



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 244 133 A5

4(51) C 07 D 209/34

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

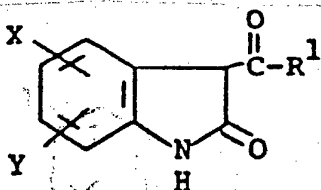
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 288 635 7	(22)	06.02.85	(44)	25.03.87
(31)	577903	(32)	07.02.84	(33)	US
	619861		12.06.84		

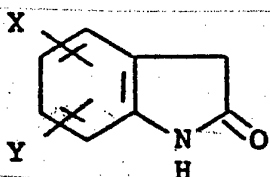
(71)	siehe (73)
(72)	Kadin, Saul B., US
(73)	Pfizer Inc., New York, N. Y. 10017, US

(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Oxindolen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Oxindolderivate, die als Zwischenprodukte zur Herstellung neuer analgetisch aktiver 2-Oxindol-l-carboxamid-Verbindungen brauchbar sind.

Patentansprüche:**1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel**

oder eines Basensalzes davon, worin X Wasserstoff, 5-Fluor oder 5-Chlor ist, Y Wasserstoff, 6-Fluor oder 6-Chlor ist und R¹ Benzyl, Furyl, Thienyl oder Thienylmethyl ist, vorausgesetzt, daß, wenn X und Y beide Wasserstoff sind, R¹ nicht Benzyl ist, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



- mit einem Derivat einer Säure der Formel R¹-C(=O)-OH umgesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, worin Y Wasserstoff ist.
 3. Verfahren nach Anspruch 2, worin X 5-Chlor ist.
 4. Verfahren nach Anspruch 3, worin R¹ 2-Thienyl ist.
 5. Verfahren nach Anspruch 1, worin X 5-Chlor, Y 6-Fluor und R¹ 2-Thienyl ist.
 6. Verfahren nach Anspruch 1, worin X 5-Fluor, Y 6-Chlor und R¹ 2-Thienyl ist.

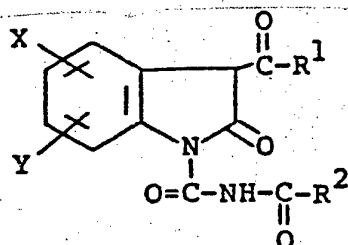
Anwendungsgebiet der Erfindung

Diese Anmeldung bezieht sich auf neue chemische Verbindungen, die als neue medizinische Mittel von Wert sind. Mehr im einzelnen sind die neuen chemischen Verbindungen Zwischenprodukte von 2-Oxindol-1-carboxamid, und sie sind weiter in der 3-Stellung und am Carboxamid-Stickstoff durch eine Acylgruppe substituiert. Diese neuen chemischen Verbindungen sind Zwischenprodukte von Inhibitoren der Enzyme Cyclooxygenase (CO) und Lipoxigenase (LO).

Die mit den erfindungsgemäßen Zwischenprodukte hergestellten Endprodukte besitzen analgetische Aktivität in Säugern, insbesondere beim Menschen, und sie sind daher brauchbar für akute Verabreichung zur Verbesserung oder Beseitigung von Schmerzen, wie den von Patienten, die sich von einer Operation oder Trauma erholen, erfahrenen Schmerzen. Neben ihrer Brauchbarkeit zur akuten Verabreichung zur Bekämpfung von Schmerzen sind die erfindungsgemäßen Endprodukte brauchbar zur chronischen Verabreichung an Säuger, insbesondere den Menschen, zur Linderung der Symptome chronischer Erkrankungen, wie der mit rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis verbundenen Entzündung und Schmerzen.

Ziel und Darlegung des Wesens der Erfindung

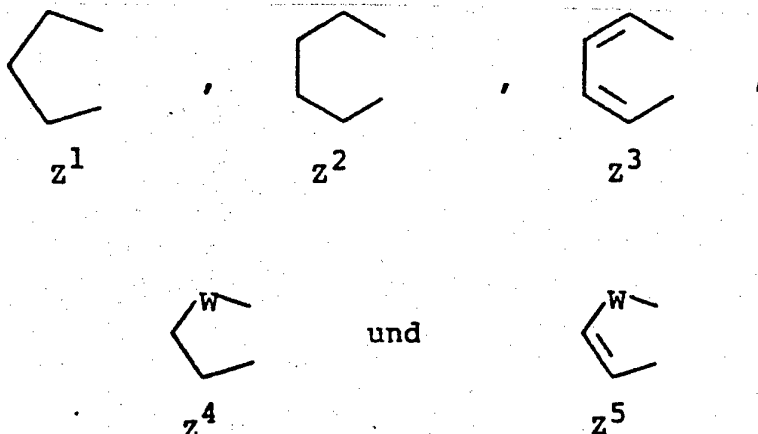
Diese Erfindung liefert Zwischenprodukte von neuen 2-Oxindol-Verbindungen der Formel



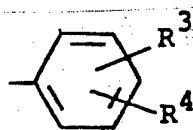
(II)

und deren pharmazeutisch annehmbare Basensalze, worin X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Trifluormethyl, Alkylsulfinyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Alkylsulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Nitro, Phenyl, Alkanoyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzoyl, Thenoyl, Alkanamido mit 2 bis 4 Kohlenstoffen, Benzamido und N,N-Dialkylsulfamoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen in jedem der Alkyle, und Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffen, Alkoxy mit 1 bis

4 Kohlenstoffen und Trifluormethyl, oder X und Y, wenn zusammen genommen, eine 4,5-, 5,6- oder 6,7-Methylenedioxygruppe oder eine 4,5-, 5,6- oder 6,7-Ethylenedioxygruppe sind, oder X und Y, wenn zusammen genommen und wenn an benachbarten Kohlenstoffatomen hängend, einen zweiwertigen Rest Z bilden, worin Z ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



worin W Sauerstoff oder Schwefel ist, R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffen, Phenyl, substituiertem Phenyl, Phenylalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen in dem Alkyl, (substituiertes Phenyl)alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen in dem Alkyl, Phenoxyalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen in dem Alkyl, (substituiertes Phenoxy)alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen in dem Alkyl, Naphthyl und $-(CH_2)_n-Q-R^0$, worin der Substituent am substituierten Phenyl, dem (substituierten Phenyl)alkyl und dem (substituierten Phenoxy)alkyl ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffen und Trifluormethyl, n Null, 1 oder 2 ist, Q ein zweiwertiger Rest ist, abgeleitet von einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Furan, Thiophen, Pyrrol, Thiazol, Isothiazol, Oxazol, Isoxazol, 1,2,3-Thiadiazol, 1,2,5-Thiadiazol, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Pyridin- Pyrimidin, Pyrazin, Benzo[b]furan und Benzo[b]thiophen, und R^0 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen ist, und R^2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffen, Phenoxyethyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl und



worin R^3 und R^4 jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffen und Trifluormethyl.

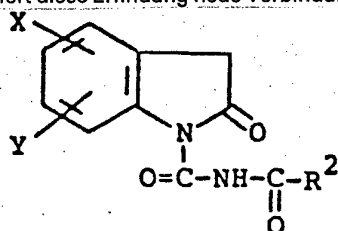
Die Verbindungen der Formel I sind als analgetische Mittel und als Mittel zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen aktiv, wie die Arthritiden. Daher bietet diese Erfindung auch ein Verfahren zum Hervorrufen einer analgetischen Reaktion in einem Säuger, insbesondere dem Menschen; ein Verfahren zur Behandlung einer entzündlichen Erkrankung in einem Säuger, insbesondere dem Menschen; und pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung der Formel I und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger aufweisen.

Eine erste bevorzugte Gruppe von Verbindungen gemäß der Erfindung besteht aus den Verbindungen der Formel I, worin X und Y jeweils Wasserstoff sind und R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 2-Furyl, 2-Thienyl und (2-Thienyl)-methyl. Unter dieser ersten bevorzugten Gruppe sind besonders bevorzugte Verbindungen solche, worin R^2 Phenyl ist.

Eine zweite bevorzugte Gruppe von Verbindungen gemäß der Erfindung besteht aus den Verbindungen der Formel I, worin X 5-Chlor ist, Y Wasserstoff ist und R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 2-Furyl, 2-Thienyl und (2-Thienyl)-methyl. Unter dieser zweiten bevorzugten Gruppe sind besonders bevorzugte Verbindungen solche, worin R^2 Cyclohexyl ist.

Besonders bevorzugte Einzelverbindungen gemäß der Erfindung sind N-Benzoyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-carboxamid (I: X ist Wasserstoff; Y ist Wasserstoff; R^1 ist 2-Furyl; R^2 ist Phenyl) und N-Cyclohexylcarbonyl-5-chlor-3-(2-thienyl)-2-oxindol-1-carboxamid (I: X ist 5-Chlor; Y ist Wasserstoff; R^1 ist 2-Thienyl; R^2 ist Cyclohexyl).

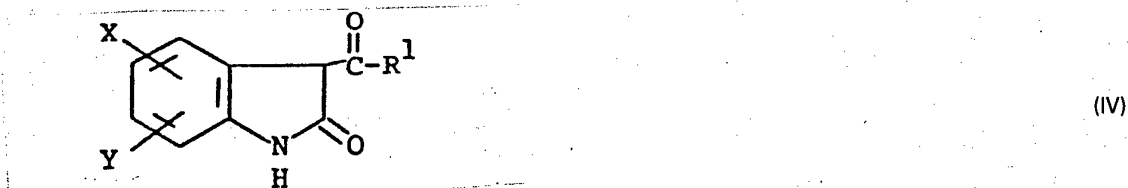
Weiter liefert diese Erfindung neue Verbindungen der Formel



(II)

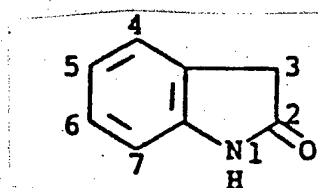
worin X, Y und R² wie zuvor definiert sind. Die Verbindungen der Formel II sind als Zwischenstufen für die Verbindungen der Formel I brauchbar.

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

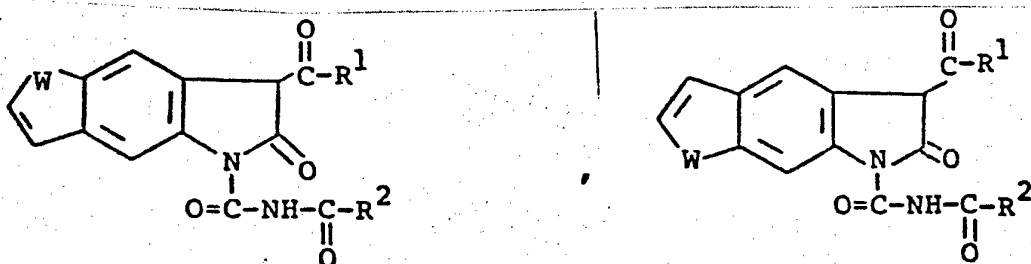


und deren Basensalze, worin X, Y und R¹ wie zuvor definiert sind. Eine bevorzugte Untergruppe von Verbindungen der Formel IV besteht aus solchen Verbindungen, in denen X Wasserstoff, 5-Fluor oder 5-Chlor ist; Y Wasserstoff, 6-Fluor oder 6-Chlor ist; und R¹ Benzyl, Furyl, Thienyl oder Thienylmethyl ist; vorausgesetzt, daß, wenn X und Y beide Wasserstoff sind, R¹ nicht Benzyl ist. Die Verbindungen der Formel IV in der letzteren bevorzugten Untergruppe sind neu und bilden als solche Teil dieser Erfindung.

Die analgetischen und entzündungshemmenden Verbindungen gemäß der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I, worin X, Y, R¹ und R² wie zuvor definiert sind. So sind die erfindungsgemäßen Verbindungen Derivate von 2-Oxindol, dem bicyclischen Amid der Formel



Im einzelnen haben die analgetischen und entzündungshemmenden Mittel gemäß der Erfindung einen N-Acylcarboxamido-Substituenten, $-C(=O)-NH-C(=O)-R^2$, in 1-Stellung und einen Acylsubstituenten, $-C(=O)-R^1$, in 3-Stellung des 2-Oxindols, und der Benzoring kann weiter durch X- und Y-Gruppen substituiert sein. X und Y können bestimmte einwertige Substituenten, wie zuvor definiert, sein, oder X und Y, wenn an benachbarten Kohlenstoffatomen am Benzoring, können eine Methylendioxygruppe, $-OCH_2O-$, oder eine Ethylendioxygruppe, $-OCH_2CH_2O-$, sein. Weiter können X und Y, wenn sie an benachbarten Kohlenstoffatomen des Benzorings des 2-Oxindols hängen, eine zweiwertige Einheit, Z, bilden, so daß, wenn Z mit den Kohlenstoffatomen, an denen es hängt, zusammen genommen wird, einen kondensierten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bildet. Bestimmte zweiwertige Gruppen für Z (d. h. Z¹-Z⁵) sind früher aufgeführt worden. So stellen, wenn Z Z¹ ist, X und Y, wenn mit den Kohlenstoffen, an denen sie hängen, zusammen genommen, einen kondensierten Cyclopentenring dar, und wenn Z Z⁵ ist, X und Y, wenn mit den Kohlenstoffen, an denen sie hängen, zusammen genommen, einen kondensierten Furan- oder Thiophenring dar. Ferner versteht sich, daß, wenn Z Z⁴ oder Z⁵ ist, die Gruppe Z in einer von zwei möglichen Wegen daran hängen kann. So umfaßt z. B., wenn X und Y am C-5 und C-6 sind und sie Z⁵ sind, die Formel I beide folgenden Formeln



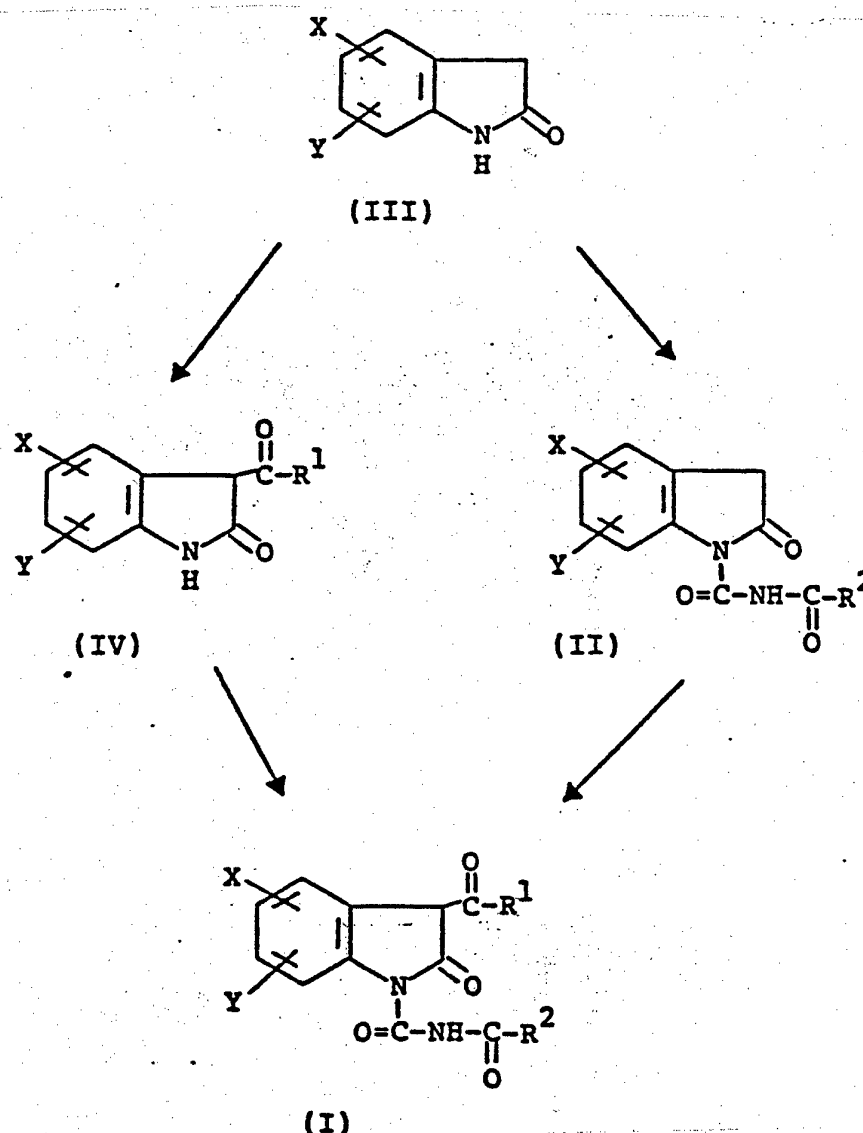
Außerdem sind, wie der Fachmann erkennen wird, die erfindungsgemäßen analgetischen und entzündungshemmenden Verbindungen der Formel I, worin X, Y, R¹ und R² wie zuvor definiert sind, zur Enolisierung befähigt, und sie können daher in einer oder mehreren tautomeren (enolischen) Formen existieren. Alle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

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



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

Schema



So ist an der ersten Variante die Folge Verbindung III $\rightarrow$ Verbindung IV $\rightarrow$ Verbindung I beteiligt, während an der zweiten Variante die Folge Verbindung III $\rightarrow$ Verbindung II $\rightarrow$ Verbindung I beteiligt ist.

Die $-C(=O)-NH-C(=O)-R^2$ -Gruppe wird durch Umsetzen einer Verbindung der Formel III oder einer Verbindung der Formel IV mit einem Acylisocyanat der Formel $R^2-C(=O)-N=C=O$ angehängt. Am üblichsten erfolgt die Umsetzung durch Zusammenbringen praktisch äquimolarer Mengen der Reaktionskomponenten in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von 50°C bis 150°C und vorzugsweise von 100°C bis 130°C . In diesem Zusammenhang ist ein inertes Lösungsmittel ein solches, das wenigstens eine der Reaktionskomponenten löst und das mit keiner der Reaktionskomponenten oder dem Produkt in nachteiliger Weise in Wechselwirkung tritt. Typische Lösungsmittel, die verwendet werden können, schließen aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Octan, Nonan, Decan und Decalin, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benol, Chlorbenzol, Toluol, Xylole und Tetralin, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie 1,2-Dichlorethan, Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan und Di(2-methoxyethyl)ether, und polare, aprotische Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon und Dimethylsulfoxid, ein. Die Reaktionszeit variiert entsprechend der Reaktionstemperatur, aber bei einer Temperatur von 100°C bis 130°C werden gewöhnlich Reaktionszeiten von einigen wenigen Stunden, z. B. 5 bis 10 h, angewandt.

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

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

Die $-C(=O)-R^1$ -Seitenkette kann an eine Verbindung der Formel II durch Reaktion mit einem aktivierten Derivat einer Carbonsäure der Formel $R^1-C(=O)OH$ angehängt werden. Die Reaktion erfolgt durch Behandeln der Verbindung der Formel II in einem inerten Lösungsmittel mit einem Moläquivalent oder einem leichten Überschuß eines aktivierten Derivats einer Verbindung der Formel

$R^1-C(=O)OH$ in Gegenwart von 1 bis 4 Äquivalenten eines basischen Mittels. Ein inertes Lösungsmittel ist ein solches, das wenigstens eine der Reaktionskomponenten löst und mit keiner der Reaktionskomponenten oder dem Produkt in nachteiliger Weise in Wechselwirkung tritt. In der Praxis jedoch wird gewöhnlich ein polares, aprotisches Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylsulfoxid, verwendet. Herkömmliche Methoden zur Aktivierung der Säure der Formel $R^1-C(=O)OH$ werden angewandt. Beispielsweise können Säurehalogenide, z. B. Säurechloride, symmetrische Säureanhydride, $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^1$, gemischte Säureanhydride mit einer gehinderten niedermolekularen Carbonsäure, $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^5$, worin R^5 eine voluminöse Niederalkylgruppe, wie t-Butyl, ist, und gemischte Carbonsäure-Kohlensäureanhydride, $R^1-C(=O)-O-C(=O)-OR^6$, worin R^6 eine Niederalkylgruppe ist, verwendet werden. Außerdem können N-Hydroxyimidester (wie N-Hydroxysuccinimid- und N-Hydroxyphthalimid-Ester), 4-Nitrophenylester, Thiolester (wie Thiophenylester) und 2,4,5-Trichlorphenylester und dergleichen verwendet werden. Eine große Vielfalt basischer Mittel kann bei der Umsetzung zwischen einer Verbindung der Formel II und dem aktivierten Derivat der Säure der Formel $R^1-C(=O)OH$ verwendet werden. Bevorzugte basische Mittel jedoch sind tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin und 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin. Die Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel II und dem aktivierten Derivat der Säure der Formel $R^1-C(=O)-OH$ wird gewöhnlich im Temperaturbereich von $-10^\circ C$ bis $25^\circ C$ durchgeführt. Reaktionszeiten von 30 min bis zu einigen wenigen Stunden sind üblich. Am Ende der Reaktion wird das Reaktionsmedium gewöhnlich mit Wasser verdünnt und angesäuert, und dann kann das Produkt durch Filtrieren gewonnen werden. Es kann nach Standardmethoden, wie durch Umkristallisieren, gereinigt werden.

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

Die Acylisocyanate der Formel $R^2-C(=O)-N=C=O$, die bekannt sind, können nach den veröffentlichten Arbeitsweisen hergestellt werden. Solche, die Analoga bekannter Verbindungen sind, können nach analogen Arbeitsweisen hergestellt werden. Im allgemeinen reagiert das entsprechende Amid der Formel $R^2-C(=O)-NH_2$ mit Oxalylchlorid oder das Säurechlorid der Formel $R^2-C(=O)-Cl$ reagiert mit Silbercyanat. Siehe: Speziale et al., *Journal of Organic Chemistry*, **28**, 1805 (1963) und **30**, 4306 (1965—; Ramirez et al., *Journal of Organic Chemistry*, **34**, 376 (1969) und Naito et al., *Journal of Antibiotics (Japan)*, **18**, 145 (1965). Die 2-Oxindol-Verbindungen der Formel III werden nach bekannten Methoden oder nach bekannten Methoden analogen Methoden hergestellt. Siehe: „Rodd's Chemistry of Carbon Compounds“, zweite Auflage, S. Coffey, Bd. IV, Teil A, Elsevier Scientific Publishing Company, 1973, S. 448–450; Gassman et al., *Journal of Organic Chemistry*, **42**, 1340 (1977); Wright et al., *Journal of the American Chemical Society*, **78**, 221 (1956); Becket et al., *Tetrahedron*, **24**, 6093 (1968); US-PS 3882 236, 4006 161 und 4160 032; Walker, *Journal of the American Chemical Society*, **77**, 3844 (1955); Protiva et al., *Collection of Czechoslovakian Chemical Communications*, **44**, 2108 (1979); McEvoy et al., *Journal of Organic Chemistry*, **38**, 3350 (1973); Simet, *Journal of Organic Chemistry*, **28**, 3580 (1963); Wieland et al., *Chemische Berichte*, **96**, 253 (1963) und die darin genannten Zitate.

Die Verbindungen der Formel I sind sauer und bilden basische Salze. Alle solchen Basensalze liegen im Rahmen dieser Erfindung und können nach herkömmlichen Methoden hergestellt werden. Beispielsweise können sie einfach durch Zusammenbringen der sauren und basischen Einheiten, gewöhnlich in stöchiometrischem Verhältnis, in entweder wäßrigem, nicht-wäßrigem oder teilweise wäßrigem Medium, je nach Eignung, hergestellt werden. Die Salze werden entweder durch Filtrieren, durch Fällen mit einem Nichtlösungsmittel und anschließendes Filtrieren, durch Abdampfen des Lösungsmittels, je nach Eignung, oder im Falle wäßriger Lösungen durch Lyophilisieren gewonnen. Typische Salze der Verbindungen der Formel I, die hergestellt werden können, sind primäre, sekundäre und tertiäre Aminsalze, Alkalimetallsalze und Erdalkalimetallsalze. Besonders wertvoll sind die Ethanolamin-, Diethanolamin- und Triethanolaminsalze.

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

Die Verbindungen der Formel I besitzen analgetische Aktivität. Diese Aktivität ist in Mäusen demonstriert worden, indem eine Blockade der durch Verabreichung von 2-Phenyl-1,4-benzochinon (PBQ) induzierten Unterleibsstreckung gezeigt wurde. Die angewandte Methode wurde auf die von Siegmund et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **95**, 729–731, 1957, gegründet, wie für hohen Durchsatz angepaßt (siehe ferner Milne und Twomey, *Agents and Actions*, **10**, 31–37, (1980). Die bei diesen Versuchen verwendeten Mäuse waren Carworth-Männchen, Albino CF-1-Stamm, 18–20 g wiegend. Alle Mäuse wurden vor der Wirkstoffverabreichung und dem Test über Nacht nüchtern gehalten.

Die Verbindungen der Formel I wurden in einem aus Ethanol (5%), Emulphor 620 (ein Gemisch aus Polyoxyethylen-Fettsäureestern, 5%) und Salzlösung (90%) bestehenden Träger gelöst oder suspendiert. Dieser Träger diente auch als Kontrolle. Dosen waren auf logarithmischer Skala (d. h. ... 0,32, 1,0, 3,2, 10, 32 ... mg/kg) und wurden aus den Gewichten des Salzes, wenn

anwendbar, und nicht der Säure berechnet. Der Verabreichungsweg war oral, mit Konzentrationen, variiert, um ein konstantes Dosierungsvolumen von 10 ml/kg Körpergewicht zu ermöglichen. Die vorerwähnte Methode von Milne und Twomey wurde angewandt, um die Wirksamkeit und Stärke zu bestimmen. Mäuse wurden mit Verbindungen oral behandelt und erhielten 1 h später PBQ, 2 mg/kg, intraperitoneal. Einzelne Mäuse wurden dann sofort in eine warme Lucite (transparente Kunststoff-)kammer gebracht, und 5 min nach PBQ-Verabreichung beginnend wurde die Zahl der Unterleibszusammenziehungen während der sich anschließenden 5 min aufgezeichnet. Der Grad des analgetischen Schutzes (% MPE) wurde auf der Basis der Unterdrückung der Unterleibszusammenziehung relativ zu Zählungen gleichzeitiger Kontrolltiere am gleichen Tage berechnet. Wenigstens 4 solcher Bestimmungen ($N \geq 5$) lieferten dosisbezogene Daten für die Bildung einer MPE_{50} , die beste Ermittlung der Dosis, die Unterleibszusammenziehung auf 50% der Kontrollwerte reduziert.

Die Verbindungen der Formel I besitzen auch entzündungshemmende Aktivität. Diese Aktivität ist an Ratten nach einer Methode auf der Grundlage des Standard-Carragenin-induzierten Rattenpfotenödemtests demonstriert worden (Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544, 1963).

Unanästhesierte adulte männliche Albinoratten von 150 g bis 190 g Körpergewicht wurden numeriert, gewogen und eine Farbmarkierung wurde am rechten seitlichen Knöchel angebracht. Jede Pfote wurde genau bis zur Farbmarkierung in Quecksilber eingetaucht. Das Quecksilber war in einem Glaszylinder enthalten, verbunden mit einem Statham-Drucktransducer. Das Ausgangssignal vom Transducer wurde durch eine Kontrolleinheit in einen Mikrospannungsmesser geleitet. Das Volumen des von der eingetauchten Pfote verdrängten Quecksilbers wurde abgelesen. Wirkstoffe wurden durch Zwangsernährung gegeben. Eine Stunde nach Wirkstoffverabreichung wurde Ödem durch Injektion von 0,05 ml einer 1%igen Lösung von Carrageenin in das plantare Gewebe der markierten Pfoten induziert. Unmittelbar darauf wurde das Volumen der injizierten Pfote gemessen. Die Zunahme des Pfotenvolumens 3 h nach der Injektion von Carrageenin stellt die individuelle Entzündungsreaktion dar.

Die analgetische Aktivität der Verbindungen der Formel I macht sie brauchbar für akute Verabreichung an Säuger zur Steuerung von Schmerz, z. B. postoperativem Schmerz und traumatischem Schmerz. Außerdem sind die Verbindungen der Formel I brauchbar für chronische Verabreichung an Säuger zur Linderung der Symptome chronischer Erkrankungen, wie der Entzündung rheumatoider Arthritis und des mit Osteoarthritis und anderen Muskelskelettstörungen verbundenen Schmerzes. Wenn eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon entweder als analgetisches Mittel oder als entzündungshemmendes Mittel verwendet werden soll, kann sie einem Säuger entweder alleine oder vorzugsweise in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln in einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß pharmazeutischer Standardpraxis verabreicht werden. Eine Verbindung kann oral oder parenteral verabreicht werden. Parenterale Verabreichung umfaßt intravenöse, intramuskuläre, intraperitoneale, subkutane und topische Verabreichung.

In einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon umfaßt, ist das Gewichtsverhältnis von Träger zu aktivem Bestandteil normalerweise im Bereich von 1:4 bis 4:1 und vorzugsweise von 1:2 bis 2:1. In jedem gegebenen Fall jedoch wird das gewählte Verhältnis von solchen Faktoren, wie der Löslichkeit der aktiven Komponente, der in Betracht gezogenen Dosierung und dem genauen Verabreichungsweg, abhängen. Für orale Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß der Erfindung kann die Verbindung beispielsweise in Form von Tabletten oder Kapseln oder als wäßrige Lösung oder Suspension verabreicht werden. Im Falle von Tabletten für orale Verwendung umfassen Träger, die gewöhnlich verwendet werden. Lactose und Maisstärke, und Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, werden gewöhnlich zugesetzt. Für orale Verabreichung in Kapselform sind brauchbare Verdünnungsmittel Lactose und getrocknete Maisstärke. Wenn wäßrige Suspensionen für orale Verwendung erforderlich sind, wird der aktive Bestandteil mit emulgierenden und suspendierenden Mitteln kombiniert. Wenn gewünscht, können gewisse Süßungs- und/oder Aromatisierungsmittel zugesetzt werden. Für intramuskuläre, intraperitoneale, subkutane und intravenöse Verwendung werden üblicherweise sterile Lösungen des aktiven Bestandteils hergestellt, und der pH der Lösung sollte geeignet eingestellt und gepuffert sein. Für intravenöse Verwendung sollte die Gesamtkonzentration an gelösten Stoffen gesteuert sein, um das Präparat isotonisch zu machen.

Wenn eine Verbindung der Formel I oder ein Salz hiervon in einem Menschen verwendet wird, wird die tägliche Dosierung normalerweise vom verschreibenden Arzt bestimmt. Weiter wird die Dosierung mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des Einzelpatienten sowie der Schwere der Symptome des Patienten und der Stärke der speziell verabreichten Verbindung variieren. Doch ist für akute Verabreichung zur Schmerzlinderung eine wirksame analgetische Reaktion hervorrufende Dosis in den meisten Fällen 0,1 bis 1,0 g nach Bedarf (z. B. alle vier bis sechs Stunden). Für chronische Verabreichung zur Linderung (Behandlung) von Entzündung und Schmerz ist in den meisten Fällen eine wirksame Dosis 0,5 bis 3,0 g pro Tag und vorzugsweise 0,5 bis 1,5 g pro Tag, in Einzel- oder unterteilten Dosen. Andererseits kann es nötig sein, Dosierungen außerhalb dieser Grenzwerte in manchen Fällen einzusetzen.

Die folgenden Beispiele und Herstellungen dienen lediglich dem Zwecke der weiteren Veranschaulichung.

Beispiel 1

N-Benzoyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-carboxamid

Ein Gemisch aus 909 mg (4,0 mmol) 3-(2-Furoyl)-2-oxindol und 706 mg (4,8 mmol) Benzoylisocyanat in 25 ml Toluol wurde auf Rückfluß erwärmt und dann 7 h bei Rückflußtemperatur erhitzt. Das Gemisch konnte bei Raumtemperatur über Nacht stehen, und dann wurde der Niederschlag, der sich gebildet hatte, durch Filtrieren entfernt, was 1,3 g Rohprodukt ergab. Das Rohprodukt wurde aus ca. 30 ml Essigsäure umkristallisiert, was 920 mg der Titelverbindung, Schmp. 184°C (Zers.) ergab.

Analyse für $C_{21}H_{14}O_5N_2$, %:

ber.: C 67,37	H 3,77	N 7,49
gef.: C 66,90	H 4,02	N 7,38

Beispiel 2**N-Benzoyl-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-carboxamid**

Zu einer gerührten Lösung von 486 mg (2,0 mMol) 3-(2-Thenoyl)-2-oxindol und 445 mg (4,4 mMol) Triethylamin in 5 ml Dimethylsulfoxid wurden 324 mg (2,2 mMol) Benzoylisocyanat gegeben. Es wurde eine weitere Stunde gerührt, und dann wurde das Gemisch in ein Gemisch aus 50 ml Wasser und 1,7 ml 3n Salzsäure gegossen. Das anfallende Gemisch wurde in einem Eisbad gekühlt und der Feststoff durch Filtrieren entfernt. Der Feststoff wurde aus ca. 30 ml 2:1 Ethanol/Wasser umkristallisiert, um 190 mg der Titelverbindung als flauschige, gelbe Kristalle, Schmp. 165–166°C (Zers.) zu ergeben.

Analyse für $C_{21}H_{14}O_4N_2S$, %:

ber.: C 64,60 H 3,61 N 7,18

gef.: C 64,53 H 3,75 N 7,10

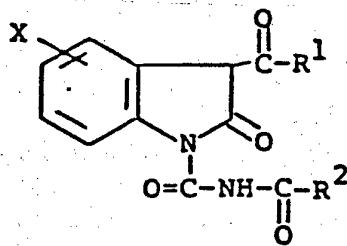
Beispiel 3

N-Benzoyl-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-carboxamid wurde auch durch Reaktion von 3-(2-Thenoyl)-2-oxindol mit Benzoylisocyanat unter Anwendung der Methode von Beispiel 1 hergestellt.

N-Benzoyl-3-(2-[2-thienyl]acetyl)-2-oxindol-1-carboxamid wurde durch Reaktion von 3-(2-[2-thienyl]acetyl)-2-oxindol mit Benzoylisocyanat unter Anwendung der Methode von Beispiel 1 hergestellt.

Beispiel 4

Nach der Methode von Beispiel 1 (Methode A), oder Beispiel 2 (Methode C) wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:



X	R¹	R²	Herst.- verfahren ¹⁾	Schmp. (°C) ²⁾
H	Methyl	Phenyl	A	198–200 d
H	Phenoxymethyl	Phenyl	A	202 d
H	3-Furyl	Phenyl	C	187 d
H	2-Thienyl	4-Fluorphenyl	C	163.5– 164.5 d
H	2-Furyl	4-Fluorphenyl	C	164.5 d
H	Methyl	4-Fluorphenyl	A	205–207 d
H	Benzyl	4-Fluorphenyl	A	207–209 d
H	(2-Thienyl)-methyl	4-Fluorphenyl	A	216–217 d
H	(2-Thienyl)-methyl	4-Methoxyphenyl	A	197–198 d

1) Der Buchstabe A in dieser Spalte gibt an, daß die Verbindung im wesentlichen nach Beispiel 1 hergestellt wurde; und der Buchstabe C gibt an, daß die Verbindung im wesentlichen nach Anspruch 2 hergestellt wurde.

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

Beispiel 5**Ethanolaminsalz von N-Benzoyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-carboxamid**

Zu einem Brei aus 562 mg (1,5 mMol) N-Benzoyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-carboxamid in 10 ml Methanol wurden 101 mg (1,65 mMol) Ethanolamin gegeben. Das anfallende Gemisch wurde für einige wenige Minuten zum Sieden erwärmt und konnte sich dann abkühlen. Der Feststoff, der sich abschied, wurde durch Filtrieren gewonnen, um 524 mg des Titelsalzes, Schmp. 165–166°C, zu ergeben. Ausbeute 80%.

Analyse für $C_{23}H_{21}O_6N_3$, %:

ber.: C 63,44 H 4,86 N 9,65

gef.: C 63,27 H 4,95 N 9,58

Beispiel 6

Das Diethanolaminsalz von N-Benzoyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-carboxamid wurde durch Ersatz des Ethanolamins durch Diethanolamin in der Arbeitsweise von Beispiel 8 hergestellt. Das Produkt schmolz bei 157–158°C. Ausbeute 74%.

Analyse für $C_{25}H_{25}O_7N_3$, %:

ber.: C 62,62 H 5,26 N 8,76
 gef.: C 62,53 H 5,31 N 8,74

Beispiel 7

Das Triethanolaminsalz von N-Benzoyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-carboxamid wurde durch Ersatz des Ethanolamins in der Arbeitsweise von Beispiel 8 durch Triethanolamin hergestellt. Das Produkt schmolz bei 154–155°C. Ausbeute 60%.

Analyse für $C_{27}H_{29}O_8N_3$, %:

ber.: C 61,94 H 5,58 N 8,03
 gef.: C 61,84 H 5,61 N 7,99

Herstellung 1

3-(2-Furoyl)-2-oxindol

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

Analyse für $C_{13}H_9O_3N$, %:

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

Herstellung 2

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

3-(2-Thenoyl)-2-oxindol, Schmp. 189–190°C, 17% Ausbeute;
 3-(2-[2-Thienyl]acetyl)-2-oxindol, Schmp. 191–192,5°C, 38% Ausbeute,
 3-(2-Phenoxyacetyl)-2-oxindol, Schmp. 135–136°C, 42% Ausbeute und
 5-Chlor-3-(2-[2-thienyl]acetyl)-2-oxindol, Schmp. 228–230°C, 22% Ausbeute.

Herstellung 3

3-(3-Furoyl)-2-oxindol

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

Analyse für $C_{13}H_9O_3N$, %:

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

Herstellung 3A

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

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

Herstellung 4**5-Chlor-2-oxindol**

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

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

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

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

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

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

Ähnlich wurde 5,6-Dimethylisatin in 5,6-Dimethyl-2-oxindol, Schmp. 196,5–198°C, durch Behandeln mit Hydrazinhydrat, gefolgt von Natriummethylat in Ethanol, im wesentlichen nach der Arbeitsweise von Herstellung 4 umgewandelt.

Herstellung 6**4-Chlor-2-oxindol und 6-Chlor-2-oxindol****A. 3-Chlor-isonitrosoacetanilid**

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

B. 4-Chlorisatin und 6-Chlorisatin

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

Das rohe 4-Chlorisatin wurde aus Essigsäure umkristallisiert, um 43,3 g Material, bei 258–259°C schmelzend, zu ergeben.

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

C. 4-Chlor-2-oxindol

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

Zu einer gerührten Lösung von 22 g Natrium in 450 ml wasserfreiem Ethanol wurden portionsweise 43,5 g 4-Chlor-3-hydrazono-2-oxindol gegeben, und die anfallende Lösung wurde 30 min auf Rückfluß erwärmt. Die gekühlte Lösung wurde dann zu einem

Harz eingeengt, das in 400 ml Wasser gelöst und mit Aktivkohle entfärbt wurde. Die anfallende Lösung wurde auf ein Gemisch aus 1 l Wasser und 45 ml konzentrierter Salzsäure gegossen. Der Niederschlag, der sich bildete, wurde durch Filtrieren gewonnen, getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert, was 22,4 g 4-Chlor-2-oxindol, Schmp. 216–218°C (Zers.), ergab.

D. 6-Chlor-2-oxindol

Reaktion von 36,2 g 6-Chlorisatin mit Hydrazinhydrat, gefolgt von Natriummethylat in Ethanol, im wesentlichen nach dem obigen C, lieferte 14,2 g 6-Chlor-2-oxindol, Schmp. 196–198°C.

Herstellung 7

5,6-Difluor-2-oxindol

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

Herstellung 8

5-Fluor-2-oxindol

Zu einer gerührten Lösung von 11,1 g (0,1 Mol) 4-Fluoranilin in 200 ml Dichlormethan bei –60°C bis –65°C wurde eine Lösung von 10,8 g (0,1 Mol) t-Butylhypochlorit in 25 ml Dichlormethan getropft. Das Rühren wurde für 10 min bei –60°C bis –65°C fortgesetzt, und dann wurde eine Lösung von 13,4 g (0,1 Mol) Ethyl-2-(methylthio)acetat in 25 ml Dichlormethan zugetropft. Das Rühren wurde eine Stunde bei –60°C fortgesetzt, und dann wurde bei –60°C bis –65°C eine Lösung von 11,1 g (0,11 Mol) Triethylamin in 25 ml Dichlormethan zugetropft. Das Kühlbad wurde entfernt, und als sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurden 100 ml Wasser zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, (über Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 350 ml Diethylether gelöst, dem 40 ml 2 n Salzsäure zugesetzt waren. Dieses Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Phasen wurden getrennt, und die Etherphase wurde mit Wasser, gefolgt von gesättigtem Natriumchlorid, gewaschen. Die (über Na_2SO_4) getrocknete Etherphase wurde im Vakuum eingedampft, um 17 g eines orangebraunen Feststoffs zu ergeben, der unter Isopropylether verrieben wurde. Der Feststoff wurde dann aus Ethanol umkristallisiert, um 5,58 g 5-Fluor-3-methylthio-2-oxindol, Schmp. 151,5–152,5°C, zu ergeben.

Analyse für $\text{C}_9\text{H}_8\text{ONFS}$, %:

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

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

Eine Probe des obigen 5-Fluor-3-methylthio-2-oxindols (986 mg, 5,0 mmol) wurde zu zwei Teelöffel voll Raney-Nickel unter 50 ml absolutem Ethanol gegeben, und dann wurde das Reaktionsgemisch 2 h auf Rückfluß erwärmt. Der Katalysator wurde durch Dekantieren entfernt und mit absolutem Ethanol gewaschen. Die vereinigten Ethanollösungen wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die Dichlormethanlösung wurde (über Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum eingedampft, um 475 mg 5-Fluor-2-oxindol, Schmp. 121–134°C, zu ergeben.

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

Herstellung 9

5-Methoxy-2-oxindol

5-Methoxy-2-oxindol wurde aus 4-Methoxyanilin in einer Weise ähnlich der Arbeitsweise von Herstellung 8 hergestellt, ausgenommen, daß die anfängliche Chlorierungsstufe unter Verwendung einer Lösung von Chlorgas in Dichlormethan anstelle von t-Butylhypochlorit durchgeführt wurde. Das Titelprodukt schmolz bei 150,5–151,5°C.

Herstellung 10

6-Chlor-5-fluor-2-oxindol

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

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

Herstellung 11**6-Fluor-5-methyl-2-oxindol**

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

Herstellung 12**6-Brom-2-oxindol**

Zu 9,4 g Natriumhydrid wurden 195 ml Dimethylsulfoxid gegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von 22,37 ml Dimethylmalonat. Am Ende der Zugabe wurde das Gemisch auf 100°C erwärmt und bei dieser Temperatur 40 min gehalten. An diesem Punkt wurden 25 g 1,4-Dibrom-2-nitrobenzol auf einmal zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei 100°C gehalten und dann zu 1,0 l gesättigter Ammoniumchloridlösung gegeben. Das anfallende Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die Extrakte wurden mit Ammoniumchloridlösung, Wasser und gesättigtem Natriumchlorid gewaschen. Die (über MgSO₄) getrocknete Lösung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert, um 22,45 g Dimethyl-2-(4-brom-2-nitrophenyl)malonat zu ergeben.

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

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

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

Herstellung 13**6-Phenyl-2-oxindol**

Zu 3,46 g (0,072 Mol) Natriumhydrid wurden 50 ml Dimethylsulfoxid gegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe einer Lösung von 8,2 ml (0,072 Mol) Dimethylmalonat in 10 ml Dimethylsulfoxid unter Rühren. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde weiter gerührt, und dann wurde eine Lösung von 10 g (0,036 Mol) 4-Brom-3-nitrodiphenyl in 50 ml Dimethylsulfoxid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde auf 100°C erwärmt, gekühlt und auf ein Gemisch aus Eis/Wasser, 5 g Ammoniumchlorid enthaltend, gegossen. Das so erhaltene Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die Extrakte wurden mit Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Eindampfen im Vakuum zu einem Öl, das an Siliciumdioxidgel chromatographiert und dann aus Methanol umkristallisiert wurde, um 6 g Dimethyl-2-(3-nitro-4-diphenyl)malonat, Schmp. 82–83°C, zu liefern.

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

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

Herstellung 14**5-Acetyl-2-oxindol**

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

Reaktion von 2-Oxindol mit Benzoylchlorid und mit 2-Thenoylchlorid in Gegenwart von Aluminiumchlorid, im wesentlichen nach der obigen Arbeitsweise, lieferte die folgenden Verbindungen:

5-Benzoyl-2-oxindol, Schmp. 203–205°C (aus CH₃OH) und 5-(2-Thenoyl)-2-oxindol, Schmp. 211–213°C (aus CH₃CN).

Herstellung 15

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

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

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

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

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

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

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

6-Fluor-2-oxindol kann nach Protiva et al., Collection of Czechoslovakian Chemical Communications, **44**, 2108 (1979) und der US-PS 4 160 032 hergestellt werden.

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

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

5-Cyclopropyl-2-oxindol und 5-Cycloheptyl-2-oxindol kann durch Reaktion von 5-Cyclopropylisatin bzw. 5-Cycloheptylisatin mit Hydrazinhydrat, gefolgt von Natriummethylat in Ethanol, nach der Arbeitsweise von Herstellung 4 hergestellt werden.

5-Cyclopropylisatin und 5-Cycloheptylisatin können aus 4-Cyclopropylanilin bzw. 4-Cycloheptylanilin durch Behandeln mit Chloralhydrat und Hydroxylamin, gefolgt von einer Cyclisierung mit Schwefelsäure, nach den Teilen A und B der Herstellung 6 hergestellt werden.