



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

249539
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 209/34
A 61 K 31/40

- (21) Přihlášeno 19 03 85
(21) (PV 1920-85)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 19 03 84
(590659) a od 21 12 84 (684634)
Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 12 06 86
(45) Vydáno 15 09 88

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

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

(54) Způsob výroby 3-substituovaných 2-oxindol-1-karboxamidů

1

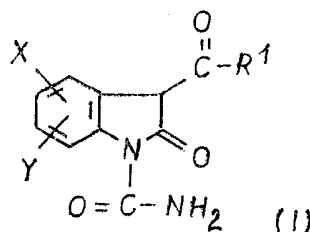
Vynález popisuje způsob výroby nových chemických sloučenin, které jsou cenné jako nová léčiva. Konkrétně jsou těmito novými sloučeninami deriváty 2-oxindol-1-karboxamidu, které jsou dále substituované v poloze 3 acylovou skupinou. Tyto nové sloučeniny jsou inhibitory enzymů cyklooxygenasy a lipoxxygenasy.

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

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

Vynález se týká nových 2-oxindol-1-karboxamidů obecného vzorce I

2



ve kterém

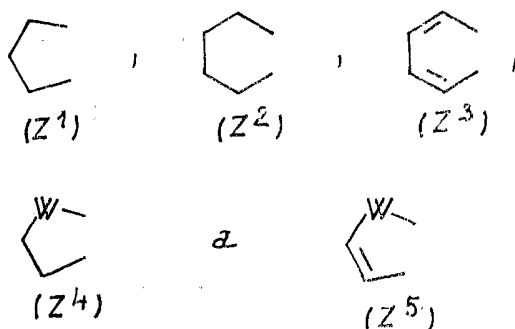
X znamená atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthio skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitro skupinu, fenylovou skupinu, alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uh-

líku, benzoylovou skupinu, thenoylovou skupinu, alkanamidorskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, benzamidorskupinu nebo N,N-dialkylsulfamoylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 3 atomy uhlíku a

Y představuje atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu, nebo

X a Y společně tvoří 4,5-, 5,6- nebo 6,7-methylendioxy skupinu nebo 4,5-, 5,6- nebo 6,7-ethylendioxy skupinu, nebo

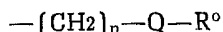
X a Y jsou-li navázány na sousedících uhlíkových atomech, společně tvoří dvojbazný zbytek Z vybraný ze souboru zahrnujícího zbytky vzorců Z^1 až Z^5



v nichž

W znamená atom kyslíku nebo síry,

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkenylovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, (subst.fenyl)alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenoxalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, (subst.fenox)-alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, (thiofenox)alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, naftylovou skupinu, bicyklo[2,2,1]heptan-2-yllovou skupinu, bicyklo[2,2,1]hept-5-en-2-yllovou skupinu nebo zbytek obecného vzorce



kde

substituent shora zmíněné fenylové skupiny, shora zmíněné (subst.fenyl)alkylové skupiny a shora zmíněné (subst.fenox)alkylové skupiny je vybrán ze souboru zahrnujícího atomy fluoru, chloru a bromu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethylovou skupinu,

n je číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2,

Q představuje dvojbazný zbytek odvozený od sloučeniny vybrané ze souboru zahrnujícího furan, thiofen, pyrrol, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol, isoxazol, 1,2,3-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, 1,2,5-thiadiazol, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen, tetrahydropyran, tetrahydrothiopyran, pyridin, pyrimidin, pyrazin, benzo[b]furan a benzo[b]thiofen a

R^0 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí s bázemi.

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

První výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří látky obecného vzorce I, ve kterém Y znamená atom vodíku a X představuje atom chloru v poloze 5, atom chloru ho (například 0,5 N až 3,0 N roztoku, obvykle v poloze 6, atom fluoru v poloze 5, atom fluoru v poloze 6, trifluormethylovou skupinu v poloze 5 nebo trifluormethylovou skupinu v poloze 6.

Zvlášť výhodnými sloučeninami z této první výhodné skupiny jsou ty látky, v nichž R^1 znamená:

benzylovou skupinu,
2-furylovou skupinu,
2-thienylovou skupinu,
(2-furyl)methylovou skupinu nebo
(2-thienyl)methylovou skupinu.

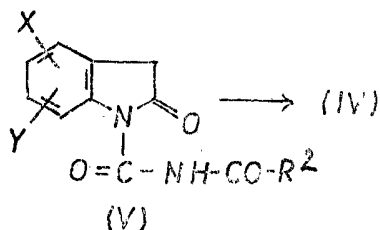
Druhou výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří látky obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom chloru v poloze 5, popřípadě atom fluoru v poloze 5 a Y představuje atom chloru v poloze 6 nebo atom fluoru v poloze 6. Zvlášť výhodnými sloučeninami z této druhé výhodné skupiny jsou ty látky, v nichž R^1 představuje:

benzylovou skupinu,
2-furylovou skupinu,
2-thienylovou skupinu,
(2-furyl)methylovou skupinu nebo
(2-thienyl)methylovou skupinu.

Zvlášť výhodnými individuálními sloučeninami podle vynálezu jsou:

5-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid (sloučenina obecného vzorce I, v němž X znamená 5-chlor, Y představuje atom vodíku a R^1 znamená 2-thienylovou skupinu),

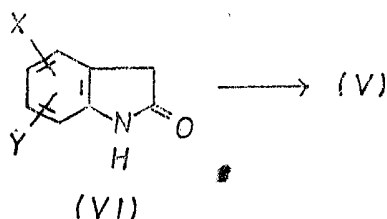
5-trifluormethyl-3-[2-(2-thienyl)acetyl]-2-



ve kterém X a Y mají shora uvedený význam a R^2 představuje nižší alkylovou skupinu nebo nižší cykloalkylovou skupinu. Zvlášť vhodnými zbytky ve významu symbolu R^2 jsou isobutylová skupina a cyklohexylová skupina.

Bazická hydrolýza sloučeniny obecného vzorce V, v němž R^2 znamená isobutylovou nebo cyklohexylovou skupinu, se normálně provádí tak, že se na sloučeninu obecného vzorce V působí velkým nadbytkem zředěného vodného roztoku hydroxidu draselného (například 0,5 N až 3,0 N roztoku, obvykle 1,0 N roztoku) při teplotě místnosti nebo při mírně zvýšené teplotě. Reakce obvykle probíhá poměrně rychle a je obecně ukončena za 1 až 2 hodin. Reakční směs se okyselí (kyselinou chlorovodíkovou) a produkt se izoluje filtrací nebo extrakcí rozpouštědlem, při níž se používá těkavé, s vodou nemísitelné organické rozpouštědlo. Je-li to žádoucí, lze sloučeninu obecného vzorce IV vyčistit, například překrystalováním, nebo ji lze přímo cyklizovat na 2-oxindol-1-karboxamid obecného vzorce II.

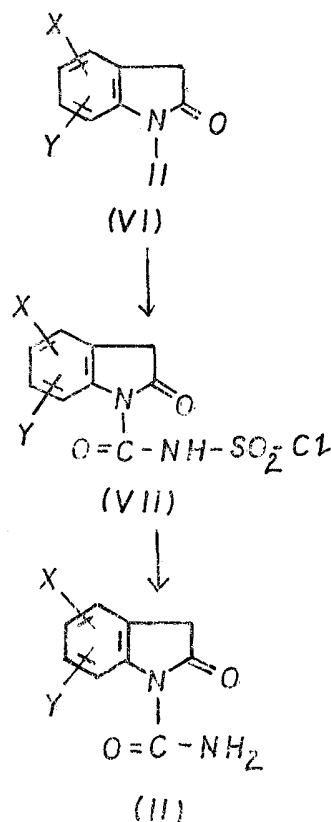
Sloučeniny obecného vzorce V se připravují reakcí příslušného 2-oxindolu obecného vzorce VI s acylisokyanátem obecného vzorce $R^2-C(=O)-N=C=O$ ve smyslu následujícího reakčního schématu



Konverzi sloučeniny obecného vzorce VI na produkt obecného vzorce II je možno uskutečnit několikahodinovým, například dvouhodinovým záhřevem prakticky ekvimolárních množství shora uvedených reakčních složek v toluenu k varu pod zpětným chladičem.

Podle druhé metody přípravy 2-oxindol-1-karboxamidových sloučenin obecného vzorce II se 2-oxindol obecného vzorce VI nechá reagovat s chlorsulfonylisokyanátem za vzniku intermediárního N-chlorsulfonyl-2-oxindol-1-karboxamidu obecného vzorce VII, z něhož se pak odštěpí chlorsulfonylo-

vá skupina hydrolýzou. Tento postup ilustruje následující reakční schéma



První stupeň tohoto sledu reakcí, tj. reakce příslušného 2-oxindolu obecného vzorce VI s chlorsulfonylisokyanátem, se provádí v prostředí inertního rozpouštědla nereagujícího s chlorsulfonylisokyanátem nebo s vznikajícím N-chlorsulfonyl-2-oxindol-1-karboxamidem obecného vzorce VII. Toto rozpouštědlo nemusí nutně úplně rozpouštět reakční složky. Jako reprezentativní rozpouštědla tohoto typu lze uvést dialkylethery, jako diethylether, cyklické ethery, jako dioxan a tetrahydrofuran, aromatické uhlovodíky, jako benzen, xylen a toluen, chlorované uhlovodíky, jako methylenchlorid a chloroform, acetonitril a směsi těchto rozpouštědel.

Reakce se obecně provádí při teplotě pohybující se od teploty místnosti (zhruba 20 °C) do varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem. Obvykle se dává přednost teplotám od 25 °C do 110 °C, i když, je-li to žádoucí, je možno použít i teploty pod 20 °C, například až do -70 °C. Z ekonomických důvodů je však účelné vyhýbat se v praxi teplotám pod 0 °C, při nichž rezultuje žádaný produkt v nižším výtěžku.

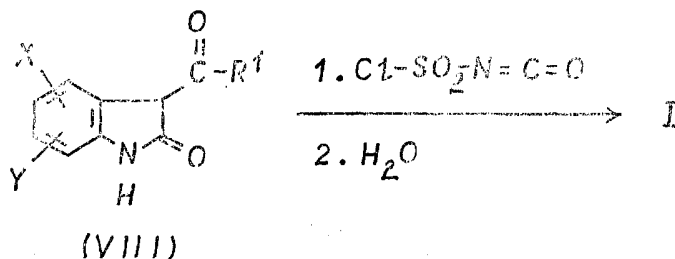
Výchozí 2-oxindol obecného vzorce VI a chlorsulfonylisokyanát se obecně uvádějí do reakce v molárním poměru pohybujícím se od ekvimolárních množství do 30 % nadbytku chlorsulfonylisokyanátu, tj. v molárním poměru od 1 : 1 do 1 : 1,3. Nezdá se, že

by větší nadbytek chlorsulfonylisokyanátu přinášel nějaké výhody a proto se z ekonomických důvodů nepoužívá.

Takto vzniklé chlorsulfonylderiváty obecného vzorce VII lze popřípadě izolovat nebo je lze bez izolace v téže reakční nádobě přímo převádět na sloučeniny obecného vzorce II. Izolace intermediárních chlorsulfonylderivátů obecného vzorce VII se provádí o sobě známým způsobem, například filtrací nebo odpařením rozpouštědla.

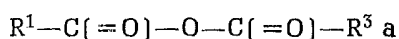
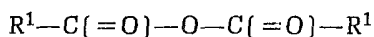
Hydrolýza chlorsulfonylderivátů obecného vzorce VII se provádí tak, že se na tyto sloučeniny obecného vzorce VII, ať už izolované nebo neizolované, působí vodou, vodnou kyselinou nebo vodnou bází. Obecně se dává přednost použití samotné vody nebo vodné kyseliny jako hydrolytického činidla, a to i v případě probíhá-li hydrolýza ve dvoufázovém systému. Hydrolýza probíhá dostatečnou rychlostí, takže nedochází k problémům spojeným s rozpustností reakčních složek. V případě reakcí prováděných ve velkém měřítku je však použití samotné vody ekonomičtější než práce jinými hydrolytickými metodami.

Použitím vodné organické kyseliny jako hydrolytického činidla někdy nedochází k vzniku dvoufázového reakčního systému,



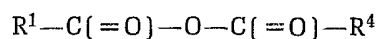
Reakce sloučeniny obecného vzorce VIII s chlorsulfonylisokyanátem a následující hydrolýza se provádějí stejným způsobem, jaký byl popsán výše pro konverzaci 2-oxindolů obecného vzorce VI na chlorsulfonylderiváty obecného vzorce VII a pro jejich následující hydrolýzu vedoucí k sloučeninám obecného vzorce II.

Sloučeniny obecného vzorce VIII se připravují napojením substituentu $-C(=O)-R^1$ do polohy 3 příslušného 2-oxindolu obecného vzorce VI. Tato acylační reakce se uskutečňuje reakcí sloučeniny obecného vzorce VI s derivátem příslušné kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)OH$ v nižším alkanolu (například ethanolu) jako rozpouštědlem, v přítomnosti solí nižšího alkanolového rozpouštědla s alkalickým kovem (např. ethoxidu sodného) podle standardních metod. Mezi typické použitelné deriváty kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)OH$ náleží chloridy této kyseliny, anhydridy kyseliny odpovídající obecným vzorcům

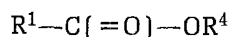


což je častý případ při použití vodné kyseliny octové. Při hydrolýze nehraje množství kyseliny rozhodující úlohu a může se pohybovat od množství nižšího než je množství ekvimolární až do vyššího než ekvimolárního množství. Rozhodující roli rovněž nehraje ani koncentrace použité kyseliny. Při použití vodné kyseliny k hydrolýze se obecně používá od cca 0,1 mol až do 3 mol kyseliny na každý mol sloučeniny obecného vzorce VII. Z důvodů snadné manipulace se obecně používá zhruba 1M až 6M koncentrace kyseliny. Vodná kyselina se často používá v případě, že se meziproduct obecného vzorce VII izoluje a že hydrolýza má proběhnout v jednofázové směsi. Jako reprezentativní kyseliny lze uvést kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu dusičnou, kyselinu fosforečnou, kyselinu octovou, kyselinu mravenčí, kyselinu citrónovou a kyselinu benzoovou.

Podle alternativní metody lze sloučeniny obecného vzorce I rovněž připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII s chlorsulfonylisokyanátem a následující hydrolýzou. Tento postup ilustruje následující reakční schéma, v němž X, Y a R^1 mají shora uvedený význam



a jednoduché alkylestery obecného vzorce



v kterýžto vzorcích mají symboly R^3 a R^4 shora uvedený význam. Obvykle se používá malý nadbytek derivátu kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)OH$ a alkoxid je obecně přítomen v množství od 1 do 2 molekulivalentů, vztaženo na shora zmíněný derivát kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)OH$. Reakce mezi derivátem kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)OH$ a sloučeninou obecného vzorce VI se obvykle zahajuje při teplotě od 0 do 25 °C, ale k dokončení reakce se pak reakční směs obecně zahřívá na teplotu v rozmezí od 50 do 130 °C, s výhodou na teplotu okolo 80 °C. Za těchto podmínek se reakční doby obvykle pohybují od několika hodin, například od 2 hodin, do několika dnů, například do 2 dnů. Reakční směs se pak ochladí, zředí se nadbytkem vody a okyslí se. Produkt obecného vzorce VIII pak lze izolovat filtrací nebo standardními metodami extrakce rozpouštědlem.

Některé 2-oxindol-1-karboxamidoderiváty obecného vzorce II lze účelně připravit z jiných sloučenin obecného vzorce II konverzí substituentu X nebo Y na jiný substituent X nebo Y. Tak například sloučeniny obecného vzorce II, v němž X znamená alkylsulfinylovou nebo alkylsulfonylovou skupinu, lze připravit z odpovídající sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém X představuje alkylthioskupinu, oxidací. Tuto oxidaci je možno provádět standardními metodami, například za použití peroxykarboxylové kyseliny, jako 3-chlorperbenzoové kyseliny. Ke konverzi alkylthioskupiny na alkylsulfinylovou skupinu se používá 1,0 až 1,2 molekvivalentu oxidačního činidla, ke konverzi alkylthioskupiny na alkylsulfonylovou skupinu pak 2,0 až 2,4 molekvivalentu oxidačního činidla. Dále pak ty sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém X znamená alkanamidoskupinu nebo benzamidoskupinu, je možno připravit acylací odpovídajících sloučenin, v nichž X znamená aminoskupinu. Tuto acylaci je možno uskutečnit alkanoylchloridem nebo benzoylchloridem podle standardních postupů.

2-Oxindolové sloučeniny obecného vzorce VI se připravují známými metodami nebo metodami analogickými metodám známým [viz „Rodd's Chemistry of Carbon Compounds“, 2. vydání, ed. S. Coffey, sv. IV část A. Elsevier Scientific Publishing Company, 1973, str. 448 až 450; Gassman a spol., *Journal of Organic Chemistry*, **42** 1340 (1977); Wright a spol., *Journal of the American Chemical Society*, **78**, 221 (1956); Beckett a spol., *Tetrahedron*, **24**, 6093 (1968); americké patentové spisy č. 3 882 236, 4 006 161 a 4 160 032; Walker, *Journal of the American Chemical Society*, **77** 3 844 (1955); Protiva a spol., *Collection of Czechoslovakian Chemical Communications*, **44**, 2 108 (1979); McEvoy a spol., *Journal of Organic Chemistry*, **38**, 3 350 (1973); Simet, *Journal of Organic Chemistry*, **28**, 3 580 (1963); Wieland a spol., *Chemische Berichte*, **96**, 253 (1963) a tam citované práce].

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

soli s ethanolaminem, diethanolaminem a triethanolaminem.

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

Do rozsahu vynálezu spadají rovněž solváty, například hydráty, jako hemihydráty a monohydráty, analgeticky a protizánětlivě účinných sloučenin obecného vzorce I.

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

Sloučeniny obecného vzorce I se rozpustí nebo suspendují v nosném prostředí tvořeném 5 % ethanolu, 5 % povrchově aktivního činidla Emulphor 620 (směs esterů oxethylovaných mastných kyselin) a 90 % solného roztoku. Toto nosné prostředí slouží rovněž jako kontrola. Používají se logaritmicky odstupňované dávky (tj. ... 0,32, 1,0, 3,2, 10, 32 ... mg/kg), které se počítají z hmotností solí (tam kde jich lze použít) a ne z hmotností kyselin.

Testované látky se podávají orálně v různých koncentracích, aby se dodržel konstantní objem při aplikaci —10 ml/kg tělesné hmotnosti myši. K stanovení účinnosti a síly účinku se používá shora zmíněná metoda, kterou popsali Milne a Twomey.

Myšim se orálně podá testovaná látka a po hodině pak intraperitoneálně 2 mg/kg 2-fenyl-1,4-benzochinonu. Ihned poté se myši

jednotlivě umístí do zahříváných komůrek z průhledné plastické hmoty a za 5 minut po aplikaci 2-fenyl-1,4-benzochinonu se začne zaznamenávat počet abdominálních konstrikcí. Tento záznam se provádí 5 minut. Na základě potlačení počtu abdominálních konstrikcí v porovnání s kontrolními zvířaty, s nimiž se pokus provádí tentýž den, se pak vypočítá stupeň analgesie (% MPE).

Pro výpočet hodnoty MPE₅₀, která představuje nejlepší odhad dávky snižující abdominální konstriktce na 50 % hodnoty kontrolní, se používají údaje nalezené při zjišťování odpovědi na aplikované dávce alespoň ve čtyřech takovýchto testech ($N \geq 5$).

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

Neanestetizovaní dospělí samci bílých krys o hmotnosti 150 g a 190 g se očíslovají, zvažují se a na jejich zadní končetině v oblasti zevního kotníku se udělá inkoustem značka. Označená končetina se pak ponoří do rtuti tak, aby hladina rtuti dosahovala přesně k značce. Rtuť se nachází ve skleněném válci spojeném s tlakovým převáděčem (Statham). Výstup z převáděče se vede přes kontrolní jednotku do mikrovoltmetru. Zaznamenává se objem rtuti vytlačený ponořenou končetinou.

Testované látky se podávají žaludeční sondou. Za 1 hodinu po aplikaci testované látky se injekcí 0,05 ml 1% roztoku karageninu do plantární tkáně označené končetiny vyvolá edém. Zvýšení objemu končetiny za 3 hodiny po injekci karageninu představuje individuální zánětlivou odpověď.

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

Při použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli buď jako analgetického činidla, nebo jako protizánětlivého činidla je možno tuto látku podávat savci buď samotnou, nebo výhodně v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči, nebo ředidly ve formě farmaceutických prostředků, a to v souladu se standardní farmaceutickou praxí.

Účinnou látku je možno podávat orálně nebo parenterálně. Parenterální aplikace zahrnuje podání intravenosní, intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a místní.

Ve farmaceutickém prostředku obsahují-

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

Orálně je možno sloučeninu obecného vzorce I podle vynálezu podávat například ve formě tablet nebo kapslí, nebo ve formě vodného roztoku či suspenze. Tablety určené k orální aplikaci obvykle obsahují nosiče běžně používané k těmto účelům, mezi něž náleží laktosa a kukuřičný škrob, a při jejich výrobě se obecně používají kluzné látky, jako stearát hořečnatý. Vhodnými ředidly pro přípravu kapslí k orálnímu podání jsou laktosa a vysušený kukuřičný škrob.

K přípravě vodných suspenzí k orální aplikaci se účinná látka kombinuje s emulgátory a suspenzačními činidly. Je-li to žádoucí, lze přidávat určitá sladidla nebo/a aromatické přísady. Pro intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a intravenosní aplikace se obvykle připravují sterilní roztoky účinných látek, přičemž hodnota pH těchto roztoků má být vhodně upravena a tlumena pufrem.

Při výrobě preparátů k intravenosní aplikaci je třeba kontrolovat celkovou koncentraci rozpustných složek, aby byl výsledný preparát stále isotonický.

Denní dávku sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli v humánní medicíně obvykle stanoví ošetřující lékař. Tato dávka se bude měnit v závislosti na věku, hmotnosti a odpovědi pacienta, jakož i na závažnosti symptomů u pacienta a na účinnosti aplikované sloučeniny.

Pro akutní aplikaci k tišení bolesti se dávka vyvolávající účinnou analgetickou odpověď bude ve většině případů pohybovat podle potřeby od 0,01 do 0,5 g (například k aplikaci každé 4 až 6 hodin). V případě chronických aplikací k zmírňování (léčbě) zánětu a bolesti se bude ve většině případů pohybovat denní dávka od 0,01 do 1,0 g, s výhodou od 20 do 250 mg, kteroužto celkovou dávku je možno podávat jednorázově nebo v několika dílčích dávkách. V individuálních případech může být ovšem nutné aplikovat dávky vymykající se z těchto mezí.

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

Příklad 1

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

Suspenze 21,1 g (0,1 molu) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 26,9 (0,22 molu) 4-

-(N,N-dimethylamino)pyridinu ve 200 ml N,N-dimethylformamidu se za míchání ochladí v ledu a pak se k ní přikape roztok 16,1 g (0,11 molu) 2-thenoylchloridu v 50 mililitrech N,N-dimethylformamidu. V míchání se pokračuje ještě asi 30 minut a pak se reakční směs vylije do směsi 1 litru vody a 75 ml 3N kyseliny chlorovodíkové.

Výsledná směs se ochladí v ledu a vyloučený pevný materiál se odfiltruje. Tento pevný materiál se promyje vodou a překrystaluje se z 1800 ml kyseliny octové, čímž se získá 26,6 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě chmýřitých žlutých krystalů tajících za rozkladu při 230 °C.

Vzorek sloučeniny uvedené v názvu, získané při analogickém pokusu, dává při elementární analýze následující výsledky:

Analýza: pro $C_{14}H_9ClN_2O_3S$

vypočteno:

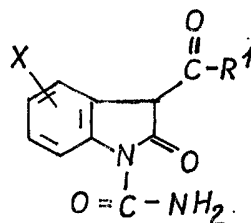
52,42 % C, 2,83 % H, 8,74 % N;

nalezeno:

52,22 % C, 2,81 % H, 8,52 % N.

Příklad 2

Za použití postupu podle příkladu 1 se reakcí vždy příslušného 2-oxindol-1-karboxamidu s odpovídajícím chloridem kyseliny obecného vzorce $R^1-CO-Cl$ získají následující sloučeniny:



X	R ¹	teplota tání [°C] ¹⁾	vypočteno		analýza (%)		nalezeno	
			C	H	N	C	H	N
5-Cl	2-furyl	234 (rozklad)	55,18	2,98	9,20	55,06	3,09	9,32
5-Cl	2-(2-thienyl)methyl	240 (rozklad) ²⁾	53,81	3,31	8,37	53,40	3,31	8,37
6-Cl	2-furyl	218 až 219	55,19	2,98	9,19	54,89	2,90	9,23
6-Cl	2-thienyl	201 až 202	52,44	2,83	8,74	51,86	3,03	8,61
6-Cl	2-(2-thienyl)methyl	219 až 220	53,83	3,31	8,37	53,70	3,45	8,38
5-F	2-furyl	232 (rozklad)	58,34	3,15	9,72	57,99	3,13	9,70
5-F	2-thienyl	231 (rozklad)	55,25	2,98	9,21	55,49	3,00	9,28
5-F	2-(2-thienyl)methyl	243 (rozklad)	56,59	3,48	8,80	56,76	3,48	8,81
6-F	2-furyl	230,5 až 233,5	58,33	3,13	9,75	57,73	3,04	9,72
6-F	2-thienyl	117,5 až 120,5	55,26	2,96	9,21	55,14	2,91	9,15
6-F	2-(2-thienyl)methyl	214,5 až 217	56,61	3,48	8,80	55,98	3,52	8,65
5-CF ₃	2-furyl	235,5 (rozklad)	53,26	2,68	8,28	52,84	2,96	8,17
5-CF ₃	2-thienyl	212,5 (rozklad)	50,85	2,56	7,91	50,43	2,72	7,90
5-CF ₃	2-(2-thienyl)methyl	223,5 (rozklad)	52,17	3,01	7,61	51,72	3,37	7,45
6-CF ₃	2-furyl	206 až 208	53,26	2,68	8,28	52,87	3,03	8,27
6-CF ₃	2-thienyl	177 až 180	50,86	2,56	7,91	50,69	2,75	7,96

Legenda:

1) všechny sloučeniny byly překrystalovány z kyseliny octové, pokud není uvedeno jinak;

2) krystalované z N,N-dimethylformamidu

Příklad 3

5-Chlor-3-acetyl-2-oxindol-1-karboxamid

Suspenze 842 mg (4,0 mmolů) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 1,08 g (8,8 mmolu) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu v 15 ml N,N-dimethylformamidu se ochladí v ledu a pak se k ní přikape roztok 449 mg (4,4 mmolu) acetanhydridu v 5 ml N,N-dimethylformamidu. V míchání se pokračuje ještě asi 30 minut, načež se reakční směs vylíje do směsi 75 ml vody a 3 ml 3N kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se ochladí v ledu, vyloučený pevný materiál se odfiltruje a překrystaluje se z kyseliny octové. Získá se 600 mg chmýřitých světle růžových krystalů tajících za rozkladu při 237,5 °C.

Analýza: pro $C_{11}H_9ClN_2O_3$

vypočteno:

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

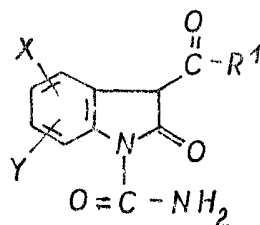
X	Y	R ¹	Teplota tání [°C] ¹⁾
H	H	2-furyl	223 r
H	H	3-thienyl	210 r
H	H	2-(2-thienyl)methyl	233 r
H	H	cyklohexyl	213 r
H	H	isopropyl	206 až 206
H	H	cyklopropyl	207,5 až 208,5
H	H	fenoxymethyl	187,5 r
H	H	(4-chlorfenoxymethyl)	190 r
H	H	methyl	200 až 201,5
5-Cl	H	cyklohexyl	210 r
5-F	H	fenoxymethyl	201 až 202 r
5-F	H	isopropyl	230 r
5-F	H	cyklohexyl	222 r
5-Cl	H	isopropyl	229 r
5-Cl	H	cyklopropyl	243,5 r
6-F	H	bicyklo[2,2,1]heptan-2-yl	115,5 až 114
4-Cl	H	2-thienyl	165 až 167 r
4-Cl	H	2-furyl	183 až 185 r
5-CH ₃	6-F	2-furyl	210 až 215
6-F	H	methyl	226,5 až 229
5-OCH ₃	6-OCH ₃	methyl	226 až 230
5-OCH ₃	6-OCH ₃	2-thienyl	195 až 197
6-Cl	H	cyklohexyl	225 až 226
5-CF ₃	H	isopropyl	203 r
5-F	H	cyklopropyl	228,5 r
H	H	4-chlorfenyl	229 r
H	H	4-methylfenyl	214,5 r
H	H	benzyl	226,5 r
H	H	1-(fenyl)ethyl	188,5 až 189,5
5-CF ₃	H	cyklopropyl	265 r
5-CF ₃	H	cyklohexyl	185 až 186
5-CF ₃	H	methyl	225 r
5-CF ₃	H	fenyl	221,5 r
5-CF ₃	H	4-chlorfenyl	225 r
5-CF ₃	H	4-methylfenyl	224 r
6-CF ₃	H	isopropyl	199 až 202
6-CF ₃	H	bicyklo[2,2,1]heptan-2-yl	192 až 198
6-SCH ₃	H	(2-thienyl)methyl	214 až 215
4-SCH ₃	H	bicyklo[2,2,1]heptan-2-yl	200 až 202
6-F	H	isopropyl	188 až 191

nalezeno:

52,08 % C, 3,63 % H, 11,04 % N.

Příklad 4

Obdobným postupem jako v příkladu 1 nebo v příkladu 3 se reakcí vždy příslušného 2-oxindol-1-karboxamidu s aktivovaným derivátem odpovídající karboxylové kyseliny obecného vzorce $R^1-CO-OH$ získají následující sloučeniny:



X	Y	R ¹	Teplota tání (°C) ¹⁾
6-SCH ₃	H	bicyklo[2,2,1]heptan-2-yl	218,5 až 220,5
5-CF ₃	H	benzyl	217 r
5-CF ₃	H	1-(fenyl)ethyl	208 r
5-CF ₃	H	fenoxymethyl	205,5 až 206,5 r
5-CH ₃	6-CH ₃	2-furyl	220 r
4-CH ₃	5-CH ₃	2-furyl	191 r
5-CH ₃	6-CH ₃	2-thienyl	197 r
4-CH ₃	5-CH ₃	2-thienyl	205 r
5-CH ₃	6-CH ₃	(2-thienyl)methyl	231 r
5-Cl	H	fenyl	232,5 r
5-Cl	H	4-chlorfenyl	242 r
5-Cl	H	4-methylfenyl	231 r
5-Cl	H	benzyl	244,5 r
6-Cl	H	benzyl	229 až 230 r
4-Cl	H	cyklohexyl	188 až 189
4-Cl	H	isopropyl	158 až 160
4-SCH ₃	H	2-furyl	203 až 206
6-Br	H	bicyklo[2,2,1]heptan-2-yl	232 až 235
5-CH ₃	H	(2-thienyl)methyl	243 až 244 r
6-Cl	H	4-chlorfenyl	220 až 222
5-CH ₃	H	fenyl	215 až 216,5 r
5-OCH ₃	H	4-chlorfenyl	238 až 240 r
5-OCH ₃	H	fenyl	209 až 210 r
5-CH ₃	H	cyklohexyl	219 až 220 r
4-Cl	H	methyl	184 r
5-OCH ₃	H	isopropyl	194 až 195
5-OCH ₃	H	cyklohexyl	221 až 222
5-CH ₃	H	methyl	223 až 224 r
5-Cl	H	cyklopentyl	214 až 215 r
5-Cl	H	cyklobutyl	214 až 215 r
5-CF ₃	H	cyklopentyl	188 až 189
6-Cl	H	cyklobutyl	227 r
6-Cl	H	cyklopentyl	224 až 225,5 r
5-Cl	H	1-fenylethyl	206 r
5-Cl	H	fenoxymethyl	218 r
5-F	H	bicyklo[2,2,1]heptan-2-yl	216 r
5-CF ₃	H	bicyklo[2,2,1]heptan-2-yl	212 r
6-Br	H	2-furyl	234 až 237
6-Cl	H	1-(fenyl)ethyl	222 až 223 r
5-NO ₂	H	2-thienyl	220,5 až 225
5-NO ₂	H	benzyl	232 až 236
5-OCH ₃	H	1-(fenyl)ethyl	204 až 205,5
5-OCH ₃	H	2-thienyl	188 až 189 r
6-Cl	H	fenyl	236 až 237 r
5-CH ₃	H	4-chlorfenyl	247 až 248 r
H	H	2-pyrrolyl	214 až 215 r
5-Cl	H	2-pyrrolyl	217 až 218 r
5-F	H	3-thienyl	236,5 r
5-Cl	H	3-thienyl	238 r
5-F	H	3-furyl	229,5 r
5-Cl	H	3-furyl	231,5 r
6-Cl	H	3-furyl	223,5 r
5-CF ₃	H	3-furyl	214 r
5-F	H	(3-thienyl)methyl	239,5 r
5-Cl	H	(3-thienyl)methyl	237 r
6-Cl	H	(3-thienyl)methyl	220,5 r
5-CF ₃	H	(3-thienyl)methyl	210,5 r
5-Cl	6-Cl	2-thienyl	227 r
5-Cl	6-Cl	(2-thienyl)methyl	243 r
6-C ₆ H ₅	H	2-thienyl	212 r
6-C ₆ H ₅	H	(2-thienyl)methyl	215 r
H	H	2,4-dichlorfenyl	221 r

X	Y	R ¹	Teplota tání (°C) ¹⁾
5-Cl	H	trifluormethyl	224 až 225 r
5-CH ₃	H	2-furyl	214 až 215 r
5-CH ₃	H	benzyl	249 až 250 r
5-CH ₃	H	2-thienyl	221 až 222 r
5-OCH ₃	H	(2-thienyl)methyl	239 až 242 r
5-Cl	H	bicyklo[2,2,1]heptan-2-yl	219 až 221 r
5-CF ₃	H	trifluormethyl	217 až 219 r
5-OCH ₃	H	benzyl	240 až 241 r
5-OCH ₃	H	methyl	233 až 234 r
5-CF ₃	H	3-thienyl	225 r
6-Cl	H	(3-thienyl)methyl	220,5 r
H	H	5-pyrimidinyl	238 až 240 r
5-Cl	H	bicyklo[2,2,1]hept-2-en-5-yl	211,5 r
H	H	bicyklo[2,2,1]hept-2-en-5-yl	210,5 r
6-Cl	H	bicyklo[2,2,1]hept-2-en-5-yl	219 r
5-Cl	H	1-fenylethyl	192 až 193 ¹²
5-CF ₃	H	1-fenylethyl	169,5 až 170,5 ³⁾
5-Cl	H	1-fenylethyl	193 až 194 ⁴⁾
5-CF ₃	H	1-fenylethyl	172 až 173 ⁵⁾
5-CF ₃	H	3-trifluormethylbenzyl	153 až 155 r
6-Cl	H	3-trifluormethylbenzyl	200 až 202 r
H	H	2-chlorbenzyl	236 r
5-Cl	H	2-chlorbenzyl	237,5 r
5-F	H	2-chlorbenzyl	231 r
5-CF ₃	H	2-chlorbenzyl	198,5 až 199,5
5-F	H	3-trifluormethylbenzyl	214 až 215 r
6-Cl	H	3-thienyl	210 až 212 r
6-Cl	H	2-chlorbenzyl	231 r
5-Cl	H	4-chlorbenzyl	242 až 243 r
6-Cl	H	4-chlorbenzyl	195 až 198 r
5-F	H	4-chlorbenzyl	232 až 234 r
5-Cl	H	3-chlorbenzyl	222 až 225 r
5-F	H	3-chlorbenzyl	219 až 220 r
H	H	3-trifluormethylbenzyl	235 až 236 ¹ r
5-C ₆ H ₅ CO	H	benzyl	231 r
5-C ₆ H ₅ CO	H	(2-thienyl)methyl	236 až 238
5-C ₆ H ₅ CO	H	2-thienyl	185 až 187
5-CH ₃ CO	H	benzyl	239 až 241
5-C ₄ H ₃ SCO ⁶	H	(2-thienyl)methyl	230 až 232
6-F	H	5-methyl-3-isoxazolyl	224 až 226
5-Cl	H	5-methyl-3-isoxazolyl	252 až 254
5-CH ₃ CO	H	(2-thienyl)methyl	226 až 227
5-C ₄ H ₃ SCO ⁶	H	benzyl	243 až 245
5-F	H	5-methyl-3-isoxazolyl	225 až 226
5-F	6-Cl	(2-thienyl)methyl	228 až 230
5-F	6-Cl	2-furyl	250 až 251
5-F	6-Cl	2-thienyl	220 až 221
5-Cl	H	1,2,3-thiadiazol-4-yl	234 až 238
6-F	H	1,2,3-thiadiazol-4-yl	225 až 227
5-F	6-Cl	benzyl	243 až 245
6-CF ₃	H	1-fenylethyl	228 až 231 ⁷⁾
6-F	H	1-fenylethyl	192 až 194 ⁸⁾
5-Cl	H	1-fenoxyethyl	220 až 222
6-F	H	1-fenoxyethyl	200 až 202
6-F	H	2-fenylethyl	149 až 150,5
5-Cl	H	2-fenylethyl	199 až 201
5-F	6-F	2-furyl	240 až 241,5
5-F	6-F	benzyl	234 až 237
5-F	6-F	(2-thienyl)methyl	236 až 238
5-NO ₂	H	2-furyl	157 až 160
5-NO ₂	H	(2-thienyl)methyl	209 až 212
5-Cl	H	3-trifluormethylbenzyl	218 až 219
5-NO ₂	H	1-fenylethyl	208,5 až 211

21		22	
X	Y	R ¹	Teplota tání (°C) ¹⁾
5-Cl	H	(2-furyl)methyl	233 až 236
6-F	H	(2-furyl)methyl	212 až 214
6-F	H	1,2,5-thiadiazol-3-yl	237,5 až 241
5-Cl	H	1,2,5-thiadiazol-3-yl	240,5 až 243
6-CF ₃	H	1-fenylethyl	235 až 237 ⁹⁾
6-F	H	1-fenylethyl	194 až 196 ¹⁰⁾
6-F	H	1-fenylethyl	166 až 170 ¹¹⁾
6-CF ₃	H	1-fenylethyl	205 až 207 ¹¹⁾
6-CF ₃	H	(2-thienyl)methyl	217 až 218
5-F	6-Cl	2-tetrahydrofuryl	213,5 až 215
5-NO ₂	H	2-tetrahydrofuryl	216 až 219
5-Cl	H	4-isothiazolyl	255
5-Cl	H	2-thiazolyl	227
5-Cl	H	1-methyl-5-pyrazolyl	254

Legenda:

- 1) symbol „r“ v tomto sloupci znamená, že příslušná sloučenina taje za rozkladu
- 2) $[\alpha]_D^{23} = -300,3^\circ$
- 3) $[\alpha]_D^{23} = -174,3^\circ$
- 4) $[\alpha]_D^{23} = +303,8^\circ$
- 5) $[\alpha]_D^{23} = +169,7^\circ$
- 6) 5-(2-thenoyl)
- 7) $[\alpha]_D^{23} = +154,9^\circ$
- 8) $[\alpha]_D^{23} = +184,9^\circ$
- 9) $[\alpha]_D^{23} = -170,9^\circ$
- 10) $[\alpha]_D^{23} = -198,3^\circ$
- 11) výchozí 2-fenylpropionylchlorid byl racemický

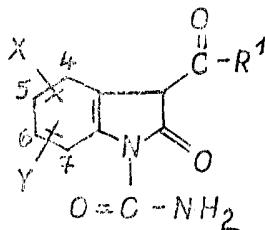
Příklad 5

Za použití postupu podle příkladu 1 se reakcí 2-thenoylchloridu a 2-furoylchloridu s 5,6-methylendioxy-2-oxindol-1-karboxamidem získají následující sloučeniny:

- 5,6-methylendioxy-3-(2-theonyl)-2-oxindol-1-karboxamid o teplotě tání 215 až 217 °C (rozklad) a
- 5,6-methylendioxy-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-karboxamid o teplotě tání 234 až 235 °C (rozklad).

Příklad 6

Za použití postupu podle příkladu 1 je možno reakcí vždy příslušného chloridu kyseliny s odpovídajícím 2-oxindol-1-karboxamidem připravit následující sloučeniny:



X a Y*)

R¹

- 4-CH₂-CH₂-CH₂-5 2-furyl
- 5-CH₂-CH₂-CH₂-6 2-thienyl
- 6-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-7 2-furyl
- 5-CH=CH-CH=CH-6 (2-thienyl)methyl
- 5-O-CH₂-CH₂-6 2-thienyl
- 5-CH₂-CH₂-O-6 2-furyl
- 5-S-CH₂-CH₂-6 2-thienyl
- 5-O-CH=CH-6 2-furyl
- 5-S-CH=CH-6 (2-thienyl)methyl
- 5-CH=CH-S-6 2-furyl

Legenda:

*) v tomto sloupci znamená číslo na levé straně vzorce místo napojení tohoto konce vzorce na 2-oxindolové jádro a číslo na pravé straně vzorce znamená místo napojení tohoto konce vzorce na 2-oxindolové jádro

Příklad 7

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

K suspenzi 429,9 g (2,04 molu) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu ve 4 litrech N,N-dimethylformamidu se za míchání přidá 547,9 gramu (4,48 molu) 4-(N,N-dimethylamino)-pyridinu, směs se ochladí na 8 °C a za míchání se k ní během 30 minut přidá roztok 328 g (2,23 molu) theonylchloridu v 800 ml N,N-dimethylformamidu, přičemž teplota se udržuje mezi 8 a 15 °C. V míchání se pokračuje ještě 30 minut, načež se reakční směs za míchání vylíje do směsi 510 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 12 litrů vody. Směs se 2 hodiny míchá, vyložený pevný materiál se odfiltruje a promyje se vodou a methanolem. Po vysušení se získá 675,6 g sloučeniny uvedené v názvu.

Část shora uvedené sloučeniny (673,5 g; 2,1 molu) se vnese do 13 litrů methanolu, směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a k vroucí směsi se přidá 136 g (2,22 molu) ethanolaminu. Výsledný roztok se o-

chladí na 50 °C, přidá se k němu 65 g aktivního uhlí, roztok se znovu zahřeje k varu pod zpětným chladičem a 1 hodinu se vaří. Horký roztok se zfiltruje přes křemelinu, filtrát se ochladí na 40 °C a během 30 minut se k němu pomalu přidá 392 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se ochladí na 20 až 23 °C, 30 minut se míchá, pevný materiál se odfiltruje a promyje se methanolem. Po vysušení tohoto pevného produktu se získá 589 g sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 229 až 231,5 °C.

Příklad 8

Sůl 5-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu s ethanolaminem

Suspenze 321 mg (1,0 mmol) 5-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu ve 25 až 30 diisopropylalkoholu se zahřeje k varu a přidá se k ní roztok 67 mg ethanolaminu v 1 ml diisopropylalkoholu. Během 2 až 3 minut vznikne žlutě zbarvený roztok, který se zahustí odpařením na objem 12 až 13 ml a odparek se nechá zchladnout. Vyloučený pevný produkt se odfiltruje, čímž se získá 225 mg soli uvedené v názvu, ve formě žlutých krystalů tajících za mírného rozkladu při 165,5 až 167 °C.

Analýza: pro $C_{16}H_{16}ClN_3O_4S$

Analýza:

%	vypočteno pro $C_{14}H_8ClN_2O_3SNa \cdot H_2O$	nalezeno pro první podíl	nalezeno pro druhý podíl
C	46,48	46,99	46,71
H	3,06	2,68	2,70
N	7,74	7,98	7,79

Novým vysušením prvního podílu se získá bezvodá sodná sůl 5-chlor-3-(2-thenoyl)-2-

vypočteno:

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

nalezeno:

50,52 % C, 4,44 % H, 10,88 % N.

Příklad 9

Sodná sůl 5-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu

Část A

K míchané suspenzi 20 g (62,4 mmol) 5-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu ve 400 ml methanolu se při teplotě místnosti přikape 4,14 ml (68,6 mmol) ethanolaminu. K takto vzniklému čirému roztoku se přidá roztok 6,74 g (124,7 mmol) methoxidu sodného v methanolu. Výsledná směs se zahřeje zhruba na 90 °C a za míchání přes noc se nechá zchladnout. Vyloučený pevný materiál se odfiltruje a ve vysokém vakuu se suší přes noc při teplotě místnosti. Získá se 18,12 g surového produktu, který po překrytlování ze směsi methanolu a isopropanolu poskytne 1,73 g prvního podílu a 10,36 g druhého podílu monohydrátu sodné soli 5-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu. Oba tyto podíly tají při 236 až 238 °C.

Analýza:

%	vypočteno pro $C_{14}H_8ClN_2O_3SNa$	nalezeno pro vysušený první podíl
C	48,92	48,23
H	2,64	2,81
N	8,15	7,89

Část B

K míchané suspenzi 20 g (62,4 mmol) 5-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu ve 400 ml methanolu se při teplotě místnosti přikape 4,14 ml (68,6 mmol) ethanolaminu. K takto vzniklému čirému roztoku se přidá 6,74 g práškového methoxidu sodného a výsledná směs se přes noc míchá. Vyloučený pevný materiál se odfiltruje a přes noc se suší ve vysokém vakuu. Získá se hemihydrát 5-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu o teplotě tání 238 až 239 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_8ClN_2O_3SNa \cdot 0,5H_2O$

vypočteno:

47,67 % C, 2,85 % H, 7,94 % N;

nalezeno:

47,72 % C, 2,73 % H, 7,70 % N.

Příklad 10

Draselná sůl 5-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu

Opakuje se postup popsaný v části B příkladu 9 s tím rozdílem, že se místo práškového methoxidu sodného použije methanoličtý roztok 7,00 g hydroxidu draselného. Získá se monohydrát draselné soli 5-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu o teplotě tání 214 až 216 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_8ClN_2O_3 \cdot H_2O$

vypočteno:
44,30 % C, 2,93 % H, 7,41 % N;

nalezeno:
44,29 % C, 2,67 % H, 7,22 % N.

Příklad 11

Amonná sůl 5-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví v podstatě analogickým způsobem jako v části B příkladu 9, za použití methanoličtého roztoku amoniaku namísto práškového methoxidu sodného. Získá se bezvodá sůl uvedená v názvu, tající při 203 až 204 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_8ClN_2SO_3 \cdot NH_4$

vypočteno:
49,64 % C, 3,86 % H, 12,41 % N;

nalezeno:
49,75 % C, 3,53 % H, 12,20 % N.

Příklad 12

2-Oxindol-1-karboxamid

K roztoku 194 mg (1,0 mmol) 2-(2-ureidofenyl)octové kyseliny ve 4 ml trifluoroctové kyseliny se přidá 630 mg (3,0 mmol) anhydridu trifluoroctové kyseliny a směs se zhruba 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se trituruje s 5 až 8 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a materiál, který nepřejde do roztoku se odfiltruje. Tento pevný materiál poskytne po překrystalování z ethanolu 61 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých jehličkovitých krystalů tajících za mírného rozkladu při 179 až 180 °C.

Analýza: pro $C_9H_8N_2O_2$

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

nalezeno:
61,40 % C, 4,80 % H, 15,77 % N.

Příklad 13

5-Chlor-2-oxindol-1-karboxamid

Analogickým postupem jako v příkladu 12 se cyklizací 4,78 g (0,021 molu) 2-(5-chlor-2-ureidofenyl)octové kyseliny působením 8,0 g (0,063 mol) anhydridu trifluoroctové kyseliny v 75 ml trifluoroctové kyseliny, a následujícím překrystalováním surového produktu z acetonitrilu získá 80 mg sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 211 °C.

Analýza: pro $C_9H_7ClN_2O_2$

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

nalezeno:
51,37 % C, 3,37 % H, 13,53 % N.

Příklad 14

2-Oxindol-1-karboxamid

K směsi 0,94 g (7,1 mmol) 2-oxindolu a 30 ml etheru se přidá 1,20 g (8,4 mmol) chlorsulfonylisokyanátu a reakční směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti. Ether se odpaří ve vakuu a zbytek se rozmíchá s 10 ml vody a 10 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Přidá se 125 ml ethylacetátu, směs se 1 hodinu míchá, pak se ethylacetátová fáze oddělí, promyje se jednou 50 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a dvakrát vždy 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 0,97 g (77 %) surového produktu, který po překrystalování z ethanolu poskytne 0,18 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 177 až 179 °C.

Příklad 15

2-Oxindol-1-karboxamid

K směsi 5,86 g (44,0 mmol) 2-oxindolu a 160 ml suchého toluenu se za míchání přidá 7,47 g (52,8 mmol) chlorsulfonylisokyanátu, přičemž se okamžitě začne uvolňovat chlorovodík. Směs se 15 minut míchá za varu pod zpětným chladičem a pak se ochladí na teplotu místnosti. K ochlazené směsi se pak přidá 50 ml vody (zpočátku se uvolní určité množství chlorovodíku) a výsledná směs se 1,5 hodiny míchá. Vyloučený pevný materiál se odfiltruje a vysuší se (4,10 g). Filtrát se extrahuje 100 ml ethylacetátu, extrakt se dvakrát promyje vždy 100 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Odpařením tohoto extraktu za sníženého tlaku se získá 4,16 g pevného materiálu. Oba podíly pevného produktu se spojí a překrystalují se tak, že se rozpustí ve 200 ml acetonitrilu a roztok se zahustí

za sníženého tlaku na objem zhruba 75 ml. Malé množství vyloučeného amorfního materiálu se odfiltruje, filtrát se odbarví, zahustí se za sníženého tlaku na objem cca 50 ml a naočkuje se. Získá se sloučenina uvedená v názvu, ve formě tmavočervených krystalů, které se odfiltrují a vysuší. Výtěžek produktu činí 3,0 g (38 %).

Příklad 16

6-Fluor-5-methyl-2-oxindol-1-karboxamid

Za použití postupu podle příkladu 15 se z 1,0 g (6,0 mmolů) 6-fluor-5-methyl-2-oxindolu a 1,03 g (7,3 mmolů) chlorsulfonylisokyanátu ve 30 ml toluenu připraví sloučenina uvedená v názvu. K hydrolýze se použije 5 ml vody. Výtěžek produktu tajícího při 200 až 203 °C činí 0,58 g (46 %).

Analýza: pro $C_{10}H_9N_2O_2F$

vypočteno:

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

nalezeno:

57,02 % C, 4,41 % H, 12,85 % N.

Vzorek intermediárního chlorsulfonylderivátu se před hydrolýzou odebere a k stanovení přesné molekulové hmotnosti se podrobí hmotnostní spektroskopii.

$C_{10}H_8N_2SO_2$: 307,9848.

Příklad 17

2-Oxindol-1-karboxamid

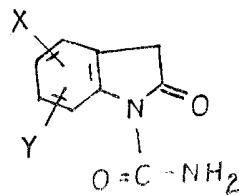
K suspenzi 13,3 g (0,10 molu) 2-oxindolu ve 150 ml toluenu se přidá 15,6 g (0,11 molu) chlorsulfonylisokyanátu a reakční směs se 10 minut zahřívá na parní lázni, přičemž se během zhruba 3 minut vytvoří čirý roztok, z něhož se téměř okamžitě začne vylučovat sraženina. Reakční směs se 30 minut chladí v ledu, načež se pevný materiál odfiltruje a vysuší se na vzduchu.

Takto vzniklý intermediární chlorsulfonylderivát se vnese do 240 ml směsi kyseliny octové a vody (2:1) a výsledná suspenze se 10 minut zahřívá na parní lázni, načež se ochladí v ledu. Vyloučený špinavě bílý pevný materiál se odfiltruje a vysuší se na vzduchu. Zahuštěním matečného louhu na hustou suspenzi a následující filtrací se získá dalších 1,2 g produktu. Spojené pevné materiály poskytnou po překrytlování zhruba z 250 ml ethanolu 11,48 g (65 %) žádaného produktu.

Příklad 18

Substituované 2-oxindol-1-karboxamidy

Za použití postupu podle příkladu 17 se reakcí vždy příslušného 2-oxindolu s chlorsulfonylisokyanátem a následující hydrolýzou připraví níže uvedené sloučeniny:



X	Y	teplota tání (°C)	vypočteno	analýza (%)		nalezeno
5-CH ₃	H	215 až 216 (rozklad)				
5-OCH ₃	H	191 až 192				
4-Cl	H	201 až 202 ¹⁾	51,32	13,30	51,04	3,26
5-Cl	H	211 (rozklad)	5,32	13,30	51,14	3,48
6-Cl	H	221 až 222 (rozklad)	51,32	13,30	51,07	3,30
5-F	H	198 ²⁾	55,67	14,43	56,25	3,79
5-CF ₃	H	214,5 ²⁾	49,19	11,48	48,90	3,05
4-CH ₃	5-CH ₃	222 (rozklad)	64,69	13,72	64,57	5,94
5-CH ₃	6-CH ₃	214,5 ³⁾	64,69	13,72	64,52	6,67
5-Cl	6-Cl	245 (rozklad)	44,11	11,43	43,98	2,55

Legenda:

1) překrystalováno z ethanolu

2) překrystalováno z acetonitrilu

3) překrystalováno z kyseliny octové

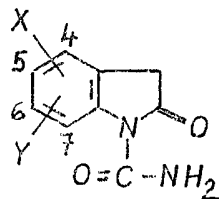
Příklad 19

5,6-Methyldioxy-2-oxindol-1-karboxamid

5,6-Methyldioxy-2-oxindol-1-karboxamid se připraví za použití postupu podle příkladu 17 reakcí 5,6-methyldioxy-2-oxindolu s chlorsulfonylisokyanátem a následující hydrolýzou. Po překrystalování z kyseliny octové taje produkt za rozkladu při 237 až 238 stupňů Celsia.

Příklad 20

Za použití postupu podle příkladu 17 je možno reakcí vždy příslušného 2-oxindolu s chlorsulfonylisokyanátem a následující hydrolýzou připravit níže uvedené tricyklické sloučeniny:



X a Y*)

- 4—CH₂—CH₂—CH₂—5
 5—CH₂—CH₂—CH₂—6
 6—CH₂—CH₂—CH₂—CH₂—7
 5—CH=CH—CH=CH—6
 5—O—CH₂—CH₂—6
 5—CH₂—CH₂—O—6
 5—S—CH₂—CH₂—6
 5—O—CH=CH—6
 5—S—CH=CH—6
 5—CH=CH—S—6

Legenda:

*) v tomto sloupci znamená číslo na levé straně vzorce místo napojení tohoto konce vzorce na 2-oxindolové jádro a číslo na pravé straně vzorce znamená místo napojení tohoto konce vzorce na 2-oxindolové jádro.

Příklad 21

6-Methylthio-2-oxindol-1-karboxamid

K suspenzi 6,0 g (0,033 molu) 6-methylthio-2-oxindolu v 60 ml acetonitrilu se při teplotě 5 až 10 °C přidá 5,66 g (0,04 molu) chlorsulfonylisokyanátu. Reakční směs se 1 hodinu míchá, pak se k ní přidá 100 ml vody a v míchání se pokračuje ještě 10 minut. Vodný roztok se extrahuje 600 ml ethylacetátu, extrakt se postupně promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se šedě zbarvený pevný produkt, který po překrystalování z acetonitrilu rezultuje ve výtěžku 3,0 g. Dalších 0,71 g produktu se získá z matečného louhu. Cel-

kový výtěžek produktu o teplotě tání 176 až 179 °C činí 3,71 g (50,6 %).

Příklad 22

5,6-Dimethoxy-2-oxindol-1-karboxamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem podle příkladu 21 z 8,0 g (0,042 molu) 5,6-dimethoxy-2-oxindolu, 7,08 g (0,05 molu) chlorsulfonylisokyanátu a 75 ml acetonitrilu. Surový produkt získaný po odpaření ethylacetátového extraktu se překrystaluje ze směsi stejných dílů acetonitrilu a kyseliny octové. Výsledný produkt o teplotě tání 206,5 až 209 °C rezultuje ve výtěžku 6,02 g (60 %).

Příklad 23

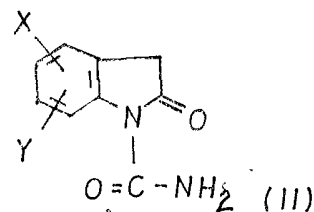
6-Trifluormethyl-2-oxindol-1-karboxamid

K suspenzi 8,0 g (0,04 molu) 6-trifluormethyl-2-oxindolu v 80 ml acetonitrilu se přidá 6,65 g (0,047 molu) chlorsulfonylisokyanátu a směs se 45 minut míchá. Po přidání 100 ml vody se vodná směs míchá ještě 1 hodinu, načež se vyloučená sraženina odfiltruje a překrystaluje se z acetonitrilu. Získá se 0,92 g sloučeniny uvedené v názvu. Další produkt se získá extrakcí filtrátu po filtraci vodné reakční směsi 300 ml ethylacetátu, vysušením extraktu síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku. Zbytek poskytne po překrystalování z acetonitrilu dalších 2,2 g produktu.

Další podíl produktu o hmotnosti 1,85 g se získá tak, že se matečné louhy z rekrystalizací z acetonitrilu spojí a zahustí za sníženého tlaku. Celkový výtěžek produktu o teplotě tání 207,5 až 210 °C činí 4,97 g (51 procent).

Příklad 24

Opakováním postupu podle příkladu 23, ale za použití vždy příslušně substituovaných 2-oxindolů se získají následující sloučeniny:



X	Y	teplota tání (°C)
4-SCH ₃	H	181 až 184
6-F	H	191,5 až 194
6-Br	H	205 až 208
5-NO ₂	H	201 až 205
5-F	6-Cl	229 až 231 ¹⁾
5-F	6-F	198 až 201

Legenda:

- ¹⁾ Reakce se provádí v toluenu jako rozpouštědlo. Jak vychází materiál, tak produkt jsou kontaminovány určitým množstvím odpovídajícího 4-chlor-5-fluorisomeru.

Příklad 26

5-Benzoyl-2-oxindol-1-karboxamid

Směs 10,1 g (42 mmolů) 5-benzoyl-2-oxindolu, 4,4 ml (51 mmolů) chlorsulfonylisokyanátu a 300 ml tetrahydrofuranu se 6 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Zbytek se vnese do 150 ml ledové kyseliny octové a 300 ml vody, a výsledná směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí a kapalina nad usazeninou se oddekantuje. Zbýlý pryskyřičnatý materiál poskytne trituraci s acetonitrilem pevný produkt, který se odfiltruje a překrystaluje se ze směsi stejných dílů n-propanolu a acetonitrilu. Získá se 4,1 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevné látky o teplotě tání 210 až 211 °C.

Příklad 27

Prakticky analogickým postupem jako v příkladu 26 se reakcí 5-acetyl-2-oxindolu a 5-(2-thenoyl)-2-oxindolu a chlorsulfonylisokyanátem a následující hydrolýzou vodnou kyselinou octovou získají následující sloučeniny:

5-acetyl-2-oxindol-1-karboxamid tající po překrystalování z acetonitrilu za rozkladu při 225 °C (výtěžek 34 %) a

5-(2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid tající po překrystalování ze směsi methanolu a acetonitrilu za rozkladu při 200 °C (výtěžek 51 %).

Příklad 28

5-Acetamido-2-oxindol-1-karboxamid

Suspenze 0,5 g (2,6 mmolů) 5-amino-2-oxindol-1-karboxamidu a 0,35 g 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu se míchá při teplotě 10 °C, přičemž se k ní přidá 0,20 ml (2,8 mmolů) acetylchloridu. Reakční směs se ještě 20 minut míchá při teplotě cca -10 °C a pak 15 minut při teplotě místnosti, načež se k ní přidá 20 ml 1N kyseliny chlorovodíkové.

Pevný produkt se vysuší a po vysušení poskytne 0,20 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě krémově zbarvené pevné látky.

Nahradí-li se při shora popsaném postupu acetylchlorid butanoylchloridem, je možno připravit 5-butanamido-2-oxindol-1-karboxamid.

Příklad 29

5-Benzamido-2-oxindol-1-karboxamid

V podstatě analogickým postupem jako v příkladu 28 se acylací 5-amino-2-oxindol-1-karboxamidu benzoylchloridem získá ve výtěžku 90 % sloučenina uvedená v názvu, ve formě krémově zbarvené pevné látky o teplotě tání 223 až 226 °C.

Příklad 30

4-Methylsulfonyl-2-oxindol-1-karboxamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví standardním postupem oxidací 2,5 g 4-methylthio-2-oxindol-1-karboxamidu působením 2,4 molekvivalentů 3-chlorperbenzoové kyseliny v tetrahydrofuranu při teplotě místnosti. Produkt se izoluje jako pevný materiál ve výtěžku 0,81 g (28 %).

Příklad 31

6-Methylsulfonyl-2-oxindol-1-karboxamid

Standardním postupem se oxidací 1,25 g 6-methylthio-2-oxindol-1-karboxamidu působením 2,1 molekvivalentu 3-chlorperbenzoové kyseliny v tetrahydrofuranu při teplotě místnosti získá 1,13 g sloučeniny uvedené v názvu, znečištěné odpovídajícím sulfoxidem.

Příklad 32

4-Methylsulfinyl-2-oxindol-1-karboxamid

Oxidací 1,0 g 4-methylthio-2-oxindol-1-karboxamidu působením 1,1 molekvivalentu 3-chlorperbenzoové kyseliny v tetrahydrofuranu při teplotě cca 0 °C se získá 0,9 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 198,5 až 200 °C.

Analogickým způsobem se oxidací 6-methylthio-2-oxindol-1-karboxamidu 3-chlorperbenzoovou kyselinou získá 6-methylsulfinyl-2-oxindol-1-karboxamid.

Příklad 33

3-(2-Furoyl)-6-fluor-2-oxindol-1-karboxamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ve výtěžku 17 % z 0,30 g (1,2 mmolů) 3-(2-furoyl)-6-fluor-2-oxindolu, 0,20 g (1,4 mmolů) chlorsulfonylisokyanátu, 15 ml acetonitrilu a 10 ml vody, za použití prakticky analogického postupu jako v příkladu 21. Výtěžek produktu tajícího při 231 až 235 °C činí 60 mg.

Příklad 34

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

K suspenzi 1,5 g (5,4 mmolu) 3-(2-the-noyl)-5-chlor-2-oxindolu v 15 ml suchého acetonitrilu se za míchání přidá 0,52 ml (5,9 mmolu) chlorsulfonylisokyanátu a reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Malý vzorek směsi se odebere, zfiltruje se a odpaří se ve vakuu, čímž se získá malý vzorek N-chlorsulfonyl-3-(2-the-noyl)-5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu o teplotě tání 166 až 169 °C. K zbývajícím části reakční směsi se za míchání pomalu přidá 30 ml vody a v míchání se pokračuje 1 hodinu. Reakční směs se pak vylije na drcený led obsahující 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a výsledná směs se 20 minut míchá.

Vyloučený žlutý pevný produkt se odfiltruje, promyje se vodou a diisopropyletherem a překrystaluje se z ledové kyseliny octové. Získá se první podíl sloučeniny uvedené v názvu, o hmotnosti 200 mg a teplotě tání 213 až 215 °C. Matečné louhy po izolaci tohoto prvního podílu se nechají stát, čímž se z nich vyloučí další žlutý pevný produkt, který po odfiltrování poskytne druhý podíl sloučeniny uvedené v názvu, o hmotnosti 470 mg.

Tento druhý podíl se překrystaluje z ledové kyseliny octové, spojí se s prvním podílem a překrystaluje se z ledové kyseliny octové. Získá se 280 mg sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 232 až 234 °C.

Příprava 1

2-(2-Ureidofenyl)octová kyselina

Suspenze 2,9 g (0,01 molu) N-cyklohexylkarbonyl-2-oxindol-1-karboxamidu v 50 ml 1N roztoku hydroxidu sodného se zhruba 30 minut míchá při teplotě místnosti, během kteréžto doby přejde pevná látka do roztoku. Reakční směs se za chlazení ledem okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu na mazlavý zbytek. Tento zbytek se promyje diisopropyletherem a pak se překrystaluje z ethanolu, čímž se získá 70 miligramů sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 174,5 °C.

Analýza: pro $C_9H_{10}N_2O_3$

vypočteno:

55,66 % C, 5,19 % H, 14,43 % N;

nalezeno:

55,37 % C, 5,33 % H, 14,38 % N.

Příprava 2

2-(5-Chlor-2-ureidofenyl)octová kyselina

Sloučenina uvedená v názvu se připraví v podstatě analogickým postupem jako v

přípravě 1 hydrolýzou N-isobutyryl-5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu 1N hydroxidem draselným. Po ukončení hydrolýzy se okyslením reakční směsi vysráží produkt, který se odfiltruje a po překrystalování z ethanolu poskytne sloučeninu uvedenou v názvu ve formě bezbarvých krystalů tajících za rozkladu při 187,5 °C. Výtěžek činí 43 %.

Analýza: pro $C_9H_9ClN_2O_3$

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příprava 3

N-Cyklohexylkarbonyl-2-oxindol-1-karboxamid

K míchané suspenzi 20,0 g (0,15 molu) 2-oxindolu ve 150 ml toluenu se přidá 29,6 gramu (0,19 molu) cyklohexylkarbonylisokyanátu. Směs se cca 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se ochladí na teplotu místnosti. Pevný produkt se odfiltruje a po překrystalování z ethanolu poskytne 26,5 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě chmýřitých bezbarvých krystalů tajících při 144,5 až 145,5 °C.

Analýza: pro $C_{16}H_{18}N_2O_3$

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příprava 4

N-Isobutyryl-5-chlor-2-oxindol-1-karboxamid

K míchané suspenzi 8,38 g (0,05 molu) 5-chlor-2-oxindolu ve 250 ml toluenu se přidá 6,79 g (0,06 molu) isobutyrylisokyanátu a reakční směs se 5,5 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se odfiltruje malé množství nerozpustné látky a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se překrystaluje z acetonitrilu (za odbarvení aktivním uhlím) a pak z ethanolu, čímž se získá 3,23 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě růžových krystalů tajících při 139 až 141 °C.

Analýza: pro $C_{13}H_{13}ClN_2O_3$

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příprava 5

5-Chlor-2-oxindol

K suspenzi 100 g (0,55 molu) 5-chlorisatinu v 930 ml ethanolu se za míchání přidá 40 ml (0,826 molu) hydrazin-hydrátu, čímž vznikne červený roztok. Tento roztok se 3,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, přičemž se z něj vyloučí sraženina. Reakční směs se míchá přes noc a pak se sraženina odfiltruje. Získá se 5-chlor-3-hydrazono-2-oxindol ve formě žluté pevné látky.

Tato látka, která po vysušení ve vakuové sušárně má hmotnost 105,4 g, se během 10 minut po částech přidá k roztoku 125,1 g methoxidu sodného v 900 ml absolutního ethanolu. Výsledný roztok se 10 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se zahustí ve vakuu. Pryskyřičnatý pevný odparek se rozpustí ve 400 ml vody, vodný roztok se odbarví aktivním uhlím a vylije se do směsi 1 litru vody a 180 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, obsahující kousky ledu.

Vysrážený červenožlutý pevný materiál se odfiltruje, důkladně se promyje vodou, vysuší se, promyje se diethyletherem a nakonec se překrystaluje z ethanolu. Získá se 48,9 g sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 193 až 195 °C.

Analogickým postupem se 5-methylisatin působením nejprve hydrazin-hydrátu a pak ethoxidu sodného v ethanolu převede na 5-methyl-2-oxindol. Produkt taje při 173 až 174 °C.

Příprava 6

4,5-Dimethyl-2-oxindol a 5,6-dimethyl-2-oxindol

Za použití metody popsané v „Organic Syntheses“, Collective Volume I, str. 327, se 3,4-dimethylanilin převede reakcí s chloralhydrátem a hydroxylaminem na 3,4-dimethylisonitrosoacetanilid. 3,4-Dimethyl-isonitrosoacetanilid se cyklizuje působením kyseliny sírové za použití metody, kterou popsali Baker a spol. v Journal of Organic Chemistry, 17, 149 (1952), na 4,5-dimethylisatin (teplota tání 225 až 226 °C) a 5,6-dimethylisatin (teplota tání 217 až 218 °C).

4,5-Dimethylisatin se za použití postupu popsaného v přípravě 5 převede působením nejprve hydrazin-hydrátu a pak ethoxidu sodného v ethanolu na 4,5-dimethyl-2-oxindol o teplotě tání 245,5 až 247,5 °C.

Obdobně se za použití postupu popsaného v přípravě 5 převede 5,6-dimethylisatin působením nejprve hydrazin-hydrátu a pak ethoxidu sodného v ethanolu na 5,6-dimethyl-2-oxindol o teplotě tání 196,5 až 198 °C.

Příprava 7

4-Chlor-2-oxindol a 6-chlor-2-oxindol

A. 3-Chlor-isonitrosoacetanilid

K roztoku 113,23 g (0,686 molu) chloralhydrátu ve 2 litrech vody se za míchání přidá nejprve 419 g (2,95 molu) síranu sodného a pak roztok připravený z 89,25 g (0,70 molu) 3-chloranilinu, 62 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 500 ml vody, přičemž se vyloučí hustá sraženina. K směsi se za míchání přidá roztok 155 g (2,23 molu) hydroxylaminu v 500 ml vody, reakční směs se za neustálého míchání pomalu zahřeje a zhruba 6 hodin se udržuje na teplotě mezi 60 a 75 °C, během kteréžto doby se k ní k usnadnění míchání přidá další 1 litr vody. Výsledná směs se ochladí, vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získá se 136,1 g 3-chlor-isonitrosoacetanilidu.

B. 4-Chlorisatin a 6-chlorisatin

K 775 ml koncentrované kyseliny sírové, předeřáté na 70 °C, se za míchání přidá 136 g 3-chlor-isonitrosoacetanilidu takovou rychlostí, aby se teplota reakčního prostředí udržela mezi 75 a 85 °C. Po přidání všeho pevného materiálu se reakční směs ještě 30 minut zahřívá na 90 °C, pak se ochladí a za míchání se pomalu vylije na cca 3 litry ledu. K udržení teploty pod teplotou místnosti se podle potřeby přidává ještě další led. Vyloučená červenooranžová sraženina se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší. Pevný materiál se suspenduje ve 2 litrech vody a přidáním cca 700 ml 3N hydroxidu sodného se uvede do roztoku. Roztok se zfiltruje a jeho pH se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou upraví na hodnotu 8.

Přidá se 120 ml směsi 80 dílů vody a 20 dílů koncentrované kyseliny chlorovodíkové, vysrážený pevný produkt se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší. Získá se 50 g surového 4-chlorisatinu. Filtrát po izolaci 4-chlorisatinu se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 0, přičemž se vyloučí další sraženina, která po odfiltrování, promytí vodou a vysušení poskytne 43 g surového 6-chlorisatinu.

Surový 4-chlorisatin se překrystaluje z kyseliny octové, čímž se získá 43,3 g látky tající při 258 až 259 °C.

Surový 6-chlorisatin se překrystaluje z kyseliny octové, čímž se získá 36,2 g látky tající při 261 až 262 °C.

C. 4-Chlor-2-oxindol

K suspenzi 43,3 g 4-chlorisatinu ve 350 ml ethanolu se přidá 17,3 ml hydrazin-hydrátu, reakční směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vyloučená sraženina se odfiltruje. Získá se 43,5 g 4-chlor-3-hydrazono-2-oxindolu o teplotě tání 235 až 236 °C.

K roztoku 22 g sodíku ve 450 ml bezvo-

dého ethanolu se za míchání po částech přidá 43,5 g 4-chlor-3-hydrazono-2-oxindolu, výsledný roztok se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a zahustí se na pryskyřičnatý zbytek, který se rozpustí ve 400 ml vody. Rostok se odbarví aktivním uhlím a vylíje se do směsi 1 litru vody a 45 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená sraženina se odfiltruje a po vysušení se překrystaluje z ethanolu. Získá se 22,4 g 4-chlor-2-oxindolu tájícího za rozkladu při 216 až 218 °C.

D. 6-Chlor-2-oxindol

Analogickým postupem jako v přípravě 7C se reakcí 36,2 g 6-chlorisatinu s hydrazin-hydrátem a následujícím působením ethoxidu sodného v ethanolu získá 14,2 g 6-chlor-2-oxindolu o teplotě tání 196 až 198 stupňů Celsia.

Příprava 8

5,6-Difluor-2-oxindol

Analogickým postupem jako v odstavcích A a B přípravy 7 se reakcí 3,4-difluoranilinu s chloral-hydrátem a hydroxylaminem, a následující cyklizací působením kyseliny sírové získá 5,6-difluorisatin, který se podrobí reakci s hydrazin-hydrátem a pak methoxidem sodným v ethanolu analogickým postupem jako v přípravě 5. Získá se sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 187 až 190 stupňů Celsia.

Příprava 9

5-Fluor-2-oxindol

K roztoku 11,1 g (0,1 molu) 4-fluoranilinu ve 200 ml dichlormethanu se při teplotě od -60 °C do -65 °C za míchání přikape roztok 10,8 g (0,1 molu) terc.butylhypochloritu ve 25 ml dichlormethanu. V míchání při teplotě -60 až -65 °C se pokračuje ještě 10 minut, načež se k směsi přikape roztok 13,4 gramu (0,1 molu) ethyl-2-(methylthio)acetátu ve 25 ml dichlormethanu. Směs se ještě 1 hodinu míchá při teplotě -60 °C, načež se při teplotě -60 až -65 °C přikape k roztoku 11,1 g (0,11 molu) triethylaminu ve 25 ml dichlormethanu. Chladicí lázeň se odstraní a po ohřátí reakční směsi na teplotu místnosti se k ní přidá 100 ml vody.

Fáze se oddělí, organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a po vysušení síranem sodným se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve 350 ml diethyletheru, k němuž bylo přidáno 40 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se fáze oddělí a etherická fáze se promyje nejprve vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem sodným se etherická fáze odpaří ve vakuu. Získá se

17 g oranžově hnědé pevné látky, která se trituruje s isopropyletherem. Pevný materiál pak poskytne po překrystalování z ethanolu 5,58 g 5-fluor-3-methylthio-2-oxindolu o teplotě tání 151,5 až 152,5 °C.

Analýza: pro C_9H_8ONFS

vypočteno:

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

nalezeno:

54,74 % C, 4,11 % H, 7,11 % N.

986 mg (5,0 mmolů) shora připraveného 5-fluor-3-methylthio-2-oxindolu se přidá k směsi dvou kávových lžiček Raney-niklu a 50 ml absolutního ethanolu a reakční směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Katalyzátor se oddělí dekantací a promyje se absolutním ethanollem. Spojené ethanolické roztoky se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. Dichlormethanový roztok se vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu, čímž se získá 475 mg 5-fluor-2-oxindolu o teplotě tání 121 až 134 °C.

Analogickým způsobem se 4-trifluormethylanilin nechá reagovat s terc.butylhypochloritem, ethyl-2-(methylthio)acetátem a triethylaminem a vzniklý 3-thiomethyl-5-trifluormethyl-2-oxindol se podrobí redukci Raney-niklem. Získá se 5-trifluormethyl-2-oxindol o teplotě tání 189,5 až 190,5 °C.

Příprava 10

5-Methoxy-2-oxindol

Z 4-methoxyanilinu se analogickým postupem jako v přípravě 9, pouze s tím rozdílem, že se počáteční chlorace neprovádí terc.butylhypochloritem, ale roztokem plynného chloru v dichlormethanu, připraví 5-methoxy-2-oxindol. Sloučenina uvedená v názvu taje při 150,5 až 151,5 °C.

Příprava 11

6-Chlor-5-fluor-2-oxindol

K 130 ml toluenu se za míchání přidá 24,0 gramu (0,165 molu) 3-chlor-4-fluoranilinu a 13,5 ml (0,166 molu) pyridinu. Vzniklý roztok se ochladí na cca 0 °C a přidá se k němu 13,2 ml (0,166 molu) 2-chloracetylchloridu. Reakční směs se 5 hodin míchá při teplotě místnosti a pak se extrahuje nejprve dvakrát vždy 100 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a pak 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Výsledný toluenový roztok se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Získá se 32,6 g (88 %) N-(2-chloracetyl)-3-chlor-4-fluoranilinu.

26,63 g tohoto N-(2-chloracetyl)-3-chlor-4-fluoranilinu se důkladně promísí s 64 g

bezvodého chloridu hlinitého a směs se 8,5 hodiny zahřívá na 210 až 230 °C. Reakční směs se vylíje za míchání do směsi ledu a 1N kyseliny chlorovodíkové, výsledná směs se míchá ještě 30 minut, načež se pevný materiál odfiltruje. Získá se 22,0 g pevného produktu, který se rozpustí ve směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu, a chromatografuje se na 800 g silikagelu. Po odpaření příslušných vymytých frakcí se získá nejprve 11,7 g N-(2-chloracetyl)-3-chlor-4-fluor-anilinu a pak 3,0 g 6-chlor-5-fluor-2-oxindolu.

Posledně zmíněný produkt poskytne po překrystalování z toluenu 1,70 g (výťažek 7 %) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 196 až 206 °C. Podle NMR spektroskopie je tento produkt znečištěn určitým množstvím 4-chlor-5-fluor-2-oxindolu.

Příprava 12

6-Fluor-5-methyl-2-oxindol

11,62 g (57,6 mmolu) N-(2-chloracetyl)-3-fluor-4-methylanilinu se důkladně promísí s 30,6 g (229,5 mmolu) bezvodého chloridu hlinitého a směs se zahřeje na 210 až 220 °C. Po 4 hodinách se reakční směs chladí a vnese se do směsi 100 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a 50 ml ledu. Vyloučí se červenožlutý pevný materiál, který se odfiltruje a překrystaluje se s vodného ethanolu. Získají se tři podíly produktu o hmotnosti 4,49 g, 2,28 g a 1,0 g. Podíl o hmotnosti 1,0 g se dále překrystaluje z vody, čímž se získá 280 mg sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 168,5 až 171 °C.

Příprava 13

6-Brom-2-oxindol

K 9,4 g natriumhydridu se přidá nejprve 195 ml dimethylsulfoxidu a pak se přikape 22,37 ml dimethyl-malonátu. Po skončení přidávání se směs zahřeje na 100 °C a na této teplotě se udržuje 40 minut, načež se k ní v jediné dávce přidá 25 g 1,4-dibrom-2-nitrobenzenu. Reakční směs se 4 hodiny zahřívá na 100 °C a pak se vylíje do 1,0 litru nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem, extrakty se promyjí roztokem chloridu amonného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek poskytne po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu 22,45 gramu dimethyl-2-(4-brom-2-nitrofenyl)malonátu.

Roztok 17,4 g dimethyl-2-(4-brom-2-nitrofenyl)malonátu a 4,6 g chloridu lithného ve 150 ml dimethylsulfoxidu se zahřívá na olejové lázni o teplotě 100 °C. Po 3 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a vylíje se do směsi 500 ml ethylacetátu a 500 ml nasyceného roztoku chloridu sod-

ného. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dalším ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbytek poskytne po chromatografii na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla 9,4 g methyl-2-(4-brom-2-nitrofenyl)acetátu.

K roztoku 7,4 g methyl-2-(4-brom-2-nitrofenyl)acetátu v 75 ml kyseliny octové se přidá 6,1 g železného prachu. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na olejové lázni o teplotě 100 °C, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí ve 250 ml ethylacetátu. Roztok se zfiltruje, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, odbarví se aktivním uhlím a odpaří se ve vakuu. Získá se 5,3 g 6-brom-2-oxindolu ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 213 až 214 stupňů Celsia.

Analogickým způsobem se z 1,4,5-trichlor-2-nitrobenzenu jako výchozí látky připraví 5,6-dichlor-2-oxindol o teplotě tání 209 až 210 °C.

Příprava 14

6-Fenyl-2-oxindol

K 3,46 g (0,072 molu) natriumhydridu se přidá nejprve 50 ml dimethylsulfoxidu a pak se za míchání přikape roztok 8,2 ml (0,072 molu) dimethylmalonátu v 10 ml dimethylsulfoxidu. Po skončení přidávání se v míchání pokračuje ještě 1 hodinu, načež se přidá roztok 10 g (0,036 molu) 4-brom-3-nitrodifenylu v 50 ml dimethylsulfoxidu. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na 100 °C, pak se ochladí a vylíje se do směsi vody a ledu obsahující 5 g chloridu amonného. Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem, extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Olejovitý zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu a produkt se pak překrystaluje z methanolu. Získá se 6 g dimethyl-2-(3-nitro-4-difenyl)malonátu o teplotě tání 82 až 83 °C.

5 g shora připravené nitrosloučeniny se ve směsi 50 ml tetrahydrofuranu a 10 ml methanolu redukuje vodíkem za tlaku cca 0,5 MPa v přítomnosti platinového katalyzátoru na odpovídající aminosloučeninu. Posledně zmíněná sloučenina se v ethanolu 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se rozpouštědlo odpaří a zbytek se překrystaluje z methanolu. Získá se 1,1 g ethyl-6-fenyl-2-oxindol-1-karboxylátu o teplotě tání 115 až 117 °C.

1,0 g shora připraveného esteru se spolu se 100 ml 6N kyseliny chlorovodíkové 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se reakční směs nechá 3 dny stát při teplotě místnosti. Pevný materiál

-oxindol-1-karboxamid [I; X = 5-trifluormethyl, Y = vodík a $R^1 = 2\text{-}(2\text{-hienyl})\text{acetyl}$],

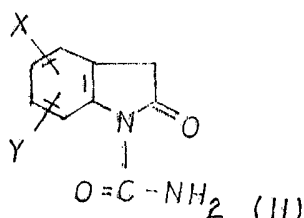
6-fluor-3-{2-fenylacetyl}-2-oxindol-1-karboxamid [I; X = 6-fluor, Y = vodík a $R^1 = \text{benzyl}$],

6-chlor-5-fluor-3-{2-fenylacetyl}-2-oxindol-1-karboxamid [I; X = 5-fluor, Y = 6-chlor a $R^1 = \text{benzyl}$],

5,6-difluor-3-{2-furoyl}-2-oxindol-1-karboxamid [I; X = 5-fluor, Y = 6-fluor a $R^1 = 2\text{-furyl}$] a

5,6-difluor-3-{2-thenoyl}-2-oxindol-1-karboxamid [I; X = 5-fluor, Y = 6-fluor a $R^1 = 2\text{-thienyl}$].

Dále vynález popisuje nové sloučeniny obecného vzorce II

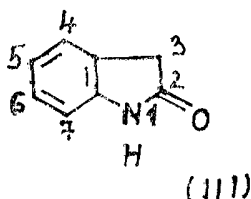


ve kterém

X, Y a R^2 mají shora uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou užitečné jako meziprodukty pro přípravu sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I.

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



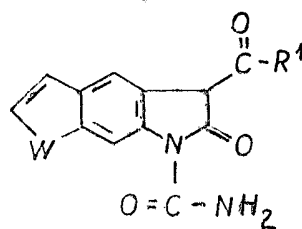
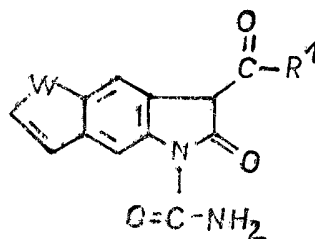
Analgetická a protizánětlivá činidla podle vynálezu nesou karboxamidový substituent vzorce $-C(=O)-NH_2$ v poloze 1 a acylový substituent $-C(=O)-R^1$ v poloze 3 2-oxindolu, přičemž nakondenzovaný benzo-kruh může být dále substituován substituenty X a Y.

Zbytky X a Y mohou být určité jednovazné substituenty, jak byly definovány výše, nebo mohou zbytky X a Y, navázané na sou-

sedících uhlíkových atomech benzenového kruhu, tvořit:

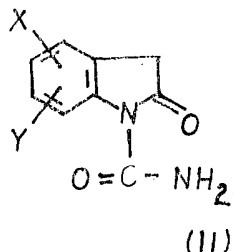
methylendioxy skupinu $-OCH_2O-$ nebo ethylendioxy skupinu $-OCH_2CH_2O-$.

Dále pak mohou symboly X a Y, navázané na sousedících uhlíkových atomech benzenového kruhu 2-oxindolového jádra, tvořit dvojvazný zbytek Z tak, že zbytek Z spolu s uhlíkovými atomy, na které je navázan, tvoří nakondenzovaný karbocyklický nebo heterocyklický kruh. Určité dvojvazné zbytky ve významu symbolu Z (tj. zbytky Z^1 až Z^5) byly uvedeny výše. Představuje-li tedy Z zbytek vzorce Z^1 , tvoří symboly X a Y společně s uhlíkovými atomy, na které jsou navázané, jsou navázané, nakondenzovaný cyklopentenový kruh a pokud Z znamená zbytek vzorce Z^5 , tvoří symboly X a Y společně s uhlíkovými atomy, na které jsou navázané, nakondenzovaný furanový nebo thiofenový kruh. Dále je třeba zdůraznit, že pokud Z představuje zbytek vzorce Z^4 nebo Z^5 , může být tato skupina ve významu symbolu Z navázána libovolným ze dvou možných způsobů. Tak například pokud X a Y se nacházejí na uhlíkových atomech v polohách 5 a 6, a představují zbytek vzorce Z^5 , zahrnuje obecný vzorec I oba následující vzorce



Dále je zřejmé, že analgeticky a protizánětlivě účinné sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, kde X, Y a R^1 mají shora uvedený význam, jsou schopné enolizace, a že tedy mohou existovat v jedné nebo několika tautomerních (enolových) formách. Všechny tyto tautomerní (enolové) formy sloučenin obecného vzorce I spadají do rozsahu vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I se připravují z odpovídajícího 2-oxindol-1-karboxamidu obecného vzorce II

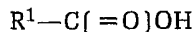


ve kterém

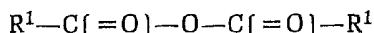
X a Y mají shora uvedený význam.

Tato příprava se uskutečňuje zavedením substituentu $-C(=O)-R^1$ do polohy 3 2-oxindolového jádra.

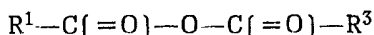
Substituent $-C(=O)-R^1$ se zavádí tak, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat s aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce



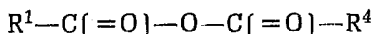
Tato reakce se provádí tak, že se na sloučeninu obecného vzorce II v inertním rozpouštědle působí jedním molekvivalentem nebo mírným nadbytkem aktivovaného derivátu sloučeniny obecného vzorce $R^1-C(=O)OH$ v přítomnosti 1 až 4 ekvivalentů zásaditého činidla. Jako inertní rozpouštědlo se používá takové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



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



kde R^3 představuje objemnou nižší alkylovou skupinu, jako skupinu terc.butylovou, jakož i smíšené anhydridy karboxylové a uhličitě kyseliny, obecného vzorce



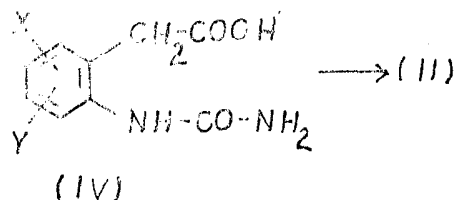
kde R^4 znamená nižší alkylovou skupinu. Kromě toho je možno použít N-hydroxyimidestery (jako estery s N-hydroxysuksinimidem a N-hydroxyftalimidem), 4-nitrofenylestery, thiolestery (jako thiol-fenylestery) a 2,4,5-trichlorfenylestery, apod. Navíc pak v těch případech, kdy R^1 představuje heteroarylovou skupinu (například skupinu fury-

lovou), je někdy možno použít při napojování substituentu $-C(=O)-R^1$ do polohy 3 2-oxindolové sloučeniny obecného vzorce II jako aktivované deriváty kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)-OH$ jednoduché alkylestery odpovídající obecnému vzorci $R^1-C(=O)-O-R^4$, v němž R^4 znamená alkylovou skupinu o nízké molekulové hmotnosti (například skupinu ethylovou).

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

Reakce sloučeniny obecného vzorce II s aktivovaným derivátem kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)OH$ se obvykle provádí při teplotě v rozmezí od -10 do $25^\circ C$. Reakční doba se obvykle pohybuje od 30 minut do několika hodin. Po ukončení reakce se reakční směs obvykle zředí vodou, okyselí se a produkt se pak izoluje filtrací. Získaný produkt je možno vyčistit standardními metodami, jako předkrystalováním.

2-Oxindol-1-karboxamidoderiváty obecného vzorce II je možno připravit dvěma metodami. Podle první z těchto metod se 2-(2-ureidofenyl)octová kyselina obecného vzorce IV cyklizuje působením trifluoroctové kyseliny a anhydridu trifluoroctové kyseliny ve smyslu následujícího reakčního schématu



v němž mají X a Y shora uvedený význam. Obecně se postupuje tak, že se k roztoku sloučeniny obecného vzorce IV v trifluoroctové kyselině přidá 2 až 5 molekvivalentů, s výhodou cca 3 molekvivalenty anhydridu trifluoroctové kyseliny a výsledný roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 0,5 až 3 hodiny, obvykle zhruba 1 hodinu. Po odpaření rozpouštědla se pak získá sloučenina obecného vzorce II. Tuto sloučeninu obecného vzorce II lze pak v případě potřeby čistit standardními technikami, jako překrystalováním. Alternativně lze takto získanou sloučeninu obecného vzorce II přímo použít k přípravě sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce IV je možno připravit bazickou hydrolýzou sloučeniny obecného vzorce V ve smyslu následujícího reakčního schématu

se odfiltruje a vysuší, čímž se získá 700 mg 6-fenyl-2-oxindolu o teplotě tání 175 až 176 stupňů Celsia.

Příprava 15

5-Acetyl-2-oxindol

K 95 ml sirouhlíku se přidá nejprve 27 g (0,202 molu) chloridu hlinitého a pak se za míchání přikape roztok 3 ml (0,042 molu) acetylchloridu v 5 ml sirouhlíku. V míchání se pokračuje ještě 5 minut, pak se přidá 4,4 g (0,033 molu) 2-oxindolu, výsledná směs se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se ochladí. Sirouhlík se oddělí dekantací a zbytek se trituruje s vodou. Po filtraci a vysušení se získá 3,2 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 225 až 227 °C.

Analogickým postupem jako výše, se reakcí 2-oxindolu s benzoylchloridem a 2-thenoylchloridem v přítomnosti chloridu hlinitého, získají následující sloučeniny:

5-benzoyl-2-oxindol tající po krystalizaci z methanolu při 203 až 205 °C a

5-(2-thenoyl)-2-oxindol tající po krystalizaci z acetonitrilu při 211 až 213 °C.

Příprava 16

Postupem, který popsali Beckett a spol. v Tetrahedron, **24**, 6 093 (1968) a Sumpter a spol. v Journal of the American Chemical Society **67**, 1656 (1945) je možno bromací 2-oxindolu připravit 5-brom-2-oxindol.

Postupem podle přípravy 5 je možno reakcí 5-n-butyliisatinu s hydrazin-hydrátem a pak s methoxidem sodným v ethanolu připravit 5-n-butyl-2-oxindol. 5-n-Butyliisatin lze připravit z 4-n-butylanilinu působením chloralhydrátu a hydroxylaminu, s následující cyklizací působením kyseliny sírové, podle postupu popsání v částech A a B přípravy 7.

5-Ethoxy-2-oxindol je možno připravit standardní konverzí 3-hydroxy-6-nitrotoluen na 3-ethoxy-6-nitrotoluen (uhlíčitán draselný a ethyljodid v acetonu) a následující přeměnou 3-ethoxy-6-nitrotoluen na 5-ethoxy-2-oxindol za použití metody, kterou popsali Beckett a spol. v Tetrahedron, **24**, 6 093 (1968) pro konverzi 3-methoxy-6-nitrotoluen na 5-methoxy-2-oxindol. 5-n-Butoxy-2-oxindol je možno připravit analogickým způsobem za použití n-butyljodidu namísto ethyljodidu.

5,6-Dimethoxy-2-oxindol je možno připravit postupem, který popsal Walker v Journal of the American Chemical Society, **77**, 3 844 (1955).

7-Chlor-2-oxindol je možno připravit postupem popsáním v americkém patentovém spisu č. 3 882 236.

4-Thiomethyl-2-oxindol a 6-thiomethyl-2-oxindol je možno připravit postupem popsaným v americkém patentovém spisu číslo 4 006 161. 5-n-Butylthio-2-oxindol lze připravit analogickým způsobem s tím, že se namísto 3-methylthioanilinu použije 4-butylthioanilin.

5,6-Methylendioxy-2-oxindol je možno připravit postupem, který popsali McEvoy a spol. v Journal of Organic Chemistry, **38**, 3 350 (1973). Analogickým postupem je možno připravit 5,6-ethylendioxy-2-oxindol.

6-Fluor-2-oxindol lze připravit postupem, který popsali Protiva a spol. v Collection of Czechoslovakian Chemical Communications, **44**, 2 108 (1979) a podle amerického patentového spisu č. 4 160 032.

6-Trifluormethyl-2-oxindol je možno připravit postupem, který popsal Simet v Journal of Organic Chemistry, **28**, 3 580 (1963).

6-Methoxy-2-oxindol je možno připravit postupem, který popsali Wieland a spol. v Chemische Berichte, **96**, 253 (1963).

5-Nitro-2-oxindol je možno připravit postupem, který popsali Sumpter a spol. v Journal of the American Chemical Society **67**, 499 (1945).

5-Cyklopropyl-2-oxindol a 5-cykloheptyl-2-oxindol je možno připravit reakcí 5-cyklopropylisatinu, resp. 5-cykloheptylisatinu s hydrazin-hydrátem a pak s methoxidem sodným v ethanolu, podle postupu popsání v přípravě 5. 5-Cyklopropylisatin a 5-cykloheptylisatin lze připravit z 4-cyklopropylanilinu, resp. 4-cykloheptylanilinu působením chloralhydrátu a hydroxylaminu s následující cyklizací působením kyseliny sírové, podle postupu popsání v částech A a B přípravy 7.

Příprava 17

3-(2-Furoyl)-2-oxindol

K roztoku 5,5 g (0,24 molu) sodíku ve 150 ml ethanolu se za míchání při teplotě místnosti přidá 13,3 g (0,10 molu) 2-oxindolu. Výsledná suspenze se ochladí v ledu a během 10 až 15 minut se k ní přikape 15,7 gramu (0,12 molu) 2-furoylchloridu. Chladicí lázeň se odstraní, po přidání 100 ml ethanolu se reakční směs 7 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se nechá přes noc stát. Pevný materiál se odfiltruje, vnese se do 400 ml vody a výsledná směs se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Po ochlazení v ledu se pevný produkt odfiltruje a překrystaluje se ze 150 ml kyseliny octové. Získá se 8,3 g žlutého krystalického materiálu tajícího za rozkladu při 209 až 210 °C.

Analýza: pro $C_{13}H_9O_3N$

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Příprava 18

Analogickým postupem jako v přípravě 17 se reakcí 2-oxindolu s chloridem vždy příslušné kyseliny získají následující další produkty:

3-(2-thenoyl)-2-oxindol o teplotě tání 189 až 190 °C (výtěžek 17 %),

3-[2-(2-thienyl)acetyl]-2-oxindol o teplotě tání 191 až 192,5 °C (výtěžek 38 %) a

3-(2-fenoxyacetyl)-2-oxindol o teplotě tání 135 až 136 °C (výtěžek 42 %).

Příprava 19

3-(3-Furoyl)-2-oxindol

K roztoku 2,8 g (0,12 molu) sodíku ve 200 ml ethanolu se za míchání přidá nejprve 13,3 g (0,10 molu) 2-oxindolu a pak 16,8 g ethyl-3-furoátu. Směs se 47 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se trituruje s 200 ml etheru, pevný materiál se odfiltruje a odloží se. Filtrát se odpaří ve vakuu, zbytek se trituruje s diisopropyletherem a směs se zfiltruje. Pevný podíl se suspenduje ve 250 ml vody, suspenze se okyslí koncentrovanou kyselinou

chlorovodíkovou a výsledná směs se míchá, přičemž se z ní vysráží pevný produkt, který se izoluje filtrací a překrystaluje se nejprve z kyseliny octové a pak z acetonitrilu. Získá se 705 mg sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 185 až 186 °C.

Analýza: pro $C_{13}H_9O_3N$

vypočteno:

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

nalezeno:

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

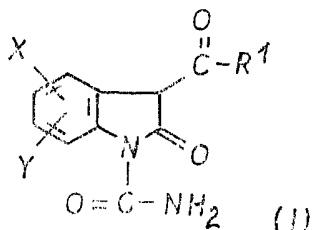
Příprava 20

5-Amino-2-oxindol-1-karboxamid

K roztoku 5,0 g 5-nitro-2-oxindol-1-karboxamidu ve 110 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 0,5 g 10 % paládia na uhlí a výsledná směs se třepe ve vodíkové atmosféře za počátečního tlaku 0,5 MPa až do odeznění spotřeby vodíku. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se zředí roztokem chloridu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu na tmavě zbarvený olejovitý zbytek, který po tritraci s vodou ztuhne. Získají se 3,0 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 189 až 191 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 3-substituovaných 2-oxindol-1-karboxamidů obecného vzorce I



ve kterém

X znamená atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylou skupinu, alkylsulfonovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, fenylovou skupinu, alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, thenoylovou skupinu, alkanamidorskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, benzamidorskupinu nebo N,N-dialkylsulfamoylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 3 atomy uhlíku a

Y představuje atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylou skupinu, nebo

X a Y společně tvoří 4,5-, 5,6- nebo 6,7-methylenedioxy skupinu nebo 4,5-, 5,6- nebo 6,7-ethylenedioxy skupinu, nebo

X a Y jsou-li navázány na sousedících uhlíkových atomech, společně tvoří dvojvazný zbytek Z vybraný ze souboru zahrnujícího zbytky vzorců Z^1 až Z^5



(Z^1)



(Z^2)



(Z^3)



(Z^4)

α

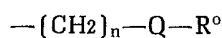


(Z^5)

v nichž

W znamená atom kyslíku nebo síry,

R¹ představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkenylovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, (subst. fenyl)-alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenoxylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, (subst. fenoxyl)-alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, (thiofenoxyl)alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, (thiofenoxyl)alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, naftyllovou skupinu, bicyklo[2,2,1]heptan-2-yllovou skupinu, bicyklo[2,2,1]hept-5-en-2-yllovou skupinu nebo zbytek obecného vzorce



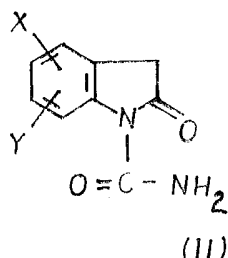
kde

substituent shora zmíněné fenylové skupiny, shora zmíněné (subst. fenyl)alkylové skupiny a shora zmíněné (subst. fenoxyl)alkylové skupiny je vybrán ze souboru zahrnujícího atomy fluoru, chloru a bromu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethylovou skupinu,

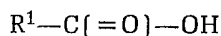
n je číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2,

Q představuje dvojbazný zbytek odvozený od sloučeniny vybrané ze souboru zahrnujícího furan, thiofen, pyrrol, pyrazol, imidazol, thiazol, isothiazol, oxazol, isoxazol, 1,2,3-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, 1,2,5-thiadiazol, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen, tetrahydropyran, tetrahydrothiopyran, pyridin, pyrimidin, pyrazin, benzo[b]furan a benzo[b]-thiofen a

R⁰ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí s bázemi, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II

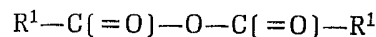


nechá reagovat s aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce

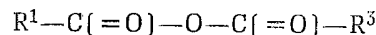


ve kterém

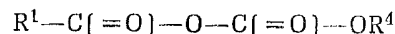
R¹ má shora uvedený význam, vybraným ze souboru zahrnujícího halogenidy této kyseliny, symetrické anhydridy obecného vzorce



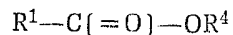
smíšené anhydridy obecného vzorce



smíšené anhydridy obecného vzorce



alkylestery obecného vzorce



N-hydroxyimidester, 4-nitrofenylester, thiofenylester a 2,4,5-trichlorfenylester, přičemž ve shora uvedených obecných vzorcích má R¹ shora uvedený význam, R⁵ znamená obecnou nižší alkylovou skupinu a R⁴ představuje alkylovou skupinu o nízké molekulové hmotnosti a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl s bází.

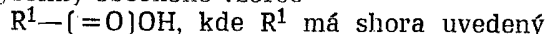
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používají odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

X a Y nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitro skupinu nebo trifluormethylovou skupinu nebo

X a Y společně tvoří 4,5-, 5,6- nebo 6,7-methylendioxy skupinu a

R¹ představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenoxylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, substituovanou fenoxylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, alkylfurylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, alkylthienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, furylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, thienylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo bicyklo[2,2,1]heptan-2-yllovou skupinu, přičemž substituent shora zmíněné fenylové skupiny a shora zmíněné substituované fenoxyskupiny je vybrán ze souboru zahrnujícího atomy fluoru, chloru a bromu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v inertním rozpouštědle za použití jednoho molekulvalentu aktivovaného derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce



význam, v přítomnosti 1 až 4 molekvivalen-
tů zásaditého činidla.

4. Způsob podle bodu 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí v polárním aprotickém rozpouštědle při teplotě v rozmezí od -10 do 25 °C, a jako zásadité činidlo se použije terciární amin.

5. Způsob podle libovolného z bodů 2 až 4, vyznačující se tím že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

X znamená atom vodíku, 5-chlor, 5-fluor nebo 5-trifluormethyl,

Y představuje atom vodíku, 6-chlor, 6-fluor nebo 6-trifluormethyl a

R^1 znamená benzyl, 2-furyl, 2-thienyl, {2-

-furyl)methyl nebo (2-thienyl)methyl.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

X znamená 5-chlor,

Y představuje atom vodíku a

R^1 znamená 2-thienyl.

7. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky a vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

X znamená 5-fluor,

Y představuje 6-chlor a

R^1 znamená benzylovou skupinu.