



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **232 916 A5**

4(51) C 07 D 209/34
 C 07 D 213/56
 C 07 D 307/54
 C 07 D 333/24

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 275 898 5	(22)	02.05.85	(44)	12.02.86
(31)	607356	(32)	04.05.84	(33)	US

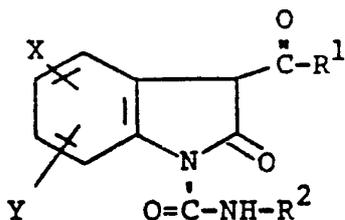
(71) siehe (73)
 (72) Kadin, Saul B., US
 (73) Pfizer Inc., New York, N.Y. 10017, US

(54) **Verfahren zur Herstellung von 2-Oxindol-1-carboxamiden oder pharmazeutisch akzeptabler Salze hier-
 von**

(57) Bestimmte 2-Oxindol-1-carboxamid-Verbindungen mit einem Acyl-Substituenten in der 3-Stellung und auch am Carboxamid-Stickstoff durch eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl- oder subst.-Phenyl-Gruppe weiter substituiert sind Inhibitoren der Enzyme Cyclooxygenase (CO) und Lipoxxygenase (LO) und sind brauchbar als analgetische und entzündungshemmende Mittel in Säugern. Diese 2-Oxindol-1-carboxamid-Verbindungen sind von besonderem Wert bei der Linderung von Schmerz in menschlichen Patienten, die sich von Operation oder Trauma erholen, und zur Linderung der Symptome chronischer Erkrankungen, wie rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis in Menschen. Gewisse 2-Oxindol-1-carboxamid-Verbindungen, am C-3 unsubstituiert, aber mit einem Substituenten am Carboxamid-Stickstoff, sind brauchbar als Zwischenstufen zu analgetischen und entzündungshemmenden Mitteln der Erfindung.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung einer 2-Oxindol-1-carboxamid-Verbindung der Formel

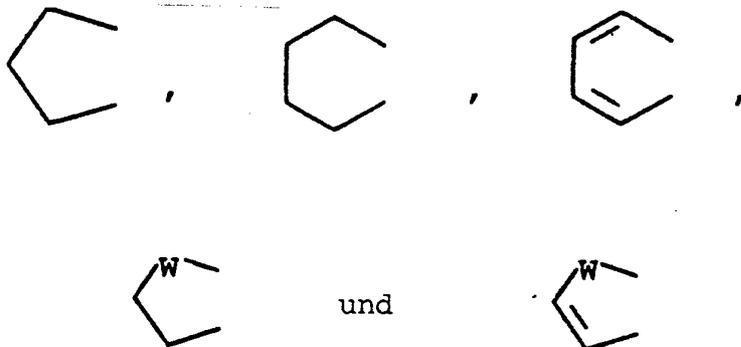


oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon, worin

X Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Trifluormethyl, Alkylsulfinyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Alkylsulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Nitro, Phenyl, Alkanoyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffen, Benzoyl, Thenoyl, Alkanamido mit 2 bis 4 Kohlenstoffen, Benzamido oder N,N-Dialkylsulfamoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen in jedem der Alkyle ist; und Y Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffen oder Trifluormethyl ist;

oder X und Y, wenn zusammengenommen, eine 4,5-, 5,6- oder 6,7-Methylenedioxygruppe oder eine 4,5-, 5,6- oder 6,7-Ethylenedioxygruppe sind;

oder X und Y, wenn zusammengenommen und wenn an benachbarten Kohlenstoffatomen hängend, einen zweiwertigen Rest Z bilden, worin Z ausgewählt ist unter

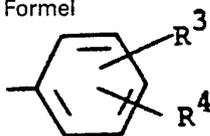


worin W Sauerstoff oder Schwefel ist;

R¹ Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffen, Cycloalkenyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffen, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen im Alkyl, (subst.-Phenyl)alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen im Alkyl, Phenoxyalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen im Alkyl, (subst.-Phenoxy)alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen im Alkyl, (Thiophenoxy)alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen im Alkyl, Naphthyl, Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl, Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl oder -(CH₂)_n-Q-R⁰ ist;

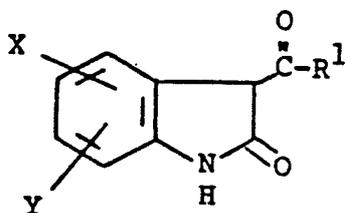
worin der Substituent an dem substituierten Phenyl, dem (subst.-Phenyl)alkyl und dem (subst.-Phenoxy)alkyl Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffen oder Trifluormethyl ist; n Null, 1 oder 2 ist; Q ein zweiwertiger Rest ist, abgeleitet von einer Verbindung, ausgewählt unter Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Thiazol, Isothiazol, Oxazol, Isoxazol, 1,2,3-Thiadiazol, 1,3,4-Thiadiazol, 1,2,5-Thiadiazol, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Tetrahydropyran, Tetrahydrothiopyran, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Benzo[b]furan und Benzo[b]thiophen; und R⁰ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen ist; und

R² Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffen, Benzyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl oder eine Gruppe der Formel



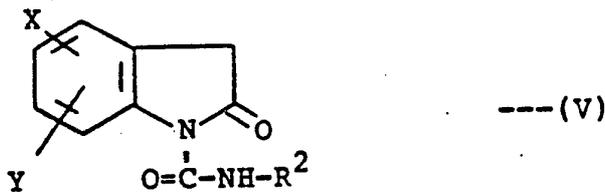
ist, worin R³ und R⁴ jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffen oder Trifluormethyl sind; gekennzeichnet durch

(A) Umsetzen einer Verbindung der Formel



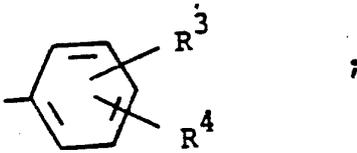
--- (IV)

mit einem Isocyanat der Formel $R^2-N=C=O$ in einem inerten Lösungsmittel oder
 (B) Umsetzen einer Verbindung der Formel



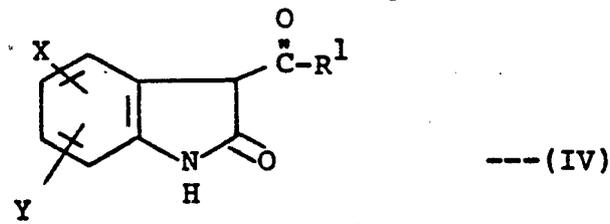
mit einem aktivierten Derivat einer Carbonsäure der Formel $R^1-C(=O)-OH$ in einem inerten Lösungsmittel.

2. Verfahren nach Punkt 1, worin X in der 5-Stellung oder der 6-Stellung ist und Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl ist, und Y Wasserstoff ist;
 R^1 Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffen, Furyl, Thienyl, Phenylalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen im Alkyl, Furylmethyl, Thienylmethyl oder Trifluormethyl ist; und
 R^2 Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffen oder eine Gruppe der Formel



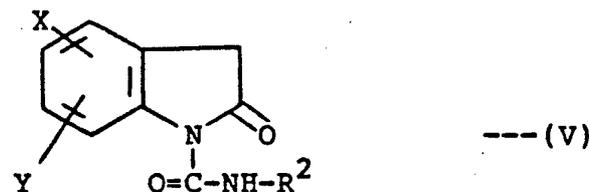
ist, worin R^3 und R^4 jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffen oder Trifluormethyl sind.

3. Verfahren nach Punkt 1 oder Punkt 2, gekennzeichnet durch Umsetzen einer Verbindung der Formel



mit im wesentlichen einem Moläquivalent eines Isocyanats der Formel $R^2-N=C=O$ in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 150°C.

4. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktion in einem Lösungsmittel, ausgewählt unter aliphatischem Kohlenwasserstoff, aromatischen Kohlenwasserstoffen, chlorierten Kohlenwasserstoffen, Ethern, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon und Dimethylsulfoxid, durchgeführt wird.
5. Verfahren nach Punkt 1 oder Punkt 2, gekennzeichnet durch Umsetzen einer Verbindung der Formel



mit einem Moläquivalent oder einem geringen Überschuß eines aktivierten Derivats einer Carbonsäure der Formel $R^1-C(=O)-OH$ in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von 1 bis 4 Moläquivalenten eines basischen Mittels bei einer Temperatur im Bereich von -10 bis 25°C.

6. Verfahren nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß das aktivierte Derivat ein Säurechlorid ist und die Reaktion in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel durchgeführt wird.
7. Verfahren nach Punkt 1 oder irgend einem der Punkte 3 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß Y Wasserstoff ist und X Wasserstoff, 5-Chlor, 6-Chlor, 5-Fluor oder 6-Fluor ist.
8. Verfahren nach Punkt 7, gekennzeichnet dadurch, daß R^1 Benzyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, (2-Furyl)methyl oder (2-Thienyl)methyl ist.
9. Verfahren nach Punkt 8, gekennzeichnet dadurch, daß X 5-Chlor, R^1 2-Furyl und R^2 t-Butyl ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

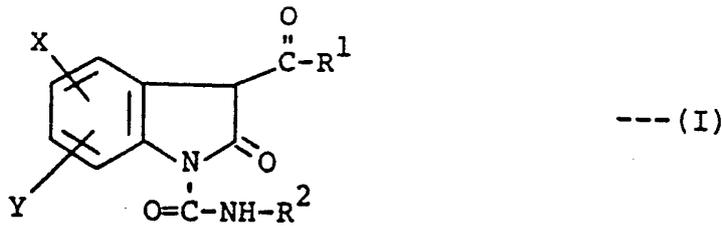
Diese Erfindung bezieht sich auf neue chemische Verbindungen. Insbesondere sind diese neuen chemischen Verbindungen Derivate von 2-Oxindol-1-carboxamid, und sie sind in der 3-Stellung durch eine Acylgruppe und am Carboxamid-Stickstoff durch eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, subst.-Phenyl- oder heterocyclische Gruppe weiter substituiert. Diese neuen chemischen Verbindungen sind Inhibitoren für die beiden Enzyme Cyclooxygenase (CO) und Lipoxygenase (LO).

Diese erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen analgetische Aktivität in Säugern, insbesondere dem Menschen, und sie sind daher brauchbar zur akuten Verabreichung zur Linderung oder Beseitigung von Schmerz, wie dem von Patienten, die sich von Operation oder Trauma erholen, verspürten Schmerz.

Neben ihrer Brauchbarkeit zur akuten Verabreichung zwecks Schmerzbekämpfung sind die Verbindungen dieser Erfindung brauchbar für chronische Verabreichung an Säuger, insbesondere den Menschen, zur Linderung der Symptome chronischer Erkrankungen, wie der mit rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis verbundenen Entzündung und Schmerzen.

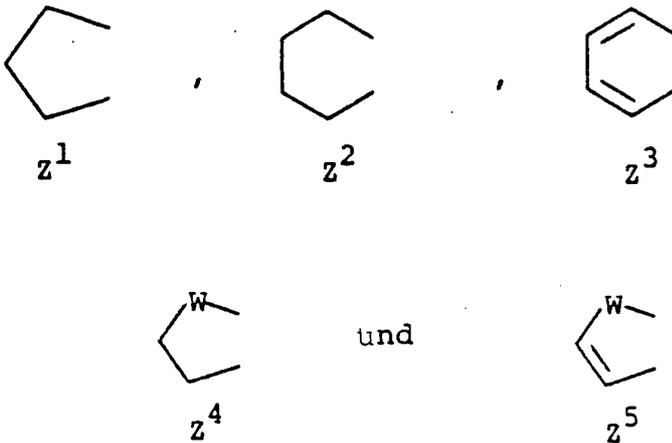
Ziel und Darlegung des Wesens der Erfindung

Diese Erfindung liefert neue 2-Oxindol-1-carboxamid-Verbindungen der Formel



und der pharmazeutisch akzeptablen Salze hiervon worin,

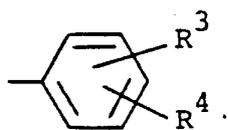
X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Trifluormethyl, Alkylsulfinyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Alkylsulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Nitro, Phenyl, Alkanoyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffen, Benzoyl, Thenoyl, Alkanamido mit 2 bis 4 Kohlenstoffen, Benzamido und N,N-Dialkylsulfamoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen in jedem der Alkyle; und Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffen und Trifluormethyl; oder X und Y, wenn zusammengekommen, eine 4,5-, 5,6- oder 6,7-Methylenedioxygruppe oder eine 4,5-, 5,6- oder 6,7-Ethylenedioxygruppe sind; oder X und Y, wenn zusammengekommen und an benachbarten Kohlenstoffatomen hängend, einen zweiwertigen Rest Z bilden, worin Z ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



worin W Sauerstoff oder Schwefel ist;

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffen, Cycloalkenyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffen, Phenyl, subst.-Phenyl, Phenylalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen im Alkyl, (subst.-Phenyl)alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen im Alkyl, Phenoxyalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen im Alkyl, (subst.-Phenoxy)alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen im Alkyl, (Thiophenoxy)-alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen im Alkyl, Naphthyl, Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl, Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl und $-(CH_2)_n-Q-R^0$;

worin der Substituent an dem substituierten Phenyl, dem (subst.-Phenyl)alkyl und dem (subst.-Phenoxy)alkyl ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffen und Trifluormethyl; n Null, 1 oder 2 ist; Q ein zweiwertiger Rest ist, abgeleitet von einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Thiazol, Isothiazol, Oxazol, Isoxazol, 1,2,3-Thiadiazol, 1,3,4-Thiadiazol, 1,2,5-Thiadiazol, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Tetrahydropyran, Tetrahydrothiopyran, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Benzo[b]furan und Benzo[b]thiophen; und R⁰ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen ist; und R² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffen, Benzyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl und einer Gruppe der Formel



worin R³ und R⁴ jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffen und Trifluormethyl.

Die Verbindungen der Formel I sind aktiv als analgetische Mittel und als Mittel zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen, wie der Arthritiden. Somit liefert diese Erfindung auch eine Methode zum Entlocken einer analgetischen Reaktion in einem Säuger, insbesondere dem Menschen; eine Methode zum Behandeln einer entzündlichen Erkrankung in einem Säuger, insbesondere dem Menschen; und pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung der Formel I und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen dieser Erfindung besteht aus den Verbindungen der Formel I, worin X und Y jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, 5-Fluor, 6-Fluor, 5-Chlor, 6-Chlor, 5-Trifluormethyl und 6-Trifluormethyl, und R¹ und R² wie zuvor definiert sind. Innerhalb dieser bevorzugten Gruppe sind besonders bevorzugte Verbindungen jene, worin R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, (2-Furyl)methyl und (2-Thienyl)-methyl.

Besonders bevorzugte Einzelverbindungen dieser Erfindung sind:

N-t-Butyl-5-chlor-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-carboxamid (I: X ist 5-Chlor; Y ist Wasserstoff; R¹ ist 2-Furyl; R² ist t-Butyl);

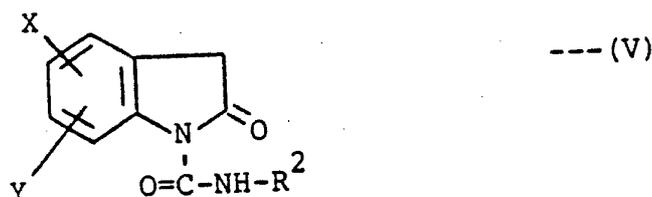
N-t-Butyl-5-fluor-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-carboxamid (I: X ist 5-Fluor; Y ist Wasserstoff; R¹ ist 2-Furyl; R² ist t-Butyl);

N-t-Butyl-6-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-carboxamid (I: X ist 6-Chlor; Y ist Wasserstoff; R¹ ist 2-Thienyl; R² ist t-Butyl);

N-(4-Methoxyphenyl)-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-carboxamid (I: X ist Wasserstoff; Y ist Wasserstoff; R¹ ist 2-Thienyl; R² ist 4-Methoxyphenyl); und

N-(2,4-Difluorphenyl)-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-carboxamid (I: X ist Wasserstoff; Y ist Wasserstoff; R¹ ist 2-Furyl; R² ist 2,4-Difluorphenyl).

Brauchbar als Zwischenstufen zu den Verbindungen der Formel I sind die Verbindungen der Formel

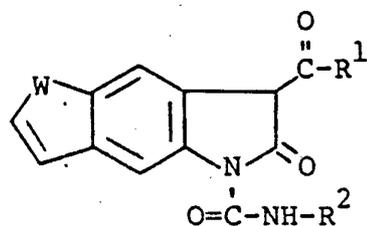


worin X, Y und R² wie zuvor definiert sind. Eine wertvolle Untergruppe von Verbindungen der Formel V besteht aus jenen Verbindungen, in denen X und Y jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, 5-Fluor, 6-Fluor, 5-Chlor, 6-Chlor, 5-Trifluormethyl und 6-Trifluormethyl, vorausgesetzt, daß X und Y nicht beide Wasserstoff sind. Die Verbindungen der Formel V in der letzteren Untergruppe sind neu zu bilden als solche einen Teil dieser Erfindung.

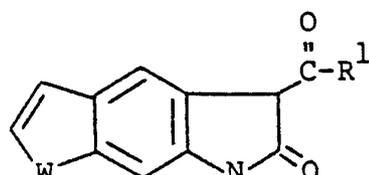
Diese Erfindung bezieht sich auf die Verbindungen der Formel I, und diese Verbindungen werden als Derivate von 2-Oxindol bezeichnet, der Verbindung der Formel II:



Mehr im einzelnen haben die analgetischen und entzündungshemmenden Mittel der Formel I einen Carboxamid-Substituenten, $-C(=O)-NH-R^2$, in 1-Stellung und einen Acyl-Substituenten, $-C(=O)-R^1$, in der 3-Stellung von 2-Oxindol, und der Benzoring kann durch X- und Y-Gruppen weiter substituiert sein. X und Y können gewisse einwertige Substituenten, wie zuvor definiert, sein oder X und Y können, wenn an benachbarten Kohlenstoffatomen des Benzorings, eine Methylendioxy-Gruppe, $-OCH_2O-$, oder eine Ethylendioxy-Gruppe, $-OCH_2CH_2O-$, bedeuten. Weiter noch können X und Y, wenn sie an benachbarten Kohlenstoffatomen des Benzorings des 2-Oxindols hängen, eine zweiwertige Einheit Z bilden, so daß, wenn Z mit den Kohlenstoffatomen, an denen es hängt, zusammengenommen wird, einen kondensierten carboxyclischen oder heterocyclischen Ring bildet. Gewisse zweiwertige Gruppen für Z (d. h. Z¹-Z⁵) sind früher aufgeführt worden. So bedeuten, wenn Z Z¹ ist, X und Y, wenn mit den Kohlenstoffen, an denen sie hängen, zusammengenommen, einen kondensierten Cyclopentenring; und wenn Z Z⁵ ist, bedeuten X und Y, wenn mit den Kohlenstoffen, an denen sie hängen, zusammengenommen, einen kondensierten Furan- oder Thiophenring. Ferner ist klar, daß, wenn Z Z⁴ oder Z⁵ ist, die Z-Gruppe in jeder von zwei möglichen Weisen angehängt sein kann. So umfaßt z. B., wenn X und Y am C-5 und C-6 sind und sie Z⁵ sind, die Formel I beide folgenden Formeln:

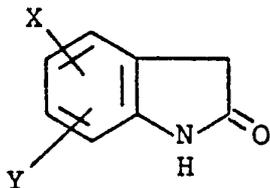


und



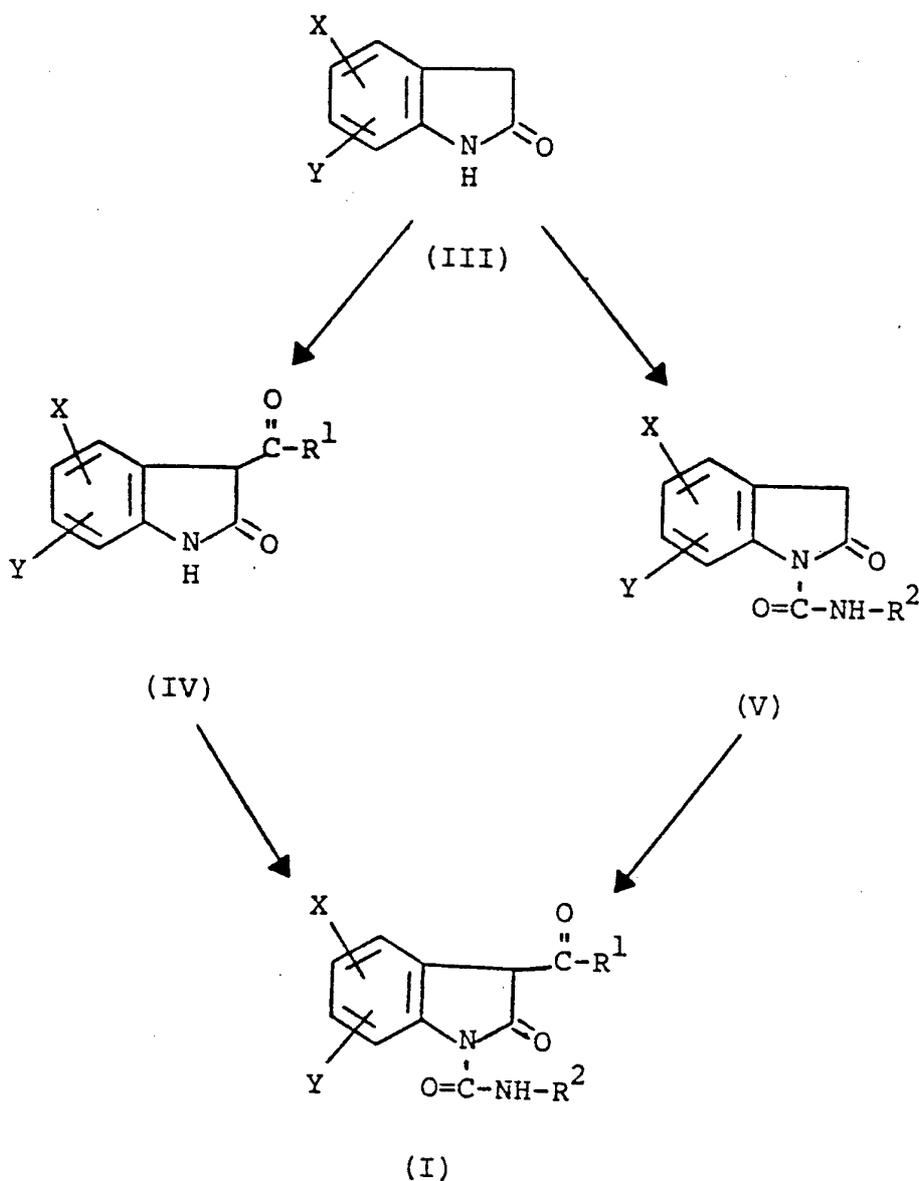
Zudem sind, wie der Fachmann erkennen wird, die analgetischen und entzündungshemmenden Verbindungen dieser Erfindung der Formel I, worin X, Y, R¹ und R² wie zuvor definiert sind, zur Enolisierung befähigt, und sie können daher in einer oder mehreren tautomeren (enolischen) Formen existieren. Alle solche tautomeren (enolischen) Formen der Verbindungen der Formel I werden als im Rahmen dieser Erfindung liegend angesehen.

Die Verbindungen der Formel I werden aus der geeigneten 2-Oxindol-Verbindung der Formel III:



--- (III)

hergestellt, worin X und Y wie zuvor definiert sind. Dies geschieht durch Anhängen des Substituenten $-C(=O)-NH-R^2$ an die 1-Stellung und des $-C(=O)-R^1$ -Substituenten an die 3-Stellung. Diese Substituenten können in jeder Reihenfolge angehängt werden, und dies führt zu zwei Varianten des Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, wie im Schema dargestellt.



So umfaßt die erste Variante die Folge: Verbindung III zu Verbindung IV zu Verbindung I; die zweite Variante umfaßt die Folge: Verbindung III zu Verbindung V zu Verbindung I.

Die $-C(=O)-NH-R^2$ -Gruppe kann durch Umsetzen einer Verbindung der Formel III oder einer Verbindung der Formel IV mit einem Isocyanat der Formel $R^2-N=C=O$ angehängt werden. Am üblichsten wird die Reaktion durch Zusammenbringen praktisch äquimolarer Mengen der Reaktionskomponenten in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 150°C und vorzugsweise 100 bis 130°C durchgeführt. In diesem Zusammenhang ist ein inertes Lösungsmittel ein solches, das wenigstens eine der Reaktionskomponenten löst und das mit jeder der Reaktionskomponenten oder dem Produkt nicht in nachteiliger Weise in Wechselwirkung tritt. Typische Lösungsmittel, die verwendet werden können, umfassen aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Octan, Nonan, Decan und Decalin; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylole und Tetralin; chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie 1,2-Dichlorethan; Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-

Dimethoxyethan und Di(2-methoxyethyl)ether; und polare, aprotische Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon und Dimethylsulfoxid. Die Reaktionszeit variiert entsprechend der Reaktionstemperatur, aber bei einer Temperatur von 100 bis 130°C werden gewöhnlich Reaktionszeiten von einigen wenigen Stunden, z. B. 5 bis 10 h, angewandt.

Wenn ein relativ nicht-polares Reaktionslösungsmittel für die Reaktion einer Verbindung der Formel III oder IV mit einem Isocyanat der Formel $R^2-N=C=O$ verwendet wird, ist das Produkt (V oder I) gewöhnlich am Ende der Reaktion außerhalb der Lösung, wenn das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt wird. Unter diesen Umständen wird das Produkt gewöhnlich durch Filtrieren gewonnen. Wenn jedoch relativ polare Lösungsmittel verwendet werden und das Produkt am Ende der Reaktion nicht aus der Lösung ist, kann das Produkt durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen werden. Alternativ läßt im Falle von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln das Verdünnen des Reaktionsmediums mit Wasser das Produkt ausfallen, und es kann wieder durch Filtrieren gewonnen werden. Das Reaktionsprodukt (I oder V) kann nach Standardmethoden, z. B. durch Umkristallisieren, gereinigt werden.

Die Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel IV und einem Isocyanat der Formel $R^2-N=C=O$ kann durch Zugabe einer Base, wie eines tertiärenamins, z. B. Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin oder N,N-Dimethylanilin, beschleunigt werden. Etwa 1 bis etwa 4 Äquivalente des basischen Mittels werden gewöhnlich zugesetzt, und dies erlaubt die Anwendung einer Reaktionstemperatur von 20 bis 50°C. Am Ende der Reaktion muß das Reaktionsmedium neutralisiert (oder angesäuert) werden, und dann wird das Produkt isoliert, wie früher beschrieben.

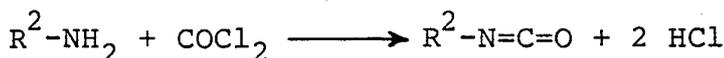
Die $-C(=O)-R^1$ -Seitenkette kann an eine Verbindung der Formel V durch Umsetzen mit einem Moläquivalent oder einem geringen Überschuß eines aktivierten Derivats einer Carbonsäure der Formel $R^1-C(=O)OH$ in Gegenwart von einem bis vier Äquivalenten eines basischen Mittels angehängt werden. Ein inertes Lösungsmittel ist ein solches, das wenigstens eine der Reaktionskomponenten löst und mit jeder der Reaktionskomponenten oder dem Produkt nicht in nachteiliger Weise in Wechselwirkung tritt. In der Praxis jedoch wird gewöhnlich ein polares, aprotisches Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylsulfoxid verwendet. Herkömmliche Methoden zum Aktivieren der Säure der Formel $R^1-C(=O)OH$ werden angewandt. Beispielsweise können Säurehalogenide, z. B. Säurechloride; symmetrische Säurehydride, $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^1$; gemischte Säureanhydride mit einer gehinderten, niedermolekularen Carbonsäure, $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^5$, worin R^5 eine sperrige Niederalkylgruppe, wie t-Butyl ist; und gemischte Carbon-/Kohlensäureanhydride, $R^1-C(=O)-O-(=O)-OR^6$, worin R^6 eine Niederalkylgruppe ist, verwendet werden. Außerdem können N-Hydroxyimidester (wie N-Hydroxysuccinimid- und N-Hydroxyphthalimidester), 4-Nitrophenylester, Thiolester (wie Thiophenylester) und 2,4,5-Trichlorphenylester und dergleichen verwendet werden.

Eine große Vielfalt basischer Mittel kann in der Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel V und dem aktivierten Derivat der Säure der Formel $R^1-C(=O)OH$ verwendet werden. Bevorzugte basische Mittel jedoch sind tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin und 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin.

Die Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel V und dem aktivierten Derivat der Säure der Formel $R^1-C(=O)-OH$ wird gewöhnlich im Temperaturbereich von -10 bis 25 °C durchgeführt. Reaktionszeiten von 30 min bis zu einigen wenigen Stunden sind üblich. Am Ende der Reaktion wird das Reaktionsmedium gewöhnlich mit Wasser verdünnt und angesäuert, und dann kann das Produkt durch Filtrieren gewonnen werden. Es kann nach Standardmethoden, wie durch Umkristallisieren, gereinigt werden.

Die $-C(=O)-R^1$ -Seitenkette kann an eine Verbindung der Formel III durch Reaktion mit einem Derivat der geeigneten Säure der Formel $R^1-C(=O)-OH$ in einem Niederalkanol-Lösungsmittel (z. B. Ethanol) in Gegenwart eines Alkalimetallsalzes des Niederalkanol-Lösungsmittels (z. B. Natriumethylat) nach Standardarbeitsweisen angehängt werden. Typische Derivate der Säure der Formel $R^1-C(=O)OH$, die verwendet werden können, umfassen Säurechloride, Säureanhydride der Formel $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^1$, $R^1-C(=O)-O-(=O)-R^5$ und $R^1-C(=O)-O-C(=O)-OR^6$ und einfache Alkylester der Formel $R^1-C(=O)-OR^6$, worin R^5 und R^6 wie zuvor definiert sind. Gewöhnlich wird ein geringer Überschuß des Derivats der Säure der Formel $R^1-C(=O)-OH$ verwendet, und das Alkoholat ist gewöhnlich in einer Menge von 1 bis 2 Moläquivalenten, bezogen auf das Derivat der Säure der Formel $R^1-C(=O)OH$, vorhanden. Die Reaktion zwischen dem Derivat der Säure der Formel $R^1-C(=O)OH$ und der Verbindung der Formel III wird gewöhnlich bei 0 bis 25°C begonnen, es ist dann aber üblich, das Reaktionsgemisch auf eine Temperatur im Bereich von 50 bis 130°C und vorzugsweise auf etwa 80°C zu erwärmen, um die Reaktion zu vervollständigen. Unter diesen Umständen werden gewöhnlich Reaktionszeiten von einigen wenigen Stunden, z. B. 2 h, bis zu einigen wenigen Tagen, z. B. 2 Tagen, angewandt. Das Reaktionsgemisch wird dann gekühlt, mit einem Überschuß Wasser verdünnt und angesäuert. Das Produkt der Formel IV kann dann durch Filtrieren oder nach der Standardarbeitsweise der Lösungsmittelextraktion gewonnen werden.

Die Isocyanate der Formel $R^2-N=C=O$ können nach Standardarbeitsweisen hergestellt werden. Siehe ferner „Organic Functional Group Preparations“ von Sandler und Karo, Teil I, 2. Auflage, Academic Press, Inc., New York, N. Y., 1983, Kapitel 12, S. 364-369. Eine besonders brauchbare Methode umfaßt die Reaktion des geeigneten Amins der Formel R^2-NH_2 mit Phosgen:



Viele der Isocyanate der Formel $R^2-N=C=O$ sind im Stand der Technik bekannt.

Die 2-Oxindol-Verbindungen der Formel III werden nach bekannten Methoden oder nach bekannten analogen Methoden hergestellt. Vgl.: „Rodd's Chemistry of Carbon Compounds“, 2. Auflage, S. Coffey, Band IV, Teil A, Elsevier Scientific Publishing Company 1973, S. 448-450; Gassman et al., Journal of Organic Chemistry, **42**, 1340 (1977); Wright et al., Journal of the American Chemical Society, **78**, 221 (1956); Beckett et al., Tetrahedron, **24**, 6093 (1968); US-PS'en 3882 236, 4006 161 und 4 160 032; Walker, Journal of the American Chemical Society, **77**, 3844 (1955); Provita et al., Collection of Czechoslovakian Chemical Communications, **44**, 2108 (1979); McEvoy et al., Journal of Organic Chemistry, **38**, 3350 (1973); Simet, Journal of Organic Chemistry, **28** 3580 (1963); Wieland et al., Chemische Berichte, **96**, 253 (1963); und die darin genannten Literaturhinweise.

Die Verbindungen der Formel I sind sauer und bilden Basensalze. Alle solchen Basensalze liegen im Rahmen dieser Erfindung und können nach herkömmlichen Methoden hergestellt werden. Beispielsweise können sie einfach durch Zusammenbringen der sauren und basischen Einheiten, gewöhnlich in einem stöchiometrischen Verhältnis, in entweder wäßrigem, nichtwäßrigem oder saurem wäßrigem Medium, hergestellt werden. Die Salze werden entweder durch Filtrieren, durch Fällen

mit einem Nichtlösungsmittel und anschließendes Filtrieren, durch Abdampfen des Lösungsmittels, je nach Eignung, oder im Falle wäßriger Lösungen durch Lyophilisieren gewonnen. Typische Salze der Verbindungen der Formel I, die hergestellt werden können, sind primäre, sekundäre und tertiäre Aminsalze, Alkalimetallsalze und Erdalkalimetallsalze. Besonders wertvoll sind die Ethanolamin-, Diethanolamin- und Triethanolamin-Salze.

Basische Mittel, die in geeigneter Weise bei der Salzbildung eingesetzt werden, gehören sowohl zu den organischen als auch den anorganischen Typen, und sie umfassen organische Amine, Alkalimetallhydroxide, Alkalimetallcarbonate, Alkalimetallbicarbonate, Alkalimetallhydride, Alkalimetallalkoholate, Erdalkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallcarbonate, Erdalkalimetallhydride und Erdalkalimetallalkoholate. Repräsentative Beispiele für solche Basen sind primäre Amine, wie n-Propylamin, n-Butylamin, Anilin, Cyclohexylamin, Benzylamin, p-Toluidin, Ethanolamin und Glucamin; sekundäre Amine, wie Diethylamin, Diethanolamin, N-Methylglucamin, N-Methylanilin, Morpholin, Pyrrolidin und Piperidin; tertiäre Amine, wie Triethylamin, Triethanolamin, N,N-Dimethylanilin, N-Ethylpiperidin und N-Methylmorpholin; Hydroxide, wie Natriumhydroxid; Alkoholate, wie Natriummethylat und Kaliummethylat; Hydride, wie Calciumhydrid und Natriumhydrid; und Carbonate, wie Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat.

Die Verbindungen der Formel I besitzen analytische Aktivität. Diese Aktivität ist in Mäusen durch Nachweis der Blockade des durch Verabreichung von 2-Phenyl-1,4-benzochinon (PBQ) induzierten Unterleibsstreckens nachgewiesen worden. Die angewandte Methode basierte auf der von Siegmund et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **95**, 729-731 (1957), angepaßt an hohen Durchsatz (siehe ferner Milne und Twomey, Agents and Actions, **10**, 31-37 [1980]). Die in diesen Versuchen verwendeten Mäuse waren Carworth-Männchen, Albino-CF-1-Stamm, 18-20 g wiegend. Alle Mäuse wurden vor der Wirkstoffverabreichung und dem Testen über Nacht nüchtern gehalten.

Die Verbindungen der Formel I wurden in einem Träger, bestehend aus Ethanol (5%), Emulphor 620 (ein Gemisch aus Polyoxyethylen-Fettsäureestern, 5%) und Salzlösung (90%) gelöst oder suspendiert. Dieser Träger diente auch als Kontrolle. Dosen waren auf logarithmischer Skala (d. h. ...0,32, 1,0, 3,2, 10, 32...mg/kg). Der Verabreichungsweg war oral mit variierten Konzentrationen, um ein konstantes Dosierungsvolumen von 10 ml/kg Körpergewicht zu ermöglichen. Die vorerwähnte Methode von Milne und Twomey wurde zur Bestimmung der Wirksamkeit und Stärke angewandt. Mäuse wurden mit Verbindungen oral behandelt und erhielten eine Stunde später PBQ, 2 mg/kg, intraperitoneal.

Einzelne Mäuse wurden dann sofort in eine erwärmte Lucite-Kammer gesetzt, und 5 min nach PBQ-Verabreichung beginnend wurden Unterleibszusammenziehungen während der nachfolgenden 5 min aufgezeichnet. Der Grad des analgetischen Schutzes (%MPE) wurde auf der Basis der Unterdrückung der Unterleibszusammenziehung relativ zu Zählungen von gleichzeitigen Kontrolltieren, am selben Tag durchgeführt, berechnet. Mindestens 4 solche Bestimmungen ($N \geq 5$) lieferten Dosis-Reaktions-Daten zur Bildung eines MPE_{50} -Wertes, der besten Ermittlung der Dosis, die Unterleibszusammenziehung auf 50% der Kontrollwerte reduziert.

Die Verbindungen der Formel I besitzen auch entzündungshemmende Aktivität. Diese Aktivität ist in Ratten nach einer Methode auf der Basis des Carrageenin-induzierten Rattenpfotenödem-Standardtests demonstriert worden (Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **111**, 544 [1963]).

Nicht-anästhesierte adulte männliche Albinoratten von 150 g bis 190 g Körpergewicht wurden nummeriert, gewogen, und eine Farbmarkierung wurde am rechten seitlichen Malleolus angebracht. Jede Pfote wurde in Quecksilber genau bis zu der Farbmarkierung eingetaucht. Das Quecksilber war in einem Glaszylinder enthalten, verbunden mit einem Statham-Drucktransducer. Das Ausgangssignal vom Transducer wurde über eine Steuereinheit einem Mikrovoltmeter zugeführt. Das durch die eingetauchte Pfote verdrängte Quecksilbervolumen wurde abgelesen. Wirkstoffe wurden durch Zwangsfütterung gegeben. Eine Stunde nach der Wirkstoffverabreichung wurde durch Injektion von 0,05 ml 1%iger Carrageenin-Lösung in das Plantargewebe der markierten Pfoten ein Ödem erzeugt. Unmittelbar darauf wurde das Volumen der Pfote mit Injektion gemessen. Die Erhöhung des Fußvolumens 3 h nach der Injektion von Carrageenin stellt die entzündliche Einzelreaktion dar. Die analgetische Aktivität der Verbindungen der Formel I macht sie zur akuten Verabreichung an Säuger zur Steuerung von Schmerz, z. B. postoperativem Schmerz und Trauma-Schmerz, brauchbar. Außerdem sind die Verbindungen der Formel I für chronische Verabreichung an Säuger zur Linderung der Symptome chronischer Erkrankungen, wie der Entzündung von rheumatoider Arthritis, und des mit Osteoarthritis und anderen Muskelskelettstörungen verbundenen Schmerzes brauchbar. Wenn eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz von ihr entweder als analgetisches Mittel oder als entzündungshemmendes Mittel verwendet werden soll, kann sie einem Säuger entweder alleine oder vorzugsweise in Kombination mit pharmazeutisch akzeptablen Trägern oder Verdünnern in einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß pharmazeutischer Standardpraxis verabreicht werden. Eine Verbindung kann oral oder parenteral verabreicht werden. Parenterale Verabreichung umfaßt intravenöse, intramuskuläre, intraperitoneale, subkutane und topische Verabreichung. In einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit einer Verbindung der Formel I oder deren pharmazeutisch akzeptablem Salz wird das Gewichtsverhältnis von Träger zu aktivem Bestandteil normalerweise im Bereich von 1:4 bis 4:1 und vorzugsweise von 1:2 bis 2:1 sein. In jedem gegebenen Falle jedoch wird das gewählte Verhältnis von solchen Faktoren wie der Löslichkeit des aktiven Bestandteils, der in Betracht gezogenen Dosierung und dem genauen Verabreichungsweg abhängen.

Für orale Anwendung einer Verbindung der Formel I dieser Erfindung kann die Verbindung beispielsweise in Form von Tabletten oder Kapseln oder als wäßrige Lösung oder Suspension verabreicht werden. Im Falle von Tabletten für orale Anwendung umfassen Träger, die gewöhnlich verwendet werden, Lactose und Maisstärke, und Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, werden gewöhnlich zugesetzt. Für orale Verabreichung in Kapselform sind brauchbare Verdünnungsmittel Lactose und getrocknete Maisstärke. Wenn wäßrige Suspensionen für orale Verwendung verlangt werden, wird der aktive Bestandteil mit emulgierenden und suspendierenden Mitteln kombiniert. Wenn gewünscht, können gewisse Süßungs- und/oder Aromatisierungsmittel zugesetzt werden. Für intramuskuläre, intraperitoneale, subkutane und intravenöse Verwendung werden gewöhnlich sterile Lösungen des aktiven Bestandteils hergestellt, und der pH der Lösungen sollte geeignet eingestellt und gepuffert sein. Für intravenöse Verwendung sollte die Gesamtkonzentration an gelösten Stoffen gesteuert sein, um das Präparat isotonisch zu machen.

Wenn eine Verbindung der Formel I oder ein Salz von ihr in einem Menschen zur Anwendung gelangt, wird die Tagesdosierung normalerweise vom verschreibenden Arzt bestimmt. Weiter wird die Dosierung mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des Einzelpatienten sowie mit der Schwere der Symptome des Patienten und der Stärke der speziell verabreichten Verbindung variieren. Jedoch wird für akute Verabreichung zur Linderung von Schmerz eine wirksame analgetische, eine Reaktion auslösende Dosis in den meisten Fällen 0,02 bis 0,5 g, nach Bedarf, sein (z. B. alle vier bis vierundzwanzig Stunden).

Für chronische Verabreichung zur Linderung (Behandlung) von Entzündung und Schmerz wird in den meisten Fällen eine wirksame Dosis von 0,02 bis 1,0g pro Tag und vorzugsweise 0,05 bis 0,5g pro Tag in Einzel- oder unterteilten Dosen sein. Andererseits kann es nötig sein, Dosierungen außerhalb dieser Grenzen in manchen Fällen anzuwenden.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele und Herstellungen sind ausschließlich zum Zweck weiterer Veranschaulichung gegeben.

Beispiel 1

N-Phenyl-3-acetyl-2-oxindol-1-carboxamid

Zu einer gerührten Aufschlämmung von 526 mg (3,0 mMol) 3-Acetyl-2-oxindol in 6 ml Toluol wurden 393 mg (3,3 mMol) Phenylisocyanat gegeben, und dann wurde das Gemisch 7 h unter Rückfluß erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und der Niederschlag durch Filtrieren gesammelt. Der so erhaltene Feststoff wurde aus ca. 20 ml Acetonitril umkristallisiert, um 229 mg der Titelverbindung als nahezu weiße Nadeln, Schmp. 171–173°C, zu ergeben.

Analyse für $C_{17}H_{14}N_2O_3$, %:

ber.: C 69,38 H 4,79 N 9,52

gef.: C 69,31 H 4,97 N 9,59

Beispiel 2

N-t-Butyl-6-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-carboxamid

Eine Lösung von 667 mg (2,5 mMol) N-t-Butyl-6-chlor-2-oxindol-1-carboxamid und 684 mg (5,6 mMol) 4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin in 8 ml N,N-Dimethylformamid wurde in einem Eisbad gekühlt, und dann wurde eine Lösung von 410 mg (2,8 mMol) 2-Thenoylchlorid in 2 ml N,N-Dimethylformamid unter Rühren zugetropft. Es wurde 30 min weiter gerührt, und dann wurde das Reaktionsgemisch in ein Gemisch aus 60 ml Wasser und 2,5 ml 3 n Salzsäure gegossen. Das anfallende Gemisch wurde in einem Eisbad gekühlt, und dann wurde der Feststoff durch Filtrieren gewonnen und aus ca. 30 ml Essigsäure umkristallisiert. Dies lieferte 425 mg der Titelverbindung als gelbe Kristalle, Schmp. 160,5–161,5°C (leichte Zersetzung).

Analyse für $C_{18}H_{17}ClN_2O_3S$, %:

ber.: C 57,36 H 4,55 N 7,43

gef.: C 57,29 H 4,48 N 7,38

Beispiel 3

N-(4-Fluorphenyl)-3-acetyl-2-oxindol-1-carboxamid

Zu einer gerührten Aufschlämmung von 811 mg (3,0 mMol) N-(4-fluorphenyl)-2-oxindol-1-carboxamid in 4 ml N,N-Dimethylformamid wurden 806 mg (6,6 mMol) 4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin gegeben. Es wurde einige wenige Minuten weiter gerührt, und dann wurde die Aufschlämmung in einem Eisbad gekühlt, und eine Lösung von 337 mg (3,3 mMol) Essigsäureanhydrid in 2 ml N,N-Dimethylformamid wurde zugesetzt. Es wurde eine Stunde weiter gerührt, und dann wurde das Reaktionsgemisch auf ein Gemisch aus 60 ml Eiswasser und 2,2 ml 3 n Salzsäure gegossen. Der Feststoff, der ausfiel, wurde durch Filtrieren gewonnen. Er wurde aus Acetonitril umkristallisiert, um 600 mg der Titelverbindung als dunkle Kristalle, Schmp. 181–182°C, zu ergeben.

Analyse für $C_{17}H_{13}FN_2O_3$, %:

ber.: C 65,38 H 4,19 N 8,97

gef.: C 65,44 H 4,31 N 8,97

Beispiel 4

N-(2,4-Difluorphenyl)-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-carboxamid

Zu einer gerührten Lösung von 682 mg (3,0 mMol) 3-(2-Furoyl)-2-oxindol in 8 ml Dimethylsulfoxid wurden 668 mg (6,6 mMol) Triethylamin, dann 512 mg (3,3 mMol) 2,4-Difluorphenylisocyanat gegeben. Es wurde 1 h weiter gerührt, und dann wurde das Reaktionsgemisch in 60 ml Wasser gegossen. Das anfallende Gemisch wurde mit 3 n Salzsäure angesäuert und dann in einem Eisbad gekühlt. Der Feststoff wurde durch Filtrieren entfernt und aus ca. 35 ml Essigsäure umkristallisiert, um 925 mg der Titelverbindung als gelbe Kristalle, Schmp. 191–192°C, zu ergeben.

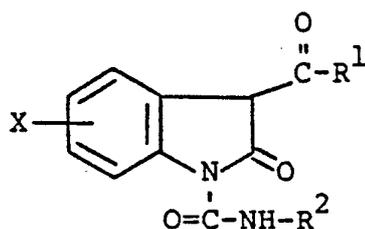
Analyse für $C_{20}H_{12}F_2N_2O_4$, %:

ber.: C 62,83 H 3,16 N 7,33

gef.: C 62,70 H 3,07 N 7,26

Beispiel 5

Im wesentlichen nach der Methode von Beispiel 1 (Methode A), Beispiel 2 oder 3 (Methode B) oder Beispiel 4 (Methode C) wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:



x	R ¹	R ²	Herstellungsmethode ¹	Schmelzpunkt (°C) ²
H	2-Furyl	Ethyl	B	201–201.5
H	2-Thienyl	Ethyl	B	128–129.5
H	(2-Thienyl)–methyl	Ethyl	B	130–131
H	Methyl	Ethyl	B	157–158
5-Cl	2-Furyl	Ethyl	B	134–135
5-Cl	2-Thienyl	Ethyl	B	154–155
5-Cl	Methyl	Ethyl	B	173–174
5-Cl	(2-Thienyl)–methyl	Ethyl	B	154–155
5-Cl	2-Thienyl	Isopropyl	B	129–130
5-Cl	(2-Thienyl)–methyl	Isopropyl	B	155–156
5-Cl	Methyl	Isopropyl	B	186–187
5-Cl	2-Furyl	n-Butyl	B	100–101
5-Cl	2-Thienyl	n-Butyl	B	152–153
5-Cl	2-Furyl	t-Butyl	B	171–171.5
H	2-Furyl	Isopropyl	B	114–115
H	2-Thienyl	Isopropyl	B	177–178.5
5-Cl	Methyl	t-Butyl	B	219–220
H	2-Furyl	t-Butyl	B	160–161
5-Cl	2-Thienyl	t-Butyl	B	178–179.5
H	(2-Thienyl)–methyl	t-Butyl	B	141–142d
H	2-Thienyl	t-Butyl	B	163–164
H	Methyl	t-Butyl	B	163–164
5-Cl	(2-Thienyl)–methyl	t-Butyl	B	218–219d
H	Methyl	Isopropyl	B	162.5–163.5
H	2-Furyl	n-Butyl	B	87–88
5-Cl	2-Thienyl	n-Butyl	B	123–124
5-Cl	Methyl	n-Butyl	B	167–169
H	2-Thienyl	n-Butyl	B	137–138
5-Cl	Cyclohexyl	t-Butyl	B	239–240d
5-Cl	Cyclopentyl	t-Butyl	B	229–230d
5-Cl	Cyclobutyl	t-Butyl	B	226–227d
5-CF ₃	2-Thienyl	t-Butyl	B	162–163
5-CF ₃	2-Furyl	t-Butyl	B	171.5–172.5
5-CF ₃	(2-Thienyl)–methyl	t-Butyl	B	133–134
6-Cl	2-Furyl	t-Butyl	B	168.5–169.5
6-Cl	(2-Thienyl)methyl	t-Butyl	B	151–152
5-Cl	2-Furyl	Cyclohexyl	B	138–139
5-Cl	Methyl	Cyclohexyl	B	226–227
5-Cl	(2-Thienyl)–thienyl	Cyclohexyl	B	153–154
5-Cl	2-Thienyl	Cyclohexyl	B	158–159
H	Methyl	3-(Trifluor–methyl)phenyl	A	186–188
H	Methyl	2,4-Difluor–phenyl	A	161–162
H	Methyl	4-Fluor–phenyl	A	181–183
H	Benzyl	Phenyl	A	145–147
H	(2-Thienyl)–methyl	2,4-Difluor–phenyl	A	165–167
H	(2-Thienyl)–methyl	Phenyl	A	165–167
H	Isopropyl	4-Fluor–phenyl	B	176–177
H	Cyclopropyl	4-Fluor–phenyl	B	202–203
H	2-Thienyl	Phenyl	C	152–153
H	2-Thienyl	2,4-Difluor–phenyl	C	164–165
H	2-Furyl	4-Chlor–phenyl	C	200.5–201.5d
H	2-Furyl	2-(Trifluor–methyl)phenyl	C	202–203d
H	Trifluor–methyl	4-Chlor–phenyl	A	202–230
H	Trifluor–methyl	2,4-Difluor–phenyl	A	133.5–134.5
H	2-Thienyl	2-(Trifluor–methyl)phenyl	C	166.5–167.5d
H	2-Furyl	2,4-Dichlor–phenyl	C	235.5d
H	2-Furyl	3-Methoxy–phenyl	C	137–138
H	2-Thienyl	2,4-Dichlor–phenyl	C	221.5–222.5d
H	2-Furyl	4-Methoxyphenyl	C	168–169.5

Beispiel 5 (Fortsetzung)

X	R ¹	R ²	Herstellungsmethode ¹	Schmp. (°C) ²
H	2-Thienyl	4-Methoxyphenyl	C	178.5-179.5
H	2-Furyl	2,4-Dimethylphenyl	C	176-177
H	2-Thienyl	2,4-Dimethylphenyl	C	171-172
H	2-Furyl	4-Ethylphenyl	C	154.5-155.5
H	2-Thienyl	4-Ethylphenyl	C	131-132
H	Methyl	4-Chlor-phenyl	A	225-227
H	Phenyl	Phenyl	B	176-177
H	Phenyl	4-Chlor-phenyl	B	215-217
H	3-Pyridyl	Phenyl	B	193-195
H	4-Fluor-phenyl	4-Chlor-phenyl	B	212-213
H	3-Pyridyl	4-Chlor-phenyl	B	220-221
H	4-Fluor-phenyl	Phenyl	B	189-191
H	Phenyl	2,4-Difluor-phenyl	B	204-206
H	Benzyl	2,4-Difluor-phenyl	A	151-152
H	Benzyl	4-Chlor-phenyl	A	178-179
H	2-Thienyl	4-Fluor-phenyl	B	175-176.5
H	2-Furyl	4-Fluor-phenyl	B	166.5-167.5d
H	Cyclohexyl	4-Fluor-phenyl	B	180-181
H	2-Furyl	Phenyl	C	162-163
H	3-Pyridyl	2,4-Difluor-phenyl	C	254d
H	Trifluor-methyl	4-Fluor-phenyl	B	203-204
H	Trifluor-methyl	Phenyl	A	139.5-140.5
H	Phenoxy-methyl	Phenyl	A	158-159
H	Phenoxy-methyl	4-Chlor-phenyl		137.5-138.5
H	Phenoxy-methyl	2,4-Difluor-phenyl	A	137.5-138.5
H	(2-Thienyl)-methyl	4-Chlor-phenyl	A	165-166
H	(2-Thienyl)-methyl	4-Fluor-phenyl	A	161-163
H	(2-Thienyl)-methyl	3-Tolyl	A	147-149
H	(2-Thienyl)-methyl	3-Fluor-phenyl	A	152-154
H	(2-Thienyl)-methyl	3-Trifluor-methylphenyl	A	139-140
H	1-Phenyl-ethyl	2,4-Difluor-phenyl	C	152.5-154
H	2-Thienyl	4-Chlor-phenyl	C	196.5-197.5
H	1-Phenyl-ethyl	4-Fluor-phenyl	B	166-167
H	2-Thienyl	3-Methoxyphenyl	C	148.5-149.5
H	2-Furyl	Cyclohexyl	B	104-105
H	2-Thienyl	Cyclohexyl	B	116-117
H	Phenoxy-methyl	Cyclohexyl	B	159-160
H	Benzyl	Cyclohexyl	B	122-123
H	4-Chlor-benzyl	Phenyl	B	180-181
H	4-Chlor-benzyl	2,4-Difluor-phenyl	B	182-183
H	4-Chlor-benzyl	4-Chlor-phenyl	B	184-186
H	4-Chlor-benzyl	4-Fluor-phenyl	B	165-166
H	4-Fluor-benzyl	Phenyl	B	179-181
H	4-Fluor-benzyl	2,4-Difluor-phenyl	B	189-191
H	4-Fluor-benzyl	4-Chlor-phenyl	B	205-207
H	4-Fluor-benzyl	4-Fluor-phenyl	B	198-199
H	(3-Thienyl)-methyl	Phenyl	B	133-134
H	(3-Thienyl)-methyl	2,4-Difluor-phenyl	B	162-163
H	(3-Thienyl)-methyl	4-Chlor-phenyl	B	182-184
H	(3-Thienyl)-methyl	4-Fluor-phenyl	B	145-147
H	3-Furyl	Phenyl	B	145-146
H	3-Furyl	2,4-Difluor-phenyl	B	178-179
H	3-Furyl	4-Chlor-phenyl	B	190-191
H	3-Furyl	4-Fluor-phenyl	B	189-190
H	3-Thienyl	Phenyl	B	166-168
H	3-Thienyl	2,4-Difluor-phenyl	B	188-190
H	3-Thienyl	4-Chlor-phenyl	B	216-218
H	3-Thienyl	4-Fluor-phenyl	B	209.5-210.5
H	4-Chlor-phenyl	4-Fluor-phenyl	B	219-220
H	Methyl	Benzyl	B	162-164
H	2-Thienyl	Benzyl	B	117-118
H	2-Furyl	Benzyl	B	124-126
H	4-Pyridyl	Phenyl	C	212.5-213.5d
H	4-Pyridyl	2,4-Difluor-phenyl	C	229-230
H	4-Pyridyl	4-Chlor-phenyl	C	211-213d

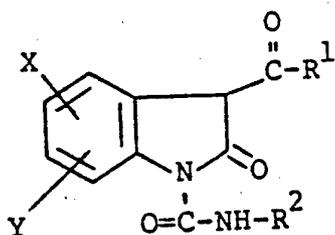
x	R ¹	R ²	Herstellungsmethode ¹	Schmelzpunkt (°C) ²
H	2-Pyridyl	Phenyl	C	208–209
H	2-Methyl-2-furyl	Phenyl	B	156–157
H	2-Methyl-2-furyl	2,4-Difluor-phenyl	B	189–191
H	2-Pyridyl	2,4-Difluor-phenyl	C	230–232d
H	2-Pyridyl	4-Chlor-phenyl	C	207–208d
5-CF ₃	Bicyclo[2.2.1]-heptan-2-yl	t-Butyl	B	212,5d
5-Cl	Bicyclo[2.2.1]-heptan-2-yl	t-Butyl	B	235–236d
6-Cl	Bicyclo[2.2.1]-heptan-2-yl	t-Butyl	B	225d
5-F	2-Furyl	t-Butyl	B	184.5–185.5
5-F	2-Thienyl	t-Butyl	B	183.5d
5-F	(2-Thienyl)-methyl	t-Butyl	B	182.5–183.5
6-Cl	2-Furyl	Isopropyl	B	165.5–166.5
6-Cl	2-Furyl	Cyclohexyl	B	164–165
5-Cl	2-Furyl	Phenyl	B	191.5–192.5
5-Cl	2-Furyl	2,4-Difluor-phenyl	B	214–215
5-Cl	2-Thienyl	Phenyl	B	194–195
5-Cl	(2-Thienyl)-methyl		B	167.5–169
5-Cl	(2-Thienyl)-methyl	2,4-Difluor-phenyl	B	211.5–212.5
6-Cl	2-Thienyl	Isopropyl	B	118–119
6-Cl	2-Thienyl	Cyclohexyl	B	145–146
5-Cl	(3-Thienyl)-methyl	t-Butyl	B	222–224
5-Cl	3-Furyl	t-Butyl	B	181–182d
5-Cl	3-Thienyl	t-Butyl	B	209–211d
6-Cl	2-Furyl	Ethyl	B	157.5–158.5
6-Cl	2-Thienyl	Ethyl	B	138–139
5-Cl	2-Chlor-benzyl	Phenyl	B	218–219d
5-Cl	2-Chlor-benzyl	2,4-Difluor-phenyl	B	216d
5-Cl	2-Thienyl	2,4-Difluor-phenyl	B	200.5–201.5
5-Cl	4-Chlorbenzyl	t-Butyl	B	214–216d
5-F	2-Furyl	Isopropyl	B	141–142
5-F	2-Thienyl	Isopropyl	B	185–187
5-F	(2-Thienyl)-methyl	Isopropyl	B	143–144
5-F	3-Furyl	Isopropyl	B	163–164
5-F	3-Thienyl	Isopropyl	B	179–180.5
5-F	(3-Thienyl)-methyl	Isopropyl	B	156–157
6-CF ₃	2-Thienyl	Phenyl	B	187–189
6-CF ₃	Benzyl	Phenyl	B	169–170
6-F	2-Thienyl	Phenyl	B	174–175
6-F	2-Thienyl	4-Methoxyphenyl	B	175–176
5-C ₆ H ₅ CO	Benzyl	Phenyl	B	167–170
5-CH ₃ CO	(2-Thienyl)-methyl	Phenyl	B	194–196
5-Cl	Benzyl	4-Methoxyphenyl	B	198–200
5-Cl	(2-Thienyl)-methyl	4-Methoxyphenyl	B	195–197
5-F	2-Thienyl	Phenyl	B	164–166
5-F	2-Thienyl	4-Methoxyphenyl	B	177–179
5-NO ₂	Phenoxymethyl	Phenyl	B	224–225
5-C ₆ H ₅ CO	2-Thienyl	Phenyl	B	160–163
5-C ₆ H ₅ CO	(2-Thienyl)-methyl	Phenyl	B	171–173
5-CH ₃ CO	2-Thienyl	Phenyl	B	193–195
5-CH ₃ CO	Benzyl	Phenyl	B	195–198
5-Cl	2-Thienyl	4-Methoxyphenyl	B	185–187
5-Cl	Benzyl	Phenyl	B	156–158
5-F	Benzyl	Phenyl	B	175–177
5-Cl	4-Chlor-phenyl	Phenyl	B	239–240
6-F	2-Tetra-hydrofuranyl	4-Methoxyphenyl	B	170–172

¹ Der Buchstabe „A“ in dieser Spalte gibt an, daß die Verbindung im wesentlichen nach Beispiel 1 hergestellt wurde; der Buchstabe „B“ gibt an, daß die Verbindung im wesentlichen nach Beispiel 2 oder 3 hergestellt wurde; und der Buchstabe „C“ gibt an, daß die Verbindung im wesentlichen nach Beispiel 4 hergestellt wurde. In der Methode B wurde Triethylamin als Säureabfänger anstelle von 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin in mehreren Fällen verwendet.

² Der Buchstabe „d“ gibt an, daß die Verbindung unter Zersetzung schmolz.

Beispiel 5 (Fortsetzung)

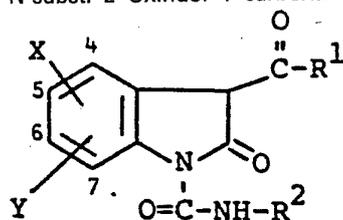
Ähnlich wurden im wesentlichen nach der Methode von Beispiel 2 die folgenden Verbindungen hergestellt:



X	Y	R ¹	R ²	Schmp. (°C)
4-Cl	5-F	(2-Thienyl)methyl	Phenyl	154
5-F	6-Cl	Benzyl	Phenyl	203-204
5-F	6-Cl	2-Thienyl	Phenyl	212-214
5-F	6-Cl	Benzyl	n-Butyl	129-130
5-F	6-Cl	2-Furyl	n-Butyl	122-123
5-F	6-Cl	Benzyl	4-Methoxyphenyl	194-196
5-F	6-Cl	2-Thienyl	4-Methoxyphenyl	210-212

Beispiel 6

Die Verbindungen in der folgenden Tabelle können durch Reaktion des geeigneten Säurechlorids mit dem erforderlichen N-subst.-2-Oxindol-1-carboxamid unter Anwendung der Arbeitsweise von Beispiel 2 hergestellt werden.



X und Y*	R ¹	R ²
4-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -5	2-Furyl	Phenyl
5-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -6	2-Thienyl	Cyclohexyl
6-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -7	2-Furyl	4-Fluor-phenyl
5-CH=CH-CH=CH-6	(2-Thienyl)-methyl	t-Butyl
5-O-CH ₂ -CH ₂ -6	2-Thienyl	Isopropyl
5-CH ₂ -CH ₂ -O-6	2-Furyl	Phenyl
5-S-CH ₂ -CH ₂ -6	2-Thienyl	Cyclohexyl
5-O-CH=CH-6	2-Furyl	t-Butyl
5-S-CH=CH-6	(2-Thienyl)-methyl	Cyclohexyl
5-CH=CH-S-6	2-Furyl	Phenyl

* In dieser Spalte gibt die Ziffer links an der Formel die Verknüpfungsstelle dieses Endes der Formel mit dem 2-Oxindol-Kern und die Ziffer rechts gibt die Verknüpfungsstelle dieses Endes der Formel mit dem 2-Oxindol-Kern an.

Beispiel 7**Ethanolaminsalz von N-t-Butyl-6-chlor-3-(2-thienyl)-2-oxindol-1-carboxamid**

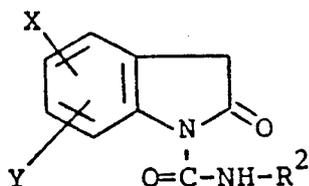
Zu einer Aufschlämmung von 3,77 g N-t-Butyl-6-chlor-3-(2-thienyl)-2-oxindol-1-carboxamid in 60 ml Methanol werden 610 mg Ethanolamin gegeben. Das anfallende Gemisch wird für 5 min zum Sieden erhitzt und kann sich dann abkühlen. Der Feststoff wird durch Filtrieren gesammelt, um das Titelsalz zu ergeben.

Beispiel 8**N-Isopropyl-2-oxindol-1-carboxamid**

Zu einer gerührten Suspension von 5,0 g (37,6 mMol) 2-Oxindol in 50 ml Toluol wurden 8,0 g (94,0 mMol) Isopropylisocyanat gegeben und das Gemisch 6 h unter Rückfluß erwärmt. Das Reaktionsgemisch konnte sich abkühlen und wurde dann bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Abdampfen im Vakuum entfernt und der Rückstand in heißem Cyclohexan gelöst. Die Lösung konnte sich abkühlen und der Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt, was 7,0 g der Titelverbindung, Schmp. 84-85°C, als rosafarbene Kristalle ergab.

Beispiel 9

Durch Umsetzen des geeigneten 2-Oxindols mit dem erforderlichen Isocyanat der Formel R²-N=C=O im wesentlichen nach der Arbeitsweise von Beispiel 8 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:



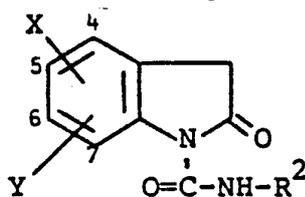
X	Y	R ²	Reaktionslösungsmittel	Schmp. (°C)
6-Cl	H	t-Butyl	Xylol	124-125 ¹
H	H	4-Fluor-phenyl	Toluol	145-146 ²
H	H	Ethyl	Benzol	98-99
5-Cl	H	Ethyl	Xylol	121-122
5-Cl	H	Isopropyl	Xylol	164-165
5-Cl	H	n-Butyl	Xylol	67-68
5-Cl	H	t-Butyl	Xylol	153-154
H	H	t-Butyl	Toluol	60-62
H	H	n-Butyl	Toluol	49-51
5-CF ₃	H	t-Butyl	Xylol	116-117
5-Cl	H	Cyclohexyl	Xylol	139-140

¹ Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt.

² Das Produkt fiel am Ende der Reaktion aus und wurde durch Filtrieren gewonnen.

Beispiel 10

Die N-substituierten 2-Oxindol-1-carboxamide in der folgenden Tabelle können durch Umsetzen der entsprechenden 2-Oxindol-Verbindung mit dem erforderlichen Isocyanat unter Anwendung der Arbeitsweise von Beispiel 8 hergestellt werden.



X und Y*	R ²
4-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -5	Phenyl
5-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -6	Cyclohexyl
6-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -7	4-Fluor-phenyl
5-CH=CH-CH=CH-6	t-Butyl
5-O-CH ₂ -CH ₂ -6	Isopropyl
5-CH ₂ -CH ₂ -O-6	Phenyl
5-S-CH ₂ -CH ₂ -6	Cyclohexyl
5-O-CH=CH-6	t-Butyl
5-S-CH=CH-6	Cyclohexyl
5-CH=CH-S-6	Phenyl

* In dieser Spalte gibt die Ziffer links in der Formel die Verknüpfungsstelle dieses Endes der Formel mit dem 2-Oxindol-Kern und die Ziffer rechts gibt die Verknüpfungsstelle mit diesem Ende der Formel mit dem 2-Oxindol-Kern an.

Herstellung 1

3-(2-Furoyl)-2-oxindol

Zu einer gerührten Lösung von 5,5g (0,24 Mol) Natrium in 150ml Ethanol wurden 13,3g (0,10 Mol) 2-Oxindol bei Raumtemperatur gegeben. Die anfallende Aufschlammung wurde auf Eisbadtemperatur gekühlt, und dann wurden 15,7g (0,12 Mol) 2-Furcylchlorid während 10-15 min zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt, und weitere 100ml Ethanol wurden zugegeben, und dann wurde das Reaktionsgemisch 7 h unter Rückfluß erwärmt. Das Reaktionsgemisch konnte über Nacht stehen, und dann wurde der Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde zu 400ml H₂O gegeben und das anfallende Gemisch wurde unter Verwendung konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das Gemisch wurde mit Eis gekühlt und der Feststoff durch Filtrieren gesammelt. Der feste Rückstand wurde aus 150ml Essigsäure umkristallisiert, was 8,3g gelbe Kristalle lieferte, Schmp. 209-210°C (Zers.).

Analyse für C₁₃H₉O₃N, %:

ber.:	C 68,72	H 3,99	N 6,17
gef.:	C 68,25	H 4,05	N 6,20

Herstellung 2

Die Umsetzung von 2-Oxindol mit dem geeigneten Säurechlorid unter Anwendung der Methode der Herstellung 1 ergab die folgenden zusätzlichen Produkte:

- 3-(2-Thenoyl)-2-oxindol, Schmp. 189-190°C, 17% Ausbeute;
- 3-(2-[2-Thienyl]acetyl)-2-oxindol, Schmp. 191-192,5°C, 38% Ausbeute;
- 3-(2-Phenoxyacetyl)-2-oxindol, Schmp. 135-136°C, 42% Ausbeute, und

Herstellung 3**3-(3-Furoyl)-2-oxindol**

Zu einer gerührten Lösung von 2,8 g (0,12 Mol) Natrium in 200 ml Ethanol wurden 13,3 g (0,10 Mol) 2-Oxindol, danach 16,8 g Ethyl-3-furoat gegeben. Das Gemisch wurde 47 h unter Rückfluß erwärmt, gekühlt und dann das Lösungsmittel durch Abdampfen im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde unter 200 ml Ether verrieben, und der Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt und verworfen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand unter Isopropylalkohol verrieben und durch Filtrieren gewonnen. Der Feststoff wurde in 250 ml Wasser suspendiert, was dann mit konzentrierter Salzsäure angesäuert wurde. Dieses Gemisch wurde gerührt, um einen Feststoff zu ergeben, der durch Filtrieren gewonnen wurde. Dieser letztere Feststoff wurde aus Essigsäure, danach aus Acetonitril umkristallisiert, um 705 mg der Titelverbindung zu ergeben, Schmp. 185–186°C.

Analyse für $C_{13}H_9O_3N$, %:

ber.:	C 68,72	H 3,99	N 6,17
gef.:	C 68,72	H 4,14	N 6,14

Herstellung 4

Umsetzen des geeigneten 2-Oxindols mit dem Ethylester der erforderlichen Carbonsäure, im wesentlichen nach der Arbeitsweise von Herstellung 3, ergab die folgenden Verbindungen:

- 5-Chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol, Schmp. 190,5–192°C, 36% Ausbeute;
- 5-Chlor-3-(2-furoyl)-2-oxindol, Schmp. 234–235°C, 54% Ausbeute;
- 5-Chlor-3-(2-phenylacetyl)-2-oxindol, Schmp. 241–243°C, 61% Ausbeute;
- 5-Fluor-3-(2-furoyl)-2-oxindol, Schmp. 222–224°C, 51% Ausbeute;
- 5-Fluor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol, Schmp. 200–203°C, 26% Ausbeute;
- 6-Fluor-3-(2-furoyl)-2-oxindol, Schmp. 239–242°C, 26% Ausbeute; und
- 6-Chlor-5-fluor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol, Schmp. 212–215°C, 20% Ausbeute.

In ähnlicher Weise können unter Verwendung des erforderlichen 2-Oxindols und Ethylesters und im wesentlichen nach der Methode von Herstellung 3 die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

- 5-Trifluormethyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol und
- 6-Trifluormethyl-3-(3-thenoyl)-2-oxindol.

Herstellung 5**3-Trifluoracetyl-2-oxindol**

Natrium (3,0 g, 0,13 Mol) wurde in 150 ml Ethanol gelöst, und dann wurden 13,3 g (0,10 Mol) 2-Oxindol bei Raumtemperatur unter Rühren zugesetzt. Das anfallende Gemisch wurde in einem Eisbad gekühlt, und 18,5 g (0,13 Mol) Ethyl-2,2,2-trifluoracetat wurden rasch unter Rühren zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch auf Rückflußtemperatur des Lösungsmittels erwärmt und 1 h dabei gehalten. An dieser Stelle wurde das Reaktionsgemisch gekühlt und die Masse des Lösungsmittels durch Abdampfen im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zu 300 ml Wasser gegeben, wozu dann 100 ml konzentrierte Salzsäure gegeben wurden. Das anfallende Gemisch wurde in einem Eisbad gekühlt, und dann wurde der Feststoff durch Filtrieren gesammelt. Der letztere Feststoff wurde in Ethylacetat gelöst und die Ethylacetat-Lösung mit gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und dann mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die getrocknete Lösung wurde im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde aus Toluol umkristallisiert, um 13,2 g der Titelverbindung als gelbe Kristalle, Schmp. 183,5–184,5°C, zu ergeben.

Analyse für $C_{10}H_6F_3NO_2$, %:

ber.:	C 52,41	H 2,64	N 6,11
gef.:	C 52,52	H 2,75	N 6,04

Herstellung 6**5-Chlor-2-oxindol**

Zu einer gerührten Aufschlämmung von 100 g (0,55 Mol) 5-Chlorisatin in 930 ml Ethanol wurden 40 ml (0,826 Mol) Hydrazinhydrat gegeben, was zu einer roten Lösung führte. Die Lösung wurde 3,5 h unter Rückfluß erwärmt, wobei ein Niederschlag erschien. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, und dann wurde der Niederschlag durch Filtrieren gewonnen, um 5-Chlor-3-hydrazono-2-oxindol als gelben Feststoff zu ergeben, der in einem Vakuumofen getrocknet wurde. Der getrocknete Feststoff wog 105,4 g.

Der getrocknete Feststoff wurde dann portionsweise über 10 min zu einer Lösung von 125,1 g Natriummethylat in 900 ml absolutem Ethanol gegeben. Die anfallende Lösung wurde 10 min unter Rückfluß erwärmt und dann im Vakuum zu einem harzartigen Feststoff eingeengt. Der harzartige Feststoff wurde in 400 ml Wasser gelöst und die so erhaltene wäßrige Lösung mit Aktivkohle entfärbt und dann in ein Gemisch aus 1 l Wasser und 180 ml konzentrierter Salzsäure, Eisschnitzel enthaltend, gegossen. Ein gelbbrauner Feststoff schied sich ab, er wurde durch Filtrieren gesammelt und gründlich mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde getrocknet und dann mit Diethylether gewaschen. Schließlich wurde er aus Ethanol umkristallisiert, um 48,9 g Titelverbindung, Schmp. 193–195°C (Zers.) zu ergeben.

In analoger Weise wurde 5-Methylisatin in 5-Methyl-2-oxindol durch Behandeln mit Hydrazinhydrat, gefolgt von Natriummethylat in Ethanol, umgewandelt. Das Produkt schmolz bei 173–174°C.

Herstellung 7**4,5-Dimethyl-2-oxindol und 5,6-Dimethyl-2-oxindol**

3,4-Dimethylanilin wurde in 3,4-Dimethyl-isonitrosoacetanilid durch Reaktion mit Chloralhydrat und Hydroxylamin unter Anwendung der in „Organic Syntheses“, Sammelband I, S. 327, beschriebenen Methode umgewandelt. Das 3,4-Dimethyl-isonitrosoacetanilid wurde mit Schwefelsäure nach der Methode von Baker et al., Journal of Organic Chemistry, 17, 149 (1952) cyclisiert, um 4,5-Dimethylisatin (Schmp. 225–226°C) und 5,6-Dimethylisatin (Schmp. 217–218°C) zu ergeben.

4,5-Dimethylisatin wurde in 4,5-Dimethyl-2-oxindol, Schmp. 245,5–247,5°C) und 5,6-Dimethylisatin (Schmp. 217–218°C) zu

4,5-Dimethylisatin wurde in 4,5-Dimethyl-2-oxindol, Schmp. 245,5–247,5°C durch Behandeln mit Hydrazinhydrat, danach mit Natriumethylat in Ethanol, im wesentlichen nach der Arbeitsweise von Herstellung 6, umgewandelt.

Ähnlich wurde 5,6-Dimethylisatin in 5,6-Dimethyl-2-oxindol, Schmp. 196,5–198°C, durch Behandeln mit Hydrazinhydrat, danach mit Natriumethylat in Ethanol, im wesentlichen nach der Arbeitsweise von Herstellung 6, umgewandelt.

Herstellung 8

4-Chlor-2-oxindol und 6-Chlor-2-oxindol

A. 3-Chlor-isonitrosoacetanilid

Zu einer gerührten Lösung von 113,23 g (0,686 Mol) Chloralhydrat in 2 l Wasser wurden 419 g (2,95 Mol) Natriumsulfat, dann eine Lösung, hergestellt aus 89,25 g (0,70 Mol) 3-Chloranilin, 62 ml konzentrierter Salzsäure und 500 ml Wasser, gegeben. Es bildete sich ein dicker Niederschlag. Zu dem Reaktionsgemisch wurde dann unter Rühren eine Lösung von 155 g (2,23 Mol) Hydroxylamin in 500 ml Wasser gegeben. Es wurde weiter gerührt, und das Reaktionsgemisch wurde langsam erwärmt und etwa 6 h zwischen 60 und 75°C gehalten, währenddessen ein weiterer Liter Wasser zugegeben worden war, um das Rühren zu erleichtern. Das Reaktionsgemisch wurde dann gekühlt und der Niederschlag durch Filtrieren entfernt. Der feuchte Feststoff wurde getrocknet, um 136,1 g 3-Chlorisonitrosoacetanilid zu ergeben.

B. 4-Chlorisatin und 6-Chlorisatin

Zu 775 ml konzentrierter Schwefelsäure, auf 70°C vorerwärmt, wurden unter Rühren 136 g 3-Chlor-isonitrosoacetanilid mit solcher Geschwindigkeit gegeben, daß das Reaktionsmedium bei einer Temperatur zwischen 75 und 85°C gehalten wurde. Wenn der gesamte Feststoff zugesetzt war, wurde das Reaktionsgemisch weitere 30 min auf 90°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann gekühlt und unter Rühren langsam auf ca. 2 l Eis gegossen. Weiteres Eis wurde nach Bedarf zugesetzt, um die Temperatur unter Raumtemperatur zu halten. Es bildete sich ein rot-oranger Niederschlag, der durch Filtrieren entfernt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Der anfallende Feststoff wurde in 2 l Wasser aufgeschlämmt und dann durch Zugabe von ca. 700 ml 3 n Natriumhydroxid in Lösung gebracht. Die Lösung wurde filtriert und dann der pH mit konzentrierter Salzsäure auf 8 eingestellt. An dieser Stelle wurden 120 ml eines Gemischs aus 80 Teilen H₂O und 20 Teilen konzentrierter Salzsäure zugegeben. Der Feststoff, der sich ausschied, wurde durch Filtrieren gewonnen, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um 50 g rohes 4-Chlorisatin zu ergeben. Das Filtrat, aus dem das 4-Chlorisatin entfernt worden war, wurde mit konzentrierter Salzsäure weiter auf pH 0 angesäuert, worauf sich ein weiterer Niederschlag bildete. Er wurde durch Filtrieren gewonnen, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um 43 g rohes 6-Chlorisatin zu ergeben.

Das rohe 4-Chlorisatin wurde aus Essigsäure umkristallisiert, um 43,3 g Material, bei 259°C schmelzend, zu ergeben. Das rohe 6-Chlorisatin wurde aus Essigsäure umkristallisiert, um 36,2 g Material, bei 261–262°C schmelzend, zu ergeben.

C. 4-Chlor-2-oxindol

Zu einer gerührten Aufschlämmung von 43,3 g 4-Chlorisatin in 350 ml Ethanol wurden 17,3 ml Hydrazinhydrat gegeben, und dann wurde das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluß erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt, und der Niederschlag wurde durch Filtrieren gewonnen, um 43,5 g 4-Chlor-3-hydrazono-2-oxindol, Schmp. 235–236°C, zu ergeben.

Zu einer gerührten Lösung von 22 g Natrium in 450 ml wasserfreiem Ethanol wurden portionsweise 43,5 g 4-Chlor-3-hydrazono-2-oxindol gegeben, und die anfallende Lösung wurde 30 min unter Rückfluß erwärmt. Die gekühlte Lösung wurde dann zu einem Harz eingengt, das in 400 ml Wasser gelöst und mit Aktivkohle entfärbt wurde. Die anfallende Lösung wurde auf ein Gemisch aus 1 l Wasser und 45 ml konzentrierter Salzsäure gegossen. Der Niederschlag, der sich bildete, wurde durch Filtrieren gewonnen, getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert, um 22,4 g 4-Chlor-2-oxindol, Schmp. 216–218°C (Zers.) zu ergeben.

D. 6-Chlor-2-oxindol

Umsetzen von 36,2 g 6-Chlorisatin mit Hydrazinhydrat, danach mit Natriumethylat in Ethanol, im wesentlichen nach obigem C, lieferte 14,2 g 6-Chlor-2-oxindol, Schmp. 196–198°C.

Herstellung 9

5,6-Difluor-2-oxindol

Umsetzen von 3,4-Difluoranilin mit Chloralhydrat und Hydroxylamin, gefolgt von einer Cyclisierung mit Schwefelsäure, in einer Weise analog Teilen A und B von Herstellung 8, ergab 5,6-Difluorisatin, das mit Hydrazinhydrat, danach mit Natriummethylat in Ethanol in einer Weise analog Herstellung 6 umgesetzt wurde, um die Titelverbindung, Schmp. 187–190°C, zu ergeben.

Herstellung 10

5-Fluor-2-oxindol

Zu einer gerührten Lösung von 11,1 g (0,1 Mol) 4-Fluor-anilin in 200 ml Dichlormethan bei –60 bis –65°C wurde eine Lösung von 10,8 g (0,1 Mol) *t*-Butylhypochlorit in 25 ml Dichlormethan getropft. Es wurde 10 min bei –60 bis –65°C weiter gerührt, und dann wurde eine Lösung 13,4 g (0,1 Mol) Ethyl-2-(methylthio)acetat in 25 ml Dichlormethan zugetropft. Es wurde eine Stunde bei –60°C weiter gerührt, und dann wurde bei –60 bis –65°C eine Lösung von 11,1 g (0,11 Mol) Triethylamin in 25 ml Dichlormethan zugetropft. Das Kühlbad wurde entfernt, und wenn sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurden 100 ml Wasser zugesetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, (über Na₂SO₄) getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 350 ml Diethylether gelöst, wozu 40 ml 2 n Salzsäure gegeben wurden. Dieses Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die Etherphase wurde mit Wasser, dann mit gesättigtem Natriumchlorid gewaschen. Die (über Na₂SO₄) getrocknete Etherphase wurde im Vakuum eingedampft, um 17 g eines orange-braunen Feststoffs zu ergeben, der unter Isopropylether verrieben wurde. Der Feststoff wurde dann aus Ethanol umkristallisiert, um 5,58 g 5-Fluor-3-methylthio-2-oxindol, Schmp. 151,5–152,5°C, zu ergeben.

Analyse für C₉H₈ONFS, %:

ber.: C 54,80 H 4,09 N 7,10

gef.: C 54,74 H 4,11 N 7,11

Eine Probe des obigen 5-Fluor-3-methylthio-2-oxindols (986 mg, 5,0 mmol) wurde zu 2 Teelöffel voll Raney-Nickel unter 50 ml

absolutem Ethanol gegeben, und dann wurde das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluß erwärmt. Der Katalysator wurde durch Dekantieren entfernt und mit absolutem Ethanol gewaschen. Die vereinigten Ethanolösungen wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die Dichlormethanolösung wurde (über Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum eingedampft, um 475 mg 5-Fluor-2-oxindol, Schmp. 121–134°C, zu ergeben.

In analoger Weise wurde 4-Trifluormethylanilin mit t-Butylhypochlorit, Ethyl-2-(methylthio)acetat und Tri-ethylamin umgesetzt, gefolgt von einer Reduktion des so erhaltenen 3-Thiomethyl-5-trifluormethyl-2-oxindols mit Raney-Nickel, um 5-Trifluormethyl-2-oxindol, Schmp. 189,5–190,5°C, zu ergeben.

Herstellung 11

5-Methoxy-2-oxindol

5-Methoxy-2-oxindol wurde aus 4-Methoxyanilin in einer Weise ähnlich der Arbeitsweise von Herstellung 10 hergestellt, ausgenommen, daß die anfängliche Chlorierungsstufe unter Verwendung einer Lösung von Chlorgas in Dichlormethan anstelle von t-Butylhypochlorit durchgeführt wurde. Das Titelprodukt schmolz bei 150,5–151,5°C.

Herstellung 12

6-Chlor-5-fluor-2-oxindol

Zu 130 ml Toluol wurden unter Rühren 24,0 g (0,165 Mol) 3-Chlor-4-fluoranilin und 13,5 ml (0,166 Mol) Pyridin gegeben. Die anfallende Lösung wurde auf ca. 0°C gekühlt, und 13,2 ml (0,166 Mol) 2-Chloracetylchlorid wurden zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt, und dann wurde es zweimal mit 100 ml 1 n Salzsäure, anschließend mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Die anfallende Toluollösung wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingeeengt, um 32,6 g (88% Ausbeute) N-(2-Chloracetyl)-3-chlor-4-fluoranilin zu ergeben.

Eine 26,63 g-Probe des N-(2-Chloracetyl)-3-chlor-4-fluoranilins wurde gründlich mit 64 g wasserfreiem Aluminiumchlorid gemischt und das Gemisch 8,5 h auf 210–230°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf ein Gemisch aus Eis und 1 n Salzsäure unter Rühren gegossen. Es wurde 30 min weiter gerührt, und dann wurde der Feststoff durch Filtrieren gesammelt (22,0 g). Der Feststoff wurde in 1:1 Ethylacetat/Hexan gelöst und an 800 g Siliciumdioxidgel chromatographiert. Elution der Säule, gefolgt vom Eindampfen der Fraktionen, erbrachte 11,7 g des N-(2-Chloracetyl)-3-chlor-4-fluoranilins, gefolgt von 3,0 g 6-Chlor-5-fluor-2-oxindol. Das letztere Material wurde aus Toluol umkristallisiert, um 1,70 g (7% Ausbeute) der Titelverbindung, Schmp. 196–206°C, zu ergeben. Analyse durch NMR-Spektroskopie zeigte an, daß das Produkt mit etwas 4-Chlor-5-fluor-2-oxindol verunreinigt war. Eine zweite Ausbeute, 0,8 g wiegend, wurde erhalten.

Herstellung 13

6-Fluor-5-methyl-2-oxindol

Ein inniges Gemisch aus 11,62 g (57,6 mMol) N-(2-Chloracetyl)-3-fluor-4-methylanilin und 30,6 g (229,5 mMol) wasserfreiem Aluminiumchlorid wurde auf 210–220°C erwärmt. Nach 4 h wurde das Reaktionsgemisch gekühlt und dann zu 100 ml 1 n Salzsäure und 50 ml Eis gegeben. Es bildete sich ein gelbbrauner Feststoff, der durch Filtrieren gesammelt und aus wäßrigem Ethanol umkristallisiert wurde. Drei Ausbeuten wurden erhalten, 4,49 g, 2,28 g bzw. 1,0 g wiegend. Die 1,0 g wiegende Ausbeute wurde weiter aus Wasser umkristallisiert, um 280 mg der Titelverbindung, Schmp. 168,5–171°C, zu ergeben.

Herstellung 14

6-Brom-2-oxindol

Zu 9,4 g Natriumhydrid wurden 195 ml Dimethylsulfoxid gegeben, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von 22,37 ml Dimethylmalonat. Am Ende der Zugabe wurde das Gemisch auf 100°C erwärmt und 40 min bei dieser Temperatur gehalten. An dieser Stelle wurden 25 g 1,4-Dibrom-2-nitrobenzol auf einmal zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei 100°C gehalten und dann zu 1,0 l gesättigter Ammoniumchloridlösung gegeben. Das anfallende Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert und die Extrakte wurden mit Ammoniumchloridlösung, Wasser und gesättigtem Natriumchlorid gewaschen. Die (über MgSO_4) getrocknete Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert, um 22,45 g Dimethyl-2-(4-brom-2-nitrophenyl)malonat zu ergeben.

Eine Lösung von 17,4 g Dimethyl-2-(4-brom-2-nitrophenyl)malonat und 4,6 g Lithiumchlorid in 150 ml Dimethylsulfoxid wurde in ein Ölbad bei 100°C gebracht. Nach 3 h wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt und dann in ein Gemisch aus 500 ml Ethylacetat und 500 ml gesättigter Natriumchloridlösung gegossen. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht mit weiterem Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Siliciumdioxidgel als Adsorptionsmittel und Ethylacetat/Hexan-Gemisch als Elutionsmittel chromatographiert. Dies lieferte 9,4 g Methyl-2-(4-brom-2-nitrophenyl)acetat.

Zu einer Lösung von 7,4 g Methyl-2-(4-brom-2-nitrophenyl)acetat in 75 ml Essigsäure wurden 6,1 g Eisenpulver gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Ölbad bei 100°C gebracht. Nach einer Stunde wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand in 250 ml Ethylacetat gelöst. Die Lösung wurde filtriert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt und im Vakuum eingedampft. Dies lieferte 5,3 g 6-Brom-2-oxindol als weißen, kristallinen Feststoff, Schmp. 213–214°C.

Ähnlich wurde, ausgehend von 1,4,5-Trichlor-2-nitrobenzol, 5,6-Dichlor-2-oxindol, Schmp. 209–210°C, hergestellt.

Herstellung 15

6-Phenyl-2-oxindol

Zu 3,46 g (0,072 Mol) Natriumhydrid wurden 50 ml Dimethylsulfoxid gegeben, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe einer Lösung von 8,2 ml (0,072 Mol) Dimethylmalonat in 10 ml Dimethylsulfoxid unter Rühren. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h weiter gerührt, und dann wurde eine Lösung von 10 g (0,036 Mol) 4-Brom-3-nitrodiphenyl in 50 ml Dimethylsulfoxid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h auf 100°C erwärmt, gekühlt und auf ein Gemisch aus Eis/Wasser, 5 g Ammoniumchlorid enthaltend, gegossen. Das so erhaltene Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die Extrakte wurden mit Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Eindampfen im Vakuum zu einem Öl, das mit

diphenyl)-malonat, Schmp. 82–83°C, zu liefern. Ein Anteil (5 g) der obigen Nitroverbindung wurde mit Wasserstoff über einem Platinkatalysator in einem Gemisch aus 50 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Methanol bei einem Druck von ca. 5 bar (5 kg/cm²) zu dem entsprechenden Amin reduziert. Die letztere Verbindung wurde 16 h in Ethanol rückflußgekocht, und dann wurde das Produkt durch Abdampfen des Lösungsmittels gewonnen und aus Methanol umkristallisiert, um 1,1 g Ethyl-6-phenyl-2-oxindol-1-carboxylat, Schmp. 115–117°C, zu ergeben.

Der obige Ethylester (1,0 g) und 100 ml 6 n Salzsäure wurden 3 h unter Rückfluß erwärmt und konnten dann bei Raumtemperatur 3 Tage stehen. Der Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, um 700 mg 6-Phenyl-2-oxindol, Schmp. 175 bis 176°C, zu ergeben.

Herstellung 16

5-Acetyl-2-oxindol

Zu 95 ml Schwefelkohlenstoff wurden 27 g (0,202 Mol) Aluminiumchlorid gegeben, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe einer Lösung von 3 ml (0,042 Mol) Acetylchlorid in 5 ml Schwefelkohlenstoff unter Rühren. Es wurde 5 min weiter gerührt, und dann wurden 4,4 g (0,033 Mol) 2-Oxindol zugegeben. Das anfallende Gemisch wurde 4 h unter Rückfluß erwärmt und gekühlt. Der Schwefelkohlenstoff wurde durch Dekantieren entfernt und der Rückstand unter Wasser verrieben und durch Filtrieren gewonnen. Nach dem Trocknen wurden 3,2 g der Titelverbindung erhalten, Schmp. 225–227°C.

Umsetzen des 2-Oxindols mit Benzoylchlorid und mit 2-Thenoylchlorid in Gegenwart von Aluminiumchlorid im wesentlichen nach der obigen Arbeitsweise lieferte die folgenden Verbindungen:

5-Benzoyl-2-oxindol, Schmp. 203–205°C (aus CH₃OH) und 5-(2-Thenoyl)-2-oxindol, Schmp. 221–213°C (aus CH₃CN).

Herstellung 17

5-Brom-2-oxindol, 5-Nitro-2-oxindol und 5-Amino-2-oxindol können hergestellt werden, wie in Beckett et al., Tetrahedron, **24**, 6093 (1968) beschrieben. 5-Amino-2-oxindol kann acyliert werden, um 5-Alkanamido-2-oxindol und 5-Benzamido-2-oxindol unter Anwendung von Standard-Arbeitsweisen zu ergeben.

5-n-Butyl-2-oxindol kann durch Umsetzen von 5-n-Butylisatin mit Hydrazinhydrat, gefolgt von Natriummethylat in Ethanol, nach der Arbeitsweise von Herstellung 6, hergestellt werden. 5-n-Butylisatin kann aus 4-n-Butylanilin durch Behandeln mit Chloralhydrat und Hydroxylamin, gefolgt von einer Cyclisierung mit Schwefelsäure, nach der Arbeitsweise von Teilen A und B von Herstellung 8 hergestellt werden.

5-Ethoxy-2-oxindol kann durch Umwandeln von 3-Hydroxy-6-nitrotoluol in 3-Ethoxy-6-nitrotoluol nach Standardmethoden (Kaliumcarbonat und Ethyljodid in Aceton), gefolgt von einer Umwandlung des 3-Ethoxy-6-nitrotoluols in 5-Ethoxy-2-oxindol nach der von Beckett et al. (Tetrahedron **24**, 6093 [1968]) für die Umwandlung von 3-Methoxy-6-nitrotoluol in 5-Methoxy-2-oxindol beschriebenen Methode hergestellt werden. 5-n-Butoxy-2-oxindol kann in ähnlicher Weise, aber unter Ersatz des Ethyljodids durch n-Butyljodid, hergestellt werden.

5,6-Dimethoxy-2-oxindol kann nach der Methode von Walker, Journal of the American Chemical Society, **77**, 3844 (1955) hergestellt werden.

7-Chlor-2-oxindol kann nach der in der US-PS 3882236 beschriebenen Methode hergestellt werden.

4-Thiomethyl-2-oxindol und 6-Thiomethyl-2-oxindol kann nach der in der US-PS 4006161 beschriebenen Methode hergestellt werden. 5-n-Butylthio-2-oxindol kann ähnlich, aber unter Ersatz des 3-Methylthioanilins durch 4-Butylthioanilin, hergestellt werden.

5,6-Methylendioxy-2-oxindol kann nach der Methode von McEvoy et al., Journal of Organic Chemistry, **38**, 3350 (1973) hergestellt werden. 5,6-Ethylendioxy-2-oxindol kann in analoger Weise hergestellt werden.

6-Fluor-2-oxindol kann nach Protiva et al., Collection of Czechoslovakian Chemical Communications, **44**, 2108 (1979) und der US-PS 4160032 hergestellt werden.

6-Trifluormethyl-2-oxindol kann nach Simet, Journal of Organic Chemistry, **28**, 3580 (1963) hergestellt werden.

6-Methoxy-2-oxindol kann nach Wieland et al., Chemische Berichte **96**, 253 (1963) hergestellt werden.

5-Cyclopropyl-2-oxindol und 5-Cycloheptyl-2-oxindol können durch Umsetzen von 5-Cyclopropylisatin bzw. 5-Cycloheptylisatin mit Hydrazinhydrat, gefolgt von Natriummethylat in Ethanol, nach der Arbeitsweise der Herstellung 6 hergestellt werden. 5-Cyclopropylisatin und 5-Cycloheptylisatin können aus 4-Cyclopropylanilin bzw. 4-Cycloheptylanilin durch Behandeln mit Chloralhydrat und Hydroxylamin, gefolgt von einer Cyclisierung mit Schwefelsäure, gemäß den Teilen A und B von Herstellung 8, hergestellt werden.