

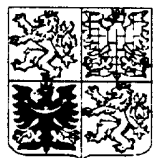
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 340

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1848-90**

(22) Přihlášeno: **12. 04. 90**

(30) Právo přednosti:
18. 04. 89 US 89/340113

(40) Zveřejněno: **15. 07. 98**
(Věstník č. 7/98)

(47) Uděleno: **27. 08. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14. 10. 98**
(Věstník č. 10/98)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁶:

C 07 D 209/34
C 07 D 403/04
C 07 D 417/04
A 61 K 31/40
C 07 F 9/6561

(73) Majitel patentu:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce vynálezu:

Ehrgott Frederick Jacob, Norwick, CT, US;

Goddard Carl Joseph, Groton, CT, US;

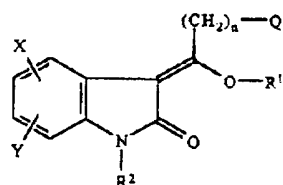
Schulte Gary Richard, Stonington, CT, US;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr. advokát, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

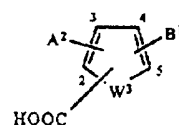
**3-Substituované-2-oxindolové deriváty,
způsob přípravy těchto sloučenin,
meziprodukty tohoto způsobu a
farmaceutický prostředek**



(I)

(57) Anotace:

3-Substituované 2-oxindolové deriváty obecného vzorce I, ve kterém X, Y, Q, R¹ a R² mají řadu specifických významů, které představují inhibitory syntázy prostaglandinu H₂, biosyntézy 5-lipoxygenázy a interleukinu-1. Sloučenin je možno použít jako inhibitorů syntázy prostaglandinu H₂, biosyntézy interleukinu-1 a kromě toho jako analgetických, protizánětlivých a antiartritických prostředků. Do rozsahu rovněž náleží farmaceutické prostředky, obsahující tyto sloučeniny, postup přípravy těchto sloučenin a určité nové karboxylové kyseliny obecného vzorce II', ve kterém mají A², B¹ a W³ řadu významu specifických, představující meziprodukty tohoto postupu.



(II')

3-Substituované-2-oxindolové deriváty, způsob přípravy těchto sloučenin, meziprodukty tohoto způsobu a farmaceutický prostředek

5 Oblast techniky

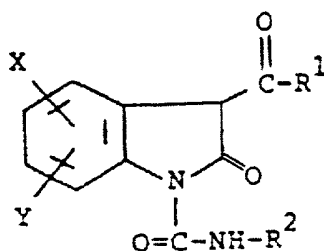
Vynález se týká nových 3-substituovaných-2-oxindolových derivátů, postupu přípravy těchto sloučenin, meziproduktů, které se používají při tomto postupu a farmaceutického prostředku, obsahujícího uvedené sloučeniny. Sloučeniny podle vynálezu představují inhibitory syntázy prostaglandinu H_2 , biosyntézy 5-lipoxygenázy a interleukinu-1, přičemž tyto sloučeniny jsou tudíž vhodné jako inhibitory syntázy prostaglandinu H_2 a biosyntézy interleukinu-1, jakož i jako analgetické, protizánětlivé a antiartritické prostředky pro léčení chronických zánětlivých onemocnění.

15

Dosavadní stav techniky

V patentu Spojených států amerických č. 4 569 942 se popisují určité 2-oxindol 1-karboxamidy obecného vzorce

20



ve kterém (kromě jiného):

25 X znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, alkoxy skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, alkylsulfinylovou skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, fenylovou skupinu, alkanoylovou skupinu, benzoylovou skupinu, thenoylovou skupinu, alkanamidovou skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, benzamidovou skupinu nebo N,N-dialkylsulfamoylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin;

35 Y znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, alkoxy skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethylovou skupinu;

40 R^1 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu, obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu, fenyloalkylovou skupinu, obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, (substituovanou fenyloalkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, (substituovanou fenoxoalkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, (thiofenoxoalkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, naftylovou skupinu, bicyklo[2,2,1] heptan-2-yl, bicyklo[2.2.1]-hept-5-en-yl, nebo skupinu $-(CH_2)_n-Q-R^0$;

45

n je 0, 1 nebo 2;

Q znamená dvojmocný zbytek, odvozený od furanu, thiofenu, pyrrolu, pyrazolu, imidazolu, thiazolu, isothiazolu, oxazolu, isoxazolu, 1,2,3-thiadiazolu, 1,3,4-thiadiazolu, 1,2,5-thiadiazolu, tetrahydrofuranu, tetrahydrothiofenu, tetrahydropyranu, tetrahydrothiopyranu, pyridinu, pyrimidinu, pyrazinu, benzo[b]thiofenu.

R^0 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, a

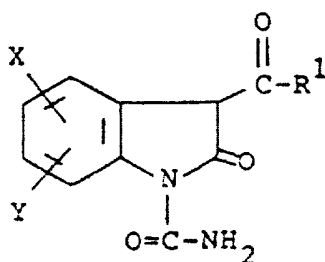
R^2 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, benzylovou skupinu, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu nebo skupinu



ve které každý ze symbolů R^3 a R^4 znamená atom vodíku, fluoru, chloru, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluor-methylovou skupinu.

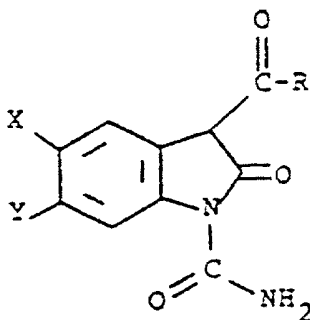
V uvedeném patentu se též uvádí, že tyto 2-oxindol-1-karboxamidy jsou inhibitory cyklo-oxygenázy a lipoxigenázy, projevují analgetickou účinnost u savců a jsou vhodné pro léčení bolesti a pro zmírnění symptomů chronických chorob, jako jsou zánětová onemocnění a bolest, provázející revmatoidní artritidu a osteoartritidu.

V patentu Spojených států amerických č. 4.556.672 se popisují určité 3-acylsubstituované-2-oxindol-1-karboxamidy obecného vzorce:



ve kterém mají X, Y a R^1 stejný význam jako u sloučenin výše citovaného patentu USA č. 4 569 942. Pro sloučeniny z patentového spisu US 4 556 672 se uvádí, že mají stejnou účinnost jako sloučeniny ve výše citovaném patentovém spisu USA č. 4 569 942.

V patentovém spisu US 4 861 942 se popisuje použití sloučenin obecného vzorce:



a jejich farmaceuticky vhodných zásaditých solí, odvozených od těchto sloučenin, přičemž v uvedeném obecném vzorci:

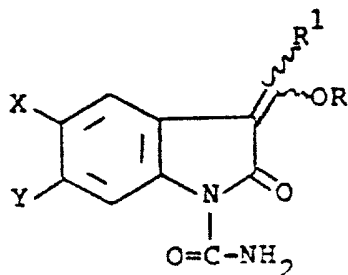
X znamená atom vodíku, chloru nebo fluoru,

Y znamená atom vodíku nebo chloru, a

5

R znamená benzylovou skupinu nebo thienylovou skupinu, pro inhibování biosyntézy interleukinu-1 (IL-1) a pro léčení s IL-1 spojených poruch a dysfunkcí.

10 V mezinárodní patentové přihlášce PCT č. PCT/US88/03658, podané 18. října 1988, se popisují nesteroidní protizánětlivé látky obecného vzorce:



ve kterém:

15 každý ze symbolů X a Y znamená atom vodíku, fluoru nebo chloru,

R¹ znamená 2-thienylovou skupinu nebo benzylovou skupinu; a

20 R znamená alkanoylovou skupinu, cykloalkylkarbonylovou skupinu, fenylalkanoylovou skupinu, benzoylovou skupinu a určité substituované benzoylové skupiny, thenoylovou skupinu, omega-alkoxykarbonylalkanoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, fenoxycarbonylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyloxyskupinu, alkylsulfonylovou skupinu, methylfenylsulfonylovou skupinu a dialkylfosfonátovou skupinu.

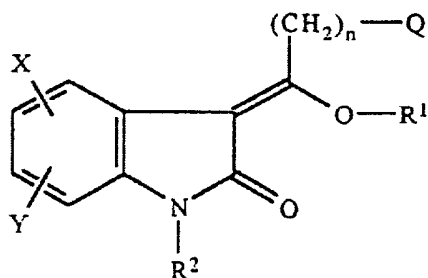
25 O interleukinu-1 (IL-1) se uvádí, že stimuluje resorpci kosti jak *in vitro*, tak *in vivo*, viz publikace: M. Hayward a Ch. Fiedler-Nagy, *Agents and Actions*, 22, str. 251-254 (1987). V této publikaci se rovněž uvádí, že IL-1 kromě jiného vyvolává tvorbu prostaglandinu E₂ (PGE₂). PGE₂ představuje stimulator resorpce kostí a má vliv na úbytek kosti (viz publikace: M. A. Hayward a T. J. Caggiano, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 22, sekce IV, kapitola 17, str. 169-178 (1987). Osteoporóza je definována jako debilitní úbytek kostních minerálních látek, což má za následek vyšší počet fraktur (viz M. A. Hayward a T. J. Caggiano

30 ve výše zmíněné publikaci a v citované literatuře v této publikaci).

35 O interleukinu-1 bylo zjištěno, že spolupůsobí při patogenezi mnoha chorob (viz publikace: C. A. Dinarello, *J. Clin. Immunol.*, 5, str. 287 až 297 (1985), uváděná jako odkazový materiál). Dále bylo zjištěno, že vyšší hladina látky podobné IL-1 má souvislost s lupénkou (viz publikace: R. D. Camp a kol., *J. Immunol.*, 137, str. 3469 až 3474 (1986)).

40 Podstata vynálezu

Podstatu předmětného vynálezu tvoří 3-substituované 2-oxindolové deriváty obecného vzorce I:



(I)

ve kterém znamená:

5 X atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, skupiny $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{S(O)}_m\text{R}^3$, $-\text{OR}^4$, $-\text{COR}^4$ nebo $-\text{CONR}^4\text{R}^5$,

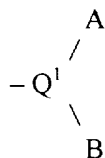
10 Y znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylové skupiny, obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, skupiny $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{S(O)}_q\text{R}^{17}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{COR}^{18}$ nebo $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$,

15 R^1 představuje atom vodíku, alkanoylovou skupinu, obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylkarbonylovou skupinu, obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, fenyalkanoylovou skupinu, obsahující 7 až 10 atomů uhlíku, chlorbenzoylovou skupinu, methoxybenzoylovou skupinu, thenoylovou skupinu, omega-alkoxykarbonylalkanoylovou skupinu, kde uvedená alkoxy skupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku a uvedená alkanoylová skupina obsahuje 3 až 5 atomů uhlíku, dále alkoxykarbonylovou skupinu, obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, fenoxycarbonylovou skupinu, 1-(acyloxy)alkylovou skupinu, kde uvedená acylová skupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a uvedená alkylová skupina obsahuje dva až čtyři atomy uhlíku, dále 1-(alkoxykarbonyloxy)-alkylovou skupinu, ve které alkoxy skupina obsahuje dva až pět atomů uhlíku a alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku, dále alkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsufonylovou skupinu, obsahující jeden až tři atomy uhlíku, dále methyl-fenylsufonylovou skupinu nebo dialkylfosfonátovou skupinu, ve kterých uvedená alkylová skupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku,

30 R^2 znamená skupinu $-\text{COR}^6$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu nebo monosubstituovanou nebo disubstituovanou fenylovou skupinu, kde uvedený substituent nebo substituenty jsou vybrány ze skupiny, zahrnující atom chloru, fluoru, bromu, alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a trifluormethylovou skupinu CF_3 ,

Q znamená skupiny

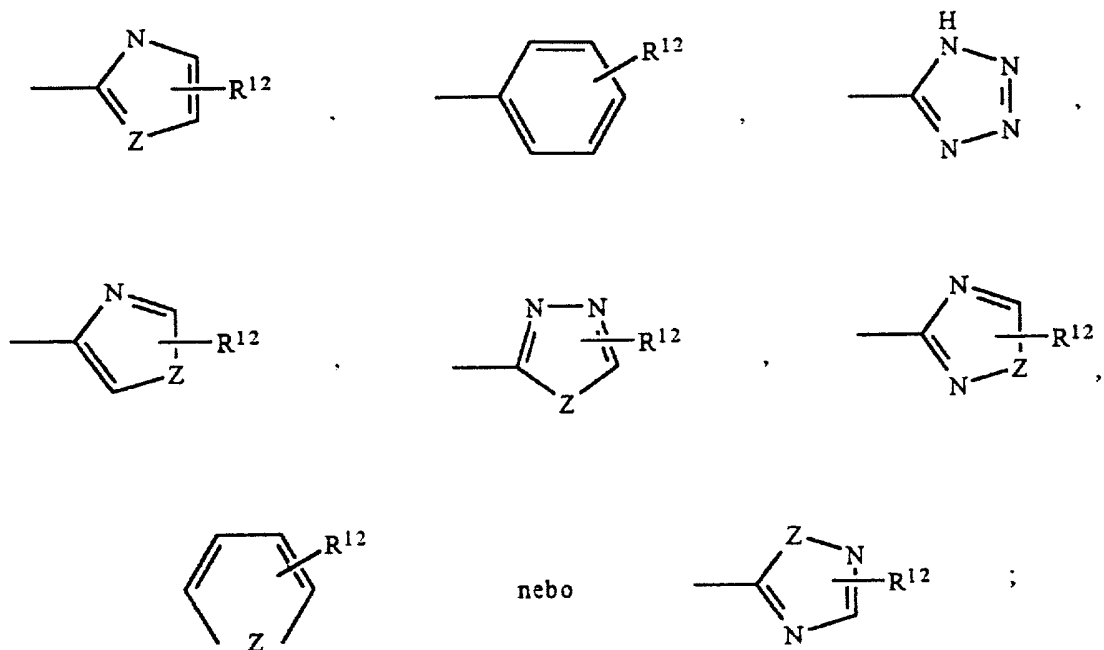
35



nebo $-\text{Q}^2 - \text{A}^1$,

40

A znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu $-\text{CF}_3$, a dále skupinu $-\text{OR}^9$, $-\text{S(O)}_p\text{R}^{10}$, $-\text{COOR}^{11}$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{11}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{N(R}^9\text{)COR}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$,



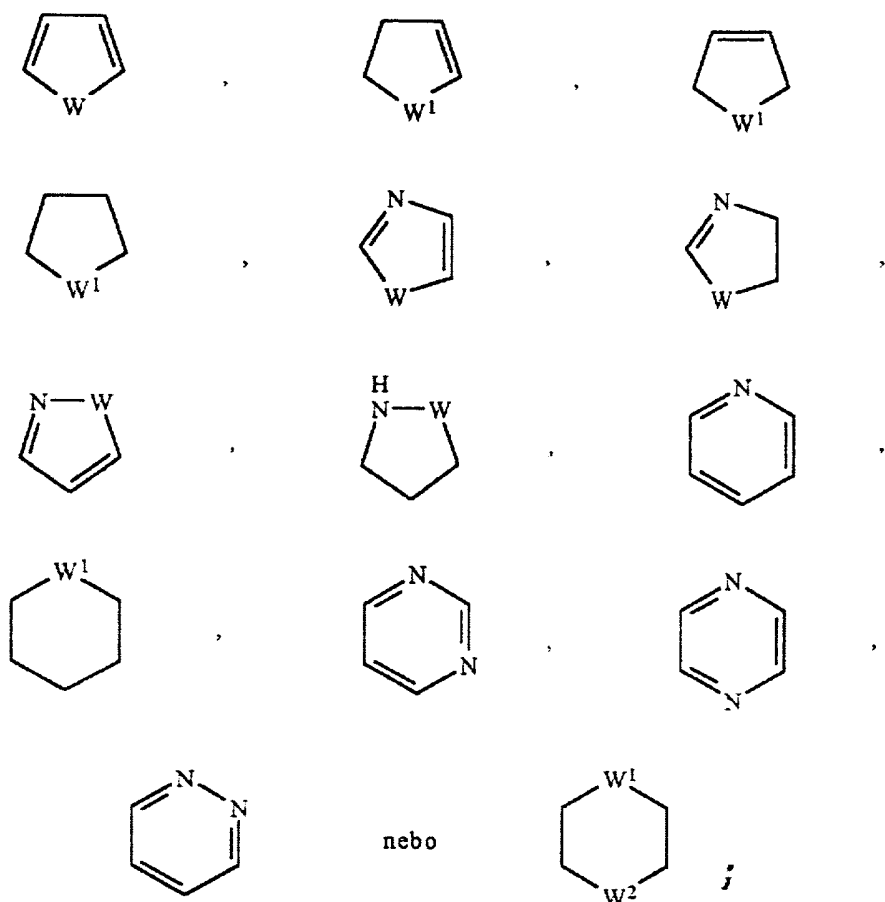
B znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu $-\text{CF}_3$, skupiny $-\text{OR}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{14}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{15}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{14}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{15}$, $-\text{OCOR}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{COR}^{15}$ nebo $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$.

s tou podmínkou, že A a B nemohou oba znamenat atom vodíku, nebo A a B společně připojeny na stejný uhlíkový atom v kruhu Q^1 představují oxoskupinu, nebo jestliže A neznámá atom vodíku, potom B má stejný význam, jako bylo uvedeno shora, nebo je alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

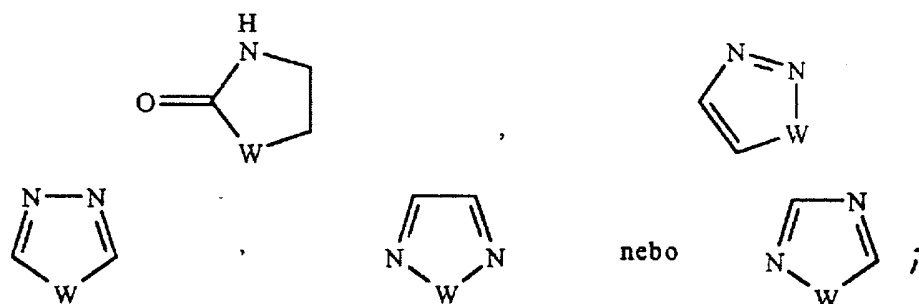
10

A^1 znamená atom fluoru, chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu $-\text{CF}_3$, skupinu $-\text{OR}^9$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{10}$, $-\text{COOR}^{11}$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{11}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{COR}^{11}$ nebo $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$,

15 Q^1 představuje skupiny



Q^2 znamená skupiny



5

m, n, p, q a t jsou každý nula, jedna nebo dvě,

10

W a Z každý představují atom kyslíku, síry nebo skupinu $-NR^{11}$,

W^1 a W^2 každý představují atom kyslíku, síry nebo skupiny $-NR^{10}$,

15

s tou podmínkou, že jestliže jeden z W^1 nebo W^2 je atom kyslíku, síry nebo skupina $-NR^{10}$, potom druhý představuje atom kyslíku nebo síry,

R^3 , R^6 , R^{10} , R^{14} a R^{17} každý představují alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu,

R^5 , RB , R^{11} , R^{15} a R^{19} každý představují atom vodíku alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu,

- 5 R^4 , R^7 , R^9 , R^{13} a R^{18} každý představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a R^{12} znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, trifluormethylovou skupinu $-CF_3$ nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a farmaceuticky přijatelné soli, odvozené od těchto sloučenin.

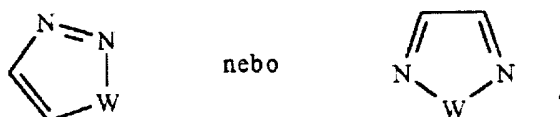
10

Výhodné jsou podle vynálezu 3-substituované 2-oxindolové deriváty výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém Q^1 představuje skupiny



15

a O^2 představuje skupiny



20

přičemž W a W^1 mají stejný výše uvedený význam.

Dále jsou podle předmětného vynálezu výhodné 3-substituované-2-oxindolové deriváty výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém W a W^1 každý znamená atom kyslíku nebo síry, dále jsou výhodné tyto uvedené sloučeniny, ve kterých X a Y každý představuje atom vodíku, fluoru, chloru, skupiny NO_2 , alkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, nebo trifluormethylovou skupinu CF_3 , a R^2 znamená skupiny $-COR^6$, $-CONR^7R^8$ nebo alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

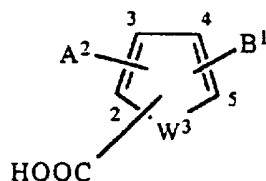
25

- 30 Dále jsou podle vynálezu výhodné tyto deriváty výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém A představuje atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, trifluormethylovou skupinu $-CF_3$, skupinu $-OR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-COR^{10}$, $-CH_2OR^{11}$ nebo $-N(R^9)COR^{11}$ a B znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, trifluormethylovou skupinu $-CF_3$, skupiny $-OR^{13}$, $-CN$, $-NO_2$, $-COR^{14}$, CH_2OR^{15} nebo $-N(R^{13})COR^{15}$, nebo A a B dohromady připojené na stejný uhlíkový atom v kruhu Q^1 představují oxoskupinu, nebo jestliže A má shora uvedený význam s výjimkou atomu vodíku, potom B má stejný význam, jako bylo uvedeno shora, nebo představuje alkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, a A^1 je atom fluoru.

35

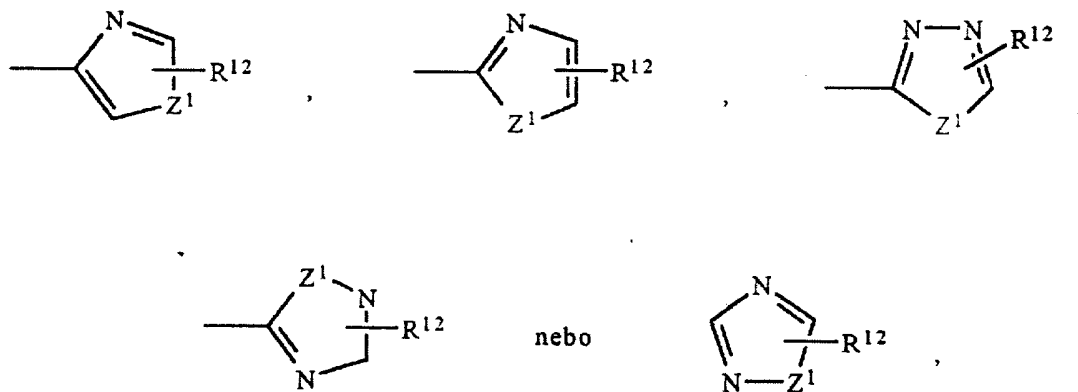
- 40 Rovněž jsou podle vynálezu výhodné uvedené 3-substituované 2-oxindolové deriváty obecného vzorce I, ve kterých n je nula nebo jedna, a dále tyto deriváty, ve kterých R^1 představuje atom vodíku.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží sloučeniny obecného vzorce II':



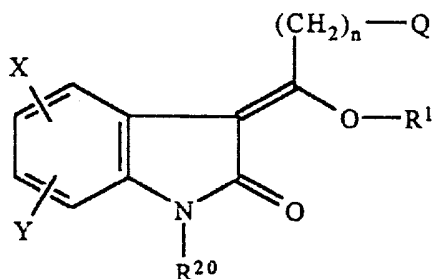
(II'),

ve kterém:

5 A² znamená atom vodíku,B¹ je na poloze 4 a znamená skupinu -S(O)R¹⁶ nebo -COOCH₃, nebo10 B¹ je na poloze 5 a představuje skupinu -SO₂NHCH₃, nebo jeB¹ na poloze 4 nebo na poloze 5 a představuje skupinu -CON(CH₃)₂, a dále skupiny15 W³ je síra,Z¹ je kyslík nebo síra,20 R¹² je atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, trifluormethylová skupina CF₃ nebo alkylová skupina, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aR¹⁶ je alkylová skupina, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

25 a soli, odvozené od této sloučeniny, představující meziprodukty postupu přípravy 3-substituovaných 2-oxindolových derivátů výše uvedeného obecného vzorce I.

Podle předmětného vynálezu jsou zejména výhodné 3-substituované 2-oxindolové deriváty, které mají obecný vzorec X:



(X) ,

30

ve kterém:

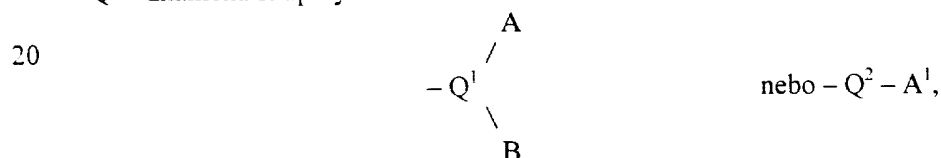
5 X znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, skupiny $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{S(O)}_m\text{R}^3$, $-\text{OR}^4$, $-\text{COR}^4$ nebo $-\text{CONR}^4\text{R}^5$,

10 Y znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylové skupiny, obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, skupiny $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{S(O)}_q\text{R}^{17}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{COR}^{18}$ nebo $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$,

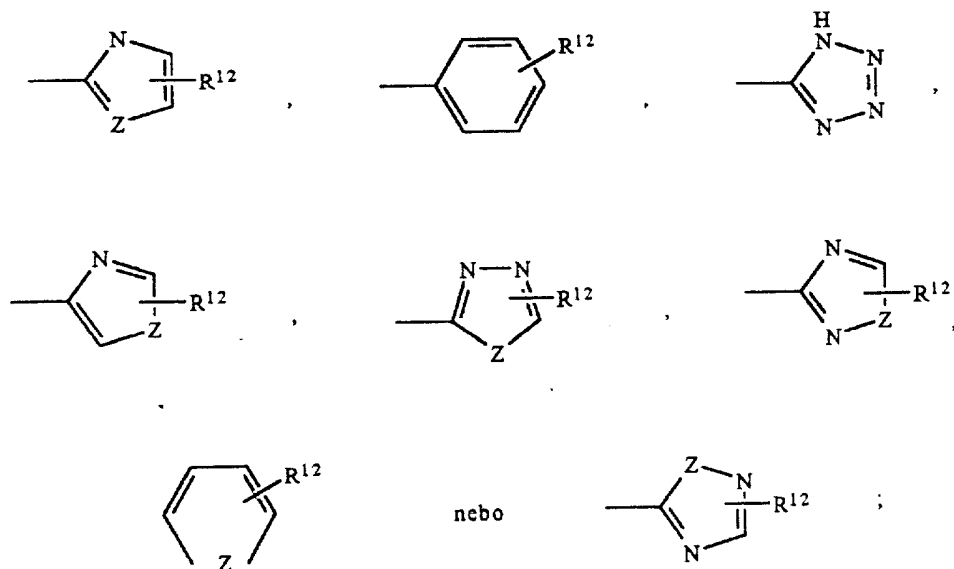
R^1 je atom vodíku,

15 R^{20} znamená skupiny $-\text{COR}^6$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, fenylovou skupinu nebo monosubstituovanou nebo disubstituovanou fenylovou skupinu, kde substituent nebo substituenty jsou vybrány ze skupiny, zahrnující atom chloru, fluoru, bromu, alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo trifluormethylovou skupinu $-\text{CF}_3$,

Q znamená skupiny



25 A znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu CF_3 , a dále skupinu $-\text{OR}^9$, $-\text{S(O)}_p\text{R}^{10}$, $-\text{COOR}^{11}$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{11}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{N(R}^9\text{)COR}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$,



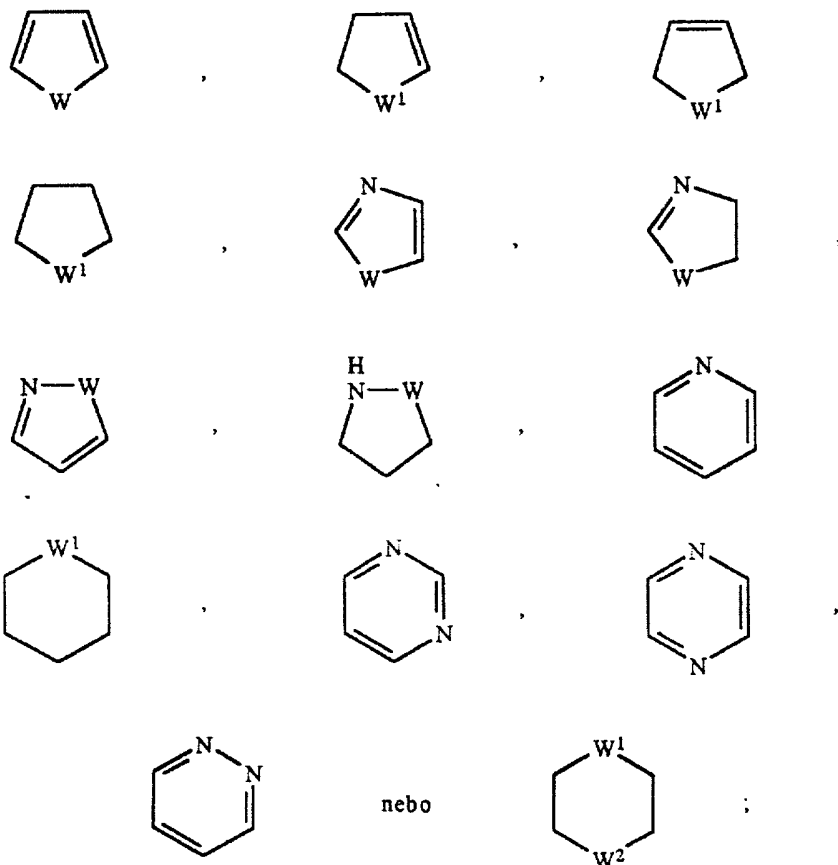
30

B znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu $-\text{CF}_3$, skupiny $-\text{OR}^{13}$, $-\text{S(O)}_l\text{R}^{14}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{15}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{14}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{15}$, $-\text{OCOR}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$, $-\text{N(R}^{13}\text{)COR}^{15}$ nebo $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$,

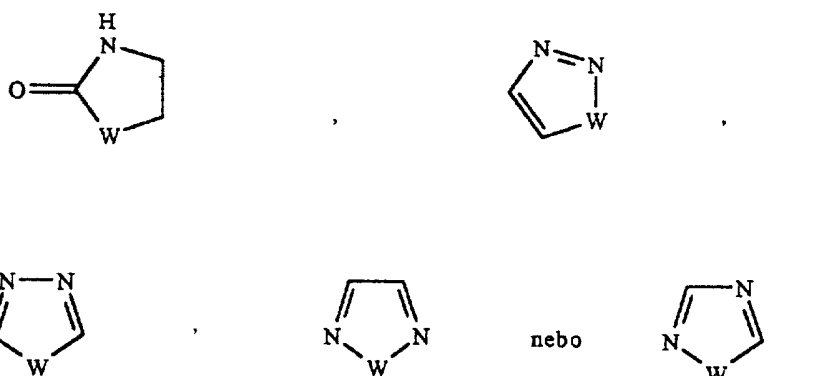
35 s tou podmínkou, že A a B nemohou oba znamenat atom vodíku, nebo A a B společně připojeny na stejný uhlíkový atom v kruhu Q^1 představují oxoskupinu, nebo jestliže A neznámá atom vodíku, potom B má stejný význam, jako bylo uvedeno shora, nebo je alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

A¹ znamená atom fluoru, chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu -CF₃, skupinu -OR⁹, -S(O)_pR¹⁰, -COOR¹¹, -CONR⁹R¹¹, -CN, -NO₂, -COR¹⁰, -CH₂OR¹¹, -OCOR¹⁰, -NR⁹R¹¹, -N(R⁹)COR¹¹ nebo -SO₂NR⁹R¹¹,

5 Q^1 představuje skupiny



Q² znamená skupiny



10

m, n, p, q a t jsou každý nula, jedna nebo dvě,

W a Z každý představují atom kyslíku, síry nebo skupinu $-\text{NR}^{11}$,

15 W^1 a W^2 každý představují atom kyslíku, síry nebo skupiny $-NR^{10}$,

s tou podmínkou, že jestliže jeden z W^1 nebo W^2 je atom kyslíku, síry nebo skupina $-NR^{10}$, potom druhý představuje atom kyslíku nebo síry,

5 R^3, R^6, R^{10}, R^{14} a R^{17} každý představují alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu,

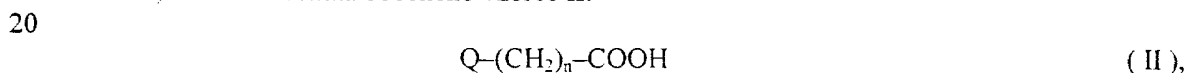
R^5, R^8, R^{11}, R^{15} a R^{19} každý představují atom vodíku, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu,

10 R^4, R^7, R^9, R^{13} a R^{18} každý představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

R^{12} znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, trifluormethylovou skupinu $-CF_3$ nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

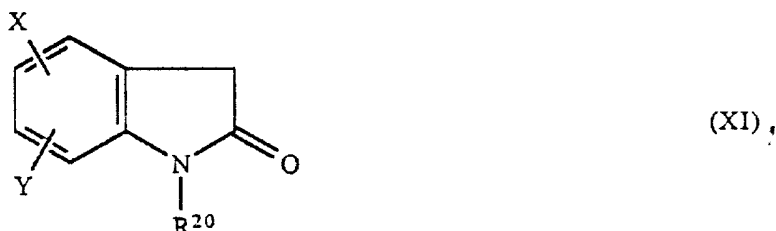
15 a farmaceuticky přijatelné soli, odvozené od těchto sloučenin.

Podstata postupu přípravy sloučenin výše uvedeného obecného vzorce X podle vynálezu spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II:



kde Q a n mají již shora uvedený význam.

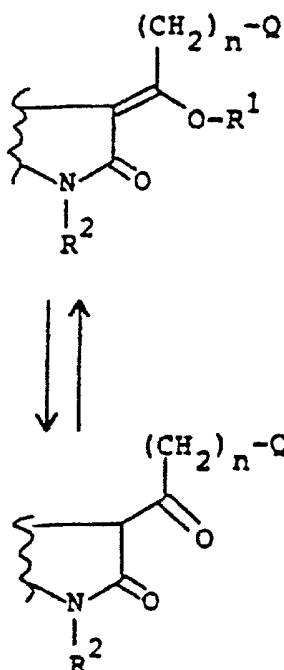
25 uvede do reakce s molárním přebytkem 1,1'-karbonyldiimidazolu v inertním rozpouštědle v inertní atmosféře a takto vzniklý produkt se uvede do reakce se substituovaným 2-oxindolem obecného vzorce XI



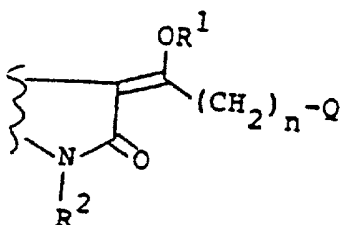
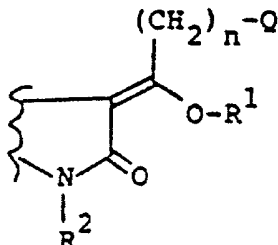
30 ve kterém X, Y a R^{20} mají již shora uvedený význam, v přítomnosti báze při teplotě v rozmezí od 0 do 50 °C v inertním rozpouštědle a v inertní atmosféře.

35 Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje 3-substituovaný 2-oxindolový derivát výše uvedeného obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl, odvozenou od této sloučeniny, a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku nebo ředidlo.

40 I když sloučeniny výše uvedeného vzorce I jsou znázorněny jako enoly, enolethery a estery, je třeba v této souvislosti zdůraznit, že v případě, kdy R^1 znamená atom vodíku, je třeba sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I považovat za tautomerní formu ketonu. To jest, že existuje vztah:



- 5 Všechny tyto tautomerní formy spadají do rozsahu předmětného vynálezu a připojených patentových nároků, přičemž jsou znázorněny obecným vzorcem I. Rovněž substituenty na exocyklické dvojné vazbě v poloze 3 v případě těchto sloučenin obecného vzorce I mohou být vázány v poloze *syn*, *anti*, nebo může jít o směs obou těchto forem. Sloučeniny, které mají strukturu:

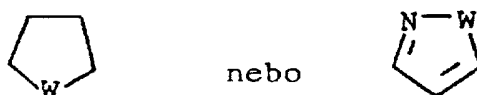


- 10 jakož i jejich směsi spadají do rozsahu předmětného vynálezu, přičemž všechny tyto isomery je nutno považovat za látky zahrnuté v rozsahu obecného vzorce I a spadající do rozsahu v závěru uvedených patentových nároků.

- 15 Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R¹ má jiný význam než vodík, představují prekurzory léčiv sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R¹ znamená vodík, a jejich soli.

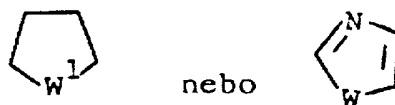
Tento termín "prekurzor léčiva" se vztahuje na sloučeniny, které jsou předchozími formami, čili prekuryory daných sloučenin, kteréžto prekuryory po aplikaci a absorpci savcem uvolňují dané sloučeniny *in vivo* v důsledku proběhnutého metabolického procesu.

- 5 Po gastrointestinální absorpci se prekuryorové formy sloučenin hydrolyzují *in vivo* za vzniku příslušných sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, nebo jejich solí. Poněvadž tyto prekuryorové formy sloučenin podle vynálezu nejsou enolickými kyselinami, je tím minimalizováno vystavení gastrointestinálního traktu působení kyselých základních sloučenin.
- 10 Obecně jsou výhodnými sloučeninami podle vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku. Jinou výhodnou skupinu těchto sloučenin tvoří sloučeniny, u nichž v obecném vzorci I znamenají X a Y jednotlivě atom vodíku, fluoru, chloru, $-\text{NO}_2$, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, nebo skupinu CF_3 . Další výhodnou skupinu těchto sloučenin tvoří sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená skupiny $-\text{COR}^6$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kde R^6 , R^7 a R^8 mají výše uvedený význam. Ještě jinou výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Q znamená Q^1 , kde Q^1 je



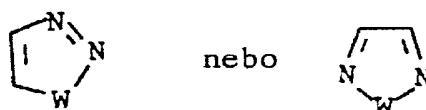
20

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou dále sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Q znamená Q^1 , kde Q^1 je



25

příčemž W znamená O nebo S a $W^1 = \text{O}$ nebo S. Jinou výhodnou skupinu těchto sloučenin představují sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Q znamená Q^2 , kde Q^2 je



30

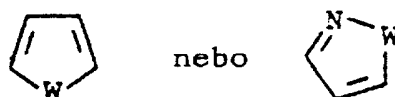
příčemž W znamená S. Velmi výhodnou skupinou těchto sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Q představuje Q^1 , kde Q^1 je:



35

kde W znamená O nebo S. Obzvláště výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, každý ze symbolů X a Y znamená jednotlivě atom vodíku, fluoru, chloru, skupinu $-\text{NO}_2$, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, nebo $-\text{CF}_3$; R^2 znamená skupinu $-\text{COR}^6$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kde R^6 , R^7 a R^8 mají výše uvedený význam, a Q znamená Q^1 , kde Q^1 je:

40



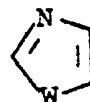
kde W má výše uvedený význam, nebo Q znamená Q^1 , kde Q^1 znamená:



5 přičemž W znamená O nebo S, nebo Q znamená Q^1 , kde Q^1 znamená:



nebo



10 přičemž W znamená O nebo S a W^1 znamená O nebo S, nebo Q znamená Q^2 , kde Q^2 je:



nebo



přičemž W znamená S.

15 Ještě výhodnějšími sloučeninami jsou uvedené posledně specifikované sloučeniny, ve kterých W znamená S. R^2 znamená skupinu $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ a R^7 a R^8 znamenají atom vodíku. A ještě výhodnějšími sloučeninami jsou tyto specifikované sloučeniny, ve kterých X znamená atom vodíku, chloru nebo skupinu $-\text{CF}_3$, Y znamená atom vodíku, chloru nebo fluoru. A znamená atom chloru, bromu, fluoru, skupinu $-\text{CF}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{COCH}_3$ nebo $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, a B
20 znamená atom vodíku, chloru, bromu nebo methylovou skupinu $-\text{CH}_3$. Jinými obzvláště výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém $\underline{n}$ znamená nulu nebo 1, přičemž sloučeniny, u nichž n znamená nulu, jsou ještě výhodnější.

Jinými rovněž výhodnými skupinami sloučenin obecného vzorce I jsou výše uvedené výhodné,
25 výhodnější nebo obzvláště výhodné sloučeniny, ve kterých A znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, skupinu $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{11}$ nebo $-\text{N}(\text{R}^9)\text{COR}^{11}$, a B znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, skupinu $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{14}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{15}$ nebo $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{COR}^{15}$, ve kterých R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{14} a R^{15} mají výše uvedený význam, nebo A a B, vázané na stejný atom uhlíku v kruhu Q^1 , společně znamenají oxoskupinu,
30 nebo v případě, že A má jiný význam než atom vodíku, potom B má výše uvedený význam nebo znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, a A^1 znamená atom fluoru, přičemž ještě výhodnějšími sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^6 znamená methylovou skupinu $-\text{CH}_3$; R^7 znamená atom vodíku a R^8 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

35 Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, jsou účinné jako inhibitory syntázy prostaglandinu H_2 (cyklooxygenázy), jako inhibitory 5-lipoxygenázy a jako inhibitory biosyntézy interleukinu-1 (IL-1) u savců. Jsou proto sloučeniny vzorce I vhodné pro inhibici syntázy prostaglandinu H_2 a biosyntézy IL-1 u savců. Kromě využitosti uvedených sloučenin
40 jako inhibitorů jsou tyto sloučeniny obecného vzorce I vhodné jako analgetika, protizánětlivé látky a antiartritická činidla pro léčení chronických zánětlivých onemocnění u savců.

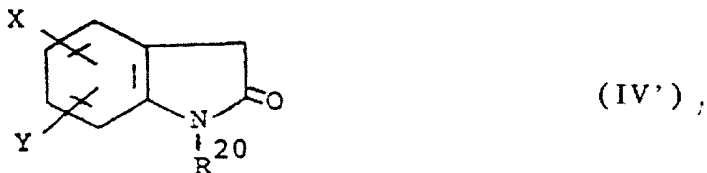
Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží, jak již bylo uvedeno, farmaceutické prostředky, obsahující sloučeniny obecného vzorce I. Sloučenin obecného vzorce I podle
45 vynálezu je možno využít v tomto směru pro inhibování syntázy prostaglandinu H_2 a biosyntézy interleukinu-1 u savců, přičemž tyto postupy spočívají v podání účinného množství sloučeniny vzorce I savcům. Dále je možno těchto sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I použít pro

- 5 léčení nemocí a imunitních dysfunkcí, vyvolaných interleukinem-1 a/nebo chronických zánětových procesů u savců aplikováním účinného množství sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I. Mezi tato chronická zánětová onemocnění, jež lze léčit podáváním sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu, je možno zahrnout lupénku (psoriázu), revmatoidní artritidu a osteoartritidu, přičemž rozsah využitelnosti těchto sloučenin není omezen na citovaná onemocnění.

- 10 Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží výhodný nový postup přípravy některých sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^1 znamená atom vodíku, a substituent R^2 znamená R^{20} , který má dále uvedený význam, přičemž podstata tohoto postupu spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II:

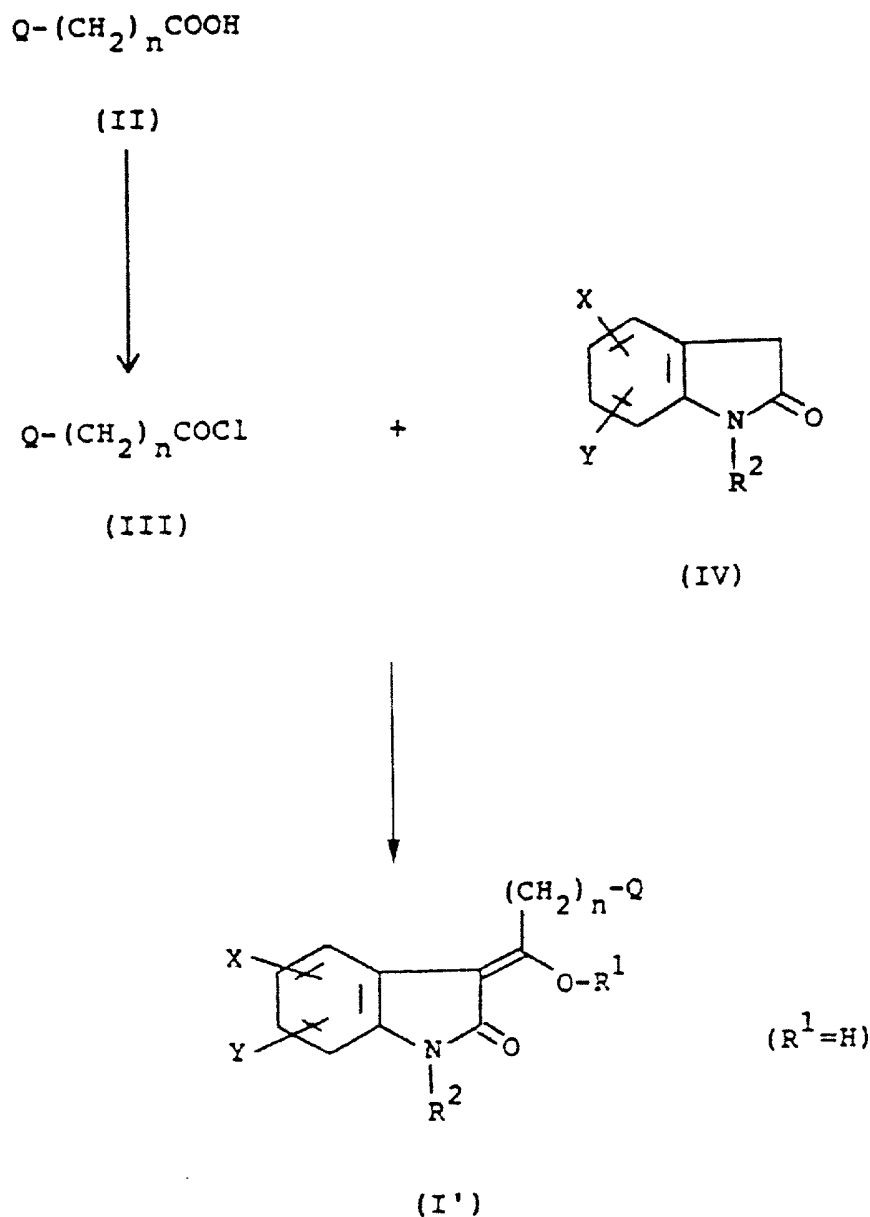


- 15 ve kterém: Q a n mají stejný význam, uvedený v souvislosti se sloučeninou obecného vzorce I, nechá reagovat s molárním přebytkem 1,1'-karbonyldiimidazolu v inertním rozpouštědle v inertní atmosféře, načež se vzniklý produkt nechá v přítomnosti zásaditého činidla reagovat s derivátem 2-oxindolu obecného vzorce IV':



- 20 ve kterém:
- X a Y mají stejný význam jako bylo uvedeno v případě sloučenin obecného vzorce I, a
- 25 R^{20} představuje skupinu $-COR^6$, $-CONR^7R^8$, fenylovou skupinu nebo mono- či disubstituovanou fenylovou skupinu, kde uvedený substituent nebo substituenty jsou jednotlivě vybrány ze skupiny, zahrnující atom chloru, fluoru, bromu, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo skupinu $-CF_3$, kde R^6 , R^7 a R^8 mají stejný význam jako bylo uvedeno výše v případě sloučenin obecného vzorce I, při teplotě v rozmezí 0 až 50 °C v inertním rozpouštědle pod inertní atmosférou.
- 30 Postup přípravy sloučenin podle vynálezu bude ilustrován v následujícím reakčním schématu A.

Reakční schéma

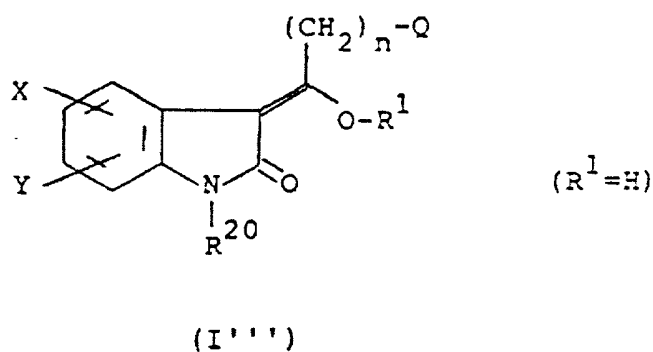
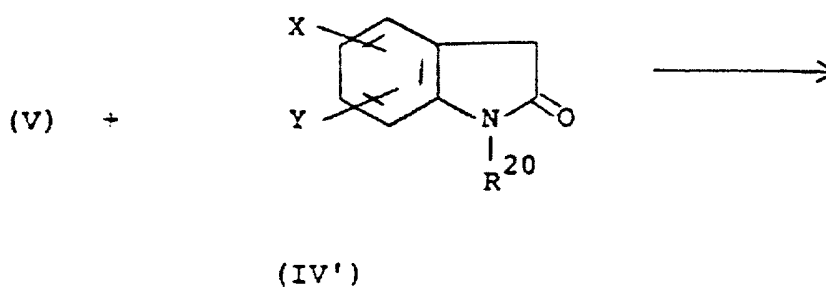
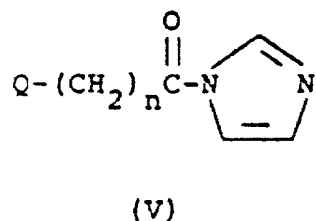
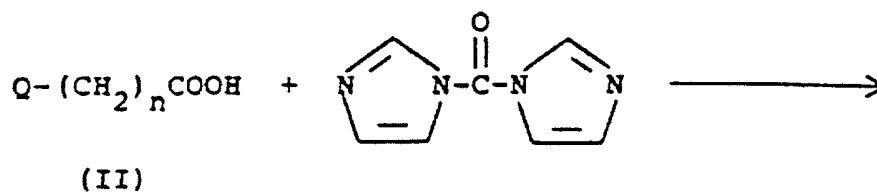


- 5 Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, který je znázorněn ve výše uvedeném reakčním schématu A, bude popsán v dalším textu. Substituované 2-oxindolové sloučeniny obecného vzorce IV se připraví metodami, popsanými v patentech Spojených států amerických č. 3 634 453, 4 556 672, 4 569 942 a 4 695 571 a v evropském patentu č. 175 551 a v těchto patentech citovaných publikacích. Karboxylová kyselina obecného
- 10 vzorce II se připraví dále uvedeným postupem, přičemž tato sloučenina se aktivuje reakcí s molárním přebytkem thionylchloridu, popřípadě v přítomnosti inertního rozpouštědla. Vhodnými inertními rozpouštědly jsou látky, ve kterých se alespoň částečně rozpouští jedna nebo všechny reakční složky a které neovlivňují nepříznivě žádnou z reakčních složek ani produkt. Vzniklá karbonylchloridová sloučenina obecného vzorce III se rozpustí v inertním
- 15 rozpouštědle a vzniklý roztok se pomalu přidá k roztoku, ochlazenému na teplotu přibližně 0°C , obsahujícímu přibližně ekvimolární množství substituovaného 2-oxindolu obecného vzorce IV a molární přebytek zásaditého činidla v inertním rozpouštědle. Tímto inertním rozpouštědlem je

- některá z výše uvedených látek, avšak v praxi se obvykle používá polární aprotické rozpouštědlo, jako je například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid. Výhodným rozpouštědlem je N,N-dimethylformamid. Při reakci karbonylchloridové sloučeniny obecného vzorce III se substituovanou 2-oxindolovou sloučeninou obecného vzorce IV je možno použít některého z široké palety zásaditých činidel. Avšak výhodnými zásaditými činidly jsou terciární aminy, jako je trimethylamin, triethylamin, tributylamin, N-methylmorpholin, N-methylpiperidin, pyridin a 4-(N,N-dimethylamino)-pyridin. Po přidání karbonylchloridové sloučeniny obecného vzorce III k substituované 2-oxindolové sloučenině obecného vzorce IV se reakční teplota nechá vystoupit na přibližně 25 °C a reakce se nechá pokračovat při této teplotě. Reakce obvykle probíhá 30 minut až 2 hodiny. Po skončení této reakce se reakční směs okyselí a vyloučený produkt se izoluje například odfiltrováním. Pak se produkt může promýt vysušit a dále přecistit obvyklými postupy, například překrystalováním.

- Alternativní postup přípravy sloučenin podle vynálezu je znázorněn v následujícím reakčním schématu B

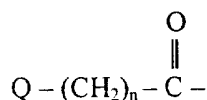
Reakční schéma B



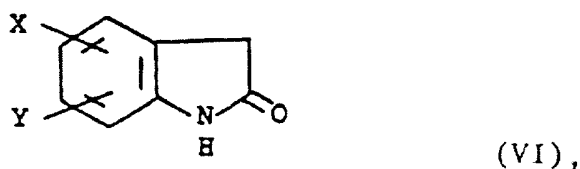
- 5 Podle tohoto alternativního postupu je možno sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R'
znamená atom vodíku, připravit novým způsobem znázorněným výše, který bude v následujícím
popsán podrobně. Karboxylová kyselina vzorce II, připravená dále popsaným postupem, se
nechá reagovat s mírným molárním přebytkem 1,1'-karbonyldiimidazolu v inertním roz-
pouštědle. Tato reakce se provádí při teplotě přibližně 25 °C, přičemž reakční směs se míchá
10 v inertní atmosféře. Reakce se nechá probíhat po dobu asi dvou hodin, načež se celá reakční
směs přidá ke směsi, obsahující přibližně ekvimolární množství substituované 2-oxindolové
sloučeniny obecného vzorce IV, připravené výše popsaným postupem, v přítomnosti molárního

přebytku zásaditého činidla v inertním rozpouštědle pod inertní atmosférou. Vhodnými inertními rozpouštědly jsou rozpouštědla, popsaná výše pro reakční schéma A, přičemž výhodným rozpouštědlem pro použití v popisované reakci je N,N-dimethylformamid. Inertní atmosféra se vytvoří tak, že se reakce provádí v inertním plynu, jako je dusík nebo argon. Vhodnými zásaditými činidly jsou stejné látky, které byly uvedeny pro reakční schéma A, přičemž výhodnými zásaditými činidly jsou (N,N-dimethylamino)pyridin a triethylamin.

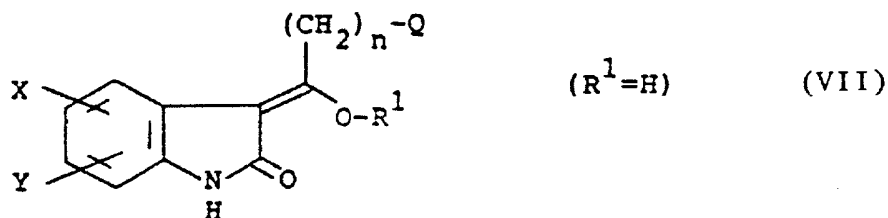
Jiná metoda, vhodná pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 představuje atom vodíku, zahrnuje připojení skupiny



do polohy 3 příslušné 2-oxindolové sloučeniny obecného vzorce VI:

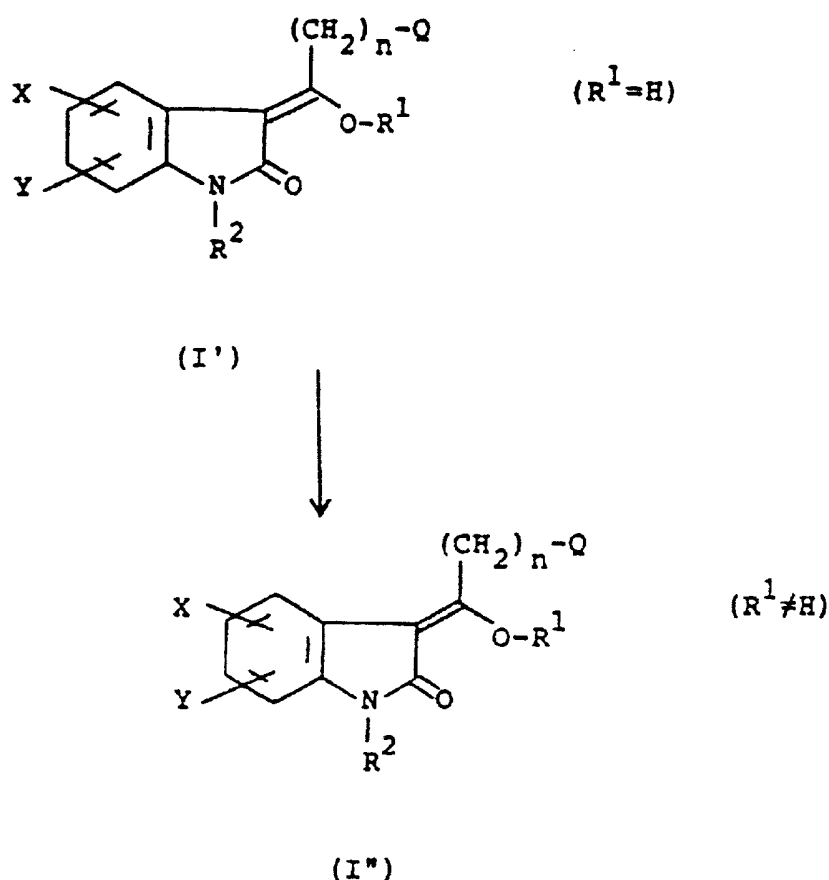


přičemž tato reakce spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce VI nechá reagovat s derivátem příslušné kyseliny obecného vzorce II, který byl uveden výše, postupem uvedeným v patentu Spojených států amerických č. 4 556 672. Takto získaná sloučenina obecného vzorce VII:



se pak konvertuje na příslušnou sloučeninu výše uvedeného obecného vzorce I' postupy, popsanými v patentech Spojených států amerických č. 3 634 453, 4 556 672, 4 569 942, 4 695 571, v evropském patentu č. EP 175551 a v publikacích, citovaných v těchto publikacích. V dalším jsou popsány metody přípravy sloučenin podle vynálezu, ve kterých R^1 má jiný význam než atom vodíku.

Reakční schéma C



- Existují dva postupy, kterých se dá použít pro syntézu sloučenin obecného vzorce I. ve kterých má R^1 jiný význam než vodík (vzorec I' v reakčním schématu C). První postup spočívá ve zpracování roztoku vhodného substituovaného 2-oxindolu obecného vzorce I' v ekvimolárním podílu triethylaminu v inertním rozpouštědle, například v chloroformu, při teplotě 0 °C ekvimolárním množstvím, plus mírným přebytkem příslušného chloridu kyseliny, chlor-mravenčanu, oxoniovou soli nebo alkylačního činidla. Po 2 hodinách se teplota reakční směsi nechá vystoupit na teplotu místnosti, přičemž při této teplotě se reakční směs ponechá po dobu 2 až 3 hodin. Jestliže výchozí oxindol úplně nezreagoval, ochladí se reakční směs na teplotu 0 °C, přidá se další množství acylačního nebo alkylačního činidla a postup se opakuje, až veškerý výchozí oxindol zreaguje.
- Vzniklý produkt se izoluje z reakčního prostředí odfiltrováním a po promytí 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové se rozdělí mezi organické rozpouštědlo a nasycený roztok hydrogen-uhličitanu sodného. Organická vrstva se vysuší, přefiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Vzniklý produkt se přečistí překrystalováním nebo chromatografickou metodou.
- Druhý postup, vhodný pro přípravu sloučenin podle vynálezu, u nichž R^1 má jiný význam než vodík, spočívá v tom, že se v bezvodém inertním rozpouštědle, jako je například aceton, uvede příslušně substituovaný 2-oxindol obecného vzorce I' do kontaktu s trojnásobným molárním přebytkem příslušného α -chloralkyluhličitanu, pětinasobným molárním přebytkem jodidu sodného a dvojnásobným molárním přebytkem bezvodého uhličitanu draselného (sušeného ve vysokém vakuu při teplotě 165 °C po dobu 1 hodiny) a vzniklá reakční směs se zahřívá po dobu 16 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem.

Pak se tato reakční směs ochladí, zředí se vodou a vzniklý produkt se extrahuje rozpouštědlem, nemísícím se s vodou, jako je například diethylether nebo chloroform. Spojené extrakty se vysuší, přefiltrují a filtrát se odpaří za použití vakua. Výsledný surový produkt se přečistí překrystalováním a/nebo chromatograficky.

5

- Některé z karboxylových kyselin obecného vzorce II představují známé sloučeniny, přičemž tyto karboxylové kyseliny obecného vzorce II včetně nových karboxylových kyselin obecného vzorce I' se připravují známými metodami nebo metodami analogickými. Tyto metody mohou zahrnovat přípravu příslušných esterů nebo nitrilů vyráběných karboxylových kyselin, přičemž v těchto případech se požadované karboxylové kyseliny získají hydrolýzou, provedenou známými postupy. Popis těchto metod je uveden v těchto publikacích: *E. C. Taylor a kol., J. O. C. 50, str. 1002 (1985); R. Noto a kol., J. Chem. Soc., P. T. 11, str. 689 (1987); J. W. Schick a kol., J. Am. Chem. Soc., 70, str. 286 (1948), A. J. Carpenter a kol., Tetrahedron 41, str. 3808 (1985); S. Gronowitz a kol., Arkiv for Kemi., 21, str. 265 (1963), R. A. Benkeser a kol., J.O.C. 38, str. 3660 (1973); C. Corral a kol., Heterocycles 23, str. 1431 (1985); J. Iriarte a kol., J. Het. Chem. 13, str. 393, (1976); M. G. Reinecke a kol., Synthesis, str. 327 (1980); S.O. Lawesson, Arkiv, for Kemi., 11, str. 317 (1957); S. Gronowitz. Arkiv. for Kemi, 8, str. 87 (1955), D. W. Knight a kol., J. Chem. Soc. P.T.I., str. 791 (1983), S. Gronowitz, Arkiv. for Kemi., 12, str. 239 (1958); J. Sice. J. Am. Chem. Soc., 75, str. 3697 (1953); F. Bohlmann a kol., Chem. Ber., 106, str. 497 (1973); S. F. Thames a kol., J. Het. Chem., 3, str.104 (1966); F. Arndt a kol., Chem. Ber., 94, str. 1757 (1961); J. Cymerman-Craig a kol., J. Chem. Soc., str. 237 (1954); M. Lora-Tamayo a kol., Anales Real Soc. Espan. Fis. Quim. Ser. B 62, str. 187 (1966); N. Němec a kol., Coll. Czech. Chem. Comm. 39, str. 3527 (1974); M. Janda a kol., Coll. Czech. Chem. Comm., 27, str. 1191 (1962), A. J. Carpanter a kol., Tetrahedron Letters 26, str.1777 (1985); H. Satonaka., Bull. Chem. Soc. Japan 56, str. 2463 (1983); T. Kinoshita a kol., Bull. Chem. Soc. Japan 48, str. 1865 (1975); E. Schwertner a kol., CA 88:105790c (1976), T. Takaya a kol., Bull. Chem. Soc. Japan 41, str. 2086 (1968); H. Kim a kol., J. Med. Chem. 29, str. 1374 (1986); P. Dostert a kol., Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 17, str. 437 (1982); N. Sato a kol., J. Heterocyclic Chem. 19, str. 407 (1982); D. Ladruée a kol., Heterocycles 22, str. 299 (1984); W. J. Leanza a kol., JACS 75, str.4086 (1953); G. B. Barlin a kol., Aust. J. Chem. 30, str. 2319 (1977); G. I.Gregory a kol., JCS P. T.1 str. 47 (1973); R. M. Moriarty a kol., JACS 89, str. 5958 (1967); J. M. Ross a kol., JACS 86, str. 2861 (1964); J. Goerdeler a kol., Chem. Ber. 99, str.1618 (1966); P. Demaree a kol., Can. J. Chem. 55, str. 243 (1977), patent US 4.001.238, M. Kawazu a kol., J. Med. Chem. 15, str.914 (1972); D. R. Buckle a kol., JCS P. T. 1, str. 627 (1982); S. R. Naik a kol., JOC 38, str. 4353 (1973); M. Okada a kol., Macromolecules 19, str. 503 (1986); M. A. Ondetti a kol., CA 92, 76268p (1980); nizozemská přihláška 6,503.440, září 20.,1965; R. A. Kenley a kol., CA 101: 90841f (1984); U. Schmidt a kol., CA 96, 104572 m (1982); R. Lukeš a kol., Chem. Listy 51, str. 1510 (1957); K. Krowicky a kol., JOC 52, str. 3493-3501 (1987); P. Goya a kol., Heterocycles 24, str. 3451 (1986); J. L. Montero a kol., J. Heterocyclic Chem. 15, str. 929 (1978); N. Yasuda a kol., J. Heterocyclic Chem. 24, str. 303 (1987); R. S. Hosmane a kol., Heterocycles 24, str. 2743 (1986); H. Rapoport a kol., Environ. Health Persp. 67, str. 41 (1986); T. B. Kravchenko a kol., CA 107, 189533t (1987); B. Stanovnik a kol., Heterocycles 12, str. 761 (1979); R. C. Smith a kol. Biochem. Pharmacol. 36, str. 1457 (1987); C. Bosso a kol., Org. Mass Spectrom. 20, str. 263 (1985); T. Takagi a kol., CA 83, 164172 x (1975); Z. Bende a kol. CA 98, 89254e (1983); G. Sarodnick a kol., CA 101, 38426k (1984); R. A. Fletton a kol., CA 107, 39474k (1987); D. M. Salomon a kol., Heterocycles 26, str. 651 (1987); H. Erlenmayer a kol., Helv. Chim. Acta 27, str. 1432 (1944); CA 98, 95673g (1983); US patent 4.437.876; B. S. Hundle a kol., Biochemistry 26, str. 4505 (1987); Y. Marutani a kol., CA 104, 193202q (1986); A. A. Golubev a kol., CA 107, 236584x (1987); M. Higuchi a kol., CA 104, 216392t (1986); M. Nakagawa a kol., Tetrahedron Letters 27, str. 6087-6090 (1986); M. A.Pereira a kol., CA 101, 165001t (1984); S. Fujii a kol., CA 102, 45788d (1985); H. Brederick a kol., Chem. Ber. 97, str. 1414 (1964); R. K. Howe a kol., CA 95, 80933f (1981); C. A. Ibarra a kol., Tetrahedron Letters 26, str. 243 (1985); D. Hoppe. Justus Liebigs Ann. Chem., str. 1843 (1976); D. L. Evans a kol., JOC 44, str. 497 (1979); Y. Ozaki a kol., Synthesis str. 216 (1979); K. W. Ehler a kol., CA 87,*

- 136361x (1977); C. Scolastico a kol., *Synthesis*, str. 850 (1985); A. Cersico Coda a kol., *Heterocycles* 26, str. 745 (1987); R. Fields a kol., *CA* 90, 152072w (1979); F. Farina a kol., *Heterocycles* 24, str. 2587 (1986); Y. A. Manaev a kol., *CA* 98, 71993k (1983); J. R. Beck. *CA* 107, 23332b (1987); I. Aoki a kol., *CA* 107, 176057r (1987); J. R. Beck a kol., *J. Heterocyclic Chem.*, 24, str. 267 (1987); T. Sato a kol., *CA* 107, 39807w (1987); G. Ege a kol., *Chem. Ber.*, 120, str. 1375 (1987); H. J. Klein a kol., *CA* 102, 203932c (1985); V. P. Perevalov a kol., *CA* 101, 171198d (1984); H. W. Hamilton *CA* 107, 59053a (1987); C. Sabate-Alduy a kol., *CA* 87, 23137k (1977); J. Bastide a kol., *Tetrahedron* 30, str. 3355 (1974); A. Chrzaszewska Lodz. Tow. Navk. Wyd. III, 12, str. 119 (1967), (*CA* 71, 124091r (1969)); britský patent 705.950 (*CA* 49, 2233 (1955)); M. DeNardo *CA* 87, 118063x (1977); a publikace v nich uvedené.

- Sloučeniny obecného vzorce I, kde $R^1=H$, mají kyselý, charakter a tvoří zásadité soli. Všechny takovéto zásadité soli spadají do rámce vynálezu a mohou být připraveny obvyklými postupy. Tak například se mohou jednoduše připravit tím, že se kyselá složka uvede ve styk se zásaditou, obvykle ve stechiometrickém poměru, buď ve vodném, nevodném nebo částečně vodném prostředí. Vzniklé soli se izolují buď odfiltrováním, vysrážením přidaným nerozpouštědlem s následným odfiltrováním, popřípadě odpařením rozpouštědla, nebo, v případě vodných roztoků, lyofilizací. Typické soli sloučenin vzorce I, které je možno připravit, jsou primární, sekundární a terciární aminové soli, soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin. Zejména výhodné jsou ethanolaminové, diethanolaminové a triethanolaminové soli.

- Zásaditá činidla, vhodně používaná k tvorbě solí, patří jak k organickým, tak k anorganickým typům a zahrnují 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. Reprezentativními příklady takovýchto zásad jsou primární aminy, jako je n-propylamin, n-butylamin, anilin, cyklohexylamin, benzylamin, p-toluidin, ethanolamin a glukamin, sekundární aminy, jako je diethylamin, diethanolamin, N-methylglukamin, N-methylanilin, imorfolin, pyrrolidin a piperidin, terciární aminy, jako je triethylamin, triethanolamin, N,N-dimethylanilin, N-ethylpiperidin a N-methylmorfolin, hydroxidy, jako je hydroxid sodný, alkoxidy, jako je ethoxid sodný a ethoxid draselný, hydridy, jako je hydrid vápníku a hydrid sodíku, a uhličitany, jako je uhličitán draselný a uhličitán sodný.

- Schopnost sloučenin obecného vzorce I inhibovat biosyntézu interleukinu-1 je doložena níže popsaným pokusem.

- Myši CEH/HeN (Charles River, Wilmington, Massachusetts) se usmrtí oddělením hlavy v místě šíje a jejich břišní partie se postříkají 70% ethanol, aby se předešlo napadení bakteriemi následně připravených buněčných preparátů. Do pobřišnice každé z těchto myší se vstříkne 8 ml preparátu RPMI -1640 (výrobek firmy Hazelton Research Products, Inc. Lenexa, Kansas), obsahujícího 5 % FCS (plodové sérum telat; vyčištěný podíl s dobrou citlivostí vůči IL-1 při thymocytové zkoušce (Hyclone Laboratories, Logan, Utah) a s nízkou proliferací v nepřítomnosti IL-1), penicilinstreptomycin (100 jednotek/ml - 100 µg/ml) a glutamin (2 mmol). Pobřišnice se hněte, aby se napomohlo uvolnění buněk. Pak se nařízne povrchová vrstva pobřišnice, aby se obnažila pod ní ležící svalová vrstva. Jehlou se odstraní peritoneální tekutina tím, že se dolů obráceným sešíkmeným koncem jehly propíchne obnažená svalová vrstva těsně pod hrudní kostí. Peritoneální tekutina od šesti myší se slije do plastické kónické zkumavky a pod mikroskopem se zkoumá, zde není znečištěna bakteriemi. Neznečištěná tekutina se šest minut odstředí při zatížení 600 g a tekutina nad odstředěnými buňkami se odlije. Shluky buněk z pěti až šesti zkumavek se spojí a znovu suspendují v celkem 20 ml RPMI-FS (prostředí obsahující 5 % plodového séra telat). Pak se hemacytometrem stanoví počet buněk a jejich životaschopnost barvením trypanovou modří rovněž za použití hemacytometru. Koncentrace buněk se pak upraví za použití RPMI-FCS na 3×10^6 buněk/ml. Do prohlubni 35 mm desky se

vnese vždy 1 ml výše zmíněné suspenze buněk. Buňky se inkubují 2 hodiny při teplotě 37 °C v atmosféře, obsahující 5 % oxidu uhličitého, čímž se dosáhne přilnutí makrofágů ke stěnám prohlubní. Kapalina zbývající v prohlubních se odstraní intenzivním krouživým pohybováním deskami s prohlubněmi a následným vylitím. Buňky, ulpělé na stěnách prohlubní (t.j. makrofágy), se dvakrát promyjí přípravkem RPMI-SF [RPMI obsahující penicilin-streptomycin (100 jednotek/ml - 100 µg/ml) a glutamin (2 mmol)]. Do prohlubní s ulpělými buňkami se přidá vždy 1 ml testované sloučeniny v koncentracích od 0,1 do 100 µg/ml v přípravku RPMI-SF nebo 1 ml RPMI-SF jako kontrola. Potom se do každé prohlubně přidá 100 µl LPS (rafinovaný přečištěný lipopolysacharid ze *Salmonelly minnesota*, o němž bylo zjištěno, že na něj myši C3H/HeJ nereagují) v RPMI-SF (1 mg/5 ml). Desky s prohlubněmi se inkubují při teplotě 37 °C 24 hodiny v atmosféře, obsahující 5 % oxidu uhličitého. Kapalina z každé prohlubně se odstraní a buď ihned zkoumá na přítomnost IL-1, nebo se ochladí či zmrazí pro pozdější zkoumání.

Tyto kapaliny se zkouší kvantitativně na přítomnost IL-1 níže popsanou zkouškou pro stanovení množství, vázaného na receptor. Standardní křivka se sestojí takto: EL4-6.1 buňky z brzlíku myši [$10\text{--}15 \times 10^6$ buněk v 0,4 ml vázajícího pufru (RPMI 1640, 5 % FC, 25 mmol HEPES, 0,01 % NaN_3 , pH 7,31)] se přidají k různým množstvím neznáčeného myšního rIL-1 α [rekombinant IL-1 α vyprodukovaný v *Escherichia coli* z publikované sekvence aminokyselin 115-270 pro IL-1 α (P.M. Lomedico a kol., *Nature*, 312, str.458 až 462 (1984)) (40 pg až 40 ng v 0,5 ml pufru) a inkubují 1 hodinu při teplotě 4 °C za neustálého třepání, načež se přidá 0,8 ng (0,1 ml) lidského ^{125}I -rIL-1 β (New England Nuclear, Boston, Massachusetts) a v třepání se pokračuje po další 3 hodiny. Vzorky se pak filtrují v zařízení Yeda (Linca Co., Tel-Aviv, Izrael) přes Whatmanovy filtry GF/C o průměru 2,4 cm ze skleněných vláken (blokované po 2 hodiny 0,5% roztokem práškového mléka při teplotě 37 °C), načež se jedenkrát promyjí 3 ml ledově studeného pufru. Filtry se podrobí měření četnosti pulzů v gamma počítací firmě Searle a nespecifický vázaný materiál se považuje za cpm materiál, vázaný v přítomnosti 200 ng neznáčeného rIL-1 α . Hillova kalibrační křivka se sestojí vynesemím log (Y/100-Y) proti log C, kde Y znamená procento vázaného ^{125}I -rIL-1 β u kontroly a C je koncentrace neznáčeného rIL-1 α . Lineární čára, stanovená metodou nejmenších čtverců, se proloží hodnotami Y mezi 20 a 80 %. Pak, aby se kvantitovaly hladiny IL-1 v supernatantech, získaných jak výše popsáno, nahradí se rIL-1 α ve výše zmíněného protokolu zředěnými supernatanty a naměřené procentové hodnoty vázaného materiálu se použijí ke stanovení IL-1 koncentrací ze standardní Hillovy křivky. S každým zředěním se provedou dvě zkoušky a obvykle pouze zředění s hodnotami Y mezi 20 a 80 % se použijí pro vypočtení průměrných hladin IL-1.

Schopnost sloučenin obecného vzorce I inhibovat syntézu prostaglandinu H_2 a 5-lipoxygenázy je demonstrována následující zkouškou. Použitím níže popsaného postupu se měří množství známých produktů syntézy prostaglandinu H_2 a 5-lipoxygenázy u buněk, na něž se působilo testovanou sloučeninou, přičemž inhibici syntézy prostaglandinu H_2 a/nebo 5-lipoxygenázy dokazuje snížení množství známých produktů těchto enzymů, nebo jejich nepřítomnost.

RBL-1 buňky, udržované v monovrstvě, se pěstují 1 až 2 dny ve Spinnerově kultuře v Minimum Essential Medium (Eagle) s Earlovými Solemi + 15 % hovězího plodového séra, doplněného antibiotickým/antimykotickým roztokem podle metody B. A. Jakschika a kol., *Nature* 287, str. 51-52 (1980). Buňky se dvakrát promyjí a znovu suspendují ve studeném RPMI 1640 na koncentraci 4×10^6 buněk/ml. Pak se 0,25 ml alikvotní vzorek testované sloučeniny o příslušné koncentraci v RPMI 1640 ponechá stát při teplotě 37 °C po dobu 5 minut. K tomuto vzorku se pak přidá 0,25 ml alikvotního vzorku předeřáté suspenze buněk a směs se ponechá v inkubátoru při teplotě 37 °C po dobu 5 minut. Přidá se 10 µl roztoku, obsahujícího kyselinu ^{14}C -arachovou a A-23187 (ionofof vápníku, Sigma Chemical), a směs se inkubuje při teplotě 37 °C po dalších 5 minut. Pak se přidá 267 µl směsi acetonitrilu s 0,3 % kyseliny octové a výsledná směs se ponechá stát 30 minut na ledu. Zkumavka obsahující směs se podrobí vířivému pohybu, obsah se vyčechá odstředováním (3000 ot./min.) v trvání 10 minut a super-

natantní kapalina se odlije a znovu odstředí po dobu 2 minut v mikroadstředivce, otáčející se velkou rychlostí. 100 μ l alikvotního podílu supernatantní kapaliny se pak analyzuje vysokotlakou kapalinovou chromatografií na Perkin-Elmerově HS (3 mikrony) koloně, přičemž se použije gradientového rozpouštědlového systému acetonitrilu s vodou a 0,1% kyselinou trifluoroctovou při rychlosti toku 2 ml/min. Detekce radioaktivity se provádí Bertholdovým LB 504 měřičem radioaktivity, vybaveným 800 μ l průtokovou buňkou, mísící 2,4 ml/min. Omnifluoru (ochranná známka firmy New England Nuclear, Boston, Massachusetts) s výtokem z kolony. Kvantitace eluované radioaktivity se provádí za použití počítačového integrátoru Spectra Physics SP4200. Takto získané údaje se použijí v programu převodu dat, kde se integrační jednotky pro každý produkt vyjádří jako procento z celkových integračních jednotek a porovná se s průměrnými hodnotami kontroly.

Sloučeniny obecného vzorce I mají analgetickou účinnost. Tato účinnost je demonstrována na myši tím, že sloučeniny podle vynálezu blokují abdominální stahy, způsobené podáním 2-fenyl-1,4-benzochinonu (PBQ). Tato metoda spočívá na metodě Siegmunda a kol., Proc. Soc. Exp. Boil. Med., 95, str.729-731 (1957), upravené pro vysoký výkon (viz rovněž Milne a Twomey. Agents and Action, 10, str. 31-37 (1980)). Všechny myši byly ponechány přes noc o hladu, dříve než jim byly aplikovány testované sloučeniny.

Sloučeniny vzorce I se rozpustí nebo suspendují ve vehikulu, sestávajícím z ethanolu (5 %), emulphoru 620 (směs esterů polyoxyethylenových mastných kyselin, 5 %) a solanky (90 %)). Toto vehikulum rovněž sloučí jako kontrola. Odstupňování dávek bylo podle logaritmické stupnice (t.j. ...0,32, 1,0, 3,2, 10,32 ... mg/kg). Testované sloučeniny byly aplikovány orálně, s koncentracemi upravenými tak, aby umožnily konstantní objem dávek 10 ml/kg tělesné hmotnosti. Výše zmíněné metody Milneho a Twomeye se používá pro stanovení účinnosti a mohutnosti účinku. Testované sloučeniny se myším aplikují orálně a hodinu poté obdrží intraperitoneálně dávku 2 mg/kg PBQ. Jednotlivé myši se pak ihned umístí do protepleného průhledného kotce a po 5 minutách po aplikaci PBQ se po dobu 5 následujících 5 minut zaznamenává počet abdominálních stahů. Stupeň analgetické ochrany (% MPE) se vypočte z počtu potlačení abdominálních stahů, vztaženého na počet stahů u kontrolních zvířat při současně prováděném pokusu. Pro stanovení hodnoty MPE₅₀ se provedou alespoň čtyři takovéto pokusy, skýtající údaje o odezvě na jednotlivé dávky, čímž se nejlépe zjistí dávka, snižující počet abdominálních stahů na 50 % stahů u kontrolních zvířat.

Sloučeniny vzorce I mají rovněž protizánětlivou účinnost. Tuto účinnost dokazuje test na krysách, při němž se měří zvětšení objemu krysí tlapky, způsobené otokem, vyvolaným vstříknutým karageninem (Winter a kol., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, str. 544 (1963)).

Neanestetizovaní dospělí samečci bílé krysy o hmotnosti 150 až 190 g se zváží, očíslojí a na pravém vnějším kotníku se jim inkoustem udělá značka. Každá tlapka se ponoří do rtuti přesně po tuto značku. Rtuť je obsažena ve skleněném válci, spojeném s měřičem tlaku Statham. Výstup z měřiče tlaku je veden přes kontrolní jednotku do mikrovoltmetru. Stanoví se objem rtuti vytlačené ponořenou tlapkou. Testované sloučeniny se podávají sondou. Hodinu po podání testované sloučeniny se injekcí 0,05 ml 1% roztoku karageninu do plantární tkáně označené tlapky vyvolá otok. Ihned poté se měří objem tlapky se vstříknutým karageninem. Zvětšení objemu tlapky 3 hodiny po vstříknutí karageninu tvoří individuální zánětlivou reakci.

Analgetická účinnost sloučenin vzorce I je činí užitečnými pro akutní aplikaci savcům za účelem zmírnění bolesti, například pooperativních bolestí a bolestí po úrazu. Kromě toho jsou sloučeniny vzorce I užitečné při opakované aplikaci savcům pro zmírnění symptomů chronických nemocí, jako je zánět, způsobený revmatoidní artritidou, a bolestí, spojených s osteoartritidou a jinými svalověskeletálními onemocněními.

Schopnost sloučenin vzorce I inhibovat biosyntézu IL-1 je činí výhodnými jako inhibitory biosyntézy IL-1. Vzhledem k této jejich schopnosti je možno jich použít pro léčení poruch, spjatých s IL-1, jakož i imunitních dysfunkcí u savců. Uvedené poruchy spjaté s IL-1 zahrnují, aniž by však na ně byly omezeny, poruchy metabolismu kostních a spojovacích tkání, jako jsou osteoporóza, zánět ozubnice a zjizvení tkání. Imunitní dysfunkce spjaté s IL-1 zahrnují, aniž by byly na ně omezeny, alergii a lupénku.

Schopnost sloučenin vzorce I inhibovat syntézu prostaglandinu H_2 umožňuje jejich použití jako inhibitorů syntézy prostaglandinu H_2 , neboť o tomto enzymu je známo, že je spjat s patogenezi artritických kloubů u savců.

Jestliže sloučenina vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl se má použít jako inhibitor IL-1, inhibitor syntézy prostaglandinu H_2 , analgetický nebo protizánětlivý prostředek, je možno ji podávat buď samotnou, nebo výhodně v kombinaci s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly ve farmaceutickém prostředku podle běžné farmaceutické praxe. Aplikace může být orální nebo parenterální. Parenterální aplikace zahrnuje intravenózní, intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a topickou aplikaci.

Ve farmaceutickém prostředku, zahrnujícím sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, bude hmotnostní poměr nosiče k účinné složce obvykle v rozmezí od 1 : 4 do 4 : 1, výhodně od 1 : 2 do 2 : 1. Avšak ve všech případech bude zvolený poměr záviset na takových faktorech, jako je rozpustnost účinné složky, uvažované dávkování a přesný způsob aplikace.

Při orálním použití se sloučenina vzorce I může podávat například v podobě tablet nebo tobolek, nebo jako vodný roztok či suspenze. V případě tablet pro orální použití zahrnují obvykle používané nosiče laktózu a kukuřičný škrob a běžně se přidávají maziva, jako je například stearat hořečnatý. V případě orálně používaných tobolek jsou vhodnými ředidly laktóza a vysušený kukuřičný škrob. Jestliže se má pro orální aplikaci použít vodných suspenzí, kombinuje se účinná složka s emulgátory a suspenzními činidly, popřípadě je možno přidat některá sladidla a/nebo chuťové přísady. Pro intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a intravenózní použití se obvykle připravují sterilní roztoky účinné složky a pH těchto roztoků by se mělo vhodně upravit pufrem. Pro intravenózní použití by se celková koncentrace rozpustných složek měla upravit tak, aby prostředek byl isotonický.

Použije-li se sloučenina vzorce I nebo její sůl pro léčení lidí, stanoví denní dávku obvykle ošetřující lékař. Kromě toho se denní dávka bude měnit podle stáří, hmotnosti a reakce pacienta, jakož i podle vážnosti choroby a léčivé mohutnosti použité sloučeniny. Avšak pro akutní aplikaci ke zmírnění bolesti bude účinná dávka, vyvolávající analgetickou odezvu, ve většině případů v rozmezí přibližně 5 mg až 500 mg podle potřeby (například každé čtyři až dvacetčtyři hodiny). Při opakovaném podávání ke zmírnění zánětu a bolesti, pro inhibici biosyntézy IL-1 a/nebo inhibice syntézy prostaglandinu H_2 bude účinná dávka ve většině případů v rozmezí od asi 5 mg do 1,0 g denně, s výhodou od 50 mg do 500 mg denně v jednotlivé nebo dílčích dávkách. Může však být nutné použít dávek vně těchto mezí.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady, aniž by byl na ně omezen.

Příklady provedení vynálezu

50

Příklad 1

Kyselina 4-methylsulfinyl-2-thiofenkarboxylová

Míchaný roztok 2,46 g (14,1 mmol) kyseliny 4-methylthio-2-thiofenkarboxylové (připravené jak popsáno v příkladu 28) ve 150 ml dichlormethanu a 10 ml methanolu se ochladí na teplotu ledové lázně. K ochlazenému reakčnímu roztoku se pomalu přidá 120 ml dichlormethanového roztoku 2,82 g (13,9 mmol) kyseliny m-chlorperoxybenzoové (technické jakosti, 80-85 %). Po 1 hodině je reakce v podstatě skončena a vyloučí se bezbarvá sraženina, která se odfiltruje a vysuší, čímž se získá 1,18 g (6,20 mmol) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvé tuhé látky o teplotě tání 188-190 °C. Zahuštěný matečný louh se chromatografuje na silikagelu, čímž se získá dalších 0,83 g (4,36 mmol) vyráběné kyseliny 4-methylsulfinyl-2-thiofenkarboxylové; celkový výtěžek je 10,56 mmol, t.j. 75 %.

Analýza: Vypočteno pro $C_6H_6O_3S_2$: C 37,88; H 3,18 %,
nalezeno: C 37,89; H 3,18 %.

EIMS(m/z): 190 (M^- , 45 %) a 175 ($M^- - CH_3$). 1H NMR (DMSO- d_6): δ 13,4 (1H, zaměnitelný), 8,27 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,96 (1H, d, J=1,5 Hz) a 2,86 (3 H, s). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 162,1, 146,4, 137,2, 131,7, 128,9 a 42,2. IČ (KBr): 3420, 2550, 1705, 1245, 1015 cm^{-1} .

Příklad 2

Kyselina 5-(N-methylaminosulfonyl)-2-thiofenkarboxylová

Pomalým přidáním 17,5 ml (43,8 mmol) 2,5M n-butyllithia v hexanu ke 200 ml ochlazeného (2-propanol/suchý led) tetrahydrofuranového roztoku 7,0 ml (50,0 mmol) diisopropylaminu se připraví diisopropylamidlithium, přičemž se reakční teplota udržuje pod -60 °C. Po 5 minutách se teplota reakční směsi nechá během 30 minut vystoupit na teplotu místnosti, načež se opět ochladí pod -70 °C. Pomalu se přidá 100 ml tetrahydrofuranového roztoku 3,54 g (20,0 mmol) 2-(N-methylaminosulfonyl)-thiofenu (připraveného postupem podle D. W. Slocuma a kol., JOC 38, str. 4189 (1973)), přičemž se reakční teplota udržuje pod -70 °C. Po skončení přidavku se reakční směs 30 minut míchá, načež se jí nechá probublávat nadbytek oxidu uhličitého. Pak se roztok zahřeje na teplotu 5 °C a přidá se 50 ml 1N hydroxidu sodného. K vodnému tetrahydrofuranovému roztoku se přidá 300 ml diethyletheru a vzniklé fáze se od sebe oddělí v dělicí nálevce. Organická fáze se extrahuje 50 ml 1N hydroxidu sodného. Oba zásadité vodné roztoky se spojí, promyjí 50 ml diethyletheru a okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Okyselená vodná směs se extrahuje diethyletherem (2 x 100 ml). Etherový roztok se promyje solankou, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 3,38 g (15,3 mmol) v záhlaví uvedené kyseliny thiofenkarboxylové v podobě bezbarvé tuhé látky o teplotě tání 145-148 °C. Celkový výtěžek činí 76 %.

Analýza: Vypočteno pro $C_6H_7NO_4S_2$: C 32,57; H 3,19; N 6,33 %,
nalezeno: C 32,43; H 3,08; N 6,30 %.

EIMS (m/z): 221 (M^- , báze), 191 ($M^- - HMe$, 98 %), 157 (neznámý, 95 %), 127 (neznámý, 45 %) a 115 (neznámý 73 %). 1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,92 (1H, zaměnitelný), 7,74 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,58 (1H, d, J=4,0 Hz) a 2,51 (3H, d, J=5,2 Hz), IČ (KBr): 3440 br, 3000 br, 1680, 1170 cm^{-1} .

Příklad 3

Kyselina 5-jod-2-thiofenkarboxylová

V záhlaví uvedená sloučenina byla popsána J. W. Schickem a kol., J. Am. Chem. Soc., 70, str. 286 (1948) a byla připravena dále popsáním postupem. 25 ml (62,5 mmol) 2,5 M hexanového roztoku n-butyllithia se pomalu injekční stříkačkou přidá ke 100 ml ochlazeného (suchý

led/2-propanol) tetrahydrofuranového roztoku 9,0 ml (64,2 mmol) diisopropylaminu. Během
přidavku n-butyllithia se teplota roztoku udržuje pod -60 °C. Po skončení přidavku se chladicí
lázeň odstraní a roztok se ponechá dosáhnout teploty místnosti (22 °C), načež se opět ochladí na
teplotu pod -60 °C. Do ochlazené reakční nádoby se pomalu přidá 3,2 g (25,0 mmol) kyseliny 2-
5 thiofenkarboxylové, rozpuštěné ve 100 ml tetrahydrofuranu. Třicet minut po skončení přidavku
kyseliny 2-thiofenkarboxylové se k reakční směsi přidá 17,2 g (87,8 mmol) jodtrifluormethanu.
Po 5 minutách se odstraní chladicí lázeň a reakční směs se zahřeje na teplotu 0 °C a reakce se
přerušuje přidáním 50 ml vody. Zásaditý vodný roztok se promyje 500 ml diethyletheru. Etherový
roztok se extrahuje 50 ml 1N hydroxidu sodného a oba vodné roztoky se spojí a promyje
10 etherem. Zásaditý roztok se okyslí a třikrát extrahuje vždy 100 ml diethyletheru. Vysušením
organického roztoku bezvodým síranem hořečnatým s následnou filtrací a odpařením se získá
surový tuhý produkt. Částečného přečištění se dosáhne opětovným sražením tuhého produktu
z horkého vodného ethanolu, čímž se získá 3,79 g mírně znečištěného vyráběného produktu jako
směs tmavě červené tuhé látky se žlutými krystaly. Překrystalováním tuhé směsi se získá 2,18 g
15 (8,58 mmol) (výtěžek 34 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě světle žlutých jehliček
o teplotě tání 132-134 °C (z hexanu).

Analýza: Vypočteno pro $C_5H_3JO_2S$: C 23,64; H 1,19 %,
nalezeno: C 23,86; H 1,10 %.

EIMS (m/z): 254 (M^+ , báze), 237 ($M^+ - OH$, 79 %), 209 ($M^+ - CO_2H$, 5 %), 127 ($M^+ - J$, 18 %) a 82
(C_4H_2S , 36 %). 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,50 (1H, d, J=3,9 Hz) a 7,29 (1H, d, J=3,9 Hz), ^{13}C ($CHCl_3$):
2977 br, 2565, 1679 a 1410 cm^{-1} .

Příklad 4

Aldehyd kyseliny 5-[(N,N-dimethylamino)karbonyl]-2-thiofenkarboxylové

K roztoku kyseliny 5-formyl-2-thiofenkarboxylové (připravené podle A. J. Carpentera a kol.,
Tetrahedron 41, str. 3808 (1985)) (2,75 g, 17,61 mmol) v 75 ml tetrahydrofuranu se přidá 3,71 g
(22,88 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu, vzniklý roztok se 2,5 h míchá v atmosféře suchého
argonu a působí se na něj nadbytkem plynného dimethylaminu. Pak se reakční směs zahustí za
sníženého tlaku, čímž se získá olejovitá kapalina, která se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu
a extrahuje 2 x 50 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a následně 2 x 50 ml 5% roztoku hydrogen-
35 uhličitánu sodného. Každá z vodných vrstev se znovu promyje 2 x 50 ml ethylacetátu a spojené
organické vrstvy s vysuší síranem hořečnatým. Odpařením za sníženého tlaku se získá 2,42 g
(75 %) bleděžluté tuhé látky. EIMS (m/z): 183 (M^+ , 82 %), 154 ($M^+ - CHO$, 7 %), 139 ($M^+ - (CH_3)_2$,
báze) a 111 ($M^+ - (CH_3)_2NCO$, 59 %); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 9,91 (1H, s), 7,67 (1H, d,
40 J=4,0 Hz); 7,35 (1H, d, J=4,0 Hz); 3,13 (6 H, br, s) tato látka se použije přímo z přečištění.

Příklad 5

Kyselina 5-[N,N-dimethylamino)karbonyl]-2-thiofenkarboxylová

K míchané suspenzi oxidu stříbrného, připravené přidáním 2,29 g (57,13 mmol) hydroxidu
sodného k 5,85 g (34,44 mmol) dusičnanu stříbrného ve 100 ml vody, se přidá 2,39 g
(13,04 mmol) surového aldehydu kyseliny 5-[(N,N-dimethylamino)karbonyl]-2-thiofenkarbo-
50 xylové, připraveného v příkladu 4. Po míchání při teplotě místnosti po dobu 15 minut a po
přefiltrování přes vrstvu rozsivkové zeminy se filtrát okyslí z pH 12 na pH 2 koncentrovanou
kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým

a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 2,01 g (výtěžek 77 %) bílé tuhé látky. Analytický vzorek se získá roztřením s teplým ethylacetátem; teplota tání 158-159 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C_8H_9NO_3S$: C 48,23; H 4,55; N 7,03 %;
nalezeno: C 48,30; H 4,42; N 6,79 %.

EIMS (m/z): 199 (M^+ , 68 %), 155 ($M^+ - (CH_3)_2N$, báze), 111 ($M^+ - (CH_3)_2NCO$, 44 %); 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,66 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,46 (1H, d, J=4,0 Hz), 3,09 (6H, s); IČ (KBr): 3430, 1710, 1594, 1246 cm^{-1} .

Příklad 6

Aldehyd kyseliny 4-[(N,N-dimethylamino)karbonyl]-2-thiofen, karboxylové

K roztoku 1,24 g (7,94 mmol) kyseliny 2-formyl-4-thiofenkarboxylové (připravené podle S. Gronowitz a kol., Arkiv. for Kemi. 21, str. 265 (1963)) v 50 ml tetrahydrofuranu se přidá 1,80 g (11,10 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu, vzniklý roztok se míchá 1,5 hodiny v atmosféře suchého argonu a působí se na něj nadbytkem plynného dimethylaminu. Reakční směs se pak odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá olejovitá kapalina, která se rozpustí v 60 ml ethylacetátu a extrahuje 30 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a pak 30 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Každý z vodných extraktů se znovu promyje 2 $\times$ 50 ml ethylacetátu a spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým. Odpařením za sníženého tlaku se získá 1,15 g (výtěžek 79 %) hnědé tuhé látky. EIMS (m/z): 183 (M^+ , 31 %), 155 ($M^+ - CO$, 38 %), 139 ($M^+ - (CH_3)_2N$, báze) a 111 ($M^+ - (CH_3)_2NCO$, 25 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,89 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,89 (1H, dd, J=1,5, 1,4 Hz), 7,86 (1H, d, J=1,5 Hz), 3,08 (6 H, s). Tato látka se použije přímo bez přečištění.

Příklad 7

Kyselina 4-[(N,N-dimethylamino)karbonyl]-2-thiofenkarboxylová

K suspenzi oxidu stříbrného, připravené přidáním 1,08 g (26,90 mmol) hydroxidu sodného k 2,74 g (16,14 mmol) dusičnanu stříbrného ve 40 ml vody, se za míchání přidá 1,12 g (6,11 mmol) surového aldehydu kyseliny 4-[(N,N-dimethylamino)karbonyl]-2-thiofenkarboxylové, připraveného v příkladu 6. Reakční směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti, načež se zfiltruje přes rozsivkovou zeminu, okyselí z pH 12 na pH 2 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a nasytí tuhým chloridem sodným. Po extrakci (3 $\times$ 75 ml) se extrakty, vysušené síranem hořečnatým, odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 1,10 g (výtěžek 90 %) bledě žluté krystalické tuhé látky. Vzorek pro analýzu se získá roztřením s teplým ethylacetátem. Teplota tání 112-114 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C_8H_9NO_3S$: C 46,23 %; H 4,55 %; N 7,03 %;
nalezeno: C 48,07 %; H 4,58 %; N 6,86 %.

EIMS (m/z): 199 (M^+ , 26 %), 181 ($M^+ - H_2O$, 7 %), 155 ($M^+ - (CH_3)_2N$, báze); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,09 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,74 (1H, d, J=1,8 Hz), 2,98 (6 H, d, J=13,0 Hz); IČ (KBr): 3388, 1706, 1594, 1250, 1186 cm^{-1} .

Příklad 8

Methylester kyseliny 2-formyl-4-thiofenkarboxylové

- 5 V záhlaví uvedená sloučenina byla popsána S. Gronowitzem a kol., Arkiv, for Kemi. 21, str. (1963), a byla připravena následujícím postupem. K suspenzi 1,21 g (7,75 mmol) kyseliny formyl-4-thiofenkarboxylové (připravené podle S. Gronowitze a kol., Arkiv, for Kemi. 21, 265 (1963)) a 2,87 g (27,12 mmol) uhličitanu sodného ve 40 ml N,N-dimethylformamidu s
10 míchání přidá 1,32 g (9,30 mmol) methyl jodidu. Po míchání přes noc při teplotě místnosti směs vlije do 200 ml vody, nasycené tuhým chloridem sodným, a extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí solankou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 1,20 g (výtěžek 91 %) světle žluté tuhé látky o teplotě tání 110-112 °C. EIMS (m/z): 170 (M^+ , 84 %), 139 ($M^+ - CH_3O$, báze), 111 ($M^+ - CH_3O_2C$, 29 %); 1H NMR (CDCl₃) 9,90 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,41 (1H, s), 8,13 (1H, d, J=1,5 Hz), 3,88 (3 H, s)

15 Příklad 9

Kyselina 4-methoxykarbonyl-2-thiofenkarboxylová

- 20 K roztoku 823 mg (4,84 mmol) methylesteru kyseliny 2-formyl-4-thiofenkarboxylové v 5 ml acetonu se za míchání přikape 5 ml Jonesova činidla. Po skončení přidavku se směs míchá při teplotě místnosti 30 minut, nadbytek oxidačního činidla se rozloží isopropanolem a směs přefiltruje přes rozsvívkovou zeminu. Aceton se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpouští v 30 ml ethylacetátu a vzniklý roztok se vysuší síranem hořečnatým. Odpařením za sníženého tlaku se získá 880 mg (výtěžek 98 %) špinavě bílé tuhé látky. Vzorek pro analýzu se získá rozetřením s malým množstvím ethylacetátu. Teplota tání 141-143.

Analýza: Vypočteno pro $C_7H_6O_4S$: C 45,15, H 3,25 %;
nalezeno: C 45,09; H 3,14 %.

- 30 EIMS (m/z): 186 (M^+ , 42 %), 155 ($M^+ - CH_3O$, báze); 1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,59 (1H, d, J=1.2 Hz), 7,91 (1H, d, J=1.2 Hz), 3,81 (3 H, s), ν_{max} (KBr): 3419, 1706, 1681 cm^{-1} .

Příklad 10

35

Methylester kyseliny 5-formyl-2-thiofenkarboxylové

- 40 V záhlaví uvedená sloučenina byla popsána S. Gronowitzen a kol., Arkiv, for Kemi. 21, str. (1963) a byla připravena tímto postupem: K suspenzi 4,00 g (25,61 mmol) kyseliny 5-formyl-2-thiofenkarboxylové, připravené podle A. J. Carpentera a kol., Tetrahedron 41, str. 3808 (1985), a 9,50 g (89,65 mmol) uhličitanu sodného v 75 ml N,N-dimethylformamidu se za míchání přidá 4,36 g (30,74 mmol) methyljodidu. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se přidá do 350 ml vody, nasycené tuhým chloridem sodným, a extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí solankou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 3,83 g (výtěžek 88 %) tuhé šedé látky o teplotě tání 85-87 °C. EIMS (m/z): 170 (M^+ , 95 %), 139 ($M^+ - CH_3O$, báze), 111 ($M^+ - CH_3O_2C$, 64 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,94 (1H, s), 7,81 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,71 (1H, d, J=3,9 Hz), 3,91 (3 H, s).

50 Příklad 11

Kyselina 5-methoxykarbonyl-2-thiofenkarboxylová

V záhlaví uvedená sloučenina byla popsána R. A. Benkeserem a kol., J.O.C. 38, str. 3660 (1973) a v britském patentovém spise 705950, a byla připravena následujícím postupem: K roztoku 2,00 g (11,75 mmol) methylesteru kyseliny 5-formyl-2-thiofenkarboxylové ve 100 ml acetonu se za míchání přikape 9 ml Jonesova činidla. Po skončení přidavku se směs míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, nadbytek oxidačního činidla se rozloží isopropanolem a směs se přefiltruje přes rozsivkovou zeminu. Aceton se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v 75 ml ethylacetátu a vzniklý roztok se vysuší síranem hořečnatým. Po zfiltrování a odpaření se získá 1,60 g (výtěžek 73 %) žluté tuhé látky. Vzorek pro analýzu se připraví rozetřením s teplým ethylacetátem. Teplota tání 186-189 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C_7H_6O_4S$: C 45,15; H 3,25 %;
nalezeno: C 45,12; H 3,09 %.

EIMS (m/z): 186 (M^+ , 70 %), 169 ($M^+ - OH$, 7 %), 155 ($M^+ - CH_3O$, báze); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,78 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,72 (1H, d, J=4,0 Hz), 3,85 (3 H, s), IČ (KBr): 3416, 1712, 1666, 1258 cm^{-1} .

Příklad 12

Hydrazid kyseliny 5-methoxykarboxyl-2-thiofenkarboxylové

Suspenze 1,86 g (10,0 mmol) kyseliny 5-methoxykarboxyl-2-thiofenkarboxylové ve 20 ml thionylchloridu se za míchání zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem. Pak se roztok ochladí na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku za získání téměř bezbarvého oleje, který za sníženého tlaku vykristaluje. Vzniklé krystaly se rozpustí ve 25 ml chloroformu a roztok se přikape v argonové atmosféře k ochlazenému (5 °C) roztoku 800 mg (25,0 mmol) bezvodého hydrazinu ve 25 ml chloroformu. Po skončení přidavku se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, načež se za sníženého tlaku odpaří do sucha. Tuhý zbytek se suspenduje ve 25 ml vody suspenze se míchá 15 minut, načež se zfiltruje, čímž se získá 1,79 g (výtěžek 90 %) špinavě bílé tuhé látky. Vzorek pro analýzu se připraví překrystalováním z ethanolu. Teplota tání 198-200 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C-H_8N_2O_3S$: C 41,99, H 4,03, N 13,99 %,
nalezeno: C 41,88, H 3,91, N 13,86 %.

EIMS (m/z): 200 (M^+ , 26 %), 169 ($M^+ - CH_3O$ nebo N_2H_3 , báze); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,05 (1H, br s), 7,77 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,71 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,56 (2 H, br s), 3,82 (3 H, s); IČ (KBr): 3319, 3285, 1723, 1618, 1264, 746 cm^{-1} .

Příklad 13

Methylester kyseliny 5-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-thiofen karboxylové

Suspenze 548 mg (2,74 mmol) hydrazidu kyseliny 5-methoxykarboxyl-2-thiofenkarboxylové a 372 mg (3,01 mmol) hydrochloridu ethylacetimidátu v 10 ml pyridinu se zahřívá 4 hodiny pod zpětným chladičem, načež se ochladí na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku. Tuhý olejovitý zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje vodou. 1N kyselinou chlorovodíkovou a 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Ethylacetát se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získají 242 mg (výtěžek 39 %) bledě hnědé tuhé látky o teplotě tání 142-145 °C, která se v dalším použije přímo bez přečištění. Přesná hmotnost: 224,0253, vypočtená: 224,0256; EIMS (m/z): 224 (M^+ , báze), 193 ($M^+ - CH_3O$, 33 %), 169 ($C_7H_5O_5S$).

83 %); ^1H NMR (DMSO- d_6): 7,88 (1H, d, $J=3,9$ Hz), 7,80 (1H, d, $J=3,9$ Hz), 3,87 (3 H, s), 2,58 (3 H, s); IČ (KBr): 1705, 1571, 1291, 1101, 751 cm^{-1} .

5 Příklad 14

Kyselina 5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-thiofenkarboxylová

10 Směs 100 mg (0,45 mmol) methylesteru kyseliny 5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-thiofenkarboxylové se 3 ml 2N hydroxidu sodného se zředí 1 ml methanolu a míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se zfiltruje k odstranění nerozpustných podílů, načež se okyslí na pH 3 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená sraženina se izoluje a vysuší na vzduchu, čímž se získá 67 mg (výťažek 71 %)bleděžluté tuhé látky o teplotě tání 281-284 °C.

15 Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C 45,70, H 2,88, N 13,33 %, nalezeno: C 45,81, H 2,81, N 13,26 %.

EIMS (m/z): 210 (M^- , báze), 193 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 3 %), 168 (neznámý, 8 %) 155 ($\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_3\text{S}$, 56 %).: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,79 (1H, d, $J=3,9$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=3,9$ Hz), 2,57 (3H, s); IČ (KBr): 3443, 1693, 1599, 1574, 1264, 744 cm^{-1} .

Příklad 15

25 Methylester kyseliny 4-acetyl-2-thiofenkarboxylové

30 K suspenzi 782 mg (4,59 mmol) kyseliny 4-acetyl-2-thiofenkarboxylové (připravené podle H. Satonaky. Bull. Chem. Soc. Japan 56, str. 2463 (1963)) a 1,70 g (16,08 mmol) uhlíčitanu sodného ve 25 ml N,N-dimethylformamidu se za míchání přidá 783 mg (5,51 mmol) methyljodidu. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se vlije do 125 ml vody, nasytí tuhým chloridem sodným a extrahuje ethylacetátem (3×50 ml). Spojené extrakty se promyjí solankou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 761 mg (výťažek 90 %) špinavě bílé tuhé látky o teplotě tání 94-96 °C. EIMS (m/z): 184 (M^- , 74 %), 169 ($\text{M}^- - \text{CH}_3$, báze), 153 ($\text{M}^- - \text{CH}_3\text{O}$, 51 %); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,17 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,13 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 3,88 (3H, s), 2,51 (3 H, s).

Příklad 16

40 Methylester kyseliny 4-bromacetyl-2-thiofenkarboxylové

45 Postupem podle Japan Kokai Tokkyo Koho JP 60 11,487, CA 103, str. 22580m (1985) se roztok 4,29 g (26,87 mmol) bromu ve 40 ml chloroformu přikape za míchání k roztoku 4,95 g (26,87 mmol) methylesteru kyseliny 4-acetyl-2-thiofenkarboxylové, připraveného podle příkladu 15, ve 150 ml chloroformu, obsahujících čtyři kapky 50 % (obj./obj.) 48 % kyseliny bromovodíkové/ledové kyseliny octové. Po 10 minutách při teplotě 40 °C se roztok ochladí na teplotu místnosti, odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozetře s 25 ml methanolu. Odfiltrováním se získá 4,96 g (63 %) špinavě bílé tuhé látky o teplotě tání 112-114 °C. EIMS (m/z): 264/262 (M^- , 11 %), 233/231 ($\text{M}^- - \text{CH}_3\text{O}$, 11 %), 171/169 ($\text{M}^- - \text{CH}_2\text{Br}$, báze); ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,31 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,17 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 4,29 (2 H, s), 3,90 (3 H, s).

Příklad 17

Monohydrobromid methylesteru kyseliny 4-(2-methylthiazol-4-yl)-2-thiofenkarboxylové

- 5 Roztok 398 mg (1,51 mmol) methylesteru kyseliny 4-bromacetyl-2-thiofenkarboxylové, připravený podle příkladu 16, a 125 mg (1,66 mmol) thioacetamidu v 15 ml acetonu se zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem. Pak se směs ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje a zbytek se vysuší za sníženého tlaku, čímž se získá 375 mg (výtěžek 77 %) bílé tuhé látky o teplotě tání 224-225 °C.
- 10 Analýza: Vypočteno pro $C_{10}H_9NO_2S_2 \cdot HBr$: C 37,50, H 3,15, N 4,36 %,
nalezeno: C 37,53, H 3,09, N 4,28 %.
- 15 EIMS (m/z): 239 (M^+ , báze), 208 ($M^+ - CH_3O$, 65 %), 198 ($M^+ - C_2H_3N$, 76 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,25 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,22 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,98 (1H, s), 5,98 (zaměnitelný), 3,82 (3H, s), 2,68 (3H, s); IČ (KBr): 3091, 1703, 1285 cm^{-1} .

Příklad 18

20

Kyselina 4-(2-methylthiazol-4-yl)-2-thiofenkarboxylová

- Směs 3,20 g (10,0 mmol) monohydrobromidu methylesteru kyseliny 4-(2-methylthiazol-4-yl)-2-thiofenkarboxylové, připraveného podle příkladu 17, s 50 ml 2 N hydroxidu sodného se zředí 15 ml methanolu a zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem. Methanol se odpaří za sníženého tlaku a zbylý vodný roztok se okyslí na pH 3 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Směs se extrahuje (3 × 50 ml) ethylacetátem a vysuší síranem hořečnatým. Spojené extrakty se odpaří, čímž se získá 2,12 g (výtěžek 94 %) bílé tuhé látky. Vzorek pro analýzu se připraví rozetřením s teplým ethylacetátem. Teplota tání: 195-197 °C.
- 30 Analýza: Vypočteno pro $C_9H_7NO_2S_2$: C 47,98, H 3,13, N 6,22 %,
nalezeno: C 47,84, H 3,01, N 6,14 %,
- 35 EIMS (m/z): 225 (M^+ , báze), 208 ($M^+ - OH$, 1 %), 184 ($M^+ - C_2H_3N$, 90 %); IČ (KBr): 3103, 1676, 1284 cm^{-1} .

Příklad 19

Oxim methylesteru kyseliny 5-formyl-2-thiofenkarboxylové

- Roztok 6,26 g (36,78 mmol) methylesteru kyseliny 5-formyl-2-thiofenkarboxylové, připraveného podle příkladu 10, 3,07 g (44,14 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu a 3,49 g (44,14 mmol) pyridinu ve 200 ml ethanolu se zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem. Pak se ethanol oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v etheru a promyje vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá tuhá žlutá látka. Rozetřením s malým množstvím etheru se získá 4,93 g (výtěžek 72 %) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bílé tuhé látky o teplotě tání 164-167 °C. Poměr Z : E u oximu: 82 : 18.
- 50 Analýza: Vypočteno pro $C_7H_7NO_3S$: C 45,39, H 3,81, N 7,56 %,
nalezeno: C 45,41, H 3,69, N 7,48 %.

EIMS (m/z): 185 (M^+ , 97 %), 154 ($M^+ - CH_3O$, báze); 1H NMR (DMSO- d_6 δ Z isomer: 12,52 (1H, br s), 7,99 (1H, s), 7,77 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,50 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 3,83 (3H, s); E isomer: 11,66 (1H, br s), 8,38 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,34 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 3,82 (3H, s), IČ (KBr): 3400, 1649, 918 cm^{-1} .

5

Příklad 20

Methylester kyseliny 5–kyanO₂thiofenkarboxylové

10

V záhlaví uvedená sloučenina byla popsána B. Decroixem a kol., J. Coom. Res. (M), str. 1848 (1978), a byla připravena následujícím postupem: 4,87 g (26,29 mmol) oximu methylesteru kyseliny 5–formyl–2–thiofenkarboxylové, připraveného podle příkladu 19, v 60 ml acethydridu se zahřívá přes noc pod zpětným chladičem. Pak se roztok ochladí na teplotu místnosti, vlije do 400 ml vody a intenzivně třepe. Směs se pak extrahuje (3 × 100 ml) etherem a extrakty se znovu promyjí (3 × 50 ml) 10% roztokem hydroxidu draselného. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá 3,50 g (výtěžek 80 %) špinavě bílé tuhé látky o teplotě tání 76–78 °C. EIMS (m/z): 167 (M^+ , 34 %) a 136 ($M^+ - CH_3O$, báze); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,03 (1H, d, $J=4,2$ Hz), 7,88 (1H, d, $J=4,2$ Hz), 3,87 (3 H, s); IČ (KBr): 2228, 1726 cm^{-1} .

20

Příklad 21

Methylester kyseliny 5–(N–hydroxy)karboximidamido–2–thiofenkarboxylové

25

Směs 901 mg (5,39 mmol) methylesteru kyseliny 5–kyano–2–thiofenkarboxylové, připraveného podle příkladu 20, 412 mg (5,93 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu a 5,53 mg (6,74 mmol) octanu sodného ve 25 ml směsi ethanolu s vodou (5:1) se zahřívá 45 minut pod zpětným chladičem. Ethanol se pak odpaří za sníženého tlaku a krystalický zbytek se odfiltruje. Z filtrátu se ochlazením izoluje další podíl, čímž se získá celkem 932 mg (výtěžek 86 %) bledě žlutých krystalů o teplotě tání 144–146 °C.

30

Analýza: Vypočteno pro $C_7H_8N_2O_3S$: C 41,99, H 4,03, N 13,99 %, nalezeno: C 42,24, H 3,91, N 13,59 %.

35

EIMS (m/z): 200 (M^+ , báze), 185 ($M^+ - CH_3$, 83 %), 169 ($M^+ - CH_3O$, 60 %); 1H NMR (DMSO- d_6): 9,97 (1H, s), 7,72 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 6,11 (2H, br s), 3,80 (3 H, s); IČ (KBr): 3491, 1725 a 1636 cm^{-1} .

40

Příklad 22

Methylester kyseliny 5–(5–methyl–1,2,4–oxadiazol–3–yl)–2–thiofenkarboxylové

45

Směs 734 mg (3,67 mmol) methylesteru kyseliny 5–(N–hydroxy)karboximidamido–2–thiofenkarboxylové, připraveného podle příkladu 21, s 1,12 g (11,0 mmol) acethydridu ve 25 ml toluenu se za míchání zahřívá 24 hodiny pod zpětným chladičem. Pak se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se roztře s malým množstvím toluenu, čímž se získá 547 mg (67 %) špinavě bílé tuhé látky o teplotě tání 134–136 °C. EIMS (m/z): 224 (M^+ , 99 %), 193 ($M^+ - CH_3O$, báze), 183 ($M^+ - C_2H_5N$, 58 %), 152 ($C_6H_2NO_2S$, 89 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,77 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,69 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 3,89 (3H), 2,64 (3 H, s); IČ (KBr): 1720, 1597 a 887 cm^{-1} . Tato sloučenina byla v dalším použita bez přečištění.

50

Příklad 23

Kyselina 5-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-thiofenkarboxylová

5

Směs 86 mg (0,38 mmol) methylesteru kyseliny 5-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-thiofenkarboxylové, připraveného podle příkladu 22, se 3 ml 2 N hydroxidu sodného se zředí 1 ml methanolu a zahřívá 10 minut při teplotě 0 °C. Pak se roztok ochladí na teplotu místnosti, zředí 2 ml vody a okyselí na pH 2 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Reakční směs se ponechá stát 30 minut, během nichž se pomalu vyloučí chmýřitá krystalická tuhá látka, která se odfiltruje a vysuší za sníženého tlaku, čímž se získá 45 mg (výtěžek 56 %) v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání 218-220 °C.

10

Analýza: Vypočteno pro $C_8H_6N_2O_3S$: C 45,70, H 2,88, N 13,33 %,
nalezeno: C 45,69, H 2,81, N 13,06 %.

15

EIMS (m/z): 210 (M^+ , 89 %), 169 ($M^+ - C_2H_3N$, báze), 152 ($C_6H_2NO_2S$, 27 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,77 (2H, s), 2,65 (3H, s); IČ (KBr): 3429, 1668 a 889 cm^{-1} .

20

Příklad 24

Methylester kyseliny 5-(5-trifluormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-thiofenkarboxylové Směs 833 mg (4,16 mmol) methylesteru kyseliny 5-(N-hydroxy)karboximidamido-2-thiofenkarboxylové, připraveného podle příkladu 21, se 2,62 g (12,40 mmol) anhydridu kyseliny trifluoroctové ve 25 ml toluenu se za míchání zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozetře s malým množstvím toluenu a zfiltruje, čímž se získá 400 mg (výtěžek 35 %) bílých krystalů o teplotě tání 126-127 °C. Tato sloučenina se použije přímo bez přečištění. Přesná hmotnost: 277,9998, vypočtená: 277,9974; EIMS (m/z): 278 (M^+ , 67 %), 247 ($M^+ - CH_3O$, zásada), 152 ($C_6H_2NO_2S$, 41 %); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,81 (2 H, s), 3,91 (3H, s); IČ (KBr): 1712, 1255, 912 cm^{-1} .

30

Příklad 25

35

Kyselina 5-(5-trifluormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-thiofenkarboxylová Směs 100 mg (0,36 mmol) methylesteru kyseliny 5-(5-trifluormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-thiofenkarboxylové, připraveného podle příkladu 24, se 3 ml 2N hydroxidu sodného se zředí 1 ml methanolu a zahřívá 10 minut při teplotě 50 °C. Pak se roztok ochladí na teplotu místnosti, zředí 3 ml vody a okyselí na pH 2 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Reakční směs se ponechá stát 1 hodinu, čímž se vyloučí 41 mg (výtěžek 43 %) špinavě bílé krystalické tuhé látky, která se odfiltruje a vysuší za sníženého tlaku. Teplota tání 175-177 °C.

40

Analýza: Vypočteno pro $C_8H_3F_3N_2O_3S$: C 36,37, H 1,14, N 10,61 %,
nalezeno: C 36,65, H 1,18, N 10,24 %.

45

EIMS (m/z): 264 (M^+ , báze), 247 ($M^+ - OH$, 43 %), 169 ($M^+ - C_2F_3N$, 24 %); 1H NM (DMSO- d_6): δ 7,94 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,83 (1H, d, J=4,0 Hz); IČ (KBr): 3430 br, 1661, 1208, 847 cm^{-1} .

50

Příklad 26

Hydrobromid methylesteru kyseliny 4-(thiazol-4-yl)-2-thiofenkarboxylové

- 5 Roztok 1,25 g (4,75 mmol) methylesteru kyseliny 4-(bromacetyl)-2-thiofenkarboxylové, připraveného podle příkladu 16, a 436 mg (7,13 mmol) thioformamidu ve 35 ml acetonu se zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem. Směs se pak mírně ochladí a zfiltruje, čímž se získá 941 mg (výtěžek 65 %) žluté tuhé látky. Vzorek pro analýzu se připraví překrystalováním z ethanolu, teplota tání 101 až 102 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C_9H_7NO_2S_2 \cdot HBr$: C 35,30, H 2,63, N 4,58 %,
nalezeno: C 35,31, H 2,60, N 4,48 %.

- 10 EIMS (m/z): 225 (M^+ , báze), 194 ($M^+ - CH_3O$, 92 %), 167 ($C_8H_7O_2S$, 25 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,18 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8,31 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 8,30 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 8,21 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 4,50 (1H, zaměnitelný), 3,85 (3H, s); IČ (KBr): 3054, 1711, 1272, 778 cm^{-1} .

15 Příklad 27

- 20 Kyselina 4-(thiazol-4-yl)-2-thiofenkarboxylová Směs 500 mg (1,63 mmol) hydrobromidu methylesteru kyseliny 4-(thiazol-4-yl)-2-thiofenkarboxylové, připraveného podle příkladu 26, s 8 ml 2 N hydroxidu sodného se zředí 1 ml methanolu a zahřívá 30 minut pod zpětným chladičem. Pak se methanol odstraní za sníženého tlaku a zbylý vodný roztok se okyselí na pH 2 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Směs se extrahuje ethylacetátem a extrakty, vysušené síranem hořečnatým, se odpaří, čímž se získá 318 mg (výtěžek 92 %) bleděžluté tuhé látky o teplotě tání 183-185 °C.

- 25 Analýza: Vypočteno pro $C_8H_5NO_2S_2$: C 45,48, H 2,39, N 6,63 %,
nalezeno: C 45,42, H 2,29, N 6,46 %.

- 30 EIMS (m/z): 211 (M^+ , báze), 194 ($M^+ - OH$, 23 %) a 184 ($C_7H_4O_2S_2$, 80 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,16 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 8,23 (2H, br, s), 8,16 (1H, d, $J=1,2$ Hz); IČ (KBr): 3440 br, 3110, 1691, 1285 cm^{-1} .

Příklad 28

- 35 Kyselina 4-methylthio-2-thiofenkarboxylová

- 40 Lithiumdiisopropylamid se připraví pomalým přidáním 3 l,0 ml (77,5 mmol) 2,5 M n-butyllithia v hexanu ke 200 ml ochlazeného (2-propanol/suchý led) tetrahydrofuranového roztoku 11,0 ml (78,5 mmol) diisopropylaminu, přičemž se reakční teplota udržuje pod -60 °C. Po 15 minutách se reakční roztok zahřeje na teplotu místnosti, na níž se ponechá 30 minut, načež se znovu ochladí na teplotu pod -70 °C. Pomalu se přidá 100 ml tetrahydrofuranového roztoku 9,9 g (76,0 mmol) 3-methylthiothiofe u (připraveného podle G. Henria a kol., Tetrahedron 33, str. 191 (1977)), přičemž se reakční teplota udržuje pod -70 °C. Po skončení přidavku se reakční směs 15 minut míchá, načež se jí nechá probublávat nadbytek oxidu uhličitého. Reakční směs se pak zahřeje na teplotu 10 °C a přidá se 100 ml vody. Po několikaminutovém míchání se reakční směs vlije do dělicí nálevky a extrahuje 500 ml diethyletheru. Organická vrstva se extrahuje 100 ml 1N hydroxidu sodného; oba zásadité vodné roztoky se pak spojí, promyje 100 ml diethyletheru a okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Okyselená vodná směs se pak extrahuje diethyletherem (2 × 250 ml). Etherový roztok se promyje solankou, vysuší síranem hořečnatým, 50 filtruje a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 11,75 g (67,4 mmol) žluté tuhé látky, která je podle NMR směsí 3:2 isomerů (4- a 3-) vyráběné kyseliny thiofenkarboxylové. Tento surový produkt se míchá 30 minut v 50 ml diethyletheru, načež se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 8,68 g (49,8 mmol) tuhé látky, která obsahuje více než 80 %

(podle NMR) vyráběné kyseliny 4-methyl thio-2-thiofenkarboxylové. Překrystalováním z chloroformu se získá 4,11 g (23,6 mmol) bleděžluté tuhé látky o teplotě tání 118-120 °C (podle literatury 123-124 °C), již je kyselina 4-methylthio-2-thiofenkarboxylová o čistotě 95 % (čistota odhadnuta podle NMR). Celkový výtěžek činí 31 %.

5

Příklad 29

Kyselina 5-(N,N-dimethylaminosulfonyl)-2-thiofenkarboxylová

10

Pomalým přidáváním 10,5 ml (26,3 mmol) 2,5 M n-butyllithia v hexanu ke 200 ml chlazeného (2-propanol/suchý led) tetrahydrofuranového roztoku 5,0 ml (35,7 mmol) diisopropylaminu se připraví lithiumdiisopropylamid, přičemž se teplota reakční směsi udržuje pod -60 °C. Po 5 minutách se teplota reakční směsi zvýší na 30 °C, na níž se udržuje 30 minut, načež se směs opět ochladí na teplotu pod -70 °C. Pak se přidá 100 ml tetrahydrofuranového roztoku 3,4 g (17,8 mmol) 2-(N,N-dimethylaminosulfonyl)-thiofenu (připraveného podle D. W. Slocuma a kol., JOC 38, str. 4189 (1973)), přičemž se reakční teplota udržuje pod -70 °C. Po skončení přidavku se reakční směs míchá 30 minut, načež se jí nechá probublávat nadbytek oxidu uhličitého. Roztok se pak zahřeje na teplotu 0 °C a přidá se 50 ml 1N hydroxidu sodného. K vodnému hydrofuranovému roztoku se pak přidá 300 ml diethyletheru a v dělicí nálevce se od sebe oddělí obě fáze. Organická vrstva se extrahuje 50 ml 1 N hydroxidu sodného. Oba zásadité vodné roztoky se spojí, promyjí 50 ml diethyletheru a okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Okyselená vodná reakční směs se extrahuje diethyletherem (2 × 100 ml). Etherový roztok se promyje solankou, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 3,66 g (15,6 mmol) vyráběné thiofenkarboxylové kyseliny v podobě bezbarvé tuhé látky o teplotě tání 184-186 °C (v literatuře se uvádí 170-172 °C). Celkový výtěžek činí 87 %.

30 Příklad 30

Kyselina 5-aminosulfonyl-2-thiofenkarboxylová

35

Pomalým přidáváním 26,5 ml (66,3 mmol) 2,5M n-butyllithia v hexanu k ochlazenému (2-propanol/suchý led) tetrahydrofuranovému roztoku (200 ml) 11,0 ml (78,5 mmol) diisopropylaminu se připraví lithiumdiisopropylamid, přičemž se reakční teplota udržuje pod -60 °C. Po 5 minutách se reakční roztok zahřeje na teplotu místnosti, na níž se udržuje 30 minut, načež se opět ochladí na teplotu pod -70 °C. Pak se pomalu přidá 100 ml tetrahydrofuranového roztoku 3,26 g (20,0 mmol) 2-aminosulfonylthiofenu, připraveného podle D. W. Slocuma a kol., JOC 38, str. 4189 (1973), přičemž se reakční teplota udržuje pod -70 °C. Po skončení přidavku se reakční směs míchá 30 minut, načež se jí nechá probublávat nadbytek oxidu uhličitého. Pak se roztok zahřeje na teplotu 2 °C a přidá se 50 ml 1 N hydroxidu sodného. K tomuto vodnému tetrahydrofuranovému roztoku se přidá 300 ml diethyletheru a fáze se od sebe oddělí v dělicí nálevce. Organická vrstva se extrahuje 50 ml 1 N hydroxidu sodného. Oba zásadité vodné roztoky se spojí, promyjí 50 ml diethyletheru a okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Okyselená vodná směs se extrahuje 2 × 100 ml diethyletheru. Etherový roztok se promyje solankou, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 2,56 g (12,4 mmol) vyráběné thiofenkarboxylové kyseliny v podobě bezbarvé tuhé látky. Překrystalováním z vody se získá 1,79 g (8,6 mmol) hnědé tuhé látky o teplotě tání 228-231 °C (v literatuře se uvádí 231-232 °C). Celkový výtěžek činí 43 %.

50

Příklad 31

5-chlor-3-(3-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

- 5 K 0,85 g (5,2 mmol) kyseliny 3-chlor-2-thiofenkarboxylové (připravené podle C. Corrala a kol., Heterocycles 23, str. 1431 (1985)), rozpuštěné v 50 ml toluenu, se přidá 3,5 ml (48,0 mmol) thionylchloridu a směs se míchá při teplotě místnosti. Po skončení přidavku se roztok zahřívá 3 hodiny pod zpětným chladičem, čímž vznikne 3-chlor-2-thiofenkarbonylchlorid. Odpařením reakční směsi se získá chlorid kyseliny v podobě bílé tuhé látky. Tento chlorid kyseliny se pak
- 10 rozpustí ve 4 ml N,N-dimethylformamidu a vzniklý roztok se za míchání přidá k chlazenému (vodní lázeň s ledem) roztoku 1,0 g (4,71 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu v 10 ml N,N-dimethylformamidu. Po 45 minutách se teplota roztoku ponechá vystoupit na teplotu místnosti a po 2 hodinách se reakční směs zpracuje vlitím do směsi ledu s 6 N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vyloučí se žlutá sraženina, která se odfiltruje, promyje vodou a vysuší, čímž se
- 15 získá 1,3 g nečistého produktu v podobě žluté tuhé látky. Překrystalováním ze směsi (2:1) kyseliny octové s heptanem se získá 0,77 g (2,2 mmol) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žlutých jehliček o teplotě tání 222-224 °C. Celkový výtěžek činí 42 %.

- Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_8Cl_2N_2O_3S$: C 47,34, H 2,27, N 7,89 %
 20 nalezeno: C 47,59, H 2,20, N 7,92 %

- EIMS (m/z): 354/356/358 (M^+ , 12 %), 311/313/315 ($M^+ - CHNO$, 31 %), 276/278 ($M^+ - CHCINO$, 14 %), 193/195 ($M^+ - CHNO - C_4H_3ClS$, báze), 145/147 (C_5H_2ClOS , 34 %);
 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,16 (1H, br s, zaměnitelný), 8,11 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,91 (1H, d, J=5,3 Hz), 7,80 (1H, d, J=2 Hz), 7,60 (1H, br s, zaměnitelný), 7,23 (1H, dd, J=8,5 Hz), a 7,19 (1H, d, J=5,3 Hz), ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 167,1, 161,2, 152,5, 134,7, 129,4, 129,3, 127,8, 127,7, 125,7, 125,1, 124,0, 121,2, 116,1 a 104,1; IR (KBr): 3386, 1732, 1616, 1575, 1375, 1274 a 1196 cm^{-1} .

30

Příklad 32

5-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

- 35 1,63 g (10,0 mmol) kyseliny 4-chlor-2-thiofenkarboxylové, připravené podle J. Iriarte a kol., J. Het. Chem. 13, str. 393 (1976), se rozpustí v 10 ml thionylchloridu a vzniklý roztok se zahřívá pod zpětným chladičem 1,5 hodiny. Pak se nadbytek thionylchloridu odpaří, čímž se získá 1,88 g surového 4-chlor-2-thiofenkarbonylchloridu v podobě tmavě hnědého oleje. Tento chlorid kyseliny se rozpustí v 10 ml N,N-dimethylformamidu a pomalu přidá ke 40 ml chlazeného (led-voda) N,N-dimethylformamidového roztoku 1,75 g (8,33 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karbox-
 40 amidu a 3,05 g (25,0 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu. Po 1 hodině je reakce skončena. Směs se pak vlije do 100 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové, čímž se vyloučí sraženina. Surová tuhá látka se odfiltruje, vysuší a překrystaluje, čímž se získá 1,89 g (5,3 mmol) (výtěžek 64 %) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žlutých jehliček o teplotě tání 212-214 °C (2-butanon).

45

- Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_8Cl_2N_2O_3S$: C 47,34, H 2,27, N 7,89 %,
 nalezeno: C 47,08, H 2,22, N 7,81 %.

- EIMS (m/z): 354/356/358 (M^+ , 5 %), 311/313/315 ($M^+ - CONH$, 25 %), 193/195 ($M^+ - CONH$, C_4H_3ClS , báze), a 145/147 (C_5H_2ClOS), 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,38 (1H, d, J=1 Hz), 8,06 (1H, br s), 8,05 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,75 (1H, br s), 6,97 (1H, br d, J=8,5 Hz) a 5,94 (1H, br s, zaměnitelný); IR (KBr): 3380, 3220 br, 1741, 1620, 1540, 1575, 1375, 1270, 1195 a 1180 cm^{-1} .

50

Příklad 33

5-chlor-3-(5-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

- 5 2,44 g (15,0 mmol) komerčního vzorku kyseliny 5-chlor-2-thiofenkarboxylové a 10 ml thionylchloridu se nechají reagovat postupem podle příkladu 32. Získá se 2,64 g surového 5-chlor-2-thiofenkarbonylchloridu v podobě olejovité tuhé látky, která se pak přidá k 2,42 g (11,5 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 3,52 g (28,8 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu jako v příkladu 32. Zpracováním se získá 4,33 g vlhkého surového produktu. Sušením
10 a překrystalováním se získá 2,99 g (8,42 mmol) (výtěžek 73 %) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žlutých krystalů o teplotě tání 220-222 °C (2-butanon).

Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_8Cl_2N_2O_3S$: C 47,34, H 2,27, N 7,89 %,
nalezeno: C 47,32, H 2,21, N 7,80 %.

- 15 ACE/EIMS (m/z): 354/356/358 (M^+ , 22 %), 311/313/315 ($M^+ - CONH$, 60 %), 193/195 ($M^+ - CONH - C_4H_3ClS$, báze), a 145/147 (C_5H_2ClOS); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,31 (1H, d, $J=3,5$ Hz), 8,05 (1H, br s), 8,01 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,09 (1H, br d, $J=3,5$ Hz), 6,89 (1H, br d, $J=8$ Hz) a 4,86 (1H, br s, zaměnitelný); IČ (KBr): 3640, 1745, 1640, 1565, 1380, 1355, 1280 a
20 805 cm^{-1} .

Příklad 34

5-chlor-3-(3-brom-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

- Postupem podle příkladu 31 se 2,07 g (10,0 mmol) kyseliny 3-brom-2-thiofenkarboxylové (připravené podle M. G. Reinecke a kol., Synthesis. 327 (1980)) nechá reagovat s 1,1 ml (15,0 mmol) thionylchloridu, čímž se získá 2,27 g surového chloridu kyseliny v podobě tuhé
30 látky. Pak se 10 ml N,N-dimethylformamidového roztoku 2,27 g (10,0 mmol) 3-brom-2-thiofenkarbonylchloridu nechá podle příkladu 32 reagovat s 1,75 g (8,33 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 3,05 g (25,0 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu ve 40 ml N,N-dimethylformamidu. Zpracováním reakční směsi se získá 3,28 g tmavě oranžové tuhé
35 látky. Je jím překrystalováním vznikne 1,63 g (4,08 mmol) (výtěžek 41 %) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě oranžové krystalické tuhé látky o teplotě tání 216-217 °C (2-butanon).

Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_8BrClN_2O_3S$: C 42,08, H 2,02, N 7,01 %,
nalezeno: C 42,15, H 2,05, N 7,00 %.

- 40 ACE-EIMS (m/z): 398/400/402 (M^+ , 8 %), 355/357/359 ($M^+ - CHNO$, 21 %), 276/278 ($M^+ - CHNO$, Hr, 13 %), 193/195 ($M^+ - CHNO - C_4H_3BrS$, 89 %) a 69 (neznámý, báze); 1H NMR (DMSO- d_6) keto-forma: δ 8,25 (1H, br s, zaměnitelný), 8,10 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,87 (1H, d, $J=5$ Hz), 7,81 (1H, br d, $J=1,5$ Hz), 7,54 (1H, br s, zaměnitelný), 7,21 (2 H, m) a 5,70 (1H, br s, zaměnitelný); enolová forma: δ 10,27 (1H, br s, zaměnitelný), 8,19 (1H, br s, zaměnitelný), 8,13
45 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,91 (1H, d, $J=5$ Hz), 7,81 (1H, br d, $J=1,5$ Hz), 7,60 (1H, br s, zaměnitelný), 7,25 (1H, dd, $J=8,5, 1,5$ Hz) a 7,23 (1H, d, $J=5$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 167, 0, 162, 2, 152, 4, 134, 6, 131, 4, 130, 2, 129, 8, 127, 6, 125, 5, 124, 9, 121, 1, 116, 0, 111, 5 a 103, 8; IČ (KBr): 3375, 3217 br, 1726, 1617, 1583, 1752, 1374, 1267 a 1196 cm^{-1} .

50

Příklad 35

5-chlor-3-(4-brom-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

Postupem podle příkladu 32 se 2,48 g (12,0 mmol) kyseliny 4-brom-2-thiofenkarboxylové (připravené podle S. O. Lawessona. Arkiv, for Kemi., 11, str.317, 1957)) nechá za zahřívání reagovat s 10 ml thionylchloridu, čímž se získá 2,99 g 4-brom-2-thiofenkarbonylchloridu v podobě tmavého oleje. Postupem podle příkladu 32 se tento chlorid kyseliny nechá reagovat s 2,11 g (10,0 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 3,67 g (30,0 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu v N,N-dimethylformamidu, čímž se získá 4,03 g surové oranžové tuhé látky, jejímž překrystalováním se získá 2,67 (6,66 mmol) (výtěžek 66, 8 %) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žluté krystalické látky o teplotě tání 217–219 °C (za rozkladu) (2-butanon).

Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_8BrClN_2O_3S$: C 42,08, H 2,02, N 7,01 %,
nalezeno: C 42,07, H 2,00, N 7,04 %.

EIMS (m/z): 396/400/402 (M^+ , 1 %), 355/357/359 ($M^+ - CHNO$, 8 %), 193/195 ($M^+ - CHNO - C_4H_3BrS$, báze); a 169/191 (C_5H_2BrOS , 35 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,41 (1H, d, J=1,6 Hz), 8,06 (1H, br d, J=1,2 Hz), 8,05 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,86 (1H, br s), 6,98 (1H, dd, J=8, 5, 1,2 Hz) a 6,05 (br s, zaměnitelný); IČ (KBr): 3364, 3228 br, 1741, 1620, 1588, 1573, 1375, 1269, 1193 a 1180 cm^{-1} .

Příklad 36

5-chlor-3-(5-brom-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

Postupem podle příkladu 32 se 2,07 g (10,0 mmol) komerčně vyrobené kyseliny 5-brom-2-thiofenkarboxylové nechá reagovat s 10 ml thionylchloridu, čímž se získá 2,35 g mrového 5-brom-2-thiofenkarbonylchloridu v podobě červeného oleje. Celé množství tohoto surového chloridu se nechá reagovat postupem podle příkladu 32 s 1,76 g (8,33 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 3,05 g (25,0 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu v 50 ml N,N-dimethylformamidu. Okyselením se vyloučí tuhá látka, která po překrystalování poskytla 1,77 g (4,43 mmol) (výtěžek 53 %) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě červenohnědých krystalů o teplotě tání 228–229 °C (tetrahydrofuran).

Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_8BrClN_2O_3S$: C 42,08, H 2,02, N 7,01 %,
nalezeno: C 42,25, H 1,97, N 6,77 %.

ACE-EIMS (m/z): 397/399/401 (M^+ 5 %), 354/356/356 ($M^+ - CHNO$, 17 %) a 193/195 ($M^+ - CONH - C_4H_3BrS$, báze); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,19 (1H, d, J=4 Hz), 8,08 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,06 (1H, br s), 7,29 (1H, br d, J=4 Hz), 7,02 (1H, br d, J=8,5 Hz) a 6,24 (1H, br s, zaměnitelný); IČ (KBr): 3386, 3208 br, 1750, 1569, 1375, 1344, 1203 a 794 cm^{-1} .

Příklad 37

5-chlor-3-(5-jod-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

Postupem podle příkladu 32 se 1,96 g (7,72 mmol) kyseliny 5-jod-2-thiofenkarboxylové, připravené podle příkladu 3, smísí s 10 ml thionylchloridu a směs se zahřívá pod zpětným chladičem. Získá se 2,10 g surového 5-jod-2-thiofenkarbonylchloridu v podobě žluté tuhé látky, která se rozpustí v 10 ml N,N-dimethylformamidu a vzniklý roztok se pomalu přidá ke 40 ml N,N-dimethylformamidového roztoku 1,75 g (8,33 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 3,05 g (25 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu podle příkladu 32. Zpracováním reakční směsi se získá 3,18 g nečistého produktu v podobě oranžové tuhé látky, jejímž překrystalováním

z tetrahydrofuranu se získá 1,47 g (3,29 mmol) (výtěžek 40 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě jemných oranžových krystalů o teplotě tání 230-232 °C.

5 Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_8ClN_2O_3S$: C 37,65, H 1,81, N 6,27 %,
nalezeno: C 37,93, H 1,73, N 6,13 %.

10 EIMS (m/z): 446/448 ($M^+ - CHNO$, 13 %), 237 (C_5H_2JOS , 39 %) a 193/195 ($M^+ - CONH-C_4H_3JS$, báze. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,05 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,00 (1H, br s), 7,92 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,38 (1H, br d, $J=4,0$ Hz), 7,01 (1H, br d, $J=8,5$ Hz) a 5,37 (1H, br s, zaměnitelný), IC (KBr): 3383 br, 3216 br, 1749, 1565 a 1373 cm^{-1}

Příklad 38

15 5-chlor-3-(4,5-dibrom-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

20 Postupem podle příkladu 32 se 2,86 g (10,0 mmol) komerčně vyrobené kyseliny 4,5-dibrom-2-thiofenkarboxylové přidá k 10 ml thionylchloridu, čímž se získá heterogenní směs. Zahřátím se reakční směs zhomogenizuje. Zahuštěním reakčního roztoku se získá 3,15 g surového 4,5-dibrom-2-thiofen-karbonylchloridu jako hnědý olej. Surový chlorid kyseliny, rozpuštěný v 10 ml N,N-dimethylformamidu, se za podmínek popsaných v příkladu 32 přidá k 1,76 g (8,33 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 3,05 g (25,0 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)-pyridinu ve 40 ml N,N,N,N-dimethylformamidu. Zpracováním reakční směsi se získá 2,82 g oranžového tuhého produktu, který po překrystalování z 2-butanonu skýtá 1,61 g (3,37 mmol) (výtěžek 40 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 229-231 °C.

25 Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_7Br_2ClN_2O_3S$: C 35,14, H 1,47, N 5,85 %
nalezeno: C 35,34, H 1,34, N 5,66 %.

30 ACE/EIMS (m/z): 476/478/482 (M^+ , 4 %), 433/435/437/439 ($M^+ - CHNO$, 23 %), 267/269/271 (C_5HBr_2OS , 28 %) a 193 195 ($M^+ - CONH-C_4H_2Br_2S$, báze. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,62 (1H, s), 8,14 (1H, br s), 8,05 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 6,93 (1H, br d, $J=8,5$ Hz) a 6,86 (1H, br s, zaměnitelný); IC (KBr): 3397, 3238 br, 1748, 1614, 1574, 1375, 1193 a 816 cm^{-1} .

35

Příklad 39

40 5-chlor-3-(4methylthio-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

45 V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 32. Reakcí 1,74 g (10,0 mmol) kyseliny 4-methylthio-2-thiofenkarboxylové (připravené jak popsáno v příkladu 28) s 10 ml thionylchloridu se získá 2,02 g 4-methylthio-2-thiofenkarbonylchloridu v podobě žluté tuhé látky. Tento chlorid kyseliny se nechá reagovat s 1,75 g (8,33 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 3,05 g (25 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu, jak je popsáno v příkladu 32. Zpracováním reakční směsi se získá 4,56 g oranžové tuhé látky, jejímž překrystalováním se získá 1,40 g (3,82 mmol) (výtěžek 46 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žlutěoranžové tuhé látky o teplotě tání 216-219 °C (tetrahydrofuran).

50 Analýza: Vypočteno pro $Cl_3H_{11}ClN_2O_3S_2$: C 49,11, H 3,02, N 7,64 %,
nalezeno: C 49,06, H 3,09, N 7,53 %.

EIMS (m/z): 366/368 (M^+ , 6 %), 323/325 ($M^+ - \text{CONH}$, 20 %), 193/195 ($M^+ - \text{CONH}-\text{C}_5\text{H}_6\text{S}_2$, 43 %), 157 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{OS}_2$, 66 %) a 130 ($\text{C}_5\text{H}_6\text{S}_2$, báze), $^1\text{HNMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,09 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,05 (1H, br s), 7,96 (1H, br s), 7,51 (1H, br s), 7,08 (1H, br d, $J=8,5$ Hz), 6,16 (1H, br s, zaměnitelný) a 2,52 (3 H, s); IČ (KBr): 3387, 3220 br, 1741, 1616, 1588, 1376, 1195 a 1185 cm^{-1} .

Příklad 40

10 5-chlor-3-(5-methylthio-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 32, 1,74 g (10,0 mmol) kyseliny 5-methylthio-2-thiofenkarboxylové (připravené podle D. W.Knighta a kol., J. Chem Soc. P. T. I. str. 791 (1983)) se přemění v 1,93 g příslušného chloridu kyseliny reakcí s 10 ml thionylchloridu. Tento chlorid kyseliny se nechá přímo reagovat s 1,75 g (8,33 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 3,05 g (25 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu, jak je popsáno v příkladu 32. Zpracováním vodného roztoku se získá 3,02 g oranžové tuhé látky, jejímž překrystalováním z tetrahydrofuranu se získá 1,31 g (3,57 mmol) (výtěžek 43 %) čistého 5-chlor-3-(5-methylthio-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu v podobě oranžové tuhé látky. Při stanovení teploty tání tato látka nejprve taje při 180 °C. avšak po ztuhnutí při opětovém stanovení taje při 247-250 °C (za rozkladu).

Analýza: Vypočteno pro $\text{Cl}_5\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C 49,11, H 3,02, N 7,64 %, nalezeno: C 48,92, H 2,98, N 7,52 %.

EIMS (m/z): 366/368 (M^+ , 16 %), 323/325 ($M^+ - \text{CONH}$, 23 %), 193/195 ($M^+ - \text{CONH}-\text{C}_5\text{H}_6\text{S}_2$, 30 %), 157 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{OS}_2$, 83 %) a 130 ($\text{C}_5\text{H}_6\text{S}_2$, báze); $^1\text{HNMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,11 (1H, d, $J=3,9$ Hz), 8,09 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,96 (1H, br s), 7,12 (1H, br d, $J=3,9$ Hz), 7,08 (1H, br m), 5,43 (1H, br s) a 2,63 (3H, s), IČ (KBr): 3362, 3191 br, 1729, 1600, 1565, 1374, 1348 a 1190 cm^{-1} .

Příklad 41

35 5-chlor-3-(3-methoxy-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

Postupem podle příkladu 32 se 2,00 g (12,69 mmol) kyseliny 3-methoxy-2-thiofenkarboxylové (připravené podle S. Gronowitze. Arkiv, for Kemi. 12, str. 239 (1958)) nechají reagovat s 10 ml thionylchloridu. Odpařením nadbytku thionylchloridu se získá 2,17 g 3-methoxy-2-thiofenkarbonylchloridu v podobě krystalické tuhé látky o teplotě tání 86-88 °C. Tento chlorid kyseliny se postupem podle příkladu 32 nechá reagovat s 2,16 g (10,24 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 3,30 g (27 mmol) 4-(N, Ndimethylamino)pyridinu. Reakce se ukončí přidáním vodné kyseliny a po následném zfiltrování se získá žlutá tuhá látka, která po přečištění překrystalováním skýtá 1,04 g (2,96 mmol) (výtěžek 29) 5-chlor-3-(3-methoxy-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 272-274 °C (kyselina octová).

Analýza: Vypočteno pro $\text{Cl}_5\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: C 51,36, H 3,16, N 7,99 %, nalezeno: C 50,97, H 3,20, N 7,81 %.

EIMS (m/z): 350/352 (M^+ , 13 %), 307/309 ($M^+ - \text{CONH}$, 21 %), 193/195 ($M^+ - \text{CONH}-\text{C}_5\text{H}_6\text{OS}$, 92 %), 141 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{S}$, 78 %) a 114 ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2\text{S}$, báze); $^1\text{HNMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,26 (1H, br s), 8,13 (1H, d, JB Hz). 7,92 (1H, d, $J=5$ Hz), 7,69 (1H, br s), 7,56 (1H, br s, zaměnitelný), 7,23 (1H, dd, $J=8,15$ Hz), 7,19 (1H, d, $J=5$ Hz) a 3,88 (3 H, s), IČ (KBr): 3375, 3230 br, 1745, 1574, 1383 a 1074 cm^{-1} .

Příklad 42

5-chlor-3-(4-methoxy-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

- 5 V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 32, 1,30 g (8,22 mmol) kyseliny 4-methoxy-2-thiofenkarboxylové (připravené podle S. Gronowitze. Arkiv, for Kemi. 12, str. 239 (1958)) se přemění reakcí s 10 ml thionylchloridu v 1,19 g čistého chloridu kyseliny o teplotě tání 58-60 °C za tlaku 4 Pa. Vzniklý chlorid kyseliny se nechá reagovat s 1,18 g (5,61 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 1,73 g (14,15 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu, čímž se získá po okyselení reakční směsi 1,88 g surového produktu.
- 10 Překrystalováním se získá 1,39 g (3,96 mmol) (výtěžek 71 %) čistého 5-chlor-3-(4-methoxy-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 221-223 °C (kyselina octová).

- 15 Analýza: Vypočteno pro $\text{Cl}_3\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: C 51,36, H 3,16, N 7,99 %,
nalezeno: C 51,16, H 3,11, N 7,84 %.

- 20 EIMS (m/z): 350/352 (M^+ , 27 %), 307/309 ($\text{M}^+ - \text{CONH}$, 71 %), 193/195 ($\text{M}^+ - \text{CONH} - \text{C}_5\text{H}_6\text{OS}$, báze), 141 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{S}$, 52 %) a 114 ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2\text{S}$, 50 %); $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,08 (1H, d, J=8 Hz), 7,92 (1H, br s), 7,76 (1H, br s), 7, 10 (1H, br d, J=8 Hz), 6,93 (1H, br s), 5,36 (1H, br s, zaměnitelný) a 3,80 (3H, s). IČ (KBr): 3388, 3216 br, 1746, 1613, 1588, 1378 a 1189 cm^{-1} .

Příklad 43

25

5-chlor-3-(5-methoxy-3-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

- 30 V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 32. Reakcí 10 ml thionylchloridu s 1,75 g (11,06 mmol) kyseliny 5-methoxy-2-thiofenkarboxylové (připravené podle J. Siceho. J. Am. Chem. Soc. 75, str. 3697 (1953)) se získá 1,83 g příslušného chloridu kyseliny v podobě hnědého oleje. Reakcí 5-methoxy-2-thiofenkarboxylchloridu s 1,82 g (8,63 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 2,66 g (21,76 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu se získá 3,11 g surového produktu v podobě žluté tuhé látky.
- 35 Překrystalováním z kyseliny octové vznikne 0,87 g čistého 5-chlor-3-(5-methoxy-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 180-182 °C.

- Analýza: Vypočteno pro $\text{Cl}_3\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: C 51,36, H 3,16, N 7,99 %,
nalezeno: C 51,15, H 3,07, N 7,77 %.

- 40 EIMS (m/z): 350/352 (M^+ , 22 %), 307/309 ($\text{M}^+ - \text{CONH}$, 81 %), 193/ 195 ($\text{M}^+ - \text{CONH} - \text{C}_5\text{H}_6\text{OS}$, 75 %), 141 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{S}$, 98 %) a 114 ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2\text{S}$, báze), $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,11 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,04 (1H, br s), 7,90 (1H, br s), 7,12 (1H, br s), 6,52 (1H, br s), 4,92 (1H, br s) a 4,0 (3H, s); IČ (KBr): 3393, 3200 br, 1755, 1605, 1585, 1544, 1489, 1423, 1301 a 1052 cm^{-1} .

45

Příklad 44

5-chlor-3-(5-ethoxy-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

- 50 V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 32. Reakcí 1,39 g (8,07 mmol) kyseliny 5-ethoxy-2-thiofenkarboxylové (připravené podle J. Siceho. J. Am. Chem. Soc. 75, str. 3697 (1953)) s 10 ml thionylchloridu se získá 1,05 g (5,51 mmol) (výtěžek 68 %) čistého chloridu kyseliny po předestilování (teplota tání 72-75 °C/13 Pa) v podobě nízkotající tuhé látky.

Acylací 0,94 g (4,46 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu působením 1,02 g (5,35 mmol) 5-ethoxy-2-thiofenkarbonylchloridu v přítomnosti 1,37 g (11,23 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu se získá 1,50 g surové žluté tuhé látky, jejímž překrystalováním z kyseliny octové se připraví 0,20 g (0,55 mmol) (výtěžek 12 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 183-185 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C_{16}H_{13}ClN_2O_4S$: C 52,67, H 3,59, N 7,68 %,
nalezeno: C 52,70, H 3,49, N 7,60 %.

EIMS (m/z): 364/366 (M^+ , báze), 321/323 ($M^+ - CONH$, 80 %), 193/ 195 ($MM^+ - CONH - C_6H_8OS$, 74 %), 155 ($C_7H_7O_2S$, 72 %) a 128 (C_6H_8OS , 78 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,10 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,04 (1H, br s), 7,90 (1H, br s), 7,10 (1H, br s), 6,50 (1H, br s), 4,63 (1H, br s, zaměnitelný), 4,26 (2 H, br q, $J=7$ Hz) a 1,40 (3H, t, $J=7$ Hz); IČ (KBr): 3394, 3209 br, 1752, 1609, 1585, 1481, 1375, 1352 a 1296 cm^{-1} .

Příklad 45

5-chlor-3-(4-acetoxy-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 32. Reakcí 15 ml thionylchloridu s 3,58 g (19,23 mmol) kyseliny 4-acetoxy-2-thiofenkarboxylové (připravená podle F. Bohlmana a kol., Chem. Ber. 106, str. 496 (1973)) se získá žlutá olejovitá kapalina. 3,32 g (16,22 mmol) vzniklého 4-acetoxy-2-thiofenkarbonylchloridu se nechá reagovat se 2,85 g (13,52 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 4,16 g (34,07 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu, čímž se získá 5,40 g surového žlutého produktu. Překrystalováním z kyseliny octové vznikne 4,18 g (11,02 mmol) (výtěžek 82 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 222-224 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C_{16}H_{11}ClN_2O_5S$: C 50,73, H 2,93, N 7,40 %,
nalezeno: C 50,53, H 2,89, N 7,22 %.

EIMS (m/z): 378/380 (M^+ , 3 %), 335/337 ($M^+ - CONH$, 12 %), 293/295 ($M^+ - CONH - COCH_3$, 9 %), 193/195 ($M^+ - CONH - C_6H_5O_2S$, báze), 169 ($C_7H_5O_3S$, 24 %) a 127 ($C_5H_3O_2S$, 71 %), 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,15 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,01 (1H, br s), 7,52 (1H, br s), 7,03 (1H, br d, $J=8,5$ Hz), 5,03 (1H, br s, zaměnitelný) a 2,29 (3H, s), IČ (KBr): 3389, 3217 br, 1773, 1742, 1618, 1589, 1369 a 1210 cm^{-1} .

Příklad 46

5-chlor-3-(5-acetyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 32. V prvním stupni se na 2,0 g (11,75 mmol) kyseliny 5-acetyl-2-thiofenkarboxylové (připravené podle S. F. Thamese a kol., J. Het, Chem. 3, str. 104 (1966)) působí 15 ml thionylchloridu. Odpařením nadbytku thionylchloridu vznikne gumovitý zbytek, který se rozetře s chloridem uhlíčitým, čímž se získá 0,92 g (4,88 mmol) (výtěžek 42 %) 5-acetyl-2-thiofenkarbonylchloridu v podobě světle oranžové tuhé látky o teplotě tání 78-80 °C. Pak se nechá 0,90 g (4,77 mmol) vzniklého chloridu kyseliny reagovat s 0,83 g (3,95 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 1,22 g (9,97 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu, čímž se získá 1,42 g (3,91 mmol) (výtěžek 99 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny okyselením reakčního roztoku a vysušením vyloučeného produktu v podobě oranžově žluté tuhé látky o teplotě tání 218-221 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C_{16}H_{11}ClN_2O_4S$: C 52,97, H 3,06, N 7,72 %,
nalezeno: C 52,76, H 3,01, N 7,59 %.

5 EIMS (m/z): 362/364 (M^+ , 1 %), 319/321 ($M^+ - CONH$, 7 %), 193/195 ($M^+ - CONH - C_6H_5OS$, 58 %) a 153 ($C_7H_5O_2S$, báze), 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,08 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=4$ Hz), 8,01 (1H, br d, $J=1,5$ Hz), 7,92 (1H, d, $J=4$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J=8,5$, 1,5 Hz), 5,22 (1H, br s, zaměnitelný) a 2,60 (3H, s); IČ (KBr): 3379, 3170 br, 1734, 1672, 1607, 1599, 1573, 1354, 1263 a 1194 cm^{-1} .

10

Příklad 47

5-chlor-3-(4-methylsulfonyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

15 V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 32. Reakcí 10 ml thionylchloridu s 1,39 g (6,7 mmol) 4-methylsulfonyl-2-thiofenkarboxylové kyseliny (připravené podle F. Arndta a kol., Chem. Ber. 94, str. 1757 (1961)) vznikne 1,54 g surového chloridu kyseliny jako tuhá látka. Veškeré množství vzniklého 4-methylsulfonyl-2-thiofenkarboxylchloridu se nechá reagovat s 1,28 g (6,1 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 2,24 g (18,3 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu. Okyselením se vyloučí 2,28 g surového produktu v podobě oranžové tuhé látky. Překrystalováním z 2-butanonu se získají dvě várky mírně nečistého žlutého krystalického produktu o celkové hmotnosti 2,18 g. Dalším překrystalováním se získá 1,19 g (2,98 mmol) (výtěžek 49 %) čistého 5-chlor-3-(4-methylsulfonyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu v podobě žlutých krystalů o teplotě tání
25 228-230 °C (kyselina octová).

Analýza: Vypočteno pro $C_{15}H_{11}ClN_2O_5S_2$: C 45,17, H 2,78, N 7,02 %,
nalezeno: C 45,05, H 2,68, N 6,83 %.

30 EIMS (m/z): 398/400 (M^+ , 3 %), 355/357 ($M^+ - CHNO$, 24 %), 193/195 ($M^+ - CHNO - C_5H_6O_2S_2$, báze) a 189 ($C_6H_5O_3S_2$, 39 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,83 (1H, d, $J=1$ Hz), 8,43 (1H, br s), 8,12 (1H, br d, $J=1,5$ Hz), 8,03 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 6,91 (1H, dd, $J=8,5$ Hz), 5,05 (1H, zaměnitelný) a 3,24 (3H, s); IČ (KBr): 3380, 3206 br, 3084, 1732, 1574, 1311 a 1138 cm^{-1} .

35

Příklad 48

5-chlor-3-(5-methylsulfonyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

40 V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 32, 2,06 g (10,0 mmol) kyseliny 5-methylsulfonyl-2-thiofenkarboxylové (připravené podle J. Cymerman-Craiga a kol., J. Chem. Soc., str. 237 (1954)) se nechá reagovat s 10 ml thionylchloridu, čímž se získá 2,14 g surového chloridu kyseliny v podobě tuhé látky. Reakcí 1,75 g (8,33 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu s 5-methylsulfonyl-2-thiofenkarboxylchloridem v přítomnosti 3,05 g
45 (25,0 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu vznikne 3,17 g surového produktu po okyselení reakční směsí. Jediným překrystalováním z kyseliny octové se získá 2,31 g (5,80 mmol) (výtěžek 70 %) čistého 5-chlor-3-(5-methylsulfonyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu v podobě tmavě oranžové tuhé látky o teplotě tání 212-214 °C.

50 Analýza: Vypočteno pro $C_{15}H_{11}ClN_2O_5S_2$: C 45,17, H 2,78, N 7,02 %,
nalezeno: C 45,15, H 2,78, N 6,75 %.

EIMS (m/z): 398/400 (M, 2 %), 355/357 (M⁺-CHNO 21 %), 193/195 (M⁻-CHNO-C₅H₆O₂S₂, báze) a 89 (C₆H₅O₃S₂, 23 %); ¹HNMR (DMSO-d₆): δ 8,34 (1H, d, J=4 Hz), 8,06 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,99 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,69 (1H, br d, J=4,0 Hz), 6,89 (1H, dd, J=8, 5, 1,5 Hz), 5,76 (1H, br s, zaměnitelný) a 3,32 (3H, s); IČ (KBr): 3363, 3162 br. 1732, 1580, 1318 a 1248 cm⁻¹.

5

Příklad 49

5-chlor-3-[5-(N,N-dimethylsulfonamido)-2-thenoyl]-2-oxindol-1-karboxamid

10

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 32. Reakcí 10 ml thionylchloridu s 2,35 g (10,0 mmol) 5-(N,N-dimethylsulfonamido)-2-thiofenkarboxylové kyseliny (připravené jak popsáno v příkladu 29) se připraví 2,58 g nečistého chloridu kyseliny v podobě tuhé látky. 2,54 g 5-(N,N-dimethylsulfonamido)-2-thiofenkarbonylchloridu se nechá reagovat s 1,75 g (8,33 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu za použití nadbytku (3,05 g, 25,0 mmol) 4-(N,N-dimethylamido)pyridinu, čímž se získá 3,55 g surového produktu v podobě oranžové tuhé látky. Překrystalováním surového produktu se získá 2,40 g (5,61 mmol) (výtěžek 67 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání 227-230 °C (2-butanon) v podobě žlutavě oranžové tuhé látky.

20

Analýza: Vypočteno pro C₁₆H₁₄ClN₃O₅S₂: C 44,91, H 3,30, N 9,82 %, nalezeno: C 45,02, H 3,26, N 9,62 %.

25

EIMS (m/z): 427/429 (M⁻, 2 %), 384/386 (M⁻-CHNO, 18 %), 218 (C₇H₈NO₃S, 26 %) a 193/195 (M⁻-CHNO-C₆H₉NO₂S₂, báze); ¹HNMR (DMSO-d₆): δ 8,50 (1H, d, J 3,9 Hz), 8,13 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,06 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,60 (1H, d, J=3,9 Hz), 6,96 (1H, dd, J=8, 5, 1,5 Hz), 5,65 (1H, br s, zaměnitelný) a 2,71 (6 H, s); IČ (KBr): 3454 br, 3336, 1729, 1595, 1566, 1335, 1209 a 1155 cm⁻¹.

30

Příklad 50

5-chlor-3-(4-methoxymethyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

35

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 32. Na 1,40 g (8,13 mmol) kyseliny 4-methoxymethyl-2thiofenkarboxylové (připravené podle N. Němce a kol., Coll. Czech. Chem. Comm. 39, str. 3527 (1974)) se působí 10 ml thionylchloridu, čímž se získá surový chlorid kyseliny. Frakcionovanou destilací se oddělí 0,89 g čistého 4-methoxymethyl-2-thiofenkarbonylchloridu o teplotě varu 65-67 °C (za tlaku 6,66 Pa). Reakcí 0,88 g (4,61 mmol) chloridu kyseliny s 0,81 g (3,84 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 1,18 g (9,67 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu se okyselením reakčního roztoku získá 1,27 g oranžové tuhé látky. Jejím překrystalováním a následným chromatografickým přečištěním na silikagelu se získá 0,32 g (0,88 mmol) (výtěžek 23 %) čistého 5-chlor-3-(4-methoxymethyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu v podobě zelenožluté tuhé látky o teplotě tání 193-195 °C.

45

Analýza: Vypočteno pro C₁₆H₁₃ClN₂O₄S: C 52,67, H 3,59, N 7,68 %, nalezeno: C 51,56, H 3,38, N 7,51 %.

50

EIMS (m/z): 364/366 (M⁺, 21 %), 332/334 (M⁺-CH₃OH, 12 %), 321/323 (M⁻-CHNO, 20 %), 289/291 (M⁻-CHNO, -CH₃OH, 56 %), 193-195 (M⁺-CHNO-C₆H₈OS, báze) a 155 (C₇H₇O₂S, 44 %); ¹HNMR (DMSO-d₆): δ 8,09 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,98 (1H, br s), 7,90 (1H, br s), 7,71 (1H, br s), 7,10 (1H, br ds, J=8,5 Hz), 4,86 (1H, br s, zaměnitelný), 4,42 (2 H, s) a 3,30 (3H, s); I⁺ (KBr): 3391, 3222 Cr, 1744, 1615, 1587, 1574, 1380 a 1195 cm⁻¹.

Příklad 51

5-chlor-3-(5-methoxymethyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

- 5 V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 32, 2,06 g (11,96 mmol) kyseliny 5-methoxymethyl-2-thiofenkarboxylové (připravené podle M. Jandy a kol., Czech. Chem. Comm. 27, str. 1191 (1962)) se zahřívá se 20 ml thionylchloridu. Po skončení reakce se nadbytek thionylchloridu odpaří a zbytek se předestiluje, čímž se získá 1,83 g (9,60 mmol) (výtěžek 80 %) čistého 5-methoxymethyl-2-thiofenkarbonylchloridu v podobě bezbarvé
10 olejovité kapaliny o teplotě varu 62-67 °C (za tlaku 6,66 Pa). Reakcí takto vzniklého chloridu kyseliny s 1,68 g (8,00 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 2,46 g (20,16 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu se po okyselení reakční směsi získá 2,61 g oranžové tuhé látky. Překrystalováním tohoto produktu vznikne 0,98 g (2,69 mmol) (výtěžek 34 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě hnědé tuhé látky o teplotě tání 203-205 °C
15 (2-butamon).

Analýza: Vypočteno pro $C_{16}H_{13}ClN_2O_4S$: C 52,67, H 3,59, N 7,68 %,
nalezeno: C 52,88, H 3,64, N 7,55 %.

- 20 EIMS (m/z): 364/366 (M^+ , 19 %), 321/323 ($M^+ - CHNO$, 27 %), 289/291 ($M^+ - CHNO - CH_3O$, 20 %), 193/195 ($M^+ - CHNO - C_6H_8OS$, báze) a 155 ($C_7H_7O_2S$, 76 %): 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,08 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,87 1 nebo 2 H, br s), 7,10 (1 nebo 2 H, br s), 4,89 (1, br s, zaměnitelný), 4,63 (2 H, s) a 3,32 (3H, s): IČ (KBr): 3382, 3205 br, 1752, 1605, 1584 a 1287 cm^{-1} .

Příklad 52

5-chlor-3-(5-N,N-dimethylkarbamido-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

- 30 Postupem podle příkladu 32 se 1,25 g (6,27 mmol) kyseliny 5-[(N,N-dimethylamino)karbonyl]-2-thiofenkarboxylové (připravené jak popsáno v příkladu 5) přemění v 1,32 g (6,08 mmol) (výtěžek 97 %) příslušného chloridu kyseliny o teplotě tání 109-111 °C reakcí s nadbytkem thionylchloridu. Reakcí vzniklého 5-[(N,N-dimethylamino)karbonyl]-2-thiofenkarbonyl-
35 chloridu s 1,06 g (5,05 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 1,56 g (12,73 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu se po okyselení reakční směsi získá oranžová tuhá látka. Jejím překrystalováním z kyseliny octové se získá 0,80 g (2,05 mmol) (výtěžek 40 %) čisté v záhlaví uvedené, sloučeniny v podobě oranžové tuhé látky o teplotě tání 219-220 °C.

- 40 Analýza: Vypočteno pro $C_{17}H_{14}ClN_3O_4S$: C 52,11, H 3,60, N 10,72 %,
 nalezeno: C 51,85, H 3,49, N 10,42 %.

- 45 EIMS (m/z): 391/393 (M^+ , 6 %), 348/350 (M^+ - CONH, 10 %), 193/195 (M^+ - CONH - C₇H₈NOS, báza) a 182 (CBH₈NO₂S, 56 %); ¹HNMR (DMSO-d₆): δ 8,08 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,00 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,96 (1H, br s), 7,48 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,08 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,20 (1H, br s, zaměnitelný) a 3,13 (6 H, br s); IČ (KBr): 3372, 3224, 1726, 1603, 1392 a 1193 cm⁻¹.

Příklad 53

50 5-chlor-3-(3-fluor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

Nadbytek thionylchloridu (3,0 ml, 41,1 mmol) se nechá s 0,89 g (6,10 mmol) kyseliny 3-fluor-2-thiofenkarboxylové (připravené podle C. Corrala a kol., *Heterocycles* 23, str.143 l (1985)) reagovat v 10 ml toluenu postupem podle příkladu 31. Vznikne příslušný chlorid kyseliny v podobě žluté olejovité kapaliny. Tato se rozpustí ve 3 ml N,N-dimethylformamidu a nechá se

5 reagovat s 1,28 g (6,10 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 1,64 g (13,42 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu v 5 ml N,N-dimethylformamidu. Zpracováním reakční směsi se získá 1,7 g žluté tuhé látky, jejímž překrystalováním vznikne 0,65 g (výtěžek 31 %) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žlutých jehliček o teplotě tání 235-240 °C (kyselina octová).

10

Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_8ClFN_2O_3S$: C 49,64, H 2,38, N 8,27 %,
nalezeno: C 49,64, H 2,32, N 8,43 %.

15

ACE/EIMS (m/z): 338/340 (M^+ , 10 %), 295/297 ($M^+ - CHNO$, 45 %), 193/ 195 ($M^+ - CHNO - C_4H_3FS$, báze) a 129 (C_5H_2FOS , 70 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,15 (1H, br s, zaměnitelný), 8,28 (1H, br s, zaměnitelný), 8,10 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J=5, 2, 4,3$ Hz), 7,81 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,60 (1H, br s, zaměnitelný), 7,21 (1H, dd, $J=8, 5, 1,5$ Hz) a 7,11 (1H, d, $J=5,2$ Hz). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 167,1, 160,2, 158,1 a 154,6, 152,6, 134,2, 129,2, 127,6, 125,4, 125,2, 120,8, 117,4, 115,9, 114,9 a 114,7, a 103,0; IČ (KBr): 3400, 3240 br, 1750, 1625, 1585, 1390, 1290, 1205 a 820 cm^{-1} .

20

Příklad 54

25

5-chlor-3-(3-methylthio-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

30

2,61 g (15,0 mmol)kyseliny 3-methylthio-2-thiofenkarboxylové (připravené podle A. J. Carpentera a kol., *Tetrahedron Letters* 26, str.1777 (1985)) se nechá reagovat s 10 ml thionylchloridu, čímž se získá 2,83 g surového 3-methylthio-2-thiofenkarbonylchloridu v podobě světle žluté tuhé látky. Vzniklý chlorid kyseliny se pak nechá reagovat s 2,57 g (12,2 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 4,47 g (36,6 mmol) 4-(N,N-dimethylamino) pyridinu, jak popsáno v příkladu 32. čímž se získá 3,73 g surového produktu v podobě oranžové tuhé látky, která po částečném přečištění překrystalováním z 2-butanonu skýtá 1,44 g zelenavě žluté tuhé látky. Dalším překrystalováním z ethylacetátu se získá 0,92 g (2,51 mmol) (výtěžek 21 %)čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žluté tuhé látky, která nejprve taje při teplotě 178 °C, načež po ztuhnutí má teplotu tání nad 275 °C (za rozkladu).

35

Analýza: Vypočteno pro $C_{15}H_{11}ClN_2O_3S_2$: C 49,11, H 3,02, N 7,64 %,
nalezeno: C 49,22, H 2,98, N 7,57 %.

40

EIMS (m/z): 366/368 (M^+ , 8 %), 193/195 ($M^+ - CONH - C_3H_6S_2$, 48 %), 157 ($C_6H_5OS_2$, 92 %) a 130 ($C_3H_6S_2$, báze); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,26 (1H, br s, zaměnitelný), 8,11 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,87 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 7,71 (1H, br s), 7,58 (1H, br s, zaměnitelný), 7,26 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 7,21 (1H, br d, $J=8,5$ Hz) a 2,43 (3H, s); IČ (KBr): 3388, 3198 br, 1727, 1670, 1611, 1571, 1367, 1265, 1191 a 805 cm^{-1} .

45

Příklad 55

50

5-chlor-3-(4-acetyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

0,78 g (4,59 mmol) kyseliny 4-acetyl-2-thiofenkarboxylové (připravené podle H. Satonaky. *Bull. Chem. Soc. Japan* 56, str. 2463 (1983)) se za míchání v atmosféře argonu nechá při teplotě

místnosti reagovat s 0,95 g (5,85 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu v 10 ml N,N-dimethylformamidu. Po dvou hodinách se reakční směs, přenesení do kapací nálevky a pomalu se přidá k suspenzi 0,88 g (4,18 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 1,38 g (11,28 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu ve 30 ml N,N-dimethylformamidu za míchání při teplotě 5 °C (ledová lázeň) v atmosféře inertního plynu. Směs se míchá 15 minut po skončení přidávku při teplotě 5 °C, načež se v míchání pokračuje 24 hodiny při teplotě místnosti. Vlitím reakční směsi do 110 ml 0,3 N kyseliny chlorovodíkové se vyloučí zelenavě žlutá tuhá látka. Odfiltrováním a následným promytím nejprve 3 N kyselinou chlorovodíkovou a pak vodou se získá surový produkt, který se dvakrát překrystaluje z kyseliny octové, čímž se získá 0,34 g (0,94 mmol) (výtěžek 22 %) čistého 5-chlor-3-(4acetyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu v podobě zelenavě žluté solvátované komplexní sloučeniny s 0,2 ekvivalent kyseliny octové; teplota tání komplexní sloučeniny: 230-233 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C_{16}H_{11}ClN_2O_4S \times 0,2 C H O$:
 15 nalezeno: C 52,55, H 3,17, N 7,47 %, C 52,24, H 2,88, N 7,61 %.

EIMS (m/z): 362/364 (M^+ , 9 %), 319/321 ($M^+ - CONH$, 43 %), 193/195 ($M^+ - CONH - C_6H_5OS$, báze) a 153 ($C_7H_5O_2S$, 79 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,64 (1H, br s), 8,47 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,00 (1H, br, s), 7,07 (1H, br d, $J=8,5$ Hz), 5,94 (1H, br s, zaměnitelný) a 2,52 (3H, s); IČ (KBr): 3387, 3230 br, 1743, 1692, 1623, 1592, 1577, 1384, 1272 a 1192 cm^{-1} .

Příklad 56

25 5-chlor-3-(4-methylsulfinyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55. Acylací 1,64 g (8,6 mmol) kyseliny 4-methylsulfinyl-2-thiofenkarboxylové (připravené jak popsáno v příkladu 1) za použití 1,65 g (10,0 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu se získá příslušný reaktivní acylimidazolový meziprodukt, který se použije přímo pro reakci s 1,65 g (7,8 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 2,87 g (23,5 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu, čímž se získá surový žlutý produkt. Jeho rozetřením s 2-butanonem se získá 1,67 g (4,36 mmol) (výtěžek 56 %) čistého 5-chlor-3-(4-methylsulfinyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 204-206 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C_{15}H_{11}ClN_2O_4S_2$: C 47,06, H 2,90, N 7,32 %, nalezeno: C 47,11, H 2,91, N 7,27 %.

40 EIMS (m/z): 382/384 (M^+ , 7 %), 339/341 ($M^+ - CHNO$, 16 %), 193/195 ($M^+ - CHNO - C_5H_6OS_2$, báze) a 173 ($C_6H_5O_2S_2$, 31 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,36 (1H br s), 8,2 (1H, br s), 8,11 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,99 (1H, br s), 7,13 (1H, br d, $J=8,5$ Hz) a 2,88 (3H, s); IČ (KBr): 3385, 3220 br, 1721, 1612, 1573, 137 a 1193 cm^{-1} .

Příklad 57

5-chlor-3-(5-sulfonamido-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

50 1,48 g (7,2 mmol) kyseliny 5-sulfonamido-2-thiofenkarboxylové (připravené jak popsáno v příkladu 30) se přemění v acylovaný imidazol reakcí s 1,39 g (8,6 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu. Na vzniklý acylimidazol se působí přímo 1,26 g (6,0 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 2,2 g (18,0 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu, čímž se získá

2,34 g surové oranžové tuhé látky. Překrystalováním z kyseliny octové vznikne 1,22 g (3,05 mmol) (výtěžek 51 %) čistého 5-chlor-3-(5-sulfonamido-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu v podobě žlutozelené tuhé látky o teplotě tání 227-229 °C.

- 5** Analýza: Vypočteno pro: C₁₄H₁₀ClN₃O₅S₂: C 42,06, H 2,52, N 10,51 %,
 nalezeno: C 41,78, H 2,48, N 10,15 %.

10 EIMS (m/z): 399/401 (M^+ , 2 %), 356/358 ($M^+ - CHNO$, 23 %), 193/195 ($M^+ - CHNO - C_4H_5NO_2S_2$, báze) a 190 ($C_5H_4NO_3S_2$, 53 %); 1H NMR (DMSO- d_6): 8,23 (1H, d, $J=4$ Hz), 8,05 (1H, br d, $J=1,5$ Hz), 8,02 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,71 (br s, zaměnitelný), 7,49 (1H, d, $J=4$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J=8, 5, 1,5$ Hz) a 5,56 (br s, zaměnitelný), IČ (KBr): 3393, 3250, 3109 br, 1722, 1600, 1569, 1345, 1203 a 1150 cm^{-1} .

15 Příklad 58

5-chlor-3-(5-(N-methylsulfonamido)-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

20 V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55. Acylací 2,21 g (10,0 mmol) kyseliny 5-(N-methylsulfonamido)-2-thiofenkarboxylové (připravené jak popsáno v příkladu 2) za použití 1,95 g (12,0 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu ve 20 ml N,N-dimethylformamidu se získá příslušný acylimidazolový meziprodukt, Reakční směs se přenese do kapací nálevky a pomalu přidá k 1,75 g (8,33 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu ve 40 ml N,N-dimethylformamidu s 3,05 g (25,0 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu. Okyselením reakční
25 směsi se vyloučí 2,96 g žlutěoranžové tuhé látky, jejímž překrystalováním z kyseliny octové se získá 1,90 g (4,59 mmol) (výtěžek 55 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 225-227 °C.

- Analýza: Vypočteno pro $C_{15}H_{12}ClN_3O_5S_2$: C 43,53, H 2,92, N 10,15 %,
nalezeno: C 43,49, H 2,86, N 10,15 %.

EIMS (m/z): 413/415 (M^+ , 2 %), 370/372 (M^-CHNO , 20 %), 205 ($C_6H_7NO_3S_2$, 68 %) a 193/195 ($M^-CHNO-C_5H_7NO_2S_2$, báze); 1H NMR (DMSO- d_6): 8,32 (1H, d, J=4 Hz), 8,08 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,05 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,71 (br s, zaměnitelný), 7,53 (1H, d, J=4 Hz), 6,97 (1H, dd, J=8, 5, 1,5 Hz), 5,77 (1H, br s, zaměnitelný) a 2,54 (3H, s); IČ (KBr): 3433 br, 3323 br, 1731, 1607, 1566 a 1151 cm^{-1} .

Příklad 59

5-chlor-3-(5-karboxy-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55. 1,00 g (5,81 mmol) technické kyseliny 2,5-thiofendikarboxylové se nechá reagovat s 1,88 g (11,62 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu v 15 ml N,N-dimethylformamidu, čímž se získá aktivovaný acylimidazol, který se pomalu přidá k 1,11 g (5,28 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 1,92 g (15,68 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu v N,N-dimethylformamidu, čímž se po okyselení reakční směsi získá žlutozelená tuhá látka. Konečného přečištění se dosáhne z horké suspenze v záhlaví uvedené sloučeniny v kyselině octové, čímž se získá 1,51 g (4,14 mmol) (výtěžek 78 %) 5-chlor-3-(5-karboxy-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 274-278 °C.

- Analýza: Vypočteno pro $C_{15}H_9ClN_2O_5S$: C 49,39, H 2,49, N 7,68 %,
nalezeno: C 49,19, H 2,45, N 7,38 %.

EIMS (m/z): 364/366 (M^+ , 17 %), 321/323 (M^+-CHNO , 73 %), 193/195 ($M^+-CHNO-C_5H_4O_2S$, 98 %) a 186 (neznámý, báze); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,10 (1H, d, $J=4$ Hz), 8,09 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,03 (1H, br d, $J=1,5$ Hz), 7,74 (1H, d, $J=4$ Hz) a 7,08 (1H, dd, $J=8, 5, 1,5$ Hz); IC (KBr): 3388, 3276 br, 1718, 1695, 1551 a 1273 cm^{-1} .

5

Příklad 60

5-chlor-3-(4-methoxykarbonyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

10

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55. K roztoku 1,50 g (8,06 mmol) kyseliny 4-methoxykarbonyl-2-thiofenkarboxylové (připravené jak popsáno v příkladu 9) v 15 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 1,57 g (9,67 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu. Po dvou hodinách se reakční směs pomalu přidá k 1,54 g (7,32 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 2,66 g (21,75 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu v N,N-dimethylformamidu. Okyselením reakční směsi vyloučená sraženina se odfiltruje, vysuší a roztře s horkou kyselinou octovou, čímž se získá 1,88 g (4,97 mmol) (výtěžek 68 %) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 244-246 °C.

15

20 Analýza: Vypočteno pro $C_{16}H_{11}ClN_2O_5S$: C 50,73, H 2,93, N 7,40 %,
nalezeno: C 50,52, H 2,86, N 7,12 %.

EIMS (m/z): 378/380 (M^+ , 1 %), 335/337 (M^+-CONH , 7 %), 193/195 ($M^+-CONH-C_6H_5O_2S$, báze), 169 ($C_7H_5O_3S$, 35 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,59 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 8,48 (1H, br s), 8,06 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,05 (1H, br s), 7,02 (br d, $J=8,5$ Hz), 4,64 (1H, br s, zaměnitelný) a 3,82 (3H, s); IC (KBr): 3383, 3217 br, 1746, 1590, 1375, 1279 a 745 cm^{-1} .

25

Příklad 61

5-chlor-3-(5-methoxykarbonyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

30

Postupem podle příkladu 55 se N,N-dimethylformamidový roztok 1,25 g (6,71 mmol) kyseliny 5-methoxykarbonyl-2-thiofenkarboxylové (připravené jak popsáno v příkladu 11) přidá k 1,19 g (7,35 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu, čímž se získá aktivovaný acylovaný meziprodukt, Reakční roztok tohoto meziproduktu se pomalu přidá k 1,29 g (6,10 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 2,02 g (16,54 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu rovněž v N,N-dimethylformamidu. Okyselením reakční směsi se vyloučí sraženina, která se odfiltruje, vysuší a překrystaluje z kyseliny octové, čímž se získá 1,29 g (3,41 mmol) (výtěžek 56 %) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 219-221 °C.

35

40

Analýza: Vypočteno pro $C_{16}H_{11}ClN_2O_5S$: C 50,73, H 2,93, N 7,40 %,
nalezeno: C 50,76, H 2,84, N 7,38 %.

45 EIMS (m/z): 378/380 (M^+ , 2 %), 335/337 (M^+-CONH , 11 %), 193/195 ($M^+-CONH-C_6H_5O_2S$, báze) a 169 ($C_7H_5O_3S$, 46 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,16 (1H, d, $J=3,9$ Hz), 8,05 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,03 (1H, br s), 7,78 (1H, d, $J=3,9$ Hz), 7,02 (1H, dd, $J=8, 5, 2,3$ Hz), 5,55 (1H, br s, zaměnitelný) a 3,84 (3H, s), I^+ (KBr): 3388, 3216 br, 1730, 1589, 1290 a 745 cm^{-1} .

50

Příklad 62

5-chlor-3-(4-N,N-dimethylkarbamido-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55, 1,70 g (8,56 mmol) kyseliny 4-[(N,N-dimethylamino)karbonyl]-2-thiofenkarboxylové (připravené jak popsáno v příkladu 5) se nechá reagovat s 1,77 g (10,90 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu, čímž se získá acylimidazolový meziprodukt, který se pomalu přidá k N,N-dimethylformamidovému roztoku 1,64 g (7,80 mmol) 5chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 2,57 g (21,02 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu. Okyselením reakční směsi se vyloučí sraženina, která se odfiltruje, čímž se získá oranžová tuhá látka, která po dvojnásobném překrystalování z kyseliny octové skýtá 0,86 g (2,19 mmol) (výtěžek 28 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žluté solvatované komplexní sloučeniny s 0,2 ekvivalentu kyseliny octové; teplota tání 240-243 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C_{17}H_{14}ClN_3O_4S \times 0,2 C_2H_4O_2$:

nalezeno: C 51,75, H 3,69, N 10,41 %,
C 51,58, H 3,46, N 10,42 %.

EIMS (m/z): 391/393 (M^+ , 26 %), 348/350 ($M^+ - CONH$, 20 %), 193/195 ($M^+ - CONH - C_7H_8NOS$, báze) a 182 (CBH_8NO_2S , 46 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,16 (1H, br s), 8,08 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,04 (1H, br s), 7,95 (1H, br s), 7,10 (1H, b d, J=8,5 Hz), 6,3r (1H, br s, zaměnitelný), 3,07 (3H, br s) a 2,98 (3H, br s); IC (KBr): 3390, 3233, 1744, 1622, 1375 a 1195 cm^{-1} .

Příklad 63

5-chlor-3-[4-(2-methyl-4-thiazolyl)-2-thenoyl]-2-oxindol-1-karboxamid

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55, 1,25 g (5,55 mmol) kyseliny 4-(2-methyl-4-thiazolyl)-2-thiofenkarboxylové (připravené jak popsáno v příkladu 18) se reakcí s 0,98 g (6,05 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu v 15 ml N,N-dimethylformamidu přemění v acylovaný imidazol. Po skončení reakce se reakční směs přenesse do kapací nálevky a pomalu se přidá k 1,06 g (5,04 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 1,66 g (13,59 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu v 50 ml N,N-dimethylformamidu. Okyselením reakční směsi a následným odfiltrováním vyloučené sraženiny a jejím rozetřením s 2-butanonem se získá 0,50 g (1,20 mmol) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 238-241 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C_{18}H_{12}ClN_3O_3S_2$: C 51,73, H 2,90, N 10,06 %,
nalezeno: C 51,63, H 2,95, N 9,75 %.

EIMS (m/z): 417/419 (M^+ , 1 %), 374/376 ($M^+ - CONH$, 8 %), 206 ($C_9H_6NOS_2$, 34 %), 193/195 ($M^+ - CONH - C_8H_7NS_2$, 20 %) a 181 ($C_8H_7NS_2$, báze); 1H NMR (DMSO- d_6): 8,44 (1H, br s), 9,13 (1H, br s), 8,09 (1H, d, J=9,4 Hz), 7,94 (1H, br s), 7,79 (1H, s), 7,10 (1H, d, J=6,4 Hz), 4,99 (1H, br s, zaměnitelný) a 2,71 (3H, s); IC (KBr) 3395, 2919, 1747, 1597, 1374, 1196 a 729 cm^{-1} .

Příklad 64

5-chlor-3-(5-brom-2-furanoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

Postupem podle příkladu 32 se 1,91 g (10,0 mmol) komerčně dostupné kyseliny 5-brom-2-furankarboxylové rozpustí v 10 ml thionylchloridu a vzniklý roztok se zahřívá 1 hodinu v atmosféře dusíku pod zpětným chladičem. Pak se chlorid kyseliny, vzniklý jako produkt, izoluje. 40 ml N,N-dimethylformamidového roztoku 1,75 g (8,3 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 3,05 g (25 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu se nechají reagovat s 2,09 g

(10 mmol) 5-brom-2-furankarbonylchloridu v 10 ml N,N-dimethylformamidu. Po přibližně 45 minutách průběhu reakce se směs okyslí vlitím do 250 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové. Vzniklý produkt se překrystaluje z kyseliny octové, promyje kyselinou octovou, pak hexanem a suší přes noc při teplotě místnosti za sníženého tlaku. Vzniklý produkt se pak suší refluxujícím isopropanolem za vysokého vakua, čímž se získá 1,37 g v záhlaví uvedené sloučeniny.

Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_8BrClN_2O_4$: C 43,94, H 2,10, N 7,30 %,
nalezeno: C 43,94, H 2,02, N 7,16 %.

10 EIMS (m/z): 392/384 (M^+ , 10 %), 339/341 ($M^+ - CONH$, 35 %) a 193/195 ($M^+ - CONH - C_4H_3BrO$, báze); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,50 (zaměnitelný), 8,08 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 8,00 (1H, br s), 7,81 (1H, d, $J=3,5$ Hz), 7,63 (1H, zaměnitelný), 7,16 (1H, br d, $J=9,5$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=3,5$ Hz) a 5,04 (zaměnitelný); Γ^- (KBr): 3382, 3220, 1735, 1723, 1620, 1597, 1533, 1464, 1379 a 1022 cm^{-1}

15

Příklad 65

5-chlor-3-(4-chlornikotinoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

20

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55. Acylací 923 mg (5,22 mmol) komerčně dostupného vzorku kyseliny 6-chlornikotinové za použití 924 mg (5,70 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu se získá příslušný reaktivní acylimidazolový meziprodukt, který se přímo použije pro reakci s 1,00 g (4,75 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 1,57 g (12,95 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu, čímž se získá surová zelenohnědá tuhá látka. Překrystalováním této látky se získá 400 mg (1,14 mmol) (výtěžek 24 %) zelenožluté tuhé látky o teplotě tání 236-238 °C (kyselina octová).

25

Analýza: Vypočteno pro $C_{15}H_9ClN_3O_3$: C 51,45, H 2,59, N 12,00 %,
nalezeno: C 51,54, H 2,54, N 11,69 %.

30

EIMS (m/z): 349/351/353 (M^+ , 9 %), 306/309/310 ($M^+ - CONH$, 64 %), 193/195 ($M^+ - CONH - C_5H_4ClN$, báze) a 140/L42 (C_6H_3ClNO , 61 %); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,56 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 8,37 (br s, zaměnitelný), 8,07 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 8,01 (1H, dd, $J=9, 2, 2,3$ Hz), 7,94 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,41 (br s, zaměnitelný), 7,11 (1H, dd, $J=9, 5, 2,3$ Hz) a 4,93 (br s, zaměnitelný); Γ^- (KBr): 3390, 3210 br, 1730, 1580, 1390, 1290, 1110 a 820 cm^{-1}

35

Příklad 66

40

5-fluor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55. Na 329 mg (2,02 mmol) kyseliny 4-chlor-2-thiofenkarboxylové (připravené podle J. Iriateho a kol., J. Het. Chem. 13, str. 393 (1976)) se působí 358 mg (2,21 mmol) 1,1-karbonylimidazolu v 5 ml N,N-dimethylformamidu a vzniklý imidazolový meziprodukt se nechá přímo reagovat s 357 mg (1,84 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 607 mg (4,96 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu. Vzniklý surový žlutý produkt se překrystaluje z kyseliny octové, čímž se získá 199 mg (0,558 mmol) (výtěžek 30 %) žluté tuhé látky o teplotě tání 224-226 °C.

50

Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_8ClFN_2O_3S$: C 49,64, H 2,38, N 8,27 %,
nalezeno: C 49,41, H 2,28, N 8,12 %.

EIMS (m/z): 338/340 (M^+ , 4 %), 295/297 (M^+ –CNH, 19 %), 177 (M^+ –COHN–C₄H₃ClS, báze) a 145/147 (C₅H₂ClOS, 39 %); ¹H-NMR (DMSO–d₆): 8,80 (br s, zaměnitelný), 8,42 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,04 (1H, dd, J=9,0, 5,8 Hz), 7,80 (1H, dd, J=10,5, 2,1 Hz), 7,74 (1H, br s), 7,30 (br s, zaměnitelný), 6,74 (1H, ddd, J=10,1, 9,0, 2,1 Hz) a 5,00 (br s, zaměnitelný); IČ (KBr): 3392, 3242 br, 3112, 1743, 1588, 1381, 1192 a 838 cm⁻¹.

Příklad 67

10 5–trifluormethyl–3–(4–chlor–2–thenoyl)–2–oxindol–1–karboxamid

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55. Působením 420 mg (2,59 mmol) 1,1'–karbonyldiimidazolu na 399 mg (2,39 mmol) kyseliny 4–chlor–2–thiofenkarboxylové (připravené podle J. Iriarte a kol., J. Het. Chem. 13, str. 393 (1976)) vznikne příslušný acylimidazol. 4–chlor–2–thiofen–(1–imidazo)karboxamid, vzniklý jako meziprodukt, se nechá přímo reagovat s 496 mg (1,99 mmol) 5–trifluormethyl–2–oxindol–1–karboxamidu v přítomnosti 657 mg (5,37 mmol) 4–(N,N–dimethylamino)pyridinu, čímž se získá 634 mg (1,63 mmol) (výtěžek 82 %) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 164–166 °C.

20 Analýza: Vypočteno pro C₁₅H₈ClF₃N₂O₃S: C 46,34, H 2,07, N 7,21 %,
nalezeno: C 46,29, H 2,07, N 7,79 %.

25 EIMS (m/z): 388/390 (M^+ , 7 %), 345/347 (M^+ –CONH, 25 %), 227 (M^+ –CONH–CH₄H₃ClS, báze) a 145/147 (C₅H₂ClOS, 26 %), ¹H–NMR (DMSO–d₆): 9,10 (br s, zaměnitelný), 8,63 (1H, d, J=1,1 Hz), 8,46 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,69 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,30 (br s, zaměnitelný), 7,20 (1H, dd, J=8,4, 1,4 Hz) a 5,28 (br s, zaměnitelný); IČ (KBr): 3397, 3233 br, 1747, 1583, 1324, 1270, 1188 a 1122 cm⁻¹.

30

Příklad 68

6–chlor–3–(4–chlor–2–thenoyl)–2–oxindol–1–(N–ethyl) karboxamid

35 V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55. Acylací 381 mg (2,34 mmol) kyseliny 4–chlor–2–thioenkarboxylové (přípravné podle J. Iriarte a kol., J. Het. Chem. 13, str.393 (1976)) za použití 412 mg (2,54 mmol) 1,1'–karbonyldiimidazolu se připraví příslušný reaktivní acylimidazol, který se přímo použije pro reakci s 466 mg (1,95 mmol) 6–chlor–2–oxindol–1–(N–ethyl)karboxamidu v přítomnosti 644 mg (5,27 mmol) 4–(N,N–dimethylamino)pyridinu, čímž se získá 445 mg (výtěžek 59 %) surové žluté tuhé látky, jejímž překrystalováním vznikne 200 mg (0,522 mmol) (výtěžek 27 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žluté krystalické látky o teplotě tání 164–166 °C (kyselina octová).

45 Analýza: Vypočteno pro C₁₆H₁₂Cl₂N₂O₃S: C 50,14, H 3,16, N 7,31 %,
nalezeno: C 49,95, H 3,01, N 7,21 %.

50 EIMS (m/z): 392/394/386 (M^+ , 5 %), 311/313/315 (M^+ –C H NO, 21 %), 193/195 (M^+ –C₃H₃NO, C₄H₃ClS, báze) a 145/147 (C₅ H₂ClOS, 40 %); ¹H–NMR (DMSO–d₆): δ 9,43 (br s, zaměnitelný), 8,34 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,12 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,04 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,74 (1H, br s), 7,04 (1H, dd, J=8,2, 1,9 Hz), 4,92 (br s, zaměnitelný), 3,29 (2 H, br q, J=7,3 Hz) a 1,13 (3H, t, J=7,3 Hz); IC (KBr): 3336, 3084, 1720, 1530, 1375, 1196 a 809 cm⁻¹.

Příklad 69

5-fluor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-(N-terc.butyl) karboxamid

- 5 V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55,390 mg (2,40 mmol) kyseliny 4-chlor-2-thiofenkarboxylové (připravené podle J. Iriarteho a kol., J. Het. Chem. 13, str. 393 (1976)) se nechá reagovat se 481 mg (2,60 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu, čímž se získá acylimidazolový meziprodukt, který se pomalu přidá k N,N-dimethylformamidovému roztoku 500 mg (2,00 mmol) 5-fluor-2-oxindol-1-(N-terc.butyl) karboxamidu a 659 mg (5,39 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu. Okyselením reakční směsi se vyloučí sraženina, jejímž překrystalováním z kyseliny octové se získá v záhlaví uvedená sloučenina (260 mg, 0,66 mmol) (výtěžek 33 %) v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 202-205 °C.

Analýza: Vypočteno pro $C_{18}H_{16}ClFN_2O_3S$: C 54,75, H 4,08, N 7,10 %,
nalezeno: C 54,21, H 3,76, N 6,94 %.

- 15 EIMS (m/z): 394/396 (M^+ , 1 %), 295/297 ($M^+ - C_5H_9NO$, 29 %), 177 ($M^+ - C_5H_9NO - C_4H_3ClS$, báze) a 145/147 (C_5H_2ClOS , 24 %); 1H -NMR (DMSO- d_6): 9,55 (br s, zaměnitelný), 8,37 (1H, d, J=1,1 Hz), 8,05 (1H, dd, J=9,0, 5,2 Hz), 7,81 (1H, dd, J=10,5, 2,0 Hz), 7,73 (1H, br s), 6,73 (1H, ddd, J=10,5, 9,0, 2,0 Hz), 4,13 (br s, zaměnitelný) a 1,38 (9 H, s); IC (KBr): 3305, 3075, 2988, 1721, 1615, 1548, 1193 a 835 cm^{-1} .

Příklad 70

- 25 6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

- V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55,463 mg (2,85 mmol) kyseliny 4-chlor-2-thiofenkarboxylové (připravené podle J. Iriarteho a kol., J. Het. Chem., 13, str. 393 (1976)) se přemění v příslušný acylimidazol reakcí s 500 mg (3,09 mmol) 1,1'-karbonylimidazolu. 4-chlor-2-thiofen(1-imidazo)karboxamid, vzniklý jako meziprodukt, se nechá přímo reagovat s 500 mg (2,37 mmol) 6-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 783 mg (6,41 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu, čímž se získá 665 mg surového zelenožlutého tuhého produktu. Jeho překrystalováním z kyseliny octové vznikne 450 mg (1,27 mmol) (výtěžek 53 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě žluté tuhé látky o teplotě tání 231-233 °C.

- 35 Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_8Cl_2N_2O_3S$: C 47,34, H 2,27, N 7,89 %,
nalezeno: C 47,11, H 2,11, N 7,73 %.

- 40 EIMS (m/z): 354/356/358 (M^+ , 5 %), 311/313/315 ($M^+ - CONH$, 15 %), 193/195 ($M^+ - CONH - C_4H_3ClS$, báze) a 145/147 (C_5H_2ClOS , 49 %); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 8,80 (br s, zaměnitelný), 8,31 (1H, d, J=1,1 Hz), 8,10 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,03 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,74 (1H, br s), 7,36 (br s, zaměnitelný), 7,04 (1H, dd, J=8, 2, 2,2 Hz) a 5,32 (br s, zaměnitelný); IČ (KBr): 3398, 3191 br, 1749, 1726, 1587, 1368, 1196 a 807 cm^{-1} .

45

Příklad 71

3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

- 50 V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55,931 mg (5,11 mmol) kyseliny 4-chlor-2-thiofenkarboxylové (připravené podle J. Iriarteho a kol., J. Het. Chem., 13, str. 393 (1976)) se nechá reagovat s 897 mg (5,53 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu v 5 ml N,N-dimethylformamidu a příslušný imidazol, vzniklý jako meziprodukt, se nechá přímo reagovat se

750 mg (4,26 mmol) 2-oxindolu v přítomnosti 1,40 g (11,49 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)-pyridinu. Vzniklých 803 mg (výtěžek 59 %) surové žluté tuhé látky se překrystaluje z kyseliny octové, čímž se získá 376 mg (1,17 mmol) (výtěžek 27 %) žlutých krystalů o teplotě tání 221-223 °C.

5

Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_9ClN_2O_3S$: C 52,42, H 2,83, N 9,74 %,
nalezeno: C 52,04, H 2,62, N 9,51 %.

10 EIMS (m/z): 320/322 (M^+ , 3 %), 277/279 ($M^+ - CONH$, 6 %), 159 ($M^+ - CONH - C_4H_3ClS$, báze) a 145/147 (C_5H_2ClOS , 50 %); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 8,10 (1H, br s), 8,09 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,95 (br s), 7,84 (br s), 7,75 (br s), 7,30 (br), 7,08 (br) a 4,92 (br s, zaměnitelný), IC (KBr): 3392, 3243 br, 3117, 1744, 1591, 1379, 1269 a 1193 cm^{-1} .

15 Příklad 72

5-fluor-6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

20 V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55, 427 mg (2,62 mmol) kyseliny 4-chlor-2-thiofenkarboxylové (připravené podle J. Iriarte a kol., J. Het. Chem., 13. str. 393 (1976)) se nechá reagovat se 461 mg (2,84 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu v 5 ml N,N-dimethylformamidu, čímž se získá aktivovaný acylimidazol. Pomalým přidáváním vzniklého acylimidazolu k 500 mg (2,19 mmol) 5-fluor-6-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 721 mg (5,90 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu v N,N-dimethylformamidu se získá 636 mg (výtěžek 78 %) surové žluté tuhé látky, která se vysráží okyselením reakční směsi. Překrystalováním z kyseliny octové se získá 390 mg (1,05 mmol) (výtěžek 48 %) hnědé krystalické látky o teplotě tání 235-237 °C.

30 Analýza: Vypočteno pro $C_{14}M_7Cl_2FN_2O_3S$: C 45,05, H 1,89, N 7,51 %,
nalezeno: C 44,81, H 1,87, N 7,44 %.

35 EIMS (m/z): 372/374/376 (M^+ , 7 %), 329/331/333 ($M^+ - CONH$, 23 %), 211/213 ($M^+ - CONH - C_4H_3ClS$, báze) a 145/147 (C_5H_2ClOS , 33 %); 1H -NMR (DMSO- d_6): 9,00 (br s, zaměnitelný), 8,62 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 8,14 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 8,02 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 7,69 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,25 (br s, zaměnitelný) a 4,32 (br s, zaměnitelný); IC (KBr): 3396, 3231, 1715, 1610, 1580, 1464, 1366 a 1183 cm^{-1} .

Příklad 73

40

6-chlor-3-(5-brom-3-furoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

45 V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55, 750 mg (3,93 mmol) kyseliny 5-brom-3-furoové (připravené podle L. Amarala a kol., J.O.C., 41, str.2350 (1976)) se přemění v příslušný acylimidazol reakcí s 690 mg (4,25 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu. 5-brom-3-furan-(1-imidazo)karboxamid, vzniklý jako meziprodukt, se nechá přímo reagovat se 689 mg (3,27 mmol) 6-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 1,08 g (9,83 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu, čímž se získá 500 mg (výtěžek 40 %) surové zelenožluté tuhé látky. Jejím překrystalováním z kyseliny octové se získá 143 mg (0,37 mmol) (výtěžek 11 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě zelenavé tuhé látky o teplotě tání 232-234 °C.

50

Analýza: Vypočteno pro $C_{14}H_8BrClN_2O_4$: C 43,93, H 2,10, N 7,30 %,
nalezeno: C 43,54, H 2,00, N 7,19 %.

EIMS (m/z): 382/384/396 (M^+ , 11 %), 339/341/343 ($M^+ - \text{CONH}$, 30 %), 260/262 ($M^+ - \text{CONH} - \text{Br}$, 90 %), 232/234 (neznámý, 90 %), 193/195 ($M^+ - \text{CONH} - \text{C}_4\text{H}_3\text{BrO}$, 92 %) a 173/175 ($\text{C}_5\text{H}_2\text{BrO}_2$, báze); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,43 (br s, zaměnitelný), 8,40 (1H, br s), 8,14 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,92 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,54 (br s, zaměnitelný), 7,15 (1H, dd, $J=8, 2, 1,9$ Hz), 6,96 (1H, d, $J=1,9$ Hz) a 4,04 (br s, zaměnitelný); IČ (KBr): 3470, 3389, 3305 br, 1757, 1718, 1579, 1397, 1198, 1122 a 915 cm^{-1} .

10 Příklad 74

5-fluor-3-(5-brom-3-furoyl)-2-oxindol-1-(N-terc. butyl) karboxamid

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55,641 mg (3,36 mmol) kyseliny 5-brom-3-furoové (připravené podle L. Amarala a kol., J.O.C. 41, str. 2350 (1976)) se nechá reagovat s 590 mg (3,64 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu, čímž se připraví acylimidazolový meziprodukt, který se pomalu přidá k N,N-dimethylformamidovému roztoku 700 mg (2,80 mmol) 5-fluor-2-oxindol-1-(N-terc.butyl) karboxamidu a 923 mg (7,56 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu. Okyselením reakční směsi se vyloučí 777 mg (výtěžek 66 %) surové v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě hnědé tuhé látky. Jejím překrystalováním z acetonitrilu se získá 256 mg (0,60 mmol) (výtěžek 22 %) špinavě bílé krystalické látky o teplotě tání $190-192^\circ\text{C}$.

Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrFN}_2\text{O}_4$: C 51,08, H 3,81, N 6,62 %,
nalezeno: C 50,98, H 3,57, N 6,61 %.

EIMS (m/z): 423/425 (M^+ , 1 %), 323/325 ($M^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}$, 35 %), 244 ($M^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO} - \text{Br}$, báze), 216 (neznámý, 95 %) a 57 (C H, 99 %); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,07 (br s, záměnný), 8,44 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 8,10 (1H, dd, $J=9,0, 4,1$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J=9,5, 2,8$ Hz), 6,96 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 6,91 (1H, ddd, $J=9,5, 9,0, 2,8$ Hz), 3,93 (Br s, záměnný) a 1,36 (9H, s); IČ (KBr): 3300, 3205, 2960, 1720, 1550, 1179 a 820 cm^{-1} .

35 Příklad 75

5-chlor-3-(5-brom-3-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55,100 g (4,83 mmol) kyseliny 5-brom-3-thiofenkarboxylové (připravené jak popsáno v J. Am. Chem. Soc., 76, str. 2245 (1954)) se nechá reagovat s 848 mg (5,23 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu v 5 ml N,N-dimethylformamidu a vzniklý imidazolidový meziprodukt se nechá přímo reagovat s 848 mg (4,02 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu v přítomnosti 1,33 g (10,89 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu. Vzniklý surový zelený produkt (1,22 g, výtěžek 76 %) se překrystaluje z kyseliny octové, čímž se získá 540 mg (1,35 mmol) (výtěžek 34 %) žluté tuhé látky o teplotě tání $238-240^\circ\text{C}$.

Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrClN}_2\text{O}_3\text{S}$: C 42,07, H 2,02, N 7,01 %,
nalezeno: C 42,26, H 1,98, N 6,99 %.

EIMS (m/z): 399/400/402 (M^+ , 39 %), 355/357/359 ($M^+ - \text{CONH}$, báze), 276/278 ($M^+ - \text{CONH} - \text{Br}$, 30 %) a 193/195 ($M^+ - \text{CONH} - \text{C}_4\text{H}_3\text{BrS}$, 75 %); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,36 (br s, záměnný), 8,09 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,08 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,85 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,52 (br s,

záměnný), 7,49 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,16 (1H, dd, $J=8,5, 2,0$ Hz) a 3,73 (br s, záměnný); IČ (KBr): 3389, 3218 br, 1744, 1585, 1391, 1272 a 1194 cm^{-1} .

5 Příklad 76

5-chlor-3-(5-chlor-2-thiofenacetyl)-2-oxindol-1-karboxamid

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55. 1,00 g (5,66 mmol) kyseliny 5-chlor-2-thiofenoctové (připravené podle Forda a kol., J. Am. Chem. Soc., 72, str. 2109 (1950)) se nechá reagovat s 995 mg (6,13 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu v 5 ml N,N-dimethylformamidu, čímž vznikne aktivovaný acylimidazol. Pomalým přidáváním tohoto acylimidazolu k 994 mg (4,72 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 1,44 g (11,79 mmol) N-(N,N-dimethylamino)pyridinu v N,N-dimethylformamidu se získá 1,52 g (výtěžek 87 %) surové hnědavě šedé tuhé látky. Jejím překrystalováním z kyseliny octové se získá 397 mg (1,05 mmol) (výtěžek 22 %) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě šedé krystalické tuhé látky o teplotě tání $238-241\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C 48,74, H 2,68, N 7,51 %,
nalezeno: C 48,79, H 2,73, N 7,59 %.

EIMS (m/z): 369/370/372 (M^+ , 4 %), 324/326/328 (M^- -CONH, 4 %), 237/239 (M^- - $\text{C}_5\text{H}_4\text{ClS}$, 49 %) a 194/195 (M^- -CONH- $\text{C}_5\text{H}_4\text{ClS}$, báze); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,52 (br s, záměnný), 8,07 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,80 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J=8,5, 2,6$ Hz), 6,94 (1H, d, $J=4,1$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=4,1$ Hz), 4,43 (2 H, s) a 3,71 (br s, záměnný); IČ (KBr): 3392, 3249 br, 1724, 1695, 1664, 1582, 1391, 1287, 1202, 995 a 947 cm^{-1} .

30 Příklad 77

5-chlor-3-(5-methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxindol-1-karboxamid

Postupem podle příkladu 32 se 30 ml N,N-dimethylformamidového roztoku 958 mg (4,55 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 1,50 g (12,28 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu nechá reagovat s 975 mg (5,46 mmol) 5-methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-karbonylchloridu (patent US 4,001,238). Okyselením reakční směsi se vyloučí 1,25 g (výtěžek 78 %) surové oranžové tuhé látky. Jejím suspendováním v horké ledové kyselině octové a následným odfiltrváním se získá 710 mg (2,01 mmol) (výtěžek 44 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě jasně žluté tuhé látky o teplotě tání $297-299\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: C 44,26, H 2,57, N 15,88 %,
nalezeno: C 44,37, H 2,52, N 15,66 %.

EIMS (m/z): 352/354 (M^+ , 4 %), 309/311 (M^+ -CONH, 12 %) a 193/195 (M^- -CONH- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{OS}$, báze); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,54 (br s, záměnný), 8,00 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,86 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 7,18 (br s, záměnný), 6,95 (1H, dd, $J=8,6, 2,5$ Hz), 4,04 (br s, záměnný) a 2,72 (3H, s); IČ (KBr): 3496, 3348, 3107, 1728, 1551, 1442, 1306, 1216 a 849 cm^{-1} .

50 Příklad 78

Methylester kyseliny 3-ethoxy-5-isoxazolkarboxylové

K suspenzi 3,53 g (24,67 mmol) technického methylesteru kyseliny 3-hydroxy-5-isoxazolkarboxylové v 50 ml methylenchloridu se za míchání přikape při teplotě místnosti roztok 5,62 g (29,60 mmol) triethyloxoniové soli kyseliny tetrafluorborité ve 30 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá přes noc, načež se promyje vodou (2 × 30 ml), 5% hydrogenuhlíčanem (2 × 30 ml) a opět vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 3,61 g (výtěžek 86 % v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě světle žluté tuhé látky o teplotě tání 77-79 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6,65 (1H, s), 3,93 (2 H, q, J=7,4 Hz), 3,97 (3H, s) a 1,21 (3H, t, J=7,4 Hz), EIMS (m/z): 171 (M⁺, 48 %), 156 (M⁺ -CH₃, 4 %), 143 (C₅H₅NO₄, 31 %), 112 (C₄H₂NO₃, 12 %) a 69 (C₃H₃NO, báze); IČ (KBr): 3105, 1744, 1611, 1441, 1241, 1106, 974 a 797 cm⁻¹.

15 Příklad 79

Kyselina 3-ethoxy-5-isoxazolkarboxylová

Roztok 3,00 g (17,53 mmol) methylesteru kyseliny 3-ethoxy-5-isoxazolkarboxylové (připraveného podle příkladu 78) v 75 ml 2 N hydroxidu sodného se míchá 10 minut při teplotě místnosti, načež se ochladí v ledové lázni a okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 3. Vyloučená sraženina se odfiltruje. Zbylý vyráběný produkt se izoluje tím, že se vodný filtrát nasytí tuhým chloridem sodným, načež se extrahuje ethylacetátem (3 × 100 ml). Takto se získá celkem 2,46 g (výtěžek 89 %) v záhlaví uvedené sloučeniny, která se překrystaluje z acetonitrilu; teplota tání 210-213 °C.

Analýza: Vypočteno pro C₆H₇NO₄: C 45,86, H 4,49, N 8,92 %,
nalezeno: C 45,80, H 4,32, N 8,87 %.

30 EIMS (m/z): 157 (M⁺ -CH₃, 22 %), 129 (C₄H₃NO₄, 70 %), 112 (C₄H₂NO₃, 15 %) a 69 (C₃H₃NO, báze); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6,51 (1H, s), 3,91 (2H, q, J=7,4 Hz) a 1,20 (3H, t, J=7,4 Hz); IČ (KBr): 3136 br, 1726, 1626, 1238 a 984 cm⁻¹.

35 Příklad 80

5-chlor-3-(3-ethoxyisoxazol-5-yl)-2-oxindol-1-karboxamid

V záhlaví uvedená sloučenina se připraví postupem podle příkladu 55. 1,50 g (9,55 mmol) kyseliny 3-ethoxy-5-isoxazolkarboxylové, připravené postupem podle příkladu 79, se nechá reagovat s 1,68 g (10,34 mmol) 1,1'-karbonylimidazolu, čímž vznikne acylimidazolový meziprodukt, který se pomalu přidá k N,N-dimethylformamidovému roztoku 1,68 g (7,96 mmol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 2,62 g (21,49 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu. Okyselením reakční směsi se vyloučí v záhlaví uvedená sloučenina v podobě oranžově žluté tuhé látky (2,43 g) (výtěžek 87 %). Jejím suspendováním v ledové kyselině octové za horka a následným odfiltrováním se získá 1,75 g (5,00 mol) (výtěžek 63 %) čisté v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání 260-262 °C.

50 Analýza: Vypočteno pro C₁₅H₁₂ClN₃O₅: C 51,51, H 3,46, N 12,01 %,
nalezeno: C 51,57, H 3,22, N 11,89 %.

EIMS (m/z): 349/351 (M⁺, 10 %), 306/308 (M⁺ -CONH, 45 %), 235/237 (M⁺ -C₃H₈NO₂, 20 %) a 193/195 (M⁺ -CONH, C₃H₇NO₂, 44 %); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,76 (br s, záměnný), 8,01

(1H, d, J=8,6 Hz), 7,97 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,30 (br s, záměnný), 6,96 (1H, dd, J=8,6, 2,2 Hz), 6,30 (1H, s), 4,98 (br s, záměnný), 3,86 (2 H, q, J=7,4 Hz) a 1,21 (3H, t, J=7,4 Hz); IČ (KBr): 3315, 3228 br), 1748, 1673, 1549, 1370, 843 a 819 cm⁻¹.

5

Příklad 81

Methylester kyseliny 5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-thiofenkarboxylové

- 10 Suspenze 1,50 g (8,06 mmol) kyseliny 5-methoxykarbonyl-2-thiofenkarboxylové v 15 ml thionylchloridu se za míchání zahřívá dvě hodiny pod zpětným chladičem. Pak se vzniklý roztok ochladí na teplotu místnosti a zahustí za sníženého tlaku za vzniku téměř bezbarvé olejovité kapaliny, která se nechá vykrystalovat za sníženého tlaku. Vzniklá tuhá látka se rozpustí v 5 ml chloroformu a roztok se za teploty místnosti přikape za míchání ke směsi 657 mg (8,86 mmol)
- 15 oximu acetamidu (přípraveného podle Eloye a kol., *Helv. Chim. Acta*, **45**, str. 441 (1962)) s 897 mg (1,24 ml, 8,86 mmol) triethylaminu ve 30 ml chloroformu. Po skončení přídavku se roztok míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, načež se promyje vodou (2 × 20 ml). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozetře s toluenem, čímž se jako meziprodukt získá 1,55 g (výtěžek 80 %) oximu O-(2-methoxykarbonyl-5-thenoyl)-acetamidu v podobě bílé tuhé látky o teplotě tání 150-152 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,03 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,83 (1H, d, J=3,9 Hz), 6,54 (br s, záměnný), 3,85 (3H, s) a 180 (3H, s). Této látky bylo použito bez přečištění v dalším postupu.

- 25 1,43 g (5,90 mmol) oximu O-(2-methoxykarbonyl-5-thenoyl)acetamidu se suspenduje v 75 ml toluenu a suspenze se zahřívá přes noc pod zpětným chladičem. Pak se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se rozetře s malým množstvím toluenu, čímž se získá 1,10 g (výtěžek 83 %) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě špinavě bílé krystalické látky o teplotě tání 154-156 °C. Této látky se použije přímo bez dalšího přečištění. Přesná hmotnost: 224,0241, vypočtená hmotnost: 224,0256.

- 30 EIMS (m/z): 224 (M⁺, 98 %) a 193 (M⁺ -CH₃O, báze); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,01 (1H, d, J=4,3 Hz), 7,92 (1H, d, J=4,3 Hz), 3,88 (3H, s) a 2,41 (3H, s).

35 Příklad 82

5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-thiofenkarboxylová kyselina

- 40 Směs 1,09 g (4,86 mmol) methylesteru kyseliny 5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-thiofenkarboxylové, připraveného podle příkladu 81, se 35 ml 2 N hydroxidu sodného se zředí 5 ml ethanolu a zahřívá 30 minut při teplotě 65 °C. Pak se roztok ochladí v ledové lázni a okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 2. Vzniklá sraženina se odfiltruje a vysuší, čímž se získá 70 mg (výtěžek 85 %) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě špinavě bílé tuhé látky. Vzorek pro analýzu, překrystalovaný z methanolu, taje při teplotě 226-228 °C.

- 45 Analýza: Vypočteno pro C₈H₆N₂O₃S: C 45,70, H 2,88, N 13,33 %, nalezeno: C 45,57, H 2,75, N 13,37 %.

- 50 EIMS (m/z): 210 (M⁺, báze) a 153 (M⁺ -CHNO, 99 %); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,97 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,82 (1H, d, J=3,9 Hz) a 2,40 (3H, s); IČ (KBr): 3112 br, 1699, 1289, 1112 a 840 cm⁻¹.

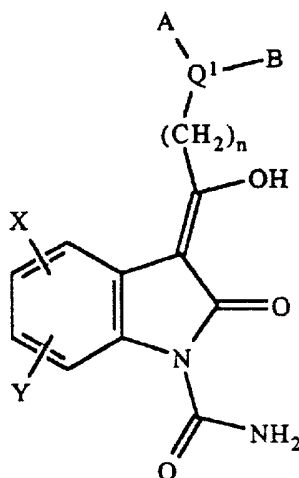
Průmyslová využitelnost

- Deriváty 3-substituovaného 2-oxindolu, připravené způsobem podle vynálezu, jsou vhodné jako inhibitory syntézy prostaglandinu H_2 a biosyntézy interleukinu-1, jakož i jako analgetické, protizánětlivé a antiartritické prostředky pro léčení chronických zánětlivých onemocnění.

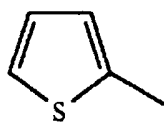
Výsledky farmakologických testů

- Účinnost sloučenin podle vynálezu byla potvrzena na testech, které jsou podrobně popsány v popisné části. Získané výsledky jsou uvedeny v následujících tabulkách.

Tabulka I



15

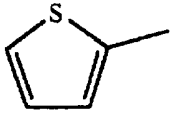
X = 5-Cl, Y = H, $n = 0$, $Q^1 =$ 

, B = H

Přík. č.	A	RBL (5-LO/CO) (IC_{50} (μM))	RFE (% I při 32 mg/kg)	IL-1 (% I při 10 μM)
53	3'-F	9,2/0,009	44	NR
31	3'-Cl	7,2/0,440	10	NR
34	3'-Br	11,4/1,990	5	NR
41	3'-OCH ₃	>50/8,720	12	NR
54	3'-SCH ₃	NR	0	NR
32	4'-Cl	4,5/0,006	40	80
(ED ₅₀ = 4 mg/kg)				
35	4'-Br	1,6/0,001	40	79
42	4'-OCH ₃	37/0,02	40	NR
39	4'SCH ₃	10,7/0,005	11	NR
50	4'CH ₂ OCH ₃	16/0,2	19	NR
(suspense)				
44	4'-OCOCH ₃	15/2,1	-4	NR
55	4'-COCH ₃	>50/0,047	42	NR
56	4'-SOCH ₃	>50/3,8	18	NR

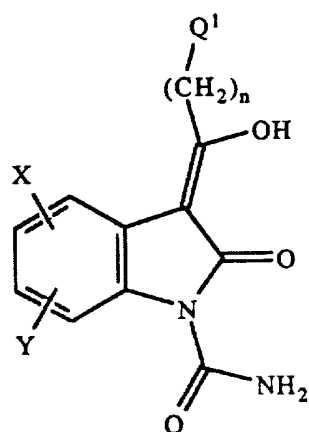
Tabulka I - pokračování

60	4'-COOCH ₃	8,99/>50	7	NR
47	4'-SO ₂ CH ₃	>50/1,2	14	NR
62	4'-CON(CH ₃) ₂	>50/1,7	4	NR
33	5'-Cl	4,9/0,004	35	96
36	5'-Br	5,2/0,006	57	99
37	5'-I	15/0,01	51	NR
43	5'-OCH ₃	7,0/0,150	8	NR
40	5'-SCH ₃	3,5/0,030	20	NR
44	5'-OCH ₂ CH ₃	1,3/1,050	6	NR
51	5'-CH ₂ OCH ₃	37,1/1,8	-13	NR
(suspense)				
46	5'-COCH ₃	>50/7,8	6	NR
59	5'-COOH	>50/>50	-3	NR
61	5'-COOCH ₃	20,8/1,5	10	NR
48	5'-SO ₂ CH ₃	>50/2,9	10	NR
52	5'-CON(CH ₃) ₂	33/41	6	NR
57	5'-SO ₂ NH ₂	>50/>50	-14	NR
58	5'-SO ₂ NHCH ₃	>50/>50	7	NR
49	5'-SO ₂ N(CH ₃) ₂	>50/>10	-10	NR
38	4'.5'-diBr	5,3/0,003	57	NR
(při 10 mg/kg)				

5 n = 0, Q^I =  , A = 4-Cl, B = H

Přík. č.	X	Y	RBL (5-LO/CO) (IC ₅₀ (μM))	RFE (% I při 32 mg/kg)	IL-1 (% I při 10 μM)
70	H	6-Cl	11/0,019	43	99
71	H	H	18/0,59	37	34
				(ED ₅₀ =20 mg/kg)	
72	5-F	6-Cl	1/0,004	41	93
67	5-CF ₃	H	12/0,003	36	80
66	5-F	H	27/0,002	45	93

Tabulka II



n = 0

5

Přík. č.	Q ¹	X	Y	RBL (5-LO/CO) (IC ₅₀ (μM))	RFE (% I při 32 mg/kg)	IL-1 (% I při 10 μM)
77	5-methylthio-1,3,4-oxadiazolyl	Cl	H	50/4,3	23	NR
80	3-ethoxyisoxazol-5-yl	Cl	H	50/20,6	-18	NR
65	6-chlorpyridinyl	Cl	H	>50/6,6	52	13
73	5-brom-3-furyl	H	Cl	4,6/0,015	28	NR
75	5-brom-3-furyl	Cl	H	7,8/0,006	34	NR
63	4-(2-methyl-4-thiazolyl)-2-thiofen	Cl	H	7,6/39,7	-5	73

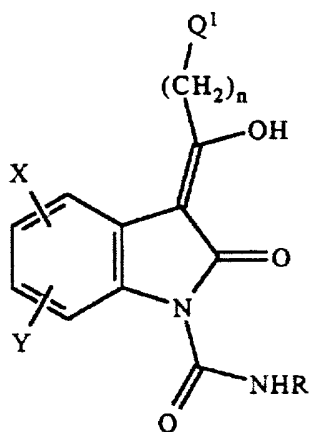
n = 1

Tabulka II - pokračování

10

Přík. č.	Q ¹	X	Y	RBL (5-LO/CO) (IC ₅₀ (μM))	RFE (% I při 32 mg/kg)	IL-1 (% I při 10 μM)
76	5-chlor-2-thiofen	Cl	H	2,8/0,08	12	NR

Tabulka III



n = 1

Příkl. č.	Q ¹	R	X	Y	RBL (5-LO/CO) (IC ₅₀ (μM))
74	5-brom-3-furyl	C(CH ₃) ₂	F	H	5,5/24,7
69	4-chlor-2-thiofen	C(CH ₃) ₂	F	H	2,5/9,5
68	4-chlor-2-thiofen	CH ₃ CH ₃	H	Cl	3,8/0,205

5

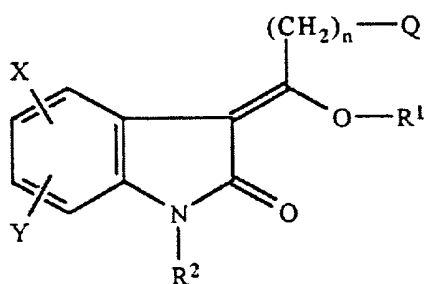
Příkl. č.	RFE (% I při 32 mg/kg)	IL-1 (% I při 10 μM)
74	28	NR
69	NR	NR
68	NR	NR

10

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 3-Substituované 2-oxindolové deriváty obecného vzorce I:

15



(I)

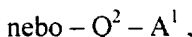
5

10

15

30

35



40

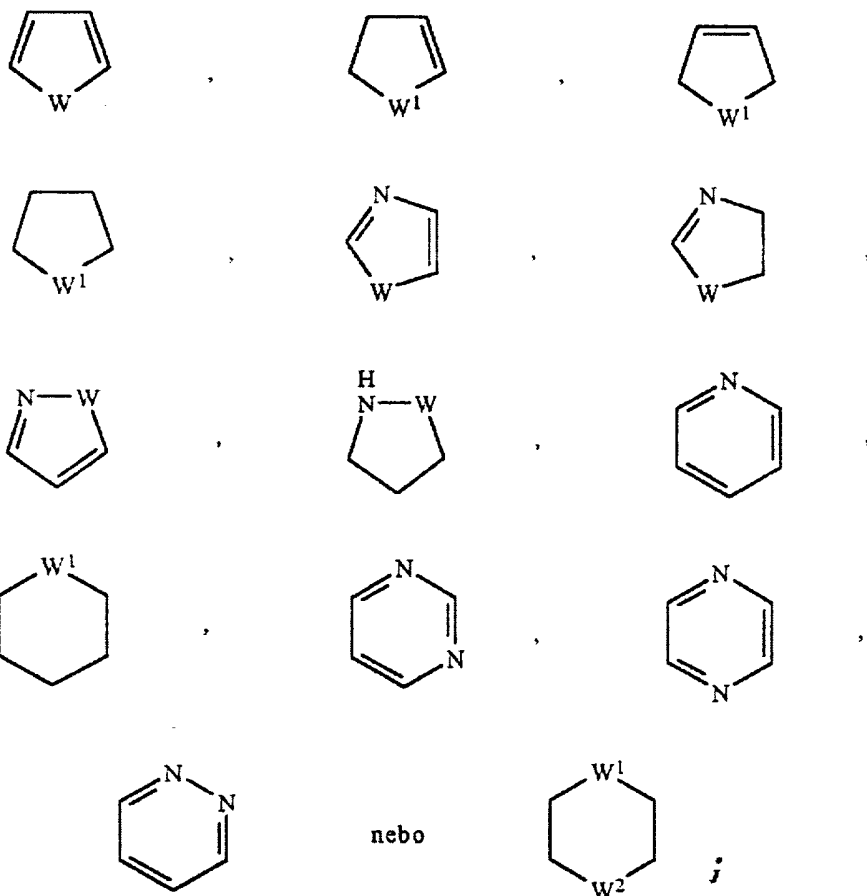


B znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu $-\text{CF}_3$, skupiny $-\text{OR}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{14}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{15}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{14}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{15}$, $-\text{OCOR}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{COR}^{15}$ nebo $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$,

- 5 s tou podmínkou, že A a B nemohou oba znamenat atom vodíku, nebo A a B společně připojeny na stejný uhlíkový atom v kruhu Q^1 představují oxoskupinu, nebo jestliže A neznámá atom vodíku, potom B má stejný význam jako bylo uvedeno shora, nebo je alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

- 10 A^1 znamená atom fluoru, chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu $-\text{CF}_3$, skupinu $-\text{OR}^9$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{10}$, $-\text{COOR}^{11}$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{11}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{COR}^{11}$ nebo $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$,

Q^1 představuje skupiny

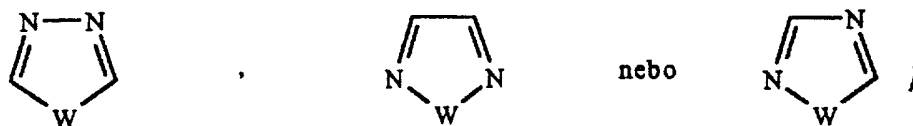


15

Q^2 znamená skupiny



20



m, n, p, q a t jsou každý nula, jedna nebo dvě,

5 W a Z každý představují atom kyslíku, síry nebo skupinu $-NR^{11}$,

W^1 a W^2 každý představují atom kyslíku, síry nebo skupiny $-NR^{10}$,

10 s tou podmínkou, že jestliže jeden z W^1 nebo W^2 je atom kyslíku, síry nebo skupina $-NR^{10}$,
potom druhý představuje atom kyslíku nebo síry,
 R^3 , R^6 , R^{10} , R^{14} a R^{17} každý představují alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo
fenylovou skupinu,

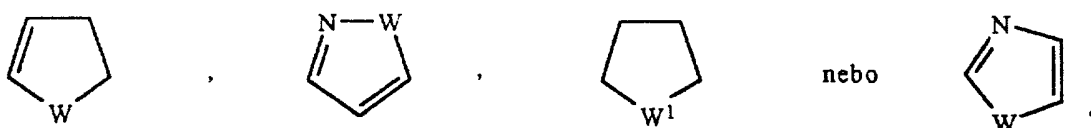
15 R^5 , R^8 , R^{11} , R^{15} a R^{19} každý představují atom vodíku, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů
uhlíku, nebo fenylovou skupinu,

R^4 , R^7 , R^9 , R^{13} a R^{18} každý představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6
atomů uhlíku, a

20 R^{12} znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, trifluormethylovou skupinu $-CF_3$ nebo
alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a farmaceuticky přijatelné soli, odvozené od
těchto sloučenin.

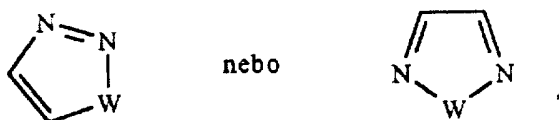
25 2. 3-Substituovaný 2-oxindolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém

Q^1 představuje skupiny



30

a Q^2 představuje skupiny



35 přičemž W a W^1 mají stejný význam, jako bylo uvedeno v nároku 1.

3. 3-Substituovaný 2-oxindolový derivát obecného vzorce I podle nároku 2, ve kterém W
a W^1 každý znamená atom kyslíku nebo síry.

40

4. 3-Substituovaný 2-oxindolový derivát obecného vzorce I podle nároků 1 až 3, ve kterém

X a Y každý představuje atom vodíku, fluoru, chloru, skupiny NO_2 , alkylovou skupinu,
obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, nebo trifluormethylovou skupinu $-CF_3$, a

$-R^2$ znamená skupiny $-COR^6$, $-CONR^7R^8$ nebo alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

- 5 5. 3-Substituovaný 2-oxindolový derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 4, ve kterém A představuje atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, trifluormethylovou skupinu $-CF_3$, skupinu $-OR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-COR^{10}$, $-CH_2OR^{11}$ nebo $-N(R)^9COR^{11}$, a

- 10 B znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, trifluormethylovou skupinu $-CF_3$, skupiny $-OR^{13}$, $-CN$, $-NO_2$, $-COR^{14}$, $-CH_2OR^{15}$ nebo $-N(R^{13})COR^{15}$, nebo

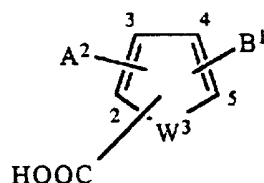
A a B dohromady připojené na stejný uhlíkový atom v kruhu Q^1 představují oxoskupinu, nebo jestliže A má shora uvedený význam s výjimkou atomu vodíku, potom B má stejný význam, jako bylo uvedeno shora, nebo znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, a

- 15 A^1 je atom fluoru.

- 20 6. 3-Substituovaný 2-oxindolový derivát obecného vzorce I podle nároků 1 až 5, ve kterém $\underline{n}$ je nula nebo jedna.

7. 3-Substituovaný 2-oxindolový derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 6, ve kterém R^1 je atom vodíku.

- 25 8. Sloučenina obecného vzorce II':



(II')

ve kterém:

30

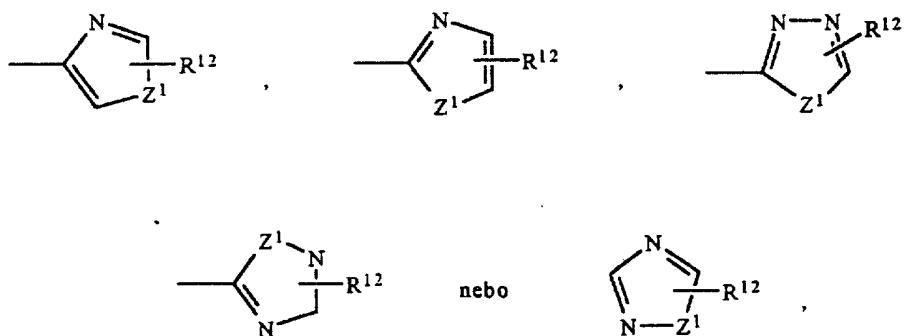
A^2 znamená atom vodíku,

B^1 je na poloze 4 a znamená skupinu $-S(O)R^{16}$ nebo $-COOCH_3$, nebo

35

B^1 je na poloze 5 a představuje skupinu $-SO_2NHCH_3$, nebo je

B^1 na poloze 4 nebo na poloze 5 a představuje skupinu $-CON(CH_3)_2$, a dále skupiny



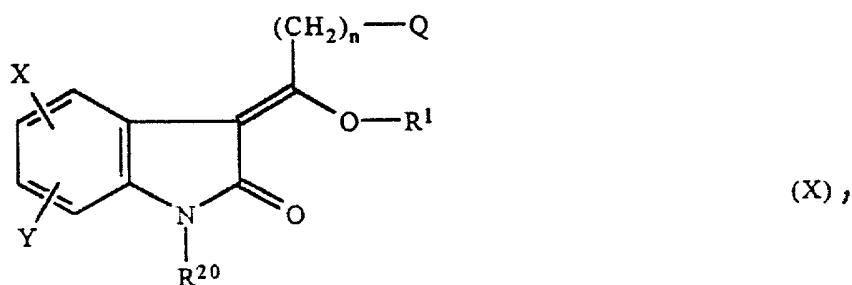
W^3 je síra,

Z^1 je kyslík nebo síra,

- 5 R^{12} je atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, trifluormethylová skupina CF_3 nebo alkylová skupina, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

10 R^{16} je alkylová skupina, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a soli, odvozené od této sloučeniny, představující meziprodukt postupu přípravy 3-substituovaných 2-oxindolových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1.

9. 3-Substituované 2-oxindolové deriváty podle nároku 1, které mají obecný vzorec X:



15

ve kterém:

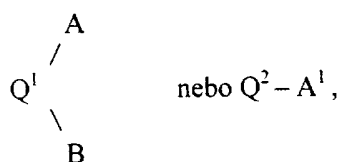
20 X znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, skupiny $-NO_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-SH$, $-S(O)_mR^3$, $-OR^4$, $-COR^4$ nebo $-CONR^4R^5$,

25 Y znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylové skupiny, obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, skupiny $-NO_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-SH$, $-S(O)_qR^{17}$, $-OR^{18}$, $-COR^{18}$ nebo $-CONR^{18}R^{19}$,

R^1 je atom vodíku,

30 R^{20} znamená skupiny $-COR^6$, $-CONR^7R^8$, fenylovou skupinu nebo monosubstituovanou nebo disubstituovanou fenylovou skupinu, kde substituent nebo substituenty jsou vybrány ze skupiny, zahrnující atom chloru, fluoru, bromu, alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo trifluormethylovou skupinu $-CF_3$,

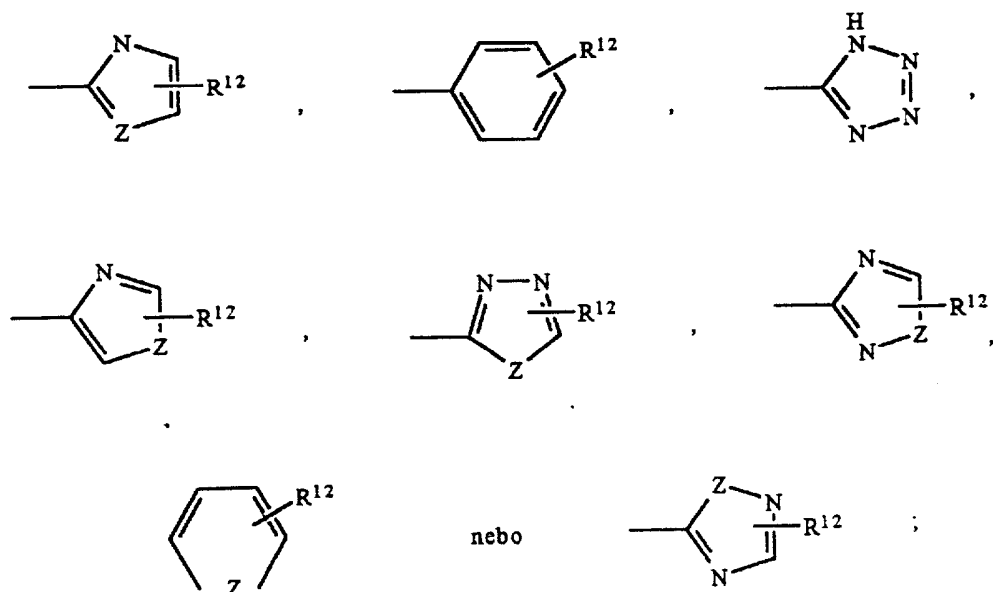
35 Q znamená skupiny



40

A znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu $-CF_3$, a dále skupinu $-OR^9$, $-S(O)_pR^{10}$, $-COOR^{11}$, $-CONR^9R^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, $-COR^{10}$, $-CH_2OR^{11}$, $-OCOR^{10}$, $-NR^9R^{11}$, $-N(R^9)COR^{11}$, $-SO_2NR^9R^{11}$,

45

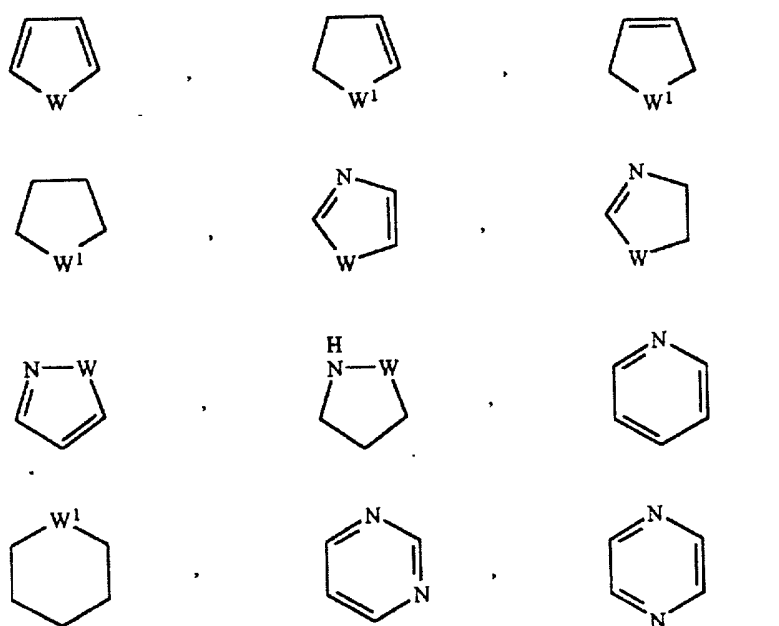


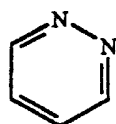
5 B znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu $-\text{CF}_3$, skupiny $-\text{OR}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{14}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{15}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{14}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{15}$, $-\text{OCOR}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{COR}^{15}$ nebo $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$,

s toutou podmínkou, že A a B nemohou oba znamenat atom vodíku, nebo A a B společně připojeny na stejný uhlíkový atom v kruhu Q¹ představují oxoskupinu, nebo jestliže A neznamená atom vodíku, potom B má stejný význam, jako bylo uvedeno shora, nebo je alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

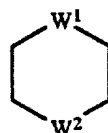
A¹ znamená atom fluoru, chloru, bromu, jodu, trifluormethylovou skupinu –CF₃, skupinu –OR⁹, –S(O)_pR¹⁰, –COOR¹¹, –CONR⁹R¹¹, –CN, –NO₂, –COR¹⁰, –CH₂OR¹¹, –OCOR¹⁰, –NR⁹R¹¹, –N(R⁹)COR¹¹ nebo –SO₂NR⁹R¹¹,

Q^1 představuje skupiny

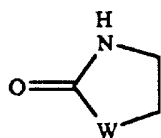




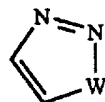
nebo



;

 Q^2 znamená skupiny

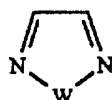
,



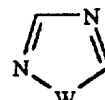
,



,



nebo



;

 $\underline{m}$, $\underline{n}$, $\underline{p}$, $\underline{q}$ a $\underline{t}$ jsou každý nula, jedna nebo dvě.5 W a Z každý představují atom kyslíku, síry nebo skupinu NR^{11} , W^1 a W^2 každý představují atom kyslíku, síry nebo skupinu NR^{10} ,10 s tou podmínkou, že jestliže jeden z W^1 nebo W^2 je atom kyslíku, síry nebo skupina NR^{10} , potom druhý představuje atom kyslíku nebo síry, R^3 , R^6 , R^{10} , R^{14} a R^{17} každý představují alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu,15 R^5 , R^8 , R^{11} , R^{15} a R^{19} každý představují atom vodíku alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu,
 R^4 , R^7 , R^9 , R^{13} a R^{18} každý představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a20 R^{12} znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, trifluormethylovou skupinu $-CF_3$ nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

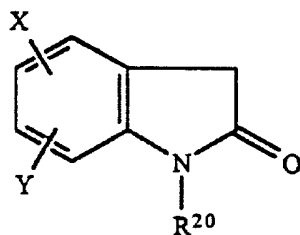
a farmaceuticky přijatelné soli, odvozené od těchto sloučenin.

25

10. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce X podle nároku 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se sloučenina obecného vzorce II

30

kde Q a $\underline{n}$ mají již shora uvedený význam, uvede do reakce s molárním přebytkem 1,1'-karbonyldiimidazolu v inertním rozpouštědle v inertní atmosféře a takto vzniklý produkt se uvede do reakce se substituovaným 2-oxindolem obecného vzorce XI



(XI),

ve kterém X, Y a R^{20} mají již shora uvedený význam, v přítomnosti bázeického činidla při teplotě v rozmezí od 0 do 50 °C v inertním rozpouštědle a v inertní atmosféře.

11. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 3-substituovaný 2-oxindolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelnou sůl, odvozenou od této sloučeniny, a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku nebo ředidlo.

Konec dokumentu
