyli)-N-(2-fenyyli-2-hydroksi-asetyy-
li)-glysiinimorfolidi

20

18,6 grammaa N-(4-kloorifenyyli)-N-(2-fenyyli-2-
asetoksi-asetyyli)-glysiini-etyyliesteriä (esimerkki 1.1)
lämmitettiin 80 millilitrassa morfoliinia 100°C lämpö-
tilassa 20 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen jatkettiin
reaktiota ilman muuta puhdistamista.

25

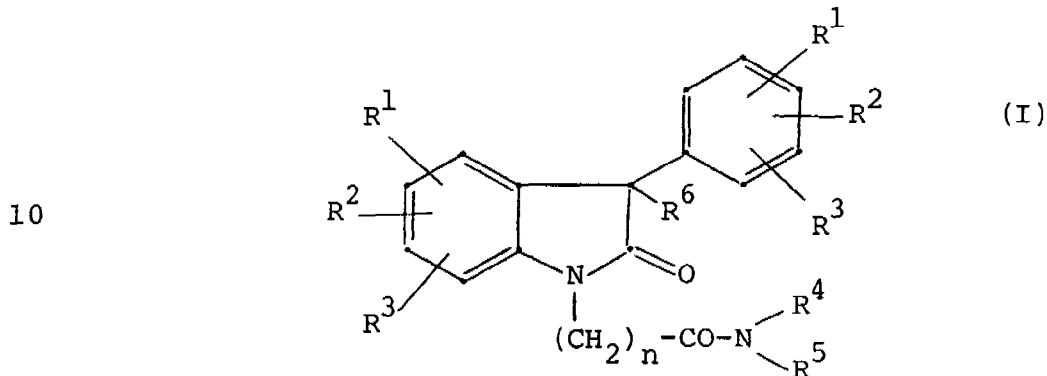
21.2 (1H-2,3-dihydro-2-okso-3-fenyyli-5-kloori-1-
indolyyli)-etikkahappomorfolidi

30

8 grammaa N-(4-kloorifenyyli)-N-(2-fenyyli-2-hydr-
oksi-asetyyli)-glysiinimorfolidia lisättiin 80 millilit-
raan väkevöityä rikkihappoa jäähdyttäen jäällä. 30 mi-
nuutin kuluttua laimennettiin 1 litralla jäävettä, suo-
datettiin imua käyttäen ja tuote saostettiin uudestaan
etanolista. Sp. = 143-144°.

Patenttivaatimus

Menetelmä uusien kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti käyttökelpoisten oksindolijohdannaisten valmistamiseksi,



15 jossa kaavassa,

n on 1, 2 tai 3,

R^1 , R^2 ja R^3 ovat samoja tai erilaisia ja toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyä, halogeenia, kuten fluoria, klooria tai bromia, suoraketjuista tai haaroit-

20 tunutta, 1-3 C-atomia sisältävää alkyyliä, trifluorimetyyliä, metyleenidioksia 1-3 C-atomia sisältävää alkoksia tai nitroa,

R^4 ja R^5 ovat samoja tai erilaisia ja toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyä, suoraketjuista tai haaroit-

25 tunutta, 1-6 C-atomia sisältävää alkyyliä, joka voi olla substituoitu hydroksilla tai 1-3 C-atomia sisältävällä alkoksilla, 1-7 C-atomia alkyyliähteessä sisältävää fenyylialkyyliä, joka myös voi olla haaroitunut, jolloin fenyyliydin voi olla substituoitu kerran, kahdes-

30 ti tai kolmasti 1-3 C-atomia sisältävällä alkoksilla, 1-4 C-atomia sisältävällä alkyyllillä, metyleenidioksilla, halogeenilla, kuten fluorilla, kloorilla, bromilla tai nitrolla, syklopentyyliä, sykloheksyyliä, 1-4 C-atomia alkyyliosassa sisältävää alkyyli-sykloheksyyliä, syklo-

35 heptyyliä, syklo-oktyyliä, adamantyyliä, fenyyliä, jolloin fenyyliydin voi olla substituoitu kuten edellä fe-

nyylialkyylin yhteydessä on esitetty, naftyyliä tai

R^4 ja R^5 yhdessä N-atomin kanssa, johon ne ovat
liittyneet, voivat tarkoittaa pyrrolidinoa, piperidinoa,
heksahydroatsepinoa, morfolinoa, joista kukin voi olla

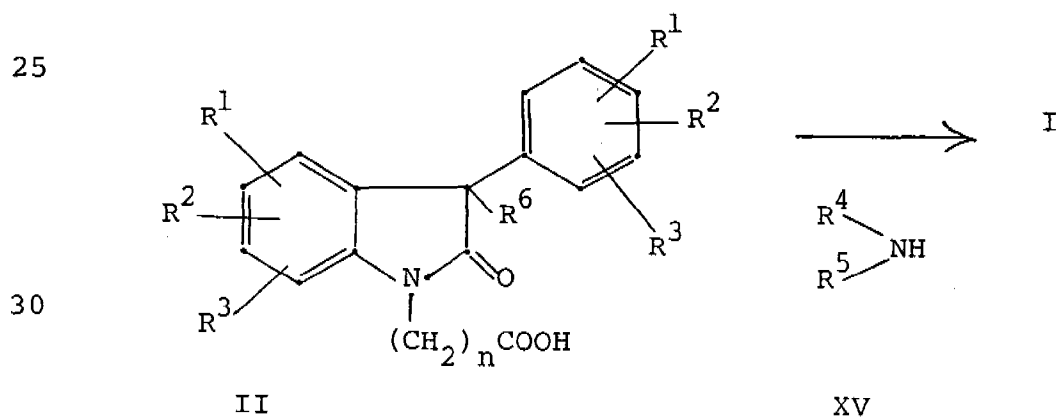
5 substituoitu 1-5 C-atomia sisältävällä alkyyllillä tai
alkoksialkyyllillä, 1-5 C-atomia alkyyliosassa sisältävää
N-alkyylipiperatsinoa, N-fenyylipiperatsinoa, jossa mah-

dollisesti voi olla substituentteja fenyyli-tähteessä,
kuten ryhmän R^2 yhteydessä on esitetty, mono-, di- tai

10 trisubstituotuna, 1-5 C-atomia alkyyliosassa sisältä-
vää N-alkanoyylipiperatsinoa, N-bentsoyylipiperatsinoa,
jossa mahdollisesti voi olla substituentteja fenyyli-
tähteessä, kuten ryhmän R^1 yhteydessä on esitetty, mono-,
di- tai trisubstituotuna, ja

15 R^6 tarkoittaa vetyä, 1-5 C-atomia sisältävää alkyy-
liä tai hydroksia, t u n n e t t u siitä, että

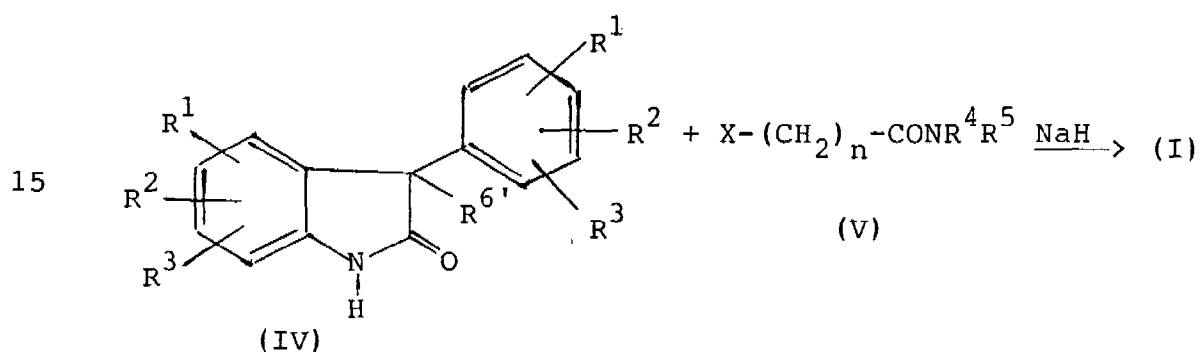
a) yleisen kaavan (II) mukaisten karboksyylihappojen
tai niiden reaktiivisten johdannaisten annetaan reagoida
ammoniakin tai kaavan (XV) mukaisten primääristen tai sekun-
20 dääristen amiinien kanssa



jolloin kaavassa (II) n , R^1 , R^2 , R^3 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), tai

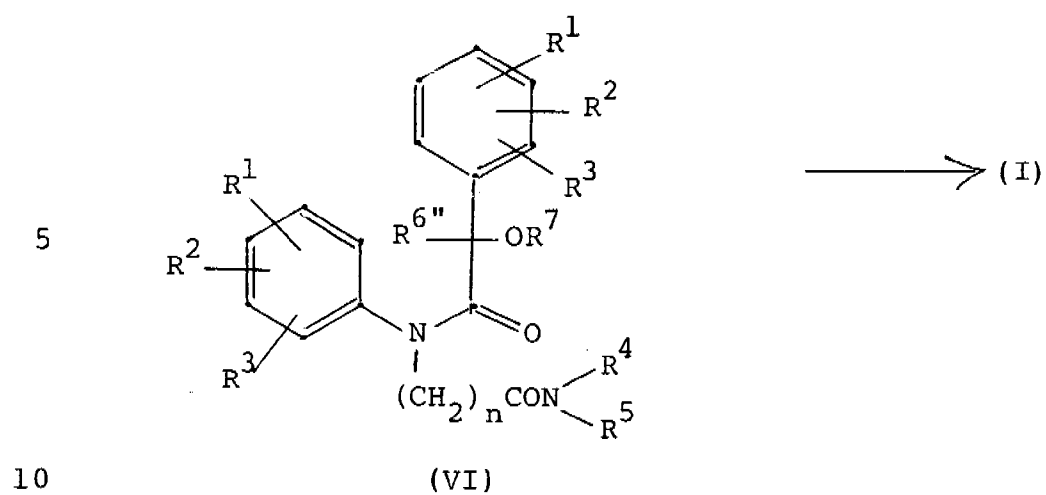
b) kaavan (IV) mukaiset oksindolijohdannaiset, joissa n , R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I) ja $R^{6'}$ on 1-5

C-atomia sisältävä alkyylili, alkyloidaan kaavan (V) mukaisten -halogeenikarboksyylihappoamidien kanssa, jolloin X tarkoittaa klooria, bromia tai jodia, ei-nukleofiilisen emäksen, kuten natriumhydridin, natriumamidin, litiumamidien tai alkalimetallialkoholaattien läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi,



20 tai

c) kaavan (VI) mukaiset mantelihappojohdannaiset, joissa n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), $R^{6''}$ on vety tai 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, ja R^7 on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä asyyliiryhmä, edullisesti asetyyli, syklisoidaan happamien kondensointiaineiden kanssa 25-120°C:n, edullisesti 70-80°C:n lämpötilassa:

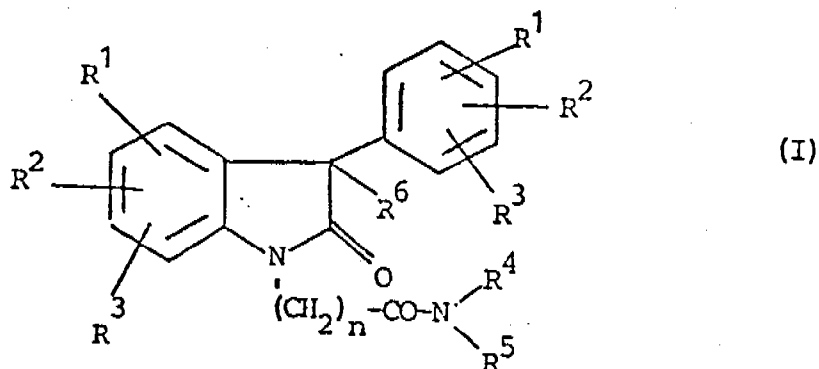


ja

d) haluttaessa kaavan I mukainen yhdiste,
 jossa R^6 on vety, hapetetaan inertissä orgaanisessa
 liuottimessa.

Patentkrav:

1. Oxindol-derivat med den allmänna formeln I

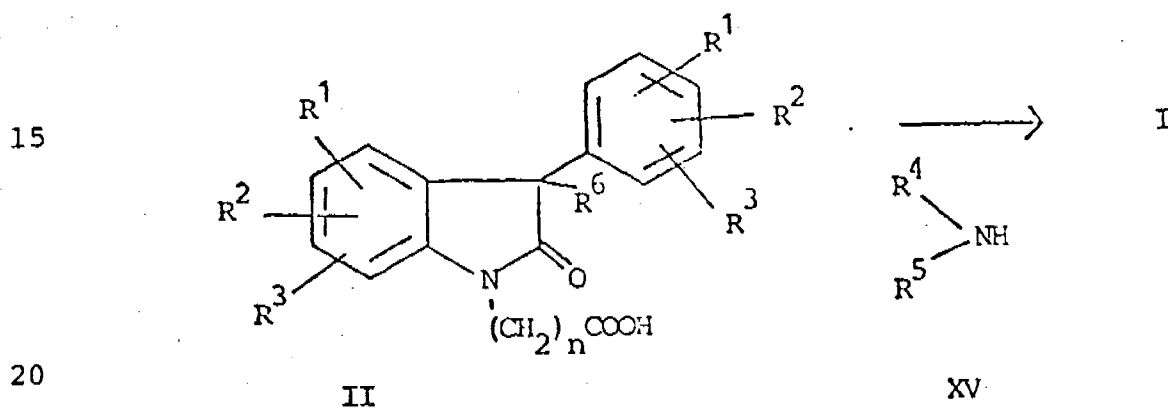


- vari n är 1, 2 eller 3,
 15 R^1 , R^2 och R^3 är lika eller olika och betecknar oberoende av varandra väte, halogen, såsom fluor eller brom, rakked-
 jad eller förgrenad alkyl med 1-4 C-atomer, trifluormetyl,
 metylendioxi, alkoxi med 1-3 C-atomer eller nitro,
 R^4 och R^5 är lika eller olika och betyder oberoende av var-
 20 andra väte, rakkedjad eller förgrenad alkyl med 1-6 C-atomer,
 vilken kan vara substituerad med hydroxi eller alkoxi med
 1-3 C-atomer, fenylalkyl med 1-7 C-atomer i alkylresten,
 vilken även kan vara förgrenad, varvid fenylkärnan kan vara
 mono-, di- eller tri- substituerad med alkoxi med 1-3 C-ato-
 25 mer, alkyl med 1-4 C-atomer, metylendioxi, halogen, såsom
 fluor, klor brom eller med nitro, cyklopentyl, cyklohexyl,
 alkylcyklohexyl med 1-4 C-atomer i alkyldelen, cykloheptyl,
 cykloocktyl, adamntyl, fenyl, varvid fenylkärnan kan vara
 substituerad såsom ovan definierats för fenylalkyl, naftyl
 30 eller
 vari R^4 och R^5 gemensamt med den desamma uppbärande N-atomen
 betyder pyrrolidino, piperidino, hexahydroazepino, morfolino,
 som i vart och ett fall kan vara substituerad med alkyl eller
 alkoxialkyl med 1-5 C-atomer, N-alkylpiperazino med 1-5
 35 C-atomer i alkyldelen, N-fenylpiperazino, eventuellt mono-,

di- eller trisubstituerad med substituenten i fenylresten
 såsom definierats vid R^1 , N-alkanoylpiperazino med 1-5
 C-atomer i alkylidenen, N-bensoylpiperazino, eventuellt
 mono-, di- eller trisubstituerad med substituenten i fenyl-
 5 resten såsom definierats vid R^1 , och
 R^6 är väte, alkyl med 1-5 C-atomer eller hydroxi.

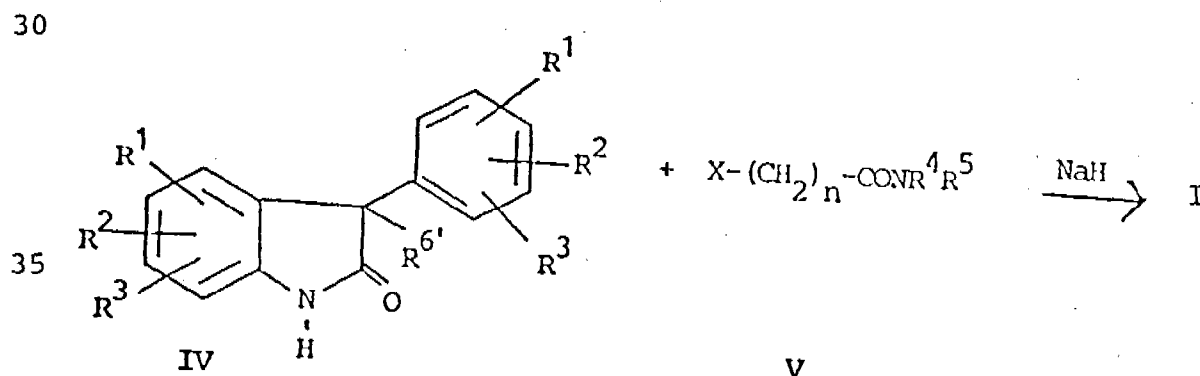
2. Förfarande för framställning av föreningar med
 formeln I, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) omsätter karbonsyra med den allmänna formeln II
 10 eller dess reaktiva derivat, med ammoniak, primära eller
 sekundära aminer med formeln XV

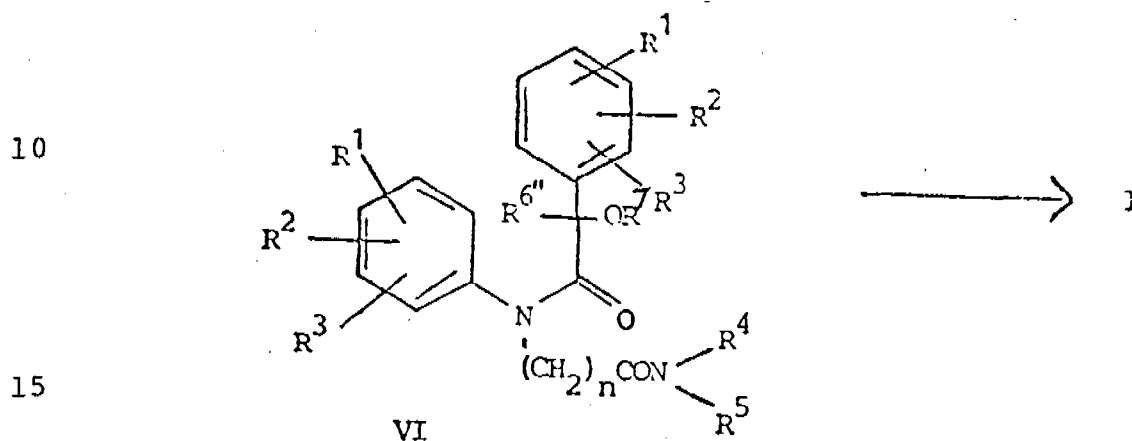


varvid i formeln II n , R^1 , R^2 , R^3 och R^6 har samma betydelse
 som i formeln I, eller

b) alkylerar oxindolderivat med formeln IV, vari n ,
 25 R^1 , R^2 och R^3 är såsom definierats i formeln I och R^6 ,
 betyder alkyl med 1-5 C-atomer, med -halogenkarbonsyraamider
 med formeln V, vari X betyder klor, brom eller jod, i när-
 varo av en icke nukleofil bas i ett organiskt lösningsmedel
 till föreningar med formeln I;



c) eller cykliserar substituerade mandelsyra-derivat med formeln VI, vari n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 och R^5 har samma betydelse som i formeln I, $R^{6'}$ är väte eller alkyl och R^7 är väte eller en acylgrupp med 1-6 kolatomer, företrädesvis acetyl, med sura kondensationsmedel vid 25-120°C, företrädesvis 70-80°C;



och

d) eventuellt oxiderar en förening med formeln I, vari R^6 betyder väte, i ett inert organiskt lösningsmedel.

3. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller ett oxindolderivat med formeln I i patentkravet 1.

4. Användning av oxindol-derivat med formeln I i patentkravet 1 för behandling av funktionsstöringar i hjärnan.

5. Användning av oxindol-derivat med formeln I i patentkravet 1 för framställning av ett läkemedel mot funktionsstöringar i hjärnan.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE P 2761450 (CO7D 207/26)

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US P 3573310 (CO7d 51/70)

P 4110465 (A61K 31/40)

P 3558653 (CO7d 27/40)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Enja Partio

Allekirjoitus