



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats
(51) Kv.1k.4 - Int.c1.4

C 07D 209/34, 405/06, 409/06

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	851756
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	03.05.85
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	03.05.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	05.11.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.12.89
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	04.05.84 US 607356

(71) Hakija - Sökande

1. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, N.Y., USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Kadin, Saul Bernard, 10 Eldane Street, Conn., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

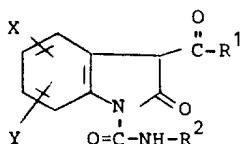
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-oksindoli-1-karboksiamidijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 2-oxindol-1-karboxiamidderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee 2-oksindoli-1-karboksiamidiyhdisteitä, joilla on kaava I,

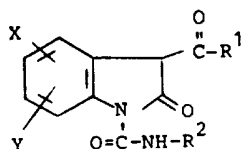


(I)

jossa X on H, F, Cl, Br, alkyyli, sykloalkyyli, alkoksi, alkyylitio, trifluorimetyyli, alkyylisulfinyyli, alkyylisulfonyyli, nitro, fenyyli, alkanoyyli, bentsoyyli, tenoyyli, alkyyliamido, bentsamido tai N,N-dialkyyli-sulfamoyyli, Y on H, F, Cl, Br, alkyyli, sykloalkyyli, alkoksi, alkyylitio tai trifluorimetyyli; tai X ja Y voivat yhdessä muodostaa metyleenietyleenidioksiryhmän tai jonkin ryhmistä: $-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-W-(CH_2)_2-$ ja $-W-CH=CH-$, jolloin m on 3 tai 4, W on O tai S; R^1 on alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkenyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, fenyyli-alkyyli, (substituoitu fenyyli)alkyyli, fenoksialkyyli, (substituoitu fenoksi)alkyyli, (tiofenoksi)alkyyli, naftyyli, bisyklo[2.2.1]heptan-2-yyli, bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yyli tai $-(CH_2)_n-Q-R^0$, jossa n on 0, 1 tai 2; Q on kahdenarvoinen ryhmä, joka on johdettu 1- tai 2-renkaisesta heterosyklisestä yhdisteestä; R^0 on H tai alkyyli; R^2 on alkyyli, sykloalkyyli, bentsoyyli, furyyli, tienyyli, pyridyyli tai substituoitu fenyyli, ja niiden suoloja sekä niiden valmistusta. Lisäksi keksintö koskee menetelmissä käytettäviä välituotteita.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat syklo-oksigenaasientsyymin (CO) ja lipoksigenaasientsyymin (LO) inhibiittoreita, ja ne ovat hyödyllisiä kipua ja tulehdusta lievittävinä aineina nisäkkäillä.

Uppfinningen avser 2-oxindol-1-karboxiamidföreningar med formeln I, vari X är H, F, Cl, Br, en alkyl, cykloalkyl, alkoxi, alkyltio, trifluormetyl, en alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, nitro, fenyl, alkanoyl, bensoyl, tenoyl, alkylamido, bensamido eller en N,N-dialkylsulfamoyl; Y är H, F, Cl, Br, en alkyl, cykloalkyl, alkoxi, alkyltio eller trifluormetyl; eller X och Y kan tillsammans bilda en metylen- eller etylendioxi-grupp eller en av grupperna: $-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-W-(CH_2)_2-$ och $-W-CH=CH-$, varvid m är 3 eller 4, W är O eller S; R^1 är en alkyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, fenyl, substituerad fenyl, fenylalkyl, (substituerad fenyl)alkyl, fenoxi-alkyl, (substituerad fenoxi)alkyl, (tiofenoxi)alkyl, naftyl, bicyklo-[2.2.1]heptan-2-yl, bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl eller $-(CH_2)_n-Q-R^0$, vari n är 0, 1 eller 2; Q är en tvåvärd grupp, vilken härletts från en heterocyklisk förening med 1 eller 2 ringar; R^0 är H eller en alkyl; R^2 är en alkyl, cykloalkyl, bensyl, furyl, tienyl, pyridyl eller en substituerad fenyl, och salter av dessa samt deras framställning. Uppfinningen avser vidare vid förfarandet användbara mellanprodukter. Föreningarna med formeln (I) är inhibitorer för enzymerna cyklooxygenas (CO) och lipoxigenas (LO), och de är användbara som smärt- och inflammationslindrande medel för däggdjur.



(I)

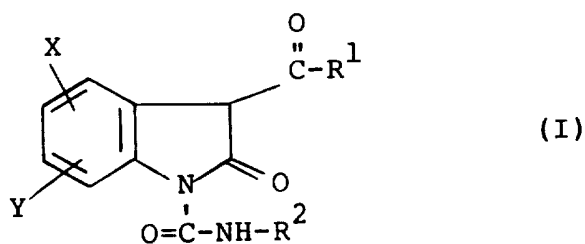
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-oksindoli-1-karboksiamidijohdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee uusien kemiallisen yhdisteiden valmistusta. Tarkemmin nämä uudet kemialliset yhdisteet ovat 2-oksindoli-1-karboksiamidin johdannaisia, ja niillä on lisäksi 3-asemassa asyylisubstituentti ja karboksiamidin tyypessä on substituenttina alkyyli-, sykloalkyyli-, fenyyli-, substituoitu fenyyli- tai heterosyklinen ryhmä. Nämä uudet kemialliset yhdisteet ovat syklo-oksigenaasi-entsyymin (CO) ja lipoksigenaasientsyymin (LO) inhibiittoreita.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on kipua lievittävä vaikutus nisäkkäillä, erityisesti ihmisellä, ja siitä syystä ne ovat hyödyllisiä annettaessa kiireellisesti parantamaan tai poistamaan kipua, kuten sellaisten potilaiden kipua, jotka toipuvat leikkauksesta tai tapaturmasta.

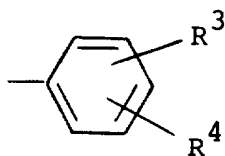
Sen lisäksi, että nämä yhdisteet ovat hyödyllisiä annettaessa kiireellisesti kipua vastaan, tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä pitkäaikaishoidossa nisäkkäillä, erityisesti ihmisellä, lievittämään oireita kroonisissa sairauksissa, kuten reumaattiseen niveltulehdukseen ja luu-niveltulehdukseen liittyvää kipua.

Keksinnön kohteena on tarkemmin sanottuna menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-oksindoli-1-karboksiamidijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on (I)



jossa X on vety, fluori, kloori, trifluorimetyyli, nitro,
 2-4 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli tai bentsoyyli; Y on
 vety, fluori tai kloori; R¹ on 1-6 hiiliatomia sisältävä
 alkyyliryhmä, 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyliryhmä,
 5 4-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkenyyliryhmä, fenyyli-
 ryhmä, substituoitu fenyyli-ryhmä, fenyylialkyyliryhmä, jonka
 alkyyliosa sisältää 1-3 hiiliatomia, (substituoitu fenyy-
 li)alkyyliryhmä, jonka alkyyliosa sisältää 1-3 hiiliato-
 mia, fenoksialkyyliryhmä, jonka alkyyliosa sisältää 1-3
 10 hiiliatomia, (substituoitu fenoksi)alkyyliryhmä, jonka
 alkyyliosa sisältää 1-3 hiiliatomia, bisyklo[2.2.1]heptan-
 2-yyli-ryhmä tai $-(CH_2)_n-Q-R^\circ$; jolloin substituoitun fe-
 nyyliryhmän, (substituoitu fenyyli)alkyyliryhmän ja
 (substituoitu fenoksi)alkyyliryhmän substituentti on fluo-
 15 ri, kloori, bromi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-4
 hiiliatomia sisältävä alkoksi, tai trifluorimetyyli; n on
 0, 1 tai 2; Q on kahdenarvoinen radikaali, joka on
 johdettu furaanista, tai tiofeenistä; R[°] on vety tai 1-3
 hiiliatomia sisältävä alkyyli; ja R² on 1-6 hiiliatomia
 20 sisältävä alkyyli, 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli,
 bentsoyyli, tai ryhmä, jonka kaava on

25



30

jossa R³ ja R⁴ tarkoittavat vetyä, fluoria, klooria, 1-4
 hiiliatomia sisältävää alkyyliä, 1-4 hiiliatomia sisältä-
 vää alkoksia tai trifluorimetyyliä, sekä niiden farmaseut-
 tisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

35

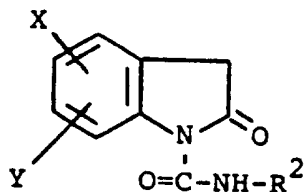
Tähän keksintöön kuuluvista kaavan I mukaisista
 yhdisteistä edullisimpina pidetään niitä, joissa X ja Y
 kumpikin on jokin seuraavista ryhmistä: vety, 5-fluori,
 6-fluori, 5-kloori, 6-kloori, 5-trifluorimetyyli tai 6-

trifluorimetyyli, ja R^1 ja R^2 ovat kuten aikaisemmin on määritetty. Tässä edullisimpina pidettyjen ryhmässä pidetään pidetään erityisesti etusijalla niitä yhdisteitä, joissa R^1 on bentsyyli, 2-furyyli, 2-tienyyli, (2-furyyli)metyyli tai (2-tienyyli)metyyli.

Erityisesti edullisina pidettyjä tämän keksinnön mukaisia yksityisiä yhdisteitä ovat:

- N-t-butyli-5-kloori-3-(2-furoyli)-2-oksindoli-1-karboksiamidi (I: X on 5-kloori, Y on vety, R^1 on 2-furyyli ja R^2 on t-butyli),
N-t-butyli-6-kloori-3-(2-furoyli)-2-oksindoli-1-karboksiamidi (I: X on 5-fluori, Y on vety, R^1 on 2-furyyli ja R^2 on t-butyli),
N-t-butyli-6-kloori-3-(2-tienoyyli)-2-oksindoli-1-karboksiamidi (I: X on 6-kloori, Y on vety, R^1 on 2-tienyyli ja R^2 on t-butyli),
N-(4-metoksifenyyli)-3-(2-tienoyyli)-2-oksindoli-1-karboksiamidi (I: X on vety, Y on vety, R^1 on 2-tienyyli ja R^2 on 4-metoksifenyyli) ja
N-(2,4-difluorifenyyli)-3-(2-furoyli)-2-oksindoli-1-karboksiamidi (I: X on vety, Y on vety, R^1 on 2-furyyli ja R^2 on 2,4-difluorifenyyli).

Valmistettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä, hyödyllisiä välituotteita ovat yhdisteet, joilla on kaava

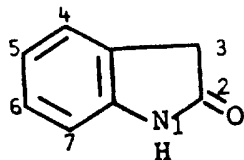


(V)

jossa X, Y ja R^2 ovat kuten on määritetty aikaisemmin. Arvokas alaryhmä kaavan V mukaisista yhdisteistä sisältää ne yhdisteet, joissa X ja Y kumpikin on jokin seuraavista

ryhmistä: vety, 5-fluori, 6-fluori, 5-kloori, 6-kloori, 5-trifluorimetyyli tai 6-trifluorimetyyli, edellyttäen että X ja Y molemmat eivät ole vetyatomeja. Kaavan V mukaiset yhdisteet, jotka kuuluvat mainittuun alaryhmään, ovat uusia, ja sellaisina ne kuuluvat osana tähän keksintöön.

Tämä keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä, joita kutsutaan 2-oksindolijohdannaisiksi, jolla 2-oksindolilla kaava II



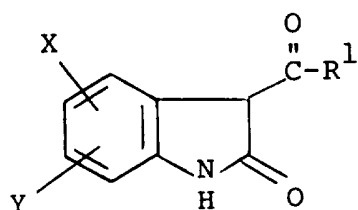
(II)

Tarkemmin sanottuna kipua ja tulehdusta lievittävässä kaavan I mukaisissa yhdisteissä on 2-oksindolin 1-asemassa karboksiamidisubstituentti, $-C(=O)-NH-R^2$, ja 3-asemassa asyylisubstituentti, $-C(=O)-R^1$, ja bentsorenkaaseen voidaan edelleen liittää substituentit X ja Y. X ja Y voivat olla tiettyjä yhdenarvoisia radikaaleja, kuten aikaisemmin on määritelty.

Lisäksi, kuten alaa tunteva tietää, tämän keksinnön mukaisesti valmistetut kipua ja tulehdusta lievittävät kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X, Y, R^1 ja R^2 on määritelty aikaisemmin, kykenevät enolisaatioon, ja siitä syystä ne voivat esiintyä yhdessä tai useammassa tautomeerisessa (enolisessa) muodossa. Kaikki tällaiset kaavan I mukaisten yhdisteiden tautomeeriset (enoliset) muodot kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

Keksinnölle on tunnusomaista, että

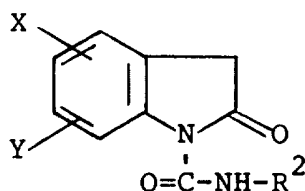
A) yhdiste, jonka kaava on (IV)



(IV)

saatetaan reagoimaan isosyanaatin kanssa, jonka kaava on $R^2-N=C=O$, inertissä liuottimessa, tai

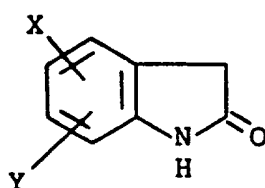
B) yhdiste, jonka kaava (V)



(V)

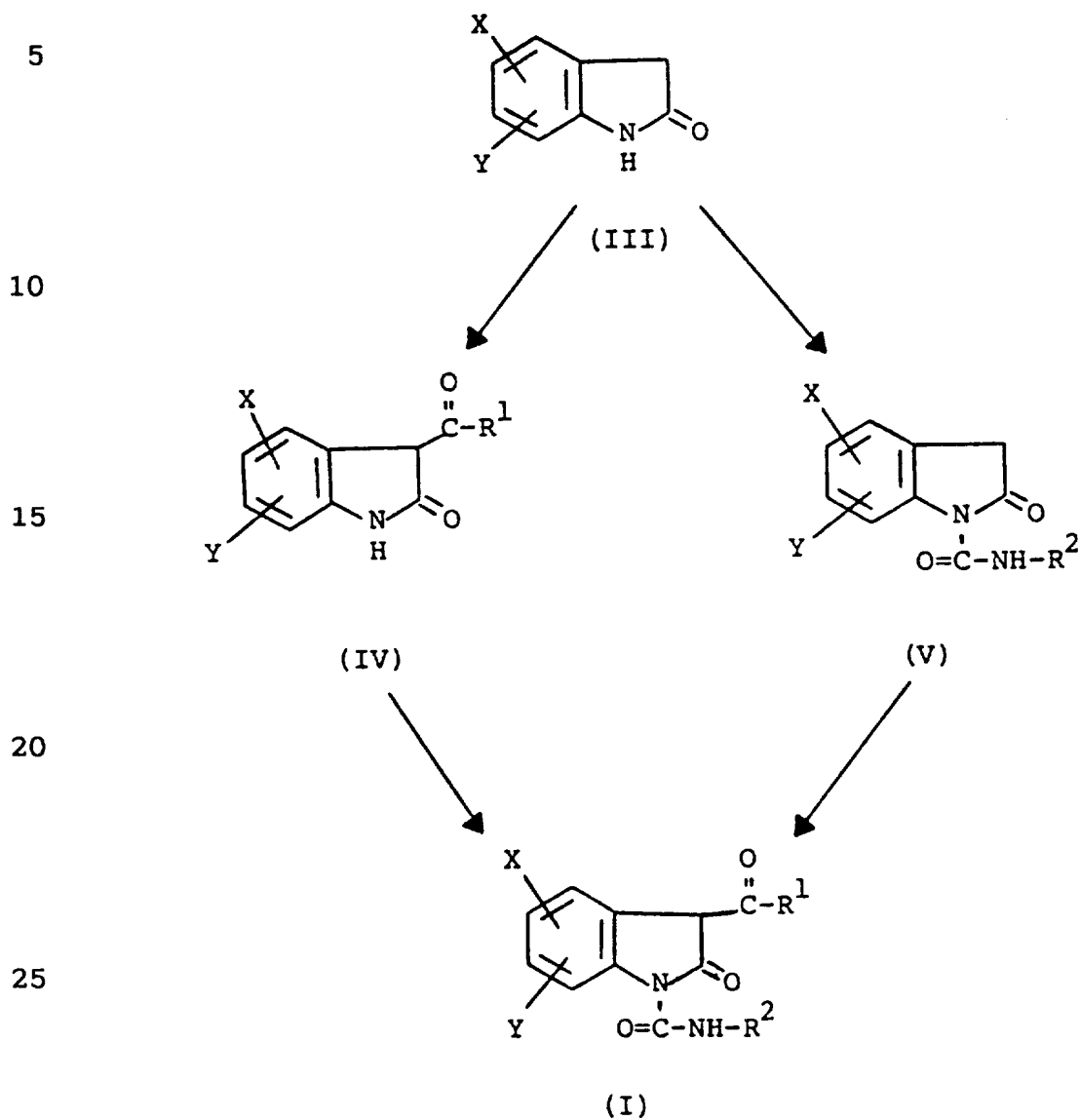
saatetaan reagoimaan kaavan $R^1-C(=O)-OH$ mukaisen karboksyylihapon aktivoituneen johdannaisen kanssa inertissä liuottimessa, ja että näin saatu yhdiste haluttaessa muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan sopivasta 2-oksindoliyhdisteestä, jonka kaava on



(III)

jossa X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä. Lopuksi liitetään 1-asemaan substituentti $-C(=O)-NH-R^2$ ja R^3 -asemaan substituentti $-C(=O)-R^1$. Nämä substituentit voidaan liittää kummassa tahansa järjestyksessä, ja siitä seuraa kaksi eri muunnosta menetelmään kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, kuten on esitetty kaaviossa.

Kaavio

-C(=O)-NH-R²-ryhmä voidaan liittää saattamalla
 kaavan IV mukainen yhdiste reagoimaan isosyanaatin kanssa,
 jonka kaava on R²-N=C=O. Yleisimmin reaktio suoritetaan
 saattamalla ekvimolaariset määrät reagensseja riittävästi
 kosketuksiin toistensa kanssa inertissä liuottimessa läm-

pötilassa, joka on 50-150°C, edullisesti 100-130°C. Tässä yhteydessä inertti liuotin on sellainen, joka liuottaa ainakin toisen reagensseista, ja joka ei vuorovaikuta epäedullisesti kummankaan reagenssin eikä tuotteen kanssa.

- 5 Tyypillisiä liuottimia, joita voidaan käyttää ovat alifaattiset hiilivedyt kuten oktaani, nonaani, dekaani ja dekaliini; aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni, klooribentseeni, tolueeni, ksyleenit ja tetraliini; klooratut hiilivedyt kuten 1,2-dikloorietaani; eetterit kuten tetra-
- 10 hydrofuraani, dioksaani, 1,2-dimetoksietaani ja di(2-metoksietyyli)eetteri; pooliset, aproottiset liuottimet kuten N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, N-metyyli-pyrrolidoni ja dimetyylisulfoksidi. Reaktioaika vaihtelee reaktiolämpötilan mukaan, mutta reaktiolämpötilan ollessa
- 15 100-130°C käytetään yleensä muutaman tunnin esim. 5-10 tunnin reaktioaikoja.

- Kun reaktiossa käytetään suhteellisen poolitonta liuotinta saatettaessa kaavan IV mukainen yhdiste reagoimaan isosyanaatin kanssa, jonka kaava on $R^2-N=C=O$, tuote
- 20 erottuu tavallisesti liuoksesta reaktion lopussa, kun reaktioseos jäähdytetään huoneen lämpötilaan. Näissä olosuhteissa tuote otetaan tavallisesti talteen suodattamalla. Jos kuitenkin käytetään suhteellisen poolisia liuottimia, tuote ei erotu liuoksesta reaktion lopussa,
- 25 jolloin tuote voidaan ottaa talteen haihduttamalla liuotin. Vaihtoehtoisesti, jos on kysymyksessä veteen sekoittuvat liuottimet, reaktioväliaineen laimentaminen vedellä saa aikaan tuotteen saostumisen, ja se voidaan jälleen ottaa talteen suodattamalla. Reaktiotuote voidaan
- 30 puhdistaa tavanomaisilla menetelmillä, esim. uudelleenki-
teyttämällä.

- Kaavan IV mukaisen yhdisteen ja isosyanaatin, jolla on kaava $R^2-N=C=O$, välistä reaktiota voidaan nopeuttaa lisäämällä emästä kuten tertiääristä amiinia, esimerkiksi
- 35 trimetyyliamiinia, trietyyliamiinia, tributyyliamiinia,

N-metyylipiperidiiniä, N-metyylimorfoliinia tai N,N-dimetyylianiiliinia. Yleensä emästä lisätään noin yhdestä neljään ekvivalenttia, minkä ansiosta voidaan käyttää reaktiolämpötilaa, joka on 20-50°C. Reaktion loputtua reaktioväliaine täytyy neutraloida (tai tehdä happamaksi), minkä jälkeen tuote eristetään kuten aikaisemmin on kuvattu.

-C(=O)-R¹-sivuketju voidaan liittää kaavan V mukaiseen yhdisteeseen antamalla sen reagoida yhden molaarisen ekvivalentin tai pienen ylimäärän kanssa aktivoitua karboksyylihappojohdannaista, jolla hapolla on kaava R¹-C(=O)OH, siten että mukana on yhdestä neljään ekvivalenttia emäksistä ainetta. Inertti liuotin on sellainen, joka liuottaa ainakin toisen reagensseista, ja joka ei vuorovaikuta haitallisesti kummankaan reagenssin tai tuotteen kanssa. Käytännössä yleensä käytetään poolista apuroottista liuotinta kuten N,N-dimetyyliformamidia, N,N-dimetyyliasetamidia, N-metyylipyrrolidonia tai dimetyylisulfoksidia. Kaavan R¹-C(=O)OH mukaisen hapon aktivoimisessa käytetään tavanomaisia menetelmiä. Voidaan käyttää esimerkiksi kaikkia seuraavia yhdisteitä: happohalideja kuten happoklorideja, symmetrisiä happoanhydridejä, R¹-C(=O)-OC(=O)-R¹, seka-anhydrideja, jotka on valmistettu estyneestä alhaisen molekyylipainon omaavasta karboksyylihaposta, jolloin anhydridillä on kaava R¹-C(=O)-O-C(=O)-R⁵, jossa R⁵ on paljon tilaa vievä alempi alkyyli-ryhmä kuten t-butyyl, ja karboksyylihappo-hiilihapposeka-anhydridejä, R¹-C(=O)-O-C(=O)-OR⁶, jossa R⁶ on alempi alkyyli-ryhmä. Lisäksi voidaan käyttää N-hydroksimidiestereitä (kuten N-hydroksisukkinimidi ja N-hydroksiftaali-imidiestereitä), 4-nitrofenyyliestereitä, tioestereitä (kuten tiolin fenyyliestereitä) ja 2,4,5-trikloorifenyyliestereitä tai muita sellaisia.

Kaavan V mukaisen yhdisteen ja kaavan R¹-C(=O)OH mukaisen hapon aktivoituneen johdannaisen välisessä reaktios-

sa voidaan käyttää suurta valikoimaa emäksisiä aineita. Kuitenkin edullisimpina emäksisistä aineista pidetään tertiäärisiä amiineja kuten trimetyyliamiinia, trietyyliamiinia, tributyyliamiinia, N-metyylimorfoliinia, N-metyyli-piperidiiniä ja 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiiniä.

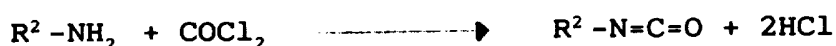
Kaavan V mukaisen yhdisteen ja kaavan $R^1-C(=O)OH$ mukaisen hapon aktivoidun johdannaisen välinen reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on välillä -10 ja $25^{\circ}C$. Reaktioajat 30 minuutista muutamaan tuntiin ovat yleisiä.

10 Reaktion loputtua reaktioväliainetta yleensä laimennetaan vedellä ja se tehdään happamaksi, minkä jälkeen tuote voidaan ottaa talteen suodattamalla. Se voidaan puhdistaa tavanomaisilla menetelmillä kuten uudelleenkiteytyksellä.

Kaavan $R^2-N=C=O$ mukaiset isosyanaatit voidaan val-

15 mistaa tavanomaisilla menetelmillä. Katso enemmän kirjasta Sandler ja Karo, "Organic Functional Group Preparations" Part I, 2nd Ed., Academic Press, Inc., New York, NY, 1983, kappale 12, s 364-369. Erityisen hyödyllinen menetelmä käsittää sopivan, kaavan R^2-NH_2 mukaisen amiinin

20 reaktion karbonyylikloridin kanssa:



Alalla tunnetaan aikaisemmin monia kaavan $R^2-N=C=O$ mukaisia isosyanaatteja. 2-oksindoliiyhdisteet, joilla on kaava III, valmistetaan tunnetuilla menetelmillä tai tunnettujen menetelmien kanssa analogisilla menetelmillä. Katso "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", 2nd Ed., S. Coffrey Editor, volyymi IV osa A, Elsevier Scientific

25 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); Amerikan Yhdysvaltojen patenttijulkaisut, joiden numerot

30

ovat 3 882 236, 4 006 161 ja 4 160 032; Walker, Journal of the American Chemical Society, 77, 3844 (1955); Pro-
tiva et al., Collection of Czechoslovakian Chemical Com-
munications, 44, 2108 (1979); McEvoy et al., Journal of
5 Organic Chemistry, 38, 3350 (1973); Simet, Journal of
Organic Chemistry, 28 3580 (1963); Wieland et al., Che-
mische Berichte, 96, 253 (1963) ja niissä käytetyt refe-
renssit.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat happamia, ja ne
10 muodostavat suoloja emästen kanssa. Kaikki tällaiset
emäksen kanssa muodostuvat suolat kuuluvat tämän keksin-
nön piiriin, ja ne voidaan valmistaa tavanomaisilla mene-
telmillä. Esimerkiksi ne voidaan valmistaa yksinkertai-
sesti saattamalla happamat ja emäksiset komponentit kos-
15 ketuksiin keskenään, yleensä stoikiometrisessä suhteessa,
joko vesiväliaineessa, vedettömässä väliaineessa tai väli-
aineessa, jossa on osana vettä, niin kuin on tarkoituksen-
mukaista. Suolat otetaan talteen joko suodattamalla, saos-
tamalla ensin ei-liuottimella ja sen jälkeen suodattamalla,
20 haihduttamalla liuotin, niin kuin on tarkoituksenmukaista,
tai kylmäkuivaamalla vesiliuoksen ollessa kyseessä. Tyy-
pillisiä kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja, joita
voidaan valmistaa, ovat suolat primaaristen, sekundaaris-
ten ja tertiääristen amiinien kanssa, alkalimetallisuolat
25 ja maa-alkalimetallisuolat. Erityisen arvokkaita ovat suo-
lat etanoliamiinin, dietanoliamiinin ja trietanoliamiinin
kanssa.

Emäksiset aineet, jotka soveltuvat käytettäväksi
suolan valmistamiseen, voivat olla joko orgaanisia tai
30 epäorgaanisia yhdisteitä, ja niihin kuuluvat orgaaniset
amiinit, alkalimetallihydroksidit, alkalimetallikarbonaa-
tit, alkalimetallibikarbonaatit, alkalimetallihydridit,
alkalimetallialkoksidit, maa-alkalimetallihydroksidit,
maa-alkalimetallikarbonaatit, maa-alkalimetallihydridit
35 ja maa-alkalimetallialkoksidit. Tällaisia emäksiä kuvaa-

vina esimerkkeinä voidaan mainita primaariset amiinit kuten n-propyyliamiini, n-butyliamiini, aniliini, sykloheksyyliamiini, bentsyyliamiini, p-toluidiini, etanoliamiini 1-amino-1-deoksi-D-sorbitoli; sekundaariset amiinit kuten dietyyliamiini, dietanoliamiini, N-metyyli-1-amino-1-deoksi-D-sorbitoli, N-metyylianiiliini, morfoliini, pyrroliidiini ja piperidiini; tertiääriset amiinit kuten trietyyliamiini, trietanoliamiini, N,N-dimetyylianiiliini, N-etyyli-piperidiini ja N-metyylimorfoliini; hydroksidit kuten natriumhydroksidi; alkoksidit kuten natriumetoksidi ja kaliummetoksidi; hydridit kuten kalsiumhydridi ja natriumhydridi; karbonaatit kuten kaliumkarbonaatti ja natriumkarbonaatti.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on kipua lievittävä vaikutus. Tämä vaikutus on osoitettu hiirikokeissa toteamalla vatsakipujen estyminen, jotka vatsakivut oli aiheutettu antamalla 2-fenyyli-1,4-bentsokinonia (PBQ). Käytetty menetelmä perustui Siegmund et al:n menetelmään Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729-731, (1957), sovitettuna suureen ainemäärään [katso lisäksi Milne ja Twomey, Agents and Actions, 10, 31-37, (1980)]. Näissä kokeissa käytetyt hiiret olivat Carworth-uroksia, albiino DF-1 kantaa, ja ne painoivat 18-20 g. Kaikkia hiiriä paastotettiin yön yli ennen lääkkeen antamista ja testausta.

Kaavan I mukaiset yhdisteet liuotettiin tai suspendoitiin väliaineeseen, joka sisälsi etanolia (6 %), emulfor 620 (polyoksietyleenin ja rasvahappoestereiden seos, 5 %) ja suolaliuosta (90 %). Tätä väliainetta käytettiin myös vertailunäytteenä. Käytetyt annokset kasvoivat logaritmisesti (eli ... 0,32, 1,0, 3,2, 10, 32 ... mg/kg). Antaminen tapahtui suun kautta, ja pitoisuuksien vaihdellessa voitiin annoksen tilavuus pitää vakiona, 10 ml ruumiin painokiloa kohti. Vaikuttavuuden ja tehokkuuden määrittämiseksi käytettiin edellä mainittua Milnen ja Twomeyn menetelmää. Yhdisteet annettiin hiirille suun kautta, ja 35 tuntia myöhemmin ne saivat PBQ:a, 2 mg/kg, vatsaonteloon.

Yksittäiset hiiret laitettiin välittömästi lämmitettyyn, valoisaan laatikkoon, ja alkaen viisi minuuttia PBQ:n antamisen jälkeen merkittiin muistiin vatsakouristusten lukumäärä seuraavan viiden minuutin aikana. Kivunlievitys-
5 kyky (% MPE) laskettiin vatsakouristusten vähenemisen perusteella suhteessa lukuihin, jotka oli saatu samana päivänä suoritetuista rinnakkaiskokeista vertailueläimillä. Vähintään neljä tällaista määritystä (N 5) antoi annostusvastetiedot MPE_{50} -arvon saamiseksi, joka on paras arvio siitä annoksesta, joka vähentää vatsakouristukset 50
10 prosenttiin vertailutasosta.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on myös tulehdusta lievittävä vaikutus. Tämä vaikutus on osoitettu rottakokeissa menetelmällä, joka perustuu standardiin karrageenin aiheuttamaan jalan turpoamiskokeeseen rotalla. [Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544, (1963)]
15

Nukuttamattomat aikuiset albiinorottaurokset, jotka painoivat 150-190 g, numeroitiin, punnittiin ja niiden oikean kintereen ulkosyrjälle laitettiin mustemerkki. Kaikki rottien merkityt käpälät upotettiin elohopeaan tarkalleen mustemerkkiin asti. Elohopea oli lasisylinterissä, joka oli liitetty Statham painemittariin. Mittarin ulostulo syötettiin säätöyksikön läpi mikrovolttimittarille. Lukemana saatiin upotetun käpälän syrjäyttämän elohopean
25 tilavuus. Lääkkeet annettiin mahaletkulla. Tunti lääkkeen antamisen jälkeen aiheutettiin turvotus ruiskuttamalla 0,05 ml 1-% karrageeniliuosta merkittyjen käpälien jalkapohjiin. Välittömästi sen jälkeen ruiskutetun jalan koko mitattiin. Jalan koon kasvu kolme tuntia karrageenin ruiskuttamisen jälkeen sisältää yksityisen tulehduksellisen
30 vasteen.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden kivunlievityskyky tekee ne hyödyllisiksi annettaessa kiireellisesti nisäkäille säätelemään kipua, esim. leikkauksen jälkeistä kipua tai loukkaantumisesta aiheutuneita kipuja. Lisäksi
35

kaavan I mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä annettaessa pitkäaikaisesti nisäkkäille lievittämään oireita kroonisissa sairauksissa kuten reumaattisen niveltulehduksen, ja kipuja, jotka liittyvät luu-niveltulehdukseen tai muihin lihaksiston ja luuston sairauksiin.

Kun kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa käytetään joko kipua tai tulehdusta lievittävänä aineena, se voidaan antaa nisäkkäälle joko yksin tai mieluummin yhdistettynä farmaseuttisesti hyväksyttäviin kantaja-aineisiin tai laimennusaineisiin farmaseuttisessa seoksessa tavanomaisen farmaseuttisen käytännön mukaisesti. Yhdiste voidaan antaa suun kautta tai parenteraalisesti. Parenteraalisella annostuksella tarkoitetaan suonensisäistä ja lihaksensisäistä annostelua, annostusta vatsaonteloon sekä nahanalaista ja paikallista annostusta.

Farmaseuttisessa seoksessa, joka sisältää kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, kantaja-aineen painon suhde vaikuttavan aineen painoon on tavallisesti välillä 1:4 - 4:1, ja mieluummin välillä 1:2 - 2:1. Kuitenkin missä tahansa erityisessä tapauksessa valittu suhde riippuu sellaisista tekijöistä kuin vaikuttavan aineen liukoisuus, kyseisestä annoksesta ja siitä, mitä kautta annostus tapahtuu.

Annettaessa suun kautta tämän keksinnön kaavan I mukaista yhdistettä se voidaan antaa esimerkiksi tabletteina, kapseleina, vesiliuoksena tai suspensiona. Annettaessa tabletteina suun kautta yleisesti käytettyjä kantaja-aineita ovat laktoosi ja maissitärkkelys, ja usein lisätään liukastusaineita kuten magnesiumstearaattia. Laktoosi ja kuivattu maissitärkkelys ovat hyödyllisiä laimennusaineita annettaessa kapselina suun kautta. Silloin kun tarvitaan vesisuspensioita, vaikuttava aine yhdistetään emulgoimis- ja suspendoimisaineiden kanssa. Haluttaessa voidaan lisätä tiettyjä makeutus- ja/tai makua antavia aineita, Käytettäessä lihaksensisäisesti, vatsaon-

teloon, nahanalaisesti ja suonensisäisesti valmistetaan yleensä vaikuttavaa ainetta sisältävät steriilit liuokset, jolloin liuosten pH:n tulisi olla sopivasti säädetty ja liuokset tulisi puskuroida. Käytettäessä suonensisäisesti tulisi liuenneiden aineiden kokonaispitoisuus säätää niin, että valmiste on isotoninen.

Kun kaavan I mukaista yhdistettä tai sen suolaa käytetään ihmispotilailla, päivittäisen annoksen määrittää tavallisesti lääkkeen määräävä lääkäri. Sen lisäksi annostus vaihtelee yksittäisen potilaan iän, painon ja reaktion mukaan, yhtä hyvin kuin myös potilaan oireiden vakavuuden ja yksityyseen annettavan yhdisteen tehokkuuden mukaan. Kuitenkin annettaessa äkillisesti lievittämään kipua tehokkaan kivunlievityksen aikaan saava annos on useimmissa tapauksissa 0,02-0,5 g tarpeen mukaan (esim. 4-20 tunnin välein). Annettaessa pitkäaikaisesti lievittämään (parantamaan) tulehdusta ja kipua tehokas annos on useimmissa tapauksissa 0,02-1,0 g päivässä, joko yhtenä annoksena tai jaettuna useampaan annokseen. Toisaalta joissakin tapauksissa voi olla tarpeen käyttää edellä mainittuja suurempia tai pienempiä annoksia.

Seuraavat esimerkit ja yhdisteet on tarkoitettu ainoastaan kuvaamaan lisää keksintöä.

Esimerkki 1

N-fenyyli-3-asetyyli-2-oksindoli-1-karboksiamidi
Sekoitettuun liemeen, jossa oli 526 mg (3,0 mmol) 3-asetyyli-2-oksindolia kuudessa millilitrassa tolueenia, lisättiin 393 mg (3,3 mmol) fenyyli-isosyanaattia, ja sen jälkeen seosta lämmitettiin palautusjäähdyttään 7 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, ja saostuma kerättiin talteen suodattamalla. Näin saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin noin 20 millilitrasta asetonitriiliä, jolloin saatiin 229 mg otsikon yhdistettä likaisen valkoisina neulamaisina kiteinä, sp 171-173°C.

Alkuaineanalyysi $C_{17}H_{14}N_2O_3$:lle

Laskettu: C 69,38, H 4,79, N 9,52 %

Löydetty: C 69,31, H 4,97, N 9,59 %

Esimerkki 2

N-t-butylyli-6-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksindoli-
l-karboksiamidi

5 Liuosta, jossa oli 667 mg (2,5 mmol) N-t-butylyli-
6-kloori-2-oksindoli-l-karboksiamidia ja 684 mg (5,6 mmol)
4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiiniä 8 millilitrassa
N,N-dimetyyliformamidia, jäähdytettiin jäähauteessa, ja
10 sitten lisättiin pisaroittain ja sekoittaen liuosta, jos-
sa oli 410 mg (2,8 mmol) 2-tenoyylikloridia 2 millilit-
rassa N,N-dimetyyliformamidia. Sekoitusta jatkettiin noin
30 minuuttia, ja sen jälkeen reaktioseos kaadettiin seok-
seen, jossa oli 60 ml vettä ja 2,5 ml 3N kloorivetyhappoa,
15 Näin saatu seos jäähdytettiin jäähauteessa, minkä jälkeen
kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja uudelleen-
kiteytettiin noin 30 millilitrasta etikkahappoa. Näin saa-
tiin 425 mg otsikon yhdistettä keltaisina kiteinä, sp
160,5-161,5°C, (tapahtui vähäistä hajoamista).

20 Alkuaineanalyysi $C_{18}H_{17}ClN_2O_2S$:lle
Laskettu: C 57,36, H 4,55, N 7,43 %
Löydetty: C 57,29, H 4,48, N 7,38 %

Esimerkki 3

N-(4-fluorifenyyli)-3-asetyyli-2-oksindoli-l-
25 karboksiamidi

Sekoitettuun liemeen, jossa oli 811 mg (3,0 mmol)
N-(4-fluorifenyyli)-2-oksindoli-l-karboksiamidia 4 milli-
litrassa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 806 mg (6,6
mmol) 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiiniä. Sekoitusta jat-
30 kettiin muutaman minuutin ajan, ja sitten liemi jäähdy-
tettiin jäähauteessa, ja lisättiin liuosta, jossa oli 337
mg (3,3 mmol) etikkahappoanhydridiä 2 millilitrassa N,N-
dimetyyliformamidia. Sekoitusta jatkettiin tunnin ajan,
ja sen jälkeen reaktioseos kaadettiin seokseen, jossa oli
35 60 ml jäävettä ja 2,2 ml 3N kloorivetyhappoa. Saostunut

kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla. Se uudelleenkiteytettiin asetonitriilistä, jolloin saatiin 600 mg otsikon yhdistettä tummina kiteinä, sp 181-182°C.

Alkuaineanalyysi $C_{17}H_{13}FN_2O_3$:lle

5 Laskettu: C 65,38, H 4,19, N 8,97 %

Löydetty: C 65,44, H 4,31, N 8,97 %

Esimerkki 4

N-(2,4-difluorifenyyli)-3-(2-furoyyli)-2-oksindolia-1-karboksiamidi

10 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 682 mg (3,0 mmol) 3-(2-furoyyli)-2-oksindolia 8 millilitrassa dimetyylisulfoxidia, lisättiin 668 mg (6,6 mmol) trietyyliamiinia ja sen jälkeen 512 mg (3,3 mmol) 2,4-difluorifenyyli-isosyanaattia. Sekoitusta jatkettiin tunnin ajan, ja sen jälkeen
15 reaktioseos kaadettiin 60 millilitraan vettä. Näin saatu seos tehtiin happamaksi 3N kloorivetyhapolla, minkä jälkeen sitä jäähdytettiin jäähauteessa. Kiinteä aine poistettiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin noin 35 millilitrasta etikkahappoa, jolloin saatiin 9,25 mg otsikon
20 yhdistettä keltaisina kiteinä, sp 191-192°C.

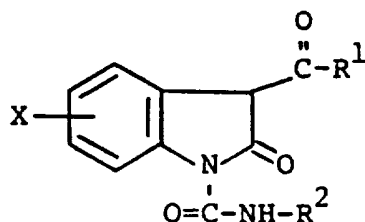
Alkuaineanalyysi $C_{20}H_{12}F_2N_2O_4$:lle

Laskettu: C 62,83, H 3,16, N 7,33 %

Löydetty: C 62,70, H 3,07, N 7,26 %

Esimerkki 5

25 Noudattaen oleellisilta osin esimerkin 1 menetelmää (menetelmä A), esimerkin 2 tai 3 menetelmää (menetelmä B) tai esimerkin 4 menetelmää (menetelmä C) valmistettiin seuraavat yhdisteet:



35

	X	R ¹	R ²	Valmistus- menetelmä (1)	Sulamis- piste °C (2)
5	H	2-furyyli	etyyli	B	201-201,5
	H	2-tienyyli	etyyli	B	128-129,5
	H	(2-tienyyli)- metyyli	etyyli	B	130-131
	H	metyyli	etyyli	B	157-158
10	5-Cl	2-furyyli	etyyli	B	134-135
	5-Cl	2-tienyyli	etyyli	B	154-155
	5-Cl	metyyli	etyyli	B	173-174
	5-Cl	(2-tienyyli) metyyli	etyyli	B	154-155
	5-Cl	2-tienyyli	isopropyyli	B	129-130
	5-Cl	(2-tienyyli)- metyyli	isopropyyli	B	155-156
15	5-Cl	metyyli	isopropyyli	B	186-187
	5-Cl	2-furyyli	n-butyli	B	100-101
	5-Cl	2-tienyyli	n-butyli	B	152-153
	5-Cl	2-furyyli	t-butyli	B	171-171,5
	H	2-furyyli	isopropyli	B	114-115
	H	2-tienyyli	isopropyli	B	177-178,5
20	5-Cl	metyyli	t-butyli	B	219-220
	H	2-furyyli	t-butyli	B	160-161
	H	2-tienyyli	t-butyli	B	178-179,5
	5-Cl	(2-tienyyli)- metyyli	t-butyli	B	141-142d (hajoa)
	H	2-tienyyli	t-butyli	B	163-164
	H	metyyli	t-butyli	B	163-164
30	5-Cl	(2-tienyyli)- metyyli	t-butyli	B	218-219 (haj.)
	H	metyyli	isopropyli	B	162,5-163,5
	H	2-furyyli	n-butyli	B	87-88
	5-Cl	2-tienyyli	n-butyli	B	123-124

Esimerkki 5 (jatkuu)					
X	R ¹	R ²	Valmistus- menetelmä (1)	Sp °C (2)	
5	5-Cl	metyyli	n-butyyl	B	167-169
	H	2-tienyyl	n-butyyl	B	137-138
	5-Cl	sykloheksyyl	t-butyyl	B	239-240 (haj)
	5-Cl	syklopentyyl	t-butyyl	B	229-230 (haj)
	5-Cl	syklobutyyl	t-butyyl	B	226-227 (haj)
10	5-CF ₃	2-tienyyl	t-butyyl	B	162-163
	5-CF ₃	2-furyyl	t-butyyl	B	171,5-172,5
	5-CF ₃	(2-tienyyl)- metyyli	t-butyyl	B	133-134
	6-Cl	2-furyyl	t-butyyl	B	168,5-169,5
	6-Cl	(2-tienyyl)- metyyli	t-butyyl	B	151-152
15	5-Cl	2-furyyl	sykloheksyyl	B	138-139
	5-Cl	metyyli	sykloheksyyl	B	226-227
	5-Cl	(2-tienyyl)- tienyyl	sykloheksyyl	B	153-154
	5-Cl	2-tienyyl	sykloheksyyl	B	158-159
	H	metyyli	3-(trifluorimetyyli)- fenyyl	A	186-188
25	H	metyyli	2,4-difluorifenyyl	A	161-162
	H	metyyli	4-fluorifenyyl	A	181-183
	H	bentsyyl	fenyyl	A	145-147
	H	(2-tienyyl)- metyyli	2,4-difluorifenyyl	A	165-167
	H	(2-tienyyl)- metyyli	fenyyl	A	165-167
30	H	isopropyyl	4-fluorifenyyl	B	176-177
	H	syklopropyyl	4-fluorifenyyl	B	202-203

Esimerkki 5 (jatkuu)					
X	R ¹	R ²	Valmistus- menetelmä (1)	Sp °C (2)	
5	H	2-tienyyli	fenyyli	C	152-153
	H	2-tienyyli	2,4-difluori- fenyyli	C	164-165
	H	2-furyyli	4-kloorifenyyli	C	200,5-201,5 (hajoaa)
10	H	2-furyyli	2-(trifluori- metyyli) fenyyli	C	202-203 (haj)
	H	trifluori- metyyli	4-kloorifenyyli	A	202-230
	H	trifluori- metyyli	2,4-difluori- fenyyli	A	133,5-134,5
15	H	2-tienyyli	2-(trifluori- metyyli) fenyyli	A	166,5-167,5 (hajoaa)
	H	2-furyyli	2,4-dikloori- fenyyli	C	235,5 (hajoaa)
	H	2-furyyli	3-metoksi- fenyyli	C	137-138
20	H	2-tienyyli	2,4-dikloori- fenyyli	C	221,5-222,5 (hajoaa)
	H	2-furyyli	4-metoksifenyyli	C	168-169,5
	H	2-tienyyli	4-metoksifenyyli	C	178,5-179,5
25	H	2-furyyli	2,4-dimetyyli- fenyyli	C	176-177
	H	2-tienyyli	2,4-dimetyyli- fenyyli	C	171-172
	H	2-furyyli	4-etyylifenyyli	C	154,5-155,5
30	H	2-tienyyli	4-etyylifenyyli	C	131-132
	H	metyyli	4-kloorifenyyli	A	225-227
	H	fenyyli	fenyyli	B	176-177
35	H	fenyyli	4-kloorifenyyli	B	215-217
	H	3-pyridyyli	fenyyli	B	193-195
	H	4-fluori- fenyyli	4-kloorifenyyli	B	212-213
35	H	3-pyridyyli	4-kloorifenyyli	B	220-221
	H	4-fluori- fenyyli	fenyyli	B	189-191

Esimerkki 5 (jatkuu)				
X	R ¹	R ²	Valmistus- menetelmä (1)	Sp °C (2)
5	H	fenyyli	2,4-difluori- fenyyli	B 204-206
	H	bentsyyli	2,4-difluori- fenyyli	A 151-152
	H	bentsyyli	4-kloorifenyyli	A 178-179
	H	2-tienyyli	4-fluorifenyyli	B 175-176,5
10	H	2-furyyli	4-fluorifenyyli	B 166,5-167,5 (hajoa)
	H	sykloheksyyli	4-fluorifenyyli	B 180-181
	H	2-furyyli	fenyyli	C 162-163
	H	3-pyridyyli	2,4-difluori- fenyyli	C 254 (hajoa)
15	H	trifluori- metyyli	4-fluorifenyyli	B 203-204
	H	trifluori- metyyli	fenyyli	A 139,5-140,5
	H	fenoksi- metyyli	fenyyli	A 158-159
	H	fenoksi- metyyli	4-kloorifenyyli	137,5-138,5
20	H	fenoksi- metyyli	2,4-difluori- fenyyli	A 137,5-138,5
	H	(2-tienyyli)- metyyli	4-kloorifenyyli	A 165-166
	H	(2-tienyyli)- metyyli	4-fluorifenyyli	A 161-163
	H	(2-tienyyli)- metyyli	3-tolyyli	A 147-149
25	H	(2-tienyyli)- metyyli	3-fluorifenyyli	A 152-154
	H	(2-tienyyli)- metyyli	3-trifluori- metyylifenyyli	A 139-140
	H	1-fenyyli- etyyli	2,4-difluori- fenyyli	C 152,5-154
	H	2-tienyyli	4-kloorifenyyli	C 196,5-197,5
30	H	1-fenyyli- etyyli	4-fluori- fenyyli	B 166,167
35				

Esimerkki 5 (jatkuu)					
X	R ¹	R ²	Valmistusmenetelmä ¹	Sp °C (2)	
	H	2-tienyyli	3-metoksifenyyli	C	148,5-149-5
5	H	2-furyyli	sykloheksyyli	B	104-105
	H	2-tienyyli	sykloheksyyli	B	116-117
	H	fenoksi- metyyli	sykloheksyyli	B	159-160
10	H	bentsyyli	sykloheksyyli	B	122-123
	H	4-kloori- bentsyyli	fenyyli	B	180-181
	H	4-kloori- bentsyyli	2,4-difluori- fenyyli	B	182-183
15	H	4-kloori- bentsyyli	4-kloorifenyyli	B	184-186
	H	4-kloori- bentsyyli	4-fluorifenyyli	B	165-166
	H	4-fluori- bentsyyli	fenyyli	B	179-181
20	H	4-fluori- bentsyyli	2,4-difluori- fenyyli	B	189-191
	H	4-fluori- bentsyyli	4-kloorifenyyli	B	205-207
25	H	4-fluori- bentsyyli	4-fluorifenyyli	B	198-199
	H	(3-tienyyli)- metyyli	fenyyli	B	133-134
	H	(3-tienyyli)- metyyli	2,4-difluori- fenyyli	B	162-163
30	H	(3-tienyyli)- metyyli	4-kloorifenyyli	B	182-184
	H	(3-tienyyli)- metyyli	4-fluorifenyyli	B	145-147
35	H	3-furyyli	fenyyli	B	145-146

Esimerkki 5 (jatkuu)

	X	R ¹	R ²	Valmistusmenetelmä ¹	Sp °C (2)
	H	3-furyyli	2,4-difluori-fenyyl	B	178-179
5	H	3-furyyli	4-kloorifenyyli	B	190-191
	H	3-furyyli	4-fluorifenyyli	B	189-190
	H	3-tienyyli	fenyyli	B	166-168
10	H	3-tienyyli	2,4-difluori-fenyyl	B	188-190
	H	3-tienyyli	4-kloorifenyyli	B	216-218
	H	3-tienyyli	4-fluorifenyyli	B	209,5-210,5
	H	4-kloori-fenyyl	4-fluorifenyyli	B	219-220
15	H	metyyli	bentsyyli	B	162-164
	H	2-tienyyli	bentsyyli	B	117-118
	H	2-furyyli	bentsyyli	B	124-126
20	H	4-pyridyyli	fenyyli	C	212,5-213,5(hajoaa)
	H	4-pyridyyli	2,4-difluori-fenyyl	C	229-230
	H	4-pyridyyli	4-kloorifenyyli	C	211-213 (hajoaa)
	H	2-pyridyyli	fenyyli	C	208-209
25	H	2-metyyli-2-furyyli	fenyyli	B	156-157
	H	2-metyyli-2-furyyli	2,4-difluori-fenyyl	B	189-191
30	H	2-pyridyyli	2,4-difluori-fenyyl	C	230-232 (hajoaa)
	H	2-pyridyyli	4-kloorifenyyli	C	207-208 (hajoaa)
	5-CF ₃	bisyklo 2.2.1 ¹ -heptan-2-yyli	t-butyyl	B	212,5 (hajoaa)
	5-Cl	bisyklo 2.2.1 ¹ -heptan-2-yyli	t-butyyl	B	235-236 (hajoaa)

Esimerkki 5 (jatkuu)

X	R ¹	R ²	Valmistusmenetelmä ¹	Sp °C (2)
5	6-Cl	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	t-butyyl	B 225 (hajoaa)
	5-F	2-furyyli	t-butyyl	B 184,5-185,5
	5-F	2-tienyyli	t-butyyl	B 183,5 (hajoaa)
	5-F	(2-tienyyli)- metyyli	t-butyyl	B 182,5-183,5
10	6-Cl	2-furyyli	isopropyli	B 165,5-166,5
	6-Cl	2-furyyli	sykloheksyyli	B 164-165
	5-Cl	2-furyyli	fenyli	B 191,5-192,5
	5-Cl	2-furyyli	2,4-difluori- fenyli	B 214-215
15	5-Cl	2-tienyyli	fenyli	B 194-195
	5-Cl	(2-tienyyli)- metyyli		B 167,5-169
	5-Cl	(2-tienyyli)- metyyli	2,4-difluori- fenyli	B 211,5-212,5
	6-Cl	2-tienyyli	isopropyli	B 118-119
20	6-Cl	2-tienyyli	sykloneksyyli	B 145-146
	5-Cl	(3-tienyyli)- metyyli	t-butyyl	B 222-224
	5-Cl	3-furyyli	t-butyyl	B 181-182 (hajoaa)
25	5-Cl	3-tienyyli	t-butyyl	B 209-211 (hajoaa)
	6-Cl	2-furyyli	etyyli	B 157,5-158,5
	6-Cl	2-tienyyli	etyyli	B 138-139
30	5-Cl	2-kloori- bentsyyli	fenyli	B 218-219 (hajoaa)
35				

X	R ¹	R ²	Valmistusmenetelmä ¹	Sp °C (2)
5	5-Cl	2-kloori-bentsyyli	2,4-difluorifenyyli	B 216 (hajoaa)
	5-Cl	2-tienyyli	2,4-difluorifenyyli	B 200,5-201,5
	5-Cl	4-kloori-bentsyyli	t-butyli	B 214-216 (haj)
10	5-F	2-furyyli	isopropyli	B 141-142
	5-F	2-tienyyli	isopropyli	B 185-187
	5-F	(2-tienyyli)-metyyli	isopropyli	B 143-144
15	5-F	3-furyyli	isopropyli	B 163-164
	5-F	3-tienyyli	isopropyli	B 179,180,5
	5-F	(3-tienyyli)-metyyli	isopropyli	B 156-157
20	6-CF ₃	2-tienyyli	fenyyli	B 187-189
	6-CF ₃	bentsyyli	fenyyli	B 169-170
	6-F	2-tienyyli	fenyyli	B 174-175
	6-F	2-tienyyli	4-metoksifenyyli	B 175-176
25	5-C ₆ H ₅ CO	bentsyyli	fenyyli	B 167-170
	5-CH ₃ CO	(2-tienyyli)-metyyli	fenyyli	B 194-196
	5-Cl	bentsyyli	4-metoksifenyyli	B 198-200
30	5-Cl	(2-tienyyli)-metyyli	4-metoksifenyyli	B 195-197
	5-F	2-tienyyli	fenyyli	B 164-166
	5-F	2-tienyyli	4-metoksifenyyli	B 177-179

Esimerkki 5 (jatkuu)

X	R ¹	R ²	Valmistusmenetelmä ¹	Sp °C (2)
5	5-NO ₂	fenoksi-metyyli	fenyyli	B 224-225
	5-C ₆ H ₅ CO	2-tienyyli	fenyyli	B 160-163
	5-C ₆ H ₅ CO	(2-tienyyli)-metyyli	fenyyli	B 171-173
10	5-CH ₃ CO	2-tienyyli	fenyyli	B 193-195
	5-CH ₃ CO	bentsyyli	fenyyli	B 195-198
	5-Cl	2-tienyyli	4-metoksifenyyli	B 185-187
	5-Cl	bentsyyli	fenyyli	B 156-158
15	5-F	bentsyyli	fenyyli	B 175-177
	5-Cl	4-kloori-fenyyli	fenyyli	B 239-240
	6-F	2-tetrahydrofuranyyli	4-metoksi-fenyyli	B 170-172

20

1) Tässä sarakkeessa kirjain "A" tarkoittaa, että yhdiste oli valmistettu oleellisilta osin esimerkin 1 mukaan; kirjain "B" tarkoittaa, että yhdiste oli valmistettu oleellisilta osin esimerkin 2 tai 3 mukaan; kirjain "C" tarkoittaa, että yhdiste oli valmistettu oleellisilta osin esimerkin 4 mukaan. Menetelmässä B käytettiin useissa tapauksissa hapon neutraloimiseen trietyyliamiinia 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiinin sijasta.

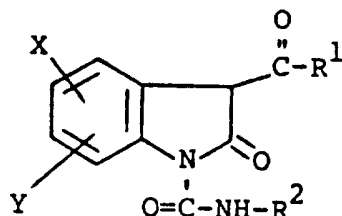
30

2) Termi "hajotaa" tarkoittaa, että yhdiste sulii samalla hajoten.

Esimerkki 5 (jatkuu)

Samalla tavalla, noudattaen oleellisilta osin esi-
merkin 2 menetelmää, valmistettiin seuraavat yhdisteet:

5



10

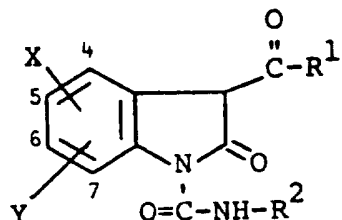
X	Y	R ¹	R ²	Sp °C
4-Cl	5-F	(2-tienyyli)- metyyli	fennyli	154
5-F	6-Cl	bentsyyli	fennyli	203-204
5-F	6-Cl	2-tienyyli	fennyli	212-214
5-F	6-Cl	bentsyyli	n-butyli	129-130
5-F	6-Cl	2-furyyli	n-butyli	122-123
5-F	6-Cl	bensyyli	4-metoksifennyli	194-196
5-F	6-Cl	2-tienyyli	4-metoksifennyli	210-212

20

Esimerkki 6

Alla olevassa taulukossa esitetyt yhdisteet voi-
daan valmistaa sopivan happokloridin ja tarpeellisen
N-substituoitu 2-oksindoli-1-karboksiamidin välisellä
reaktiolla käyttäen esimerkin 2 menetelmää.

30



	X ja Y *)	R ¹	R ²
	4-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -5	2-furyyli	fenyyli
	5-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -6	2-tienyyli	sykloheksyyli
5	6-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -7	2-furyyli	4-fluorifenyyli
	5-CH=CH-CH=CH-6	(2-tienyyli)- metyyli	t-butyli
	5-O-CH ₂ -CH ₂ -6	2-tienyyli	isopropyli
10	5-CH ₂ -CH ₂ -O-6	2-furyyli	fenyyli
	5-S-CH ₂ -CH ₂ -6	2-tienyyli	sykloheksyyli
	5-O-CH=CH-6	2-furyyli	t-butyli
	5-S-CH=CH-6	(2-tienyyli)- metyyli	sykloheksyyli
15	5-CH=CH-S-6	2-furyyli	fenyyli

*) Tässä sarakkeessa kaavan vasemmalla puolella oleva numero ilmoittaa sen kohdan 2-oksindolikeskuksessa, johon kaavan vasen pää on kiinnittynyt, ja oikealla puolella oleva numero ilmoittaa kaavan sen puoleisen pään kiinnityskohdan 2-oksindolikeskuksessa.

Esimerkki 7

N-t-butyli-6-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksindoli-
1-karboksiamidin etanoliamiinisuolet

25 Lietteeseen, jossa on 3,77 g N-t-butyli-6-kloori-
3-(2-tenoyyli)-2-oksindoli-1-karboksiamidia 60 millilit-
rassa metanolia, lisätään 610 mg etanoliamiinia. Saatu
seos lämmitetään kiehuvaaksi 5 minuutin ajaksi, minkä jäl-
keen sen annetaan jäähtyä. Kiinteä aine kerätään suodat-
30 tamalla, jolloin saadaan otsikon suolet.

Esimerkki 8

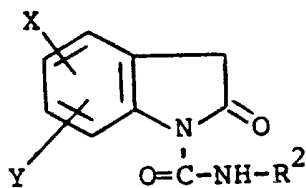
N-isopropyli-2-oksindoli-1-karboksiamidi

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 5,0 g (37,6 mmol)

2-oksindolia 50 millilitrassa tolueenia, lisättiin 8,0 g (94,0 mmol) isopropyyli-isosyanaattia, ja seosta lämmitettiin palautusjäähdyttään 6 tuntia. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä, minkä jälkeen sitä sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Liuotin poistettiin haihduttamalla alipaineessa, ja jäännös liuotettiin kuumaan sykloheksaaniin. Liuoksen annettiin jäähtyä, ja kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 7,0 g otiskon yhdistettä, sp 84-85,5°C, vaaleanpunaisina kiteinä.

Esimerkki 9

Antamalla sopivan 2-oksindolin reagoida tarvittavan isosyanaatin kanssa, jolla on kaava $R^2-N=C=O$, noudattaen oleellisilta osin esimerkin 8 menetelmää valmistettiin seuraavat yhdisteet:



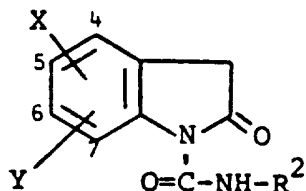
	X	Y	R ²	Reaktio- liuotin	Sulamispiste °C
25	6-Cl	H	t-butylyli	ksyleeni	124-125 ⁽¹⁾
	H	H	4-fluorife- nyyli	tolueeni	145-146 ⁽²⁾
	H	H	etyyli	bentseeni	98-99
	5-Cl	H	etyyli	ksyleeni	121-122
30	5-Cl	H	isopropyyli	ksyleeni	164-165
	5-Cl	H	t-butylyli	ksyleeni	67-68
	5-Cl	H	t-butylyli	ksyleeni	153-154
	H	H	t-butylyli	tolueeni	60-62
	H	H	n-butylyli	tolueeni	49-51
	5-CF ₃	H	t-butylyli	ksyleeni	116-117
35	5-Cl	H	syklohek- syyli	ksyleeni	139-140

- 1) Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla
- 2) Tuote saostui reaktion loputtua ja otettiin talteen suodattamalla

Esimerkki 10

5 Alla olevassa taulukossa esitetyt N-substituoitu-
2-oksindoli-1-karboksiamidit voidaan valmistaa vastaavan
2-oksindolihydristeen ja tarvittavan isosyanaatin välisel-
lä reaktiolla käyttäen esimerkin 8 menetelmää.

10



15

X ja Y ^{*)}	R^2
4-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -5	fenyyli
5-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -6	sykloheksyyli
20 6-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -7	4-fluorifenyyli
5-CH=CH-CH=CH-6	t-butyli
5-O-CH ₂ -CH ₂ -6	isopropyli
25 5-CH ₂ -CH ₂ -O-6	fenyyli
5-S-CH ₂ -CH ₂ -6	sykloheksyyli
5-O-CH=CH-6	t-butyli
5-S-CH=CH-6	sykloheksyyli
30 5-CH=CH-S-6	fenyyli

*) Tässä sarakkeessa kaavan vasemmalla puolella oleva
numero ilmoittaa sen kohdan 2-oksindolikeskuksessa, johon
kaavan vasen pää on kiinnittynyt, ja oikealla puolella ole-
va numero ilmoittaa kaavan sen puoleisen pään kiinnitys-
35 kohdan 2-oksindolikeskuksessa.

Yhdiste 1

3-(2-furoyyli)-2-oksindoli

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 5,5 g (0,24 mol) natriumia 150 millilitrassa etanolia, lisättiin 13,3 g
5 (0,10 mol) 2-oksindolia huoneen lämpötilassa. Saatu liete jäädytettiin jäähauteen lämpötilaan, minkä jälkeen lisättiin pisaroittain 15,7 g (0,12 mol) 2-furoyylikloridia 10-15 minuutin aikana. Jäähaude poistettiin, ja lisättiin vielä 100 ml etanolia, minkä jälkeen reaktio-
10 seosta lämmitettiin palautusjäädyttären 7 tuntia. Reaktioseoksen annettiin seistä yön yli, minkä jälkeen kiinteä aine suodatettiin pois. Tämä kiinteä aine lisättiin 400 millilitraan vettä, ja saatu seos tehtiin happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla. Seosta jäädytettiin jäällä,
15 ja kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla. Kiinteä jäännös uudelleenkiteytettiin 150 millilitrasta etikkahappoa, jolloin saatiin 8,3 g keltaisia kiteitä, sp 209-210°C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi $C_{13}H_9O_3N$:lle

20 Laskettu: C 68,72, H 3,99, N 6,17 %

Löydetty: C 68,25, H 4,05, N 6,20 %

Yhdiste 2

Antamalla 2-oksindolin ja sopivan happokloridin reagoida keskenään käyttäen samaa menetelmää kuin yhdisteelle 1 saatiin lisäksi seuraavat tuotteet:
25

3-(2-tenoyyli)-2-oksindoli, sp 189-190°C, saanto 17 %;

3-(2-(tienyyli)asetyyli)-2-oksindoli, sp 191-192,5°C, saanto 38 %;

3-(2-fenoksiasetyyli)-2-oksindoli, sp 135-136°C, saanto 42 %; ja
30

5-kloori-3-(2-(tienyyli)asetyyli)-2-oksindoli, sp 228-230°C, saanto 22 %.

Yhdiste 3

3-(3-furoyyli)-2-oksindoli

35 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2,8 g (0,12 mol) natriumia 200 millilitrassa etanolia, lisättiin 13,3 g

(0,10 mol) 2-oksindolia ja sen jälkeen 16,8 g etyyli-3-furoaattia. Seosta lämmitettiin palautusjäähdyttään 47 tuntia, se jäähdytettiin, ja liuotin poistettiin haihdutamalla alipaineessa. Jäännös hierottiin hienoksi 200
5 millilitrassa eetteriä, ja kiinteä aine kerättiin suodattamalla ja heitettiin pois. Suodos haihdutettiin alipaineessa, ja saatu jäännös hierottiin hienoksi isopropyylialkoholissa ja otettiin talteen suodattamalla. Tämä
10 kiinteä aine suspendoitiin 250 millilitraan vettä, ja siten seos tehtiin happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla. Tätä seosta sekoitettiin, jolloin saatiin kiinteä aine, joka otettiin talteen suodattamalla. Tämä jälkimmäinen
15 kiinteä aine uudelleenkiteytettiin etikkahaposta ja sen jälkeen asetonitriilistä, jolloin saatiin 705 mg otsikon yhdistettä, sp 185-186°C.

Alkuaineanalyysi $C_{13}H_9O_3N$:lle

Laskettu: C 68,72, H 3,99, N 6,17 %

Löydetty: C 68,72, H 4,14, N 6,14 %

Yhdiste 4

20 Antamalla sopivan 2-oksindolin reagoida vaaditun karboksyylihapon etyyliesterin kanssa käyttäen oleellisilta osin samaa menetelmää kuin yhdisteelle 3 saatiin seuraavat yhdisteet:

5-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksindoli, sp 190,5-192°C,
25 saanto 36 %;

5-kloori-3-(2-furooyli)-2-oksindoli, sp 234-235°C,
saanto 54 %;

5-kloori-3-(2-fenyyliaesityyli)-2-oksindoli, sp 241-243°C,
saanto 61 %;

30 5-fluori-3-(2-furooyli)-2-oksindoli, sp 222-224°C,
saanto 51 %;

5-fluori-3-(2-tenoyyli)-2-oksindoli, sp 200-203°C,
saanto 26 %;

6-fluori-3-(2-furooyli)-2-oksindoli, sp 239-242°C,
35 saanto 26 %;

6-kloori-5-fluori-3-(2-tenoyyli)-2-oksindoli, sp 212-215°C, saanto 20 %.

Samalla tavalla, käyttäen vaadittua 2-oksindolia ja etyyliesteriä ja noudattaen oleellisilta osin samaa menetelmää kuin yhdisteelle 3, voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

5-trifluorimetyyli-3-(2-furoyyli)-2-oksindoli ja

6-trifluorimetyyli-3-(3-tenoyyli)-2-oksindoli.

Yhdiste 5

10 3-trifluoriasetyyli-2-oksindoli

Natriumia (3,0 g, 0,13 mol) liuotettiin 150 millilitraan etanolia, ja sen jälkeen lisättiin sekoittaen 13,3 g (0,10 mol) 2-oksindolia huoneen lämpötilassa. Saatua seosta jäähdytettiin jäähähteessä, ja lisättiin nopeasti 18,5 g (0,13 mol) etyyli-2,2,2-trifluoriasetaattia sekoittaen. Jäähdytys haude poistettiin, ja reaktioseosta lämmitettiin liuottimen refluksoitumislämpötilaan ja pidettiin siinä lämpötilassa tunnin ajan. Sitten reaktioseosta jäähdytettiin, ja irtoliuotin poistettiin haihduttamalla alipaineessa. Saatu jäännös lisättiin 300 millilitraan vettä, johon sen jälkeen lisättiin 100 ml väkevää kloorivetyhappoa. Saatua seosta jäähdytettiin jäähähteessä, minkä jälkeen kiinteä aine kerättiin suodattamalla. Tämä jälkimmäinen kiinteä aine liuotettiin etyyliasetattiin, ja etyyliasetattiliuosta pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella, minkä jälkeen se kuivatettiin käyttäen magnesiumsulfaattia. Kuivattua liuosta haihdutettiin alipaineessa, ja saatu jäännös uudelleen kiteytettiin tolueenista, jolloin saatiin 13,2 g otsikon yhdistettä keltaisina kiteinä, sp 183,5-184,5°C.

Alkuaineanalyysi $C_{10}H_6F_3NO_2$:lle

Laskettu: C 52,41, H 2,64, N 6,11 %

Löydetty: C 52,52, H 2,75, N 6,04 %

Yhdiste 6

35 5-kloori-2-oksindoli

Sekoitettuun lietteeseen, jossa oli 100 g (0,55 mol)

5-kloori-istiinia 930 millilitrassa etanolia, lisättiin 40 ml (0,826 mol) hydratsiinihydraattia, jolloin saatiin punainen liuos. Liuosta lämmitettiin palautusjäähdyttään 3,5 tuntia, minkä aikana ilmaantui saostuma. Reaktioseos-
5 sekoitettiin yön yli, minkä jälkeen saostuma otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 5-kloori-3-hydratsono-2-oksindolia keltaisena kiinteänä aineena, joka kuivattiin vakuumiuunissa. Kuivattu kiinteä aine painoi 105,4 g.

Sitten tämä kiinteä aine lisättiin pienissä eris-
10 sä, 10 minuutin kuluessa, liuokseen, jossa oli 125,1 g natriummetoksidia 900 millilitrassa absoluuttista etanolia. Saatua liuosta lämmitettiin palautusjäähdyttään 10 minuuttia, minkä jälkeen se väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin kumimainen kiinteä aine. Kumimainen kiin-
15 teä aine liuotettiin 400 millilitraan vettä, ja näin saadusta vesiliuoksesta poistettiin väri aktiivihiilen avulla, minkä jälkeen liuos kaadettiin seokseen, jossa oli 1 litra vettä ja 180 ml väkevää kloorivetyhappoa ja jäälastuja. Saostui ruskea kiinteä aine, joka kerättiin suodattamalla
20 ja pestiin huolellisesti vedellä. Kiinteä aine kuivattiin, minkä jälkeen se pestiin dietyylieetterillä. Lopuksi se uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 48,9 g otsikon yhdistettä, sp 193-195°C (hajoaa).

Analogisella tavalla 5-metyyli-isatiini muutettiin
25 5-metyyli-2-oksindoliksi käsittelemällä hydratsiinihydraatilla ja sen jälkeen etanoliin liuotetulla natriumetoksidilla. Saadun tuotteen sp oli 173-174°C.

Yhdiste 7

4,5-dimetyyli-2-oksindoli ja 5,6-dimetyyli-2-oks-
30 indoli

3,4-dimetyylianiiliini muutettiin 3,4-dimetyyli-isonitrosoasetanilidiksi antamalla sen reagoida kloraalihydraatin ja hydroksyyliamiinin kanssa käyttäen menetelmää, joka on esitetty viitteessä "Organic Syntheses",
35 Collective volume I, sivu 327. 3,4-dimetyyli-isonitroso-

asetanilidi muutettiin sykliseksi rikkihapon avulla Bakerin et al:n menetelmän mukaan Journal of Organic Chemistry, 17, 149 (1952), jolloin saatiin 4,5-dimetyyli-isatiinia (sp 217-218°C).

5 4,5-dimetyyli-isatiini muutettiin 4,5-dimetyyli-2-oksindoliksi, sp 245,5-247,5°C, käsittelemällä hydratsiinihydraatilla ja sen jälkeen etanoliin liuotetulla natriumetoksidilla, käyttäen oleellisilta osin samaa menetelmää kuin yhdisteelle 6.

10 Samalla tavalla 5,6-dimetyyli-isatiini muutettiin 5,6-dimetyyli-2-oksindoliksi, sp 196,5-198°C, käsittelemällä hydratsiinihydraatilla ja sen jälkeen etanoliin liuotetulla natriumetoksidilla, käyttäen oleellisilta osin samaa menetelmää kuin yhdisteelle 6.

15 Yhdiste 8

A. 4-kloori-2-oksindoli ja 6-kloori-2-oksindoli-3-kloori-isonitrosoanilidi

 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 113,23 g (0,686 mol) kloraalihydraattia 2 litrassa vettä, lisättiin 419 g
20 (2,95 mol) natriumsulfaattia ja sen jälkeen liuosta, joka oli valmistettu 89,25 g (0,70 mol) 3-kloorianiliinista, 62 millilitrasta väkevää kloorivetyhappoa ja 500 millilitrasta vettä. Muodostui sakea saostuma. Sen jälkeen reaktioseokseen lisättiin sekoittaen liuosta, jossa oli 155 g
25 (2,23 mol) hydroksyyliamiinia 500 millilitrassa vettä. Sekoitusta jatkettiin, reaktioseosta lämmitettiin hitaasti, ja sen lämpötila pidettiin välillä 60-75°C noin 6 tuntia, jona aikana lisättiin edelleen 1 litra vettä, jotta sekoittaminen olisi mahdollista. Senjälkeen reaktioseos jäähdytettiin, ja saostuma otettiin talteen suodattamalla mär-
30 kä kiinteä aine kuivattiin, jolloin saatiin 136,1 g 3-kloori-isonitrosoasetanilidia.

B. 4-kloori-isatiini ja 6-kloori-isatiini

 775 millilitraan väkevää rikkihappoa, joka oli esi-
35 lämmitetty lämpötilaan 70°C, lisättiin sekoittaen 136 g

3-kloori-isonitrosoasetanilidia sellaisella nopeudella, että reaktioseoksen lämpötila pysyy välillä 75-85°C. Kun kaikki kiinteä aine oli lisätty, reaktioseosta lämmitettiin lämpötilassa 90°C edelleen 30 minuuttia. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin, ja kaadettiin hitaasti noin kahteen litraan jäätä sekoittaen. Jäätä lisättiin niin paljon kuin oli tarpeellista lämpötilan pitämiseksi huoneen lämpötilan alapuolella. Muodostui oranssinpunainen saostuma, joka otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin. Saatu kiinteä aine lietetettiin kahteen litraan vettä, minkä jälkeen se liuotettiin lisäämällä noin 700 ml 3N natriumhydroksidia. Liuos suodatettiin, minkä jälkeen sen pH säädettiin arvoon 8 väkevällä kloorivetyhapolla. Tässä vaiheessa lisättiin 120 ml seosta, jossa oli 80 osaa vettä ja 20 osaa väkevää kloorivetyhappoa. Kiinteä aine, joka saostui, otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 50 g epäpuhdasta 4-kloori-isatiinia. Suodos, josta 4-kloori-isatiini oli poistettu, tehtiin happamammaksi säätäen pH:n arvoon 0 väkevällä kloorivetyhapolla, jolloin muodostui lisää saostumaa. Se otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 43 g epäpuhdasta 6-kloori-isatiinia.

Epäpuhdas 4-kloori-isatiini uudelleenkiteytettiin etikkahaposta, jolloin saatiin 43,3 g ainetta, jonka sp oli 258-259°C.

Epäpuhdas 6-kloori-isatiini uudelleenkiteytettiin etikkahaposta, jolloin saatiin 36,2 g ainetta, jonka sp oli 261-262°C.

C. 4-kloori-2-oksindoli

Sekoitettuun lietteeseen, jossa oli 43,3 g 4-kloori-isatiinia 350 millilitrassa etanolia, lisättiin 17,3 ml hydratsiinihydraattia, minkä jälkeen reaktioseosta lämmitettiin palautusjäähdyttämällä 2 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, ja saostuma otettiin talteen suodattamalla,

jolloin saatiin 43,5 g 4-kloori-3-hydratsono-2-oksindolia, sp 235-236°C.

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 22 g natriumia 450 millilitrassa vedetöntä etanolia, lisättiin pienissä
5 erissä 43,5 g 4-kloori-3-hydratsono-2-oksindolia, ja saatua liuosta lämmitettiin palautusjäähdyttään 30 minuuttia. Senjälkeen jäähtynyt liuos väkevöitiin kumimaiseksi aineeksi, joka liuotettiin 400 millilitraan vettä, ja liuoksen väri poistettiin aktiivihiekin avulla. Saatua liuos
10 kaadettiin seokseen, jossa oli 1 litra vettä ja 45 ml väkevää kloorivetyhappoa. Muodostunut saostuma otettiin talteen suodattamalla, kuivatettiin ja uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 22,4 g 4-kloori-2-oksindolia, sp 216-218°C (hajoaa).

15 D. 6-kloori-2-oksindoli

Antamalla 36,2 g 6-kloori-isatiinia reagoida hydratsiinihydraatin kanssa ja sen jälkeen etanoliin liuotetun natriumetoksidin kanssa, noudattaen oleellisilta osin edellä kohdassa C esitettyä menetelmää, saatiin 14,2 g
20 6-kloori-2-oksindolia, sp 196-198°C.

Yhdiste 9

5,6-difluori-2-oksindoli

Antamalla 3,4-difluorianiliinin reagoida kloraalihydraatin ja hydroksyyliamiinin kanssa ja sen jälkeen tekemällä syksiseksi rikkihapon avulla, samalla tavalla kuin
25 yhdisteellä 8 osissa A ja B, saatiin 5,6-difluori-isatiinia, jonka annettiin reagoida hydratsiinihydraatin ja sen jälkeen etanoliin liuotetun natriumetoksidin kanssa samalla tavalla kuin valmistettaessa yhdistettä 6, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, sp 187-190°C.

Yhdiste 10

5-fluori-2-oksindoli

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 11,1 g (0,1 mol) 4-fluorianiliinia 200 millilitrassa dikloorimetaania, ja
35 jonka lämpötila oli -60 - (-65°C), lisättiin pisaroittain

liuosta, jossa oli 10,8 g (0,1 mol) t-butyylhypokloriittia 25 millilitrassa dikloorimetaania. Sekoitusta jatkettiin 10 minuuttia lämpötilassa $-65 - (-65^{\circ}\text{C})$, minkä jälkeen lisättiin pisaroittain liuosta, jossa oli 13,4 g (0,1 mol) etyyli-2-(metyylitio)asetaatia 25 millilitrassa dikloorimetaania. Sekoitusta jatkettiin lämpötilassa -60°C tunnin ajan, minkä jälkeen lisättiin pisaroittain, lämpötilassa $-60 - (-65^{\circ}\text{C})$, liuosta, jossa oli 11,1 g (0,11 mol) trietyyliamiinia 25 millilitrassa dikloorimetaania. Jäähdytyschaude poistettiin, ja kun reaktioseos oli lämmennyt huoneen lämpötilaan, lisättiin 100 ml vettä. Liuotinkerrokset erotettiin, ja orgaaninen kerros pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 350 millilitraan dietyylieetteriä, johon lisättiin 40 ml 2N kloorivetyhappoa. Tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Kerrosten annettiin erottua, ja eetterikerros pestiin vedellä ja sen jälkeen kylläisellä natriumkloridiliuoksella. Kuivattu (Na_2SO_4) eetterikerros haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 17 g oranssinruskeaa kiinteää ainetta, joka hierottiin hienoksi isopropyylieetterissä. Kiinteä aine uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 5,58 g 5-fluori-3-metyylitio-2-oksindolia, sp 151,5 - 152,5 $^{\circ}\text{C}$.

Alkuaineanalyysi $\text{C}_9\text{H}_8\text{ONFS}$:lle
Laskettu: C 54,80, H 4,09, N 7,10 %
Löydetty: C 54,74, H 4,11, N 7,11 %

Erä edellä valmistettua 5-fluori-3-metyylitio-2-oksindolia (986 mg, 5,0 mmol) lisättiin seokseen, jossa oli 2 teelusikallista Raneyn nikkeliä 50 millilitrassa absoluuttista etanolia, minkä jälkeen seosta lämmitettiin palautusjäähdyttäen 2 tuntia. Katalysaattori poistettiin dekantoimalla ja pestiin absoluuttisella etanolilla. Yhdistetyt etanoliliuokset haihdutettiin alipaineessa, ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin. Dikloorimetaa-

niliuos kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 475 mg 5-fluori-2-oksindolia, sp 121-134°C.

Analogisella tavalla, kun annettiin 4-trifluorimetyylianiiliinin reagoida t-butyylhypokloriitin, etyyli-2-(metyylitio)asetatin ja trietyyliamiinin kanssa ja sen jälkeen saatu 3-tiometyyli-5-trifluorimetyyli-2-oksindoli pelkistettiin Raneyn nikkelin avulla, saatiin 5-trifluorimetyyli-2-oksindoli, sp 189,5-190,5°C.

10 Yhdiste 11

5-metoksi-2-oksindoli valmistettiin 4-metoksianiiliinistä samanlaisella menetelmällä kuin valmistettaessa yhdistettä 10, paitsi että kloorausvaihe alussa suoritettiin käyttäen t-butyylhypokloriitin sijasta liuosta, jossa oli kloorikaasua dikloorimetaanissa. Otsikon yhdisteen sp oli 150,5-151,5°C.

Yhdiste 12

6-kloori-5-fluori-2-oksindoli

130 millilitraan tolueenia lisättiin sekoittaen
20 24,0 g (0,165 mol) 3-kloori-4-fluorianiliinia ja 13,5 ml (0,166 mol) pyridiiniä. Saatu seos jäähdytettiin lämpötilaan 0°C, ja lisättiin 13,2 ml (0,166 mol) 2-klooriasetylikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tuntia, minkä jälkeen sitä uutettiin kahdesti
25 100 millilitralla 1N kloorivetyhappoa ja sen jälkeen 100 millilitralla kylläistä natriumkloridiliuosta. Saatu tolueeniliuos kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla, minkä jälkeen se väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin
30 32,6 g (saanto 88 %) N-(2-klooriasetyyli)-3-kloori-4-fluorianiliinia.

26,63 gramman erä N-(2-klooriasetyyli)-3-kloori-4-fluorianiliinia sekoitettiin huolellisesti 64 gramman kanssa vedetöntä alumiinikloridia, ja seosta lämmitettiin lämpötilassa 210-230°C 8,5 tuntia. Sitten reaktioseos
35 kaadettiin sekoittaen seokseen, jossa oli jätää ja 1N

kloorivetyhappoa. Sekoitusta jatkettiin 30 minuuttia, minkä jälkeen kiinteä aine kerättiin suodattamalla (22,0 g). Kiinteä aine liuotettiin etyyliasettaatti-heksaaniseokseen, 1:1, ja puhdistettiin kromatograafisesti silikageelin
5 (800 g) avulla. Pylvään eluoimisen jälkeen eri fraktiot haihdutettiin, jolloin saatiin 11,7 g N-(2-klooriasetyyli)-3-kloori-4-fluorianiliinia ja sen jälkeen 3,0 g 6-kloori-5-fluori-2-oksindolia. Jälkimmäinen aine uudelleenkitettiin tolueenista, jolloin saatiin 1,70 g (saanto 7 %)
10 otsikon yhdistettä, sp 196-206°C. NMR-spektroskopiolla suoritettu analyysi osoitti, että tuote sisälsi epäpuhtautena jonkin verran 4-kloori-5-fluori-2-oksindolia. Saatiin toinen sato, joka painoi 0,8 g.

Yhdiste 13

15 6-fluori-5-metyyli-2-oksindoli

Perinpohjaisesti sekoitettu seos, jossa oli 11,62 g (57,6 mmol) N-(2-klooriasetyyli)-3-fluori-4-metyylaniliinia ja 30,6 g (229,5 mmol) vedetöntä alumiinikloridia, lämmitettiin lämpötilaan 210-220°C. Neljän tunnin kuluttua reaktioseos jäädytettiin, minkä jälkeen se lisättiin
20 100 millilitraan 1N kloorivetyhappoa ja 50 millilitraan jäätä. Muodostui ruskea kiinteä aine, joka kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin vesipitoisesta etanolistä. Saatiin kolme erää, jotka painoivat 4,49 g, 2,28 g
25 ja 1,0 g vastaavasti. Erä, joka painoi 1,0 g uudelleenkiteytettiin edelleen vedestä, jolloin saatiin 280 mg otsikon yhdistettä, sp 168,5-171°C.

Yhdiste 14

6-bromi-2-oksindoli

30 9,4 grammaan natriumhydridiä lisättiin 195 ml dimetyylisulfoksidia, minkä jälkeen lisättiin pisaroittain dimetyylimalonaattia. Lisäyksen lopussa seos lämmitettiin lämpötilaan 100°C ja pidettiin tässä lämpötilassa 40 minuuttia. Tässä vaiheessa lisättiin 25 g 1,4-dibromi-2-
35 nitrobentseeniä kaikki yhdellä kertaa. Reaktioseosta pi-

dettiin lämpötilassa 100°C neljä tuntia, minkä jälkeen lisättiin 1,0 litraa kylläistä ammoniumkloridiliuosta. Saatua seosta uutettiin etyyliasetaatilla ja uutteen pestiin ammoniumkloridiliuoksella, vedellä ja kylläisellä
5 natriumkloridiliuoksella. Kuivattu (MgSO_4) liuos haihdutettiin, ja jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatti-heksaaniseoksesta, jolloin saatiin 22,45 g dimetyyli-2-(4-bromi-2-nitrofenyyli)malonaattia.

Liuos, jossa oli 17,4 g dimetyyli-2-(4-bromi-2-nitrofenyyli)malonaattia ja 4,6 g litiumkloridia 150 millilitrassa dimetyylisulfoksidia, laitettiin öljyhauteeseen lämpötilaan 100°C . Kolmen tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, minkä jälkeen se kaadettiin seokseen, jossa oli 500 ml etyyliasetaattia ja
15 500 ml kylläistä natriumkloridiliuosta. Kerrokset erotettiin, ja vesikerrosta uutettiin edelleen etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivatettiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin sitten alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatograafisesti käyttäen adsorbenssina
20 silikageeliä ja eluenttina etyyliasetaatti-heksaaniseosta. Näin saatiin 9,4 g metyyli-2-(4-bromi-2-nitrofenyyli)asetaatia.

Liuokseen, jossa oli 7,4 g metyyli-2-(4-bromi-2-nitrofenyyli)asetaatia 75 millilitrassa etikkahappoa, lisättiin 6,1 g rautajauhetta. Reaktioseos laitettiin öljyhauteeseen lämpötilaan 100°C . Tunnin kuluttua liuotin poistettiin haihduttamalla alipaineessa, ja jäännös liuotettiin 250 millilitraan etyyliasetaattia. Liuos suodatettiin, pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella,
30 kuivatettiin natriumsulfaatilla, siitä poistettiin väri aktiivihiekin avulla, ja se haihdutettiin alipaineessa. Näin saatiin 5,3 g 6-bromi-2-oksindolia valkoisena, kierteisenä kiinteänä aineena, sp $213-214^{\circ}\text{C}$.

35 Samalla tavalla valmistettiin 5,6-dikloori-2-oxin-

dolia, sp 209-210°C, lähtemällä 1,4,5-trikloori-2-nitro-bentseenistä.

Yhdiste 15

6-fenyyli-2-oksindoli

- 5 3,46 grammaan (0,072 mol) natriumhydridiä lisättiin 50 ml dimetyylisulfoksidia, minkä jälkeen lisättiin pisaroittain liuosta, jossa oli 8,2 ml (0,072 mol) dimetyyli-malonaattia 10 millilitrassa dimetyylisulfoksidia, samalla sekoittaen. Kun lisäys oli lopetettu, sekoitusta jatkettiin tunnin ajan, minkä jälkeen lisättiin liuosta, jossa oli 10 g (0,036 mol) 4-bromi-3-nitrodifenyyliä 50 millilitrassa dimetyylisulfoksidia. Reaktioseos lämmitettiin lämpötilaan 100°C tunniksi, se jäähdytettiin ja kaadettiin seokseen, joka sisälsi 5 g ammoniumkloridia jäävedessä.
- 10 Näin saatua seosta uutettiin etyyliasetaatilla, ja uutteen pestiin natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Alipaineessa haihduttamisen jälkeen saatiin öljymäinen aine, joka puhdistettiin kromatograafisesti silikageelin avulla ja sen jälkeen uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 6 g dimetyyli-2-(3-nitro-4-
- 20 difenyyli)malonaattia, sp 82-83°C.

- Erä (5 g) yllä esitettyä nitroyhdistettä pelkistettiin vedyllä käyttäen platinakatalyysaattoria seoksessa, jossa oli 50 ml tetrahydrofuraania ja 10 ml metanolia, paineen ollessa noin 5 kg/cm², jolloin saatiin vastaava amiini. Jälkimmäistä yhdistettä palautusjäähdytettiin etanolissa 16 tuntia, minkä jälkeen tuote otettiin talteen haihduttamalla liuotin ja uudelleenkiteyttämällä metanolista, jolloin saatiin 1,1 g etyyli-6-fenyyli-2-oks-
- 30 indoli-1-karboksylaattia, sp 115-117°C.

- Yllä esitettyä etyyliesteriä (1,0 g) ja 100 millilitraa 6N kloorivetyhappoa lämmitettiin palautusjäähdyttämällä 3 tuntia ja annettiin sitten seistä huoneen lämpötilassa 3 vuorokautta. Kiinteä aine kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 700 mg 6-fenyyli-2-
- 35 oksindolia, sp 175-176°C.

Yhdiste 16

5-asetyyli-2-oksindoli

95 millilitraan rikkihiiltä lisättiin 27 g (0,202 mol) alumiinikloridia ja sen jälkeen pisaroittain liuosta, jossa oli 3 ml (0,042 mol) asetyylikloridia 5 millilitras-
sa rikkihiiltä, samalla sekoittaen. Sekoitusta jatkettiin 5 minuuttia, ja sitten lisättiin 4,4 g (0,033 mol) 2-oksindolia. Saatua seosta lämmitettiin palautusjäähdyttään 4 tuntia, ja se jäähdytettiin. Rikkihiili poistettiin de-
kantoimalla, ja jäännös hierottiin hienoksi vedessä ja otettiin talteen suodattamalla. Kuivaamisen jälkeen saatiin 3,2 g otsikon yhdistettä, sp 225-227°C.

Annettaessa 2-oksindolin reagoida bentsoyylikloridin tai 2-tenoyylikloridin kanssa alumiinikloridin läsnäollessa, noudattaen oleellisilta osin yllä esitettyä menetelmää, saatiin seuraavat yhdisteet:

5-bentsoyyli-2-oksindoli, sp 203-205°C (CH₃OH:sta) ja
5-(2-tenoyyli)-2-oksindoli, sp 211-213°C (CH₃CN:stä).

Yhdiste 17

5-bromi-2-oksindoli, 5-nitro-2-oksindoli ja 5-amino-2-oksindoli voidaan valmistaa kuten on kuvattu viitteessä Beckett et al., Tetrahedron, 24, 6093 (1968). 5-amino-2-oksindoli voidaan asyloida käyttäen tavanomaisia menetelmiä, jolloin saadaan 5-alkyyliamido-2-oksindolia ja
5-bentsamido-2-oksindolia.

5-n-butylyli-2-oksindoli voidaan valmistaa antamalla 5-n-butylyli-isatiinin reagoida hydratsiinihydraatin kanssa ja sen jälkeen etanoliin liuotetun natriummetoksidin kanssa, noudattaen samaa menetelmää kuin valmistettaessa yhdistettä 6. 5-n-butylyli-isatiini voidaan valmistaa 4-n-butylylianiliinista käsittelemällä kloraalihydraatilla ja hydroksyyliamiinilla ja sen jälkeen muuttamalla sykliseksi rikkihapon avulla, noudattaen samaa menetelmää kuin osissa A ja B valmistettaessa yhdisteitä 8.

5-etoksi-2-oksindoli voidaan valmistaa muuttamalla

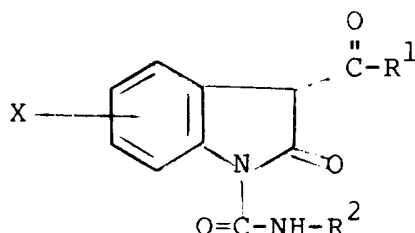
- 3-hydroksi-6-nitrotolueeni 3-etoksi-6-nitrotolueeniksi käyttäen tavanomaisia menetelmiä (kaliumkarbonaattia ja etyylijodidia asetonissa), minkä jälkeen 3-etoksi-6-nitrotolueeni muutetaan 5-etoksi-2-oksindoliksi käyttäen
- 5 Beckett:n et al:n kuvaamaa menetelmää ~~Tetrahedron~~, 24, 6093 (1968)7, jossa on esitetty 3-metoksi-6-nitrotolueenin muuttaminen 5-metoksi-2-oksindoliksi. 5-n-butoksi-2-oksindoli voidaan valmistaa samalla tavalla, paitsi että etyylijodidi korvataan n-butyyljodidilla.
- 10 5,6-dimetoksi-2-oksindoli voidaan valmistaa Walke-
rin menetelmällä, Journal of the American Chemical Society, 77, 3844 (1955).
- 7-kloori-2-oksindoli voidaan valmistaa menetelmällä, joka on kuvattu patenttijulkaisussa US-4 006 161. 5-n-bu-
- 15 tyylitio-2-oksindoli voidaan valmistaa samalla tavalla, paitsi että 3-metyylitioaniliini korvataan 4-butyylitioaniliinilla.
- 5,6-metyleenidioksi-2-oksindoli voidaan valmistaa McEvoy'n et al:n menetelmällä, Journal of Organic Chemistry,
- 20 38, 3350 (1973). 5,6-etyleenidioksi-2-oksindoli voidaan valmistaa analogisella tavalla.
- 6-fluori-2-oksindoli voidaan valmistaa Protivan et al:n menetelmän mukaan, Collection of Czechoslovakian Chemical Communications, 44, 2108, (1979) ja menetelmällä,
- 25 joka on kuvattu patenttijulkaisussa US-4 160 032.
- 6-trifluorimetyyli-2-oksindoli voidaan valmistaa Simet'n menetelmän mukaan, Journal of Organic Chemistry, 28, 3580 (1963).
- 6-metoksi-2-oksindoli voidaan valmistaa Wielandin et al:n mukaan, Chemische Berichte, 96, 253 (1963).
- 30 5-syklopropyyli-2-oksindoli ja 5-sykloheptyyli-2-oksindoli voidaan valmistaa antamalla 5-syklopropyyliisatiinin tai 5-sykloheptyyliisatiinin vastaavasti reagoida hydratsiinihydraatin ja sen jälkeen etanoliin liuot-
- 35 tetun natriummetoksidin kanssa, noudattaen samaa menetel-

mää kuin valmistettaessa yhdistettä 6. 5-syklopropyyliisatiini voidaan valmistaa 4-syklopropyylianiliinista ja 4-sykloheptyylianiliinista, vastaavasti, käsittelemällä kloraalihydraatilla ja hydroksyyliamiinilla ja senjälkeen muuttamalla sykliseksi rikkihapon avulla, saman menetelmän mukaan kuin osissa A ja B yhdisteillä 8.

Terapeuttiset ominaisuudet

Uusien N-substituoitujen 3-asyyli-2-oksindoli-1-karboksiamidijohdannaisten tulehduksenvastainen aktiiv-
teetti tutkittiin rotilla käyttämällä karrageenilla aiheutettua jalan ödeemikoetta, joka on kuvattu julkaisussa Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Vol 111, p. 544 (1962). Tutkittavat yhdisteet annettiin oraalisesti letkuruokintana ja tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa ödeeman estona verrattuna kontrollikokeeseen (eläimille annettiin ainoastaan kanta- ja-ainetta ilman mitään aktiivista yhdistettä).

20



25

<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>Annos</u> (mg/kg)	<u>% Esto</u>
H	metyyli	fenyyli	33	40
H	metyyli	fenyyli	10	20
H	metyyli	4-kloorifenyyli	33	4
H	metyyli	3-(trifluorimetyyli)fenyyli	33	24
H	metyyli	2,4-difluorifenyyli	33	19
H	metyyli	4-fluorifenyyli	33	20
H	fenyyli	fenyyli	33	8

30

	X	R ¹	R ²	Annos (mg/kg)	% Esto
	H	fenyyli	4-kloorifenyyli	33	6
	H	3-pyridyyli	fenyyli	33	39
5	H	3-pyridyyli	4-kloorifenyyli	33	10
	H	fenyyli	2,4-difluorifenyyli	33	22
	H	bentsyyli	fenyyli	33	17
	H	bentsyyli	2,4-difluorifenyyli	33	23
	H	bentsyyli	4-kloorifenyyli	33	14
10	H	2-tienyyli	4-fluorifenyyli	33	17
	H	2-furyyli	4-fluorifenyyli	33	34
	H	2-furyyli	4-fluorifenyyli	10	7
	H	syklohek- syyli	4-fluorifenyyli	33	13
15	H	2-tienyyli	2,4-difluorifenyyli	33	23
	H	2-tienyyli	fenyyli	33	40
	H	isopropyyli	4-fluorifenyyli	33	26
	H	syklo- propyyli	4-fluorifenyyli	33	26
20	H	2-furyyli	fenyyli	33	48
	H	2-furyyli	fenyyli	10	16
	H	2-furyyli	2,4-difluorifenyyli	33	53
	H	2-furyyli	2,4-difluorifenyyli	10	23
	H	2-tienyyli	fenyyli	33	36
25	H	2-tienyyli	2,4-difluorifenyyli	33	37
	H	2-tienyyli	2,4-difluorifenyyli	18	13
	H	2-tienyyli	2,4-difluorifenyyli	1,8	10
	H	trifluori- metyyli	4-fluorifenyyli	33	12
30	H	2-furyyli	4-kloorifenyyli	32	12
	H	2-furyyli	2-(trifluori- metyyli)fenyyli	32	30
	H	fenoksi- metyyli	fenyyli	32	20

	<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>Annos</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>% Esto</u>
	H	trifluori- metyyli	fenyyli	32	24
5	H	trifluori- metyyli	2,4-difluori- fenyyli	33	2
	H	fenoksi- metyyli	4-kloorifenyyli	32	35
10	H	fenoksi- metyyli	4-kloorifenyyli	10	6
	H	fenoksi- metyyli	2,4-difluori- fenyyli	32	25
	H	2-tienyyli	4-kloorifenyyli	32	26
	H	2-tienyyli	4-fluorifenyyli	32	8
15	H	2-tienyyli	3-tolyyli	32	7
	H	2-tienyyli	3-fluorifenyyli	32	9
	H	2-tienyyli	3-trifluori- metyylifenyyli	32	3
20	H	1-fenyyli- etyyli	2,4-difluori- fenyyli	32	17
	H	2-tienyyli	2-trifluori- metyylifenyyli	32	25
	H	1-fenyyli- etyyli	4-fluorifenyyli	32	25
25	H	2-furyyli	2,4-dikloori- fenyyli	32	10
	H	2-furyyli	3-anisyli	32	12
	H	2-tienyyli	2,4-dikloori- fenyyli	32	7
30	H	2-tienyyli	3-anisyli	32	8
	H	2-furyyli	sykloheksyyli	32	18
	H	2-tienyyli	sykloheksyyli	32	14
	H	fenoksi- metyyli	sykloheksyyli	32	23

	<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>Annos</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>% Esto</u>
	H	bentsyyli	sykloheksyyli	32	11
	H	2-furyyli	4-anisyyli	32	36
5	H	2-tienyyli	4-anisyyli	32	40
	H	2-furyyli	2,4-dimetyyli- fenyyli	32	34
	H	2-tienyyli	2,4-dimetyyli	32	28
	H	2-furyyli	4-etyylifenyyli	32	19
10	H	2-tienyyli	4-etyylifenyyli	32	26
	H	4-kloori- bentsyyli	fenyyli	32	15
	H	4-kloori- bentsyyli	2,4-difluori- fenyyli	32	10
15	H	4-kloori- bentsyyli	4-kloorifenyyli	32	16
	H	4-kloori- bentsyyli	4-fluorifenyyli	32	10
	H	4-fluori- bentsyyli	fenyyli	32	23
20	H	4-fluori- bentsyyli	fenyyli	32	21
	H	4-fluori- bentsyyli	4-kloorifenyyli	32	27
25	H	4-fluori- bentsyyli	4-fluori- fenyyli	32	11
	H	3-tienyyli	fenyyli	32	30
	H	3-tienyyli	2,4-difluori- fenyyli	32	14
30	H	3-tienyyli	4-kloorifenyyli	32	11
	H	3-tienyyli	4-fluorifenyyli	32	25
	H	3-furyyli	fenyyli	32	26
	H	3-furyyli	2,4-difluori- fenyyli	32	39
35	H	3-furyyli	4-kloorifenyyli	32	3

	<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	Annos (mg/kg)	<u>% Esto</u>
	H	3-furyyli	4-fluorifenyyli	32	29
	H	3-tienyyli	fenyyli	32	19
5	H	3-tienyyli	2,4-difluori- fenyyli	32	13
	H	3-tienyyli	4-kloorifenyyli	32	23
	H	3-tienyyli	4-fluorifenyyli	32	16
	H	4-kloori- fenyyli	4-fluorifenyyli	32	12
10	H	metyyli	bentsyyli	32	19
	H	2-furyyli	bentsyyli	32	20
	H	2-tienyyli	bentsyyli	32	26
	H	fenyyli	fenyyli	32	23
15	H	4-pyridyyli	4-kloorifenyyli	32	3
	H	5-metyyli- 2-furyyli	fenyyli	32	3
	H	5-metyyli- 2-furyyli	2,4-difluori- fenyyli	32	23
20	H	2-pyridyyli	4-kloorifenyyli	32	4
	H	2-furyyli	etyyli	32	30
	H	2-tienyyli	etyyli	32	22
	H	2-tienyyli	etyyli	32	15
	H	metyyli	etyyli	32	5
25	5-Cl	2-furyyli	etyyli	32	27
	5-Cl	2-tienyyli	etyyli	32	38
	5-Cl	metyyli	etyyli	32	3
	5-Cl	2-tienyyli	etyyli	32	16
	5-Cl	2-tienyyli	isopropyli	32	32
30	5-Cl	2-tienyyli	isopropyli	32	25
	5-Cl	metyyli	isopropyli	32	16
	5-Cl	2-furyyli	n-butyyli	32	42
	5-Cl	2-furyyli	n-butyyli	10	23
	5-Cl	2-furyyli	n-butyyli	3,2	16
35	5-Cl	2-tienyyli	n-butyyli	32	3

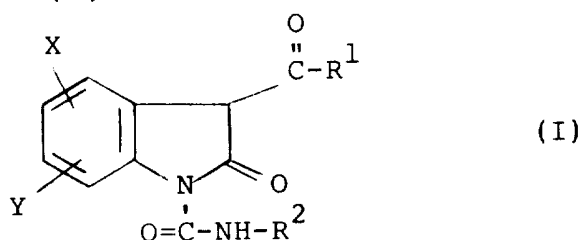
	<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	Annos (mg/kg)	<u>% Esto</u>
		5-Cl 2-furyyli	<u>tert.</u> -butyyli	32	54
		5-Cl 2-furyyli	<u>tert.</u> -butyyli	10	35
5		5-Cl 2-furyyli	<u>tert.</u> -butyyli	3,2	31
	H	2-furyyli	isopropyli	32	42
	H	2-furyyli	isopropyli	10	29
	H	2-furyyli	isopropyli	3,2	17
	H	2-tienyyli	isopropyli	32	46
10		H 2-tienyyli	isopropyli	10	38
	H	2-tienyyli	isopropyli	3,2	24
		5-Cl metyyli	<u>tert.</u> -butyyli	32	43
		5-Cl metyyli	<u>tert.</u> -butyyli	10	39
		5-Cl metyyli	<u>tert.</u> -butyyli	3,2	24
15		H 2-furyyli	<u>tert.</u> -butyyli	32	31
		5-Cl 2-tienyyli	<u>tert.</u> -butyyli	32	41
		5-Cl 2-tienyyli	<u>tert.</u> -butyyli	10	34
		5-Cl 2-tienyyli	<u>tert.</u> -butyyli	3,2	13
		5-Cl 2-furyyli	sykloheksyyli	32	18
20		5-Cl metyyli	sykloheksyyli	32	4
		5-Cl 2-tienyyli	sykloheksyyli	32	17
	H	2-tienyyli	<u>tert.</u> -butyyli	32	14
	H	2-tienyyli	<u>tert.</u> -butyyli	32	51
	H	2-tienyyli	<u>tert.</u> -butyyli	10	31
25		H 2-tienyyli	<u>tert.</u> -butyyli	3,2	18
	H	metyyli	<u>tert.</u> -butyyli	32	27
		5-Cl 2-tienyyli	<u>tert.</u> -butyyli	32	35
	H	metyyli	isopropyli	32	17
	H	2-furyyli	n-butyli	32	20
30		5-Cl 2-tienyyli	n-butyli	32	10
		5-Cl metyyli	n-butyli	32	10
		5-Cl 2-tienyyli	sykloheksyyli	32	40
		5-Cl 2-tienyyli	sykloheksyyli	10	25
		5-Cl 2-tienyyli	sykloheksyyli	3,2	17
35		H 2-tienyyli	n-butyli	32	33

<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R₂</u>	<u>Annos</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>% Esto</u>
	5-Cl	sykloheksyyli <u>tert.</u> -butyyli	32	8
	5-Cl	syklopentyyli <u>tert.</u> -butyyli	32	26
5	5-Cl	syklobutyyli <u>tert.</u> -butyyli	32	43
	5-Cl	syklobutyyli <u>tert.</u> -butyyli	10	20
	5-CF ₃	2-tienyyli <u>tert.</u> -butyyli	32	14
	5-CF ₂	2-furyyli <u>tert.</u> -butyyli	32	30
	5-CF ₃	2-tienyyli <u>tert.</u> -butyyli	32	5
10	5-CF ₃	bisyklo- [2.2.1]- heptaani-2- yyli <u>tert.</u> -butyyli	32	15
	6-Cl	2-tienyyli <u>tert.</u> -butyyli	32	63
15	6-Cl	2-tienyyli <u>tert.</u> -butyyli	10	29
	6-Cl	2-tienyyli <u>tert.</u> -butyyli	3,2	27
	6-Cl	2-furyyli <u>tert.</u> -butyyli	32	68
	6-Cl	2-furyyli <u>tert.</u> -butyyli	10	27
	6-Cl	2-furyyli <u>tert.</u> -butyyli	3,2	15
20	5-Cl	bisyklo- [2.2.1]- heptaani-2- yyli <u>tert.</u> -butyyli	32	3
	6-Cl	2-tienyyli <u>tert.</u> -butyyli	32	17
25	6-Cl	bisyklo- [2.2.1]- heptaani-2- yyli <u>tert.</u> -butyyli	32	7
	5-F	2-furyyli <u>tert.</u> -butyyli	32	67
30	5-F	2-furyyli <u>tert.</u> -butyyli	10	51
	5-F	2-furyyli <u>tert.</u> -butyyli	3,2	40
	5-F	2-tienyyli <u>tert.</u> -butyyli	32	51
	5-F	2-tienyyli <u>tert.</u> -butyyli	32	32
	6-Cl	2-furyyli isopropyli	32	66
35	6-Cl	2-furyyli sykloheksyyli	32	38

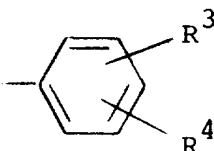
	<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	Annos (mg/kg)	<u>% Esto</u>
	5-Cl	2-furyyli	fenyyli	32	55
	5-Cl	2-furyyli	2,4-difluori- fenyyli	32	36
5	5-Cl	2-tienyyli	fenyyli	32	26
	5-Cl	2-tienyyli	fenyyli	32	56
	5-Cl	2-tienyyli	2,4-difluori- fenyyli	32	28
10	6-Cl	2-tienyyli	isopropyli	32	14
	6-Cl	2-tienyyli	sykloheksyyli	32	22
	6-Cl	3-tienyyli	<u>tert.</u> -butyyli	32	22
	6-Cl	3-furyyli	<u>tert.</u> -butyyli	32	54
	6-Cl	3-tienyyli	<u>tert.</u> -butyyli	32	32
15	6-Cl	2-furyyli	etyyli	32	36
	6-Cl	2-tienyyli	etyyli	32	29
	5-Cl	2-kloori- bentsyyli	fenyyli	32	4
20	5-Cl	2-tienyyli	2,4-difluori- fenyyli	32	11
	5-Cl	4-kloori- bentsyyli	<u>tert.</u> -butyyli	32	22
	5-F	2-furyyli	isopropyli	32	50
25	5-F	2-tienyyli	isopropyli	32	37
	5-F	2-tienyyli	isopropyli	32	38
	5-F	3-furyyli	isopropyli	32	45
	5-F	3-tienyyli	isopropyli	32	22
	5-F	3-tienyyli	isopropyli	32	40
30	6-CF ₃	bentsyyli	fenyyli	32	8
	6-F	2-tienyyli	fenyyli	32	19

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-
oksindoli-1-karboksiamidijohdannaisten valmistamiseksi,
5 joiden kaava on (I)

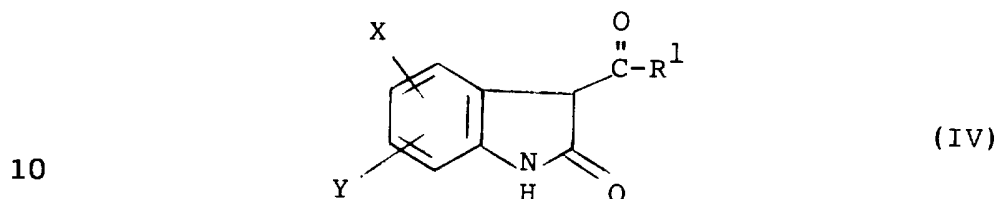


jossa X on vety, fluori, kloori, trifluorimetyyli, nitro,
2-4 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli tai bentsoyyli; Y on
vety, fluori tai kloori; R¹ on 1-6 hiiliatomia sisältävä
15 alkyyliryhmä, 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyliryhmä,
4-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkenyyliryhmä, fenyyliryh-
mä, substituoitu fenyyliryhmä, fenyylialkyyliryhmä, jonka
alkyyliosaa sisältää 1-3 hiiliatomia, (substituoitu fenyy-
li)alkyyliryhmä, jonka alkyyliosaa sisältää 1-3 hiiliato-
20 mia, fenoksialkyyliryhmä, jonka alkyyliosaa sisältää 1-3
hiiliatomia, (substituoitu fenoksi)alkyyliryhmä, jonka
alkyyliosaa sisältää 1-3 hiiliatomia, bisyklo[2.2.1]heptan-
2-yyliiryhmä tai $-(CH_2)_n-Q-R^0$; jolloin substituoitun fe-
nyyliryhmän, (substituoitu fenyyli)alkyyliryhmän ja
25 (substituoitu fenoksi)alkyyliryhmän substituentti on fluo-
ri, kloori, bromi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-4
hiiliatomia sisältävä alkoksi, tai trifluorimetyyli; n on
0, 1 tai 2; Q on kahdenarvoinen radikaali, joka on
johdettu furaanista, tai tiofeenistä; R⁰ on vety tai 1-3
30 hiiliatomia sisältävä alkyyli; ja R² on 1-6 hiiliatomia
sisältävä alkyyli, 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli,
bentsyyli, tai ryhmä, jonka kaava on



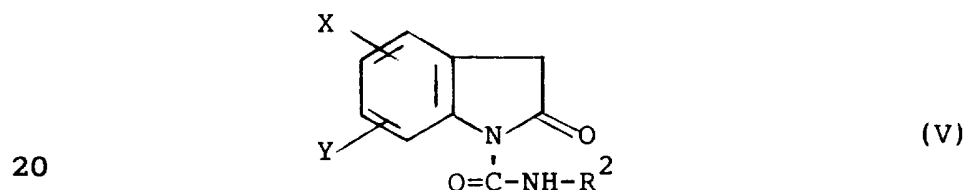
jossa R^3 ja R^4 tarkoittavat vetyä, fluoria, klooria, 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä, 1-4 hiiliatomia sisältävää alkoksia tai trifluorimetyyliä, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n -
 5 n e t t u siitä, että

A) yhdiste, jonka kaava on (IV)



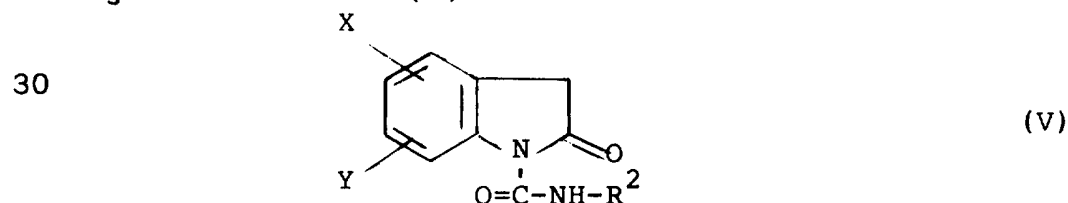
saatetaan reagoimaan isosyanaatin kanssa, jonka kaava on $R^2-N=C=O$, inertissä liuottimeissa, tai

15 B) yhdiste, jonka kaava (V)



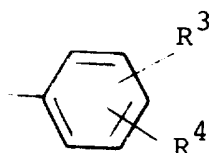
saatetaan reagoimaan kaavan $R^1-C(=O)-OH$ mukaisen karboksyylihapon aktivoituneen johdannaisen kanssa inertissä liuottimeissa, ja että näin saatu yhdiste haluttaessa muutetaan
 25 farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Yhdisteet, jotka ovat käyttökelpoisia välituotteina patenttivaatimuksen 1 mukaisessa menetelmässä ja joiden kaava on (V)



jossa X tarkoittaa vety-, 5-fluori-, 6-fluori-, 5-kloori-, tai 6-klooriatomia tai 5-trifluorimetyyli- tai 6-tri-
 35

fluorimetyyliryhmää ja Y on vety-, 5-fluori-, 6-fluori-,
5-kloori- tai 6-klooriatomi, sillä ehdolla, että X ja Y
eivät molemmat voi olla vetyatomeja; ja R² on 1-6 hiili-
atomia sisältävä alkyyl, 3-7 hiiliatomia sisältävä syklo-
5 alkyyl, bentsyyli tai ryhmä, jonka kaava on



10

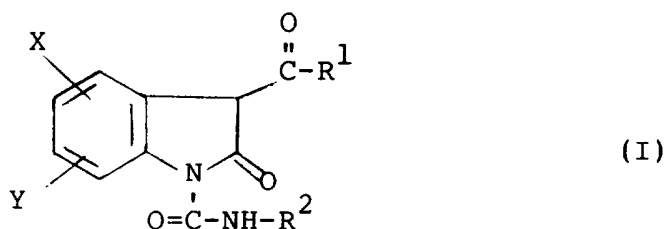
jossa R³ ja R⁴ tarkoittavat vetyä, fluoria, klooria, 1-4
hiiliatomia sisältävää alkyylä tai 1-4 hiiliatomia sisäl-
tävää alkoksia tai trifluorimetyyliä.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 2-oxindol-1-karboxiamidderivat med formeln (I)

5

10



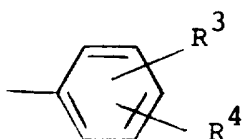
15

20

25

30

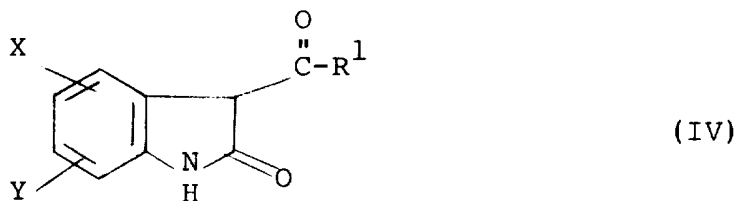
vari X är väte, fluor, klor, trifluormetyl, nitro, alkanoyl med 2-4 kolatomer eller bensoyl; Y är väte, fluor, eller klor; R¹ är en alkylgrupp med 1-6 kolatomer, en cykloalkylgrupp med 3-7 kolatomer, en cykloalkenylgrupp med 4-7 kolatomer, en fenylgrupp, en substituerad fenylgrupp, en fenylalkylgrupp med 1-3 kolatomer i alkylidenen, en (substituerad fenyl)alkylgrupp med 1-3 kolatomer i alkylidenen, en fenoxialkylgrupp med 1-3 kolatomer i alkylidenen, en (substituerad fenoxi)alkylgrupp med 1-3 kolatomer i alkylidenen, bicyklo[2.2.1]heptan-2-ylgrupp eller gruppen -(CH₂)_n-Q-R°; varvid substituenten i den substituerade fenylgruppen, (substituerad fenyl)alkylgruppen och (substituerad fenoxi)alkylgruppen är fluor, klor, brom, alkyl med 1-4 kolatomer, alkoxi med 1-4 kolatomer eller trifluormetyl; n är 0, 1 eller 2; Q är en tvåvärd radikal härledd från furan eller tiofen; R° är väte eller alkyl med 1-3 kolatomer; och R² är alkyl med 1-6 kolatomer, cykloalkyl med 3-7 kolatomer, bensyl eller en grupp med formeln



35

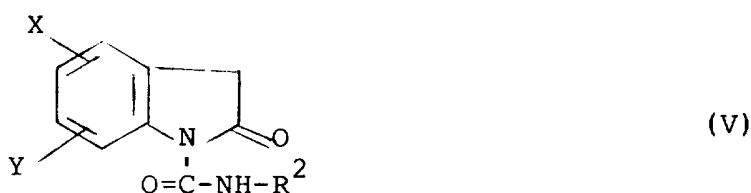
vari R^3 och R^4 betecknar väte, fluor, klor, alkyl med 1-4 kolatomer, alkoxy med 1-4 kolatomer eller trifluormetyl; samt deras farmaceutiskt godtagbara salter, k ä n n e - t e c k n a t d ä r a v , a t t

5 A) en förening med formeln (IV)



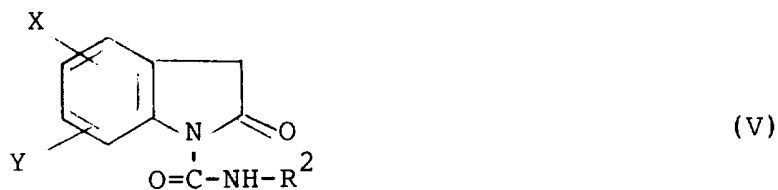
omsätts med ett isocyanat med formeln $R^2-N=C=O$ i ett inert lösningsmedel, eller

15 B) en förening med formeln (V)



20 omsätts med ett aktiverat derivat av en karboxylsyra med formeln $R^1-C(=O)-OH$ i ett inert lösningsmedel, och att om så önskas, den sålunda erhållna föreningen omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

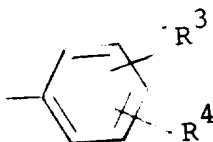
25 2. Föreningar, vilka är användbara såsom mellanprodukter vid förfarandet enligt patentkravet 1 och vilka har formeln (V)



30 vari X betecknar en väte-, 5-fluor-, 6-fluor-, 5-klor- eller 6-kloratom eller en 5-trifluormetyl- eller 6-tri-

35

- fluormetylgrupp och Y är en väte-, 5-fluor-, 6-fluor-, 5-klor- eller 6-kloratom, under förbehåll att X och Y inte båda kan vara väteatomer; och R² är alkyl med 1-6 kolatomer, cykloalkyl med 3-7 kolatomer, bensyl eller en grupp
- 5 med formeln



- 10 vari R³ och R⁴ betecknar väte, fluor, klor, alkyl med 1-4 kolatomer, alkoxy med 1-4 kolatomer eller trifluormetyl.