



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(21) Patentansøgning nr.: 4253/83

(22) Indleveringsdag: 19 sep 1983

(41) Alm. tilgængelig: 03 maj 1984

(44) Fremlagt: 30 okt 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 20 sep 1982 US 420544

(51) Int.Cl.⁴

C 07 D 209/34

C 07 D 401/04

C 07 D 403/02

(71) Ansøger: *PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York; New York, US

(72) Opfinder: Harry Ralph *Howard; US, Reinhard *Sarges; US

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

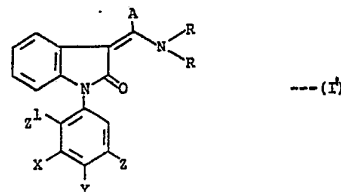
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-phenyl-3-(aminoalkyliden)-2(1H,3H)-indolon-forbindelser

(56) Fremdragne publikationer

DK freml.skrift nr. 139623

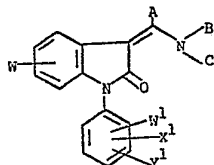
(57) Sammendrag:

butylen eller 1,5-pentylen, og C er H, (C₁-C₂)alkyl, phenyl eller benzyl, og hvor W er H, (C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₂)alkoxy, Cl eller F, og W¹, X¹ og Y¹ hver for sig er H, (C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₂)alkoxy, (C₁-C₂)alkylthio, brom, chlor, fluor, trifluor-methyl, hydroxy, formyl, carboxamido, (C₁-C₂)alkyl-carboxamido, di-(C₁-C₂)alkylcarboxamido, cyan, nitro, amino, (C₁-C₂)alkylamino eller di-(C₁-C₂)alkylamino, fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne I er værdifulde til behandling af angst, og visse forbindelser i det første alternativ med formlen:



4253-83

1-Phenyl-3-(aminoalkyliden)-2(1H,3H)-indolon-forbindelser med den almene formel



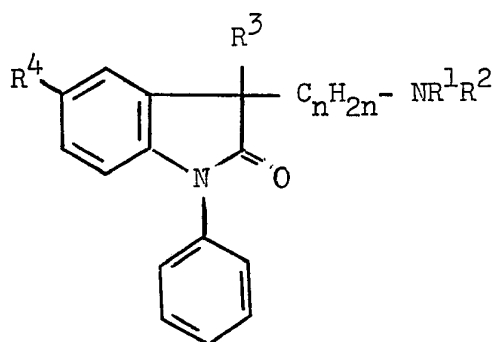
(I)

hvor i et første alternativ A er H eller CH₃, og B og C hver for sig er H, (C₁-C₂)alkyl, phenyl eller benzyl, eller i et andet alternativ A er H eller CH₃, og B og C sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, danner en piperidin-, pyrrolidin-, morpholin- eller imidazolring, eller i et tredje alternativ A og B tilsammen er 1,3-propylen, 1,4-

hvor i A er H eller CH₃, R er H eller (C₁-C₂)alkyl, X er H, (C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₂)alkoxy, (C₁-C₂)alkylthio, Cl, F eller CF₃, Y er H, (C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₂)alkoxy eller (C₁-C₂)alkylthio, og Z og Z¹ er H eller methyl, er kraftige gæbaerge midler, som er værdifulde til behandling af schizofrenia eller til at nedsette bivirkningerne af et tidligere eller samtidigt indgivet neuroleptisk middel eller til behandling af epilepsi.

Denne opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 1-phenyl-3-(amino-alkyliden)-2(1H,3H)-indolon-forbindelser med den i krav 1's indledning angivne almene formel I.

- 5 Disse forbindelser er anxiolytiske midler, som er værdifulde til behandling af hyperangste individer. Endvidere er visse forbindelser i det første alternativ af formlen I kraftige gabaerge midler, som er værdifulde til behandling af schizofrenia i
- 10 sig selv såvel som til at afhjælpe eller undgå bivirkningen oral-facial dyskinesia (tardiv dyskinesia), der almindeligt ses hos schizofrene individer, som behandles eller er blevet behandlet med et neuroleptisk middel.
- 15 I dansk fremlæggelsesskrift nr. 139 623 er bl.a. beskrevet forbindelser med den almene formel:



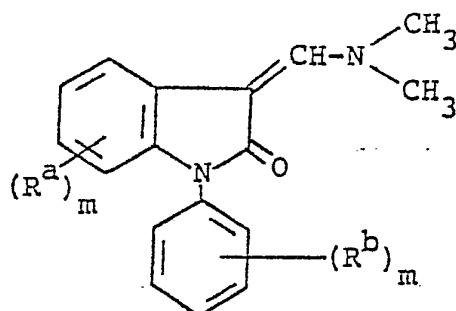
- hvor R^1 og R^2 hver for sig betyder hydrogen, alkyl eller benzyl, eller begge sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, danner en monocyclisk mættet seksleddet heterocyclisk ring, som i 4-stillingen kan indeholde et yderligere nitrogenatom, der kan være substitueret med alkyl, hydroxyalkyl eller benzyl, R^3 betyder alkyl, phenyl eller benzyl, R^4 betyder hydrogen eller halogen, og n betyder 2, 3 eller 4, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, som er angivet at have nyttig antidepressiv aktivitet.
- 20
- 25

For det første må det bemærkes, at disse forbindelser er indoloner, som har et tetraedrisk carbonatom i 3-stillingen, medens de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har et trigonalt carbonatom i 3-stillingen med en tilknyttet dobbeltbinding i konjugation (eller krydskonjugation) med hele indolonkernen. I de kendte forbindelser er en sådan konjugation blokeret af det tetraedriske C-atom. Det er velkendt, at elektronstrukturen af et molekyle i almindelighed er kritisk for aktiviteten. Ved ændringen fra den mættede alifatiske sidekæde i den kendte teknik til den alkeniske sidekæde i de her omhandlede forbindelser modificeres elektrontilstanden af hvert eneste atom i molekylet, eftersom hvert eneste carbonatom såvel som elektronparret på nitrogenatomet nu er i et konjugeret eller krydskonjugeret system. Dette er helt analogt med at gå fra et alifatisk til et aromatisk system. Man ville ikke med rimelighed forvente at bevare aktivitet i et molekyle med en så drastisk ændring i dets elektronstruktur. Selv uafhængigt af de ovennævnte elektronvirkninger er det også velkendt, at et molekyles geometri almindeligvis er kritisk for aktivitet. Ved den drastiske ændring ved C3 fra tetraedrisk til plan, trigonal carbongeometri ville man heller ikke med rimelighed forvente at bevare aktivitet.

For det andet må det bemærkes, at der findes alle slags forskellige psykoterapeutiske virkninger, hvorefter nogle er nøjagtigt modsatte, således at én type aktivitet ikke kan forudsige en anden. Bevis for en sådan uforudsigelighed kan bl.a. findes i, at relativt få af de her omhandlede forbindelser har gabaerg aktivitet (hvilket viser anvendelighed til behandling af schizofrenia), og at de snævert analoge 1-(4-chlorphenyl)-forbindelser, som er undtaget i slutningen af krav 1's indledning under (i), mangler anxiolytisk aktivitet. Det er således klart, at man ikke ud fra de kendte forbindelsers anvendelighed som

antidepressanter kunne slutte noget som helst om, at de her omhandlede forbindelsers hovedsagelige anvendelighed ville være som angstdæmpende midler og for en vis dels vedkommende som gabaerge midler (der er værdifulde til behandling af schizofrenia og epilepsi).

I belgisk patentskrift nr. 849 626 er bredt angivet forbindelser med formlen

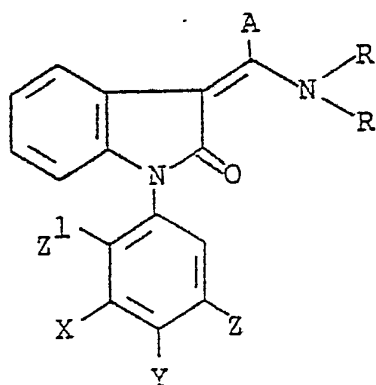


hvor m kan være 1, 2 eller 3, og R^a og R^b hver for sig kan betyde H, OH, lavere-alkyl, lavere-alkoxy, F, Cl, Br, NO_2 , NH_2 eller $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$.

Disse forbindelser er ikke angivet at have farmaceutisk anvendelighed i sig selv, men er snarere angivet at være kemiske mellemprodukter. De eneste forbindelser af denne klasse, som faktisk er blevet fremstillet og karakteriseret, er dem, hvori enten $R^a = R^b = \text{H}$, eller $R^a = \text{H}$, og $R^b = 3\text{-methoxy}$.

Det har nu overraskende vist sig, at forbindelserne med den følgende formel I' fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, hvorefter nogle er defineret i, men ikke kendt fra det belgiske patentskrift, har MPA-(3-mercaptopropionsyre) induceret konvulsionsinhiberende aktivitet ("gabaerg" aktivitet) og således er nyttige til behandling af schizophrene individer:

4



--- (I')

hvor:

- A betyder hydrogen eller methyl,
 R betyder hydrogen eller (C₁-C₂)alkyl,
 X betyder hydrogen, (C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₂)alkoxy,
 5 (C₁-C₂)alkylthio, chlor, fluor eller trifluormethyl,
 Y betyder hydrogen, (C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₂)alkoxy eller
 (C₁-C₂)alkylthio, og
 Z og Z¹ hver for sig betyder hydrogen eller methyl,
 idet mindst én af X, Y, Z og Z¹ er forskellig fra
 10 hydrogen, og
 idet mindst én af X og Y er forskellig fra (C₁-C₂)-
 alkoxy.

- Baseret på deres udmærkede gabaerge aktivitet såvel
 som lethed af deres fremstilling er en gruppe af
 15 foretrukne forbindelser med formlen I' sådanne, hvori
 Z og Z¹ er hydrogen, X er chlor, og Y er hydrogen. De
 mest foretrukne forbindelser i denne underklasse er
 dem, hvori A er hydrogen, R er hydrogen, methyl el-
 ler ethyl, eller både A og R er methyl. En anden
 20 gruppe af foretrukne forbindelser med formlen I'
 er sådanne, hvori ikke kun Z og Z¹ er hydrogen,
 men også A og Y er hydrogen. De mest foretrukne
 forbindelser inden for denne underklasse er dem,
 hvori X er (C₁-C₂)alkyl, trifluormethyl, methoxy
 25 eller fluor. En tredje underklasse af foretrukne
 forbindelser har også Z og Z¹ lig hydrogen, medens

R er methyl, og Y er methoxy. Foretrukne forbindelser inden for denne underklasse er dem, hvori X er chlor, og A er hydrogen eller methyl, eller hvori X er fluor, og A er hydrogen. I de to yderligere mest foretrukne forbindelser har den ene A og Z¹ lig hydrogen, R og Z lig methyl, X lig chlor og Y lig methoxy, og den anden har A, X, Y og Z lig hydrogen og R og Z¹ lig methyl.

Forbindelserne med formlen I' fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan anvendes til behandling af en person, der lider af schizofrenia, i form af farmaceutiske præparater, som indeholder en farmaceutisk acceptabel bærer og en forbindelse med formlen I' i en mængde, som vil lette denne schizofrenia eller afhjælpe bivirkningerne af et neuroleptisk middel, som indgives samtidigt eller tidligere er indgivet til behandling af denne schizofrenia.

I det første alternativ af formlen I i krav 1's indledning er en første gruppe af forbindelser, der foretrækkes til anxiolytisk anvendelse, sådanne hvori A, W, W¹ og Y¹ er hydrogen, og B og C er methyl. De mest foretrukne forbindelser inden for denne underklasse er dem, hvori X¹ er 3-chlor, 3-methoxy, 3-fluor, 3-methyl eller 3-cyan. En anden foretrukken gruppe inden for dette første alternativ er de forbindelser, hvori A, W og W¹ er hydrogen, Y¹ er 4-methoxy, og B og C er methyl; mest foretrukket er X¹, chlor eller fluor.

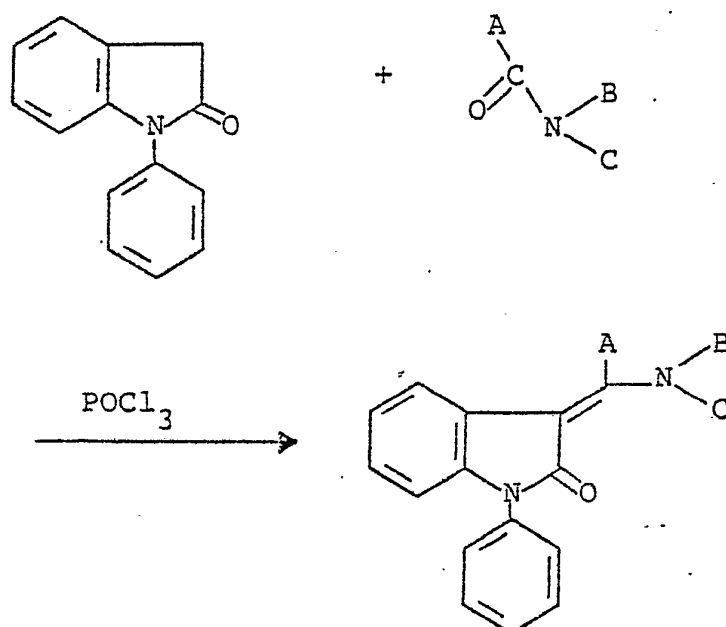
Baseret på deres udmærkede anxiolytiske aktivitet såvel som lethed af deres fremstilling er foretrukne forbindelser med formlen I, hvori A, B og C er i det andet alternativ, sådanne hvori A, W, W¹ og Y¹ er hydrogen. En første mere foretrukken gruppe er de forbindelser, hvori X¹ er chlor. De mest fore-

trukne forbindelser inden for denne underklasse er dem, hvori B og C sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, danner enten en pyrrolidin- eller en morpholinring. En anden mere foretrukken gruppe er de forbindelser, hvori X^1 er hydrogen, og mest foretrukket dem, hvori B og C sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, danner en imidazolring.

Med hensyn til forbindelserne med formlen I, hvori A, B og C er i det tredje alternativ, er en foretrukken klasse af forbindelser sådanne, hvori A og B tilsammen er 1,3-propylen, og mere foretrukket sådanne, hvori C er methyl, og W^1 er hydrogen. De mest foretrukne forbindelser inden for denne underklasse er dem, hvori W og Y^1 er hydrogen, og X^1 er 3-methoxy, eller hvori W er hydrogen, X^1 er hydrogen eller 3-chlor, og Y^1 er 4-methoxy, eller hvori W er 6-chlor, og X^1 og Y^1 er hydrogen. En anden foretrukken klasse omfatter de forbindelser, hvori W, W^1 og Y^1 er hydrogen, og X^1 er 3-chlor. De mest foretrukne forbindelser inden for denne underklasse er dem, hvori A og B er 1,3-propylen, og C er benzyl eller methyl, eller hvori A og B er 1,4-butylen, og C er methyl.

De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte. Reaktionsvarianterne a - i er beskrevet detaljeret nedenfor.

Metode (a) - omsætning af et amid, aktiveret med POCl_3 , med en 1-phenyl-2-(1H,3H)-indolon:



hvor i A, B og C har den i krav 1's indledning angivne betydning, og de aromatiske ringe er passende substitueret ifølge formlerne (I) og (I').

Proceduren ved metode (a) er i hovedsagen den, der er anvendt i belgisk patentskrift 849 626 på side 11-12 til fremstilling af 1-phenyl-3-(dimethylaminomethylen)-2-(1H,3H)-indolon ud fra 1-phenylindolon og dimethylformamid. Amidet omsættes, sædvanligvis i nærvær af et reaktionsinert fortyndingsmiddel (som defineret ovenfor), såsom toluen, med phosphoroxychloridet ved 0-30 °C i et kort tidsrum (10-30 min.). Der skal almindeligvis være mindst ét mol amid pr. mol POCl_3 ; sædvanligvis anvendes et overskud (op til 2,5 mol) af amidet.

Den passende substituerede 1-phenyl-2-(1H,3H)-indolon (sædvanligvis fra omkring 0,67 til omkring 1 mol/mol POCl_3) tilsættes, og reaktionsblandingen opvarmes til 50 - 100 °C, indtil reaktionen er i det væsentlige fuldført. Ved 65 - 70 °C er en reaktionstid på 16-18 timer almindeligvis passende.

Metode (b) - Omsætning af en iminoether med en 1-phenyl-2-(1H,3H)-indolon

Alternativt anvendes en iminoether som den aktiverede form af et amid afledt fra NH_3 eller en primær amin.

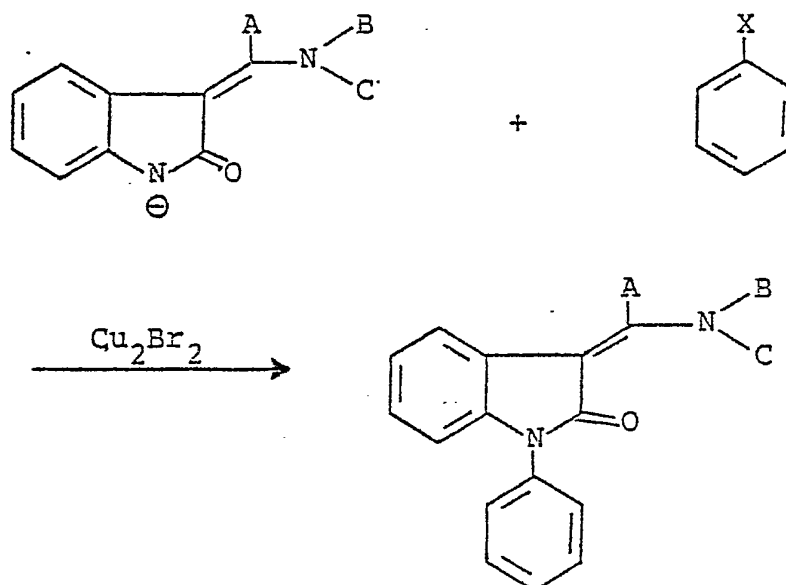
5 Iminoetheren omsættes direkte med 1-phenyl-2(1H,3H)-indolonen i et reaktionsinert opløsningsmiddel, almindeligvis ved forhøjet temperatur (75 - 125 °C); jfr. eksempel B1-B3 nedenfor. Iminoetherne fremstilles ved standardmetoder, f.eks. den velkendte

10 omsætning af triethyloxoniumfluoroborat med amidet.

Amiderne, der kræves til de ovennævnte synteser, er tilgængelige kommercielt eller ved omsætning af en sekundær amin med en acetat- eller formiatester, eddikesyre eller myresyre eller en aktiveret form deraf, såsom acetylchlorid, eddikesyreanhydrid eller acetomyresyre-

15 reagens; eller ved ringslutning af egnede ω -aminosyrer eller deres derivater. De nødvendige 1-phenyl-2(1H,3H)-indoloner syntetiseres som beskrevet ovenfor.

20 Metode (c) - Arylering af 3-substituerede 2(1H,3H)-indoloner



hvor A, B og C har den i krav 1's indledning angivne betydning (undtagen at både B og C almindeligvis er forskellige fra hydrogen), X betyder iod eller brom, og de aromatiske ringe er passende substitueret ifølge formlerne (I) og (I').

Det første trin af proceduren ved metode (c) er almindeligvis omdannelse af udgangsindolonen til dens alkalimetalsalt, fortrinsvis udført med et molært ækvivalent af et reagens, såsom NaH, der danner det nødvendige salt irreversibelt. Saltdannelsen udføres fortrinsvis i et opløsningsmiddel, der er reaktionsinert som defineret ovenfor; tørt dimethylformamid er velegnet til dette formål. Temperaturen er ikke kritisk, men stuetemperatur (f.eks. 15 - 30 °C) er sædvanligvis velegnet, idet man undgår udgiften til opvarmning eller afkøling. Saltdannelsen er hurtig, og med NaH som reagens anses den for fuldført, når udviklingen af hydrogen ophører. Det aromatiske bromid eller iodid (sædvanligvis mindst et molært ækvivalent, men eventuelt med op til to molære ækvivalenter i overskud for at sikre fuldstændig omdannelse af udgangsindolonen) og kobber (I)-bromid (Cu_2Br_2 , sædvanligvis i det væsentlige et mol/mol indolon) til sættes, og reaktionsblandingen opvarmes til forhøjet temperatur (100- 200 °C), indtil reaktionen er i det væsentlige fuldført. En reaktionstid på 40 timer ved 135 - 140 °C er typisk. Produktet isoleres nemt ved udslukning af reaktionen med is og vand, ekstraktion af produktet i et med vand ublandbart opløsningsmiddel og inddampning. Om ønsket renses produktet yderligere ved chromatografi og/eller omkrystallisation.

Udgangsindolonerne kan fås fra simple 2(1H,3H)-indoloner, som er passende substitueret på den aromatiske ring, ved omsætning med amider eller amidacetalder i-

følge metoderne (a) og (i). Tilgængeligheden af udgangshalogeniderne er beskrevet ovenfor.

Metode (d) - Dealkylering af en tidligere fremstillet forbindelse indeholdende aromatisk (C_1-C_2)alkoxy

- 5 Forbindelser med formlen (I) indeholdende en aromatisk hydroxygruppe fremstilles fortrinsvis ved spaltning af de tilsvarende (C_1-C_2)alkoxy-derivater, mest foretrukket det tilsvarende methoxyderivat. Et reagens, der er særlig selektivt til dette formål, er bortribromid, som anvendes i overskud (f.eks. 3 mol/mol substrat), i et reaktionsinert opløsningsmiddel, f.eks. methylenchlorid. Reagenserne kombineres sædvanligvis ved lav temperatur (fra -50 til -100 °C, hensigtsmæssigt -78 °C, temperaturen af et tøris-acetone-bad) og
- 10 får derpå lov at opvarmes til stuetemperatur (f.eks. i løbet af 2 timer til 25 °C), hvorpå reaktionen udslukkes i vand under kort omrøring (f.eks. 15 minutter ved 25 °C). Syrning, ekstraktion i et med vand ublandbart opløsningsmiddel og inddampning giver en
- 15 hensigtsmæssig isolering af produktet. Om ønsket renses produktet yderligere ved chromatografi og/eller omkrystallisation.
- 20

Metode (e) - Alkylering af en i forvejen fremstillet forbindelse indeholdende en phenolgruppe

- 25 Forbindelser med formlen (I) indeholdende en (C_1-C_2)-alkoxygruppe fremstilles alternativt ved omsætning af en i forvejen fremstillet forbindelse med formlen (I) indeholdende en phenolisk gruppe med et alkyleringsmiddel (f.eks. ethyliodid, dimethylsulfat). Phenolen alkyleres almindeligvis med et overskud af alkyleringsmidlet (for at sikre fuldstændig reaktion inden for et rimeligt tidsrum) i et reaktionsinert
- 30

opløsningsmiddel i nærvær af et overskud af en uopløselig base, såsom K_2CO_3 , der optager den ved alkyleringen dannede syre, ved 50 - 100 °C.

5 Metode (f) - Udskiftning af aminofunktionen i et aminoalkyliden-derivat med en anden aminofunktion

Forbindelser med formlen (I) hvori gruppen -NBC er en aminogruppe (åbenkædet eller cyclisk) fremstilles hensigtsmæssigt ved udskiftning af en første aminogruppe ved omsætning med den anden amin i fire eller
10 flere ganges molært overskud. Reaktionen udføres i et reaktionsinert opløsningsmiddel, såsom ethanol, hensigtsmæssigt ved stuetemperatur (15 - 30 °C), indtil reaktionen er i det væsentlige fuldført (f.eks. 16 timer ved 25 °C), og produkterne udvindes ved simpel
15 inddampning i vakuum og renses eventuelt ved chromatografi og/eller omkrystallisation. Denne metode er en foretrukken vej til fremstilling af forbindelser med formlerne (I) eller (I') indeholdende en primær aminofunktion eller cyclisk sekundær aminofunktion.
20 De foretrukne forstadier er 3-(1-dimethylaminoalkyliden)-derivater, som er let tilgængelige ifølge metode (i).

Metode (g) - Udskiftning af hydroxyfunktionen i en hydroxyalkylidengruppe med en aminfunktion

25 Den foretrukne vej til forbindelser med formlerne (I) eller (I') indeholdende en imidazolalkylidengruppe er at omsætte det tilsvarende hydroxyalkyliden-derivat med carbonyldiimidazol (1-1,1 molære ækvivalenter) i et reaktionsinert opløsningsmiddel, såsom benzen eller toluen, hensigtsmæssigt ved stuetemperatur (15 - 30 °C). Sådanne produkter krystalliserer almindeligvis direkte fra de eksemplificerede
30

opløsningsmidler (benzen eller toluen), men udvindes eller ved inddampning og renses eventuelt ved chromatografi og/eller omkrystallisation.

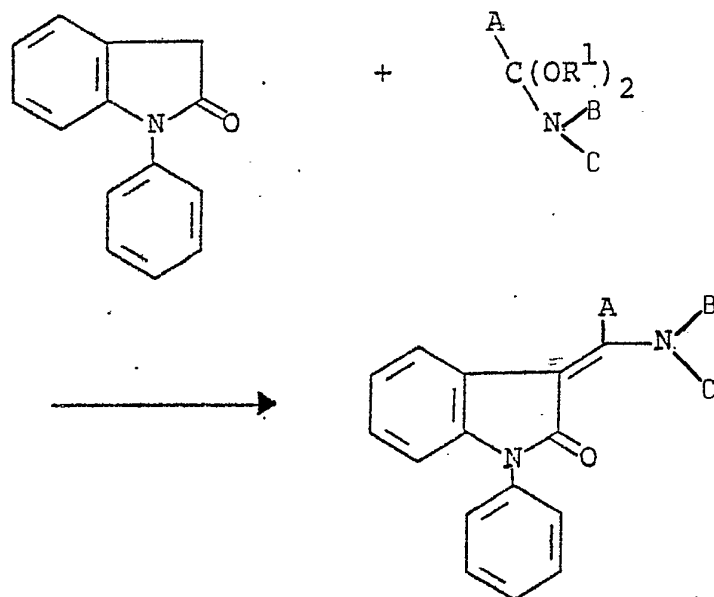
5 De nødvendige hydroxymethylen- og 1-hydroxyethyliden-udgangsmaterialer er let tilgængelige ved standard-base katalyseret kondensation af formiat- eller acetat-ester med den passende substituerede 1-phenyl-2-(1H,3H)-indolon.

10 Metode (h) - Udskiftning af alkoxyfunktionen i en alkoxyalkylidengruppe med en aminofunktion

15 Forbindelser med formlen (I), hvori gruppen -NBC er en aminogruppe, fremstilles også hensigtsmæssigt ved udskiftning af en (C_1-C_2)alkoxyfunktion i en 1-phenyl-3-(1-alkoxyalkyliden)-2(1H,3H)-indolon, der er passende substitueret på de aromatiske ringe, under anvendelse af betingelser, som i øvrigt er analoge med betingelserne ved metode (f).

20 De nødvendige 3-(1-alkoxyalkyliden)forstadier fremstilles ved kondensation af orthoformiat eller orthoacetat med den passende 1-phenyl-2(1H,3H)-indolon (se præparation M2, nedenfor), som igen er tilgængelig ved ovenfor beskrevne metoder.

Metode (i) - Omsætning af en amid-dialkylacetal med en 1-phenyl-2(1H,3H)-indolon:



hvor i A, B og C har den i krav 1's indledning angivne betydning (undtagen at både B og C almindeligvis vil
 5 være forskellige fra hydrogen), R^1 betyder (C_1-C_3) -alkyl, og de aromatiske ringe er passende substitueret ifølge formlerne (I) og (I').

På grund af den lette tilgængelighed af de nødvendige amid-dimethylacetal er denne en af de foretrukne
 10 metoder, når B og C er methyl. Reaktionen udføres sædvanligvis i nærvær af et reaktionsinert opløsningsmiddel eller fortyndingsmiddel (dvs. et opløsningsmiddel, som ikke indvirker således på udgangsmaterialer, reagenser eller produkt, at det væsentligt
 15 sænker udbyttet af det ønskede produkt). Chloroform er det foretrukne opløsningsmiddel. Temperaturen er ikke kritisk, selv om den sædvanligvis er forhøjet (50 - 100 °C) for at sikre, at reaktionen kan ske med en rimelig hastighed. Tilbagesvalingstemperaturen af
 20 chloroform er særligt hensigtsmæssigt, når det sidst-

nævnte anvendes som opløsningsmiddel. Der anvendes mindst ét ækvivalent af amidacetalen for at maksimere udbyttet på basis af indolonen. Anvendelse af et svagt overskud af acetalen hjælper med til at sikre fuld-
5 stændig omdannelse af indolonen inden for et rimeligt tidsrum. Produktet isoleres almindeligvis ved inddampning og renses eventuelt ved chromatografi og/eller omkrystallisation.

Udgangsindolonerne, som kræves for synteser ifølge
10 metode (i), er almindeligvis tilgængelige ved ring-slutning af et passende substitueret N-phenyl- α -halogenacetanilid (præparation J1-J2, nedenfor), som igen fremstilles ved α -halogenacetylering fra den passende substituerede diphenylamin (præparation K1-K2,
15 nedenfor) ved basisk hydrazinhydrat-reduktion af den tilsvarende isatin, som igen fremstilles ud fra den passende substituerede diphenylamin og oxalylchlorid (se præparation M1 og M2, nedenfor); eller halogenering/hydrolyse af passende substituerede l-arylindoler
20 (præparation L1-L3, nedenfor), som igen fremstilles ved arylering af indol (metode (c), ovenfor).

De aromatiske halogenider, som kræves for disse og andre synteser beskrevet ovenfor, er tilgængelige kommercielt eller ved litteraturmetoder; f.eks. m-iodethylbenzen ved diazotering/KI-behandling af m-ethylanilin (Ann. 714:109, 1968); p-brom-o-fluor-anisol ved bromering af o-fluor-anisol (J. Prakt. Chem. 143: 18-20, 1935); o-chlor-p-iodanisol ved chlorering af p-iodanisol (J. Chem. Soc. 1931: 1121-1123); alkylering af passende substituerede phenoler (se præparation E2, nedenfor). De krævede diphenylaminer er ligeledes tilgængelige kommercielt eller ved litteraturmetoder, f.eks. di-(4-methoxyphenyl)-amin ved en forbedret Ullman-procedure (J. Org. Chem. 26:2721, 1961), eller de kan fremstilles ved aryler-
35

ring/hydrolyse af acetanilider (se metode (c), præparation C45, nedenfor).

Den kliniske anvendelighed af de hidtil ukendte forbindelser, som fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, til behandling af individer, der lider af schizophrenia, afspejles af deres kraftige gabaerge aktivitet. Gabaerg aktivitet henfører til disse forbindelsers ω -aminosmørsyre-lignende aktivitet til inhibering af konvulsioner induceret af 3-mercaptopropionsyre i en dyremodel (se f.eks. Roberts and Taberner, Brit. J. Pharmacol. 61:476P, 1977; Adcock and Taberner, Biochem. Pharmacol. 27:246; 1978). Ved den foreliggende prøvning anvendtes Charles-River hanmus, schweizisk CD stamme, 17-21 g, sultet i 18 timer før prøvningen. Forbindelserne blev indgivet subkutan eller oralt i et medium bestående af 5 % ethanol, 5 % "Emulphor 620" og 90 % fysiologisk saltopløsning, hvilket medium alene tjente som kontrolbehandling. Dyrene blev prøvet på et $0,5 \times \log_{10}$ doseringskontinuum, hvis de var aktive, for at opnå data til bestemmelse af en ED_{50} -værdi. Opløsningskoncentrationerne blev varieret til forskellige doser for at give et konstant injektionsvolumen på 10 ml/kg. De gruppeopdelte mus blev behandlet med prøveforbindelser og, 1 time senere, med 3-mercaptopropionsyre (MPA), 32 mg/kg, intraperitonealt, hvorefter de blev iagttaget kontinuerligt i 10 minutter. Hos ubehandlede mus frembringer denne MPA-udsættelse kloniske konvulsioner inden for 4 minutter fra behandlingen. Beskyttelse mod MPA-konvulsioner hos en given mus sagdes at ske, hvis der ikke forekom konvulsioner i løbet af 10 minutters prøvningsperioden. Ved denne prøvning viste forbindelser med formlen (I') kraftig aktivitet. F.eks. lå de subkutane ED_{50} -værdier i området fra 6,6 mg/kg for 1-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon til omkring 56 mg/kg for de i øvrigt tilsvarende 1-(4-methylphenyl)-

og -(4-methylthiophenyl)-analoge. 1-Phenyl-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon og et stort antal analoge forbindelser viste ingen aktivitet ved denne prøvning, selv ved 100 mg/kg. Kun nogle meget få forbindelser med formlen (I) i det andet og tredje alternativ udviser en sådan aktivitet, f.eks. 1-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-3-(2-pyrrolidinylden)-2(1H,3H)-indolon, den N-methyl-analoge deraf og især 1-(4-methoxyphenyl)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinylden)-2-(1H,3H)-indolon, som viser en ED₅₀ på 3,2-5,6 mg/kg subkutant og 18-32 mg/kg oralt.

Den kliniske anvendelighed af de hidtil ukendte forbindelser, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, til behandling af hyperangst afspejles i deres kraftige in vivo virkning på 3H-flunitrazepam-(³H-FNP)binding. Denne virkning blev målt ved den metode, som er beskrevet af Koe and Weissman, J. Clin. Pharmacol. 21:397S, 1981. Grupper på fem mus af den ovenfor beskrevne type injiceres subkutant med 320 µmol/kg af prøveforbindelsen eller mediet 1 time før en intravenøs injektion af 200 µCi/kg ³H-FNP. 20 minutter efter ³H-FNP-injektionen blev musene aflivet ved et brud på nakken, og hjernerne blev udtaget og øjeblikkeligt frosset. Hver hjerne blev vejlet hurtigt og homogeniseret i 40 volumener iskold 50 mM "Tris"-HCl pH 7,7 puffer under anvendelse af en Brinkmann Polytron. Tre prøver på hver 1,0 ml blev filtreret igennem "Whatman GF/B" glasfiberfiltre under vacuum og vasket med to 5 ml aliquoter af den iskolde puffer. Det bundne ³H-FNP blev målt ved til sætning af filtrene til ampuller indeholdende 10 ml "Aquasol-2" og tælling af radioaktiviteten. Bundet ³H-FNP for de med midlet behandlede mus blev udregnet som procent af bundet ³H-FNP for de med mediet behandlede mus. Ved denne prøvning udviser de ifølge

opfindelsen fremstillede forbindelser forhøjelse i
³H-FNP-binding, der f.eks. varierer fra 126 % for 1-
(3-chlorphenyl)-3-(morpholinomethylen)-2(1H,3H)-
indolon og 1-(3-cyanphenyl)-3-(1-methyl-2-pyrroli-
5 dinylliden)-2(1H,3H)-indolon til mere end 250 % for
de mest aktive forbindelser, såsom 1-(3-chlor-4-methoxy-
phenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon og
1-(3-fluor-4-methoxy)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinylliden)-
2(1H,3H)-indolon.

TABEL - Biologisk aktivitet af specifikke forbindelser

Forbindelse fra eks.	Alternativ	A	B	C	W	Phenylsubstituenten:			MPA ED ₅₀ **	FNP***
						X ¹	Y ¹	W ¹		
A1	3.	-(CH ₂) ₃ -		CH ₂ Ø	H	3-Cl				160
A2	3.	-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	H	3-Cl				145
A3	3.	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	6-Cl	Ingen				175
	3.	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	H	3-Cl				214
A4	3.	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	H	3-Cl, 4-OCH ₃			3,6	243(100)
A5	3.	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	H	3-F, 4-OCH ₃			5,6	260
A6	1.	H	CH ₃	C ₆ H ₅	H	3-Cl				141
A7	3.	-(CH ₂) ₃ -		C ₂ H ₅	H	3-Cl				185
A8	3.	-(CH ₂) ₃ -		C ₆ H ₅	H	3-Cl				133
A9	3.	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	4-Cl	Ingen				214
B1	3.	-(CH ₂) ₃ -		H	H	3-F, 4-OCH ₃			56	
B2	3.	-(CH ₂) ₅ -		H	H	Ingen				
B3	3.	-(CH ₂) ₅ -		H	H	3-Cl				148
	3.	-(CH ₂) ₅ -		H	6-Cl	Ingen				
C1	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-OCH ₃			27,9	246
C2	1.	H	CH ₃	H	H	3-F, 4-OCH ₃			6,6	218

TABEL - Biologisk aktivitet af specifikke forbindelser (forts.)

Forbindelse fra eks.	Alternativ	A	B	C	W	Phenylsubstituenten:			MPA ED ₅₀ **	FNP***
						X ¹	Y ¹	W ¹		
C3	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-F ₃ C			22,2	141(178)
C4	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-CH ₃			14,1	204(178)
C5	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-CN				221
C6	1.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3-CH ₃			17,8	
C7	3.	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	H	3-OCH ₃				243
C8	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl, 4-OCH ₃			7,2	
C9	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-C ₂ H ₅			14,1	
C10	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl, 4-OCH ₃ , 5-CH ₃			15,3	
C11	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	2-CH ₃			18	
C12	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	4-OCH ₃			48,2	165
C13	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	2-Cl, 5-CF ₃				
C14	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3,5-diCl				
C15	1.	H	CH ₃	CH ₃	5-Cl	3-Cl				166
C16	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	2-NO ₂				163
C17	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-Br				
C18	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	2-Cl				140

TABEL - Biologisk aktivitet af specifikke forbindelser (forts.)

Forbindelse fra eks.	Alternativ	A	B	C	W	Phenylsubstituenten:				MPA ED ₅₀ **	FNP***
						X ¹	Y ¹	W ¹			
C19	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	2,5-diCl					162
C20	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3,4-diCl					155
C21	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-NO ₂					187
C22	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	4-NO ₂					145
C23	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-CHO					
C24	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3,4-diOCH ₃					148
C25	1.	H	CH ₃	CH ₃	5-OCH ₃	3-Cl					
C26	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-CON(CH ₃) ₂					161
C27	1.	H	CH ₃	CH ₃	4-Cl	3-Cl					
C28	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	4-N(CH ₃) ₂					
C29	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	4-CH ₃				56	
C30	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	4-SCH ₃				56	275
C31	1.	H	CH ₃	CH ₃	6-Cl	3-Cl					
C32	1.	H	CH ₃	CH ₃	7-Cl	3-Cl					190

TABEL - Biologisk aktivitet af specifikke forbindelser (forts.)

Forbindelse fra eks.	Alternativ	A	B	C	W	Phenylsubstituenten:			MPA ED ^{***} ₅₀	FNP***
						X ¹	Y ¹	W ¹		
C33	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-CH ₃ , 4-OCH ₃			9,1	
C34	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	5-Cl, 2-OCH ₃				165
C35	3.	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	H	3-CN				126
C36	3.	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	H	3-CON(CH ₃) ₂				172
C37	3.	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	6-Cl	3-Cl				219
C38	3.	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	H	4-Cl				
C39	3.	-(CH ₂) ₃ -		C ₆ H ₅ CH ₂	H	3-Cl				
C40	3.	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	H	4-OCH ₃			3,2;5,6	245
D1	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-OH				
E1	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-OC ₂ H ₅			27,9	
F1	2.	H	pyrrolidino*		H	3-Cl				
F2	2.	H	morpholino*		H	3-Cl				126
F3	1.	H	H	H	H	3-Cl			22,2	151
F4	1.	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H	3-Cl				
F5	1.	H	H	CH ₃	H	3-Cl				149

TABEL - Biologisk aktivitet af specifikke forbindelser (forts.)

Forbindelse fra eks.	Alternativ	A	B	C	W	Phenylsubstituenten: X ¹ Y ¹ W ¹			MPA ED ^{**} ₅₀	FNP***
F6	1.	H	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	H	3-Cl				145
F7	2.	CH ₃	pyrrolidino*		6-Cl	Ingen			24,8	
F8	2.	CH ₃	piperidino*		H	3-Cl				142
F9	1.	CH ₃	H	H	H	3-Cl				
G1	2.	H	imidazolyl*		H	Ingen				200
G2	2.	H	imidazolyl*		H	3-Cl				153
H1	1.	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	3-Cl			18	
I1	1.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl, 4-OCH ₃			2,8	
I2	1.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl			13,3	
I3	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl			26,1	160(130)
I4	1.	H	CH ₃	CH ₃	H	3-F			39,9	213
I5	3.	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	H	4-OCH ₃				
I6	1.	H	CH ₃	CH ₃	5-F	4-F				

TABEL - Biologisk aktivitet af specifikke forbindelser (forts.)

Forbindelse fra eks.	Alternativ	A	B	C	W	Phenylsubstituenten:			MPA ED ₅₀ **	FNP***
						X ¹	Y ¹	W ¹		
I7	1.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3-F ₃	4-OCH ₃			173(100)
I8	1.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	4-OCH ₃				

* taget sammen med nitrogenatomet, hvortil B C er knyttet.

** subcutan dosis (mg/kg), som forhindrer MPA-(3-mercaptopropionsyre)-inducerede konvulsjoner i 50 % af prøvedyrene.

*** bundet ³H-FNP som % af ³H-FNP for med mediet behandlede mus (anden dosering af prøveforbindelsen end 320 μmol/kg er angivet i parenteser).

Ved behandling af en person, der lider af schizofrenia (lettelse af schizofrenia i sig selv eller afhjælpning eller inhibering af tardiv-dyskinesia-virkningerne af et tidligere eller samtidigt indgivet neuroleptisk middel) eller ved behandling af en person, som lider af hyperangst, indgives de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser ad en række forskellige konventionelle indgivningsveje, herunder oralt og parenteralt. Fortrinsvis indgives forbindelserne oralt, almindeligvis i enkelte eller opdelte daglige doser på 10 fra omkring 0,02 til omkring 12 mg/kg legemsvægt af det behandlede individ, fortrinsvis fra omkring 0,05 til omkring 5 mg/kg. Hvis der ønskes parenteral indgivning, indgives disse forbindelser i enkelte eller 15 opdelte daglige doser på 0,01 - 6 mg/kg legemsvægt af det behandlede individ. Imidlertid kan der efter den behandlende læges bedømmelse være nogen variation i dosering uden for de angivne områder, afhængigt af det behandlede individs tilstand og den 20 bestemte anvendte forbindelse.

Forbindelsen indgivet alene eller i kombination med farmaceutisk acceptable bærere eller fortyndingsmidler, i enten enkelte eller flergangsdoser. Egnede farmaceutiske bærere inkluderer inerte fortyndingsmidler eller fyldstoffer, sterile vandige opløsninger og forskellige organiske opløsningsmidler. De 25 farmaceutiske præparater dannet ved kombination af de hidtil ukendte forbindelser med formlen I' eller salte deraf og farmaceutisk acceptable bærere indgives let i en lang række doseringsformer, såsom tabletter, pulvere, kapsler, pastiller, sirupper og lignende. Disse farmaceutiske præparater kan om ønsket indeholde yderligere ingredienser, såsom aromamidler, bindemidler, excipienter og lignende. Således anvendes 30 til oral indgivning tabletter indeholdende forskellige excipienter, såsom natriumcitrat, sammen med forskel-

lige nedbrydningsmidler, såsom stivelse, alginsyre og visse komplekse silicater, sammen med bindemidler, såsom polyvinylpyrrolidon, saccharose, gelatine og acaciagummi. Desuden er glittemidler, såsom magnesium-
5 stearat, natriumlaurylsulfat og talcum, ofte nyttige til tabletteringsformål. Faste præparater af en lignende type kan også anvendes som fyldemidler i blødt og hårdt fyldte gelatinekapsler. Foretrukne materialer hertil inkluderer lactose eller mælkesukker og
10 højmolekylære polyethylenglycoler. Når der ønskes vandige suspensioner eller eliksirer til oral indgivning, kan den nødvendige aktive ingrediens deri kombineres med forskellige søde- og aromamidler, farvematerialer eller farvestoffer og, om ønsket, emulgerings-
15 midler eller suspenderingsmidler, sammen med fortyndingsmidler, såsom vand, ethanol, propylenglycol, glycerol eller kombinationer deraf.

Fortrinsvis indgives de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser oralt i enhedsdoseringsform, dvs. som en enkelt fysisk adskilt doserings-
20 enhed indeholdende en passende mængde af den aktive forbindelse i kombination med en farmaceutisk acceptabel bærer eller fortyndingsmiddel. Eksempler på sådanne enhedsdoseringsformer er tabletter eller kapsler indeholdende
25 fra omkring 1 til omkring 500 mg af den aktive ingrediens, en forbindelse med formlen (I) eller (I'), der udgør fra omkring 10 til omkring 90% af doseringsenhedens totale vægt.

Til parenteral indgivning anvendes opløsninger eller
30 suspensioner af forbindelserne med formlen (I) eller (I') i sterile vandige opløsninger, f.eks. vandige propylenglycol-, natriumchlorid-, dextrose- eller natriumhydrogencarbonatopløsninger. Sådanne doseringsformer er, om ønsket, passende pufret. Fremstillingen

af egnede sterile vandige medier til parenteral indgivning vil være velkendt for fagfolk.

Det er blevet bemærket, at mindst én af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser, nemlig
5 1-(4-methoxyphenyl)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyliden)-2(1H,3H)-indolon, også har værdifuld antidepressiv aktivitet, som vist ved prøvning i den antidepressive dyremodel angivet af Porsolt et al., European J. Pharmacol. 47, side 379-391 (1978). Det bemærkes yderligere, at de ifølge opfindelsen
10 sen fremstillede forbindelser, som har den ovennævnte gabaerge aktivitet, også er værdifulde til behandling af epilepsi, dvs. til forhindring af de epileptiske anfald forbundet med den sygdom. Til behandling af depression eller til behandling af epilepsi sammensættes og indgives de
15 ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser, som har den nævnte henholdsvis antidepressive eller gabaerge aktivitet, klinisk på samme måde og i samme doseringsområde som det, der er angivet ovenfor til behandling af schizophrenia eller hyperangst. Baseret på deres udmærkede gabaerge aktivitet såvel som lethedens af deres fremstilling svarer de foretrukne forbindelser til behandling af epilepsi til dem, som
20 foretrækkes til behandling af schizophrenia.

Fremgangsmåde ifølge opfindelsen belyses nærmere ved de efterfølgende eksempler. Fremstilling af udgangsmaterialer
25 er betegnet præparationer.

METODE (a)EKSEMPEL A1

1-(3-chlorphenyl)-3-(1-benzyl-2-pyrrolidinylden)-
2(1H,3H)-indolon

- 5 N-benzyl-2-pyrrolidon (1,58 ml, 9,85 mmol) blev kom-
bineret med 2 ml toluen under N_2 og afkølet til
0 - 5 °C. Der tilsattes $POCl_3$ (0,5 ml, 5,9 mmol)
og blandingen blev omrørt i 30 minutter. Der tilsattes
10 toluen (3 ml) og 1-(3-chlorphenyl)-2(1H,3H)-indolon
(1,2 g, 4,92 mmol), og den omrørte reaktionsblanding
blev opvarmet til 25 °C i 30 minutter og derpå til
70 - 75 °C i 18 timer. Reaktionsblandingen blev af-
kølet, fortyndet med 100 ml CH_2Cl_2 , vasket med mættet
15 $NaHCO_3$ -opløsning, vand og saltvand, tørret og koncentre-
ret i vakuum til en olie (2,6 g). Olien blev chroma-
tograferet på silicagel (45 x 150 mm) under anvendelse
af CH_2Cl_2 som elueringsmiddel, hvorved der blev opnået
det i overskriften angivne produkt, først som en olie,
der krystalliserede fra ether/pentan, 1,04 g (53 %)
20 smp. 72 - 75 °C.

Analyse beregnet for $C_{25}H_{21}N_2OCl$:

C 74,89; H 5,28; N 6,99; m/e 402/400;

fundet: C 74,75; H 5,41; N 6,94; m/e 402/400.

EKSEMPEL A2

- 25 1-(3-chlorphenyl)-3-(1-methyl-2-piperidyliden)-
2(1H,3H)-indolon
-

Ved proceduren fra eksempel A1, men under anvendelse
af 1:1 hexan/ethylacetat som chromatografieluerings-

middel og pentan til krystallisation blev 1-(3-chlor-phenyl-2-(1H,3H)-indolon (2,0 g, 8,2 mmol) og N-methyl-2-piperidon (1,3 ml, 11,5 mmol) omdannet til det i overskriften angivne produkt, 180 mg (6,5 %),
 5 smp. 162 - 165 °C.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{19}N_2OCl$:

C 70,90; H 5,65; N 8,27; m/e 340/338;

fundet: C 70,79; H 5,73; N 8,05; m/e 340/338.

EKSEMPEL A3

10 1-(3-chlorphenyl)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinylden)-
 2(1H,3H)-indolon

og

6-chlor-1-phenyl-3-(1-methyl-2-pyrrolidinylden)-
 2(1H,3H)-indolon

15 Ved proceduren fra eksempel A1 blev en blanding af
 1-(3-chlorphenyl)-2(1H,3H)-indolon og 6-chlor-1-
 phenyl-2(1H,3H)-indolon (1,36 g, 5,56 mmol) og N-
 methyl-2-pyrrolidon (0,9 ml, 9,34 mmol) blev omdannet
 til en rå blanding af de i overskriften angivne pro-
 dukter, som en olie. De isomere blev adskilt, rensat
 20 og isoleret som faste produkter ved silicagel-chroma-
 tografi under anvendelse af det samme elueringsmiddel.
 3-Chlorphenyl-isomeren var den hurtigst bevægende,
 udbytte 0,72 g, smp. 134 - 137 °C.

25 Analyse beregnet for $C_{19}H_{17}N_2OCl$:

C 70,25; H 5,28; N 8,63; m/e 326/324;

fundet: C 70,03; H 5,26; N 8,69; m/e 326/324.

Den mest polære komponent var 6-chlor-isomeren, ud-
 bytte 0,10 g, smp. 177 - 179 °C.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{17}N_2OCl$:

C 70,25; H 5,28; N 8,63; m/e 326/324;

fundet: C 70,44; H 5,30; N 8,26; m/e 326/324.

EKSEMPEL A4

- 5 1-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl-
iden)-2(1H,3H)-indolon
-

Ved proceduren fra eksempel A1, undtagen at der anvendtes ethylacetat om elueringsmiddel og ether til at krystallisere produktet, blev 1-(3-chlor-4-methoxy-
10 phenyl)-2(1H,3H)-indolon (1,05, 3,84 mol) og N-methyl-2-pyrrolidon (0,62 ml, 6,42 mmol) omdannet til det i overskriften angivne produkt, 0,58 g, smp. 126 - 127 °C.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{19}N_2O_2Cl$:

C 67,69; H 5,40; N 7,90; m/e 356/354;

- 15 fundet: C 67,47; H 5,47; N 7,90; m/e 356/354.

EKSEMPEL A5

1-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl-
iden)-2(1H,3H)-indolon

Ved proceduren fra eksempel A1, undtagen at der anvendtes ethylacetat som elueringsmiddel, blev 1-(3-
20 fluor-4-methoxyphenyl)-2(1H,3H)-indolon (2,0 g, 7,8 mmol), og 1-methyl-2-pyrrolidon (1,5 ml, 15,6 mmol) omdannet til det i overskriften angivne produkt, 0,32 g, smp. 68 - 71 °C.

- 25 Analyse beregnet for $C_{20}H_{19}N_2O_2F$:

C 70,99; H 5,66; N 8,28; m/e 338;

fundet: C 70,86; H 5,85; N 8,13; m/e 338.

EKSEMPEL A6-A9

Metode (a) (eksempel A1-A5) blev anvendt til at fremstille de følgende yderligere forbindelser. Anført i rækkefølge er eksempelnummer, produktnavn, udgangsmaterialer, chromatografielueringsmiddel, kry-

5 stallisationsopløsningsmiddel, udbytte, smp., C, H og N mikroanalyser (beregnet) fundet.

A6. 1-(Chlorphenyl)-3-(N-phenyl-N-methylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon, 1-(3-chlorphenyl)-2(1H,3H)-indolon/N-phenyl-N-methylformamid, 1:1 hexan/ethylacetat,

10 ether/pentan, 19 %, 127 - 129 °C (73,22) 73,26, (4,75) 4,84, (7,77) 7,77.

A7. 1-(3-Chlorphenyl)-3-(N-ethyl-2-pyrrolidinylliden)-2(1H,3H)indolon, 1-(3-chlorphenyl)-2(1H,3H)-indolon/N-ethyl-2-pyrrolidon, chloroform, ethylacetat/hexan,

15 38 %, 105 - 107 °C, (70,90) 70,96, (5,65) 5,84, (8,27) 8,46.

A8. 1-(3-Chlorphenyl)-3-(N-phenyl-2-pyrrolidinylliden)-2(1H,3H)-indolon, 1-(3-chlorphenyl)-2(1H,3H)indolon/N-phenyl-2-pyrrolidon, 1:1 ethylacetat/hexan, ether,

20 33 %, 128 - 130 °C (74,51) 74,53, (4,95) 5,04, (7,24) 7,22.

A9. 4-Chlor-1-phenyl-3-(N-methyl-2-pyrrolidinylliden)-2(1H,3H)-indolon, 4-chlor-1-phenyl-2(1H,3H)-indolon/N-methyl-2-pyrrolidon, ethylacetat, ether/hexan, 20 %, 78 - 80 °C, (70,25) 69,89, (5,28) 5,56, (8,63) 8,52.

25

PRÆPARATION A103-(1-methyl-2-pyrrolidinylliden)-2(1H,3H)-indolon

Under nitrogen blev N-methyl-2-pyrrolidon (3 ml) blev afkølet i et is-vand-bad. Der tilsattes dråbevis
5 phosphoroxychlorid (0,91 ml, 0,01 mol). Efter omrøring i 15 minutter blev badet fjernet, og der tilsattes dråbevis 2(1H,3H)-indolon (oxindol, 1,3 g, 0,01 mol) i 3 ml yderligere N-methyl-2-pyrrolidon (3 ml). Temperaturen steg til 40 °C. Reaktionsblandin-
10 gen blev derpå opvarmet til 80 °C i 16 timer, afkølet og opdelt imellem ethylacetat og vand. Det vandige lag blev vasket med frisk ethylacetat, gjort basisk til pH 9 med 6N NaOH-opløsning og klaret ved filtrering. Filtratet blev ekstraheret med ethylacetat.
15 Ekstrakten blev inddampet til tørhed, og det resulterende, i overskriften angivne produkt udrevet med ethylacetat, 0,24 g, smp. 268-271 °C. (dec.). Se Ind. J. Chem. 12:940-942 (1974).

Yderligere præparationer ved metode (a):

20 A11. 6-Chlor-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyllidin)-2-(1H,3H)-indolon, 6-chloroxindol/1-methyl-2-pyrrolidon, ingen chromatografi, ingen omkrystallisation, 50 %, 227-229 °C.

25 A12. 3-[1-(p-chlorbenzyl)-2-pyrrolidinylliden]-2-(1H,3H)-indolon, oxindol/1-(p-chlorbenzyl)-2-pyrrolidon, ingen chromatografi, methanol/ethylacetat, 46 %, 188 - 190 °C.

METODE (b)EKSEMPEL B1

1-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-3-(2-pyrrolidinyliden)-
2(1H,3H)-indolon

5 Produktet fra præparation L1 (1,0 g, 3,9 mmol) og
2-ethoxy-1-pyrrolin (1,3 g, 11,7 mmol, Chem. Pharm.
Bull. 17, side 2230-2239, 1969) blev kombineret i
10 ml toluen og opvarmet under tilbagesvaling i 20
timer. Der tilsattes yderligere 2-ethoxy-1-pyrrolin
10 (2 ml), og tilbagesvalingen fortsattes i 2 timer. Re-
aktionsblandingen blev afkølet, fortyndet med isvand
og ethylacetat, og det organiske lag blev skilt fra,
vasket med mættet NaHCO_3 -opløsning, vand og saltvand,
tørret over MgSO_4 og inddampet i vacuum til det rå,
15 i overskriften angivne produkt som et fast stof,
1,5 g. Det rå produkt blev chromatograferet på en
4,5 x 18,0 cm silicagel-søjle med ethylacetat som
elueringsmiddel og kontrol ved tlc. De senere fraktio-
ner, R_f 0,1 (1:1 ethylacetat/hexan), blev kombineret,
20 inddampet til faststof og omkrystalliseret fra ethyl-
acetat, hvorved der blev opnået rensset, i overskriften
angivet produkt, 0,472 g, smp. 169 - 171 °C.

Analyse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$:
C 70,35; H 5,28; N 8,64;
25 fundet: C 70,31; H 5,52; N 8,56.

En anden mængde, 0,097 g, smp. 168 - 170 °C, blev op-
nået fra modervæsken.

Fremgangsmåden fra eksempel B1 blev anvendt til at frem-
stille de følgende yderligere forbindelser. Anført i

rækkefølge er eksempelnummer, produktnavn, udgangs-materialer, chromatografielueringsmiddel, krystal-lisationsopløsningsmiddel, udbytte, smp., C, H og N mikroanalyser (beregnet) fundet.

- 5 B2. 1-Phenyl-3-(2-perhydroazepinyliden)-2(1H,3H)-indolon, 1-phenyl-2(1H,3H)-indolon/3,4,5,6-tetrahydro-7-methoxy(2H)azepin, ingen chromatografi, benzen/pentan, 46 %, 144 - 146 °C, (78,91) 78,59, (6,62) 6,60, (9,21) 9,15.
- 10 B3. 1-(3-Chlorphenyl)-3-(2-perhydroazepinyliden)-2(1H,3H)-indolon og 6-chlor-1-(3-chlorphenyl-3-(2-perhydroazepinyliden)-2(1H,3H)-indolon, blanding af 1-(3-chlorphenyl)-2(1H,3H)-indolon og 6-chlor-1-phenyl-2(1H,3H)-indolon/3,4,5,6-tetrahydro-7-methoxy-
- 15 (2H)azepin, ethylacetat/hexan, ingen omkrystallisation, 44 % og 9 %, 144 - 146 °C og 158 - 161 °C, (70,89) 71,20 og 70,76, (5,65) 5,60 og 5,56, (8,27) 8,30 og 8,10.

METODE (c)

20 EKSEMPEL C1

1-(3-Methoxyphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon

- 25 I en flammestørret kolbe under nitrogen blev natriumhydrid (50 % dispersion i olie, 0,96 g, 20 mmol) vasket frit for olie med hexan. Der tilsattes tørt dimethylformamid (DMF, 50 ml) og 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon [Chem. Ber. 85:774 (1952), 3,77 g, 20 mmol], og blandingen blev omrørt i 30 minutter (indtil gasudviklingen ophørte). Der tilsattes m-iod-

anisol (9,36 g, 40 mmol) i 20 ml DMF, efterfulgt af Cu_2Br_2 (5,74 g, 20 mmol). Reaktionsblandingen blev opvarmet til 120 - 130 °C i 40 timer, hældt ud over 300 g is, omrørt med 300 ml ether, filtreret, og etherlaget blev skilt fra, tørret over MgSO_4 , filtreret og koncentreret til en olie. Olien blev chromatograferet på silicagel under anvendelse af ethylacetat som elueringsmiddel, og det i overskriften angivne produkt blev ført isoleret som en olie, der blev krystalliseret fra ether, 2,46 g (42 %), smp. 106 - 108,5 °C (dec.).

Analyse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$:

C 73,45; H 6,16; N 9,52; m/e 294;

fundet: C 73,83; H 5,95; N 9,49; m/e 294.

15 EKSEMPEL C2

1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon

Ved proceduren fra eksempel C1, uden chromatografi, men med direkte krystallisation af det rå produkt fra ether/pentan, blev 3-(dimethylaminomethylen)-2-(1H,3H)-indolon (3,77 g, 20 mmol) og 4-brom-2-fluor-anisol (4,10 g, 20 mmol) ved hjælp af NaH (0,96 g af en 50 % dispersion i olie, 20 mmol) og Cu_2Br_2 (5,74 g, 20 mmol) omdannet til det i overskriften angivne produkt, 0,79 g, smp. 113 - 114 °C.

Analyse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$:

C 69,21; H 5,49; N 8,97; m/e 312;

fundet: C 69,06; H 5,55; N 8,95; m/e 312.

EKSEMPEL C3

1-(3-Trifluormethylphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon

5 Under anvendelse af de samme reagensmængder og proce-
duren fra eksempel C2, men idet anisolet blev erstat-
tet med m-trifluormethylphenylbromid (7,9 ml, 50 mmol),
fremstilledes det i overskriften angivne produkt,
1,43 g, smp. 103 - 106 °C.

10 Analyse beregnet for $C_{18}H_{15}N_2OF_3$:
C 65,05; H 4,55; N 8,43; m/e 332;
fundet: C 64,97; H 4,53; N 8,65; m/e 332.

EKSEMPEL C4

1-(3-Methylphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon

15 Under anvendelse af de samme reagensmængder og procedu-
ren fra eksempel C1, men idet iodanisolet blev erstat-
tet med m-iodtoluen (5,1 ml, 40 mmol), fremstilledes
det i overskriften angivne produkt. Krystallisation
skete fra ether/pentan, 2,1 g, smp. 105 - 108 °C.

20 Analyse beregnet for $C_{18}H_{18}N_2O$:
C 77,67; H 6,52; N 10,07; m/e 278;
fundet: C 77,38; H 6,46; N 10,06; m/e 278.

EKSEMPEL C5

1-(3-Cyanphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon

Under anvendelse af de samme reagensmængder som i
5 eksempel C1, men idet 3-brombenzonitril (7,3 g,
40 mmol) blev anvendt i stedet for m-iodanisolet
og 1:1 hexan/ethylacetat som elueringsmiddel ved
chromatografi, og produktet fik lov at krystallise-
re ved henstand, fremstilledes det i overskriften
10 angivne produkt i øvrigt ifølge proceduren fra ek-
sempel C1, 1,3 g, smp. 140 - 143 °C.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{15}N_3O$:

C 74,72; H 5,23; N 14,52; m/e 289;

fundet: C 74,32; H 5,30; N 14,43; m/e 289.

15 EKSEMPEL C6

1-(3-Methylphenyl)-3-(1-dimethylaminoethyliden)-
2(1H,3H)-indolon

Under anvendelse af en reaktionstid på 18 timer under
tilbagesvaling og krystallisation af produktet fra
20 hexan efter chromatografi blev 3-(1-dimethylamino-
ethyliden)-2(1H,3H)-indolon (4,06 g, 20 mmol) omdannet
til det i overskriften angivne produkt, 0,45 g, smp.
96 - 99 °C.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{20}N_2O$:

25 C 78,05; H 6,90; N 9,58; O 5,47; m/e 292;

fundet: C 77,85; H 6,89; N 9,57; O 5,69; m/e 292.

EKSEMPEL C7

1-(3-Methoxyphenyl)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyliden)
 2(1H,3H)-indolon

Under N₂ sættes 3-(1-methyl-2-pyrrolidinylidin)-2((1H,3H)-indolon
 5 (1,0 g, 5 mmol), præparation AlO, portionsvis til en opløsning af
 NaH (50% oliedispersion, 265 mg, 5,5 mmol) i 50 ml di-
 methylformamid, og blandingen blev omrørt ved 25 °C i
 2 timer. Derpå tilsættes Cu₂Br₂ (1,43 g, 5 mmol) og
 derpå m-bromanisol (1,9 ml, 15 mmol). Blandingen blev
 10 opvarmet til 130 °C i 3,5 dage, afkølet, hældt ud
 over is og ethylacetat, gjort basisk med NH₄OH og
 filtreret over en pude af diatoméjord. Det vandige
 lag blev skilt fra filtratet og ekstraheret med frisk
 ethylacetat. De kombinerede organiske lag blev tilbage-
 15 vasket med vand, tørret over MgSO₄, behandlet med
 aktiv kul, inddampet til tørhed, og remanensen blev
 udrevet med ether og filtreret til opnåelse af ud-
 gangsmaterialet (110 mg). Etherfiltratet blev ind-
 dampet til en olie og chromatograferet på 75 ml sili-
 20 cagel under eluering med CHCl₃. Rene produktfraktio-
 ner blev kombineret, inddampet til en olie og krystal-
 liseret fra CHCl₃/ether, 320 mg, smt. 127-129 °C
 (dek.).

Analyse beregnet for C₂₀H₂₀O₂N₂:

25 C 74,98, H 6,29, N 8,74; m/e 320
 Fundet: C 74,87, H 6,28, N 8,69; m/e 320

EKSEMPEL C8-C42

Metode (c) (eksempel C1-C7) blev anvendt til at frem-
 stille de følgende yderligere forbindelser. Anført i
 35 rækkefølge er: Eksempelnummer, produktnavn, navn på
 udgangsmaterialer, chromatografielueringsmiddel, krystal-

lisationsopløsningsmiddel, udbytte, smp., C, H og N
mikroanalyser (beregnet) fundet.

5 C8. 1-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-3-(dimethylamino-
methylen)-2(1H,3H)indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon/2-chlor-4-iodanisol, ethylacetat/
hexan, benzen/pentan, 38%, 148-151 °C, (65,75) 66,15,
(5,21) 5,26 (8,52) 8,47.

10 C9. 1-(3-Ethylphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-
indolon/3-ethylphenyliodid, ethylacetat, ether/pentan,
34%, 112-114 °C, (78,05) 77,75, (6,90 6,88, (9,58)
9,53.

15 C10. 1-(3-Chlor-4-methoxy-5-methylphenyl)-3-(di-
ethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethyl-
aminomethylen)-2(1H,3H) indolon/2-chlor-4-brom-6-
methylanisol, 1:1 ethylacetat:hexan, ether/pentan,
33%, 147-150 °C, (66,56) 66,48, (5,59) 5,48, (8,17)
7,91.

20 C11. 1-(2-Methylphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-
indolon/2-iodtoluen, ethylacetat, hexan, derpå ether
10%, 105-107 °C, (77,67), 77,23, (6,52), 6,44, (10,07)
10,06.

25 C12. 1-(4-Methoxyphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-
indolon/4-bromanisol, ikke chromatograferet; ether/
pentan, 20%, 136-138 °C, (73,45) 73,49, (6,16) 6,20,
(9,52) 9,69.

30 C13. 1-(2-Chlor-5-trifluormethylphenyl)-3-(dimethyl-
aminomethylen)-2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylamino-

methylen)-2(1H,3H)-indolon/2-chlor-5-trifluormethyl-phenyliodid, 1:1 ethylacetat:hexan, ethylacetat/-hexan, 14%, 165-167 °C, (58,94) 58,91, (3,85) 3,94, (7,64) 7,57.

- 5 C14. 1-(3,5-Dichlorphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon/3,5-dichlorphenyliodid, ethylacetat, ikke krystalliseret, 72%, 147-149,5 °C, (61,27) 61,02, (4,23) 4,15, (8,41) 8,57.
- 10 C15. 5-Chlor-1-(3-chlorphenyl)-3-(dimethylamino-methylen)-2(1H,3H)-indolon, 5-chlor-3-(dimethylamino-methylen)-2(1H,3H)-indolon/3-chlorphenylbromid, chloroform, ikke krystalliseret, 24%, 165-168 °C, (61,28) 61,34, (4,24) 4,26, (8,40) 8,32.
- 15 C16. 1-(2-Nitrophenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-2-(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon/p-bromnitrobenzen, ikke chromatograferet, ether, 29%, 213-215 °C, (66,01) 66,04, (4,89) 4,91, (13,59) 13,63.
- 20 C17. 1-(3-Bromphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-2-(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon/m-dibrombenzen, ikke chromatograferet, ether, 24%, 118-121 °C, (59,56, (4,41) 4,16 (8,16) 8,06.
- C18. 1-(2-Chlorphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon/o-chloriodbenzen, ikke chromatograferet, ether/pentan, 12%, 169-171 °C, (68,34) 67,95, (5,06) 5,39, (9,38) 9,45.
- 25 C19. 1-(2,5-Dichlorphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon/2,5-dichloriodbenzen, ethylacetat, ether, 19%,
- 30

161-163 °C, (61,27) 61,13, (4,23) 4,28, (8,41) 8,40.

5 C20. 1-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-
indolon/3,4-dichloriodbenzen, ikke chromatograferet,
ether, 28%, 149-151 °C, (61,27) 61,10, (4,23) 4,21
(8,41) 8,33.

10 C21. 1-(3-Nitrophenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-
indolon/m-iodnitrobenzen, ikke chromatograferet, ethyl-
acetat/hexan, 51%, 113-116 °C, (66,01) 65,90, (4,89)
4,92, (13,59) 13,53.

15 C22. 1-(4-Nitrophenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-
indolon/p-bromnitrobenzen, ikke chromatograferet,
ethylacetat/hexan, 6%, 189-192 °C, (64,14) 63,84,
(5,07) 4,88, (13,20) 13,18 med 0,5 H₂O.

20 C23. 1-(3-Formylphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-
indolon/3-iodbenzaldehyd, ethylacetat, ether, 18%,
120-122 °C, (73,95) 73,76, (5,52) 5,66 (9,59) 9,89.

25 C24. 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(dimethylaminomethy-
len)-2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon/3,4-dimethoxyphenylbromid, ikke
chromatograferet, ether, 6%, 164-167 °C, (70,35)
70,02, (6,22) 6,06, (8,64) 8,69.

30 C25. 5-Methoxy-1-(3-chlorphenyl)-3-(dimethylamino-
methylen)-2(1H,3H)-indolon, 5-methoxy-3-(dimethylamino-
methylen)-2(1H,3H)-indolon/m-chloriodbenzen, chloro-
form; methanol/ether, 9%, 128-130 °C, (65,75) 65,27,
(5,21) 5,19, (8,52) 8,53.

- 5 C26. 1-(3-Dimethylcarbamoylphenyl)-3-(dimethylamino-
methylen)-2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon/m-iod-N,N-dimethylbenzamid, 1:1
ethylacetat:hexan, toluen/pentan, 24%, 180,5-183 °C,
(70,67) 70,95, (6,38), (12,36) 12,35 med 0,25 H₂O.
- 10 C27. 4-Chlor-1-(3-chlorphenyl)-3-(dimethylamino-
methylen)-2(1H,3H)-indolon, 4-chlor-3-(dimethylamino-
methylen)-2(1H,3H)-indolon/m-chloriodbenzen, chloro-
form, chloroform/ether, 169-170 °C, (61,28) 60,99,
(4,23) 4,13, (8,40) 8,40.
- 15 C28. 1-(4-Dimethylaminophenyl)-3-(dimethylamino-
methylen)-2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon/p-brom-N,N-dimethylanilin, ethyl-
acetat, ethylacetat, 32%, 192-195 °C, (74,24) 73,92,
(6,89) 6,84, (13,67) 13,99.
- 20 C29. 1-(4-Methylphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-
indolon/p-bromtoluen, ethylacetat, benzen/pentan,
23%, 135-137 °C, (77,67) 77,44 (6,52) 6,54, (10,07)
10,29.
- 25 C30. 1-(4-Methylthiophenyl)-3-(dimethylaminomethy-
len)-2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2-
(1H,3H)-indolon/p-methylthiophenylbromid, ethylacetat,
ethylacetat/pentan, 32%, 144-147 °C, (69,64) 69,45,
(5,84) 5,88, (9,03) 8,85.
- 30 C31. 6-Chlor-1-(3-chlorphenyl)-3-(dimethylamino-
methylen)-2(1H,3H)-indolon, 6-chlor-3-(dimethylamino-
methylen)-2(1H,3H)-indolon/m-chloriodbenzen, ethyl-
acetat, cyclohexan, 2%, 128-130 °C, (61,28) 61,07,
(4,23) 4,25, (8,40) 8,37.

C32. 7-Chlor-1-(3-chlorphenyl)-3-(dimethylamino-methylen)-2-(1H,3H)-indolon, 7-chlor-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon/m-chloriodbenzen, ethylacetat, methanol/ether, 31%, 172-175 °C, (61,28) 61,31, (4,23) 4,31, (8,40) 8,22.

C33. 1-(3-Methyl-4-methoxyphenyl)-3-(dimethylamino-methylen)-2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon/p-brom-o-methylanisol, ethylacetat, benzen/pentan, 18%, 172-174 °C, (74,00) 74,09, (6,54) 6,61, (9,09) 9,08.

C34. 1-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon, 3-(dimethylaminomethylen)-2-(1H,3H)-indolon/p-chlor-o-bromanisol, ethylacetat, ether/benzen, 27%, 161-163 °C, (65,75) 65,39, (5,21) 5,09, (8,52) 8,39.

C35. 1(3-Cyanophenyl)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinylden)-2(1H,3H)-indolon, 3-(1-methyl-2-pyrrolidinylden-2(1H,3H)-indolon/m-brombenzonitril, CHCl₃, ether/CHCl₃, 16%, 172-174 °C, (7617) 75,86, (5,43) 5,19, (13,32) 13,43.

C36. 1-(3-Dimethylcarbamoylphenyl)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyliden)-2(1H,3H)-indolon, 3-(1-methyl-2-pyrrolidinyliden)-2(1H,3H)-indolon/m-iod-N,N-dimethylanilin, CHCl_3 , ether/ CHCl_3 , 17%, 170-172 °C,
 5 (72,20) 72,22, (6,47) 6,38, (11,48) 11,38 med 0,25 H_2O .

C37. 6-Chlor-1-(3-chlorphenyl)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyliden)-2(1H,3H)-indolon, 6-chlor-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyliden)-2(1H,3H)-indolon/m-chlor-iodbenzen, CHCl_3 , ether/cyclohexan, 43%, 103-106 °C,
 10 (63,52) 63,54, (4,49) 4,57, (7,80) 7,86.

C38. 1-(4-Chlorphenyl)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyliden)-2(1H,3H)-indolon, 3-(1-methyl-2-pyrrolidinyliden)-2(1H,3H)-indolon/p-chloriodbenzen, ethylacetat, ikke
 15 omkrystallisaion, 48%, 174-176 °C, (70,25) 69,93, (5,28) 5,24, (8,63) 8,52.

C39. 1-(3-Chlorphenyl)-3-[1-(p-chlorbenzyl)-2-pyrrolidinyliden]-2(1H,3H)-indolon, 3-[1-(p-chlorbenzyl)-2-pyrrolidinyliden]-2(1H,3H)-indolon/m-chloriodbenzen, 1:1 ethylacetat:hexan, ether, 29%,
 20 115-117 °C, (67,57) , (4,76) 4,73, (6,30) 6,35 for 0,5 H_2O .

C40. 1-(4-Methoxyphenyl)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyliden)-2(1H,3H)-indolon, 3-(1-methyl-2-pyrrolidinyliden)-2(1H,3H)-indolon/p-bromanisol, ethylacetat,
 25 ether, 8,7%, 130-132 °C, (74,97) 74,87, (6,29) 6,32, (8,75) 8,73.

Præparation C41

1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)indol

30 Indol (60 g, 0,51 mol), o-fluor-pøbromanisol (112,2 g,

0,547 mol), K_2CO_3 (76 g, 0,55 mol) og $CuBr_2$ (14 g) blev kombineret i 600 ml N-methylpyrrolidon og opvarmet til 185-200 °C i 48 timer under omrøring under N_2 . Reaktionsblandingen blev afkølet, hældt ud i is og vand og ekstraheret flere gange med ethylacetat. De kombinerede organiske lag blev vasket med vand og derpå med saltvand, tørret over $MgSO_4$, behandlet med aktiv kul og koncentreret til en olie (148 g). En portion af olien (25 g) blev chromatograferet på silicagel (7,5 x 18 cm) under eluering med 1:9 CH_2Cl_2 /hexan, hvilket gav det i overskriften angivne produkt som en olie, der krystalliserede ved henstand i vacuum natten over, 7,2 g, smp. 65-67 °C.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{12}NOF$:

15 C 74,67, H 5,02, N 5,81, m/e 241.
Fundet: C 75,27, H 5,22, N 6,10, m/e 241.

Præparation C42

1-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)indol

Indol (14 g, 0,120 mol), o-chlor-p-iodanisol (34 g, 0,127 mol), K_2CO_3 (18 g, 0,13 mol) og Cu_2Br_2 (1,0 g) blev opvarmet i 200 ml N-methylpyrrolidon til 200 °C i 24 timer. Det rå produkt blev isoleret som en olie (27,8 g) ligesom i den forudgående præparation, derpå destilleret (11,0 g, kp. 169-196 °C/0,3 mmHg) og endelig chromatograferet på silicagel med 1:1 CH_2Cl_2 /ethylacetat som elueringsmiddel, hvilket gav det rensede, i overskriften angivne produkt som den hurtigt bevægende komponent som en viskøs olie, 5,23 g, pNMR/ $CDCl_3$ /S/TMS: 3,9 (s), 6,6 (d), 6,8-7,7 (m), m/e 259/257.

Den langsomst bevægende komponent var demetyleret, i overskriften angivet produkt, 5,0 g, viskøs olie,

m/e 245/243.

Præparation C43

Di-(4-Fluorphenyl)amin

En blanding af p-fluoracetanilid (76,5 g, 0,5 mol)
5 4-bromfluorbenzen (262,5 g, 1,5 mol), K_2CO_3 (76 g,
0,55 mol), Cu_2Br_2 (157,8 g, 0,55 mol) og N-methyl-
pyrrolidon (600 ml) blev opvarmet til 175-180 °C.
Efter at lavtkogende materiale var blevet kondense-
ret fra, blev blandingen opvarmet under tilbagesva-
10 ling i 7 dage. Blandingen blev afkølet til 60 °C,
og reaktionen udslugt i en blanding af 2 l vand,
600 ml ethylendiamin og 1,2 l toluen, filtreret, og
toluenlaget skilt fra, tilbagevasket med 2 x 600 ml
vand, behandlet med aktiv kul, tørret over $MgSO_4$
15 og koncentreret til et olieagtigt fast stof i vacu-
um. Det sidstnævnte blev optaget i 1,5 l 10% ethano-
lisk KOH, opvarmet under tilbagesvaling i 18 timer
og koncentreret i vacuum til en olie. Olien blev op-
delt mellem 750 ml vand og 750 ml ether. Det van-
20 dige lag blev vasket med 2 x 200 ml ether. De orga-
niske lag blev kombineret, tilbagevasket med
2 x 200 ml vand, behandlet med aktiv kul, tørret over
 $MgSO_4$, koncentreret igen til en olie (60,3 g) og destil-
leret til opnåelse af rensset, i overskriften angivet
25 produkt, 41,6 g, kp. 158-160 °C/2 mmHg.

Præparation C44

1-(4-Methoxyphenyl)indol

Ved fremgangsmåden fra præparation C43 blev p-brom-
anisol (140 g, 0,75 mol), indol (60 g, 0,51 mol),
30 K_2CO_3 (75 g, 0,54 mol) og Cu_2Br_2 (28 g, 0,1 mol) om-
dannet til det i overskriften angivne produkt, som
blev rensset ved destillation fremfor chromatografi,

67,7 g, kp. 150-160 °C/0,4-0,5 mmHg, der krystalliserede ved opbevaring i køleskab, smp. 52-54 °C.

Metode (d)

EKSEMPEL D1

5 1-(3-Hydroxyphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-
 2(1H,3H)-indolon

Under nitrogen blev en opløsning af produktet fra eksempel C1 (0,468 g, 1,59 mmol) i 5 ml CH₂Cl₂ afkølet til -78 °C. Der tilsattes borttribromid (0,45 ml, 4,77 mmol). Efter omrøring i 20 minutter ved -78 °C fik blandingen lov at opvarmes til stuetemperatur, blev omrørt i 2 timer, fortyndet med 25 ml vand og derpå med 20 ml CH₂Cl₂, omrørt i 15 minutter, og pH-værdien indstillet til 6-7 med mættet NaHCO₃-opløsning. Det vandige lag blev skilt fra og ekstraheret med 2 x 25 ml CH₂Cl₂. De tre organiske lag blev kombineret, tørret over MgSO₄ og koncentreret til fast stof i vacuum, 0,402 g. Omkrystallisation fra CH₂Cl₂/hexan gav rensat, i overskriften angivet produkt, 0,320 g, smp. 200-203 °C.

Analyse beregnet for C₁₇H₁₆N₂O₂·1/4H₂O:

C 71,69, H 5,84, N 9,84

Fundet:

C 71,77, H 5,72, N 9,78.

Metode (e)

25 EKSEMPEL E1

1-(3-Ethoxyphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-
 2(1H,3H)-indolon

Produktet fra eksempel D1 (0,28 g, 1,0 mmol) i 2 ml

acetone blev omrørt under N_2 med Na_2CO_3 (0,21 g, 2 mmol) i 1 time. Derpå tilsattes ethyliodid (2,28 ml) og 0,5 g Na_2CO_3 . Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 11 timer, afkølet, salte fjernet ved
 5 filtrering, og filtratet afdampet for opløsningsmiddel i vacuum. Remanensen blev chromatograferet på silicagel (15 cm x 3,5 cm) under eluering med 1:1 ethylacetat/hexan. Den resulterende olie blev krystalliseret fra toluen/pentan, hvorved der blev opnået rensset
 10 i overskriften angivet produkt, 51,5 mg, 17 %, smt. 99-102 °C.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{20}N_2O_2$:

C 74,00, H 6,54, N 9,09

Fundet: C 73,88, H 6,54, N 8,92.

15 PRÆPARATION E2

4-Brom-2-chlor-6-methylanisol

4-Brom-2-chlor-6-methylphenol (50 g, 0,225 mol) og K_2CO_3 (31,8 g, 0,23 mol) blev kombineret i acetone (300 ml). Der tilsattes dråbevis dimethylsulfat (32 ml,
 20 0,34 mol), og blandingen blev omrørt i 22 timer ved stuetemperatur, filtreret og koncentreret til en olie i vacuum. Olien blev optaget i 250 ml ether, vasket to gange med 2N NaOH-opløsning, en gang med mættet $NaHCO_3$ -opløsning, to gange med saltvand, tørret over
 25 $MgSO_4$, koncentreret igen til en olie og destilleret til opnåelse af rensset, i overskriften angivet produkt, 42,9 g, kp. 122-124 °C/0,9 mmHg, 1H NMR/ $CDCl_3$ /TMS: 2,3 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,3 (q, 2H).

Metode (f)EKSEMPEL F 1

1-(3-Chlorphenyl)-3-(pyrrolidinomethylen)-2(1H,3H)-
indolon

- 5 Pyrrolidin (0,42 ml, 5,0 mmol) sættes til en opløsning af produktet fra eksempel I3 (0,3 g, 1,0 mmol) i 10 ml ethanol. Blandingen blev omrørt i 3 timer og fik derpå lov at stå i 16 timer ved 25 °C. Reaktionsblandingen blev indampet til tørhed i vacuum. Remanensen blev
- 10 udrevet med ether og filtreret med pentanvaskning til opnåelse af rensset, i overskriften angivet produkt, 0,253 g, smp. 108-112 °C.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{17}N_2OCl$:

- 15 Fundet: C 70,25, H 5,28, N 8,63, m/e 326/324
C 70,50, H 5,36, N 8,80, m/e 326/324.

EKSEMPEL F 2

1-(3-Chlorphenyl)-3-(morpholinomethylen)-2(1H,3H)-
indolon

- 20 Produktet fra eksempel I3 (0,3 g, 1,0 mmol), morpholin (0,45 ml, 5 mmol) og ethanol (10 ml) blev kombineret og omrørt i 18 timer ved 25 °C. Der tilsættes yderligere morpholin (2 ml), og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 4 timer. Reaktionsblandingen blev inddampet i vacuum til en olie, chromatograferet
- 25 på silicagel (4,5 cm x 18 cm) under eluering med ethylacetat, hvorved det i overskriften angivne produkt først blev isoleret som en olie, der krystalliserede ved henstand under ether/pentan, 0,27 g, smp. 130-132,5 °C.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{17}N_2O_2Cl$:

C 66,96, H 5,03, N 8,22, m/e 342/340

Fundet: C 66,62, H 5,07, N 8,32, m/e 342/340.

EKSEMPEL F3

5 1-(3-Chlorphenyl)-3-(aminomethylen)-2(1H,3H)-indolon

10 Produktet fra eksempel I3 (0,3 g, 1 mmol) blev omrørt med 10 ml ethanol i 3 minutter, og blandingen blev gennemtrukket med NH_3 i 1 time ved 25 °C, omrørt i yderligere 16 timer og koncentreret til en olie, som krystalliserede ved henstand i vacuum. Udrivning med pentan gav renset, i overskriften angivet produkt, 0,25 g, smp. 141-143 °C.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{11}N_2OCl \cdot 1/4H_2O$:

C 65,46, H 4,21, N 10,18, m/e 272/270

15 Fundet: C 65,22, H 4,40, N 10,29, m/e 272/270.

EKSEMPEL F4-F10

20 Metode (f) (eksempel F1-F3) blev anvendt til at fremstille de følgende yderligere forbindelser. Anført i rækkefølge er: eksempelnummer, produktnavn, udgangsmaterialer, chromatografielueringsmiddel, krystallisationsopløsningsmiddel, udbytte, smp., C, H og N mikroanalyser (beregnet) fundet.

25 F4. 1-(3-Chlorphenyl)-3-(benzylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon, produkt fra eksempel I3/benzylamin; ingen chromatografi; ethanol; 90 %, 97-88 °C; (73,32) 73,65, (4,75) 4,94, (7,77) 7,98.

- F5. 1-(3-Chlorphenyl)-3-(methylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon; produkt fra eksempel I3/methylamin; ingen chromatografi; ethanol; 73 %; 151,5-153 °C; (67,49) 67,75, (4,60) 4,77, (9,84) 9,82.
- 5 F6. 1-(Chlorphenyl)-3-[N-methyl-N-benzylamino]-methylen]-2(1H,3H)-indolon; produkt fra eksempel I3/N-methylbenzylamin; ethylacetat/hexan; ethylacetat/hexan; 3 %; 118-120 °C; (71,96) 71,70, (5,25) 5,22, (7,30) 7,26 med 0,5 H₂O.
- 10 F7. 6-Chlor-1-phenyl-3-(1-pyrrolidinoethyliden)-2-(1H,3H)-indolon; førstnævnte produkt fra eksempel I2/pyrrolidin; ethylacetat; ether/pentan; 28 %; 128-131 °C; (70,89) 70,75, (5,65) 5,65, (8,27) 8,32.
- 15 F8. 1-(3-Chlorphenyl)-3-(piperidinomethylen)-2(1H,3H)-indolon; produkt fra eksempel I3/piperidin; ethylacetat/hexan; ethylacetat/hexan; 62 %; 153-155 °C; (70,89) 70,49, (5,65) 5,72, (8,27) 8,32.
- 20 F9. 1-(3-Chlorphenyl)-3-(1-aminoethyliden)-2(1H,3H)-indolon; andet produkt fra eksempel I2/NH₃; ingen chromatografi; ethanol; 70 %; 200-202 °C; (67,49) 67,37, (4,60) 4,67, (9,84) 9,95.

Metode (g)

EKSEMPEL G1

1-Phenyl-3-[(1-imidazolyl)methylen]-2(1H,3H)-indolon

Til 1-phenyl-3-(hydroxymethylen)-2(1H,3H)-indolon
(1,0 g, 4,2 mmol) suspenderet i 25 ml benzen sættes
carbonyldiimidazol (0,75 g, 4,6 mmol). Blandingen blev
omrørt i 16 timer ved stuetemperatur, og det i over-
5 skriften angivne produkt blev udvundet ved filtrering,
0,39 g, smp. 158-161 °C.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{13}N_3O, 1/2H_2O$:

C 72,96, H 4,76, N 14,18, m/e 287

Fundet: C 72,81, H 4,71, N 14,22, m/e 287.

10 EKSEMPEL G2

1-(3-Chlorphenyl)-3-[(1-imidazolyl)methylen]-
2(1H,3H)-indolon

Ved proceduren fra eksempel G1, men idet benzen blev
erstattet med toluen, blev 1-(3-chlorphenyl)-3-(hydroxy-
15 methylen)-2(1H,3H)-indolon omdannet til det i over-
skriften angivne produkt i 11 % udbytte, smp. 164-166 °C.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{12}ClN_3O$:

C 67,19, H 3,76, N 13,06

Fundet: C 67,12, H 4,04, N 13,21.

20 Metode (h)

EKSEMPEL H1

1-(3-Chlorphenyl)-3-(diethylaminomethylen)-2(1H,3H)-
indolon

1-(3-Chlorphenyl)-3-(ethoxymethylen)-2(1H,3H)-indolon
25 (0,15 g, 0,5 mmol), diethylamin (5 ml, 48 mmol) og
ethanol (30 ml) blev kombineret og omrørt i 24 timer
ved 25 °C. Reaktionsblandingen blev koncentreret i

vaccum til en olie. Olien blev optaget i ethylacetat, vasket med vand og derpå saltvand, tørret over MgSO_4 og inddampet til opnåelse af dte i overskriften angivne produkt, som krystalliserede ved afkøling og
 5 udrivning med ether/pentan, 96 mg, smp. 74-75,5 °C.

Analyse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OCl}$:

C 69,92, H 5,86, N 8,57, m/e 328/326

Fundet: C 69,70, H 5,85, N 8,63, m/e 328/326.

Metode (i)

10 EKSEMPEL 11

1-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-3-(1-dimethylaminoethyliden)-2(1H,3H)-indolen

1-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2(1H,3H)-indolen (0,67 g, 2,45 mmol), dimethylacetamid-dimethylacetal (90%,
 15 0,45 ml, s,7 mmol) og 10 ml CHCl_3 blev opvarmet med tilbagesvaling under nitrogen i 3 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet og inddampet i vacuum til en viskøs olie. Olien blev søjlechromatograferet på silicagel under eluering af urenheder med ethylacetat
 20 og derpå af produkt med 2-4 % methanol i ethylacetat, idet der først isoleredes en olie (793 mg). Krystallisation fra ether gav rensat, i overskriften angivet produkt, 625 mg, smp. 138-141 °C.

Analyse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Cl}$:

25 C 66,56, H 5,59, N 8,17, m/e 344/342

Fundet: C 66,43, H 5,34, N 8,14, m/e 344/342

EKSEMPEL I2

1-(3-chlorphenyl)-3-(1-dimethylaminoethyliden-
2(1H,3H)-indolon

5 Ved proceduren fra eksempel I1 blev blandingen af
1-(3-chlorphenyl)-2(1H,3H)-indolon og 1-phenyl-6-
chlor-2(1H,3H)-indolon (5,0 g, 0,21 mol) omdannet til
en rå blanding af det i overskriften angivne produkt
og 1-phenyl-3-(dimethylaminoethyliden)-6-chlor-
10 2(1H,3H)-indolon som en olie. Cnromatografi på silica-
gel under anvendelse af ethylacetat adskilte og ren-
sede de isomere. Det mindst polære, hurtigt bevægende
produkt var den i overskriften angivne 3-chlorphenyl-
isomer, som blev krystalliseret fra ether, 904 mg,
smp. 113-116 °C.

15 Analyse
beregnet for $C_{18}H_{17}N_2OCl$:
C 69,11 H 5,48, N 8,96, m/e 314/312
fundet: C 69,20, H 5,52, N 9,08, m/e 314/312.

EKSEMPEL I3

1-(3-Chlorphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-2-
1H,3H)-indolon

Ved proceduren fra eksempel I1, men idet der anvendtes
 5 et ækvivalent dimethylformamid-dimethylacetal i ste-
 det for dimethylacetamid-dimethylacetalen, og idet der
 først anvendtes methylenchlorid og derpå 7,5 % ethyl-
 acetat i methylenchlorid ved chromatografi og omkry-
 stallisation fra ether/pentan, blev 1-(3-chlorphenyl)-
 10 2(1H,3H)-indolon (10 g, 0,041 mol) omdannet til det
 i overskriften angivne produkt, 3,73 g, smp. 116-118
 °C.

Analyse

beregnet for $C_{17}H_{15}N_2OCl$:

15 C 68,34, H 5,06, N 9,38
 fundet: C 67,99, H 4,82, N 9,25.

EKSEMPEL I4

1-(3-Fluorphenyl)-3-(dimethylaminomethylen)-
2(1H,3H)-indolon

20 Ved proceduren fra eksempel I1, men under anvendelse
 af 13:7 hexan/ethylacetat og derpå 3:7 hexan/ethyl-
 acetat som elueringsmiddel og ether/pentan til
 krystallisation blev 1-(3-fluorphenyl)-2(1H,3H)-
 indolon (0,80 g, 3,5 mmol) omdannet til det i over-
 25 skriften angivne produkt, 0,53 g, smp. 87-88,5 °C.

Analyse

beregnet for $C_{17}H_{15}N_2OF \cdot 0,1H_2O$:

 C 71,86, H 5,39, N 9,86, m/e 282
 fundet: C 71,57, H 5,10, N 9,84, m/e 282

EKSEMPEL I51-(4-Methoxyphenyl)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyliden-2(1H,3H)-indolon

1-(4-Methoxyphenyl)-2(1H,3H)-indolon (49 g, 0,205
 5 mol), N-methyl-2-pyrrolidon-dimethylacetal (ca. 80 %, 53 g, 0,245 mol, Ber., 97, side 3081-3087, 1964) og 1000 ml chloroform blev opvarmet med tilbagesvaling under nitrogen i 1,5 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet og inddampet i vacuum til fast stof. To om-
 10 krystallisationer fra ethylacetat gav rensset, i overskriften angivet produkt, 44,7 g, smp. 90-93 °C. 30 g af dette materiale blev tørret ved 80 °C/15 mmHg i 20 timer, hvorved der blev opnået 26,1 g af det i overskriften angivne produkt, smp. 127-129 °C.

15 Analyse

beregnet for $C_{20}H_{20}N_2O_2$:

C 74,97, H 6,29, N 8,75, m/e 320

fundet: C 74,99, H 6,29, N 8,59, m/e 320.

EKSEMPEL I6-I10

20 Metode (i) (eksempel I1-I5) blev anvendt til at fremstille de følgende yderligere forbindelser. Anført i rækkefølge er: eksempelnummer, produktnavn, navne på udgangsmaterialer, chromatografuelueringsmiddel, krystallisationsopløsningsmiddel, udbytte, smp., C,
 25 H og N mikroanalyser (beregnet) fundet.

I6. 5-Fluor-1-(4-fluorphenyl)-3-(dimethylamino-methylen)-2(1H,3H)-indolon, 5-fluor-1-(4-fluorphenyl)-2(1H,3H)-indolon/dimethylformamid-dimethylacetal, ingen chromatografi, ether/ CH_2Cl_2 , 63 %, 149-
 30 151 °C, (66,98) 66,76, (4,80) 4,50, (9,19) 9,12 for H_2O

I7. 1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-3-(1-dimethylaminoethyliden)-2(1H,3H)-indolon, 1-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-2(1H,3H)-indolon/dimethylacetamid-dimethylacetal, ethylacetat, ether, 48 %, 187-189 °C, (69,92)
5 69,73, (5,87) 6,06, (8,59) 8,40.

I8. 1-(4-Methoxyphenyl)-3-(1-dimethylaminoethyliden-2(1H,3H)-indolon, 1-(4-methoxyphenyl)-2(1H,3H)-indolon/dimethylacetamid-dimethylacetal, ethylacetat, ether, 66 %, 176-177,5 °C, (74,00) 73,81, (6,54) 6,43, (9,09)
10 8,79.

PRÆPARATION I9

3-(Dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon

2-(1H,3H)-indolon (oxindol, 50 g, 0,376 mol), dimethylformamid-dimethylacetal (50 ml, 0,376 mol) og
15 CHCl₃ (300 ml) blev kombineret og opvarmet under tilbagesvaling i 6 timer. Reaktionsblandingen blev koncentreret i vacuum til 150 ml, og det i overskriften angivne produkt blev udvundet ved filtrering, 59,5 g, smp. 192-197 °C. En anden mængde blev opnået fra moder-
20 væsken, 6,9 g, smp. 193-196 °C; se Ber. 85:774-779 (1952) og Chem.Pharm. Bull. 23:1436-1439 (1975).

Yderligere præparationer ved metode (i) (ingen chromatografi eller omkrystallisation):

I10. 3-[1-(Dimethylamino)ethyliden]-2(1H,3H)-indolon, oxindol/dimethylacetamid-dimethylacetal,
5 87 %, 204-207 °C.

I11. 4-Chlor-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon, 4-chloroxindol/dimethylformamid-dimethylacetal, 82 %, 220-223 °C

I12. 6-Chlor-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon, 6-chloroxindol/dimethylformamid-dimethylacetal, 100 %, 224-226 °C.
10

I13. 7-Chlor-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon, 7-chloroxindol/dimethylformamid-dimethylacetal, 70 %, 230-232 °C.

I14. 5-Methoxy-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon, 5-methoxyoxindol/dimethylformamid-dimethylacetal, 66 %, 22-2225 °C.
15

I15. 5-Chlor-3-(dimethylaminomethylen)-2(1H,3H)-indolon, 5-chloroxindol/dimethylformamid-dimethylacetal, 67 %, 204-206 °C.
20

Yderligere Præparationer

Præparation J1

1-(3-Chlorphenyl)-2(1H,3H)-indolon, 4-chlor-1-phenyl-2(1H,3H)-indolon, og 6-chlor-1-phenyl-2(1H,3H)-indolon

N-(3-Chlorphenyl)- α -chloracetanilid (63,1 g) og aluminiumchlorid (70,2 g) blev opvarmet i 15 minutter til 180-200 °C, og derpå afkølet til 80 °C, hældt ud over 500 g is/250 ml koncentreret saltsyre og
5 ekstraheret med 3 x 500 ml CH₂Cl₂. De kombinerede organiske lag blev vasket to gange med mættet NaHCO₃-opløsning og derpå to gange med saltvand, tørret over MgSO₄, behandlet med aktiv kul og inddampet i vacuum til fast stof (54,2 g). Det faste stof blev chromato-
10 graferet på silicagel (7,5 x 30 cm) med 19:1 hexan/ethylacetat som elueringsmiddel. De hurtigt bevægende fraktioner (8-11) gav 4-chlor-1-phenyl-isomeren, 2,6 g, smp. 87-90 °C. Midterfraktionerne (13-14) gav 1-(3-chlorphenyl)-isomeren, 22,1 g, smp. 110-
15 112,5 °C. Fraktionerne (15-18) indeholdende en blanding af 1-(3-chlorphenyl)- og 6-chlor-1-phenylisomeren, 19,7 g, blev holdt tilbage til genanvendelse eller anvendt ved yderligere forarbejdning, f.eks. i eksempel 12. De langsomste fraktioner (19-21) gav
20 ren 6-chlor-1-phenyl-isomer, 3,6 g, smp. 116-118,5 °C.

PRÆPARATION J2

1-(3-Fluorphenyl)-2(1H,3H)-indolon og 6-fluor-1-phenyl-2(1H,3H)-indolon

En blanding af N-(3-fluorphenyl)- α -chloracetanilid
25 (5,3 g, 0,02 mol) og AlCl₃ (5,6 g, 0,042 mol) blev opvarmet i et åbent bægerglas (indre temperatur 180-190 °C, indtil gasudviklingen ophørte. Efter 10 minutters yderligere opvarmning til denne temperatur blev reaktionsblandingen behandlet med isstumper, hvilket
30 gav en brun gummi, og derpå ekstraheret med ether. Blandede produkter blev derpå isoleret fra den organiske ekstrakt som en olie ifølge det forudgående eksempel (4,7 g), chromatograferet på 250 g silicagel med 5:1 hexan/ethylacetat som elueringsmiddel, idet

der blev opsamlet 40 ml fraktioner. Fraktionerne 90-130 gav 1-(3-fluorphenyl)-isomeren, 1,3 g, smp. 94-96 °C. Midterfraktionerne gav blandede isomere, og fraktionerne 170-190 gav 6-fluor-1-phenyl-isomeren, 0,41 g, smp. 63-67 °C.

PRÆPARATION K1

N-(3-Chlorphenyl)- α -chloracetanilid

N-(3-chlorphenyl)anilin (25,1 g, 0,123 mol) og chloracetylchlorid (19,6 ml, 0,246 mol) blev opvarmet under tilbagesvaling i toluen (100 ml) i 4 timer og derpå befriet for toluen og overskud af syrechlorid i vacuum til opnåelse af en olie, som krystalliserede ved skrabning. Omkrystallisation fra ethanol/vand gav rensed, i overskriften angivet produkt, 32,6 g, smp. 94-96,5 °C.

PRÆPARATION K2

N-(3-Fluorphenyl)- α -chloracetanilid

N-(3-Fluorphenyl)anilin (7,02 g, 0,0375 mol) og chloracetylchlorid (3,3 ml, 0,0412 mol) blev opvarmet under tilbagesvaling i benzen (50 ml) i 3 timer, og derpå indampet i vacuum til fast stof, og det faste stof udrevet med pentan og ether til opnåelse af rensed, i overskriften angivet produkt, 8,69 g, smp. 115-117 °C.

PRÆPARATION L1

1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2(1H,3H)-indolon

1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)indol (7,0 g, 0,029 mol),

N-chlorsuccinimid (98 %, 4,14 g, 0,0304 mol) og CH_2Cl_2 (200 ml) blev kombineret og omrørt i 2 timer ved 25 °C, hvilket frembragte en opløsning, som blev inddampet i vacuum til et halvfast stof. Dette blev
5 fortyndet med 120 ml $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{H}$ og opvarmet til 70 °C. Der tilsattes H_3PO_4 (85 %, 31,3 ml) i en portion, og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 time, afkølet og gjort basisk med mættet Na_2CO_3 -opløsning og ekstraheret med 4 x 100 ml ethylacetat. De
10 organiske lag blev kombineret, tørret over MgSO_4 og inddampet i vacuum til fast stof (7,9 g). Chromatografi på silicagel (7,5 x 15 cm) under eluering med CH_2Cl_2 i 1 liter fraktioner gav ved inddampning af de kombinerede fraktioner 4-13 rensat, i overskriften
15 angivet produkt, 3,8 g, smp. 133-136 °C.

PRÆPARATION L2

1-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2(1H,3H)-indolon

Under anvendelse af 3:2 hexan/ethylacetat som elueringsmiddel ved chromatografi blev proceduren fra den for-
20 udgående præparation anvendt til at omdanne 1-(3-chlor-4-methoxyphenyl)indol (0,93 g) til det i overskriften angivne produkt, 0,71 g, smp. 165-167 °C.

PRÆPARATION L3

1-(4-Methoxyphenyl)-2(1H,3H)-indolon

25 Under udeladelse af den afsluttende chromatografi, men ved udrivning af det rå produkt tre gange med ether blev 1-(4-methoxyphenyl)indol (18,1 g, 81 mmol) omdannet til det i overskriften angivne produkt, 12,0 g, smp. 115-117 °C, $\text{pNMR}/\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\delta$: 3,65 (s, 2H), (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,6-7,4 (m, 8H).
30

PRÆPARATION M11-(4-Fluorphenyl)-5-fluorisatin

Oxalylchlorid (9,62 ml, 0,11 mol) blev opløst i 45 ml CH_2Cl_2 . Der tilsattes en opløsning af di-(4-fluorphenyl)-amin (19,7 g, 0,096 mol) i 145 ml CH_2Cl_2 i løbet af 15 minutter; temperaturen steg fra 23 °C til 28 °C. Efter omrøring i 1 time tilsattes portionsvis AlCl_3 (40,8 g) i løbet af 15 minutter. Temperaturen steg fra 20 til 30 °C og holdtes under 30 °C ved afkøling. Efter omrøring i 10 minutter blev reaktionsblandingen sat til 250 ml ethylacetat og 500 ml is og vand (temperaturen steg til 30 °C). Det vandige lag blev vasket med 2 x 250 ml ethylacetat. De organiske lag blev kombineret, tilbagevasket en gang med 400 ml vand, tørret over MgSO_4 , indampet til fast stof og udrevet med 100 ml 1:1 ether/hexan til udvinding af det i overskriften angivne produkt, 19,9 g, sm.p. 180-190 °C, tlc Rf 0,55 (1:1 ether/hexan).

20 PRÆPARATION M25-Fluor-1-(4-fluorphenyl)-2(1H,3H)-indolon

En blanding af produktet fra den forudgående præparation (4,8 g), KOH (85 %, 3 g), hydrazinhydrat (64 %, 50 ml) og diethylenglycol blev omrørt og langsomt opvarmet til 125 °C (exotherm reaktion blev bemærket under opvarmningen til 60 °C). Efter omrøring i 16 timer ved 125 °C blev blandingen opvarmet til 140 °C i 1 time, og derpå afkølet til 50 °C, hældt ud i 300 ml vand, gjort sur med koncentreret saltsyre og ekstraheret to gange med CH_2Cl_2 . De organiske ekstrakter blev kombineret, tørret over MgSO_4 og indampet i

vacuum til en gummi. Gummien blev optaget i ether,
en lille mængde 3-hydrazon-mellemprodukt udvundet
ved filtrering, og filtratet inddampet til opnåelse
af det i overskriften angivne produkt, som blev om-
5 krystalliseret fra isopropylalkohol, isopropylalkohol,
2,79 g, smp. 135-140 °C, tlc Rf 0,5 (1:1 ether/hexan),
m/e 245.

PRÆPARATION M3

10 1-(3-Chlorphenyl)-3-(ethoxymethylen)-2(1H,3H)-
indolon

1-(3-Chlorphenyl)-2(1H,3H)-indolon (2,4 g, 0,01 mol)
og triethylorthoformiat (8,3 ml, 0,05 mol) blev kom-
bineret og opvarmet til 150 ± 10 °C i 18 timer. Der
tilsattes yderligere 20 ml af orthoformiatet, og op-
15 varmningen fortsattes i 2 timer. Reaktionsblandingen
blev afkølet til 25 °C, forrtyndet med ether, vasket
med vand og derpå med saltvand, tørret over MgSO₄,
koncentreret i vacuum til olieagtigt fast stof og
udrevet med pentan til opnåelse af fast stof (4,2 g).
20 Det faste stof blev chromatograferet på silicagel
(7,5 x 15 cm) med 4:1 hexan/ethylacetat som eluerings-
middel til opnåelse af rensat, i overskriften angivet
produkt, 0,5 g, smp. 132-134 °C, m/e 310/299.

PRÆPARATION M4

25 1-Phenyl-3-(hydroxymethylen)-2(1H,3H)-indolon

Kalium-t-butoxid (1,63 g, 14,5 mmol) og 5 ml absolut
ethanol blev omrørt til 80 °C. Der tilsattes 2(1H,3H)-
indolon (2,09 g, 10 mmol), efterfulgt af ethylformiat
(1,09 ml, 13,5 mmol). Blandingen blev opvarmet i 5
30 minutter, afkølet til 25 °C, og den næsten faste mas-

se blev fortyndet med 50 ml vand og knust is, gjort
sur til pH 3 med 3N saltsyre, og det i overskriften
angivne produkt udvundet ved filtrering, 2,2 g, smp.
192-195 °C, m/e 237, jfr. J. Prakt. Chem. 135:345-
5 360 (1932); J. Med. Chem. 8:637 (1965).

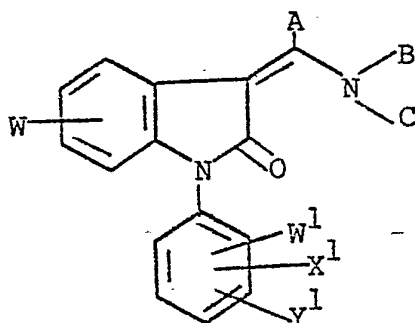
PRÆPARATION M5

1-(3-Chlorphenyl)-3-(hydroxymethylen)-2(1H,3H)-
indolon

10 Ved fremgangsmåden fra den forudgående præparation
blev 1-(3-chlorphenyl)-2(1H,3H)-indolon (1,22 g, 5
mmol) omdannet til det i overskriften angivne pro-
dukt 1,21 g, smp. 175-178 °C, m/e 273/271.

P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-phenyl-3-(aminoalkyliden)-2(1H,3H)-indolon-forbindelser med den almene formel



(I)

5 hvori

i et første alternativ

A betyder hydrogen eller methyl, og B og C hver for sig betyder hydrogen, (C₁-C₂)alkyl, phenyl eller benzyl,

10 i et andet alternativ

A betyder hydrogen eller methyl, og B og C sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, danner en piperidin-, pyrrolidin-, morpholin eller imidazolring,

15 i et tredje alternativ

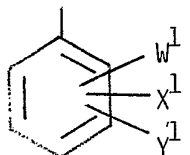
A og B tilsammen betyder 1,3-propylen, 1,4-butylen eller 1,5-pentylen, og C betyder hydrogen, (C₁-C₂)alkyl, phenyl eller benzyl,

20 W betyder hydrogen, (C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₂)alkoxy, chlor eller fluor,

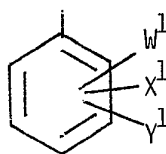
W¹, X¹ og Y¹ hver for sig betyder hydrogen, (C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₂)alkoxy, (C₁-C₂)alkylthio, brom, chlor,

fluor, trifluormethyl, hydroxy, formyl, carboxamido, (C_1-C_2) alkylcarboxamido, $di(C_1-C_2)$ alkylcarboxamido, cyan, nitro, amino, (C_1-C_2) alkylamino eller $di(C_1-C_2)$ alkylamino,

5 idet (i) gruppen

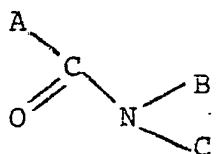


er forskellig fra 4-chlorphenyl, når A er hydrogen eller methyl, og B og C hver for sig er hydrogen, (C_1-C_2) alkyl, phenyl eller benzyl, og (ii) gruppen



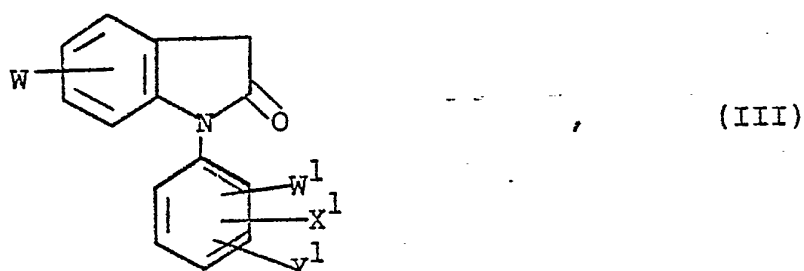
10 er forskellig fra phenyl eller 3-methoxyphenyl, når A er hydrogen eller methyl, og B og C er ens og begge er hydrogen eller (C_1-C_2) alkyl,
k e n d e t e g n e t ved følgende reaktionsvarianter:

(a) omsætning af et amid med formlen



(II)

15 hvori A, B og C har den ovenstående betydning, og som er blevet aktiveret ved omsætning med $POCl_3$ ved 0-30 °C, eventuelt i nærvær af et reaktionsinert fortynningsmiddel, med en indolon med formlen



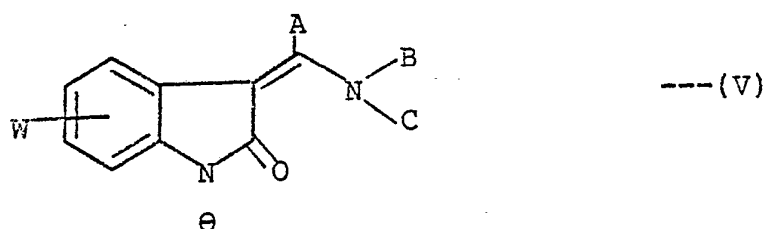
hvor W , W^1 , X^1 og Y^1 har den ovenstående betydning, eller

(b) omsætning af en iminoether med formlen

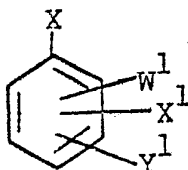


5 hvor R^1 betyder (C_1-C_2) alkyl, og A og B har den ovenstående betydning, med en forbindelse med formlen (III) i et reaktionsinert opløsningsmiddel ved 75 - 125 °C til dannelse af en forbindelse med formlen (I), hvor C er hydrogen, eller

(c) omsætning af en anionisk forbindelse med formlen



10 hvor W , A , B og C har den ovenstående betydning, med et phenylhalogenid med formlen:

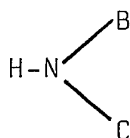


hvor X betyder iod eller brom, og W^1 , X^1 og Y^1 har den ovenstående betydning, i nærvær af Cu_2Br_2 i et reaktionsinert opløsningsmiddel, eller

5 (d) dealkylering af en forbindelse med formelen (I),
hvor X^1 , Y^1 eller W^1 er (C_1-C_2) alkoxy, ved indvirkning af BBr_3 i et reaktionsinert opløsningsmiddel ved fra -100 til 25 °C til dannelse af en forbindelse med formelen (I), hvor X^1 , Y^1 eller W^1 er hydroxy, eller

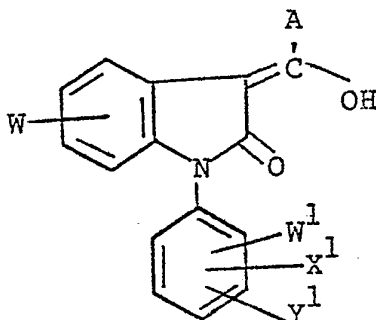
10 (e) alkylering af en forbindelse med formelen (I),
hvor mindst én af W^1 , X^1 og Y^1 er hydroxy, ved indvirkning af et (C_1-C_2) alkylhalogenid i et reaktionsinert opløsningsmiddel ved $50 - 100$ °C i nærvær af et overskud af en uopløselig base til dannelse af
15 en forbindelse med formelen (I), hvor mindst én af W^1 , X^1 og Y^1 er (C_1-C_2) alkoxy, eller

(f) udskiftning af en første amingruppe (åbenkædet eller cyclisk) i en forbindelse med formelen (I) i det første eller andet alternativ ved omsætning med
20 et overskud af en amin med formelen



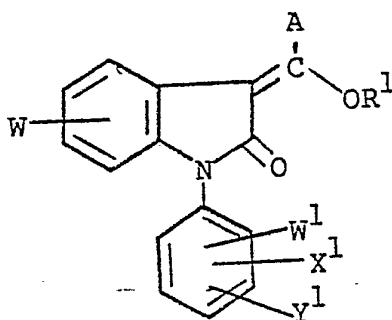
hvor B og C har en anden i første eller andet alternativ angiven betydning, i et reaktionsinert opløsningsmiddel,

(g) omsætning af en hydroxyalkyliden-forbindelse med formelen

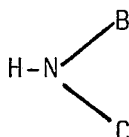


hvor A, W, W¹, X¹ og Y¹ har den ovenstående betydning, med carbonyldiimidazol i et reaktionsinert opløsningsmiddel til dannelsen af en forbindelse med formelen (I), hvor B og C sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, danner en imidazolring, eller

(h) omsætning af en alkoxyalkyliden-forbindelse med formelen

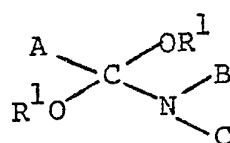


hvor A, R¹, W, W¹, X¹ og Y¹ har den ovenstående betydning, med en amin med formelen



hvor i B og C har den ovenstående betydning i det første eller andet alternativ, i et reaktionsinert opløsningsmiddel til dannelse af en forbindelse med formelen (I), hvor i B og C har denne sidstnævnte betydning i det første eller andet alternativ, eller

(i) omsætning af en forbindelse med formlen



hvor i R^1 betyder (C_1-C_2) alkyl, og A, B og C har den ovenstående betydning i det første eller andet alternativ, undtagen at både B og C er forskellig fra hydrogen, med en forbindelse med formelen (III) i et reaktionsinert opløsningsmiddel ved 50 - 100 °C til dannelse af en forbindelse med formelen (I) i det første eller andet alternativ, hvor i B og C begge er forskellige fra hydrogen.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at forbindelsen med formelen (I) er i det første alternativ.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g - n e t ved, at B og C er ens og betyder hydrogen eller (C_1-C_2) alkyl, W er hydrogen, og mindst én af W^1 , X^1 og Y^1 er forskellig fra 3- (C_1-C_2) alkoxy eller 4- (C_1-C_2) alkoxy.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g - n e t ved, at W^1 og Y^1 er hydrogen, og X^1 er 3-chlor.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g -
n e t ved, at A, B og C er methyl.
6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at forbindelsen med formlen (I) er i
5 det andet alternativ.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g -
n e t ved, at A, W, W¹ og Y¹ er hydrogen, X¹ er
3-chlor, og B og C sammen med nitrogenatomet, hvor-
til de er knyttet, danner en pyrrolidin- eller mor-
10 pholinring.
8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at forbindelsen med formlen (I) er i
det tredje alternativ.
9. Fremgangsmåde ifølge krav 8, k e n d e t e g -
15 n e t ved, at A og B tilsammen er 1,3-propylen, og
C er methyl.
10. Fremgangsmåde ifølge krav 9, k e n d e t e g -
n e t ved, at W, W¹ og X¹ er hydrogen, og Y¹ er
4-methoxy.