



**SUOMI-FINLAND**  
**(FI)**

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU**  
**UTLAGGNINGSSKRIFT**

82042

C (15) Patentti julkaisutyyppi  
1984.03.19 - 1984.12.19

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 403/06, 405/06, 409/06, 413/06, 417/06, 209/34  
// (C 07D 403/06, 209:34, 207:32, 239:26),  
(C 07D 405/06, 209:34, 307:34),  
(C 07D 409/06, 209:34, 333:06),  
(C 07D 413/06, 209:34, 261:06),  
(C 07D 417/06, 209:34, 285:06)

(21) Patentihakemus - Patentansökning	851069
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.03.85
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	18.03.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.09.85
(44) Nähtävöksiannan ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.09.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	19.03.84 US 590659 P                      21.12.84 US 684634 P

(71) Hakija - Sökande

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

(72) Keksijä - Uppfinnare

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

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä analgeettisina ja tulehdusta estävinä aineina käyttökelpoisten  
2-oksindoli-1-karboksamidiyhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av som analgetiska och antiinflammatoriska medel**  
**användbara 2-oxindol-1-karboxamidföreningar och salter därav**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

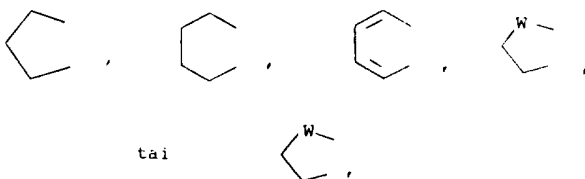
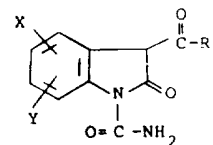
US A 3856967 (A 61K 27/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää 2-oksindoli-1-karboksamidiyhdisteen, jolla on kaava I:

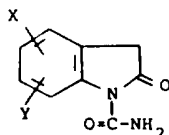
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävien emäsuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa X on vety, fluori, kloori, bromi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, C<sub>3-7</sub>-sykloalkyyli, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, trifluorimetyyli, C<sub>1-4</sub>-alkyyli-sulfonyyli, C<sub>1-4</sub>-alkyyli-sulfonyyli, nitro, fenyyl, C<sub>2-4</sub>-alkanoyyli, bentsooyli, tenoyyli, C<sub>2-4</sub>-alkaaniamido, bentsamido tai 1-3 hiiliatomeja kummassakin alkyyliissä sisältävä N,N-dialkyyli-sulfamoyyli; ja Y on vety, fluori, kloori, bromi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, C<sub>3-7</sub>-sykloalkyyli, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli tai trifluorimetyyli; tai X ja Y yhdessä otettuna ovat 4,5-, 5,6- tai 6,7-metyleenidioksi-ryhmä tai 4,5-, 5,6- tai 6,7-etyleenidioksi-ryhmä; tai X ja Y yhdessä otettuna ja kiinnittyneinä viereisiin hiiliatomeihin muodostavat kaksiarvoisen radikaalin Z, jonka kaava on:

(I)



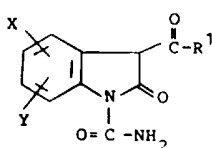
jossa W on happi tai rikki; R<sup>1</sup> on C<sub>1-6</sub>-alkyyli, C<sub>3-7</sub>-sykloalkyyli, C<sub>4-7</sub>-sykloalkenyyl, mahdollisesti substituoitu fenyyl, fenyyl-C<sub>1-3</sub>-alkyyli, (substituoitu fenyyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyyli, fenoksi-C<sub>1-3</sub>-alkyyli, (substituoitu

fenoksi)-C<sub>1-3</sub>-alkyyli, (tiofenoksi)-C<sub>1-3</sub>-alkyyli, naftyyli, bisyklo[2.2.1]heptan-2-yyli, bisyklo[2.2.1]hept-5-eeni-2-yyli tai -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q-R<sup>o</sup>; n on 0, 1 tai 2; Q on kaksiarvoinen radikaali johdettuna yhdisteestä, jona on furaani, tiofeeni, pyrroli, pyratsoli, imidatsoli, tiatsoli, isotiatsoli, oksatsoli, isoksatsoli, 1,2,3-tiadiatsoli, 1,3,4-tiadiatsoli, 1,2,5-tiadiatsoli, tetrahydrofuraani, tetrahydrotiofeeni, tetrahydropyraani, tetrahydrotiopyraani, pyridiini, pyrimidiini, pyratsiini, bentso[b]furaani ja bentso[b]tiofeeni; ja R<sup>o</sup> on vety tai C<sub>1-3</sub>-alkyyli. Yhdisteet ovat syklo-oksigenaasi (CO)- ja lipoksigenaasi (LO)-entsyymien inhibiittoreita ja ne ovat käyttökelpoiset analgeettisina ja tulehdusta estävinä aineina. Keksintö koskee lisäksi menetelmässä käytettyä uutta väli tuotetta, jolla on kaava II.



(II)

jossa kaavassa X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä.



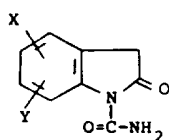
(I)



tai



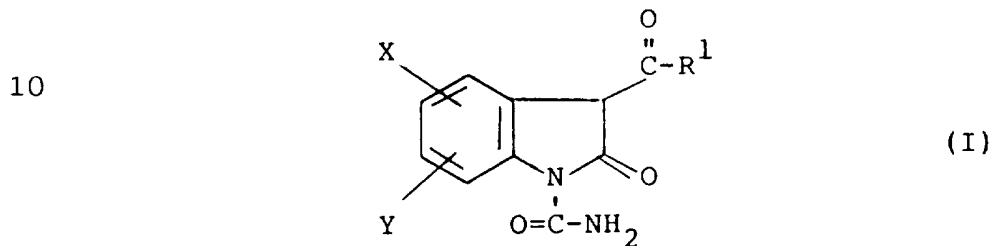
Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av en 2-oxindol-1-karboxamidförening med formeln I, eller farmaceutiska godtagbara bassalter därav, i vilken formel X är väte, fluor, klor, brom, en C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cykloalkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxi, C<sub>1-4</sub>-alkyltio, trifluormetyl, en C<sub>1-4</sub>-alkylsulfanyl, C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonyl, nitro, fenyl, en C<sub>2-4</sub>-alkanoyl, bensoyl, tenoyl, en C<sub>2-4</sub>-alkanamido, bensamido eller en N,N-dialkylsulfamoyl med 1-3 kolatomer i vardera alkylgruppen; och Y är väte, fluor, klor, brom, en C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cykloalkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxi, C<sub>1-4</sub>-alkyltio eller trifluormetyl; eller X och Y är tillsammans en 4,5-, 5,6- eller 6,7-metylendioxigrupp eller en 4,5-, 5,6- eller 6,7-etylendioxigrupp; eller X och Y tillsammans och bundna till närliggande kolatomer bildar en tvåvärd radikal Z enligt formel, vari W är syre eller svavel; R<sup>1</sup> är en C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cykloalkyl, C<sub>4-7</sub>-cykloalkenyl, eventuellt substituerad fenyl, fenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, (substituerad fenyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl, fenoxi-C<sub>1-3</sub>-alkyl, (substituerad fenoxi)-C<sub>1-3</sub>-alkyl, (tiofenoxi)-C<sub>1-3</sub>-alkyl, naftyl, bicyklo[2.2.1]heptan-2-yl, bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl eller -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q-R<sup>o</sup>; n är 0, 1 eller 2; Q är en tvåvärd radikal deriverad från en förening, som är furan, tiofen, pyrrol, pyrazol, imidazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, tetrahydrofuran, tetrahydrotiofen, tetrahydropyran, tetrahydrotiopyran, pyridin, pyrimidin, pyrazin, benso[b]furan eller benso[b]tiofen; och R<sup>o</sup> är väte eller en C<sub>1-3</sub>-alkyl. Föreningarna utgör inhibitorer för enzymerna cyklooxygenas (CO) och lipoxigenas (LO) och de är användbara som analgetiska och antiinflammatoriska medel. Uppfinningen avser vidare en vid förfarandet använd ny mellanprodukt med formeln II, vari X och Y anger samma som ovan.



(II)

Menetelmä analgeettisina ja tulehdusta estävinä aineina käyttökelpoisten 2-oksindoli-1-karboksiamidiyhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee menetelmää uusien analgeettisina ja tulehdusta estävinä aineina käyttökelpoisten 2-oksindoli-1-karboksiamidiyhdisteiden, joilla on kaava:



15 tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien emässuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa

X on vety, fluori, kloori, bromi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylitio, trifluorimetyyli, nitro, fenyyli, 2-4 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli, bentsoyylitai tenoyyli ja

20

Y on vety, fluori, kloori, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi,

tai X ja Y yhdessä ovat 5,6-metyleenidioksiiryhmä,

25 R<sup>1</sup> on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, trifluorimetyyli, 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, 1-3 hiiliatomia alkyyliosassa sisältävä fenyylialkyyli, (substituoitu fenyyli)alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia alkyyliosassa, 1-3 hiiliatomia alkyyliosassa sisältävä fenoksialkyyli, (substituoitu fenoksi)alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia alkyyliosassa, bisyklo[2.2.1]heptan-2-yyli tai -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q-R<sup>o</sup>;

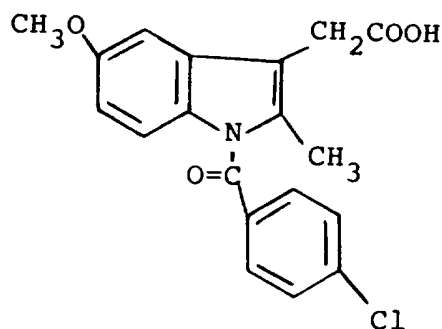
30 jolloin substituentti mainitussa substituoidussa fenyyliissä, mainitussa (substituoitu fenyyli)alkyyliissä ja mainitussa (substituoitu fenoksi)alkyyliissä on fluori, kloori,

35

bromi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi tai trifluorimetyyli; n on 0, 1 tai 2; Q on kaksiarvoinen radikaali johdettuna yhdisteestä, joka on furaani, tiofeeni, pyrroli, tiatsoli, isotiatsoli, oksatsoli, isoksatsoli, 1,2,3-tiadiatsoli, 1,3,4-tiadiatsoli, 1,2,5-tiadiatsoli, tetrahydrofuraani tai pyrimidiini; ja R° on vety tai 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli.

Nämä uudet kemialliset yhdisteet ovat sekä syklo-oksigenaasi (CO)- että lipoksigenaasi (LO)-entsyymien inhibiittoreita, ja ne ovat arvokkaita uusina lääkeaineina.

US-patenttijulkaisussa 3 161 654 esitetään joukko analgeettisia ja tulehdusta estäviä 1-asyyli-indoli-2-etikkahappojohdannaisia. Kyseisessä US-patenttijulkaisussa kuvataan myös yhdiste, jolla on kaava



ja jota kutsutaan yleisesti indometasiiniksi.

GB-patenttijulkaisussa 1 158 532 kuvataan joukko 2-oksi-indoli-3-karboksyylihappojohdannaisia, joissa mahdollisesti on substituentti 1-asemassa. Nämä yhdisteet omaavat tulehdusta estävän vaikutuksen.

US-patenttijulkaisussa 3 634 453 on esitetty mahdollisesti 1-asemassa substituoituja 2-oksi-indoli-3-karboksyamidijohdannaisia, jotka ovat käyttökelpoisia tulehdusta estävinä aineina.

Uudet kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia analgeettisina aineina nisäkkäille, erikoisesti ihmiselle, ja niitä käytetään kivun kuten kirurgiasta tai vammasta toipuvien potilaiden kokeman kivun parantamiseksi tai poistamiseksi.

Paitsi niiden käyttökelpoisuutta akuuttiin annosteluun kipua vastaan ovat keksinnön mukaiset yhdisteet käyttökelpoisia krooniseen annosteluun nisäkkäille, erikoisesti ihmiselle kroonisten sairauksien kuten tulehduksen ja nivelreumaan ja luu-niveltulehdukseen liittyvän kivun oireiden lievittämiseksi.

Ensimmäinen edullinen ryhmä kaavan I mukaisia yhdisteitä käsittää ne yhdisteet, joissa Y on vety ja X on 5-kloori, 6-kloori, 5-fluori, 6-fluori, 5-trifluorimetyyli tai 6-trifluorimetyyli. Tässä ensimmäisessä edullisessa ryhmässä edullisimpia yhdisteitä ovat ne, joissa R<sup>1</sup> on bentsyyli, 2-furyyli, 2-tienyyli, (2-furyyli)metyyli tai (2-tienyyli)metyyli.

Toinen edullinen ryhmä kaavan I mukaisia yhdisteitä käsittää yhdisteet, joissa X on 5-kloori tai 5-fluori ja Y on 6-kloori tai 6-fluori. Tässä toisessa edullisessa ryhmässä edullisimpia yhdisteitä ovat ne, joissa R<sup>1</sup> on bentsyyli, 2-furyyli, 2-tienyyli, (2-furyyli)metyyli tai (2-tienyyli)metyyli.

Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yksittäisiä yhdisteitä ovat:

5-kloori-3-(2-tenonyyli)-2-oksindoli-1-karboksiamidi (I: X on 5-kloori; Y on vety; ja R<sup>1</sup> on 2-tienyyli);

5-trifluorimetyyli-3-(2-[2-tienyyli]asetyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi (I: X on 5-trifluorimetyyli; Y on vety; ja R<sup>1</sup> on 2-[2-tienyyli]asetyyli);

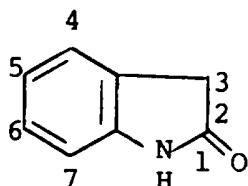
6-fluori-3-(2-fenyliasetyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi (I: X on 6-fluori; Y on vety; ja R<sup>1</sup> on bentsyyli),

6-kloori-5-fluori-3-(2-fenyliasetyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi (I: X on 5-fluori; Y on 6-kloori; ja R<sup>1</sup> on bentsyyli),

5,6-difluori-3-(2-furooyli)-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi (I: X on 5-fluori; Y on 6-fluori; ja R<sup>1</sup> on 2-furyyli); ja

5,6-difluori-3-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksi-  
siamidi (I: X on 5-fluori; Y on 6-fluori; R<sup>1</sup> on 2-tienyy-  
li).

5 Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat 2-oksindolin, bi-  
syklisen amidin johdannaisia, jolla on kaava

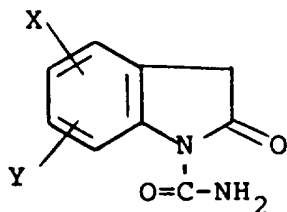


(III)

10

Lisäksi kuten alan ammattimiehet ymmärtävät, kaavan  
I mukaiset analgeettiset ja tulehdusta estävät yhdisteet  
pystyvät enoloitumaan ja siten ne voivat esiintyä yhtenä  
15 tai useampana tautomeerisena (enolisena) muotona. Kaikki  
sellaiset kaavan I mukaisten yhdisteiden tautomeeriset  
(enoliset) muodot kuuluvat keksinnön piiriin.

20 Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien, kaavan I  
mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista,  
että yhdiste, jolla on kaava



(II)

25

30 saatetaan reagoimaan kaavan R<sup>1</sup>-C(=O)-OH mukaisen karbok-  
syylihapon aktivoitun johdannaisen kanssa inertissä liuot-  
timessa, ja haluttaessa saatu yhdiste muutetaan farmaseut-  
tisesti hyväksyttäväksi suolakseen.

35 Tässä menetelmässä substituentti -C(=O)-R<sup>1</sup> liite-  
tään 2-oksi-indoliytimen 3-asemaan saattamalla kaavan II  
mukainen yhdiste reagoimaan karboksyylihapon [R<sup>1</sup>-C(=O)OH]  
aktivoitun johdannaisen kanssa. Reaktio suoritetaan käsit-  
telemällä mainittua kaavan II mukaista yhdistettä iner-

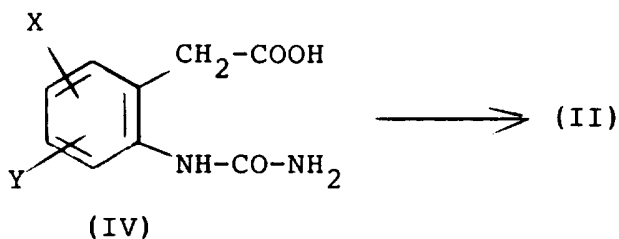
tissä liuottimessa yhden molaarisen ekvivalentin tai pienen ylimäärän kanssa kaavan  $R^1-C(=O)OH$  mukaisen yhdisteen aktivoitua johdannaista, kun läsnä on yhdestä neljään ekvivalenttia emäksistä ainetta. Inertti liuotin liuottaa ainakin yhden reagoivista aineista, eikä se vaikuta reagoiviin aineisiin tai tuotteeseen. Kuitenkin käytännössä käytetään poolista, aproottista liuotinta, kuten N,N-dimetyyliformamidia, N,N-dimetyyliasetamidia, N-metyyllipyrrolidonia tai dimetyylisulfoksidia. Kaavan  $R^1-C(=O)OH$  mukaisen hapon aktivoimiseksi käytetään tavanomaisia menetelmiä. Esimerkiksi happohalideja esim. happoklorideja, symmetrisiä happoanhydridejä,  $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^1$ , sekahappoanhydridejä suojattujen pienimolekyyliipainoisten karboksyylihapojen kanssa,  $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^3$ , jossa  $R^3$  on tilava alempi alkyyliryhmä kuten t-butyyli, ja sekakarboksyylikarbonianhydridejä,  $R^1-C(=O)-O-C(=O)-OR^4$ , jossa  $R^4$  on pienimolekyyliipainoinen alkyyliryhmä, voidaan käyttää. Lisäksi voidaan käyttää N-hydroksi-imidiestereitä (kuten N-hydroksisukkinimidin ja N-hydroksiftalimidin esterit), 4-nitrofenyyliestereitä, tioliestereitä (kuten tiolifenyyliesterit) ja 2,4,5-trikloorifenyyliestereitä ja sen kaltaisia. Edelleen kun  $R^1$  on heteroaryyliryhmä (esim. furyyli) yksinkertaisia alkyyliestereitä, joilla on kaavan  $R^1-C(=O)-O-R^4$ , jossa  $R^4$  on pienimolekyyliipainoinen alkyyliryhmä (esim. etyyli), voidaan joskus käyttää kaavan  $R^1-C(=O)-OH$  mukaisen hapon aktivoituna johdannaisena, kun  $-C(=O)-R^1$ -substituentti kiinnitetään kaavan II mukaisen 2-oksi-indolihyhdisteen 3-asemaan.

Laajaa valikoimaa emäksisiä aineita voidaan käyttää kaavan II mukaisen yhdisteen reagoidessa kaavan  $R^1-C(=O)OH$  mukaisen hapon aktivoituna johdannaisen kanssa. Edullisia emäksisiä aineita ovat tertiääriset amiinit, kuten trimetyyliamiini, trietyyliamiini, tributyyliamiini, N-metyylimorfoliini, N-metyyllipiperidiini ja 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiini.

Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio kaavan  $R^1-C(=O)-OH$  mukaisen hapon aktivoitujen johdannaisen kanssa suoritetaan tavallisesti lämpötilassa  $-10-25\text{ }^\circ\text{C}$ . Reaktioaika 30 minuutista muutamaan tuntiin on tavallinen. Reaktion lopussa reaktioväliaine laimennetaan vedellä ja tehdään happameksi ja tuote saadaan takaisin suodattamalla. Se voidaan puhdistaa standardimenetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä.

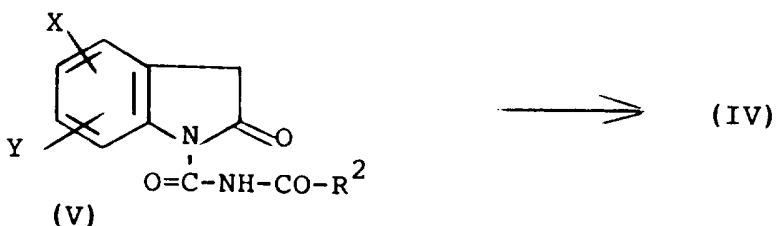
Kaavan II mukaiset 2-oksi-indoli-1-karboksiamidiyhdisteet voidaan valmistaa kahdella menetelmällä.

Ensimmäisessä menetelmässä kaavan IV mukainen 2-(2-ureidofenyyl)etikkahappoyhdiste syklisoidaan käsittelemällä trifluorietikkahapolla ja trifluoriasetanhydridillä



20 jolloin X ja Y ovat kuten edellä. Tavallisesti kaavan IV mukaisen yhdisteen liuosta trifluorietikkahapossa käsitellään 2-5 molaarisella ekvivalentilla, edullisesti noin 3 molaarisella ekvivalentilla trifluoriasetanhydridiä ja saatua liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 0,5 - 3 tuntia ja tavallisesti noin 1 tunti. Liuottimien poistaminen antaa kaavan II mukaisen yhdisteen. Kaavan II mukainen yhdiste voidaan haluttaessa puhdistaa standardimenetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä. Sitä voidaan myös käyttää suoraan kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseen.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan V mukaisen yhdisteen emäksisellä hydrolyysillä:

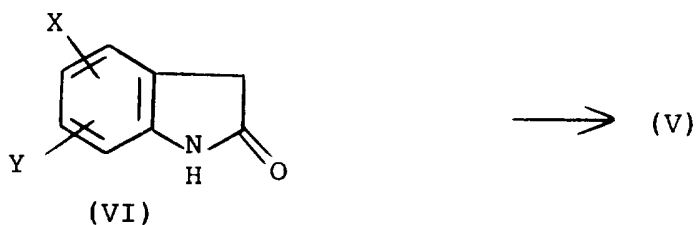




jolloin X ja Y ovat kuten edellä ja R<sup>2</sup> on alempi alkyyli-ryhmä tai alempi sykloalkyyli-ryhmä. Erikoisen käyttökel-  
poisia R<sup>2</sup>-ryhmiä ovat isobutyryyli- ja sykloheksyyli-ryhmät.

Kaavan V mukaisen yhdisteen, jossa R<sup>2</sup> on isobutyryyli  
5 tai sykloheksyyli, emäksinen hydrolyysi suoritetaan nor-  
maalisti käsittelemällä kaavan V mukaista yhdistettä suu-  
rella ylimäärällä laimennettua vesipitoista kaliumhydrok-  
sidiliuosta (esim. 0,5 N - 3,0 N, tavallisesti 1,0 N) huo-  
neen lämmössä tai vähän sen yli. Reaktio tapahtuu yleensä  
10 suhteellisen nopeasti ja se päättyy 1 - 2 tunnissa. Sen  
jälkeen reaktioseos tehdään happamaksi (HCl) ja tuote  
eristetään suodattamalla tai uuttamalla liuottimella käyt-  
tämällä haihtuvaa veteen sekoittumaton orgaanista liuotin-  
ta. Kaavan IV mukainen yhdiste voidaan haluttaessa puhdis-  
15 tää esimerkiksi uudelleenkiteyttämällä tai sen voidaan  
syklisoida suoraan kaavan II mukaiseksi 2-oksi-indoli-1-  
karboksiamidiksi.

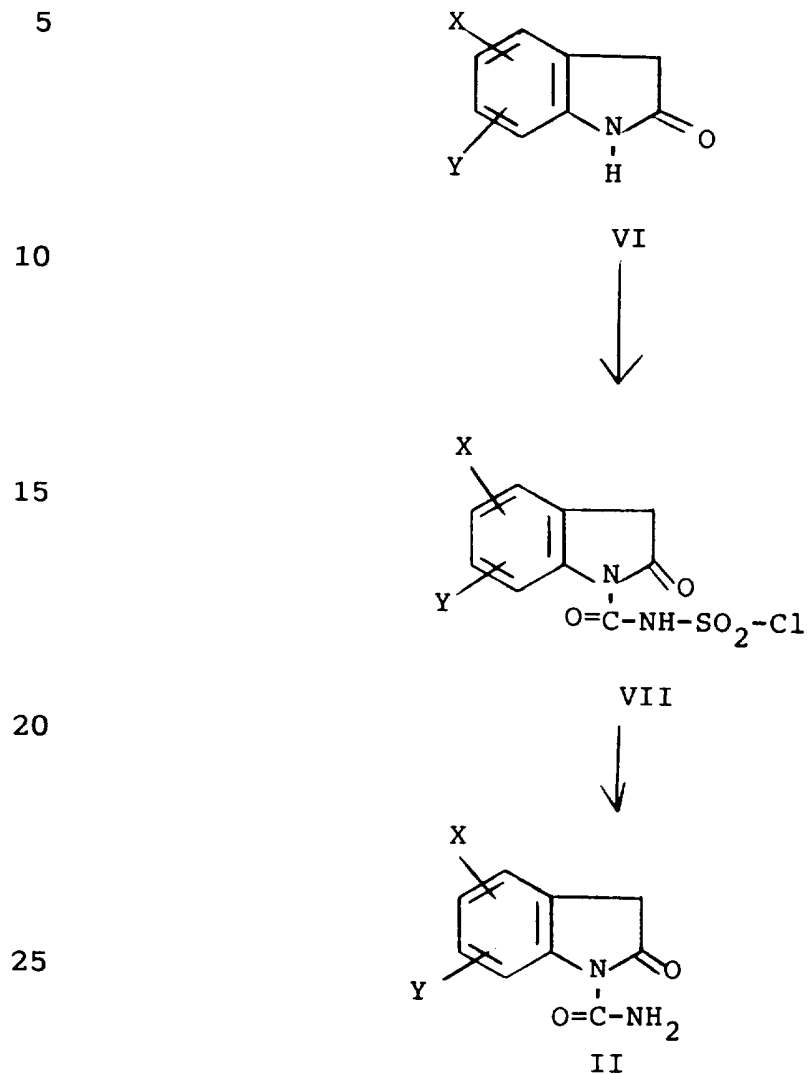
Kaavan V mukaiset yhdisteet valmistetaan saattamal-  
la sopiva kaavan VI mukainen 2-oksi-indoli reagoimaan kaa-  
20 van R<sup>2</sup>-C(=O)-N=C=O mukaisen asyyli-isosyanaatin kanssa:



Kaavan VI mukaisen yhdisteen muuttaminen kaavan V mukai-  
seksi yhdisteeksi voidaan suorittaa kuumentamalla olen-  
naisesti ekvimolaariset määrät kyseisiä kahta reagoivaa  
30 ainetta palautusjäähdyttämällä toluenissa muutaman tunnin  
ajan esim. 2 tuntia.

Toisessa menetelmässä kaavan II mukaisen 2-oksi-  
indoli-1-karboksiamidiyhdisteen valmistamiseksi kaavan VI  
mukainen 2-oksi-indoli saatetaan reagoimaan kloorisul-  
35 fonyyli-isosyanaatin kanssa, jolloin saadaan välituotteena

kaavan VII mukainen N-kloorisulfonyyli-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi, ja sen jälkeen kloorisulfonyyliryhmä poistetaan hydrolyysillä.



Käsittelyn ensimmäisessä vaiheessa sopivan kaavan VI mukaisen 2-oksi-indolihdisteen reaktio kloorisulfonyyli-isosyanaatin kanssa suoritetaan reaktion suhteen inertissä liuotinväliaineessa; so. liuotin, joka ei reagoi kloorisulfonyyli-isosyanaatin tai kaavan VII mukaisen tuotteen, N-kloorisulfonyyli-2-oksi-indoli-1-karboksiamidin kanssa. Mainitun liuottimen ei tarvitse liuottaa reagoivia aineita täydellisesti. Esimerkkinä liuottimista

30

35

ovat dialkyylieetterit kuten dietyylieetteri; sykliiset eetterit kuten dioksaani ja tetrahydrofuraani; aromaatitiset hiilivedyt kuten bentseeni, ksyleeni ja tolueni; klooratut hiilivedyt kuten metyleenikloridi ja kloroformi; asetonitriili; ja näiden seokset.

5 Reaktiota suoritettaessa käytetyn liuottimen lämpötila vaihtelee yleensä ympäristön lämpötilasta (noin 20 °C) palautusjäähdytyslämpötilaan. Yleisesti suositellaan lämpötiloja 25 °C - 110 °C. Haluttaessa voidaan käyttää  
10 alle 20 °C lämpötiloja esim. -70 °C:seen saakka. Kuitenkin vältetään lämpötiloja alle 0 °C, koska se ei ole halutun tuotteen saantoon nähden edullista.

Kaavan VI mukainen 2-oksi-indolijohdiste ja kloorisulfonyyli-isosyanaatti saatetaan yleensä reagoimaan molaarisissa määrissä, ekvimolaarisesta 30 % ylimäärään  
15 saakka kloorisulfonyyli-isosyanaattia, 1:1 - 1:1,3. Suuremmilla ylimäärillä kloorisulfonyyli-isosyanaattia ei saavuteta mitään etuja eikä sitä käytetä taloudellisista syistä.

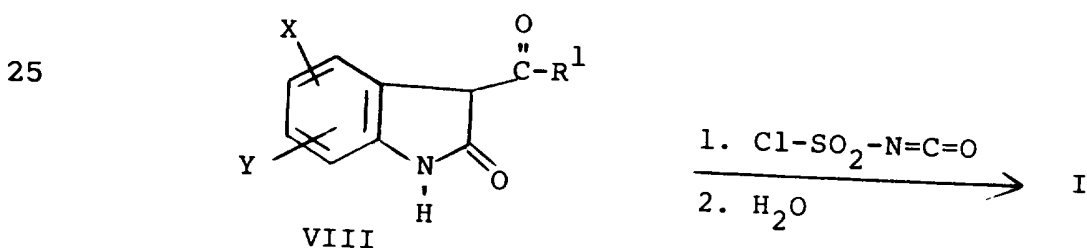
20 Näin valmistetun kaavan VII mukaisen kloorisulfonyylin johdannaiset voidaan haluttaessa eristää tai voidaan suoraan muuttaa samassa reaktioastiassa, ilman eristämistä, kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi. Kaavan VII mukaisten kloorisulfonylijohdisteiden eristäminen aikaan-  
25 saadaan alan ammattimiehille tunnetuilla menetelmillä esim. suodattamalla tai haihduttamalla liuotin.

Kaavan VII mukaisten kloorisulfonylijohdannaisten hydrolyysi suoritetaan käsittelemällä kaavan VII mukaisia yhdisteitä, eristämällä ne tai ilman eristystä, vedellä,  
30 vesipitoisella hapolla tai vesipitoisella emäksellä. Yleisesti suositellaan pelkkää vettä tai vesipitoista happoa hydrolysoimisaineena, jopa tapauksissa, joissa hydrolyysivaihe sisältää kaksi faasia. Hydrolyysin kulun on oltava riittävän nopea, jotta vältettäisiin reagoivien aineiden  
35 huono liukoisuus. Kuitenkin reaktioiden moninaisuuden

vuoksi pelkän veden käyttö on taloudellisempaa kuin muut hydrolyysimenetelmät.

Vesipitoisen orgaanisen hapon käyttö hydrolysointiaineena estää joskus kahden faasin muodostumisen. Näin tapahtuu usein kun käytetään vesipitoista etikkahappoa. Hapon määrä ei ole ratkaiseva hydrolyysivaiheessa. Se voi vaihdella ekvimolaarisia määriä pienemmistä ekvimolaarisia määriä suurempiin määriin. Hapon väkevyyskään ei ole ratkaiseva. Yleensä kun hydrolyysivaiheessa käytetään vesipitoista happoa sitä käytetään noin 0,1 moolista happoa moolia kohti kaavan VII mukaista yhdistettä kolmeen mooliin happoa yhtä moolia kohti kaavan VII mukaista yhdistettä. Käsittelyä helpottamaan käytetään yleensä noin 1 - 6 molaarista happoa. Vesipitoisen hapon käyttöön turvaudutaan usein kun eristetään kaavan VII mukainen väliaine ja halutaan hydrolyysiseos, jossa on yksi faasi. Sellaisia happoja ovat suola-, rikki-, typpi-, fosfori-, etikka-, muurahais-, sitruuna- ja bentsoehappo.

Vaihtoehtoisesti kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan VIII mukainen yhdiste reagoimaan kloorisulfonyyli-isosyanaatin kanssa ja sen jälkeen hydrolysoimalla:



30 jolloin X, Y ja  $\text{R}^1$  ovat kuten edellä. Kaavan VIII mukaisen yhdisteen reaktio kloorisulfonyyli-isosyanaatin kanssa ja sitä seuraava hydrolyysivaihe suoritetaan samalla tavalla kuten aiemmin on kuvattu kaavan VI mukaisen 2-oksi-indolijohdteen muuttamiseksi kaavan VII mukaiseksi kloorisulfonyyliyhdisteeksi ja sen jälkeen hydrolysoimiseksi kaavan II mukaisen yhdisteen saamiseksi.

35

Kaavan VIII mukaiset yhdisteet valmistetaan liittämällä  $-C(=O)-R^1$ -substituentti tarpeellisen kaavan VI mukaisen 2-oksi-indolihdisteen 3-asemaan. Tämä asyloimisreaktio suoritetaan saattamalla kaavan VI mukainen yhdiste reagoimaan kaavan  $R^1-C(=O)-OH$  mukaisen sopivan hapon johdannaisen kanssa standardimenetelmien mukaan alemmassa alkanoliliuotuksessa (esim. etanoli) alemman alkanoliliuotuksen (esim. natriumetoksidi) alkalimetallisuolan läsnäollessa. Tyypillisiä kaavan  $R^1-C(=O)OH$  mukaisen hapon johdannaisia, joita voidaan käyttää, ovat happokloridit, kaavojen  $R^1C(=O)-O-C(=O)-R^1$ ,  $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^3$  ja  $R^1-C(=O)-O-C(=O)-OR^4$  mukaiset happoanhydridit ja kaavan  $R^1-C(=O)-OR^4$  mukaiset yksinkertaiset alkyylesterit, jolloin  $R^3$  ja  $R^4$  ovat kuten edellä. Tavallisesti käytetään pientä ylimäärää kaavan  $R^1-C(=O)-OH$  mukaisen hapon johdannaisista ja alkoksidisuola on tavallisesti läsnä yhdestä kaksimolaariseen ekvivalenttiin, perustuen kaavan  $R^1-C(=O)OH$  mukaisen hapon mainittuun johdannaiseen. Kaavan  $R^1-C(=O)OH$  mukaisen hapon johdannaisen ja kaavan VI mukaisen yhdisteen välinen reaktio aloitetaan yleensä lämpötilassa  $0 - 25\text{ }^\circ\text{C}$ , mutta on tavallista kuumentaa reaktioseoksen jälkeen reaktion päättämiseksi lämpötilaan  $50 - 130\text{ }^\circ\text{C}$  ja edullisesti noin  $80\text{ }^\circ\text{C}$ :n lämpötilaan. Näissä olosuhteissa käytetään yleisesti reaktioaikoja muutamasta tunnista esim. kaksi tuntia, aina muutamaan päivään asti esim. kaksi päivää. Sen jälkeen reaktioseos jäädytetään, laimennetaan ylimäärällä vettä ja tehdään happamaksi. Kaavan VIII mukainen tuote voidaan sen jälkeen ottaa talteen suodattamalla tai haihduttamalla liuotin standardimenetelmällä.

Jotkut kaavan II mukaisista 2-oksi-indoli-1-karboksiamidihdisteistä voidaan valmistaa tavanomaisesti kaavan II mukaisista muista yhdisteistä, muuttamalla yksi X- tai Y-substituentti toiseksi X- tai Y-substituentiksi.

Kaavan VI mukaiset 2-oksi-indolihdisteet valmis-

tetaan tunnetuilla menetelmillä tai menetelmillä, jotka ovat yhdenmukaisia tunnettujen menetelmien kanssa. Katso: "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds" toinen painos, S. Coffey toimittaja, nidos IV osa A, Elsevier Scientific Publishing Company, 1973, sivut 448-450; Gassman et al., Journal of Organic Chemistry, 42, 1340 (1977); Wright et al., Journal of the American Chemical Society, 78, 221 (1956); Beckett et al., Tetrahedron, 24, 6093 (1968); US-patenttijulkaisut 3 882 236, 4 006 161 ja 4 160 032; 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); ja niissä viitattut referaatit.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat happamia ja muodostavat emäksisiä suoloja. Kaikki sellaiset emäksiset suolat kuuluvat keksinnön piiriin ja ne voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä. Esimerkiksi ne voidaan valmistaa yksinkertaisesti saattamalla happamat ja emäksiset aineet kosketuksiin toistensa kanssa, tavallisesti stökiometrisessä suhteessa, joko vesipitoisessa tai vedettömässä tai osittain vesipitoisessa väliaineessa tai vaihtamalla yksi suola toiseen suolaan. Suolat otetaan talteen joko suodattamalla, saostamalla ensin liuottamattomalla aineella ja sen jälkeen suodattamalla, haihduttamalla liuotin, tai kun kyse on vesipitoisista liuoksista lyofilisoimalla. Tyypillisiä kaavan I mukaisia suoloja, joita voidaan valmistaa, ovat primääriset, sekundääriset ja tertiääriset amiinisuolat, alkalimetallisuolat ja maa-alkalimetallisuolat. Erikoisen arvokkaita ovat natrium-, kalium-, ammonium-, etanoliamiini-, dietanoliamiini- ja trietanoliamiinisuolat.

Sopiviin, suolan muodostuksessa käyttökelpoisiin

emäksisiin aineisiin kuuluu sekä orgaanisia että epäorgaanisia aineita. Näihin aineisiin kuuluu ammoniakki, orgaanisia amiineja, alkalimetallihydroksideja, alkalimetallikarbonaatteja, alkalimetallibikarbonaatteja, alkalimetallihydridejä, maa-alkalimetallihydriksideja, maa-alkalimetallikarbonaatteja, maa-alkalimetallihydridejä ja maa-alkalimetallialkosideja. Esimerkkinä sellaista emäksistä ovat: ammoniakki; primääriset amiinit, kuten n-propyyliamiini, n-butyliamiini, aniliini, sykloheksyyliamiini, bentsyyliamiini, p-toluidiini, etanoliamiini ja glukamiini; sekundääriset amiinit, kuten dietyyliamiini, dietanoliamiini, N-metyyliglukamiini, N-metyylianiini, morfoliini, pyrrolidiini ja piperidiini; tertiääriset amiinit, kuten trietyyliamiini, trietanoliamiini, N,N-dimetyylianiini, N-etyylipiperidiini ja N-metyylimorfoliini; hydroksidit, kuten natriumhydroksidi; alkoksidit, kuten natriummetoksidi ja kaliummetoksidi; hydridit, kuten kalsiumhydridi ja natriumhydridi; ja karbonaatit, kuten kaliumkarbonaatti ja natriumkarbonaatti.

Keksinnön piiriin kuuluvat myös kaavan I mukaisten yhdisteiden solvaatit, esimerkiksi hydraatit kuten hemihydraatit ja monohydraatit.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on analgeettinen aktiviteetti. Tämä aktiviteetti on todettu hiirillä osoittamalla 2-fenyyli-1,4-bentsokinonia (PBQ) annostelemalla aikaansaadun vatsan pingotuksen esto. Käytetty menetelmä perustuu menetelmään, jonka on kuvannut Siegmund et al., julkaisussa Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729-731, (1957) sovellettuna suuren tehon saamiseksi [katso lisäksi Milne ja Twomey, *Agnes and Actions*, 10, 31-37 (1980)]. Näissä kokeissa käytetyt hiiret olivat Carworth koiraksia, albino CF-1 kanta ja ne painoivat 18-20 g. Jokaisen hiiren annettiin paastota yli yön ennen lääkkeen annostelua ja testausta.

Kaavan I mukaiset yhdisteet liuotettiin ja suspendoitiin väliaineeseen, joka sisälsi etanolia (5 %), emulforia 620 (polyoksietyleeni-rasvahappoesterien seos, 5 %) ja suolaliuosta (90 %). Tämä väliaine toimi myös kontrol-  
lina. Annokset olivat logaritmittakaavassa (so. ...0,32, 1,0, 3,2, 10, 32... mg/kg) ja laskettiin suolan painoista sitä käytettäessä, mutta ei haposta. Annostelu tapahtui suun kautta ja väkevyyksiä muutettiin vakioannoksen 10 ml/kg hiirtä saamiseksi. Edellä mainittua Milnen ja  
Twomeyn menetelmää käytettiin tehokkuuden ja voimakkuuden määräämiseksi. Hiiriä käsiteltiin yhdisteillä suun kautta ja tuntia myöhemmin annettiin PBQ:ta 2 mg/kg vatsaonteolon sisäisesti. Sen jälkeen kukin hiiri pantiin heti erikseen lämmitettyyn kammioon ja alkaen viisi minuuttia PBQ-annostelun jälkeen merkittiin muistiin vatsan kuristumien lukumäärä seuraavien 5 minuuttien aikana. Analgeettisen suojan (MPE-%) aste laskettiin vatsan kuristuman keskeytyksen perusteella verrattuna arvoihin, jotka saatiin samana päivänä suoritettujen kontrollieläinten kokeista. Ainakin neljä sellaista määritystä ( $N \geq 5$ ) antoi tulokseksi annosvaikutusarvot, jotka vastasivat arvoa  $MPE_{50}$ , mikä on sen annoksen paras määrittäminen, joka vähentää vatsan kuristuman 50 %:iin kontrolliarvoista.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on myös tulehdusta estävä aktiviteetti. Tämä aktiviteetti on osoitettu rotilla käyttäen menetelmää, joka perustuu standardiin karageenilla aikaansaatuun rotan käpälän edema-kokeeseen [Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1963)].

Puuduttamattomat täysikasvuiset, urospuoliset albinorotat (paino 150-190 g) numeroitiin, punnittiin ja värimerkki pantiin oikeaan ulkokehräseen. Kukin käpälä upotettiin elohopeaan tarkalleen värimerkkiin saakka. Elohopea oli lasisylinterissä, joka oli yhdistetty Statham paineenmuuntimeen. Ulostulo muuntimesta syötettiin kontrol-



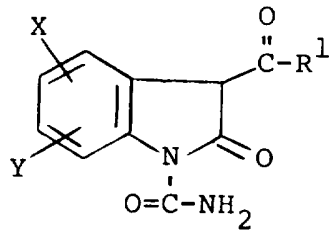
liyksikön kautta mikro-kaasukulometriin. Upotetun kypälän syrjäyttämän elohopean tilavuus luettiin. Koe yhdisteet annettiin suun kautta letkun avulla. Tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta edema aiheutettiin injektoimalla 0,05 ml

5 karrageenin 1 % liuosta merkittyjen kypälien jalkapohjakudokseen. Välittömästi sen jälkeen mitattiin injektoidun jalan tilavuus. Kasvu jalan tilavuudessa 3 tuntia karrageenin injektoimisen jälkeen osoittaa kulloinkin reaktiota tulehdukseen. Tässä kokeessa saadut tulokset il-

10 menevät seuraavasta taulukosta, jossa %-esto kuvaa kyseisen kaavan I mukaisen yhdisteen edeman muodostumista estävää prosentuaalista vaikutusta verrattuna pelkän kaavan I mukaisen yhdisteen kantaja-aineen vastaavaan vaikutukseen.

15

Taulukko



20

	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>Annos</u> (mg/kg)	<u>% esto</u>
25	H	H	2-furyyli	32	40
	H	H	2-furyyli	18	23
	H	H	2-furyyli	10	13
	H	H	2-tienyyli	32	55
	H	H	2-tienyyli	18	49
30	H	H	2-tienyyli	10	33
	H	H	2-tienyyli	5,6	21
	5-Cl	H	2-furyyli	32	62
	5-Cl	H	2-furyyli	18	53
	5-Cl	H	2-furyyli	10	49
35	5-Cl	H	2-furyyli	5,6	46

	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>Annos</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>% esto</u>
	5-Cl	H	2-furyyli	3,2	32
	5-Cl	H	2-furyyli	1,8	24
5	5-Cl	H	2-tienyyli	32	94
	5-Cl	H	2-tienyyli	18	61
	5-Cl	H	2-tienyyli	10	55
	5-Cl	H	2-tienyyli	5,6	45
10	5-Cl	H	2-tienyyli	3,2	36
	5-Cl	H	2-tienyyli	1,8	22
	H	H	2-tenyyli	32	53
	H	H	2-tenyyli	18	46
	H	H	2-tenyyli	10	33
15	H	H	2-tenyyli	5,6	23
	5-Cl	H	2-tenyyli	32	51
	5-Cl	H	2-tenyyli	18	37
	5-Cl	H	2-tenyyli	10	30
	5-Cl	H	2-tenyyli	5,6	18
20	5-Cl	H	2-tenyyli	3,2	17
	H	H	sykloheksyyli	32	35
	H	H	isopropyli	32	24
	H	H	syklopropyli	32	17
	H	H	fenoksimetyyli	32	46
25	H	H	fenoksimetyyli	10	28
	H	H	fenoksimetyyli	3,2	18
	H	H	(4-kloorifenok- simetyyli	32	15
	H	H	metyyli	32	4
30	5-Cl	H	sykloheksyyli	32	75
	5-Cl	H	sykloheksyyli	3,2	4
	5-Cl	H	metyyli	32	14
	5-F	H	2-furyyli	32	47
	5-F	H	2-furyyli	10	32
35	5-F	H	2-furyyli	3,2	25

	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>Annos</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>% esto</u>
	5-F	H	2-tienyyli	32	59
	5-F	H	2-tienyyli	10	46
5	5-F	H	2-tienyyli	3,2	35
	5-F	H	fenoksimetyyli	32	50
	5-F	H	fenoksimetyyli	10	40
	5-F	H	fenoksimetyyli	3,2	22
	5-F	H	2-tenyyli	32	54
10	5-F	H	2-tenyyli	10	46
	5-F	H	2-tenyyli	3,2	33
	5-F	H	isopropyyli	32	60
	5-F	H	isopropyyli	10	46
	5-F	H	isopropyyli	3,2	23
15	5-F	H	sykloheksyyli	32	51
	5-F	H	sykloheksyyli	10	47
	5-F	H	sykloheksyyli	3,2	33
	5-Cl	H	isopropyyli	32	65
	5-Cl	H	isopropyyli	10	42
20	5-Cl	H	isopropyyli	3,2	19
	6-F	H	2-furyyli	32	56
	6-F	H	2-furyyli	10	38
	6-F	H	2-furyyli	3,2	19
	5-Cl	H	isopropyyli	32	52
25	5-Cl	H	isopropyyli	10	28
	5-Cl	H	isopropyyli	3,2	20
	6-F	H	2-tienyyli	32	49
	6-F	H	2-tienyyli	10	38
	6-F	H	2-tienyyli	3,2	22
30	6-F	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	32	52
	6-F	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	10	43
	6-F	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	3,2	19
35					

	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>Annos</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>% esto</u>
	6-Cl	H	2-furyyli	32	51
	6-Cl	H	2-furyyli	10	45
5	6-Cl	H	2-furyyli	3,2	30
	5-Cl	H	2-tienyyli	32	24
	4-Cl	H	2-furyyli	32	11
	5-CH <sub>3</sub>	6-F	2-furyyli	32	40
	6-F	H	metyyli	32	6
10	5-OCH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	metyyli	32	7
	5-OCH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	2-tienyyli	32	25
	6-Cl	H	2-tienyyli	32	63
	6-Cl	H	2-tienyyli	10	47
	6-Cl	H	2-tienyyli	3,2	27
15	6-Cl	H	sykloheksyyli	32	31
	5-CF <sub>3</sub>	H	isopropyli	32	66
	5-CF <sub>3</sub>	H	isopropyli	10	47
	5-CF <sub>3</sub>	H	isopropyli	3,2	33
	5-CF <sub>3</sub>	H	2-furyyli	32	50
20	5-CF <sub>3</sub>	H	2-furyyli	10	35
	5-CF <sub>3</sub>	H	2-furyyli	3,2	17
	5-CF <sub>3</sub>	H	2-tienyyli	32	56
	5-CF <sub>3</sub>	H	2-tienyyli	10	34
	5-CF <sub>3</sub>	H	2-tienyyli	3,2	28
25	5-CF <sub>3</sub>	H	sykloproppyli	32	38
	5-CF <sub>3</sub>	H	sykloproppyli	10	23
	5-CF <sub>3</sub>	H	sykloproppyli	3,2	11
	H	H	4-kloorifenyyli	32	18
	5-CF <sub>3</sub>	H	2-tenyyli	32	66
30	5-CF <sub>3</sub>	H	2-tenyyli	10	39
	5-CF <sub>3</sub>	H	2-tenyyli	3,2	27
	H	H	4-tolyli	32	11
	H	H	bentsyyli	32	29
	H	H	1-fenyylietyyli	32	25
35	5-CF <sub>3</sub>	H	sykloproppyli	32	47

	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>Annos</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>% esto</u>
	5-CF <sub>3</sub>	H	sykloheksyyli	32	46
	5-CF <sub>3</sub>	H	sykloheksyyli	10	17
5	5-CF <sub>3</sub>	H	metyyli	32	29
	5-CF <sub>3</sub>	H	fenyyl	32	27
	5-CF <sub>3</sub>	H	4-kloorifenyyl	32	35
	5-CF <sub>3</sub>	H	4-tolyyl	32	18
	6-CF <sub>3</sub>	H	2-tienyyli	32	53
10	6-CF <sub>3</sub>	H	2-tienyyli	10	42
	6-CF <sub>3</sub>	H	2-tienyyli	3,2	27
	6-CF <sub>3</sub>	H	2-furyyl	32	58
	6-CF <sub>3</sub>	H	2-furyyl	10	48
	6-CF <sub>3</sub>	H	2-furyyl	3,2	29
15	6-CF <sub>3</sub>	H	isopropyyl	32	28
	6-CF <sub>3</sub>	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	32	60
	6-CF <sub>3</sub>	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	10	46
20	6-CF <sub>3</sub>	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	3,2	22
	6-F	H	2-tenyyli	32	51
	6-F	H	2-tenyyli	10	36
	6-F	H	2-tenyyli	3,2	29
25	6-SCH <sub>3</sub>	H	2-tenyyli	32	21
	4-SCH <sub>3</sub>	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	32	6
	6-F	H	isopropyyl	32	58
	6-F	H	isopropyyl	10	32
30	6-F	H	isopropyyl	3,2	7
	6-SCH <sub>3</sub>	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	32	9
	5-CF <sub>3</sub>	H	bentsyyli	32	32
	5-CF <sub>3</sub>	H	1-fenyyl	32	59
35	5-CF <sub>3</sub>	H	1-fenyyl	10	35

	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	Annos (mg/kg)	<u>% esto</u>
	5-CF <sub>3</sub>	H	1-fenyylieetyyli	3,2	22
	5-CF <sub>3</sub>	H	fenoksimetyyli	32	34
5	5-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	2-furyyli	32	19
	4-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2-furyyli	32	14
	5-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	2-tienyyli	32	11
	5-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	2-tenyyli	32	6
	5-Cl	H	fenyyli	32	15
10	5-Cl	H	4-kloorifenyyli	32	40
	5-Cl	H	4-kloorifenyyli	10	20
	5-Cl	H	4-tolyyli	32	6
	5-Cl	H	bentsyyli	32	32
	6-Cl	H	bentsyyli	32	35
15	4-Cl	H	sykloheksyyli	32	29
	4-Cl	H	isopropyli	32	15
	4-SCH <sub>3</sub>	H	2-furyyli	32	28
	6-Br	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	32	56
20	6-Br	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	10	28
	6-Br	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	3,2	21
	5-CH <sub>3</sub>	H	2-tenyyli	32	49
25	5-CH <sub>3</sub>	H	2-tenyyli	10	20
	5-CH <sub>3</sub>	H	2-tenyyli	3,2	15
	6-Cl	H	4-kloorifenyyli	32	27
	6-Cl	H	2-tienyyli	32	66
	6-Cl	H	2-tienyyli	10	44
30	6-Cl	H	2-tienyyli	3,2	33
	5-CH <sub>3</sub>	H	fenyyli	32	22
	5-OCH <sub>3</sub>	H	4-kloorifenyyli	32	19
	5-OCH <sub>3</sub>	H	fenyyli	32	10
	5-CH <sub>3</sub>	H	sykloheksyyli	32	35
35	4-Cl	H	metyyli	32	24

	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	Annos (mg/kg)	<u>% esto</u>
	5-OCH <sub>3</sub>	H	isopropyyli	32	30
	5-OCH <sub>3</sub>	H	sykloheksyyli	32	34
5	5-CH <sub>3</sub>	H	metyyli	32	14
	5-Cl	H	syklopentyyli	32	50
	5-Cl	H	syklopentyyli	3,2	11
	5-Cl	H	syklobutyyli	32	74
	5-Cl	H	syklobutyyli	3,2	11
10	5-CF <sub>3</sub>	H	syklopentyyli	32	56
	5-CF <sub>3</sub>	H	syklopentyyli	3,2	7
	H	H	trifluorimetyyli	32	13
	6-Cl	H	syklobutyyli	32	51
	6-Cl	H	syklobutyyli	10	31
15	6-Cl	H	syklopentyyli	32	64
	6-Cl	H	syklopentyyli	3,2	13
	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2-tienyyli	32	13
	5-Cl	H	1-fenylietyyli	32	46
	5-Cl	H	1-fenylietyyli	10	16
20	5-Cl	H	fenoksimetyyli	32	45
	5-Cl	H	fenoksimetyyli	10	23
	5-Cl	H	fenoksimetyyli	3,2	11
	5-F	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	3,2	15
25	5-CF <sub>3</sub>	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	32	65
	5-CF <sub>3</sub>	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	3,2	9
	6-Br	H	2-furyyli	32	54
30	6-Br	H	2-furyyli	10	45
	6-Br	H	2-furyyli	3,2	26
	6-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2-tienyyli	32	17
	6-Cl	H	1-fenylietyyli	32	25
	6-Cl	H	trifluorimetyyli	32	12
35	5-NO <sub>2</sub>	H	2-tienyyli	32	37

	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>Annos</u> (mg/kg)	<u>% esto</u>
	5-NO <sub>2</sub>	H	2-tienyyli	10	19
	5-NO <sub>2</sub>	H	2-tienyyli	3,2	6
5	5-NO <sub>2</sub>	H	bentsyyli	32	37
	5-NO <sub>2</sub>	H	bentsyyli	10	12
	5-NO <sub>2</sub>	H	bentsyyli	3,2	3
	5-OCH <sub>3</sub>	H	1-fenyylietyyli	32	30
	5-OCH <sub>3</sub>	H	2-tienyyli	32	26
10	6-Cl	H	fenyyli	32	23
	5-CH <sub>3</sub>	H	4-kloorifenyyli	32	15
	5-Cl	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	32	66
	5-Cl	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	10	42
15	5-Cl	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	3,2	22
	5-Cl	H	trifluorimetyyli	32	42
	5-Cl	H	trifluorimetyyli	10	23
20	5-Cl	H	trifluorimetyyli	3,2	14
	5-O-CH <sub>2</sub> -O-6		2-tienyyli	32	30
	5-CH <sub>3</sub>	H	2-tienyyli	32	28
	5-CH <sub>3</sub>	H	bentsyyli	32	10
	5-OCH <sub>3</sub>	H	2-tienyyli	32	22
25	5-OCH <sub>3</sub>	H	2-tenyyli	32	6
	5-Cl	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	32	66
	5-Cl	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	10	39
30	5-Cl	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	3,2	27
	5-CF <sub>3</sub>	H	trifluorimetyyli	32	36
	5-OCH <sub>3</sub>	H	bentsyyli	32	9
	5-OCH <sub>3</sub>	H	metyyli	32	6
35	6-CF <sub>3</sub>	H	bentsyyli	32	54



	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>Annos</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>% esto</u>
	6-CF <sub>3</sub>	H	bentsyyli	10	34
	6-CF <sub>3</sub>	H	bentsyyli	3,2	14
5	6-F	H	bentsyyli	32	57
	6-F	H	bentsyyli	10	32
	6-F	H	bentsyyli	3,2	20
	H	H	2-pyrrolyyli	32	60
	H	H	2-pyrrolyyli	10	35
10	H	H	2-pyrrolyyli	3,2	13
	5-Cl	H	2-pyrrolyyli	32	63
	5-Cl	H	2-pyrrolyyli	10	43
	5-Cl	H	2-pyrrolyyli	3,2	21
	6-Cl	H	3-furyyli	32	61
15	6-Cl	H	3-furyyli	10	47
	6-Cl	H	3-furyyli	3,2	34
	5-Cl	H	3-furyyli	32	62
	5-Cl	H	3-furyyli	10	36
	5-Cl	H	3-furyyli	3,2	13
20	5-Cl	H	3-tienyyli	32	63
	5-Cl	H	3-tienyyli	10	40
	5-Cl	H	3-tienyyli	3,2	15
	5-F	H	3-furyyli	32	63
	5-F	H	3-furyyli	10	41
25	5-F	H	3-furyyli	3,2	27
	5-F	H	3-tienyyli	32	50
	5-F	H	3-tienyyli	10	34
	5-F	H	3-tienyyli	3,2	10
	5-CF <sub>3</sub>	H	3-furyyli	32	52
30	5-CF <sub>3</sub>	H	3-furyyli	10	34
	5-CF <sub>3</sub>	H	3-furyyli	3,2	11
	5-CF <sub>3</sub>	H	3-tenyyli	32	37
	5-CF <sub>3</sub>	H	3-tenyyli	10	12
	5-Cl	H	3-tenyyli	32	40
35	5-Cl	H	3-tenyyli	10	26

	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>Annos</u> (mg/kg)	<u>% esto</u>
	5-Cl	H	3-tenyyli	3,2	12
	5-F	H	3-tenyyli	32	39
5	5-F	H	3-tenyyli	10	29
	5-Cl	6-Cl	2-tienyyli	32	56
	6-F	H	1-fenylylietyyli	32	35
	6-CF <sub>3</sub>	H	2-tenyyli	32	56
	6-CF <sub>3</sub>	H	2-tenyyli	10	49
10	6-CF <sub>3</sub>	H	2-tenyyli	3,2	31
	5-CF <sub>3</sub>	H	3-tienyyli	32	37
	6-Cl	H	3-tenyyli	32	49
	5-O-CH <sub>2</sub> -O-6		2-furyyli	32	41
	H	H	5-pyrimidinyyli	32	17
15	6-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2-tienyyli	32	21
	5-Cl	6-Cl	2-tenyyli	32	46
	5-Cl	H	bisyklo[2.2.1]- hepten-2-yyli	32	74
	H	H	bisyklo[2.2.1]- hepten-2-yyli	32	37
	6-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2-tenyyli	32	18
	6-Cl	H	bisyklo[2.2.1]- hepten-2-yyli	32	66
	5-F	6-Cl	bentsyyli	32	61
25	5-F	6-Cl	bentsyyli	10	38
	6-CF <sub>3</sub>	H	1-fenylylietyyli	32	31
	6-F	H	1-fenylylietyyli	32	48
	H	H	2-klooribentsyyli	32	7
	5-Cl	H	2-klooribentsyyli	32	21
30	5-F	H	2-klooribentsyyli	32	21
	5-CF <sub>3</sub>	H	1-klooribentsyyli	32	18
	6-Cl	H	3-tienyyli	32	20
	6-Cl	H	1-klooribentsyyli	32	14
	5-Cl	H	2-pyratsinyyli	32	13
35	5-Cl	H	4-klooribentsyyli	32	39

	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	Annos (mg/kg)	<u>% esto</u>
	6-Cl	H	4-klooribentsyyli	32	34
	5-F	H	4-klooribentsyyli	32	41
5	5-Cl	H	4-isotiatsolyyli	32	53
	5-Cl	H	2-fenylylietyyli	32	20
	H	H	2,4-dikloori- fenyyli	32	19
	5-F	6-F	bentsyyli	32	49
10	5-F	6-F	2-furyyli	32	51
	5-Cl	H	3-klooribentsyyli	32	20
	6-F	H	1-fenoksietyyli	32	43
	6-F	H	2-furfuryyli	32	52
	5-Cl	H	1-fenoksietyyli	32	54
15	5-Cl	H	2-kloori-6-fluo- rifenyli	32	6
	5-F	6-F	2-tenyyli	32	56
	5-NO <sub>2</sub>	H	2-furyyli	32	59
	5-NO <sub>2</sub>	H	2-tenyyli	32	35
20	5-Cl	H	3-nitrobentsyyli	32	5
	5-Cl	H	4-nitrobentsyyli	32	9

25 Kaavan I mukaisten yhdisteiden analgeettinen ak-  
 tiviteetti tekee ne käyttökelpoisiksi akuuttiin annos-  
 teluun nisäkkäille kivun, esimerkiksi leikkauksen jälkei-  
 sen kivun ja vammakivun kontrolloimiseksi. Kaavan I mukai-  
 set yhdisteet ovat lisäksi käyttökelpoisia krooniseen an-  
 nosteluun nisäkkäille kroonisten sairauksien oireiden,  
 30 kuten nivelreumatulehduksen lievittämiseksi, ja luu-nivel-  
 tulehdukseen ja muihin lihas-luusairauksiin liittyvän ki-  
 vun lievittämiseksi.

Käytettäessä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen  
 farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa joko analgeettisena  
 35 aineena tai tulehdusta estävänä aineena sitä voidaan an-

nostella nisäkkäälle joko yksinään tai edullisesti yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien tai laimennusaineiden kanssa farmaseuttisessa koostumuksessa standardin farmaseuttisen käytännön mukaisesti. Yhdistettä  
5 voidaan annostella suun kautta tai parenteraalisesti. Parenteraaliseen annosteluun kuuluu laskimonsisäinen, lihaksensisäinen, vatsaontelonsisäinen, ihonalainen ja paikallinen annostelu.

Farmaseuttisessa koostumuksessa, joka sisältää kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, kantaja-aineen painosuhte aktiivisiin aineisiin on normaalisti 1:4 - 4:1 ja edullisesti 1:2 - 2:1. Kuitenkin valittu suhte riippuu sellaisista tekijöistä kuten aktiivisten aineosien liukoisuudesta, aiotusta  
10 annoksesta ja tarkasta annostelutavasta.

Kaavan I mukaisen yhdisteen suun kautta tapahtuvaa käyttöä varten yhdiste voidaan annostella esimerkiksi tablettien tai kapselien muodossa, tai vesipitoisena liuksena tai suspensionsa. Kun suun kautta tapahtuvaan  
20 käyttöön käytetään tabletteja, tavallisimmin käytettyihin kantaja-aineisiin kuuluvat laktoosi ja maissitärkkelys ja tavallisesti lisätään liukastusaineita kuten magnesiumstearaattia. Kapselimuodossa käyttökelpoisia laimennusaineita ovat laktoosi ja kuivattu maissitärkkelys. Kun suun  
25 kautta tapahtuvaa käyttöä varten tarvitaan vesipitoista suspensiota aktiiviset aineosat yhdistetään emulgoivien ja suspendoivien aineiden kanssa. Haluttaessa voidaan lisätä tiettyjä pehmentäviä aineita ja/tai hajusteita. Lihaksensisäisesti, vatsakalvonsisäiseen, ihonalaiseen ja laskimonsisäiseen käyttöön valmistetaan tavallisesti aktiivisten aineosien steriilit liukset ja liuksen pH-arvo  
30 tulisi säätää sopivaksi ja puskuroida liukset. Laskimonsisäisessä käytössä liunneiden aineiden kokonaiskonsentraatiota tulisi tarkistaa valmisteen saamiseksi isotooniseksi.  
35

Kun kaavan I mukaista yhdistettä tai sen suolaa käytetään ihmiselle, lääkäri määrää normaalisti päivittäisen annoksen. Edelleen annos vaihtelee iän, painon ja potilaan yksilöllisen reagoinnin sekä oireiden voimakkuuden ja annostetun yhdisteen väkevyyden mukaan. Kuitenkin akuutissa annostuksessa kivun lievittämiseksi tehokas annos useimmissa tapauksissa on 0,01-0,5 g (esim. joka neljäs - kuudes tunti). Useimmissa tapauksissa pitkällisessä annostuksessa tehokas annos on 0,01-1,0 g/päivä ja edullisesti 20-250 mg/päivä, kokonaisina tai jaettuina annoksina. Toisaalta on mahdollista että joissakin tapauksissa on tarpeen käyttää annoksia näiden rajojen ulkopuolelta.

Seuraavat esimerkit ja valmistusmenetelmät kuvaavat keksintöä lähemmin.

15

Esimerkki 1

5-kloori-3-(2-tenonyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksi-  
siamidi

20

Sekoitettu liete, jossa on 21,1 g (0,1 moolia) 5-kloori-2-oksi-indoli-1-karboksiamidia ja 26,9 g (0,22 moolia) 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiiniä 200 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, jäähdytetään jäähauteen lämpötilaan ja sen jälkeen lisätään pisaroittian liuos, jossa on 16,1 g (0,11 moolia) 2-teonyylikloridia 50 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. Sekoittamista jatkettiin noin 30 minuuttia ja sen jälkeen reaktioseos kaadetaan seokseen, jossa on 1 litra vettä ja 75 ml 3 N suolahappoa. Saatua seos jäähdytetään jäähauteessa ja kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla. Kiinteä aine pestään vedellä ja uudelleenkitetytetään 1800 ml:sta etikkahappoa, jolloin saadaan 26,6 g otsikoitua yhdistettä höytyväisinä keltaisina kiteinä, sp. 230 °C (haj.).

25

30

Otsikoidun yhdisteen näyte, joka on saatu yhdenmukaisesta menetelmästä, antoi seuraavat tulokset alkuaianalyysissä.

35

Analyysi: laskettu yhdisteelle  $C_{14}H_9ClN_2O_3S$ :

C, 52,42; H, 2,83; N, 8,74 %

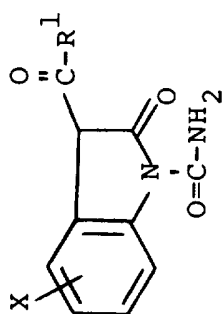
Löydetty:

C, 52,22; H, 2,81; N, 8,53 %

Esimerkki 2

5

Tarkoituksenmukainen 2-oksi-indoli-1-karboksiamidin reaktio vaadittavan kaavan  $R^1-CO-Cl$  mukaisen happokloridin kanssa esimerkissä 1 kuvatun menetelmän mukaan, antaa seuraavat yhdisteet:



## Analyysi

X	R <sup>1</sup>	Sulamis- piste (OC) 1,2	Laskettu (%)			Löydetty %		
			C	H	N	C	H	N
5-Cl	2-furyyli	234d	55,18	2,98	9,20	55,06	3,09	9,32
5-Cl	2-(2-tienyyli)- metyyli	240d <sup>3</sup>	53,81	3,31	8,37	53,40	3,31	8,37
6-Cl	2-furyyli	218-219	55,19	2,98	9,19	54,89	2,90	9,23
6-Cl	2-tienyyli	201-202	52,44	2,83	8,74	51,86	3,03	8,61
6-Cl	2-(2-tienyyli)- metyyli	219-220	53,83	3,31	8,37	53,70	3,45	8,38
5-F	2-furyyli	232d	58,34	3,15	9,72	57,99	3,13	9,70
5-F	2-tienyyli	231d	55,25	2,98	9,21	55,49	3,00	9,28
5-F	2-(2-tienyyli)- metyyli	243d	56,59	3,48	8,80	56,76	3,48	8,81
6-F	2-furyyli	230,5-233,5	58,33	3,13	9,75	57,73	3,04	9,72
6-F	2-tienyyli	117,5-120,5	55,26	2,96	9,21	55,14	2,91	9,15
6-F	2-(2-tienyyli)- metyyli	214,5-217	56,61	3,48	8,80	55,97	3,52	8,65

Esimerkki 2 (jatkuu)

X	R <sup>1</sup>	Sulamis- piste (°C) 1,2	Analyysi					
			Laskettu (%)			Löydetty %		
			C	H	N	C	H	N
5-CF <sub>3</sub>	2-furyyli	235,5d	53,26	2,68	8,28	52,84	2,96	8,17
5-CF <sub>3</sub>	2-tienyyli	212,5d	50,85	2,56	7,91	50,43	2,72	7,90
5-CF <sub>3</sub>	2-(2-tienyyli)- metyyli	223,5d	52,17	3,01	7,61	51,72	3,37	7,45
6-CF <sub>3</sub>	2-furyyli	206-208	53,26	2,68	8,28	52,87	3,03	8,27
6-CF <sub>3</sub>	2-tienyyli	177-180	50,86	2,56	7,91	50,69	2,75	7,96

1 Kaikki yhdisteet kiteytetään etikkahaposta, ellei toisin ilmoiteta.

2 Kirjain "d" taulukossa osoittaa että yhdiste sulaa hajotessaan.

3 Uudelleenkiteytetty N,N-dimetyyliformamidista.



Esimerkki 35-kloori-3-asetyyli-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi

5 Sekoitettu liete, jossa on 842 mg (4,0 mmoolia) 5-  
 kloori-2-oksi-indoli-1-karboksiamidia ja 1,08 g (8,8 mmoo-  
 10 lia) 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiiniä 15 ml:ssa N,N-dime-  
 tyyliformamidia, jäähdytetään jäähauteen lämpötilaan ja  
 sen jälkeen lisätään pisaroittain liuos, jossa on 449 mg  
 (4,4 mmoolia) asetanihydriä 5 ml:ssa N,N-dimetyylifor-  
 15 mamidia. Sekoittamista jatketaan noin 30 minuuttia ja sen  
 jälkeen reaktioseos kaadetaan seokseen, jossa on 75 ml  
 vettä ja 3 ml 3 N suolahappoa. Saatu seos jäähdytetään  
 jäähauteessa ja kiinteä aine otetaan talteen suodattamal-  
 la. Kiinteä aine uudelleenkiteytettiin etikkahaposta, jol-  
 loin saatiin höyryväisiä, vaaleanpunertavia kiteitä, sp.  
 237,5 °C (haj.).

Analyysi: Laskettu yhdisteelle  $C_{11}H_9ClN_2O_3$ :

C, 52,29; H, 3,59; N, 11,09 %

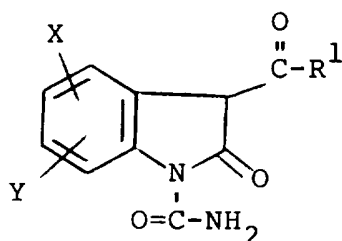
Löydetty:

C, 52,08; H, 3,65; N, 11,04 %

Esimerkki 4

20 Tarkoituksenmukainen 2-oksi-indoli-1-karboksiamidi  
 saatetaan reagoimaan vaadittavan kaavan  $R^1$ -CO-OH mukaisen  
 karboksyylihapon aktivoitun johdannaisen kanssa, esimer-  
 kissä 1 tai esimerkissä 3 kuvattujen menetelmien mukaan,  
 jolloin saadaan seuraavat yhdisteet:

5



10	X	Y	R <sup>1</sup>	Sulamis- piste (°C) <sup>1</sup>
	H	H	2-furyyli	223d
	H	H	2-tienyli	210d
15	H	H	2-(2-tienyyli)- metyyli	233d
	H	H	sykloheksyyli	213d
	H	H	isopropyyli	205-206
	H	H	syklopropyyli	207,5-208,5
	H	H	fenoksimetyyli	187,5d
20	H	H	(4-kloorifenoksi)- metyyli	190d
	H	H	metyyli	200-201,5
	5-Cl	H	sykloheksyyli	210d
	5-F	H	fenoksimetyyli	201-202d
25	5-F	H	isopropyyli	230d
	5-F	H	sykloheksyyli	222d
	5-Cl	H	isopropyyli	229d
	5-Cl	H	syklopropyyli	243,5d
30	6-F	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	111,5-114
	4-Cl	H	2-tienyyli	165-167d
	4-Cl	H	2-furyyli	183-185d
	5-CH <sub>3</sub>	6-F	2-furyyli	210-215
	6-F	H	metyyli	226,5-229
35	5-OCH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	metyyli	226-230
	5-OCH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	2-tienyyli	195-197
	6-Cl	H	sykloheksyyli	225-226

	X	Y	R <sup>1</sup>	Sulamis- piste (°C) <sup>1</sup>
5	5-CF <sub>3</sub>	H	isopropyyli	203d
	5-F	H	sykloproppyli	228, 5d
	H	H	4-kloorifenyyli	229d
	H	H	4-metyylifenyyli	214, 5d
	H	H	bentsyyli	226, 5d
	H	H	1-(fenyyli)etyyli	188, 5-189, 5
10	5-CF <sub>3</sub>	H	sykloproppyli	265d
	5-CF <sub>3</sub>	H	sykloheksyyli	185-186
	5-CF <sub>3</sub>	H	metyyli	225d
	5-CF <sub>3</sub>	H	fenyyli	221, 5d
	5-CF <sub>3</sub>	H	4-kloorifenyyli	225d
15	5-CF <sub>3</sub>	H	4-metyylifenyyli	224d
	6-CF <sub>3</sub>	H	isopropyli	199-202
	6-CF <sub>3</sub>	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	192-198
20	6-SCH <sub>3</sub>	H	(2-tienyyli)- metyyli	214-215
	4-SCH <sub>3</sub>	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	200-202
25	6-F	H	isopropyli	188-191
	6-SCH <sub>3</sub>	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	218, 5-220, 5
	5-CF <sub>3</sub>	H	bentsyyli	217d
	5-CF <sub>3</sub>	H	1-(fenyyli)etyyli	208d
	5-CF <sub>3</sub>	H	fenoksimetyyli	205, 5-206, 5d
30	5-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	2-furyyli	220d
	4-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2-furyyli	191d
	5-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	2-tienyyli	197d
	4-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2-tienyyli	205d
	5-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	(2-tienyyli)- metyyli	231d
35	5-Cl	H	fenyyli	232, 5d
	5-Cl	H	4-kloorifenyyli	242d
	5-Cl	H	4-metyylifenyyli	231d
	5-Cl	H	bentsyyli	244, 5d

	X	Y	R <sup>1</sup>	Sulamis- piste (°C) <sup>1</sup>
	6-Cl	H	bentsyyli	229-230d
5	4-Cl	H	sykloheksyyli	188-189
	4-Cl	H	isopropyyli	158-160
	4-SCH <sub>3</sub>	H	2-furyyli	203-206
	6-Br	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	232-235
10	5-CH <sub>3</sub>	H	(2-tienyyli)- metyyli	243-244d
	6-Cl	H	4-kloorifenyli	220-222
	5-CH <sub>3</sub>	H	fenyyli	215-216, 5d
	5-OCH <sub>3</sub>	H	4-kloorifenyli	238-240d
15	5-OCH <sub>3</sub>	H	fenyyli	209-210d
	5-CH <sub>3</sub>	H	sykloheksyyli	219-220d
	4-Cl	H	metyyli	184d
	5-OCH <sub>3</sub>	H	isopropyyli	194-195
	5-OCH <sub>3</sub>	H	sykloheksyyli	221-222
20	5-CH <sub>3</sub>	H	metyyli	223-224d
	5-Cl	H	syklopentyyli	214-215d
	5-Cl	H	syklobutyli	214-215d
	5-CF <sub>3</sub>	H	syklopentyli	188-189
	6-Cl	H	syklobutyli	227d
25	6-Cl	H	syklopentyli	224-225, 5d
	5-Cl	H	1-fenylietyyli	206d
	5-Cl	H	fenoksimetyyli	218d
	5-F	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	216d
30	5-CF <sub>3</sub>	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	212d
	6-Br	H	2-furyyli	234-237
	6-Cl	H	1-(fenyyli)etyyli	222-223d
	5-NO <sub>2</sub>	H	2-tienyyli	220,5-225
35	5-NO <sub>2</sub>	H	bentsyyli	232-236
	5-OCH <sub>3</sub>	H	1-(fenyyli)etyyli	204-205, 5
	5-OCH <sub>3</sub>	H	2-tienyyli	188-189d

	X	Y	R <sup>1</sup>	Sulamis- piste (°C) <sup>1</sup>
	6-Cl	H	fenyyli	236-237d
5	5-CH <sub>3</sub>	H	4-kloorifenyyli	247-248d
	H	H	2-pyrrolyyli	214-215d
	5-Cl	H	2-pyrrolyyli	217-218d
	5-F	H	3-tienyyli	236,5d
	5-Cl	H	3-tienyyli	238d
10	5-F	H	3-furyyli	229,5d
	5-Cl	H	3-furyyli	231,5d
	6-Cl	H	3-furyyli	223,5d
	5-CF <sub>3</sub>	H	3-furyyli	214d
	5-F	H	(3-tienyyli)metyyli	239,5d
15	5-Cl	H	(3-tienyyli)metyyli	237d
	6-Cl	H	(3-tienyyli)metyyli	220,5d
	5-CF <sub>3</sub>	H	(3-tienyyli)metyyli	210,5d
	5-Cl	6-Cl	2-tienyyli	227d
	5-Cl	6-Cl	(2-tienyyli)metyyli	243d
20	6-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2-tienyyli	212d
	6-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	(2-tienyyli)metyyli	215d
	H	H	2,4-dikloorifenyyli	221d
	5-Cl	H	trifluorimetyyli	224-225d
	5-CH <sub>3</sub>	H	2-furyyli	214-215d
25	5-CH <sub>3</sub>	H	bentsyyli	249-250d
	5-CH <sub>3</sub>	H	2-tienyyli	221-222d
	5-OCH <sub>3</sub>	H	(2-tienyyli)metyyli	239-242d
	5-Cl	H	bisyklo[2.2.1]- heptan-2-yyli	219-221d
30	5-CF <sub>3</sub>	H	trifluorimetyyli	217-219d
	5-OCH <sub>3</sub>	H	bentsyyli	240-241d
	5-OCH <sub>3</sub>	H	metyyli	233-234d
	5-CF <sub>3</sub>	H	3-tienyyli	225d
	6-Cl	H	(3-tienyyli)metyyli	220,5d
35	H	H	5-pyrimidinyyli	238-240d
	5-Cl	H	bisyklo[2.2.1]- hept-2-en-5-yyli	211,5d

	X	Y	R <sup>1</sup>	Sulamis- piste (°C) <sup>1</sup>
5	H	H	bisyklo[2.2.1]- hept-2-en-5-yyli	210,5d
	6-Cl	H	bisyklo[2.2.1]- hept-2-en-5-yyli	219d
	5-Cl	H	1-fenyylieetyyli	192-193 <sup>2</sup>
	5-CF <sub>3</sub>	H	1-fenyylieetyyli	169,5-170,5 <sup>3</sup>
10	5-Cl	H	1-fenyylieetyyli	193-194 <sup>4</sup>
	5-CF <sub>3</sub>	H	1-fenyylieetyyli	172-173 <sup>5</sup>
	5-CF <sub>3</sub>	H	3-trifluorimetyyli- bentsyyli	153-155d
15	6-Cl	H	3-trifluorimetyyli- bentsyyli	200-202d
	H	H	2-klooribentsyyli	236d
	5-Cl	H	2-klooribentsyyli	237,5d
	5-F	H	2-klooribentsyyli	231d
	5-CF <sub>3</sub>	H	2-klooribentsyyli	198,5-199,5
20	5-F	H	3-trifluorimetyyli- bentsyyli	214-215d
	6-Cl	H	3-tienyyli	210-212d
	6-Cl	H	2-klooribentsyyli	231d
	5-Cl	H	4-klooribentsyyli	242-243d
25	6-Cl	H	4-klooribentsyyli	195-198d
	5-F	H	4-klooribentsyyli	232-234d
	5-Cl	H	3-klooribentsyyli	222-225d
	5-F	H	3-klooribentsyyli	219-220d
30	H	H	3-trifluorimetyyli- bentsyyli	235-236d
	5-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	H	bentsyyli	231d
	5-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	H	(2-tienyyli)metyyli	236-238
	5-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	H	2-tienyyli	185-187
	5-CH <sub>3</sub> CO	H	bentsyyli	239-241
35	5-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> SCO <sup>6</sup>	H	(2-tienyyli)metyyli	230-232
	6-F	H	5-metyyli-3-isoksatso- lyyli	224-226
	5-Cl	H	5-metyyli-3-isoksat- solyyli	252-254

	X	Y	R <sup>1</sup>	Sulamis- piste (°C) <sup>1</sup>
5	5-CH <sub>3</sub> CO	H	(2-tienyyli)metyyli	226-227
	5-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> SCO <sup>6</sup>	H	bentsyyli	243-245
	5-F	H	5-metyyli-3-isoksat- solyyli	225-226
10	5-F	6-Cl	(2-tienyyli)metyyli	228-230
	5-F	6-Cl	2-furyyli	250-251
	5-F	6-Cl	2-tienyyli	220-221
	5-Cl	H	1,2,3-tiadiatsol-4- yyli	234-238
15	6-F	H	1,2,3-tiadiatsol-4- yyli	225-227
	5-F	6-Cl	bentsyyli	243-245
	6-CF <sub>3</sub>	H	1-fenyylietyyli	228-231 <sup>7</sup>
	6-F	H	1-fenyylietyyli	192-194 <sup>8</sup>
	5-Cl	H	1-fenoksietyyli	220-222
20	6-F	H	1-fenoksietyyli	200-202
	6-F	H	2-fenyylietyyli	149-150, 5
	5-Cl	H	2-fenyylietyyli	199-201
	5-F	6-F	2-furyyli	240-241, 5
	5-F	6-F	bentsyyli	234-237
25	5-F	6-F	(2-tienyyli)metyyli	236-238
	5-NO <sub>2</sub>	H	2-furyyli	157-160
	5-NO <sub>2</sub>	H	(2-tienyyli)metyyli	209-212
	5-Cl	H	3-trifluorimetyyli- bentsyyli	218-219
30	5-NO <sub>2</sub>	H	1-fenyylietyyli	208, 5-211
	5-Cl	H	(2-furyyli)metyyli	233-236
	6-F	H	(2-furyyli)metyyli	212-214
	6-F	H	1,2,5-tiadiatsol-3- yyli	237, 5-241
35	5-Cl	H	1,2,5-tiadiatsol-3- yyli	240, 5-243
	6-CF <sub>3</sub>	H	1-fenyylietyyli	235-237 <sup>9</sup>
	6-F	H	1-fenyylietyyli	194-196 <sup>10</sup>
	6-F	H	1-fenyylietyyli	166-170 <sup>11</sup>

	X	Y	R <sup>1</sup>	Sulamis- piste (°C) <sup>1</sup>
	6-CF <sub>3</sub>	H	1-fenyylieetyyli	205-207 <sup>11</sup>
5	6-CF <sub>3</sub>	H	(2-tienyyli)metyyli	217-218
	5-F	6-Cl	2-tetrahydrofuryyli	213,5-215
	5-NO <sub>2</sub>	H	2-tetrahydrofuryyli	216-219
	5-Cl	H	4-isotiatsolyyli	255
	5-Cl	H	2-tiatsolyyli	227
10	5-Cl	H	1-metyyli-5-pyratso- lyyli	254

#### Esimerkki 4 (jatkuu)

15 <sup>1</sup>Kirjan "d" taulukossa osoittaa että yhdiste sulaa hajotessaan.

$$^2[\text{alfa}]_D^{23} = -300,3^\circ$$

$$^3[\text{alfa}]_D^{23} = 174,3^\circ$$

$$^4[\text{alfa}]_D^{23} = +303,8^\circ$$

$$^5[\text{alfa}]_D^{23} = +169,7^\circ$$

20 <sup>6</sup>5-(2-tenoyyli)

$$^7[\text{alfa}]_D^{23} = +154,9^\circ$$

$$^8[\text{alfa}]_D^{23} = +184,9^\circ$$

$$^9[\text{alfa}]_D^{23} = -170,9^\circ$$

$$^{10}[\text{alfa}]_D^{23} = -198,3^\circ$$

25 <sup>11</sup>Lähtöaine 2-fenyylipropionyylikloridi on raseeminen.

#### Esimerkki 5

2-tenoyylikloridi ja 2-furoyylikloridi saatetaan reagoimaan 5,6-metyleenidioksi-2-oksi-indoli-1-karboksi-  
30 amidin kanssa käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää, jolloin saadaan vastaavasti seuraavat yhdisteet:

5,6-metyleenidioksi-3-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karbok-  
siamidi, sp. 215-217°C (haj.). ja

35 6,6-metyleenidioksi-3-(2-furoyyli)-2-oksi-indoli-1-karbok-  
siamidi, sp. 234-235°C (haj.).



Esimerkki 65-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karbok-  
siamidi

5 Sekoitettuun lietteeseen, jossa on 429,9 g (2,04  
moolia) 5-kloori-2-oksi-indoli-1-karboksiamidia 4 litrassa  
N,N-dimetyyliformamidia, lisätään 547,9 g (4,48 moolia) 4-  
10 (N,N-dimetyyliamino)pyridiiniä, ja sen jälkeen seos jääh-  
dytetään lämpötilaan 8 °C. Tähän seokseen lisätään 30 mi-  
nuutin ajan samalla sekoittaen liuos, jossa on 328 g (2,23  
moolia) teonyylikloridia 800 ml:ssa N,N-dimetyylifor-  
mamidia ja lämpötila pidetään välillä 8-15 °C. Sekoit-  
tamista jatketaan 30 minuuttia ja sen jälkeen reaktioseos  
15 kaadetaan samalla sekoittaen seokseen, jossa on 510 ml vä-  
kevää suolahappoa ja 12 litraa vettä. Sekoittamista jat-  
ketaan 2 tuntia ja sen jälkeen kiinteä aine otetaan tal-  
teen suodattamalla ja pestään ensin vedellä ja sen jäl-  
keen metanolilla. Kiinteä aine kuivataan, jolloin saadaan  
675,6 g otsikon yhdistettä.

Annos (673,5 g, 1 moolia) edellä olevaa otsikoitua  
20 yhdistettä lisätään 13 litraan metanolia ja seosta kuumen-  
netaan palautusjäähdyttäen. Palautusjäähdytysseokseen li-  
sätään 136 g (2,22 moolia) etanoliamiinia. Saatu liuos  
jäähdytetään lämpötilaan 50 °C, lisätään 65 g valkaisu-  
hiiltä ja sen jälkeen seos kuumennetaan uudelleen palau-  
25 tusjäähdytyslämpötilaan ja pidetään siinä 1 tunnin ajan.  
Kuuma liuos suodatetaan supercelin (piimaa) läpi ja suodos  
jäähdytetään lämpötilaan 40 °C. Suodokseen lisätään 392 ml  
väkevää suolahappoa hitaasti 30 minuutin ajan. Seos jääh-  
dytetään lämpötilaan 20 - 30 °C, sekoitetaan 30 minuuttia  
30 ja sen jälkeen kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla  
ja pestään metanolilla. Kiinteä aine kuivataan, jolloin  
saadaan 589 g otsikoitua yhdistettä, sp. 229-231,5 °C  
(haj.) .

Esimerkki 75-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karbok-  
siamidin etanoliamiinisuoala

Liete, jossa on 321 mg (1,0 mmoolia) 5-kloori-3-  
5 (2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksiamidia 25-30 ml:ssa  
di-isopropyylialkoholia, kuumennetaan kiehuvaksi ja sen  
jälkeen lisätään liuos, jossa on 67 mg etanoliamiinia 1  
ml:ssa di-isopropyylialkoholia. Tällöin saadaan keltainen  
liuos 2-3 minuutissa. Liuoksen annetaan kiehua, kunnes  
10 sitä on 12-13 ml ja sen jälkeen sen annetaan jäähtyä. Muo-  
dostunut sakka otetaan talteen suodattamalla, jolloin saa-  
daan 255 mg otsikoitua suolaa keltaisina kiteinä, sp.  
165,5-167 °C (vähäinen haj.).

Analyysi: laskettu yhdisteelle  $C_{16}H_{16}ClN_3O_4S$ :

15 C, 50,32; H, 4,22; N, 11,00 %

Löydetty: C, 50,52; H, 4,44; N, 10,88 %

Esimerkki 85-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karbok-  
siamidin natriumsuoala20 Osa A

Sekoitettuun lietteeseen, jossa on 20 g (62,4 mmoo-  
lia) 5-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksiami-  
dia 400 ml:ssa metanolia, lisätään pisaroittain huoneen  
lämmössä 4,14 ml (68,6 mmoolia) etanoliamiinia. Saatuun  
25 kirrkaaseen liuokseen lisätään liuos, jossa on 6,74 g  
(124,7 mmoolia) natriummetoksidia metanolissa. Saatua  
seosta kuumennetaan noin 90 °C lämpötilaan ja sen jälkeen  
sen annetaan jäähtyä ja sekoitetaan yli yön. Muodostuva  
kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla ja kuivataan  
30 huoneen lämmössä korkeassa tyhjössä yli yön, jolloin saa-  
daan 18,12 g raakaa tuotetta. Raaka tuote uudelleenkitey-  
tetään metanoli-isopropanolista, jolloin saadaan 1,73 g  
ensimmäistä saantoa ja 10,36 g toista saantoa 5-kloori-3-  
(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksiamidin natriumsuolan  
35 monohydraattia. Kummatkin saannot sulavat 236-238 °C:ssa.

Analyysi:

	Laskettu yhdisteelle			
	<u>C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na.H<sub>2</sub>O</u>	Löydetty	Löydetty	
5		ensimmäi-	toiselle	
		selle	saannolle	
		<u>saannolle</u>		
	C	46,48	46,99	46,71
	H	3,06	2,68	2,70
10	N	7,74	7,98	7,79

Ensimmäisen saannon jäljelle jäävä osa kuivataan. Täten saadaan vedetön 5-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi, sp. 237-238 °C.

15 Analyysi:

	Laskettu yhdisteelle		
	<u>C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na</u>	Löydetty uudel-	
		leenkuivatulle	
		ensimmäiselle	
		saannolle	
20	C	48,92	48,23
	H	2,64	2,81
	N	8,15	7,89

Osa B

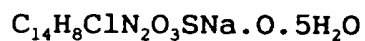
25 Sekoitettuun lietteeseen, jossa on 20 g (62,4 mmoolia) 5-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksiamidia 400 ml:ssa metanolia, lisätään pisaroitain huoneen lämmössä 4,14 ml (68,6 mmoolia) etanoliamia. Saatuun kirkkaaseen liuokseen lisätään 6,74 g jauhemaista natrium-

30 metoksidia ja seosta sekoitetaan yli yön. Muodostunut kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla ja kuivataan korkeassa tyhjöissä yli yön. Täten saadaan 5-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksiamidin hemihydraatti,

35 sp. 238-239 °C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle

Löydetty

5	C	47,67	47,72
	H	2,85	2,73
	N	7,94	7,70

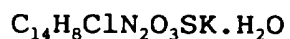
Esimerkki 9

10 5-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-  
karboksiamidin kaliumsuola

Esimerkin 8, osa B, mukainen menetelmä toistetaan, mutta jauhemainen natriummetoksidi korvataan liuoksella, jossa on 7,00 g kaliumhydroksidia metanolissa. Näin saadaan 5-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksiamidin kaliumsuola, sp. 214-216 °C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle

Löydetty

20	C	44,30	44,29
	H	2,93	2,67
	N	7,41	7,22

Esimerkki 10

25 5-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karbok-  
siamidin ammoniumsuola

Otsikoitu suola valmistetaan olennaisesti esimerkin 8, osa B, menetelmän mukaan, käyttäen jauhemaisen natriummetoksidin sijasta ammoniakiliuosta metanolissa. Näin saadaan vedetön otsikoitu suola, sp. 203-204 °C.

Analyysi:

		Laskettu yhdisteelle		Löydetty
		$C_{14}H_8ClN_2SO_3 \cdot NH_4$		
	C	49,64		49,75
5	H	3,86		3,53
	N	12,41		12,20

Esimerkki 112-oksi-indoli-1-karboksiamidi

10 Liukeseen, jossa on 194 mg (1,0 mmoolia) 2-(2-urei-  
dofenyyl)etikkahappoa 4 ml:ssa trifluorietikkahappoa,  
lisätään 630 mg (3,0 mmoolia) trifluoriasetanhydridiä ja  
sen jälkeen seosta kuumennetaan paluujäähdyttämällä noin 1  
tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytetään ja liuotin poiste-  
15 taan haihduttamalla tyhjöissä. Jäännös trituroidaan käyt-  
tämällä 5-8 ml kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja  
jäljelle jäävä liukenematon aine otetaan talteen suodat-  
tamalla. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytetään etanolis-  
ta, jolloin saadaan 61 mg otsikoitua yhdistettä värittö-  
20 minä neulamaisina kiteinä, sp. 179-180 °C (vähäinen haj.).  
Analyysi: laskettu yhdisteelle  $C_9H_{18}N_2O_2$ :

C, 61,36; H, 4,58; N, 15,91 %

Löydetty:

C, 61,40; H, 4,80; N, 15,77 %

Esimerkki 125-kloori-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi

25 Syklisoimalla 4,78 g (0,021 moolia) 2-(5-kloori-2-  
ureidofenyyl)etikkahappoa 8,0 g:n (0,063 moolia) kanssa  
trifluoriasetanhydridiä 75 ml:ssa trifluorietikkahappoa,  
esimerkissä 11 kuvatun menetelmän mukaan, ja sen jälkeen  
30 uudelleenkiteyttämällä raaka tuote asetonitriilistä, saa-  
daan 80 mg otsikoitua yhdistettä, sp. 211 °C (haj.).  
Analyysi: laskettu yhdisteelle  $C_9H_7ClN_2O_2$ :

C, 51,32; H, 3,35; N, 13,30 %

Löydetty:

C, 51,37; H, 3,37; N, 13,53 %

Esimerkki 132-oksi-indoli-1-karboksiamidi

Kloorisulfonyyli-isosyanaattia (1,20 g, 8,4 mmoolia) lisätään seokseen, jossa on 2-oksi-indolia (0,94 g, 7,1 mmoolia) eetterissä (30 ml), ja reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämmössä 20 tunnin ajan. Eetteri poistetaan tyhjöissä ja jäännös käsitellään vedellä (10 ml) ja 1 N HCl:lla (10 ml). Lisätään etyyliasetaattia (125 ml) ja seosta sekoitetaan tunnin ajan. Etyyliasetaattifaasi erotetaan, pestään 1 N HCl:llä (1 x 50 ml), suolaliuoksella (2 x 100 ml) ja kuivataan ( $MgSO_4$ ). Väkevöiminen antaa 0,97 g (77 %) raakaa tuotetta. Uudelleenkiteyttäminen etanolista antaa 0,18 g otsikoitua yhdistettä, sp. 177-179 °C.

Esimerkki 1415 2-oksi-indoli-1-karboksiamidi

Sekoitettuun seokseen, jossa on 2-oksi-indolia (5,86 g, 44,0 mmoolia) ja kuivaa tolueenia (160 ml), lisätään kloorisulfonyyli-isosyanaattia (7,47 g, 52,8 mmoolia). Kloorivetyä kehittyä välittömästi. Seosta sekoitetaan palautusjäähdyttären 15 minuutin ajan ja sen jälkeen se jäähdytetään huoneen lämpötilaan. Vettä lisätään (50 ml) seoksen jäähdyttämiseksi (aluksi kehittyä hieman HCl:a) ja sen jälkeen seosta sekoitetaan 1,5 tunnin ajan. Muodostuva kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla ja kuivataan (4,10 g). Suodos uutetaan etyyliasetaatilla (100 ml) ja saatu uute pestään suolaliuoksella (2 x 100 ml) ja kuivataan ( $MgSO_4$ ). Haihdutettaessa uute alennetussa paineessa saadaan 4,16 g kiinteää ainetta. Yhdistetyt kiinteät aineet uudelleenkiteytetään liuottamalla ensin asetonitriiliin (200 ml) ja sen jälkeen liuos väkevöidään alennetussa paineessa noin 75 ml:aan. Pieni määrä erottunutta amorfista ainetta suodatetaan, suodos valkaistaan ja väkevöidään alennetussa paineessa noin 50 ml:n tilavuuteen ja sen jälkeen se ympätään. Näin saadaan otsikoitu yhdistetummanpunaisina kiteinä, jotka suodatetaan ja kuivataan (3,0 g; 38 %).

Esimerkki 156-fluori-5-metyyli-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi

Otsikoitu yhdiste valmistetaan, seuraamalla esimerkin 14 mukaista menetelmää, 6-fluori-5-metyyli-2-oksi-indolista (1,0 g, 6,0 mmoolia) ja kloorisulfonyyli-isosyanaatista (1,03 g, 7,3 mmoolia) tolueenissa (30 ml). Hydrolyysivaiheessa käytetään vettä (5 ml).

Saanto = 0,58 g, 46 %, sp. 200-203 °C.

Analyysi: laskettu yhdisteelle  $C_{10}H_9N_2O_2F$ :

10 C, 57,69; H, 4,36; N, 13,46 %

Löydetty: C, 57,02; H, 4,41; N, 12,85 %

Kloorisulfonyylivälituotteen näyte poistetaan ennen hydrolysoimista ja saatetaan massakirjoanalyysiin tarkkaa massan määrittystä varten:  $C_{10}H_8N_2O_4SCl$ : 307,9848.

15 Esimerkki 162-oksi-indoli-1-karboksiamidi

Lietteeseen, jossa on 2-oksi-indolia (13,3 g, 0,10 moolia) tolueenissa (150 ml), lisätään kloorisulfonyyli-isosyanaattia (15,6 g, 0,11 mol) ja reaktioseosta kuumennetaan höyryhauteessa 10 minuutin ajan. (Kirkas liuos muodostuu noin kolmessa minuutissa ja sen jälkeen melkein välittömästi muodostuu sakka). Reaktioseosta jäädytetään jäähauteessa 30 minuutin ajan ja sen jälkeen kiinteä aine suodatetaan ja ilmakeivataan.

25 Näin saatu kloorisulfonyylivälituote lisätään seokseen, jossa on 2:1 etikkahappo/vettä (240 ml) ja saatua lietettä kuumennetaan höyryhauteessa 10 minuutin ajan. Sen jälkeen se jäädytetään jäähauteessa ja muodostuva ei-alkoinen kiinteä aine suodatetaan ja ilmakeivataan. Emäliuoksen väkevöiminen lietteeksi ja sen suodattaminen antaa 1,2 g tuotetta. Yhdistetyt kiinteät aineet uudelleenkitetytään noin 250 ml:sta etanolia; saanto = 11,48 g (65 %).

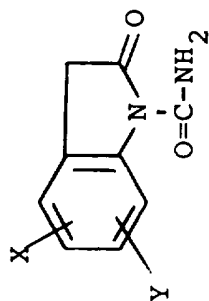
35 Esimerkki 17Substituoidut 2-oksi-indoli-1-karboksiamidit

Seuraavat yhdisteet valmistetaan saattamalla tar-

koituksenmukainen 2-oksi-indolin reagoimaan kloorisulfonyyli-isosyanaatin kanssa ja sen jälkeen hydrolysoimalla, käyttäen esimerkin 16 mukaista menetelmää, jolloin yläviitteillä 1, 2 ja 3 on seuraavat merkitykset:

- 5 <sup>1</sup>Uudelleenkiteytetty etanolista  
<sup>2</sup>Uudelleenkiteytetty asetonitriilistä  
<sup>3</sup>Uudelleenkiteytetty etikkahaposta





X	Y	Sulamispiste (°C)	Analyysi					
			Laskettu			Löydetty		
			C	H	N	C	H	N
4-Cl	H	201-202 <sup>1</sup>	51,32	3,35	13,30	51,04	3,26	13,24
5-Cl	H	211d	51,32	3,35	13,30	51,14	3,48	13,21
6-Cl	H	211-222d	51,32	3,35	13,30	51,07	3,30	13,31
5-F	H	198 <sup>2</sup>	55,67	3,64	14,43	56,25	3,79	14,53
5-CF <sub>3</sub>	H	214,5 <sup>2</sup>	49,19	2,89	11,48	48,90	3,05	11,50
4-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	222d	64,69	5,92	13,72	64,57	5,94	13,64
5-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	214,5 <sup>3</sup>	64,69	5,92	13,72	64,52	6,67	13,68
5-Cl	6-Cl	245d	44,11	2,47	11,43	43,98	2,55	11,58

Esimerkki 185,6-metyleenidioksi-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi

5,6-metyleenidioksi-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi valmistetaan saattamalla 5,6-metyleenidioksi-2-oksi-indoli reagoimaan kloorisulfonyyli-isosyanaatin kanssa ja sen jälkeen hydrolysoimalla, käyttäen esimerkissä 16 kuvattua menetelmää. Tuote sulaa lämpötilassa 237-238 °C (haj.) uudelleenkiteyttämisen jälkeen etikkahaposta.

Esimerkki 1910 6-metyylitio-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi

Kloorisulfonyyli-isosyanaattia (5,66 g, 0,04 moolia) lisätään lietteeseen, jossa on 6-metyylitio-2-oksi-indolia (6,0 g, 0,033 moolia) asetonitriilissä (60 ml) lämpötilassa 5-10 °C. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan. Lisätään vettä (100 ml) ja sekoittamista jatketaan 10 minuutin ajan. Vesipitoinen liuos uutetaan etyyliasetaatilla (600 ml), sen jälkeen se pestään perättäisesti vedellä ja suolaliuoksella, kuivataan (MgSO<sub>4</sub>) ja haihdutetaan alennetussa paineessa, jolloin saadaan harmaa kiinteä aine, joka uudelleenkiteytetään asetonitriilistä. Saanto = 3,0 g. Tuotetta saadaan 0,71 g lisää emäliuoksesta. Kokonaissaanto = 3,71 g (50,6 %); sp. 176-179 °C.

Esimerkki 205,6-dimetoksi-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi

25 Seuraamalla esimerkin 19 mukaista menetelmää valmistetaan otsikoitu yhdiste 5,6-dimetoksi-2-oksi-indolista (8,0 g, 0,042 moolia), kloorisulfonyyli-isosyanaatista (7,08 g, 0,05 moolia) ja asetonitriilistä (75 ml). Raaka tuote, joka saadaan haihdutettaessa etyyliasetattiuutteesta, uudelleenkiteytetään asetonitriili/etikkahaposta (1:1). Saanto = 6,02 g (60 %); sp. 206,5-209 °C.

Esimerkki 216-trifluorimetyyli-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi

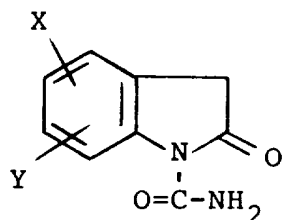
35 Lietteeseen, jossa on 6-trifluorimetyyli-2-oksi-indolia (8,0 g, 0,04 moolia) asetonitriilissä (80 ml), li-

sätään kloorisulfonyyli-isosyanaattia (6,65 g, 0,047 moolia) ja seosta sekoitetaan 45 minuutin ajan. Sen jälkeen lisätään vettä (100 ml) ja vesipitoista seosta sekoitetaan tunnin ajan. Muodostuva sakka suodatetaan ja uudelleenkiteytetään asetotriilistä, jolloin saadaan 0,92 g ot-sikoitua yhdistettä. Uutettaessa suodos vesipitoisesta reaktioseoksesta etyyliasetaatilla (300 ml) ja sen jälkeen kuivattaessa uute (MgSO<sub>4</sub>) ja haihduttaessa se alennettussa paineessa, saadaan lisää tuotetta. Uudelleenkiteyttäminen asetonitriilistä antaa tuotetta lisää 2,2 g.

Lisää tuotetta (1,85 g) otetaan talteen yhdistämällä uudelleenkiteytettäessä asetonitriilistä saadut emäliuokset ja väkevöimällä ne alennetussa paineessa. Kokonaissaanto = 4,97 g (51 %); sp. 207,5-210 °C.

#### Esimerkki 22

Toistamalla esimerkissä 21 kuvattu menetelmä, mutta käyttämällä tarkoituksenmukaista substituotua 2-oksi-indolia, saadaan seuraavat yhdisteet:



<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Sulamis-</u> <u>piste (°C)</u>
4-SCH <sub>3</sub>	H	181-184
6-F	H	191,5-194
6-Br	H	205-208
5-NO <sub>2</sub>	H	201-205
5-F	6-Cl	229-231 <sup>1</sup>
5-F	6-F	198-201

<sup>1</sup> Reaktion kuluessa tolueeni liuottimena. Sekä lähtöaine että tuote olivat saastuneet pienellä määrällä vastaavaa 4-kloori-5-fluori-isomeeriä.

Esimerkki 23

5 6-fenyyli-2-oksi-indoli-1-karboksamidi

Seokseen, jossa on 4,5 g (21,5 mmoolia) 6-fenyyli-2-oksi-indolia, 100 ml tolueenia ja 25 ml tetrahydrofuraania, lisätään samalla sekoittaen lämpötilassa 5 °C, 2,2 ml (25,8 mmoolia) kloorisulfonyyli-isosyanaattia. Sekoitamista jatketaan tunnin ajan lämpötilassa 0-5 °C ja sen jälkeen lisätään 100 ml vettä. Kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla ja se lisätään seokseen, jossa on 40 ml jääetikkaa ja 80 ml vettä. Saatu seos kuumennetaan lämpötilaan 100 °C tunnin ajan, jäädytetään ja suodatetaan. Jäännös kuivataan, jolloin saadaan 3,1 g otsikoitua yhdistettä, sp. 188-189 °C.

Esimerkki 24

5-bentsoyyli-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi

20 Seosta, jossa on 10,1 g (42 mmoolia) 5-bentsoyyli-2-oksi-indolia, 4,4 ml (51 mmoolia) kloorisulfonyyli-isosyanaattia ja 300 ml tetrahydrofuraania, sekoitetaan huoneen lämmössä 6 tunnin ajan ja sen jälkeen liuotin poistetaan haihuttamalla tyhjässä. Jäännös lisätään 150 ml:aan jääetikkaa ja 300 ml:aan vettä ja saatua seosta 25 kuumennetaan paluujäädyttäen 2 tunnin ajan. Reaktioseos jäädytetään ja pinnalla oleva liuos poistetaan dekantoinnalla. Jäljelle jäävä kumimainen jäännös trituroidaan käyttäen asetonitriiliä, jolloin saadaan kiinteä aine, joka otetaan talteen suodattamalla ja kiteytetään sen jälkeen seoksesta, jossa on 1:1 n-propanolia ja asetonitriiliä. Näin saadaan 4,1 g otsikoitua yhdistettä kiinteänä aineena, sp. 210-211 °C.

Esimerkki 25

35 Saattamalla 5-asetyyli-2-oksi-indoli ja 5-(2-teno-yyli)-2-oksi-indoli reagoimaan kloorisulfonyyli-isosya-

naatin kanssa, ja sen jälkeen hydrolysoimalla vesipitoisella etikkahapolla, olennaisesti esimerkissä 24 kuvatun menetelmän mukaan, saadaan vastaavasti seuraavat yhdisteet:

- 5 5-asetyyli-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi, 34 % saanto, sp. 225 °C (haj.) (yhdisteestä CH<sub>3</sub>CN) ja  
5-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi, 51 % saanto, sp. 200 °C (haj.) (yhdisteestä CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>CN).

Esimerkki 26

- 10 6-fluori-3-(2-furoyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi

Seuraamalla olennaisesti esimerkissä 19 kuvattua menetelmää valmistetaan otsikoitu yhdiste 6-fluori-3-(2-furoyyli)-2-oksi-indolista (0,30 g, 1,2 mmoolia), kloorisulfonyyli-isosyanaatista (0,20 g, 1,4 mmoolia), asetonitriilistä (15 ml) ja vedestä (10 ml), 17 % saantona. Saanto = 60 mg, sp. 231- 235 °C.

Esimerkki 27

- 20 5-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi

Sekoitettuun lietteeseen, jossa on 1,5 g (5,4 mmoolia) 5-kloori-3-(2-tenoyyli)-2-oksi-indolia 15 ml:ssa kuivaa asetonitriiliä, lisätään 0,52 ml (5,9 mmoolia) kloorisulfonyyli-isosyanaattia ja reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämmössä 2 tunnin ajan. Pieni näyte poistetaan, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjöissä, jolloin saadaan pieni näyte N-kloorisulfonyyli-3-(2-tenoyyli)-5-kloori-2-oksi-indoli-1-karboksiamidia, sp. 166-169 °C.

Jäljelle jäävään reaktioseokseen lisätään 30 ml vettä hitaasti samalla sekoittaen ja sekoittamista jatketaan tunnin ajan. Sen jälkeen reaktioseos kaadetaan 50 ml:aan 1 N suolahappoa, jossa on jäämurskaa, ja saatua seosta sekoitetaan 20 minuutin ajan. Keltainen kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla, pestään vedellä ja diisopropyylietterillä ja uudelleenkiteytetään jäätikas-

ta, jolloin saadaan 200 mg otsikoidun yhdisteen ensimmäistä saantoa, sp. 213-215 °C.

Emäliuokset, joista ensimmäinen saanto on otettu talteen, saostuvat edelleen keltaiseksi kiinteäksi aineeksi. Se otetaan talteen suodattamalla, jolloin saadaan 470 mg otsikoidun yhdisteen toista saantoa. Toinen saanto uudelleenkiteytetään jääetikasta ja yhdistetään ensimmäisen saannon kanssa ja uudelleenkiteytetään jääetikasta. Näin saadaan 280 mg otsikoitua yhdistettä, sp. 232-234 °C.

#### 10 Valmistus 1

##### 2-(2-ureidofenyylimu)etikahappo

Lietettä, jossa on 2,9 g (0,01 moolia) N-sykloheksyylikarboxyyli-2-oksi-indoli-1-karboxiamidia 50 ml:ssa 1 N kaliumhydroksidiliuosta, sekoitetaan huoneen lämmössä noin 30 minuutin ajan, jolloin kiinteä aine liukenee liuokseen. Tässä vaiheessa reaktioseos tehdään happamaksi väkevällä suolahapolla samalla jäähdyttäen jäällä, ja sen jälkeen se uutetaan etyyliasetaatilla. Uutteet pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ja haihdutetaan tyhjiössä, jolloin saadaan öljymäinen kiinteä aine. Öljymäinen kiinteä aine pestään di-isopropyylietterillä ja uudelleenkiteytetään etanolista, jolloin saadaan 70 mg otsikon yhdistettä. Sp. 174,5 °C (haj.).

Analyysi: laskettu yhdisteelle C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

25	C, 55,66; H, 5,19; N, 14,43 %
Löydetty:	C, 55,37; H, 5,33; N, 14,38 %

#### Valmistus 2

##### 2-(5-kloori-2-ureidofenyylimu)etikahappo

Otsikon yhdiste valmistetaan 43 % saannolla hydrolysoimalla N-isobutyryyli-5-kloori-2-oksi-indoli-1-karboxiamidi 1 N kaliumhydroksidilla, olennaisesti valmistuksessa 1 kuvatun menetelmän mukaan. Kun hydrolyysivaihe on saatettu loppuun ja reaktioseos tehdään happamaksi, tuote saostuu. Se otetaan talteen suodattamalla ja uudelleenkiteytetään etanolista, jolloin saadaan otsikon yh-

diste värittöminä kiteinä, sp. 187,5 °C (haj.).

Analyysi: laskettu yhdisteelle  $C_9H_9ClN_2O_3$ :

C, 47,28; H, 3,97; N, 12,26 %

Löydetty:

C, 47,11; H, 3,98; N, 12,20 %

5

Valmistus 3

N-sykloheksyylikarboonyyli-3-oksi-indoli-1-karboksiamidi

Sekoitettuun lietteeseen, jossa on 20,0 g (0,15 moolia) 2-oksi-indolia 150 ml:ssa tolueenia, lisätään 29,6 g (0,19 moolia) sykloheksyylikarboonyyli-isosyanaattia. Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttären noin 30 minuuttia ja sen jälkeen se jäähdytetään huoneen lämpöiseksi. Kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla ja sen jälkeen se uudelleenkiteytetään etanolista. Saadaan 26,5 g otsikon yhdistettä höytyväisinä, värittöminä kiteinä, sp. 144,5-145,5 °C.

10

15

Analyysi: laskettu yhdisteelle  $C_{16}H_{18}N_2O_3$ :

C, 67,11; H, 6,34; N, 9,79 %

Löydetty:

C, 67,00; H, 6,36; N, 9,77 %

Valmistus 4

20

N-isobutyryyli-5-kloori-2-oksi-indoli-1-karboksiamidi

Sekoitettuun lietteeseen, jossa on 8,38 g (0,05 moolia) 5-kloori-2-oksi-indolia 250 ml:ssa tolueenia, lisätään 6,79 g (0,06 moolia) isobutyryyli-isosyanaattia ja reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttären 5,5 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään huoneen lämpötilaan, pieni määrä liukenematonta ainetta poistetaan suodattamalla ja sen jälkeen liuotin poistetaan haihduttamalla tyhjössä. Jäännös uudelleenkiteytetään asetonitriilistä (valkaisuhiilen avulla), ja sen jälkeen se uudelleenkiteytetään etanolista, jolloin saadaan 3,23 g otsikon yhdistettä vaaleanpunaisina kiteinä, sp. 139-141 °C.

25

30

Analyysi: laskettu yhdisteelle  $C_{13}H_{13}ClN_2O_3$ :

C, 55,62; H, 4,67; N, 9,98 %

35

Löydetty:

C, 55,53; H, 4,48; N, 9,97 %

Valmistus 55-kloori-2-oksi-indoli

Sekoitettuun lietteeseen, jossa on 100 g (0,55 moolia) 5-kloori-isatiiniä 930 ml:ssa etanolia, lisätään 40 ml (0,826 moolia) hydratsiinihydraattia, jolloin saadaan punertava liuos. Liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 3,5 tuntia, jolloin muodostuu sakkaa. Reaktioseosta sekoitetaan yli yön ja sen jälkeen sakka otetaan talteen suodattamalla, jolloin saadaan 5-kloori-3-hydratsono-2-oksiindoli keltaisena kiinteänä aineena, joka kuivataan vakuumiuunissa. Kuivattu kiinteä aine painaa 105,4 g.

Kuivattu kiinteä aine lisätään sen jälkeen annoksettain 10 minuutin kuluessa liuokseen, jossa on 125,1 g natriummetoksidia 900 ml:ssa absoluuttista etanolia. Saatua liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 10 minuuttia ja sen jälkeen se väkevöidään tyhjössä kumimaiseksi kiinteäksi aineeksi. Kumimainen kiinteä aine liuotetaan 400 ml:aan vettä ja saatu vesipitoinen liuos valkaistaan aktiivihiehillä ja kaadetaan sen jälkeen seokseen, jossa on 1 litra vettä ja 180 ml väkevää suolahappoa, jossa on jääturskaa. Ruskea kiinteä aine saostuu ja se otetaan talteen ja pestään vedellä. Kiinteä aine kuivataan ja sen jälkeen se pestään dietyylieetterillä. Viimein se uudelleenkiteytetään etanolista, jolloin saadaan 48,9 g otikon yhdistettä, sp. 193-195 °C (haj.).

Yhdenmukaisella tavalla muutetaan 5-metyyli-isatiini 5-metyyli-2-oksi-indoliksi käsittelemällä hydratsiinihydraatilla ja sen jälkeen natriumetoksidilla etanolissa. Tuote sulaa lämpötilassa 173-174°C.

Valmistus 64,5-dimetyyli-2-oksi-indoli ja 5,6-dimetyyli-2-oksi-indoli

3,4-dimetyylianiiliini muutetaan 3,4-dimetyyli-isonitrosoasetanilidiksi antamalla sen reagoida kloraalihydraatin ja hydroksyyliamiinin kanssa, käyttäen menetelmää,



joka on kuvattu julkaisussa "Organic Syntheses" kollektiivinen nidos I, sivu 327. 3,4-dimetyyli-isonitrosoasetanilidi syklistoidaan rikkihapolla julkaisussa Barker et al., Journal of Organic Chemistry 17 (1952) 149, kuvatus 5 menetelmän mukaan, jolloin saadaan 4,5-dimetyyli-isatiini (sp. 225-226 °C) ja 5,6-dimetyyli-isatiini (sp. 217-218 °C).

4,5-dimetyyli-isatiini muutetaan 4,5-dimetyyli-2-oksi-indoliksi, sp. 245,5-247,5 °C, käsittelemällä hydratsiinihydraatilla ja sen jälkeen natriumetoksidilla etanolissa, valmistusmenetelmässä 5 kuvatus menetelmän mukaan. 10

Samalla tavalla muutetaan 5,6-dimetyyli-isatiini 5,6 dimetyyli-2-oksi-indoliksi, sp. 196,5-198 °C, käsittelemällä hydratsiinihydraatilla ja sen jälkeen natriumetoksidilla etanolissa, valmistusmenetelmässä 5 kuvatus menetelmän mukaan. 15

#### Valmistus 7

#### 4-kloori-2-oksi-indoli ja 6-kloori-2-oksi-indoli-

##### A. 3-kloori-isonitrosoasetanilidi

20 Sekoitettuun liuokseen, jossa on 113,23 g (0,686 moolia) kloraalihydraattia 2 litrassa vettä, lisätään 419 g (2,95 moolia) natriumsulfaattia ja sen jälkeen liuos, joka on valmistettu 89,25 g:sta (0,70 moolia) 3-kloorianiiliinia, 62 ml:sta väkevää kloorivetyhappoa ja 500 ml:sta 25 vettä. Muodostuu paksu sakka. Reaktioseokseen lisätään sen jälkeen samalla sekoittaen liuos, jossa on 155 g (2,23 moolia) hydroksyyliamiinia 500 ml:ssa vettä. Sekoittamista jatketaan ja reaktioseosta lämmitetään hitaasti ja sitä ylläpidetään 60-75 °C:ssa noin 6 tuntia, jona aikana lisätään vielä 1 litra vettä sekoittamisen edistämiseksi. Sit- 30 ten reaktioseos jäädytetään ja sakka otetaan talteen suodattamalla. Kosteaa aineä kuivataan, jolloin saadaan 136,1 g 3-kloori-isonitrosoanilidia.

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

35 775 ml:aan väkevää rikkihappoa esikuumennettuna

70 °C:seen lisätään samalla sekoittaen 136 g 3-kloori-iso-nitrosoanilidia sellaisella nopeudella että reaktioväli-  
aineen lämpötila pysyy 75-85 °C:ssa. Kun kaikki kiinteä  
5 aine on lisätty kuumennetaan reaktioseosta 90 °C:ssa vielä  
30 minuuttia. Sitten reaktioseos jäädytetään ja kaadetaan  
hitaasti noin 2 litraan jäätä samalla sekoittaen. Tarvit-  
taessa lisätään lisää jäätä lämpötilan pitämiseksi huoneen  
lämpötilan alapuolella. Muodostuu punaisenoranssi sakka,  
joka otetaan talteen suodattamalla, pestään vedellä ja  
10 kuivataan. Saatu kiinteä aine lietetään 2 litraan vettä ja  
sitten saatetaan liuokseksi lisäämällä noin 700 ml 3 N  
natriumhydroksidia. Liuos suodatetaan ja pH säädetään ar-  
voon 8 väkevällä kloorivetyhapolla. Sitten lisätään 120 ml  
seosta, jossa on 80 osaa vettä ja 20 osaa väkevää kloo-  
15 rivetyhappoa. Saostunut kiinteä aine otetaan talteen suo-  
dattamalla, pestään vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan  
50 g raakaa 4-kloori-isatiinia. Suodos, josta 4-kloori-  
isatiini otettiin talteen, tehdään enemmän happameksi pH-  
arvoon 0 väkevällä kloorivetyhapolla, minkä jälkeen muo-  
20 dostuu lisää sakkaa. Se otetaan talteen suodattamalla,  
pestään vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan 43 g raakaa  
6-kloori-isatiinia.

Raaka 4-kloori-isatiini kiteytetään uudelleen etik-  
kahaposta, jolloin saadaan 43,3 g ainetta sulaen 258 - 259  
25 °C:ssa.

Raaka 6-kloori-isatiini kiteytetään uudelleen etik-  
kahaposta, jolloin saadaan 36,2 g ainetta sulaen 261 - 262  
°C:ssa.

#### C. 4-kloori-2-oksi-indoli

30 Sekoitettuun lietteeseen, jossa on 43,3 g 4-kloori-  
isatiinia 350 ml:ssa etanolia, lisätään 17,3 ml hydrat-  
siinihydraattia ja sitten reaktioseosta kuumennetaan pa-  
lautusjäähdyttämällä 2 tuntia. Reaktioseos jäädytetään ja  
sakka otetaan talteen suodattamalla, jolloin saadaan 43,5  
35 g 4-kloori-3 hydratsono-2-oksi-indolia, sp. 235 - 236 °C.

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 22 g natriumia 450 ml:ssa vedetöntä etanolia, lisätään annoksittain 43,5 g 4-kloori-3-hydratsono-2-oksi-indolia ja saatua liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 30 minuuttia. Jäähdytetty liuos väkevöidään sitten kumimaiseksi aineeksi, joka liuotetaan 400 ml:aan vettä ja tehdään värittömäksi aktivoivalla hiilellä. Saatua liuosta kaadetaan seokseen, jossa on 1 litra vettä ja 45 ml väkevää kloorivetyhappoa. Muodostunut sakka otetaan talteen suodattamalla, kuivataan ja kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan 22,4 g 4-kloori-2-oksi-indolia, sp. 216-218 °C (hajooa).

D. 6-kloori-2-oksi-indoli

Annettaessa 36,2 g:n 6-kloori-isatiinia reagoida hydratsiinihydraatin kanssa ja sen jälkeen natriumetoksidin kanssa etanolissa olennaisesti edellisen kohdan C mukaan, saadaan 14,2 g 6-kloori-2-oksi-indolia, sp. 196-198 °C.

Valmistus 8

5,6-difluori-2-oksi-indoli

Antamalla 3,4-difluorianiliinin reagoida kloraalihydraatin ja hydroksyyliamiinin kanssa ja sen jälkeen sykliisimalla rikkihapolla valmistuksen 7 osien A ja B mukaan saadaan 5,6-difluori-isatiini, jonka annetaan reagoida hydratsiinihydraatin kanssa ja sitten natriumetoksidin kanssa etanolissa valmistuksen 5 mukaan, saadaan otsikon yhdiste, sp. 187-190 °C.

Valmistus 9

5-fluori-2-oksi-indoli

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 11,1 g (0,1 moolia) 14-fluorianiliinia 200 ml:ssa dikloorimetaania -60 ... -65 °C:ssa, lisätään pisaroittain liuos, jossa on 10,8 g (0,1 moolia) t-butyylhypokloriittia 25 ml:ssa dikloorimetaania. Sekoittamista jatketaan 10 minuuttia -60 ... -65 °C:ssa ja sitten lisätään pisaroittain liuos, jossa on 13,4 g (0,1 moolia) etyyli-2-(metyylitio)asetaat-

tia 25 ml:ssa dikloorimetaania. Sekoittamista jatketaan  
 -60 °C:ssa 1 tunti ja sitten lisätään pisaroittain  
 -60 ... -65 °C:ssa liuos, jossa on 11,1 g (0,11 moolia)  
 trietyyliamiinia 25 ml:ssa dikloorimetaania. Jäähdytys-  
 5 de poistetaan ja kun reaktioseos on lämmennyt huoneen läm-  
 pötilaan lisätään 100 ml vettä. Faasit erotetaan ja or-  
 gaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumkloridi-  
 liuoksella, kuivataan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ja haihdutetaan tyhjässä.  
 Jäännös liuotetaan 350 ml:aan di-etyylieetteriä, johon on  
 10 lisätty 40 ml 2 N kloorivetyhappoa. Tätä seosta sekoite-  
 taan huoneen lämpötilassa yli yön. Faasit erotetaan ja  
 eetteri-faasi pestään vedellä ja sitten kyllästetyllä nat-  
 riumkloridilla. Kuivattu ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) eetteri-faasi haih-  
 dutetaan tyhjässä, jolloin saadaan 17 g oranssinruskeata  
 15 kiinteätä ainetta, jota trituroidaan isopropyylieet-  
 terissä. Kiinteä aine kiteytetään uudelleen etanolista,  
 jolloin saadaan 5,58 g 5-fluori-3-metyylitio-2-oksi-in-  
 dolia, sp. 151,5-152,5 °C.

Analyysi: laskettu yhdisteelle  $\text{C}_9\text{H}_8\text{ONFS}$ :

20 C, 54,80; H, 4,09; N, 7,10 %

Löydetty: C, 54,74; H, 4,11; N, 7,11 %

Näyte saatua 5-fluori-3-metyylitio-2-oksi-indolia  
 (986 mg, 5,0 mmoolia) lisätään 2 teelusikalliseen Raney-  
 nikkeliä 50 ml:ssa absoluuttista etanolia ja sitten reak-  
 25 tioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 2 tuntia. Kata-  
 lyytti poistetaan dekantoimalla ja pestään absoluuttisella  
 etanolilla. Yhdistetyt etanoliliuokset haihdutetaan tyh-  
 jössä ja jäännös liuotetaan dikloorimetaaniin. Dikloori-  
 metaaniliuos kuivataan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ja haihdutetaan tyhjässä,  
 30 jolloin saadaan 475 mg 5-fluori-2-oksi-indolia, sp. 121-  
 134 °C.

Analogisella tavalla 4-trifluorimetyylianiiliinin  
 annetaan reagoida t-butyylimetyylihypokloriitin, etyyli-2-(me-  
 35 tyylitio)asetatin ja trietyyliamiinin kanssa ja sen jäl-  
 keen pelkistetään saatu 3-tiometyyli-5-trifluorimetyyli-

2-oksi-indoli Raney-nikkelillä 5-trifluorimetyyli-2-oksi-indolin saamiseksi, sp. 189,5-190,5 °C.

Valmistus 10

5-metoksi-2-oksi-indoli

5 5-metoksi-2-oksi-indoli valmistetaan 4-metoksianiliinista valmistuksessa 9 kuvatun menetelmän mukaan lukuunottamatta sitä että alkuperäinen kloorausvaihe suoritetaan käyttäen kloorikaasun liuosta dikloorimetaanissa t-butyyli-hypokloriitin asemasta. Otsikon tuote sulaa  
10 150,5-151,5 °C:ssa.

Valmistus 11

6-kloori-5-fluori-2-oksi-indoli

130 ml:aan tolueenia lisätään samalla sekoittaen  
24,0 g (0,165 moolia) 3-kloori-4-fluorianiliinia ja 13,5  
15 ml (0,166 moolia) pyridiiniä. Saatu liuos jäähdytetään noin 0 °C:seen ja lisätään 13,2 ml (0,166 moolia) 2-klooriasetyylikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 5 tuntia ja sitten se uutetaan kahdesti 100  
ml:lla 1 N kloorivetyhappoa ja sitten 100 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Saatu tolueeniliuos kuivataan magnesiumsulfaatilla ja sitten väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan 32,6 g (88 % saanto) N-(2-klooriasetyyli)-  
20 3-kloori-4-fluorianiliinia.

26,63 g:n näyte N-(2-klooriasetyyli)-3-kloori-4-fluorianiliinia sekoitetaan hyvin 64 g:n kanssa vedetöntä  
25 aluminiumkloridia ja seosta kuumennetaan 210-230 °C:ssa 8,5 tuntia. Sitten reaktioseos kaadetaan jään ja 1 N kloorivetyhapon seokseen samalla sekoittaen. Sekoittamista jatketaan 30 minuuttia ja sitten kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla (22,0 g). Kiinteä aine liuotetaan 1:1  
30 etyyliasetaatti/heksaaniin ja kromatografoidaan käyttäen 800 g silikageeliä. Eluoiminen kolonnissa ja fraktioiden haihduttaminen antaa 11,7 g N-(2 klooriasetyyli)-3-kloori-4-fluorianiliinia ja 3,0 g 6-kloori 5-fluori-2-oksi-in-  
35 dolia. Jälkimmäinen aine kiteytetään uudelleen tolueenis-

ta, jolloin saadaan 1,70 g (7 % saanto) otsikon yhdistettä, sp. 196-206°C. NMR-spektroskopia-analyysi osoittaa että tuote oli saastunut 4-kloori-5-fluori-2-oksi-indolilla.

5            Valmistus 12

6-fluori-5-metyyli-2-oksi-indoli

              Sekoitettua seosta, jossa on 11,62 g (57,6 mmoolia) N-(2-klooriasetyyli)-3-fluori-4-metyylaniliinia ja 30,6 g (229,5 mmoolia) vedetöntä aluminiumkloridia, kuumennetaan 10 210-220 °C:seen. 4 tunnin kuluttua reaktioseos jäädytetään ja sitten lisätään 100 ml:aan 1 N kloorivetyhappoa ja 50 ml:aan jäätä. Muodostuu ruskeata kiinteätä ainetta, joka otetaan talteen suodattamalla ja kiteytetään uudelleen vesipitoisesta etanolista. Saadaan kolme erää tuotetta, jotka painavat vastaavasti 4,49 g, 2,28 g ja 1,0 g. 15 1,0 g painava erä kiteytetään vielä uudelleen vedestä, jolloin saadaan 280 g otsikon yhdistettä, sp. 168,5-171 °C.

Valmistus 13

20            6-bromi-2-oksi-indoli

              9,4 g:aan natriumhydridiä lisätään 195 ml dimetyylisulfoksidia ja sen jälkeen pisaroittain 22,37 ml dimetyylimalonaattia. Lisäyksen päätyttyä seosta kuumennetaan 100 °C:seen ja ylläpidetään tässä lämpötilassa 40 minuuttia. 25 Tässä vaiheessa lisätään 25 g 1,4-dibromi-2-nitro-bentseeniä kerralla. Reaktioseosta ylläpidetään 100 °C:ssa 4 tuntia ja sitten se lisätään 1,0 litraan kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Saatu seos uutetaan etyyliasetaatilla ja utteet pestään ammoniumkloridiliuoksella, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridilla. 30 Kuivattu (MgSO<sub>4</sub>) liuotin haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen etyyliasetaatti/heksaanista, jolloin saadaan 22,45 g dimetyyli-2-(4-bromi-2-nitrofenyyli)malonaattia.

              Liuos, jossa on 17,4 g dimetyyli-2-(4-bromi-2-nitrofenyyli)malonaattia ja 4,6 g litiumkloridia 150 ml:ssa

dimetyylisulfoksidia, pannaan öljyhauteelle 100 °C:seen. 3  
tunnin kuluttua reaktioseos jäädytetään huoneen lämpöti-  
laan ja sitten se kaadetaan seokseen, jossa on 500 ml  
etyyliasetaatia ja 500 ml kyllästettyä natriumkloridi-  
5 liuosta. Kerrokset erotetaan ja vesipitoinen kerros uute-  
taan etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset  
pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan  
natriumsulfaatilla ja sitten haihdutetaan tyhjöissä. Jään-  
nös kromatografoidaan käyttäen silikageeliä adsorbanttina  
10 ja etyyliasetaatii/heksaani-seosta eluanttina. Saadaan 9,4  
g metyyli-2-(4-bromi-2-nitrofenyyli)asetaatia.

Liuokseen, jossa on 7,4 g metyyli-2-(4-bromi-2-  
nitrofenyyli)asetaatia 75 ml:ssa etikkahappoa, lisätään  
6,1 g rautajauhetta. Reaktioseos pannaan öljyhauteelle 100  
15 °C:seen. Tunnin kuluttua liuotin poistetaan haihduttamalla  
tyhjöissä ja jäännös liuotetaan 250 ml:aan etyyliasetaat-  
tia. Liuos suodatetaan, pestään kyllästetyllä natriumklo-  
ridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla, tehdään vä-  
rittömäksi aktivoitulla hiilellä ja haihdutetaan tyhjöissä.  
20 Saadaan 5,3 g 6-bromi-2-oksi-indolia valkoisena kiteisenä  
aineena, sp. 213-214 °C.

Samalla tavalla lähtemällä 1,4,5-trikloori-2-nitro-  
bentseenistä valmistetaan 5,6-dikloori-2-oksi-indoli, sp.  
209-210 °C.

25 Valmistus 14  
6-fenyyli-2-oksi-indoli

3,46 g:aan (0,072 moolia) natriumhydridiä lisätään  
50 ml dimetyylisulfoksidia ja sen jälkeen pisaroitain  
liuos, jossa on 8,2 ml (0,072 moolia) dimetyylimalonaattia  
30 10 ml:ssa dimetyylisulfoksidia samalla sekoittaen. Lisäyk-  
sen päätyttyä sekoittamista jatketaan 1 tunti ja sitten  
lisätään liuos, jossa on 10 g (0,036 moolia) 4-bromi-3-  
nitrodifenyyliä 50 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. Reak-  
tioseos kuumennetaan tunnin aikana 100 °C:seen, jäädyte-  
tään ja kaadetaan jään ja veden seokseen, jossa on 5 g  
35

ammoniumkloridia. Saatu seos uutetaan etyyliasetaatilla ja uutteen pestään natriumkloridiliuoksella ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla tyhjössä saadaan öljy, joka kromatografoidaan silikageelillä ja sitten kiteytetään metanolista, jolloin saadaan 6 g dimetyyli-2-(3-nitro-4-difenylyyli)malonaattia, sp. 82-83 °C.

Osa (5 g) saadusta nitroyhdisteestä pelkistetään vedyllä käyttäen platinakatalyyttiä seoksessa, jossa on 50 ml tetrahydrofuraania ja 10 ml metanolia paineessa noin 5 kg/cm<sup>2</sup>, vastaavan amiinin saamiseksi. Tätä yhdistettä kuumennetaan palautusjäähdyttämällä etanolissa 16 tuntia ja sitten tuote otetaan talteen haihduttamalla liuotin ja kiteyttämällä uudelleen metanolista, jolloin saadaan 1,1 g etyyli-6-fenyli-2-oksi-indoli-1-karboksylaattia, sp. 115-117 °C.

Saatua etyyliesteriä (1,0 g) ja 100 ml 6 N kloorivetyhappoa kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 3 tuntia ja sitten annetaan seistä huoneen lämpötilassa 3 päivää. Kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla ja kuivataan, jolloin saadaan 700 mg 6-fenyli-2-oksi-indolia, sp. 175-176 °C.

#### Valmistus 15

##### 5-asetyyli-2-oksi-indoli

95 ml:aan rikkihiiltä lisätään 27 g (0,202 moolia) aluminiumkloridia ja sen jälkeen pisaroittain liuos, jossa on 3 ml (0,042 moolia) asetyylikloridia 5 ml:ssa rikkihiiltä samalla sekoittaen. Sekoittamista jatketaan 5 minuuttia ja sitten lisätään 4,4 g (0,033 moolia) 2-oksi-indolia. Saatua seosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 4 tuntia ja jäähdytetään. Rikkihiili poistetaan dekantoimalla ja jäännös trituroidaan vedessä ja otetaan talteen suodattamalla. Kuivaamisen jälkeen saadaan 3,2 g otsikoitua yhdistettä, sp. 225-227 °C.

2-oksi-indolin reaktio bentsoyylikloridin ja 2-tenoyylikloridin kanssa aluminiumkloridin läsnäollessa



olennaisesti edellä kuvatun menetelmän mukaisesti antaa seuraavat yhdisteet:

5-bentsoyyli-2-oksi-indoli, sp. 203-205 °C  
(CH<sub>3</sub>OH:sta) ja

5  
5-(2-tenoyyli)-2-oksi-indoli, sp. 211-213 °C  
(CH<sub>3</sub>CN:stä).

Valmistus 16

10 5-bromi-2-oksi-indoli voidaan valmistaa bromaamalla 2-oksi-indoli; katso Beckett et al., Tetrahedron 24 (1968) 6093, (1968) ja Sumpter et al., Journal of the American Chemical Society 67 (1945) 1656.

15 5-n-butylyli-2-oksi-indoli voidaan valmistaa antamalla 5-n-butylyli-isatiinin reagoida hydratsiinihydraatin kanssa ja sen jälkeen natriummetoksidin kanssa etanolissa valmistuksen 5 menetelmän mukaisesti. 5-n-butylyliisatiini voidaan valmistaa 4-n-butylylianiilinista käsittelemällä kloraalihydraatilla ja hydroksyyliamiinilla ja sen jälkeen sykliisoimalla rikkihapolla, valmistuksen 7 osien A ja B menetelmän mukaisesti.

20 5-etoksi-2-oksi-indoli voidaan valmistaa muuttamalla 3-hydroksi-6-nitro-tolueeni 3-etoksi-6-nitro-tolueeniksi tunnetulla tavalla (kaliumkarbonaatti ja etyylijodidi asetonissa) ja sen jälkeen muuttamalla 3-etoksi-6-nitro-tolueeni 5-etoksi-2-oksi-indoliksi menetelmän mukaan, jonka on kuvannut Beckett et al., Tetrahedron 24 (1968) 6093  
25 3-metoksi-6-nitro-tolueenin muuttamiseksi 5-metoksi-2-indoliksi. 5-n-butoksi-2-oksi-indoli voidaan valmistaa samalla tavalla, mutta korvaamalla etyylijodidi n-butylylijodidilla.

30 5,6-dimetoksi-2-oksi-indoli voidaan valmistaa menetelmän mukaan, jonka on kuvannut Walker, Journal of the American Chemical Society 77 (1955) 3844.

7-kloori-2-oksi-indoli voidaan valmistaa menetelmän mukaan, joka on kuvattu US-patentissa n:o 3 882 236.

35 4-tiometyyli-2-oksi-indoli ja 6-tiometyyli-2-oksi-

indoli voidaan valmistaa US-patentissa n:o 4 006 161 kuvattun menetelmän mukaan. 5-n-butyylitio-2-oksi-indoli voidaan valmistaa samalla tavalla, mutta korvaamalla 3-metyylitioaniliini 4-butyylitioaniliinilla.

5           5,6-metyleenidioksi-2-oksi-indoli voidaan valmistaa menetelmän mukaan, jonka on kuvannut McEvoy et al., Journal of Organic Chemistry 38 (1973) 3350. 5,6-etyleenidioksi-2-oksi-indoli voidaan valmistaa analogisella tavalla.

10           6-fluori-2-oksi-indoli voidaan valmistaa menetelmän mukaan, jonka on kuvannut Protiva et al., Collection of Czechoslovakian Chemical Communications 44 (1979) 2108 ja US-patentin n:o 4 160 032 mukaan.

6-trifluorimetyyli-2-oksi-indoli voidaan valmistaa Simet, Journal of Organic Chemistry 28 (1963) 3850 mukaan.

15           6-metoksi-2-oksi-indoli voidaan valmistaa Wieland et al., Chemische Berichte 96 (1963) 253 mukaan.

5-nitro-2-oksi-indoli voidaan valmistaa menetelmän mukaan, jonka on kuvannut Sumpter et al., Journal of the American Chemical Society 67 (1945) 499.

20           5-syklopropyyli-2-oksi-indoli ja 5-sykloheptyyli-2-oksi-indoli voidaan valmistaa antamalla 5-syklopropyyliisatiinin ja vastaavasti 5-sykloheptyyliisatiinin reagoida hydratsiinihydraatin ja sen jälkeen natriummetoksidin kanssa etanolissa valmistuksen 5 menetelmän mukaan. 5-syklopropyyliisatiini ja 5-sykloheptyyliisatiini voidaan valmistaa 4-syklopropyylianiliinista ja 4-sykloheptyyllianiliinista käsittelemällä kloraalihydraatilla ja hydroksyyliamiinilla ja sen jälkeen syklisoimalla rikkipollalla valmistuksen 7 osien A ja B mukaisesti.

30           Valmistus 17

3-(2-furoyyli)-2-oksi-indoli

35           Sekoitettuun liuokseen, jossa on 5,5 g (0,24 moolia) natriumia 150 ml:ssa etanolia, lisätään 13,3 g (0,10 moolia) 2-oksi-indolia huoneen lämmössä. Saatu liete jäähdytetään jäähaude-lämpötilaan ja sitten lisätään pisa-

roittain 15,7 g (0,12 moolia) 2-furoyylikloridia 10-15 minuutissa. Jäähaude poistetaan ja lisätään lisää 100 ml etanolia ja sitten reaktioseosta kuumennetaan palautusjähdyttään 7 tuntia. Reaktioseoksen annetaan seistä yli  
 5 yön ja sitten kiinteä aine suodatetaan pois. Se lisätään 400 ml:aan vettä ja saatu seos tehdään happameksi väkevällä kloorivetyhapolla. Seos jäähdytetään jäällä ja kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla. Kiinteä jäännös kiteytetään 150 ml:sta etikkahappoa, jolloin saadaan 8,3 g keltaisia kiteitä, sp. 209-210 °C (hajoaa). Analyysi: laskettu yhdisteelle  $C_{13}H_9O_3N$ :

C, 68,72; H, 3,99; N, 6,17 %

Löydetty:

C, 68,25; H, 4,05; N, 6,20 %

#### Valmistus 18

15 Annettaessa 2-oksi-indolin reagoida tarkoituksenmukaisen happokloridin kanssa valmistuksen 17 menetelmän mukaan saadaan vielä seuraavat tuotteet:

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

20 3-(2-[2-tienyyli]asetyyli)-2-oksi-indoli, sp. 191-192,5 °C, 38 % saanto; ja

3-(2-fenoksiasetyyli)-2-oksi-indoli, sp. 135-136 °C, 42 % saanto.

#### Valmistus 19

25 3-(3-furoyyli)-2-oksi-indoli

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 2,8 g (0,12 moolia) natriumia 200 ml:ssa etanolia, lisätään 13,3 g (0,10 moolia) 2-oksi-indolia ja sen jälkeen 16,8 g etyyli-3-furoaattia. Seosta kuumennetaan palautusjähdyttään 47 tuntia, jäähdytetään ja sitten liuotin poistetaan haihduttamalla tyhjöissä. Jäännöstä trituroidaan 200 ml:ssa eetteriä ja kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla ja pannaan pois. Suodos haihdutetaan tyhjöissä ja jäännöstä trituroidaan isopropyylialkoholissa ja otetaan talteen suodattamalla. Tämä kiinteä aine kiteytetään uudelleen  
 30  
 35

etikkahaposta ja sitten asetonitrilistä, jolloin saadaan  
705 mg otsikoitua yhdistettä, sp. 185-186 °C.

Analyysi: laskettu yhdisteelle  $C_{13}H_9O_3N$ :

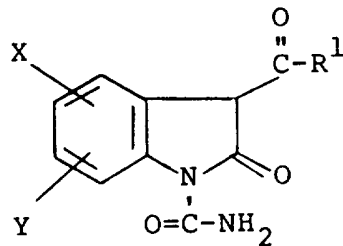
C, 68,72; H, 3,99; N, 6,17 %

5 Löydetty:

C, 68,72; H, 4,14; N, 6,14 %

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä analgeettisinä ja tulehdusta estävinä  
 aineina käyttökelpoisten 2-oksindoli-1-karboksiamidiyhdis-  
 teiden, joilla on kaava:



(I)

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien emässuolojen  
 valmistamiseksi, jossa kaavassa

X on vety, fluori, kloori, bromi, 1-4 hiiliatomia  
 sisältävä alkyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-  
 4 hiiliatomia sisältävä alkyylitio, trifluorimetyyli, nitro,  
 fenyyli, 2-4 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli,  
 bentsooyli tai tenoyyli ja

Y on vety, fluori, kloori, 1-4 hiiliatomia sisäl-  
 tävä alkyyli tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi,

tai X ja Y yhdessä ovat 5,6-metyleenidioksi-ryhmä,

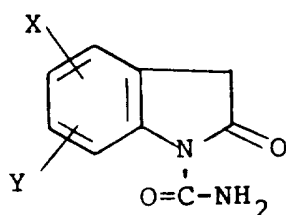
R¹ on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, trifluo-  
 rimetyyli, 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, fenyy-  
 li, substituoitu fenyyli, 1-3 hiiliatomia alkyyliosassa  
 sisältävä fenyylialkyyli, (substituoitu fenyyli)alkyyli,  
 jossa on 1-3 hiiliatomia alkyyliosassa, 1-3 hiiliatomia  
 alkyyliosassa sisältävä fenoksialkyyli, (substituoitu  
 tuoitu fenoksi)alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia alkyyl-  
 iosassa,

bisyklo[2.2.1]heptan-2-yyli tai  $-(CH_2)_n-Q-R^\circ$ ;  
 jolloin substituentti mainitussa substituoidussa fenyy-  
 lissä, mainitussa (substituoitu fenyyli)alkyyli-  
 lissä ja mai-  
 nitussa (substituoitu fenoksi)alkyyli-  
 lissä on fluori, kloori,  
 bromi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-4

hiiliatomia sisältävä alkoksi tai trifluorimetyyli; n on

0, 1 tai 2; Q on kaksiarvoinen radikaali johdettuna yhdisteestä, joka on furaani, tiofeeni, pyrroli, tiatsoli, isotiatsoli, oksatsoli, isoksatsoli, 1,2,3-tiadiatsoli, 1,3,4-tiadiatsoli, 1,2,5-tiadiatsoli, tetrahydrofuraani tai pyrimidiini; ja R<sup>o</sup> on vety tai 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli; t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava

10



(II)

15 saatetaan reagoimaan kaavan R<sup>1</sup>-C(=O)-OH mukaisen karboksyylihapon aktivoituneen johdannaisen kanssa inertissä liuotuksessa, ja haluttaessa saatu yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-(2-teonyyli)-2-oksindoli-1-karboksiamidi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-trifluorime-tyyli-3-[2-(2-tienyyli)asetyyli]-2-oksindoli-1-karboksiamidi.

25 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-fluori-3-(2-fenyyliasetyyli)-2-oksindoli-1-karboksiamidi.

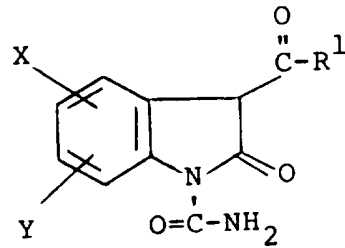
30 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-kloori-5-fluori-3-(2-fenyyliasetyyli)-2-oksindoli-1-karboksiamidi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5,6-difluori-3-(2-furoyyli)-2-oksindoli-1-karboksiamidi.

35 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5,6-difluori-3-(2-tenoyyli)-2-oksindoli-karboksiamidi.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av som analgetiska och antiinflammatoriska medel användbara 2-oxindol-1-karboxamidföreningar med formeln:



(I)

eller farmaceutiskt godtagbara bassalt därav, i vilken formel

X är väte, fluor, klor, brom, alkyl med 1-4 kolatomer, alkoxi med 1-4 kolatomer, alkyltio med 1-4 kolatomer, trifluormetyl, nitro, fenyl, alkanoyl med 2-4 kolatomer, bensoyl eller tenoyl och

Y är väte, fluor, klor, alkyl med 1-4 kolatomer eller alkoxi med 1-4 kolatomer,

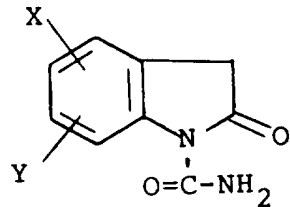
eller X och Y tillsammans är en 5,6-metylendioxigrupp,

R<sup>1</sup> är alkyl med 1-6 kolatomer, trifluormetyl, cykloalkyl med 3-7 kolatomer, fenyl, substituerad fenyl, fenylalkyl med 1-3 kolatomer i alkyl delen, (substituerad fenyl)alkyl med 1-3 kolatomer i alkyl delen, fenoxialkyl med 1-3 kolatomer i alkyl delen, (substituerad fenoxi)alkyl med 1-3 kolatomer i alkyl delen, bicyklo[2.2.1]heptan-2-yl eller  $-(CH_2)_n-Q-R^0$ ;

varvid substituenten i den nämnda substituerade fenylen, i den nämnda (substituerad fenyl)alkylen och i den nämnda (substituerad fenoxi)alkylen 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 som deriverats från en förening, som är furan, tiofen, pyrrol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, 1,2,3-tiadiazol,

1,3,4-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, tetrahydrofuran eller pyrimidin; och R° är väte eller alkyl med 1-3 kolatomer; k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln

5



(II)

10

med ett aktiverat derivat av en karboxylsyra med formeln  $R^1-C(=O)-OH$  i ett inert lösningsmedel, och, ifall önskvärt, omvandlar en erhållen förening till ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

15

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-(2-teonyl)-2-oxindol-1-karboxamid.

20

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-trifluormetyl-3-[2-(2-tienyl)acetyl]-2-oxindol-1-karboxamid.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 6-fluor-3-(2-fenylacetyl)-2-oxindol-1-karboxamid.

25

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 6-klor-5-fluor-3-(2-fenylacetyl)-2-oxindol-1-karboxamid.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5,6-difluor-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-karboxamid.

30

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5,6-difluor-3-(2-tenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid.