



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

252498

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 209/34

(22) Přihlášeno 05 02 85
(21) PV 8156-85
(32) (31)(33) Právo přednosti od 12 06 84
(619861) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 01 87

(45) Vydáno 15 07 88

(72) Autor vynálezu KADIN SAUL BERNARD, NEW LONDON, CONNECTICUT (Sp.st.a.)

(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, N.Y. (Sp.st.a.)

(54) Způsob výroby 1,3-disubstituovaných 2-oxindolů

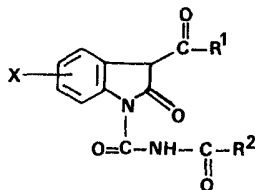
1

Vynález popisuje nové chemické sloučeniny, které jsou cenné jako nová léčiva. Konkrétně jsou těmito novými sloučeninami deriváty 2-oxindol-1-karboxamidu, které jsou dále substituované v poloze 3 a acylovou skupinou na dusíku karboxamidového seskupení. Tyto nové sloučeniny jsou inhibitory enzymů cyklooxygenasy a lipoxxygenasy.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují u savců, zejména u člověka, analgetickou účinnost a jsou proto užitečné k akutní aplikaci pro zmírnění nebo odstranění bolestí, jako bolestí vyskytujících se u pacientů po chirurgickém zákroku nebo po úrazu.

Kromě použitelnosti k akutní aplikaci za účelem zmírnění nebo odstranění bolesti lze sloučeniny podle vynálezu používat k chronické aplikaci savcům, zejména člověku, pro zmírnění symptomů chronických chorob, jako jsou záněty a bolest související s rheumatoidní artritidou a osteoartritidou.

Vynález se týká nových derivátů 2-oxindolu obecného vzorce I



(I)

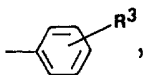
ve kterém

252498

X znamená atom vodíku, fluoru nebo chloru, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu,

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenoxalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, alkylfurylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo thienylmethylovou skupinu a

R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenoxymethylovou skupinu nebo zbytek vzorce



kde

R^3 představuje atom vodíku, fluoru či chloru, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí s bázemi.

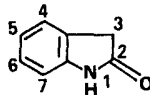
Shora zmíněné sloučeniny obecného vzorce I jsou účinné jako analgetická činidla a jako činidla pro léčbu zánětlivých chorob, jako je arthritida. V souladu s tím vynález rovněž popisuje způsob vyvolávání analgesie u savců, zejména u člověka, způsob léčby zánětlivých chorob u savců, zejména u člověka a farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky upotřebitelný nosič.

První výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří látky obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom vodíku a R^1 představuje 2-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu nebo (2-thienyl)methylovou skupinu. Z této první výhodné skupiny jsou zvláště výhodné ty sloučeniny, v nichž R^2 představuje fenylovou skupinu.

Druhou výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří látky obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom chloru v poloze 5 a R^1 znamená 2-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu nebo (2-thienyl)methylovou skupinu. Z této druhé výhodné skupiny jsou zvláště výhodné ty sloučeniny, v nichž R^2 představuje cyklohexylovou skupinu.

Zvláště výhodnými individuálními sloučeninami podle vynálezu jsou N-benzoyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-karboxamid (obecný vzorec I, v němž X znamená atom vodíku, R^1 představuje 2-furylovou skupinu a R^2 znamená fenylovou skupinu) a N-cyklohexylkarbonyl-5-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid (obecný vzorec I, v němž X znamená 5-chlor, R^1 představuje 2-thienylovou skupinu a R^2 znamená cyklohexylovou skupinu).

Analgeticky a protizánětlivě účinnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X, R^1 a R^2 mají shora uvedený význam. Sloučeniny podle vynálezu jsou deriváty 2-oxindolu, což je bicyklický amid vzorce



Analgetická a protizánětlivá činidla podle vynálezu nesou N-acylkarboxamidový substituent vzorce $-C(=O)-NH-C(=O)-R^2$ v poloze 1 a acylový substituent $-C(=O)-R^1$ v poloze 3 2-oxindolu, přičemž nakondezovaný benzo-kruh může být dále substituován substituentem X.

Je zřejmé, že analgeticky a protizánětlivě účinné sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, kde X, R¹ a R² mají shora uvedený význam, jsou schopné enolizace, a že tedy mohou existovat v jedné nebo několika tautomerních (enolových) formách. Všechny tyto tautomerní (enolové) formy sloučenin obecného vzorce I spadají do rozsahu vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I se připravují z odpovídajícího 2-oxindolu obecného vzorce III



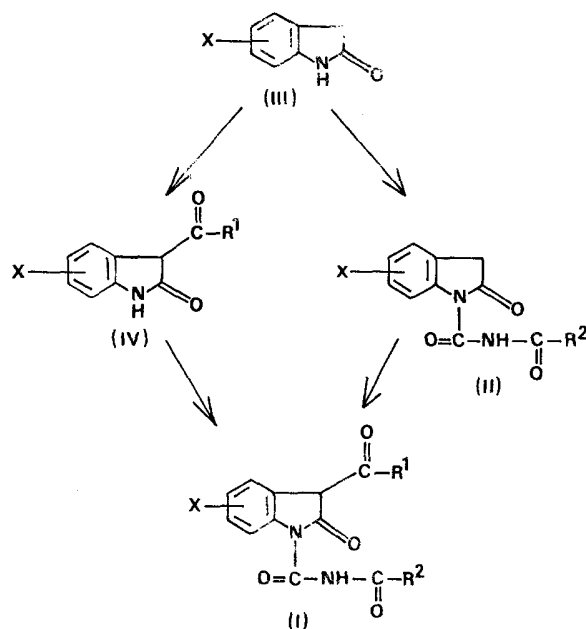
ve kterém

X a Y

mají shora uvedený význam.

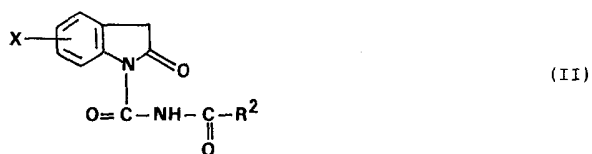
Tato příprava se uskutečňuje zavedením substituentu -C(=O)-NH-C(=O)-R² do polohy 1 a substituentu -C(=O)-R¹ do polohy 3. Zmíněné substituenty lze provádět v libovolném pořadí, takže způsob výroby sloučenin obecného vzorce I lze provádět dvěma variantami, jak vyplývá z následujícího reakčního schématu.

Reakční schéma



První varianta tedy zahrnuje postup od sloučeniny vzorce III přes sloučeninu vzorce IV ke sloučenině vzorce I, druhá varianta pak postup od sloučeniny vzorce III přes sloučeninu vzorce II ke sloučenině vzorce I.

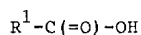
Vlastním předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí s bázemi, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^2 a X mají shora uvedený význam,

nechá reagovat s aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce



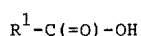
ve kterém

R^1 má shora uvedený význam,

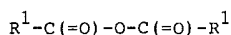
v inertním rozpouštědle, a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl s bází.

Druhá varianta vyplývající z výše uvedeného reakčního schématu je předmětem souvisejícího československého patentového spisu č. 252 480.

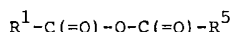
Postranní řetězec $-C(=O)-R^1$ je možno do sloučeniny obecného vzorce II zavést reakcí s aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce



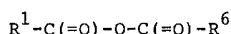
Tato reakce se provádí tak, že se na sloučeninu obecného vzorce II v inertním rozpouštědle působí jedním molekulivalem nebo mírným nadbytkem aktivovaného derivátu sloučeniny obecného vzorce $R^1-C(=O)-OH$ v přítomnosti 1 až 4 ekvivalentů zásaditého činidla. Jako inertní rozpouštědlo se používá takové rozpouštědlo, které rozpouští alespoň jednu reakční složku a nepříznivým způsobem nereaguje ani s reakčními složkami ani s produktem. V praxi se obvykle používá polární aprotické rozpouštědlo, jako N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid. Aktivace kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)-OH$ se provádí obvyklými metodami. K shora popsané reakci je možno použít například halogenidy výše zmíněné kyseliny, jako chlorid kyseliny, symetrické anhydridy vzorce



smíšené anhydridy s bráněnou karboxylovou kyselinou o nízké molekulové hmotnosti, obecného vzorce



kde R^5 představuje objemnou nižší alkylovou skupinu, jako skupinu terc.butylovou, jakož i smíšené anhydridy karboxylové a uhličitě kyseliny, obecného vzorce



kde R^6 znamená nižší alkylovou skupinu. Kromě toho je možno použít N-hydroxyimidestery (jako estery s N-hydroxysukcinimidem a N-hydroxyftalimidem), 4-nitrofenylestery, thiolestery (jako thiol-fenylestery) a 2,4,5-trichlorfenylestery, apod.

Při reakci mezi sloučeninou obecného vzorce II a aktivovaným derivátem kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)-OH$ je možno použít širokou paletu zásaditých činidel, výhodnými zásaditými činidly však jsou terciární aminy, jako trimethylamin, triethylamin, tributylamin, N-methyl-morfolin, N-methylpiperidin a 4-(N,N-dimethylamino)pyridin

Reakce sloučeniny obecného vzorce II s aktivovaným derivátem kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)-OH$ se obvykle provádí při teplotě v rozmezí od -10 do 25°C . Reakční doba se pohybuje obecně od 30 minut do několika hodin. Po ukončení reakce se reakční prostředí obvykle zředí vodou a okyselí se, načež je možno produkt odfiltrovat. Získaný produkt je možno čistit standardními metodami, jako překrystalováním.

2-oxindolové sloučeniny obecného vzorce III se připravují známými metodami nebo metodami analogickými metodám známým [viz "Rodd's Chemistry of Carbon Compound", 2. vydání, ed. S. Coffey, sv. IV část A, Elsevier Scientific Publishing Company, 1973, str. 448 až 450; Gassman a spol., Journal of Organic Chemistry, 42, 1 340 (1977); Wright a spol., Journal of the American Chemical Society, 78, 221 (1956); Beckett a spol., Tetrahedron, 24, 6 093 (1968); americké patentové spisy č. 3 882 236, 4 006 161 a 4 160 032; Walker, Journal of the American Chemical Society, 77, 3 844 (1955); Protiva a spol., Collection of Czechoslovakian Chemical Communications, 44, 2 108 (1979); McEvoy a spol., Journal of Organic Chemistry, 38, 3 350 (1973); Simet, Journal of Organic Chemistry, 28, 3 580 (1963); Wieland a spol., Chemische Berichte, 96, 253 (1963) a tam citované práce].

Sloučeniny obecného vzorce I jsou kyselé a tvoří soli s bázemi. Všechny tyto soli s bázemi, které je možno připravovat běžnými metodami, spadají do rozsahu vynálezu. Tak například je možno tyto soli připravit jednoduše tím způsobem, že se kyselá a bazická složka, obvykle ve stechiometrickém poměru, uvedou do styku buď v nevodném, vodném nebo částečně vodném prostředí, tak jak je to v tom kterém případě vhodné. Výsledné soli se izolují buď filtrací, vysrážením nerozpouštědlem s následující filtrací, nebo odpařením rozpouštědla, nebo v případě vodných roztoků lyofilizací. Typickými solemi sloučenin obecného vzorce I, které je možno vyrábět, jsou soli s primárními, sekundárními nebo terciárními aminy, soli s alkalickými kovy a soli s kovy alkalických zemin. Zvláště cenné jsou soli s ethanolaminem, diethanolaminem a triethanolaminem.

K výrobě solí je možno používat jak organická tak anorganická zásaditá činidla, k nimž patří organické aminy, hydroxidy alkalických kovů, uhličitany alkalických kovů, hydrogenuhličitany alkalických kovů, hydridy alkalických kovů, alkoxidy alkalických kovů, hydroxidy kovů alkalických zemin, uhličitany kovů alkalických zemin, hydridy kovů alkalických zemin a alkoxidy kovů alkalických zemin. Jako reprezentativní příklady těchto bází lze uvést primární aminy, jako n-propylamin, n-butylamin, anilin, cyklohexylamin, benzylamin, p-toludin, ethanolamin a glukamin, sekundární aminy, jako diethylamin, diethanolamin, N-methylglukamin, N-methylanilin, morfolin, pyrrolidin a piperidin, terciární aminy, jako triethylamin, triethanolamin, N,N-dimethylanilin, N-ethylpiperidin a N-methylmorfolin, hydroxidy, jako hydroxid sodný, alkoxidy, jako ethoxid sodný a methoxid draselný, hydridy, jako hydrid vápníku a natriumhydrid, a uhličitany, jako uhličitany draselný a uhličitany sodný.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují analgetickou účinnost. Tuto účinnost je možno doložit na myších blokádou nebo potlačením křečí abdomenu vyvolaných aplikací 2-fenyl-1,4-benzochinonu. Tento test se provádí za použití metody založené na postupu, který popsali Siegmund a spol., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 až 731 (1957), upraveném pro velký počet pokusů [viz dále Milne a Twomey, Agents and Actions, 10, 31 až 37 (1980)]. Tyto pokusy se provádějí na samcích bílých myších Carworth (kmen CF-1) o hmotnosti 18 až 20 g. Před podáním účinné látky a zahájením testu se všechny myši nechají přes noc hladovět.

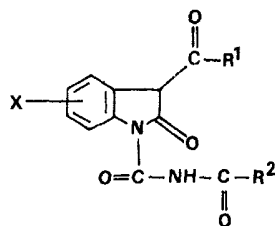
Sloučeniny obecného vzorce I se rozpustí nebo suspendují v nosném prostředí tvořeném 5 % ethanolu, 5 % povrchově aktivního činidla emulphor 620 (směs esterů oxethylovaných mastných kyselin) a 90 % solného roztoku. Toto nosné prostředí slouží rovněž jako kontrola. Používají se logaritmicky odstupňované dávky (tj. ... 0,32, 1,0, 3,2, 10, 32 ... mg/kg), které se počítají z hmotností solí (tam kde jich lze použít) a ne z hmotností kyselin. Testované látky se podávají orálně v různých koncentracích, aby se dodržel konstantní objem při aplikaci - 10 ml/kg tělesné hmotnosti. K stanovení účinnosti a síly účinku se používá shora zmíněná metoda, kterou popsali Milne a Twomey.

Myším se orálně podá testovaná látka a po hodině pak intraperitoneálně 2 mg/kg 2-fenyl-1,4-benzochinonu. Ihned poté se myši jednotlivě umístí do zahříváných komůrek z průhledné plastické hmoty a za 5 minut po aplikaci 2-fenyl-1,4-benzochinonu se začne zaznamenávat počet abdominálních konstrikcí. Tento záznam se provádí 5 minut. Na základě potlačení počtu abdominálních konstrikcí v porovnání s kontrolními zvířaty, s nimiž se pokus provádí tentýž den, se pak vypočítá stupeň analgesie (% MPE), a to za použití následujícího vzorce:

$$\% \text{ MPE} = \frac{(\text{průměrný počet konstrikcí u kontrolních zvířat}) - (\text{průměrný počet konstrikcí u pokusných zvířat})}{\text{průměrný počet konstrikcí u kontrolních zvířat}} \times 100$$

Blíží-li se hodnota % MPE 100 % znamená to, že testovaná látka má nejvyšší možný účinek, blíží-li se 0 % znamená to, že testovaná látka není účinná.

Výsledky dosažené při tomto testu se sloučeninami podle vynálezu jsou shrnuty do následující tabulky:



X	R ¹	R ²	Dávka (mg/kg)	% MPE
H	methyl	fenyl	32	92,5
H	4-fluorfenyl	fenyl	32	24,0
H	benzyl	fenyl	32	9,9
H	2-furyl	fenyl	10	35,5
H	(2-thienyl)methyl	fenyl	32	73,5
H	2-thienyl	fenyl	32	55,6
H	cyklopropyl	fenyl	32	3,0
H	isopropyl	fenyl	32	33,6
H	cyklohexyl	fenyl	32	28,2
H	2-thienyl	4-fluorfenyl	10	57,9
H	2-furyl	4-fluorgenyl	32	97,6
H	methyl	4-fluorfenyl	32	65,8
5-Cl	methyl	fenyl	32	31,9
5-Cl	isopropyl	fenyl	32	22,3
5-Cl	cyklohexyl	fenyl	32	34,0
H	benzyl	4-fluorfenyl	32	20,6

T a b u l k a pokračování

X	R ¹	R ²	Dávka (mg/kg)	% MPE
H	fenoxymethyl	fenyl	32	9,9
H	fenoxymethyl	4-fluorfenyl	32	23,9
H	cyklopropyl	4-fluorfenyl	32	5,7
H	cyklohexyl	4-fluorfenyl	32	16,3
H	2-furyl	isopropyl	32	96,3
5-Cl	(2-thienyl)methyl	fenyl	32	77,0
H	(2-thienyl)methyl	4-fluorfenyl	32	75,3
5-Cl	2-furyl	fenyl	32	66,9
H	3-furyl	fenyl	32	45,4
5-Cl	2-thienyl	fenyl	32	92,2
5-Cl	2-furyl	4-fluorfenyl	32	66,7
5-Cl	cyklopropyl	fenyl	32	6,5
5-CH ₃	2-furyl	4-fluorfenyl	32	30,5
H	1-fenylethyl	fenyl	32	45,4
H	2-thienyl	isopropyl	32	98,9
H	(2-thienyl)methyl	isopropyl	32	81,1
5-Cl	benzyl	fenyl	32	38,2
5-Cl	benzyl	4-fluorfenyl	32	35,5
5-Cl	2-thienyl	4-fluorfenyl	32	96,7
5-Cl	fenoxymethyl	4-fluorfenyl	32	45,3
5-CH ₃	2-furyl	fenyl	32	32,2
5-CH ₃	2-thienyl	isopropyl	32	46,7
5-CH ₃	2-furyl	isopropyl	32	67,5
5-CH ₃	fenoxymethyl	isopropyl	32	33,3
5-Cl	2-thienyl	isopropyl	32	100

T a b u l k a pokračování

X	R ¹	R ²	Dávka (mg/kg)	% MPE
5-Cl	2-furyl	isopropyl	32	94,4
5-Cl	fenoxymethyl	isopropyl	32	62,4
5-Cl	benzyl	isopropyl	32	100
H	2-furyl	4-chlorfenyl	100	30,3
H	2-thienyl	4-chlorfenyl	100	65,4
H	4-fluorbenzyl	fenyl	32	2,6
H	(3-thienyl)methyl	fenyl	32	45,0
H	methyl	cyklohexyl	32	19,8
H	propyl	4-chlorfenyl	32	18,3
H	2-thienyl	cyklohexyl	32	78,2
H	2-furyl	cyklohexyl	32	57,9
H	2-thienyl	2-tolyl	10	2,0
H	2-furyl	2-tolyl	32	94,7
H	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	32	89,1
5-Cl	isopropyl	4-fluorfenyl	32	4,8
5-Cl	(2-thienyl)methyl	4-fluorfenyl	32	98,5
5-Cl	(2-thienyl)methyl	isopropyl	10	76,1
5-Cl	cyklohexyl	isopropyl	10	33,7
5-Cl	2-furyl	cyklohexyl	10	81,6
5-Cl	2-thienyl	cyklohexyl	10	98,8
5-Cl	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	32	98,9
H	2-furyl	terc.butyl	32	95,7
H	2-thienyl	terc.butyl	32	55,5
H	benzyl	terc.butyl	32	46,7
H	(2-thienyl)methyl	terc.butyl	32	100

T a b u l k a pokračování

X	R ¹	R ²	Dávka (mg/kg)	% MPE
5-Cl	5-methyl-2-furyl	cyklohexyl	32	82,3
5-Cl	5-methyl-2-furyl	isopropyl	32	91,9
5-Cl	2-furyl	terc.butyl	32	73,9
5-Cl	methyl	isopropyl	32	37,0
5-Cl	propyl	cyklohexyl	32	99,3
5-Cl	isopropyl	cyklohexyl	32	12,1
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	isopropyl	32	59,7
5-Cl	2-thienyl	terc.butyl	32	43,6
H	5-ethyl-2-furyl	cyklohexyl	32	18,3
5-Cl	(2-thienyl)methyl	terc.butyl	10	85,5
5-Cl	methyl	terc.butyl	32	45,2
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	cyklohexyl	32	100
6-Cl	2-thienyl	fenyl	32	51,1
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	fenyl	32	16,9
6-Cl	2-furyl	cyklohexyl	32	94,7
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	terc.butyl	32	19,6
H	2-thienyl	fonoxymethyl	10	67,3
5-F	2-furyl	fenyl	32	92,2
5-F	(2-thienyl)methyl	fenyl	32	100
5-F	2-furyl	cyklohexyl	32	100
5-F	2-thienyl	cyklohexyl	32	100
5-F	2-furyl	terc.butyl	32	80,9
5-F	2-thienyl	terc.butyl	32	85,9
5-F	(2-thienyl)methyl	terc.butyl	32	92,2
5-F	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	32	100
5-Cl	2-thienyl	fenoxymethyl	32	94,3

T a b u l k a pokračování

X	R ¹	R ²	Dávka (mg/kg)	% MPE
6-Cl	2-thienyl	terc.butyl	32	71,6
6-Cl	2-thienyl	cyklohexyl	32	100
6-Cl	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	32	95,0
6-Cl	2-furyl	isopropyl	10	97,4
6-Cl	2-thienyl	isopropyl	10	90,4
H	2-furyl	fenoxymethyl	32	28,7
6-Cl	2-furyl	fenyl	10	91,7
5-F	2-thienyl	fenyl	32	95,0
6-F	2-furyl	fenyl	10	90,1
6-Cl	(2-thienyl)methyl	fenyl	10	20,9
H	(2-thienyl)methyl	fenoxymethyl	10	47,3
6-Cl	2-furyl	fenoxymethyl	10	98,9
5-F	2-furyl	fenyl	10	91,9
6-Cl	methyl	fenyl	32	84,7
6-F	2-thienyl	fenyl	10	18,9

Sloučeniny obecného vzorce I rovněž vykazují protizánětlivou účinnost. Tato účinnost se prokazuje testy na kryších za použití metody založené na standardním testu na edému vyvolaném na končetině krysy karageninem (Winter a spol., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544, 1963).

Neanestetizovaní dospělí samci bílých krys o hmotnosti 150 g a 190 g se očísloují, zvažují se a na jejich zadní končetině v oblasti zevního kotníku se udělá inkoustem značka. Označená končetina zvířete se pak ponoří do rtuti tak, aby hladina rtuti dosahovala přesně k značce. Rtuť se nachází ve skleněném válci spojeném s tlakovým převaděčem (Statham). Výstup z převaděče se vede přes kontrolní jednotku do mikrovoltmetru. Zaznamenává se objem rtuti vytlačený ponořenou končetinou. Testované látky se podávají žaludeční sondou. Za 1 hodinu po aplikaci testované látky se injekcí 0,05 ml 1% roztoku karageninu do plantární tkáně označené končetiny vyvolá edém. Zvýšení objemu končetiny za 3 hodiny po injekci karageninu představuje individuální zánětlivou odpověď.

V důsledku své analgetické účinnosti jsou sloučeniny obecného vzorce I použitelné k akutní aplikaci savcům za účelem potlačení bolesti, například pooperační bolesti nebo bolesti po úrazu. Dále pak jsou sloučeniny obecného vzorce I užitečné k chronickým aplikacím savcům za účelem zmírňování symptomů chronických chorob, jako je zánět při reumatoidní artritidě, a zmírňování bolesti při osteoartritidě a jiných muskuloskeletálních poruchách.

Při použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli buď jako analgetického činidla nebo jako protizánětlivého činidla je možno tuto látku podávat savci buď samotnou nebo výhodně v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči nebo ředidly ve formě farmaceutických prostředků, a to v souladu se standardní farmaceutickou praxí. Účinnou látku je možno podávat orálně nebo parenterálně. Parenterální aplikace zahrnuje podání intravenosní, intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a místní.

Ve farmaceutickém prostředku obsahujícím sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl se hmotnostní poměr nosiče k účinné látce normálně pohybuje v rozmezí od 1:4 do 4:1, s výhodou od 1:2 do 2:1. V každém konkrétním případě ovšem závisí přesný poměr na takových faktorech, jako je rozpustnost účinné látky, uvažované dávkování a zamyšlená aplikační cesta.

Orálně je možno sloučeninu obecného vzorce I podle vynálezu podávat například ve formě tablet nebo kapslí, nebo ve formě vodného roztoku či suspenze. Tablety určené k orální aplikaci obvykle obsahují nosiče běžně používané k těmto účelům, mezi něž náleží laktosa a kukuřičný škrob, a při jejich výrobě se obecně používají kluzné látky, jako stearat hořečnatý. Vhodnými ředidly pro přípravu kapslí k orálnímu podání jsou laktosa a vysušený kukuřičný škrob. K přípravě vodných suspenzí k orální aplikaci se účinná látka kombinuje s emulgátory a suspenzačními činidly. Je-li to žádoucí, lze přidávat určitá sladidla nebo/a aromatické přísady. Pro intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a intravenosní aplikace se obvykle připravují sterilní roztoky účinných látek, přičemž hodnota pH těchto roztoků má být vhodně upravena a tlumena pufrem. Při výrobě preparátů k intravenosní aplikaci je třeba kontrolovat celkovou koncentraci rozpustných složek, aby byl výsledný preparát stále isotonický.

Denní dávku sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli v humánní medicíně obvykle stanoví ošetřující lékař. Tato dávka se bude měnit v závislosti na věku, hmotnosti a odpovědi pacienta, jakož i na závažnosti symptomů u pacienta a na účinnosti aplikované sloučeniny. Pro akutní aplikaci k tišení bolesti se dávka vyvolávající účinnou analgetickou odpověď bude ve většině případů pohybovat podle potřeby od 0,1 do 1,0 g (například k aplikaci každé 4 nebo 6 hodin). V případě chronických aplikací k zmírňování (léčbě) zánětu a bolesti se bude ve většině případů pohybovat denní dávka od 0,5 do 0,3 g, s výhodou od 0,5 do 1,5 g, kteroužto celkovou dávku je možno podávat jednorázově nebo v několika dílčích dávkách. V individuálních případech může být ovšem nutné aplikovat dávky vyčerpávající se z těchto mezí.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

N-benzoyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

Do 30 ml N,N-dimethylformamidu se za míchání vnese nejprve 2,8 g (10 mmol) N-benzoyl-2-oxindol-1-karboxamidu a pak 2,9 g (24 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu. Směs se ochladí v ledu a za míchání se k ní během 10 minut přikape roztok 1,6 g (12 mmol) 2-furoylchloridu v 10 ml N,N-dimethylformamidu. V míchání se pokračuje ještě 30 minut, načež se reakční směs vylije do směsi 250 ml vody a 8,5 ml 3N kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se ochladí v ledu, vyloučený pevný materiál se odfiltruje a překrystaluje se z cca 75 ml kyseliny octové. Získá se 2,94 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě žlutohnědých krystalů o teplotě tání 190 °C.

UC spektrum sloučeniny uvedené v názvu obsahuje následující absorpce:

Rozpouštědlo	Vlnová délka (nm)	ϵ
methanol	245	6 920
	375	2 530
methanol + 1 kapka 0,1N hydroxidu sodného	249	7 200
	372	2 710
methanol + 1 kapka 0,1N kyseliny chlorovodíkové	241	9 070

P ř í k l a d 2

N-benzoyl-3-acetyl-2-oxindol-1-karboxamid

K suspenzi 841 mg (3,0 mmol) N-benzoyl-2-oxindol-1-karboxamidu v 5 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 806 mg (6,6 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu, v míchání se pokračuje ještě několik minut, pak se výsledná suspenze ochladí v ledu a přikape se k ní roztok 337 mg (3,3 mmol) acetanhydridu ve 2 ml N,N-dimethylformamidu. Reakční směs se míchá ještě 1 hodinu, načež se vylije do směsi 65 až 70 ml vody s ledem a 2,2 ml 3N kyseliny chlorovodíkové. Vyloučený pevný materiál se odfiltruje a překrystaluje se z ethanolu. Získá se 385 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě červenožlutých krystalů o teplotě tání 198 °C.

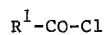
Analýza: pro $C_{18}H_{14}O_4N_2$

vypočteno 67,07 % C, 4,38 % H, 8,69 % N;

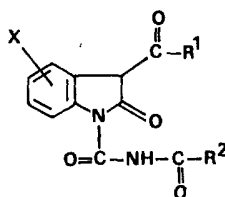
nalezeno 66,78 % C, 4,65 % H, 8,62 % N.

P ř í k l a d 3

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se reakcí vždy příslušného N-substituovaného 2-oxindol-1-karboxamidu s odpovídajícím chloridem kyseliny obecného vzorce



získají následující sloučeniny.



X	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)	1) C	Vypočteno			A n a l ý z a			Nalezeno	
					H	N	C	H	N	C	H	N
H	2-thienyl	fenyl	165 až 166	64,60	3,61	7,18	64,53	3,75	7,10	64,53	3,75	7,10
H	(2-thienyl)methyl	fenyl	188 až 190	65,33	3,99	6,93	65,39	3,93	6,96	65,39	3,93	6,96
5-Cl	2-furyl	fenyl	206 až 208	61,70	3,20	6,85	61,54	3,21	6,71	61,54	3,21	6,71
5-Cl	2-thienyl	fenyl	190 až 192	59,37	3,08	6,59	59,12	3,32	6,59	59,12	3,32	6,59
5-Cl	(2-thienyl)methyl	fenyl	213 až 214	60,21	3,44	6,38	60,35	3,62	6,37	60,35	3,62	6,37
H	2-furyl	cyklohexyl	178,5	66,30	5,30	7,37	66,09	5,24	7,22	66,09	5,24	7,22
H	2-thienyl	cyklohexyl	143,5 až 144,5	63,62	5,09	7,07	63,45	5,27	7,11	63,45	5,27	7,11
H	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	175,5 až 176,5	64,37	5,40	6,83	64,60	5,49	6,74	64,60	5,49	6,74
5-Cl	2-furyl	cyklohexyl	185 až 186	60,80	4,62	6,75	60,59	4,88	6,77	60,59	4,88	6,77
5-Cl	2-thienyl	cyklohexyl	167	58,54	4,44	6,50	58,41	4,60	6,52	58,41	4,60	6,52
5-Cl	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	181 až 183	59,39	4,76	6,30	58,97	5,03	6,23	58,97	5,03	6,23
H	2-furyl	terc.butyl	201,5	64,40	5,12	7,91	64,24	5,11	7,97	64,24	5,11	7,97
H	2-thienyl	terc.butyl	177,5	61,60	4,90	7,56	61,72	4,95	7,60	61,72	4,95	7,60
H	(2-thienyl)methyl	terc.butyl	192 2)	62,48	5,24	7,29	62,59	5,29	7,48	62,59	5,29	7,48
5-Cl	2-furyl	terc.butyl	191	58,69	4,41	7,21	58,56	4,45	7,05	58,56	4,45	7,05
5-Cl	2-thienyl	terc.butyl	200,5	56,36	4,23	6,92	56,55	4,19	7,05	56,55	4,19	7,05

T a b u l k a pokračování

X	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)	1) ¹⁾	Vypočteno			A n a l ý z a			Nalezeno	
					C	H	N	C	H	N	H	N
5-Cl	(2-thienyl)methyl	terc.butyl	155		57,34	4,57	6,69	57,28	4,58		6,55	
H	2-furyl	isopropyl	191,5		62,52	4,74	8,23	63,30	4,73		8,23	
H	2-thienyl	isopropyl	153,5 až 154,5		60,66	4,53	7,86	60,91	4,75		7,98	
H	(2-thienyl)methyl	isopropyl	156 až 157	3)	61,60	4,90	7,56	61,59	5,01		7,56	
5-Cl	2-furyl	isopropyl	176 až 177		57,69	4,03	7,47	57,68	4,08		7,37	
5-Cl	2-thienyl	isopropyl	165 až 166	2,3)	55,32	3,87	7,17	55,19	3,89		7,14	
5-Cl	(2-thienyl)-	isopropyl	168 až 169	3)	56,37	4,23	6,92	56,17	4,41		6,97	

Legenda:

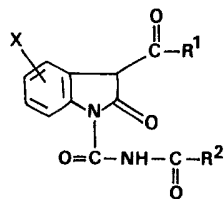
1) pokud není uvedeno jinak, byly všechny sloučeniny překrystalovány z kyseliny octové a tají za rozkladu

2) produkt překrystalován z acetonitrilu

3) produkt taje bez rozkladu.

Příklad 4

Za použití metod popsanych v předcházejících příkladech je možno připravit rovněž následující sloučeniny:



X	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)
H	methyl	fenyl	198 až 200 (rozklad)
H	isopropyl	fenyl	165 (rozklad)
H	cyklohexyl	fenyl	181 (rozklad)
5-Cl	methyl	fenyl	215 až 217 (rozklad)
5-Cl	isopropyl	fenyl	185,5 až 187,5 (rozklad)
5-Cl	cyklohexyl	fenyl	192 až 194 (rozklad)
H	fenoxymethyl	fenyl	202 (rozklad)
H	3-furyl	fenyl	187 (rozklad)
5-Cl	cyklopropyl	fenyl	213 až 215 (rozklad)
H	cyklopropyl	fenyl	173 (rozklad)
H	isopropyl	fenyl	165 (rozklad)
H	1-fenylethyl	fenyl	173 (rozklad)
5-Cl	benzyl	fenyl	239 až 240 (rozklad)
5-CH ₃	2-furyl	fenyl	204 až 205 (rozklad)
H	(3-thienyl)methyl	fenyl	195 až 197 (rozklad)
6-Cl	2-thienyl	fenyl	192 až 193 (rozklad)
6-F	2-furyl	fenyl	189 až 190
6-F	2-thienyl	fenyl	190 až 194
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	fenyl	202 až 203,5 (rozklad)
H	5-ethyl-2-furyl	fenyl	174 až 175
5-F	2-furyl	fenyl	172 (rozklad)

T a b u l k a pokračování

X	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)
5-F	(2-thienyl)methyl	fenyl	189 (rozklad)
6-Cl	2-furyl	fenyl	199 až 200
5-F	(2-thienyl)methyl	fenyl	167 (rozklad)
6-Cl	(2-thienyl)methyl	fenyl	199 až 200 (rozklad)
H	2-thienyl	4-fluorfenyl	163,5 až 164,5 (rozklad)
H	2-furyl	4-fluorfenyl	164,5 (rozklad)
H	methyl	4-fluorfenyl	205 až 207 (rozklad)
H	benzyl	4-fluorfenyl	207 až 209 (rozklad)
H	cyklopropyl	4-fluorfenyl	167,5 (rozklad)
H	(2-thienyl)methyl	4-fluorfenyl	216 až 217 (rozklad)
5-CH ₃	2-thienyl	4-fluorfenyl	178 až 179 (rozklad)
5-Cl	2-furyl	4-fluorfenyl	197 až 199 (rozklad)
5-CH ₃	2-furyl	4-fluorfenyl	179 až 181 (rozklad)
5-Cl	2-thienyl	4-fluorfenyl	191,5 až 192,5 (rozklad)
H	(2-thienyl)methyl	4-methoxyfenyl	197 až 198 (rozklad)
H	2-thienyl	4-methoxyfenyl	173 (rozklad)
H	2-furyl	4-methoxyfenyl	146 (rozklad)
H	cyklopropyl	4-methoxyfenyl	193 (rozklad)
H	isopropyl	4-methoxyfenyl	125 (rozklad)
H	2-furyl	4-chlorfenyl	180 až 181 (rozklad)
H	2-thienyl	4-chlorfenyl	170 až 171 (rozklad)
H	isopropyl	4-chlorfenyl	164 až 165 (rozklad)
H	propyl	4-chlorfenyl	184 až 185 (rozklad)
H	2-thienyl	2-methylfenyl	173,5 (rozklad)
H	2-furyl	2-methylfenyl	167 až 168 (rozklad)

T a b u l k a pokračování

X	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)
H	(2-thienyl)methyl	2-methylfenyl	179,5 (rozklad)
H	cyklopropyl	cyklohexyl	153 až 154 (rozklad)
H	methyl	cyklohexyl	167 až 168 (rozklad)
H	1-fenylethyl	cyklohexyl	191 (rozklad)
H	5-methyl-2-furyl	cyklohexyl	163 až 165 (rozklad)
5-Cl	5-methyl-2-furyl	cyklohexyl	197,5 (rozklad)
5-Cl	methyl	cyklohexyl	214,5 (rozklad)
5-Cl	propyl	cyklohexyl	162 až 163 (rozklad)
5-Cl	isopropyl	cyklohexyl	205 až 206 (rozklad)
5-CH ₃	2-furyl	cyklohexyl	170 až 171
5-CH ₃	2-thienyl	cyklohexyl	153 až 154,5 (rozklad)
H	5-ethyl-2-furyl	cyklohexyl	146 až 147
5-CH ₃	5-ethyl-2-furyl	cyklohexyl	190 až 191
5-CH ₃	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	158 až 159
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	cyklohexyl	210 až 211 (rozklad)
6-Cl	2-furyl	cyklohexyl	183 až 184
5-F	2-furyl	cyklohexyl	186,5 až 187,5 (rozklad)
5-F	2-thienyl	cyklohexyl	145,5 až 146,5 (rozklad)
5-F	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	164 až 165
6-Cl	2-thienyl	cyklohexyl	172 až 173
6-Cl	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	173 až 175 (rozklad)
4-Cl	2-thienyl	cyklohexyl	189 až 190
4-Cl	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	172 až 173
4-Cl	methyl	cyklohexyl	131 až 132
5-CF ₃	2-furyl	cyklohexyl	194 až 195 (rozklad)

T a b u l k a pokračování

X	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)
5-CF ₃	2-thienyl	cyklohexyl	171 až 172 (rozklad)
6-F	2-furyl	cyklohexyl	164 až 166
6-F	2-thienyl	cyklohexyl	
5-CH ₃	2-thienyl	terc.butyl	189,5 (rozklad)
5-CH ₃	methyl	terc.butyl	194 (rozklad)
5-Cl	methyl	terc.butyl	211,5 (rozklad)
5-CH ₃	5-ethyl-2-furyl	terc.butyl	214 až 215
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	terc.butyl	224 až 225
5-F	2-furyl	terc.butyl	212,5 (rozklad)
5-F	2-thienyl	terc.butyl	183,5 (rozklad)
5-F	(2-thienyl)methyl	terc.butyl	161 (rozklad)
6-Cl	2-thienyl	terc.butyl	191 až 192
5-CH ₃	2-thienyl	isopropyl	146 až 147 (rozklad)
5-CH ₃	2-furyl	isopropyl	166 až 167 (rozklad)
5-CH ₃	fenoxymethyl	isopropyl	184 až 186
5-Cl	fenoxymethyl	isopropyl	186 až 188 (rozklad)
5-Cl	benzyl	isopropyl	184 až 185
5-Cl	cyklohexyl	isopropyl	206 až 208 (rozklad)
5-CH ₃	5-methyl-2-furyl	isopropyl	194 (rozklad)
5-CH ₃	methyl	isopropyl	158 až 159
5-Cl	5-methyl-2-furyl	isopropyl	198,5 až 199,5
5-Cl	methyl	isopropyl	215 až 216
H	methyl	isopropyl	170 až 172
H	cyklohexyl	isopropyl	188 až 189
H	benzyl	isopropyl	145 až 146

T a b u l k a pokračování

X	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)
H	fenoxymethyl	isopropyl	157 až 158
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	isopropyl	209 až 211 (rozklad)
5-Cl	isopropyl	isopropyl	142 až 143
6-Cl	2-furyl	isopropyl	184 až 185 (rozklad)
6-Cl	2-thienyl	isopropyl	174,5 až 175
6-Cl	(2-thienyl)methyl	isopropyl	157 až 158 (rozklad)
H	2-thienyl	fenoxymethyl	161 až 162
5-Cl	2-thienyl	fenoxymethyl	182 až 183
H	2-furyl	fenoxymethyl	173 až 175 (rozklad)
H	(2-thienyl)methyl	fenoxymethyl	193 až 194
5-Cl	2-furyl	fenoxymethyl	194 až 195,5

P ř í k l a d 5

Sůl N-benzoyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu s ethanolaminem

K suspenzi 562 mg (1,5 mmol) N-benzoyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu v 10 ml methanolu se přidá 101 mg (1,65 mmol) ethanolaminu. Výsledná směs se několik minut zahřívá k varu a pak se nechá zchladnout. Odfiltrováním vysráženého pevného materiálu se získá 524 mg soli uvedené v názvu, tající při 165 až 166 °C. Výtěžek činí 80 % teorie.

Analýza: pro C₂₃H₂₁O₆N₃

vypočteno 63,44 % C, 4,86 % H, 9,65 % N;

nalezeno 63,27 % C, 4,95 % H, 9,58 % N.

P ř í k l a d 6

Postupem podle předcházejícího příkladu se za použití diethanolaminu namísto ethanolaminu připraví sůl N-benzoyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu s diethanolaminem. Produkt rezultující ve výtěžku 74 % taje při 157 až 158 °C.

Analýza: pro C₂₅H₂₅O₇N₃

vypočteno 62,62 % C, 5,26 % H, 8,76 % N;

nalezeno 62,53 % C, 5,31 % H, 8,74 % N.

P ř í k l a d 7

Postupem podle příkladu 5 se za použití triethanolaminu namísto ethanolaminu připraví sůl N-benzoyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu s triethanolaminem. Produkt rezultující ve výtěžku 60 % taje při 154 až 155 °C.

Analýza: pro $C_{27}H_{29}O_8N_3$

vypočteno 61,94 % C, 5,58 % H, 8,03 % N;

nalezeno 61,84 % C, 5,61 % H, 7,99 % N.

P ř í k l a d 8

N-benzoyl-2-oxindol-1-karboxamid

K suspenzi 399 mg (3,0 mmol) 2-oxindolu v 7 ml toluenu se přidá 485 mg (3,3 mmol) benzoylisokyanátu. Reakční směs se 2,2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se ochladí na teplotu místnosti. Pevný materiál se odfiltruje a rozpustí se v cca 10 ml horkého acetonitrilu. Acetonitrilový roztok se odbarví aktivním uhlím, nechá se vychladnout a vyloučená sraženina se odfiltruje. Po překrystalování této sraženiny z acetonitrilu se získá 131 mg sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 183,5 až 184,5 °C.

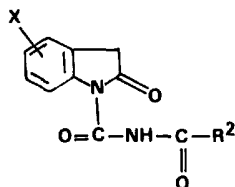
Analýza: pro $C_{16}H_{12}O_3N_2$

vypočteno 68,56 % C, 4,32 % H, 9,99 % N;

nalezeno 68,37 % C, 4,58 % H, 10,16 % N.

P ř í k l a d 9

Analogickým postupem jako v příkladu 8 se reakcí vždy příslušně substituovaného 2-oxindolu s odpovídajícím acylisokyanátem získají následující sloučeniny:



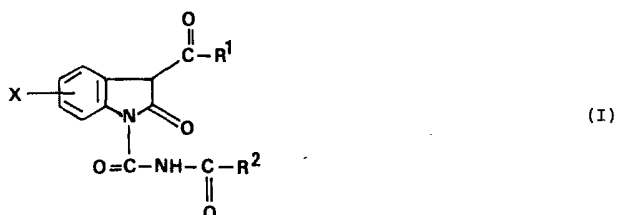
X	R ²	Teplota tání (°C)	Výtěžek (%)
5-Cl	fenyl	193 až 195	43
5-CH ₃	fenyl	202 až 203	68
6-Cl	fenyl	206 až 207	59
6-F	fenyl	174 až 175,5	
5-F	fenyl	187 (rozklad)	37
H	4-fluorfenyl	177 až 178 (rozklad)	21
5-CH ₃	4-fluorfenyl	209 až 211 (rozklad)	78

T a b u l k a pokračování

X	R ²	Teplota tání (°C)	Výtěžek (%)
5-Cl	4-fluorfenyl	198 až 199 (rozklad)	59
H	4-methoxyfenyl	180 (rozklad)	72
H	4-chlorfenyl	186,5 až 187,5 (rozklad)	53
H	2-methylfenyl	166,5 až 167,5	59
H	cyklohexyl	144,5 až 145,5	62
5-Cl	cyklohexyl	172 až 174	63
5-CH ₃	cyklohexyl	140 až 141,5	68
6-Cl	cyklohexyl	181 až 182	56
5-F	cyklohexyl	163,5 až 164,5	63
4-Cl	cyklohexyl	173 až 174	69
5-CF ₃	cyklohexyl	177,5 až 178,5 (rozklad)	40
6-F	cyklohexyl	203 až 206	43
H	terc.butyl	151 až 152	35
5-CH ₃	terc.butyl	202,5 (rozklad)	34
5-Cl	terc.butyl	176,5 až 177,5 (rozklad)	43
5-F	terc.butyl	161,5 až 162,5 (rozklad)	31
6-Cl	terc.butyl	146 až 147	42
H	isopropyl	114 až 115	23
5-CH ₃	isopropyl	169 až 171	38
5-Cl	isopropyl	164 až 165	77
6-Cl	isopropyl	128 až 129	69
H	fenoxymethyl	187 až 188	78
5-Cl	fenoxymethyl	218 až 219	51

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1,3-disubstituovaných 2-oxindolů obecného vzorce I

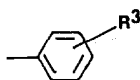


ve kterém

X znamená atom vodíku, fluoru nebo chloru, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu,

R¹ představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenoxylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, alkylfurylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo thienylmethylovou skupinu a

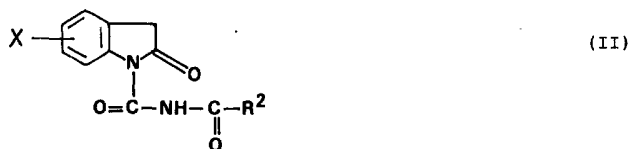
R² znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenoxymethylovou skupinu nebo zbytek vzorce



kde

R³ představuje atom vodíku, fluoru či chloru, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

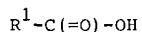
a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí s bázemi, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R² a X mají shora uvedený význam,

nechá reagovat s aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce

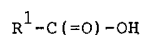


ve kterém

R¹ má shora uvedený význam,

v inertním rozpouštědle, a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl s bází.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí za použití jednoho molekvivalentu aktivovaného derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce



ve kterém

R^1 má význam jako v bodu 1,

v inertním rozpouštědle v přítomnosti jednoho až čtyř molekvivalentů zásaditého činidla, při teplotě v rozmezí od -10 do 25 °C.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako aktivovaný derivát shora uvedené kyseliny použije chlorid této kyseliny a reakce se provádí v polárním aprotickém rozpouštědle.

4. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se použije odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém X představuje atom vodíku nebo chlor v poloze 5 a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená 2-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu nebo (2-thienyl)methylovou skupinu, X má význam jako v bodu 4 a R^2 má shora uvedený význam.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom vodíku, R^1 představuje 2-furylovou skupinu a R^2 znamená fenylovou skupinu.