



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

250680
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 209/34

- (22) Přihlášeno 19 03 85
(21) (PV 1921-85)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 19 03 84
(590667) a od 21 12 84 (684889)
Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 18 09 86
(45) Vydáno 15 07 88

(72)
Autor vynálezu CRAWFORD THOMAS CHARLES, LEDYARD, CONNECTICUT
(Sp. st. a.)

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

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

1

Vynález se týká způsobu výroby 2-oxindol-1-karboxamidů, který spočívá v reakci 2-oxindolu s chlorsulfonylisokyanátem za vzniku nového N-chlorsulfonyl-2-oxindol-1-karboxamidu, jenž se pak hydrolyzuje na žádaný 2-oxindol-1-karboxamid. Zmíněné 2-oxindol-1-karboxamidy jsou užitečné jako meziprodukty pro výrobu analgetických a protizánětlivých prostředků.

Reakci chlorsulfonylisokyanátu s různými nukleofily, včetně aminů za vzniku jejich N-chlorsulfonylamidoderivátů (CISO₂NHCO), a následující hydrolyzu těchto derivátů na amidy popsali Graf, Angew. Chem. Internat Edit. 7, 175 (1968), Rasmussen a spol., Chem. Rev. 389—390 (1976) a Szabo, Aldrichimica Acta 10, 23 (1977).

Příprava 2-oxindol-1-karboxamidů cyklizací příslušných (2-ureidofenyl)octových kyselin působením například kombinace

2

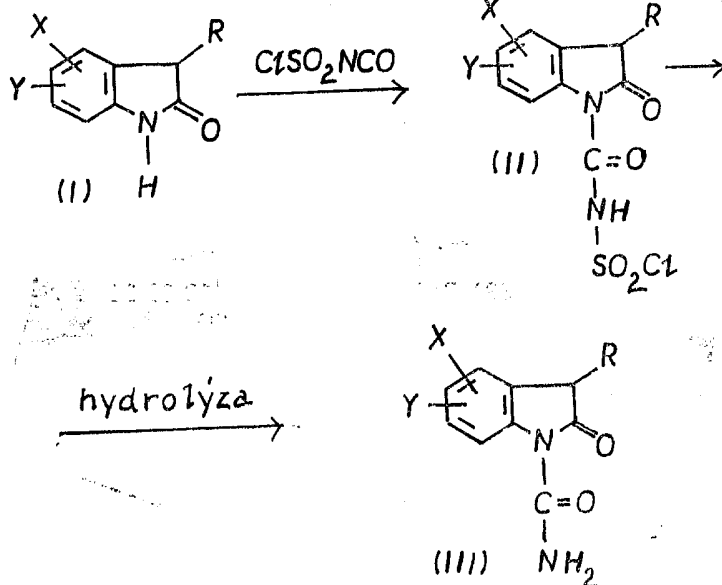
anhydridu kyseliny trifluorooctové a kyseliny trifluorooctové je popsána v našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 249 539, jehož autorem je Saul B. Kadin.

Tento vynález popisuje zlepšený způsob výroby 2-oxindol-1-karboxamidů níže uvedeného obecného vzorce III v dobrém výtěžku a čistotě ze snadno dostupných výchozích látek.

Konkrétně popisuje vynález vhodný způsob výroby 2-oxindol-1-karboxamidů reakcí 2-oxindolu s chlorsulfonylisokyanátem za vzniku nového intermediárního N-chlorsulfonyl-2-oxindol-1-karboxamidu, který se pak hydrolyzuje na žádaný 2-oxindol-1-karboxamid. Tento způsob, používané a vznikající meziprodukty a finální produkty popisuje následující reakční schéma:

3

4



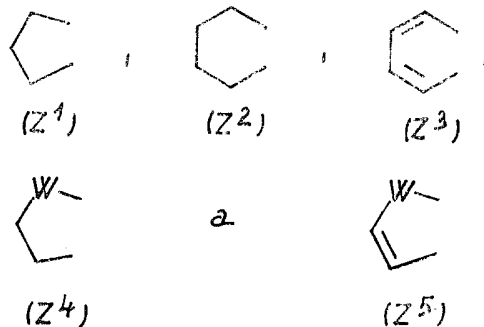
Ve vzorcích uvedených v tomto schématu R znamená atom vodíku nebo skupinu $-\text{CO}-\text{R}^1$, kde R^1 má níže uvedený význam,

X představuje atom vodíku, fluoru, chlóru, 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, trifluormethylovou skupinu, alkylsulfinylovou 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-dialkylsulfamoylovoou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části a

Y znamená atom vodíku, fluoru, chlóru 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

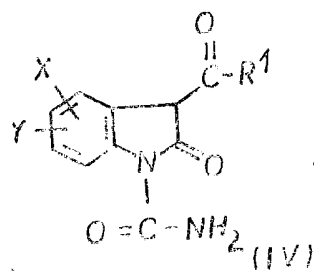
X a Y společně tvoří 4,5-, 5,6- nebo 6,7-methylenedioxy skupinu nebo 4,5-, 5,6- nebo 6,7-ethylenedioxy skupinu, nebo

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



v nichž W znamená atom kyslíku nebo síry.

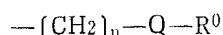
Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R znamená atom vodíku, jsou cennými meziprodukty pro výrobu analgeticky a protizánětlivě účinných sloučenin obecného vzorce IV



ve kterém

X a Y mají shora uvedený význam a

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, fenylnalkylovou 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.fenoxy)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 substituované fenylové skupiny, shora zmíněné (subst.fenyl)alkylové skupiny a shora zmíněné (subst.fenoxy)alkylové skupiny je vybrán ze skupiny zahrnující 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 dvojnásobný zbytek odvozený od sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující 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.

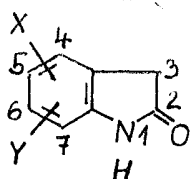
Výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce IV, v nichž

(i) jeden ze symbolů X a Y znamená atom vodíku a druhý představuje 5- nebo 6-chlor, -fluor nebo -trifluormethyl, nebo

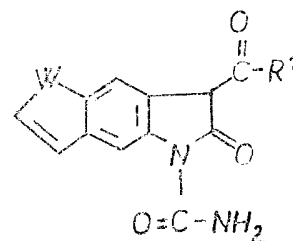
(ii) X znamená 5-chlor či 5-fluor a Y představuje 6-chlor nebo 6-fluor.

Tyto látky vykazují vyšší hladinu analgetické a protizánětlivé účinnosti než ostatní sloučeniny obecného vzorce IV.

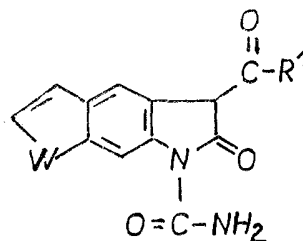
Způsob podle vynálezu je tedy užitečný pro přípravu analgeticky a protizánětlivě účinných sloučenin obecného vzorce IV, kde X, Y a R^1 mají shora uvedený význam. Tyto sloučeniny jsou deriváty 2-oxindolu, což je bicyklický amid vzorce



Shora uvedená analgetická a protizánětlivá činidla nesoú v poloze 1 karboxamidový substituent $-C(=O)-NH_2$ a v poloze 3 2-oxindolového jádra acylový substituent $-C(=O)-R^1$, přičemž nakondenzovaný benzenový 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 sousedících uhlíkových atomech benzenového kruhu, tvořit methylen-dioxy skupinu $-OCH_2O-$ nebo ethylenedioxy skupinu $-OCH_2CH_2O-$. Dále pak mohou symboly X a Y, navázané na sousedících uhlíkových atomech benzenového kruhu 2-oxindolového jádra, tvořit dvojnásobný zbytek Z tak, že zbytek Z spolu s uhlíkovými atomy, na které je navázán, tvoří nakondenzovaný karbocyklický nebo heterocyklický kruh. Určité dvojnásobné 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 navázány, nakondenzovaný cyklopentenový kruh a pokud Z znamená zbytek vzorce Z^5 , tvoří symboly X a Y společně s uhlíkovými atomy, na které jsou navázány, 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 IV oba následující vzorce



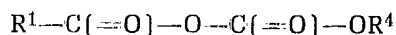
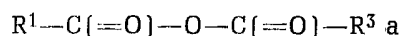
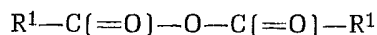
a



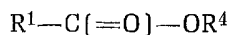
Sloučeniny obecného vzorce III se připravují z odpovídajících 2-oxindolů obecného vzorce I shora popsaným dvoustupňovým pochodem. Potřebné 2-oxindoly ($R = H$) se získají metodami známými z dosavadního stavu techniky. Následující práce popisují přípravu různých 2-oxindolů:

„The Chemistry of Heterocyclic Compounds“, Indoles, část 2, ed. Houlihan, Wiley-Interscience, N. Y., str. 142–143 (1973); „Rodd's Chemistry of Carbon Compounds“, 2. vydání, ed. S. Coffey, sv. IV-A, Elsevier Scientific Publishing Company, str. 448 až 450 (1973); Walker, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3844–3850 (1955); Wright a spol., J. Am. Chem. Soc., **78**, 221–224 (1956); McEvoy a spol., J. Org. Chem. **38**, 3350 (1973); Gasman a spol., J. Org. Chem. **42**, 1340 (1977); Beckett a spol., Tetrahedron **24**, 6093 (1968); Protiva a spol., Coll. Czech. Chem. Comm. **44**, 2108 (1979) a americké patentové spisy č. 3 882 236, 4 006 161 a 4 160 032. V těchto pracích jsou dále popsány přípravy reprezentativních substituovaných 2-oxindolů.

Výchází látky obecného vzorce I, ve kterém R znamená skupinu $-\text{CO}-\text{R}^1$, kde R^1 má shora uvedený význam, se připravují acylací odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku, která se provádí metodami známými z dosavadního stavu techniky. Tak například se acylový zbytek $-\text{CO}-\text{R}^1$ navazuje reakcí sloučeniny obecného vzorce I s aktivovaným derivátem příslušné kyseliny obecného vzorce $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ v nižším alkanolovém rozpouštědle (například v ethanolu), v přítomnosti soli nižšího alkanolového rozpouštědla s alkalickým kovem (například ethoxidu sodného), podle standardních postupů. Mezi typické použitelné deriváty kyseliny obecného vzorce $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ náleží chloridy a anhydridy této kyseliny, odpovídající vzorcům



a jednoduché alkylestery obecného vzorce



v kterýchžto vzorcích znamená R^3 objemnou alkylovou skupinu o nižší molekulové hmotnosti, jako skupinu terc.butylovou a R^4 představuje alkylovou skupinu o nižší molekulové hmotnosti. Obvykle se používá malý nadbytek derivátu kyseliny obecného vzorce $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ a alkoxid je obecně přítomen v množství od jednoho do dvou molekulivalentů, vztaheno na shora zmíněný derivát kyseliny obecného vzorce $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$. Reakce mezi derivátem kyseliny obecného vzorce $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ a

sloučeninou obecného vzorce I 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 obecně používají reakční doby pohybující se od několika hodin, například od dvou hodin, do několika dnů, například do dvou dnů. Reakční směs se pak ochladí, zředí se nadbytkem vody a okyslí se. Produkt obecného vzorce I, ve kterém R znamená zbytek $-\text{CO}-\text{R}^1$, lze pak izolovat filtrací nebo standardními metodami extrakce rozpouštědlem.

První reakční stupeň způsobu podle vynálezu, jímž je reakce příslušného 2-oxindolu s chlorsulfonylisokyanátem, se provádí v prostředí inertního rozpouštědla, tj. rozpouštědla nereagujícího s chlorsulfonylisokyanátem nebo s výsledným 2-oxindol-1-chlorsulfonylamidem obecného vzorce II. Toto rozpouštědlo nemusí nutně úplně rozpouštět reakční složky. Jako reprezentativní rozpouštědla je možno uvést dialkylethery, jako diethylether, diisopropylether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, xylen a toluen, chlorované uhlovodíky, jako methylenchlorid a chloroform, a acetonitril.

Reakce se obecně provádí při teplotě pohybující se od –20 °C do teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem. Obecně se dává přednost teplotám od 25 °C do 110 °C. Je-li to žádoucí, lze použít i nižší teploty až do –70 °C, z praktických důvodů se však obecně nepoužívají teploty pod 0 °C.

2-Oxindol a chlorsulfonylisokyanát se obvykle podrobují reakci v molárních poměrech pohybujících se od ekvimolárního poměru do 30% nadbytku chlorsulfonylisokyanátu, tj. v poměru od 1 : 1 do 1 : 1,3. Větší nadbytek chlorsulfonylisokyanátu se nezdá přinášet žádné výhody a z ekonomických důvodů se nepoužívá.

Takto vzniklé chlorsulfonamidoderiváty obecného vzorce II je popřípadě možno izolovat nebo je lze přímo převést v téže reakční nádobě bez izolace na sloučeniny obecného vzorce III. Izolace intermediárních chlorsulfonamidosloučenin obecného vzorce II se provádí o sobě známými postupy, například filtrací, odpařením rozpouštědla nebo extrakcí.

Druhý stupeň postupu, hydrolýza chlorsulfonamidoderivátů obecného vzorce II, se provádí tak, že se na sloučeniny obecného vzorce II, buď izolované nebo neizolované, působí vodou, vodnou kyselinou nebo vodnou bází. Jako hydrolyzující činidlo je výhodná samotná voda, a to i v případě, že hydrolytická reakce probíhá ve dvoufázovém systému. Hydrolýza probíhá dostatečnou rychlostí, takže se neuplatní problémy spojené s rozpustností reakčních složek. Mimoto v případě reakcí prováděných ve velkém měřítku je použití samotné vody e-

kompletičtější než práce jinými hydrolytickými metodami.

Při použití vodné anorganické nebo organické kyseliny jako hydrolytického činidla někdy nedochází k vzniku dvoufázového reakčního systému, což je častý případ při použití vodné kyseliny octové. Při hydrolýze nehraje použité množství kyseliny rozhodující úlohu a může se pohybovat od množství nižšího než je množství ekvimolární až do vyššího než ekvimolárního množství. Rozhodující roli nehraje ani koncentrace použité kyseliny. Při práci s vodnou kyselinou se při hydrolýze obecně používá od cca 0,1 mol až do 3 mol kyseliny na každý mol sloučeniny obecného vzorce II. Z důvodů snadnější manipulace se obvykle používá zhruba 1M až 6M koncentrace kyseliny. Vodná kyselina se často používá v případě, že se meziprodukt obecného vzorce II izoluje, a že je žádoucí jednofázová hydrolytická směs. Jako reprezentativní kyseliny lze uvést kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu octovou, kyselinu mravenčí, kyselinu citrónovou a kyselinu benzoovou.

Sloučeniny obecného vzorce IV se připravují z odpovídajících 2-oxindol-1-karboxamidových sloučenin obecného vzorce III, v němž R znamená atom vodíku a X a Y mají shora uvedený význam. Tato příprava se uskutečňuje napojením substituentu $-C(=O)-R^1$ do polohy 3 2-oxindolového jádra. Substituent $-C(=O)-R^1$ se navazuje reakcí sloučeniny obecného vzorce III s aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)-OH$. Reakce se provádí tak, že se na sloučeninu obecného vzorce III v inertním rozpouštědle působí jedním molekulvalentem 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 z reakčních složek a nereaguje nepříznivě ani s reakčními složkami ani s produktem. V praxi se obvykle používají polární aprotická rozpouštědla, jako N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid. K aktivaci kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)-OH$ se používají konvenční metody. K danému účelu je možno používat například halogenidy kyseliny, jako chloridy kyseliny, symetrické anhydridy kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^1$, smíšené anhydridy se stéricky bráněnými karboxylovými kyselinami o nízké molekulové hmotnosti, obecného vzorce $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^3$, kde R^3 představuje objemnou nižší alkylovou skupinu, jako skupinu terc.butylovou, a smíšené anhydridy karboxylové a uhlíčitě kyseliny, obecného vzorce $R^1-C(=O)-O-C(=O)-OR^4$, kde R^4 představuje alkylovou sku-

pinu o nízké molekulové hmotnosti. Kromě toho je možno použít N-hydroxyimidestery (jako N-hydroxysukcinimid- a N-hydroxyftalimidestery), 4-nitrofenylestery, thiolestery (jako thiofenylestery) a 2,4,5-trichlorfenylestery, apod. Navíc pak v těch případech, kdy R^1 znamená heterocyklovou skupinu (například skupinu furylovou), je možno v některých případech použít při zavádění substituentu $-C(=O)-R^1$ do polohy 3 2-oxindolové sloučeniny obecného vzorce III, v němž R znamená atom vodíku jako aktivovaný derivát kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)-OH$ jednoduchý alkyloester obecného vzorce $R^1-C(=O)-O-R^4$, ve kterém R^4 představuje alkylovou skupinu o nízké molekulové hmotnosti (například skupinu ethylovou).

K reakci mezi sloučeninou obecného vzorce III, v němž R znamená atom vodíku a aktivovaným derivátem kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)-OH$ je možno použít širokou paletu zásaditých činidel, přičemž výhodnými zásaditými činidly jsou terciární aminy, jako trimethylamin, triethylamin, tributylamin, N-methylmorfolin, N-methylpiperidin a 4-(N,N-dimethylamino)pyridin.

Reakce sloučeniny obecného vzorce III, v němž R znamená atom vodíku, a aktivovaného derivátu kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)-OH$ se obvykle provádí při teplotě v rozmezí od -10 do 25°C . Reakční doby se obvykle pohybují od 30 minut do několika hodin. Po ukončení reakce se reakční směs obvykle zředí vodou, okyselí se a produkt se izoluje filtrací. Získaný produkt je možno vyčistit standardními metodami, jako překrystalováním.

Analgetická účinnost sloučenin obecného vzorce IV byla prokázána na myších, u nichž zmíněné látky blokují abnormální křeče vyvolané aplikací 2-fenyl-1,4-benzochinonu. Tento test se provádí za použití metody založené na postupu, který popsali Sigmund a spol., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **95**, 729–731 (1957), upraveném pro velký počet pokusů [viz dále Milne a Twomey, Agents and Actions, **10**, 31–37 (1980)]. Tyto pokusy se provádějí na samcích bílých myší 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 IV se rozpustí nebo suspendují v nosném prostředí tvořeném 5 % ethanolu, 5 % povrchově aktivního činidla emulphor 620 (směs esterů oxethylovaných mastných kyselin) a 90 proc. 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). Testované látky se podávají orálně v různých koncentracích, aby se dodržel konstantní objem při aplikaci — 10 ml/kg tělesné hmotnosti. K stanovení účinnosti a síly ú-

činku se používá shora zmíněná metoda, kterou popsali Milne a Twomey.

Myším se orálně podá testovaná látka a po hodině pak intraperitoneálně 2 mg/kg 2-fenyl-1,4-benzochinonu. Ihned poté se myši jednotlivě umístí do zahříváných komůrek z průhledné plastické hmoty a za 5 minut po aplikaci 2-fenyl-1,4-benzochinonu se začne zaznamenávat počet abdominálních konstrikcí. Tento záznam se provádí 5 minut. Na základě potlačení počtu abdominálních konstrikcí v porovnání s kontrolními zvířaty, s nimiž se pokus provádí tentýž den, se pak vypočítá stupeň analgesie (% MPE). Pro výpočet hodnoty MPE₅₀, která představuje nejlepší odhad dávky snižující abdominální konstriktce na 50 % hodnoty kontrolní, se používají údaje nalezené při zjišťování odpovědi na aplikovanou dávku alespoň ve čtyřech takovýchto testech ($N \geq 5$).

Protizánětlivou účinnost sloučenin obecného vzorce IV dokládají testy na kryších za použití metody založené na standardním testu na edému vyvolaném na končetině krysy karageninem (Winter a spol., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544, 1963).

Neanestetizovaní dospělí samci bílých krys o hmotnosti 150 až 190 g se očísloví, zváží se a na jejich zadní končetině v oblasti zevního kotníku se udělá inkoustem značka. Označená končetina zvířete se pak ponoří do rtuti tak, aby hladina rtuti dosahovala přesně k značce. Rtut 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 IV použitelné k akutní aplikaci savcům, včetně člověka, za účelem zmírnění nebo odstranění bolesti, například pooperační bolesti nebo bolesti po úrazu. Dále pak jsou popisované sloučeniny užitečné k chronickým aplikacím savcům, včetně člověka, k léčbě zánětlivých chorob, jako artritidy, zejména rheumatoidní artritidy.

Při použití sloučeniny obecného vzorce IV k některému z těchto účelů je možno tuto látku podávat savci buď samotnou nebo výhodně v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem, ve formě farmaceutického preparátu, a to v souladu se standardní farmaceutickou praxí. Účinnou látku je možno podávat orálně nebo parenterálně. Parenterální aplikace zahrnuje podání intravenosní, intramuskulární, intraperitoneální subkutánní a místní.

Ve farmaceutickém prostředku obsahujícím sloučeninu obecného vzorce IV se hmotnostní poměr nosiče k účinné látce pohybuje normálně v rozmezí od 1:4 do 4:1, s výhodou od 1:2 do 2:1. V každém konkrétním případě však závisí přesný poměr na takových faktorech, jako je rozpustnost účinné složky, uvažované dávkování a zamýšlená aplikační cesta.

Orálně je možno sloučeninu obecného vzorce IV podávat ve formě tablet nebo kapslí, nebo ve formě vodného roztoku či suspenze. Mezi nosiče obvykle používané k výrobě tablet náleží laktóza a kukuřičný škrob. Běžně se rovněž přidávají kluzné látky, jako stearat hořečnatý. Vhodnými ředidly pro přípravu kapslí k orálnímu podání jsou laktóza 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 izotonický.

Denní dávku sloučeniny obecného vzorce IV při jejím použití v humánní medicíně obvykle stanovuje ošetřující lékař. Tato dávka se mění v závislosti na věku, hmotnosti a odpovědi pacienta, jakož i na závažnosti symptomů choroby u pacienta. Pro akutní aplikaci k tišení bolesti se bude účinná dávka ve většině případů pohybovat podle potřeby od 0,1 do 1,0 g (například k aplikaci každé 4 až 6 hodin). V případě chronických aplikací jako protizánětlivého činidla se účinná dávka bude ve většině případů pohybovat od 0,5 do 3,0 g/den, přičemž tato celková dávka se může 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 a přípravy, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Výtěžky v těchto příkladech a přípravách nebyly optimalizovány.

Příklad 1

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) chlórsulfonylsokyanátu 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 chlorovodí-

kové. Po přidání 125 ml ethylacetátu se směs 1 hodinu míchá, pak se ethylacetátová fáze oddělí, promyje se jednou vždy 50 mlilitry 1N kyseliny chlorovodíkové a dvakrát vždy 100 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Po zahuštění se získá 0,97 g (77 %) surového produktu, který po překrystalování z ethanolu poskytne 0,18 g žádané látky o teplotě tání 178 až 180 °C.

Příklad 2

2-Oxindol-1-karboxamid

Směs 5,86 g (44,0 mmol) 2-oxindolu a 160 mlilitrů toluenu se 1 hodinu azeotropicky destiluje až do odeznění vylučování vody, načež se k ní přidá 7,47 g (52,8 mmol) chlorsulfonylisokyanátu, přičemž se okamžitě začne vyvíjet chlorovodík. Reakční směs se 15 minut zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti, k ochlazené směsi se přidá 50 ml vody (zpočátku se uvolní určité množství chlorovodíku) a 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 promyje dvakrát vždy 100 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Po odpaření extraktu za sníženého tlaku se získá 4,16 g pevného materiálu. Spojené pevné podíly se překrystalují tak, že se rozpustí ve 200 ml acetonitrilu a roztok se za sníženého tlaku zahustí na objem cca 75 ml. Malé množství amorfního materiálu, které se vyloučí, se odfiltruje, filtrát se odbarví aktivním uhlím a zahustí se ve vakuu na odparek o objemu cca 50 ml, který se naočkuje. Vyloučené tmavě červené krystaly se odfiltrují a vysuší se. Získá se 3,0 g (38 %) produktu identického s produktem připraveným v příkladu 1.

Příklad 3

2-Oxindol-1-karboxamid

K suspenzi 13,3 g (0,10 mol) 2-oxindolu

ve 150 ml toluenu se přidá 15,6 g (0,11 mol) chlorsulfonylisokyanátu a reakční směs se 10 minut zahřívá na parní lázni, přičemž se během asi 3 minut vytvoří čirý roztok, z něhož se téměř okamžitě začne vylučovat sraženina. Směs se 30 minut chladí v ledu, pak se vyloučený pevný materiál odfiltruje a vysuší se na vzduchu.

Takto získaný intermediární chlorsulfonamidoderivát se vnese do 240 ml směsi kyseliny octové a vody (2 : 1) a výsledná suspenze se 10 minut zahřívá na parní lázni. Po ochlazení v ledu se vyloučený špinavě bílý pevný produkt odfiltruje a vysuší se na vzduchu. Po zahuštění matečných louhů na hustou suspenzi a filtraci se získá dalších 1,2 g produktu. Spojené pevné podíly se překrystalují z cca 250 ml ethanolu. Získá se 11,48 g (65 %) produktu identického s produktem připraveným v příkladu.

Příklad 4

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

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 2 z 1,0 g (6,0 mmol) 6-fluor-5-methyl-2-oxindolu, 1,03 g (7,3 mmol) chlorsulfonylisokyanátu a 30 ml toluenu. K hydrolýze se používá 5 ml vody. Výtěžek produktu o teplotě tání 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 chlorsulfonamidu se před hydrolýzou odebere a za použití hmotnostní spektroskopie se zjistí jeho přesná molekulová hmotnost:

$C_{10}H_8N_2O_4SCl$: 307,9848.

Příklady 5—13

Substituované 2-oxindol-1-karboxamidy

Analogickým postupem jako v příkladu 3 se z příslušně substituovaných 2-oxindolů připraví následující sloučeniny:

př.	X	2-oxindol Y	g	CSI g	rozpouš- tadlo ml	meziprodukt g	t. t. (°C)	hydrolyza ml HOAc/ H ₂ O	2-oxindol-1-karboxamid g	výsledný výťažek (%)	t. t. (°C)	C	H	N
5	5-CH ₃	H	11,51	12,2	150	16		120/160	7,3	49	215—216 (r)			
6	5-OCH ₃	H	8,15	7,78	100	8,4		80/ 40	7,3	70	191—192 (r)			
7	4-Cl	H	5,03	4,67	85		149—150	45/ 25	3,64	58	201— (—202 ^a)	51,32 (51,04)	3,35 3,26	13,30 13,24
8	5-Cl	H	10,0	9,3	200	15,8	163	50/ 5	9,8	46,8	211(r)	51,32 (51,14)	3,35 3,48	13,30 13,21
9	6-Cl	H	4,18	3,89	85		165—166 (r)	41/ 21	4,09	78	221—222 (r)	51,32 (51,07)	3,35 3,30	13,30 13,31
10	5-F	H	10,0	10,3	100	16		50/100	6,7	52,3	198 ^b	55,67 (56,25)	3,64 3,79	14,43 14,53
11	5-CF ₃	H	4,4	3,4	45	6,5		20/ 40	3,4	63,3	214,5 ^b	49,19 (48,90)	2,89 3,05	11,48 11,50
12	4-CH ₃	5-CH ₃	4,8	4,7	45	8,8		25/ 50	4,08	66,6	222(r)	64,69 (64,57)	5,92 5,94	13,72 13,64
13	5-CH ₃	6-CH ₃	1,6	1,6	15	2,8		8/ 17	1,3	63,7	214,5 ^c	64,69 (64,52)	5,92 6,67	13,72 13,68

Legenda:

^{a)} krystalováno z ethanolu

^{b)} krystalováno z acetonitrilu

^{c)} krystalováno z kyseliny octové

CSI = chlorsulfonfylisokyanát

t. t. = teplota tání

(r) = rozklad

HOAc = kyselina octová

250680

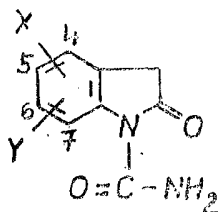
Příklad 14

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

5,6-Methylendioxy-2-oxindol-1-karboxamid se připraví reakcí 5,6-methylendioxy-2-oxindolu s chlorsulfonylisokyanátem, s následující hydrolýzou, za použití postupu podle příkladu 3. Po překrystalování z kyseliny octové taje produkt za rozkladu při 237 až 238 °C.

Příklad 15

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^{x)}

- 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:

^{x)} 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 16

6-Methylthio-2-oxindol-1-karboxamid

K suspenzi 6,0 g (0,033 mol) 6-methylthio-2-oxindolu v 60 ml acetonitrilu se při teplotě 5 až 10 °C přidá 5,66 g (0,04 mol) 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 pev-

ný produkt, který po překrystalování z acetonitrilu rezultuje ve výtěžku 3,0 g. Další 0,71 g tohoto produktu se získá z matečných louhů. Celkový výtěžek produktů o teplotě tání 176 až 179 °C činí 3,71 g (50,6 proc.).

Příklad 17

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

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem podle příkladu 16 z 8,0 g (0,042 mol) 5,6-dimethoxy-2-oxindolu, 7,08 g (0,05 mol) 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 18

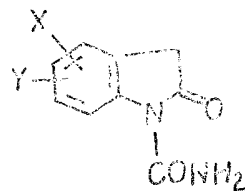
6-Trifluormethyl-2-oxindol-1-karboxamid

K suspenzi 8,0 g (0,04 mol) 6-trifluormethyl-2-oxindolu v 80 ml acetonitrilu se přidá 6,65 g (0,047 mol) 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 se za sníženého tlaku. Celkový výtěžek produktu o teplotě tání 207,5 až 210 °C činí 4,97 g (51 proc.).

Příklady 19—24

Opakováním postupu podle příkladu 18, ale za použití vždy příslušně substituovaných 2-oxindolů se získají následující sloučeniny:



příklad	17			18						
	X	2-oxindol Y	g	CSI g	roz- pouš- tředlo ml	mezi- produkt t. t. (°C)	hydro- lýza voda (ml)	výsledný 2-oxindol-1- -karboxamid výtěžek g (%) t. t. (°C)		
19	4-SCH ₃	H	2,25	2,26	25		20	1,62	56	181—184
20	6-F	H	1,06	0,99	15	141,5 až 143	15	1,21	94,5	191,5 až 194
21	6-Br	H	3,75	2,97	40	158—161	40	2,50	58	205—208
22	5-NO ₂	H	1,1	1,13	30	232—235	5	0,52	38,5	201—205
23	5-F	6-Cl	1,59	1,42	55 ^{a)}		20	1,02 ^{b)}	52 ^{c)}	229—231
24	5-F	6-F	3,0	2,98	13		15	2,60	72	198—201

Legenda:

^{a)} jako rozpouštědlo použít toluen

^{b)} podle NMR vznikl rovněž isomerní 4-chlor-5-fluor-2-oxindol-1-karboxamid (výchozím materiálem byla směs isomerů)
59 g produktu (celkový výtěžek 84 %) CSI je chlorsulfonylisokyanát

Příklad 25

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

Prakticky analogickým postupem jako v příkladu 18 se připraví sloučenina uvedená v názvu ve výtěžku 17 % z 0,30 g (1,2 mmol) 3-(2-furoyl)-6-fluor-2-oxindolu, 0,20 gramu (1,4 mmol) chlorsulfonylisokyanátu, 15 ml acetonitrilu a 10 ml vody. Výtěžek produktu tajícího při 231 až 235 °C činí 0,060 g.

Příklad 26

Substituované 2-oxindol-1-chlorsulfonamidy

X	2-oxindol Y	g	CSI g	rozpouš- tředlo ml	meziprodukt vzorce	přesná hmotnost
6-F	H	1,5	1,70	15	C ₉ H ₆ N ₂ O ₄ FSCl	291,9721
6-CF ₃	H	0,5	0,35	10 ^{a)}	C ₁₀ H ₆ N ₂ O ₄ F ₃ SCl	341,3693
5-F	6-Cl	1,59	1,42	55 ^{a)}	C ₉ H ₆ N ₂ O ₄ FSCl ₂	326,9340
5-NO ₂	H	1,75	0,35	55 ^{a)}	C ₉ H ₆ N ₃ O ₆ SCl	318,9675
6-Br	H	0,40	0,31	5 ^{a)}	C ₉ H ₆ N ₂ O ₄ SBrCl	351,8863
5-OCH ₃	6-OCH ₃	1,0	0,85	12	C ₁₁ H ₁₁ N ₂ O ₆ SCl	344,0034
6-SCH ₃	H	0,20	0,18	3 ^{a)}	C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₄ S ₂ Cl	319,9636
4-SCH ₃	H	0,20	0,18	3 ^{a)}	C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₄ S ₂ Cl	319,9696
6-F	5-CH ₃	0,16	0,14	10 ^{a)}	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₄ FCIS	307,9848

Legenda:

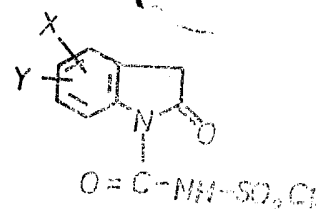
a) jako rozpouštědlo použít toluen CSI je chlorsulfonylisothianát

Příklad 27

6-Fenyl-2-oxindol-1-karboxamid

K 4,5 g (21,5 mmol) 6-fenyl-2-oxindolu ve směsi 100 ml toluenu a 25 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 5 °C za míchání přidá 2,2 ml (25,8 mmol) chlorsulfonylisokyanátu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě

Opakuje se postup popsáný v příkladu 16 za použití vždy příslušně substituovaného 2-oxindolu jako reakčního činidla. Před hydrolýzou se intermediární chlorsulfonylderivát izoluje filtrací (pokud je v pevné formě) nebo odpařením reakční směsi na malý objem (pokud se nevytvoří sraženina). Vzorek takto získaného meziproduktu se pak podrobí hmotnostní spektroskopii k stanovení přesné molekulové hmotnosti. Získají se následující sloučeniny:



0 až 5 °C, načež se k ní přidá 100 ml vody. Pevný materiál se odfiltruje, vnese se do směsi 40 ml ledové kyseliny octové a 80 ml vody, výsledná směs se 1 hodinu zahřívá na 100 °C a po ochlazení se zfiltruje. Po vysušení pevného zbytku se získá 3,1 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 188 až 189 °C.

Příklad 28

5-Benzoyl-2-oxindol-1-karboxamid

Směs 10,1 g (42 mmol) 5-benzoyl-2-oxin-

dolu, 4,4 ml (51 mmol) chlórsulfonylisokyanátu a 300 ml tetrahydrofuranu se 6 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Zbytek se vnes do 150 ml ledové kyseliny octové a 300 mililitrů vody, a výsledná směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí a kapalina nad usazeninou se oddekantuje. Zbylý 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 29

Prakticky analogickým postupem jako v příkladu 28 se reakcí 5-acetyl-2-oxindolu a 5-(2-thenoyl)-2-oxindolu s chlórsulfonylisokyanátem 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 30

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

K suspenzi 1,5 g (5,4 mmol) 3-(2-thenoyl)-5-chlor-2-oxindolu v 15 ml suchého acetonitrilu se za míchání přidá 0,52 ml (5,9 mmol) chlórsulfonylisokyanátu 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-chlórsulfonyl-3-(2-thenoyl)-5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu o teplotě tání 186 až 169 °C. K zbývající části reakční směsi se za míchání pomalu přidá 30 ml vody a v míchání 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

ny octové. Získá se 280 mg sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 232 až 234 °C.

Příprava 1

5-Chlor-2-oxindol

K suspenzi 100 g (0,55 mol) 5-chlorisatinu v 930 ml ethanolu se za míchání přidá 40 ml (0,826 mol) 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 vylje 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 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-methylsatin působením nejprve hydrazin-hydrátu a pak ethoxidu sodného v ethanolu převede na 5-methyl-2-oxindol. Produkt taje při 173 až 174 °C.

Příprava 2

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-dimethylnitrosoacetanilid. 3,4-dimethylnitrosoacetanilid 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 popsaneho v přípravě 1 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 popsaneho v přípravě 1 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 3

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

A. Isonitroso-3-chloracetanilid

K roztoku 113,23 g (0,686 mol) chloralhydrátu ve 2 litrech vody se za míchání přidá nejprve 419 g (2,95 mol) síranu sodného a pak roztok připravený z 89,25 g (0,70 mol) 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 mol) 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 isonitroso-3-chloracetanilidu.

B. 4-Chlorisatin a 6-chlorisatin

K 775 ml koncentrované kyseliny sírové, předehřáté na 70 °C, se za míchání přidá 136 g isonitroso-3-chloracetanilidu 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, vyražený 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 okyselí 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 míchané suspenzi 43,3 g 4-chlorisatinu ve 350 ml ethanolu se přidá 17,3 ml hydrazinhydrátu, reakční směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vyloučená sraženina se odfilt-

ruje. 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 bezvodého 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. Roztok se odbarví aktivním uhlím a vylije 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 tajícího za rozkladu při 216 až 218 °C.

D. 6-Chlor-2-oxindol

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

Příprava 4

5,6-Difluor-2-oxindol

Analogickým postupem jako v odstavcích A a B přípravy 3 se reakcí 3,4-difluoranilinu s chloralhydrátem a hydroxylaminem, a následující cyklizací působením kyseliny sírové získá 5,6-difluorisatin, který se podrobí reakci s hydrazinhydrátem a pak methoxidem sodným v ethanolu analogickým postupem jako v přípravě 1. Získá se sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 187 až 190 °C.

Příprava 5

5-Fluor-2-oxindol

K roztoku 11,1 g (0,1 mol) 4-fluoranilinu ve 200 ml dichlormethanu se při teplotě od -60 °C do -65 °C za míchání přikape roztok 10,8 g (0,1 mol) 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 g (0,1 mol) 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 mol) 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 mí-

chá 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 gramů oranžově hnědé pevné látky, která se trturuje s isopropyletherem. Pevný materiál se 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 $C_{12}H_9ONFS$

vypočteno

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

nalezeno

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

986 mg (5,0 mmol) sbora 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 ethanolem. 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 6

6-Fluor-5-methyl-2-oxindol

11,62 g (57,6 mmol) N-(2-chloracetyl)-3-fluor-4-methylanilinu se důkladně promísí s 30,6 g (229,5 mmol) bezvodého chloridu hlinitého a směs se zahřeje na 210 až 220 stupňů Celsia. Po 4 hodinách se reakční směs ochladí 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 z 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 stupňů Celsia.

Příprava 7

6-Fenyl-2-oxindol

K 3,46 g (0,072 mol) natriumhydridu se přidá nejprve 50 ml dimethylsulfoxidu a

pak se za míchání přikape roztok 8,2 ml (0,072 mol) dimethylmalonátu v 10 ml dimethylsulfoxidu. Po skončeném přidávání se v míchání pokračuje ještě 1 hodinu, načež se přidá roztok 10 g (0,036 mol) 4-brom-3-nitrodifenylu v 50 ml dimethylsulfoxidu. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na 100 °C, pak se ochladí a vylije 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 chromatografií na silikagele 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 sbora připravené nitrosloučeniny se ve směsi 50 ml tetrahydrofuranu a 10 ml methanolu redukuje vodíkem za tlaku cca 0,5 MPa v přítomnosti platínového 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 sbora 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 se odfiltruje a vysuší, čímž se získá 700 mg 6-fenyl-2-oxindolu o teplotě tání 175 až 176 stupňů Celsia.

Příprava 8

5-Acetyl-2-oxindol

K 95 ml sirouhlíku se přidá nejprve 27 g (0,202 mol) chloridu hlinitého a pak se za míchání přikape roztok 3 ml (0,042 mol) acetylchloridu v 5 ml sirouhlíku. V míchání se pokračuje ještě 5 minut, pak se přidá 4,4 g (0,033 mol) 2-oxindolu, výsledná směs se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se ochladí. Sirouhlík se oddělí dekantací a zbytek se trturuje 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 9

Postupem, který popsali Beckett a spol. v Tetrahedron, **24**, 6093 (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 1 je možno reakcí 5-n-butylisatinu s hydrazin-hydrátem a pak s methoxidem sodným v ethanolu připravit 5-n-butyl-2-oxindol. 5-n-Butylisatin lze připravit z 4-n-butylanilinu působením chloralhydrátu a hydroxylaminu, s následující cyklizací působením kyseliny sírové, podle postupu popsaneho v částech A a B přípravy 3.

5-Ethoxy-2-oxindol je možno připravit standardní konverzí 3-hydroxy-6-nitrotoluenu na 3-ethoxy-6-nitrotoluen (uhlíčitán draselný a ethyljodid v acetonu) a následující přeměnou 3-ethoxy-6-nitrotoluenu na 5-ethoxy-2-oxindol za použití metody, kterou popsali Beckett a spol. v Tetrahedron, **24** 6093 (1968) pro konverzi 3-methoxy-6-nitrotoluenu 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** 3844 (1955).

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

4-Thiomethyl-2-oxindol a 6-thiomethyl-2-oxindol je možno připravit postupem popsáným v americkém patentovém spisu č. 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**, 3350 (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**, 2108 (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**, 3580 (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 sod-

ným v ethanolu, podle postupu popsaneho v přípravě 1. 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 popsaneho v částech A a B přípravy 3.

Příprava 10

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. Získá se 3,0 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 189 až 191 °C.

Příprava 11

3-(2-Furoyl)-2-oxindol

K roztoku 5,5 g (0,24 mol) sodíku ve 150 mililitrech ethanolu se za míchání při teplotě místnosti přidá 13,3 g (0,10 mol) 2-oxindolu. Výsledná suspenze se ochladí v ledu a během 10 až 15 minut se k ní přikape 15,7 g (0,12 mol) 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.

Reakcí 2-oxindolu s chloridem vždy příslušné kyseliny se získají následující další produkty:

3-(2-thenoyl)-2-oxindol

o teplotě tání 189 až 190 °C (výtěžek 17 procent),

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

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

Příprava 12

3-(3-Furoyl)-2-oxindol

K roztoku 2,8 g (0,12 mol) sodíku ve 200 mililitrech ethanolu se za míchání přidá nejprve 13,3 g (0,10 mol) 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 okyselí 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 % N, 6,17 % N;

nalezeno

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

Příprava 13

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

Suspenze 21,1 g (0,1 mol) 5-chlor-2-oxindol-1-karboxamidu a 26,9 g (0,22 mol) 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 mol) 2-thienylchloridu a 50 ml 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 mililitrů kyseliny octové, čímž se získá 26,6 gramu 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 $C_{11}H_9ClN_2O_3S$

vypočteno

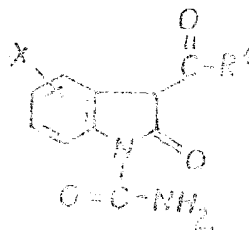
52,42 % C, 2,83 % H, 8,74 % N;

nalezeno

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

Příprava 14

Za použití postupu podle přípravy 13 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⁾	analýza (%)					
			vypočteno			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—219	55,19	2,98	9,19	54,89	2,90	9,23
6-Cl	2-thienyl	201—202	52,44	2,83	8,74	51,86	3,03	8,61
6-Cl	2-(2-thienyl)methyl	219—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—233,5	58,33	3,13	9,75	57,73	3,04	9,72
6-F	2-thienyl	117,5—120,5	55,26	2,96	9,21	55,14	2,91	9,15
6-F	2-(2-thienyl)methyl	214,5—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	3,72	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—208	53,26	2,68	8,28	52,87	3,03	8,27
6-CF ₃	2-thienyl	177—180	50,86	2,56	7,91	50,69	2,75	7,96

Legenda:

¹⁾ všechny sloučeniny byly překrystalo-
vány z kyseliny octové, pokud není uvede-
no jinak

²⁾ krystalované z N,N-dimethylformamidu

Příprava 15

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

Suspenze 842 mg (4,0 mmol) 5-chlor-2-
-oxindol-1-karboxamidu a 1,08 g (8,8 mmol)
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
mmol) acetanhydridu v 5 ml N,N-dimethyl-

formamidu. V míchání se pokračuje ještě
asi 30 minut, načež se reakční směs vylije
do směsi 75 ml vody a 3 ml 3N kyseliny
chlorovodíkové. Výsledná směs se ochladí
v ledu, vyloučený pevný materiál se oddí-
luje a překrystaluje se z kyseliny octové.
Získá se 600 mg chmýřitých světle růžo-
vých krystalů tajících za rozkladu při 237,5
stupně Celsia.

Analýza: pro $C_{11}H_9ClN_2O_3$

vypočteno

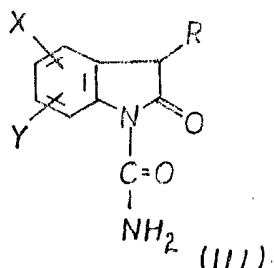
52,29 % C, 3,59 % H, 11,09 % N;

nalezeno

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

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2-oxindol-1-karboxami-
dů obecného vzorce III



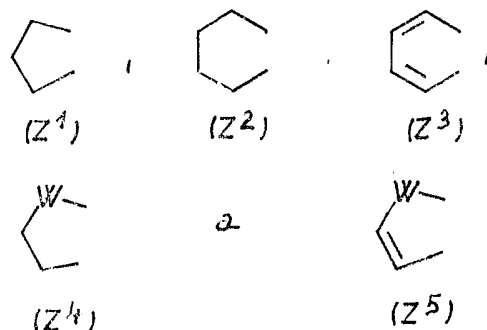
ve kterém

X znamená atom vodíku, fluoru, chloru
či bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 ato-
my uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až
7 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 a-
tomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 ato-
my uhlíku, trifluormethylovou skupinu, al-
kylsulfinylovou skupinu s 1 až 4 atomy uh-
líku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 a-
tomy uhlíku, nitroskupinu, fenylovou sku-
pinu, alkanoylovou skupinu se 2 až 4 ato-
my uhlíku, benzoylovou skupinu, thenoylo-
vou skupinu, alkanamidoskupinu se 2 až 4
atomy uhlíku, benzamidoskupinu nebo N,N-
dialkylsulfamoylovou skupinu obsahující v
každé alkylové části vždy 1 až 3 atomy uh-
líku a

Y představuje atom vodíku, fluoru, chlo-
ru či bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 a-
tomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3
až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4
atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 a-
tomy uhlíku nebo trifluormethylovou sku-
pinu, nebo

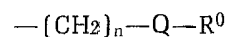
X a Y společně tvoří 4,5-, 5,6- nebo 6,7-
methylendioxy skupinu nebo 4,5-, 5,6- nebo
6,7-ethyldioxy skupinu, nebo

X a Y jsou-li navázány na sousedících uh-
líkových atomech, společně tvoří dvojvazný
zbytek Z vybraný ze skupiny zahrnující
zbytky vzorců Z¹ až Z⁵



v nichž

W znamená atom kyslíku nebo síry a
R znamená atom vodíku nebo zbytek
—CO—R¹, v němž R¹ představuje alkylovou
skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylo-
vou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cyklo-
alkenylovou skupinu se 4 až 7 atomy uh-
líku, fenylovou skupinu, substituovanou fe-
nylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s
1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, subst-
fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uh-
líku v alkylové části, fenoxylalkylovou sku-
pinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,
(subst.fenoxyl)alkylovou skupinu s 1 až 3 a-
tomy 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 zby-
tek obecného vzorce



kde

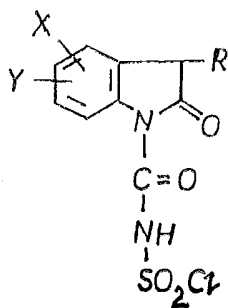
substituent shora zmíněné fenylové sku-
piny, shora zmíněné (subst.fenyl)alkylové
skupiny a shora zmíněné (subst.fenoxyl)al-
kylové skupiny je vybrán ze skupiny zahr-
nující atomy fluoru, chloru a bromu, alky-
lové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-

skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethylovou skupinu,

n je číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2,

Q představuje dvojnásobný zbytek odvozený od sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující 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, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce



ve kterém

R, X a Y mají shora uvedený význam, hydrolyzuje za použití samotné vody nebo za použití 1M až 6M vodné anorganické či organické kyseliny.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používají odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, 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-methylenoxy skupinu a

R znamená atom vodíku nebo zbytek $-\text{CO}-\text{R}^1$, kde R^1 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, fenoxalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, substituovanou fenoxalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alky-

lové části, furylovou skupinu, thienylovou 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 skupiny zahrnující 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 jako anorganická nebo organická kyselina použije kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina mravenčí, kyselina citrónová nebo kyselina benzoová.

4. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, v němž

X znamená atom vodíku, 5-chlor, 5-fluor nebo 5-trifluormethylovou skupinu,

Y představuje atom vodíku, 6-chlor, 6-fluor nebo 6-trifluormethylovou skupinu a

R znamená atom vodíku.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, v němž X znamená 5-chlor, Y představuje atom vodíku a R má shora uvedený význam.

6. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající látky, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém

X znamená atom vodíku, 5-chlor, 5-fluor nebo 5-trifluormethylovou skupinu,

Y představuje atom vodíku, 6-chlor, 6-fluor nebo 6-trifluormethylovou skupinu a

R znamená zbytek $-\text{CO}-\text{R}^1$, kde R^1 znamená benzylovou skupinu, 2-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, (2-furyl)methylovou skupinu nebo (2-thienyl)methylovou skupinu.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém X znamená 5-chlor, Y představuje atom vodíku a R znamená zbytek $-\text{CO}-\text{R}^1$, kde R^1 představuje 2-thienylovou skupinu.