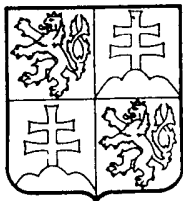


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00009-91.T

(13) A3

(22) 04.01.91

(32) 05.01.90

(31) 900S/9000107

(33) WO

5(51) C 07 D 471/02
(C 07 D 471/02
207 : 36
213 : 24) //
A 61 K 31/475

(40) 15.09.91

(71) PFIZER Inc., New York, New York, US

(72) Robison Ralph P., Gales Ferry, Connecticut, US
Marfat Anthony, Mystic, Connecticut, US

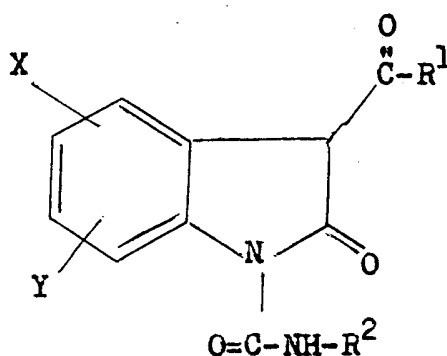
(54) Azaoxindolové deriváty a způsob jejich výroby

(57) Nové 4-, 5-, 6- a 7-azaoxindolové deriváty. Tyto látky mají protizánětlivé a analgetické účinky a jsou inhibitory prostaglandin- H_2 synthetázy, a/nebo 5-lipoxigenázy a/nebo biosyntézy interleukinu-1. Tyto látky je možno použít při léčbě chronických zánětlivých onemocnění, alergií, lupenky, různých kostních onemocnění a disfunkcí imunologického systému, jako je systemický lupus erythematosus.

000107	27. 11. 91	PRO VYNALEZY A OBJEVY	PRIL. 5
--------	------------	--------------------------	---------

Vynález se týká azaoxindolových derivátů, zejména 4-, 5-, 6- a 7-azaoxindolových derivátů a farmaceutických prostředků, které tyto látky obsahují. Tyto prostředky je možno užít k léčebným účelům.

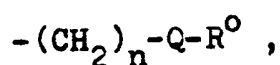
V US patentovém spisu č. 4 569 942 se popisují některé 2-oxindol-1-karboxamidy obecného vzorce



X znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, alkoxy skupinu nebo alkylthioskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, trifluormethyl, alkylsulfonyl nebo alkylsulfonyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, nitroskupinu, fenyl, alkanoyl o 2 až 4 atomech uhlíku, benzoyl, tenoyl, alkylamid skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, benzamid skupinu nebo N,N-dialkylsulfamoylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku v každém alkylovém zbytku,

X znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, alkoxy skupinu nebo alkylthioskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku nebo trifluorovou skupinu,

R^1 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, cykloalkenyl o 4 až 7 atomech uhlíku, fenylyl, popřípadě substituovaný, fenylalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný na fenylovém zbytku, fenoxylalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylovém zbytku, substituovaný na fenoxyskupině, thiofenoxylalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, naftyl, bicyklo[2.2.1]heptan-2-yl, bicyklo[2.2.1]-hept-5-en-2-yl nebo skupinu obecného vzorce



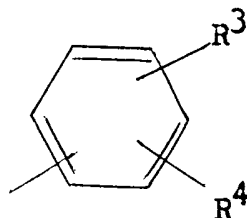
kde

n znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

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

R^0 znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 3 atomech uhlíku,

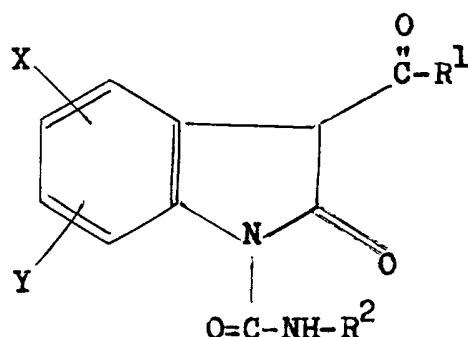
R^2 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, benzyl, furyl, thienyl, pyridyl nebo skupinu obecného vzorce



kde R^3 a R^4 znamenají atom vodíku, fluoru, chloru, alkyl nebo alkoxy vždy o 1 až 4 atomech uhlíku nebo trifluormethyl.

Ve zmíněném patentovém spisu se uvádí, že 2-oxindol-1-karboxamidu jsou inhibitory cyklooxygenázy a lipoxigenázy, mají analgetickou účinnost u ssavců a je tedy možno je použít proti bolestem a ke zmírnění příznaků chronických onemocnění, například zánětů a bolestivých stavů, spojených s reumatoidními záněty kloubů a s osteoartritidami.

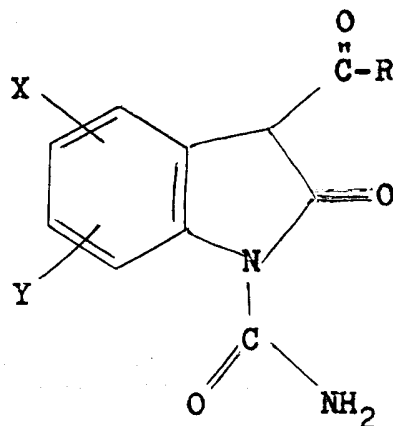
V US patentovém spisu č. 4 556 672 se popisují některé 3-acylsubstituované 2-oxindol-1-karboxamidy obecného vzorce



kde X, Y a R¹ mají význam, uvedený pro sloučeniny z US patentového spisu č. 4 569 942.

Tyto sloučeniny mají podle údajů autorů tutéž účinnost jako sloučeniny, které byly popsány v US patentovém spisu č. 4 569 942.

V US patentové přihlášce č. 181 131, podané 13. dubna 1988 (Fitzner) se popisují sloučeniny obecného vzorce



kde

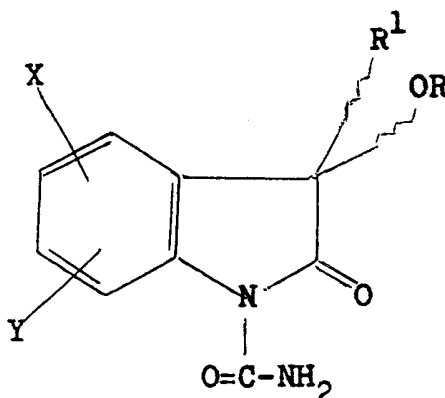
X znamená atom vodíku, chloru nebo fluoru,

Y znamená atom vodíku nebo chloru a

R znamená benzyl nebo theinyl,

jakož i jejich soli s bazemi, přijatelné z farmaceutického hlediska. Uvádí se, že tyto látky působí inhibici biosyntézy interleukinu-1-(IL-1) a je tedy možno je užít k léčbě poruch a dysfunkcí, způsobených IL-1.

V PCT patentové přihlášce č. PCT/US88/03658, podané 18. října 1988 (Pfizer) se popisují nesteroidní protizánětlivé látky obecného vzorce



kde

X a Y znamenají atom vodíku, fluoru nebo chloru,

R¹ znamená 2-thienyl nebo benzyl,

R znamená alkanoyl o 2 až 10 atomech uhlíku, cykloalkylkarbonyl o 5 až 7 atomech uhlíku, fenylalkanoyl o 7 až 10 atomech uhlíku, chlorbenzoyl, methoxybenzoyl, thenoyl, omega-alkoxykarbonylalkanoyl, obsahující v alkokyskupinu 1 až 3 a v alkanoylové skupině 3 až 5 atomů uhlíku, dále alkoxykarbonyl o 2 až 10 atomech uhlíku, fenoxycarbonyl, 1-(acyloxy)alkyl s acylovým zbytkem o 1 až 4 a alkylovou částí o 2 až 4 atomech uhlíku, 1-(alkoxykarbonyloxy)alkyl o 2 až 5 atomech uhlíku v alkokyskupině a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylovém zbytku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

alkylsulfonyl o 1 až 3 atomech uhlíku, methylfenylsulfonyl nebo dialkylfosfonátový zbytek s alkylovým zbytkem vždy o 1 až 3 atomech uhlíku.

Podstata vynálezu

Sloučeniny podle vynálezu jsou protizánětlivé a analgetické látky a inhibitory jedné nebo většího počtu enzymů ze skupiny prostaglandin- H_2 -syntetáza a 5-lipoxygenáza, současně jsou tyto látky také inhibitory biosyntézy interleukinu-1. Uvedené enzymy katalyzují in vivo syntézu sloučenin, které jsou známé jako prostaglandiny a leukotrieny a jsou mediátory při různých zánětlivých onemocněních. Například prostaglandin- H_2 -syntetáza se účastní vzniku různých chorobných stavů, například zánětů kloubů u ssavců. Leukotrieny jsou známé mediátory různých onemocnění, jako jsou asthma, záněty kloubů, lupenka, vředy, mozková mrtvice, srdeční infarkt a syndrom dráždivého tračníku.

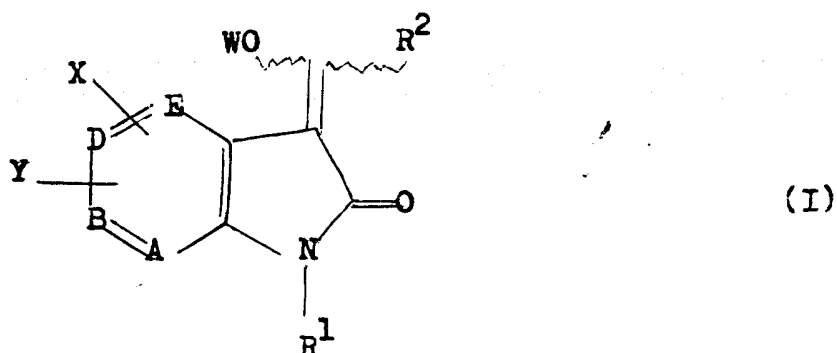
Schopnost uvedených sloučenin podle vynálezu působit inhibicí zmíněných enzymů a tím inhibicí syntézy prostaglandinů a leukotrienů činí tyto látky použitelnými při prevenci a léčbě onemocnění, zprostředkovaných působením prostaglandinů a leukotrienů.

Schopnost sloučenin obecného vzorce I působit inhibicí biosyntézy IL-1 tedy umožňuje tyto sloučeniny použít k léčbě poruch, zprostředkovaných uvedenou látkou a dysfunkcí imunologického systému u ssavců. Z onemocnění, zprostředkovaných IL-1 je možno uvést například poruchy metabolismu kostí a pojivových tkání jako jsou osteoporosa, onemocnění periodontu a dalších tkání. Dysfunkce imunologického systému jsou například alergie, lupenka a systemický lupus erythematosus.

Analgetická účinnost sloučenin obecného vzorce I umožňuje jejich použití u ssavců k potlačení bolesti, například po operacích a při úrazu. Je možno je podávat také dlouhodo-

bě u chronických onemocnění, například zánětů a rheumatoidních zánětů kloubů a v případě bolesti, související s osteoartrididou a jinými poruchami kostry a svalů.

Podstata vynálezu spočívá ve sloučeninách obecného vzorce I



kde jeden ze symbolů

A, B, D a E znamená atom dusíku a ostatní znamenají -CH,
X a Y znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, skupinu OR^3 ,
hydroxyskupinu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, CF_3 ,
 COR^3 , atom halogenu, například fluoru, chloru, bromu
nebo jodu, $COOR^3$, $CONR^3R^3$, CN, NO_2 , SR^3 , SOR^3 , SO_2R^3
a $SO_2NR^3R^3$,

R^3 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl,
benzyl, allyl nebo atom vodíku, kde fenylový
zbytek a fenylová část benzylového zbytku jsou
popřípadě substituovány jedním nebo větším poč-
tem nezávislých substituentů ze skupiny atom
fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina,
alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 3 atomech uhlí-
ku a trifluormethyl,

R^2 znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, s výhodou
cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, skupinu $(CH_2)_nR^5$,
kde n znamená 0 nebo 1 nebo skupinu NHR^6 , kde

R^5 znamená cykloalkyl ve 3 až 8 atomech uhlíku,
atom vodíku, fenyl, popřípadě substituovaný,

heteroaryl, popřípadě substituovaný, v němž se heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná volí ze skupiny thiofen a furan a fenylový a heteroarylový zbytek je substituován jedním nebo dvěma nezávislými substituenty ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyl a alkyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo trifluormethyl a

R^6 znamená fenyl, thiofenyl nebo furan, vždy popřípadě substituované jedním nebo větším počtem nezávislých substituentů ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo alkoxy o 1 až 3 atomech uhlíku a trifluormethyl,

R^1 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo skupinu $CONHR^4$, kde

R^4 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, skupinu COR^3 , v níž R^3 má svrchu uvedený význam, fenyl, popřípadě substituovaný, heteroaryl, popřípadě substituovaný, kde heteroarylová skupina je odvozena od thiofenu a furanu a substituent na fenylové nebo heteroarylové skupině se volí z jednoho nebo dvou nezávislých substituentů ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina, alkyl nebo alkoxy vždy o 1 až 3 atomech uhlíku a trifluormethyl,

W znamená atom vodíku, alkanoyl o 2 až 10 atomech uhlíku, cykloalkylkarbonyl o 5 až 7 atomech uhlíku, fenylalkanoyl o 7 až 10 atomech uhlíku, chlorbenzoyl, thenoyl, omega-alkoxykarbonylalkanoyl o 2 až 4 atomech uhlíku v alkoxykupině a 3 až 5 atomech uhlíku v alkanoylové části, alkoxykarbonyl o 2 až 10 atomech uhlíku, fenoxycarbonyl, 1-acyloxyalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v acyloxykupině a 2 až 4 atomech uhlíku v

alkylové části, 1-alkoxykarbonyloxyalkyl o 2 až 5 atomech uhlíku v alkoxy skupině a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, alkylsulfonyl nebo alkyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, methyلفenyloxysulfonyl a dialkylfosfónátový zbytek o 1 až 3 atomech uhlíku v každé alkylové části,

za předpokladu, že

- a) v případě, že E znamená atom dusíku, pak alespoň jeden ze symbolů X a Y má význam, odlišný od atomu vodíku,
- b) v případě, že buď R^2 znamená NHR^6 nebo R^1 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, pak W znamená atom vodíku.

Vynález se rovněž týká adičních solí s kyselinou nebo bazí, přijatelných z farmaceutického hlediska. Příkladem vhodných solí s kyselinou mohou být soli s kyselinou octovou, mléčnou, jantarovou, maleinovou, vinnou, citronovou, glukonovou, askorbovou, benzoovou, skořicovou, fumarovou, sírovou, fosforečnou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sulfamovou, sulfonovou, například methansulfonovou a benzensulfonovou a s příbuznými kyselinami. Výhodnou adiční solí je sůl s kyselinou fosforečnou. Typickými solemi s bazí je sůl s primárním, sekundárním a terciárním aminem a soli s alkalickými kovy a kovy alkalických zemin. Zvláště cenné jsou soli s ethanolaminem, diethanolaminem a triethanolaminem.

Výhodné jsou zejména ty sloučeniny, obecného vzorce I, v němž B nebo E znamená atom dusíku, alespoň jeden ze symbolů X a Y znamená atom chloru, R^2 znamená skupinu $(CH_2)_n R^5$, n znamená 0, R^5 znamená nesubstituovaný heteroaryl, R^1 znamená skupinu $CONHR^4$, kde R^4 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku.

Specificky výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou následující látky:

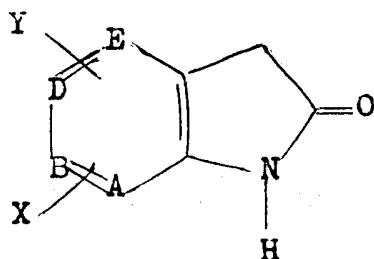
5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid,
5-chlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid,

6-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-karboxamid,
5-chlor-3-(2-thenoyl)-6-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid,
5,6-dichlor-3-(2-theonyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarbox-
amid,
5-chlor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butyl-
karboxamid,
5-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butyl-
karboxamid,
5-chlor-3-(3-furoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid a
5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-fenylkarboxamid.

Dalšími specifickými sloučeninami obecného vzorce I
jsou následující látky:

5-chlor-3-(3-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid,
3-(2-furoyl)-5-trifluormethyl-4-azaoxindol-1-N-terc.butyl-
karboxamid,
3-(2-thenoyl)-6-trifluormethyl-4-azaoxindol-1-karboxamid,
6-chlor-3-(3-furoyl)-5-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid,
5-acetyl-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid,
5-kyan-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid,
3-(2-furoyl)-5-trifluormethyl-6-azaoxindol-1-N-cyklohexyl-
karboxamid a
5-chlor-3-fenylacetyl-6-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid.

Podstatou vynálezu jsou rovněž sloučeniny obecného
vzorce V



(V)

kde A, B, D, E, X a Y mají význam, uvedený v obecném vzorci I. Tyto látky jsou meziprodukty pro výrobu sloučenin obecného vzorce I.

Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků, určených pro prevenci nebo léčbu stavů ze skupiny chronická zánětlivá onemocnění, jako asthma, lupenka, rheumatoidní arthrititis a osteoarthritis a dysfunkce imunologického systému, jako systemický lupus erythematosus u ssavců včetně člověka. Podává se účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo účinné množství soli, přijatelné z farmaceutického hlediska, tak, aby bylo možno dosáhnout účinné prevence nebo zmírnění uvedených stavů. Sloučeniny se obvykle podávají spolu s běžným farmaceutickým nosičem.

Farmaceutické prostředky pro prevenci a léčbu bolesti u ssavců včetně člověka obsahují množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli, přijatelné z farmaceutického hlediska, které účinně předchází bolesti nebo ji zmírňuje, mimoto prostředek obsahuje farmaceutický nosič.

Sloučeniny je tedy možno užít k prevenci a léčbě stavů ze svrchu uvedené skupiny. Mimoto je možno je užít také ke zmírnění bolesti.

Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků pro inhibici syntézy 5-lipoxygenázy nebo interleukinu-1 u ssavců, včetně člověka, prostředek obsahuje množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli, přijatelné z farmaceutického hlediska, účinné k inhibici syntézy svrchu uvedených látek, spolu s farmaceutickým nosičem.

Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků pro inhibici syntézy prostaglandin- H_2 -synthetázy u ssavců včetně člověka, tyto prostředky obsahují množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli, přijatelné z farmaceutického hlediska, účinné k inhibici syntézy svrchu uvedené látky, spolu s farmaceutickým nosičem.

Pod pojmem "alkyl" se rozumí jednovazný nasycený uhlovodíkový zbytek s přímým, rozvětveným nebo cyklickým

řetězcem nebo s kombinacemi uvedených typů řetězce.

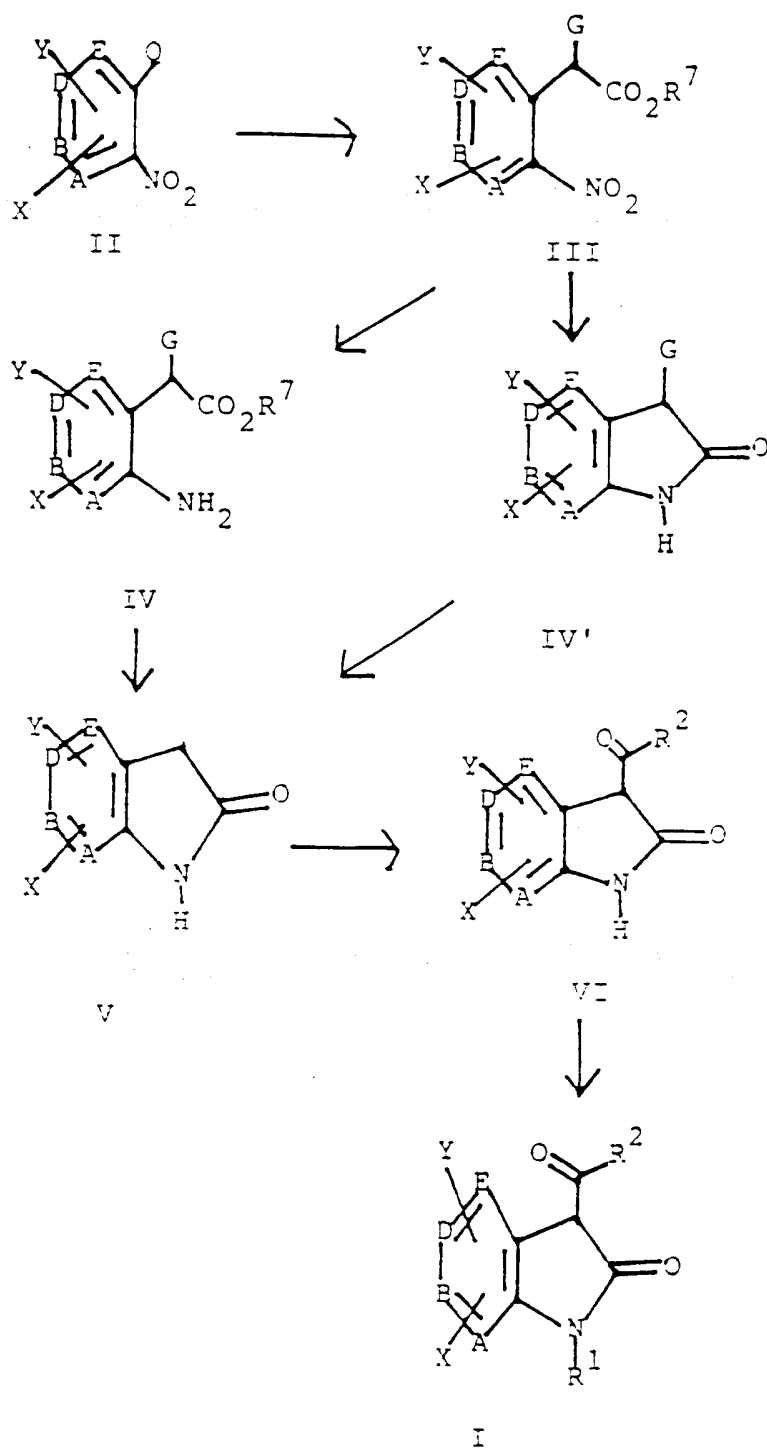
Sloučeniny obecného vzorce I, v němž W má význam, odlišný od atomu vodíku jsou prekursori sloučenin, v nichž W znamená atom vodíku. V případě, že se uvedené látky podávají ssavcům, uvolní se z prekursorů metabolickým postupem *in vivo* sloučenina obecného vzorce I, v němž W znamená atom vodíku.

Sloučeniny obecného vzorce I existují v několika tautomerních formách vzhledem k přítomnosti uhlíku v karbonylové skupině v poloze 2 azaoxindolového kruhu a uhlíkového atomu acylové skupiny, který je vázán k uhlíkovému atomu v poloze 3 kruhu. Tyto sloučeniny rovněž existují jako geometrické isomery tautomerní struktury, v níž existuje dvojná vazba mezi atomem dusíku v poloze 1 a atomem uhlíku v poloze 2 kruhu. Vynález se týká všech tautomerních forem a geometrických isomerů sloučenin obecného vzorce I.

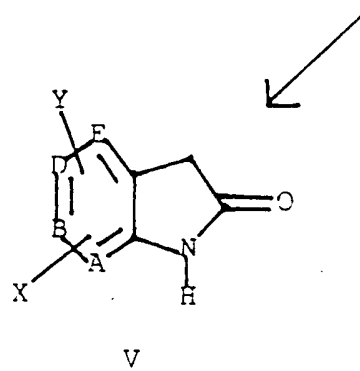
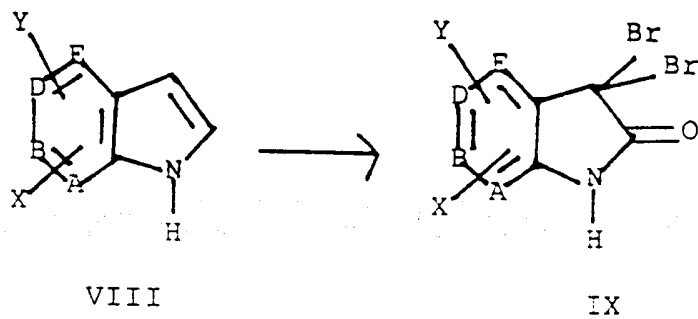
Sloučeniny obecného vzorce I, v němž W znamená atom vodíku, je možno připravit tak, jak je znázorněno v následujících reakčních schématech 1 až 5.

Pokud není uvedeno jinak, mají jednotlivé symboly A, B, D, E, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ v uvedených reakčních schématech a následujícím vysvětlením těchto reakčních schémat svrchu uvedený význam.

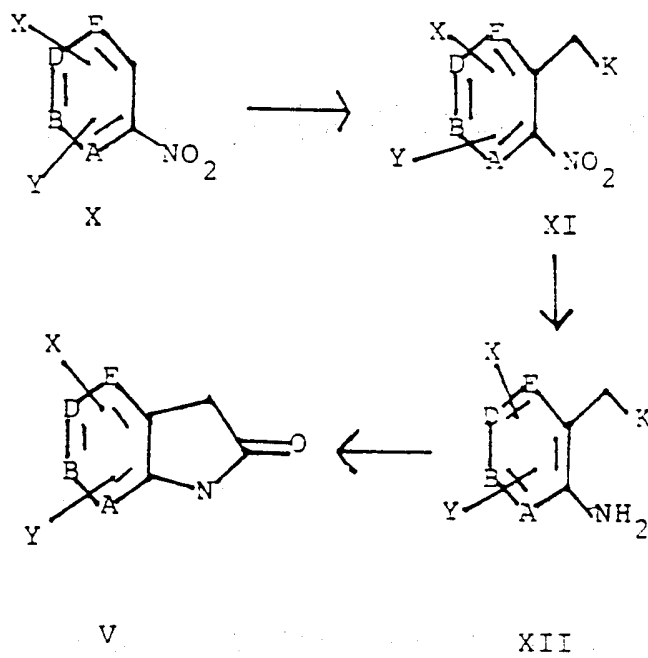
Scheme 1



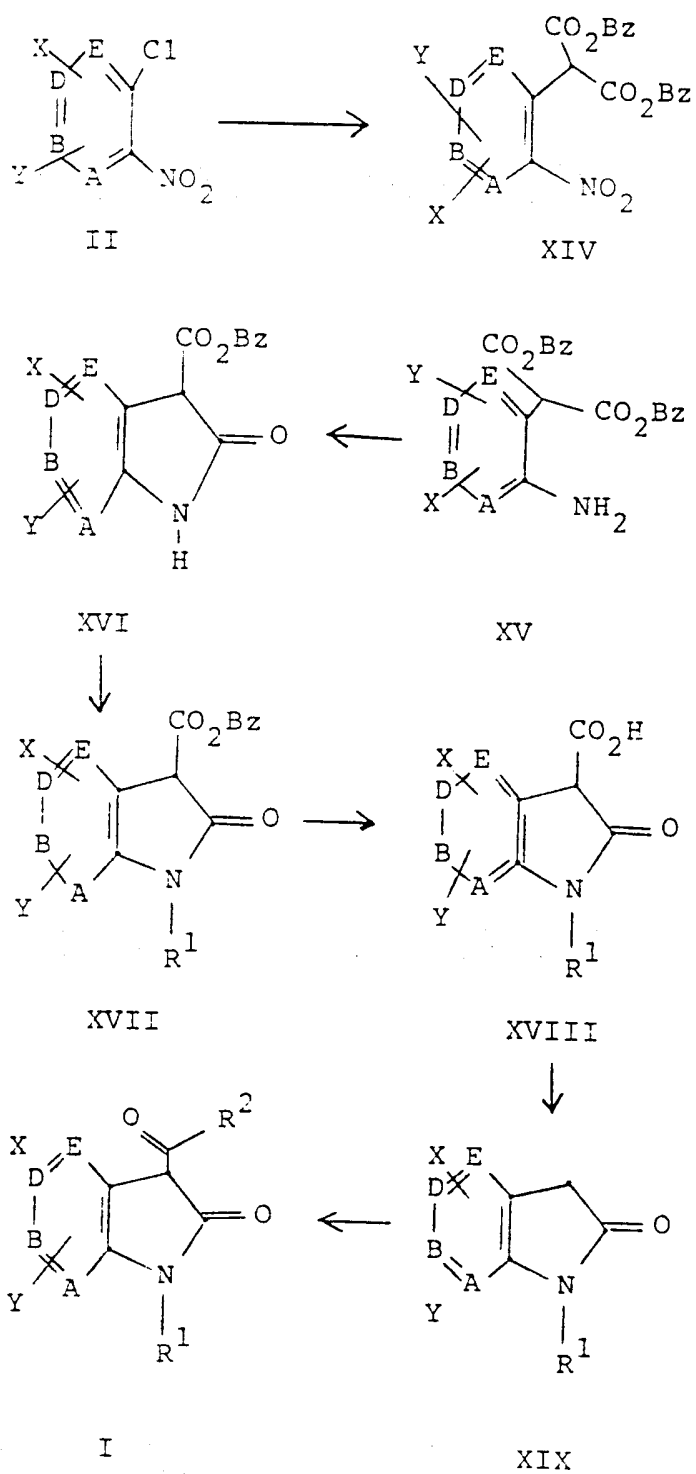
Schema 2



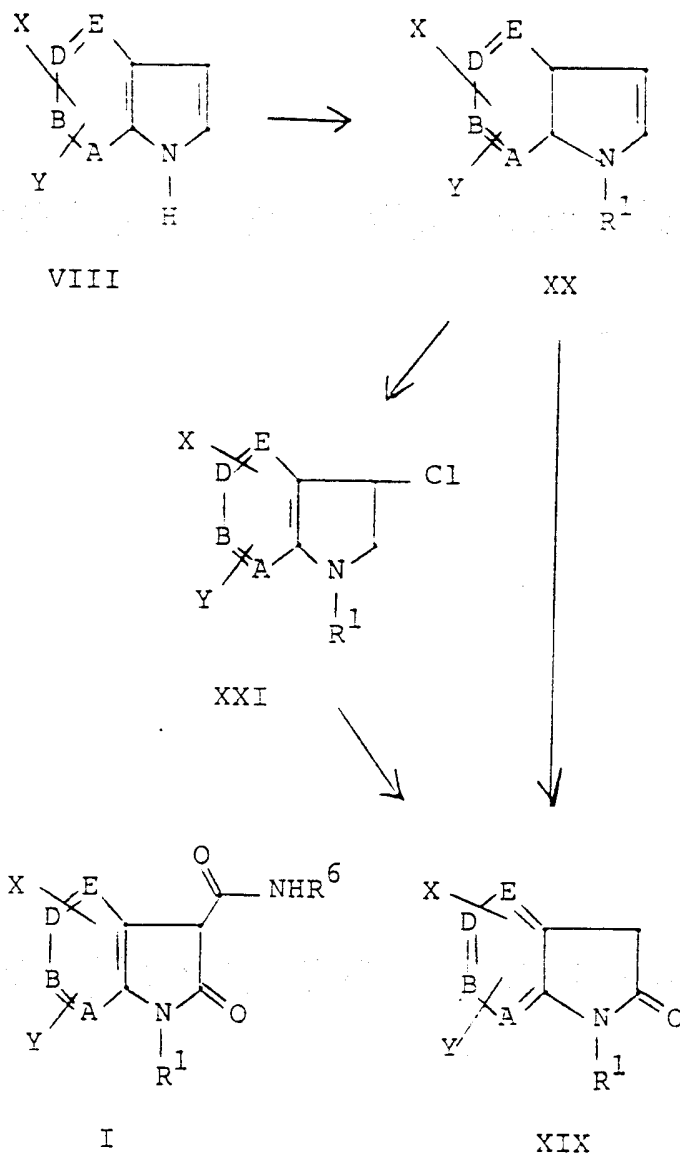
Schema 3



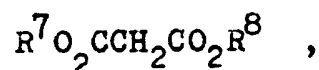
Scheme 4



Scheme 5



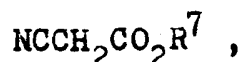
V reakčním schematu 1 je možno získat sloučeninu obecného vzorce I tak, že se sloučenina obecného vzorce II, v němž Q znamená atom halogenu, uvede do reakce s dialkylmalonátem obecného vzorce



kde

R^7 a R^8 , stejné nebo různé znamenají alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo benzyl,

nebo s kyanoacetátem obecného vzorce



kde R^7 má svrchu uvedený význam,

v aprotickém rozpouštědle, například dimethylformamidu nebo 1,2-dimethoxyethanu při teplotě -30 až 50 °C. Výhodným rozpouštědlem je 1,2-dimethoxyethan a výhodná teplota je 25 °C. Získá se nitrosloučenina obecného vzorce III, v němž G znamená skupinu CO_2R^8 nebo kyanoskupinu a R^7 a R^8 mají svrchu uvedený význam.

Sloučenina obecného vzorce III se pak redukuje za vzniku odpovídající aminosloučeniny obecného vzorce IV, v němž R^7 a G mají svrchu uvedený význam, nebo za vzniku azaoxindolu obecného vzorce IV', v němž G má svrchu uvedený význam. Může vzniknout jeden z těchto produktů nebo oba. Reakce se typicky provádí v atmosféře vodíku ve vhodném rozpouštědle za přítomnosti kovového katalyzátoru při teplotě 0 až 70 , s výhodou 20 °C, tj. v podstatě při teplotě místnosti. Vhodným rozpouštědlem je methanol, ethanol, propanol, ethylacetát a dimethylformamid, zvláště ethanol. Výhodným katalyzátorem je Reneyův nikl. Tlak vodíku při reakci má být udržován v rozmezí $0,1$ až $0,5$, s výhodou $0,3$ MPa. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá jedna ze sloučenin obecných vzorců IV nebo IV' nebo obě tyto sloučeniny.

Je také možno postupovat tak, že se nitrosloučenina obecného vzorce III redukuje při použití kovu, například zinku, železa nebo cínu a kyseliny, například vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové nebo octové. Touto reakcí se rovněž získá jedna ze sloučenin obecných vzorců IV nebo IV' nebo obě tyto látky, v nichž R^7 a G mají svrchu uvedený význam. Vhodné je teplotní rozmezí 0 až 120 °C, výhodná je zejména teplota místnosti.

Azaoxindoly obecného vzorce V je možno získat z odpovídajících sloučenin obecných vzorců IV nebo IV', v nichž R^7 a G mají svrchu uvedený význam, získaných při svrchu uvedené reakci, po jejich izolaci a jejich reakci se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo sírovou při teplotě 50 °C až teplotě varu pod zpětným chladičem, s výhodou při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Jakmile je získána azaoxindolová sloučenina obecného vzorce V, je z ní možno získat azaoxindol-1-karboxamidy obecného vzorce I následujícím způsobem.

V prvním stupni se naváže 3-acylový substituent. Tutto acylační reakci je možno provést tak, že se sloučenina obecného vzorce V uvede do reakce s derivátem příslušné kyseliny obecného vzorce R^2COOH v nižším alkanolu, například ethanolu jako v rozpouštědle za přítomnosti soli nižšího alkanolu s alkalickým kovem, například ethoxidu sodného obvyklým způsobem. Typický použitelný derivát uvedené kyseliny zahrnuje chlorid, anhydrid obecného vzorce $R^2COOCOR^2$, a alkylestery obecného vzorce $R^2COO-(alkyl \text{ o } 1 \text{ až } 6 \text{ atomech uhlíku})$.

Je možno užít přebytek derivátu kyseliny, alkoxidu může být přítomen v množství 1 až 7 molárních ekvivalentů, vztaženo na derivát kyseliny. S výhodou se užije pět ekvivalentů alkoxidu a dva ekvivalenty jednoduchého alkylesteru nebo 7 ekvivalentů alkoxidu a dva ekvivalenty chloridu nebo anhydridu kyseliny.

Reakce mezi derivátem kyseliny obecného vzorce R^2COOH a sloučeninou obecného vzorce V je obvykle zahájeno při teplotě 0 až 25 °C. Pak se reakční směs obvykle zahřeje na teplotu 50 až 130, s výhodou 80 °C k dovršení reakce. Za těchto podmínek je reakční doba obvykle několik hodin, například 2 hodiny až několik dnů, například dva dny. Pak se reakční směs zchladí, zředí se přebytkem vody a pak se okyslí.

Acylovaný produkt obecného vzorce VI je pak možno izolovat filtrací nebo běžnou extrakcí rozpouštědlem.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce VI může být uvedena do reakce s chlorsulfonylisokyanátem za vzniku sloučeniny obdobného vzorce jako sloučenina I s tím rozdílem, že R^1 znamená skupinu $CONHSO_2Cl$ (dále bude tato sloučenina uváděna jako sloučenina obecného vzorce VII. Reakce se provádí v rozpouštědle, inertním za reakčních podmínek, tj. v rozpouštědle, které nereaguje s chlorsulfonylisokyanátem ani s N-chlorsulfonyl-2-oxindol-1-karboxamidovým produktem obecného vzorce VII. Příkladem vhodného rozpouštědla mohou být 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 obvykle provádí při teplotách v rozmezí teploty místnosti až teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem. Obvykle jsou vhodné teploty v rozmezí 25 až 110 °C. Je však možno užít i teploty nižší než 20, například až -70 °C v případě potřeby. Je-li to však možné, z ekonomických důvodů se využívají teploty pod 0 °C vzhledem k tomu, že se při těchto teplotách dosahuje nižších výtěžků.

Sloučeniny obecného vzorce VI a chlorsulfonylisokyanát se obvykle uvádějí do reakce v ekvimolárním množství, nebo je možno užít až 30% molárního přebytku chlorsulfonylisokyanátu, výsledný molární poměr je tedy 1 : 1 až 1 : 1,3. Větší přebytek chlorsulfonylisokyanátu již neposkytuje žádné další výhody a neužívá se z ekonomických důvodů.

Chlorsulfonylové deriváty obecného vzorce VII, získané tímto způsobem je možno izolovat nebo je možno přímo převádět hydrolýzou v téže reakční nádobě bez izolace na sloučeninu obecného vzorce I, v němž R^1 znamená skupinu CONH_2 . Případná izolace meziprojektu obecného vzorce VII se provádí obvyklým způsobem, například filtrací nebo odpařením rozpouštědla.

Hydrolýza chlorsulfonylového derivátu obecného vzorce VII se provádí tak, že se tato sloučenina, s izolací nebo bez izolace uvede do styku s vodou, s výhodou se směsí vody a ledu, s vodným roztokem kyseliny nebo s vodným roztokem zásady. Obvykle je vhodná samotná voda nebo vodný roztok kyseliny, a to i v těch případech, v nichž se hydrolýza provádí ve dvoufázovém systému. Rychlost hydrolýzy má být dostatečná k překonání problémů, souvisejících s rozpustností, použití samotné vody je hospodárnější z hlediska reakcí, prováděných ve velkém měřítku než ostatní způsoby provádění hydrolýzy.

Množství kyseliny při provádění tohoto stupně není kritická. Je možno užít menší i vyšší množství než je ekvimolární množství. Také koncentrace kyseliny není kritická. Obvykle se při použití vodného roztoku kyseliny k provedení hydrolýzy užije 0,1 až 3,0 molu kyseliny na 1 mol sloučeniny obecného vzorce VII. Pro usnadnění provedení reakce se obvykle užívá koncentrace kyseliny 1 až 6 M. Použití vodné kyseliny je často vhodné v případě, že je meziprojekt obecného vzorce VII izolován a hydrolýza má být provedena v jediném stupni. Vhodnými kyselinami jsou kyselina chlorovodíková, sírová, dusičná, fosforečná, octová, mravenčí, citronová a benzoová.

Často je vhodné provádět hydrolýzu jednoduchým způsobem tak, že se N-chlorsulfonylkarboxamidy míchají v roztoku dimethylsulfoxidu za přístupu vzduchu při teplotě míst-

nosti. Vyšší teplota, zejména vyšší než 50 °C mohou vést k následné hydrolýze produktu. Nižší teploty až k teplotě tuhnutí dimethylsulfoxidu (DMSO) je možno také užít, avšak v tomto případě se snižuje reakční rychlost. Reakci je snadno možno sledovat při použití ^1H -NMR a DMSO- d_6 jako rozpouštědlo. Po dovršení reakce se směs vlije do přebytku vody a surový produkt se izoluje filtrací. Je možno užít i jiná rozpouštědla než DMSO. Příkladem vhodného rozpouštědla může být chloroform a dimethylformamid.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž W znamená atom vodíku, R^1 znamená skupinu CONHR^4 , v níž R^4 má význam, odlišný od atomu vodíku, je možno připravit podle reakčního schématu I, tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce VI nebo sloučenina obecného vzorce VII s isokyanátem obecného vzorce $\text{R}^4\text{-N=C=O}$. Obvykle se reakce provádí tak, že se uvedou do styku v podstatě ekvimolární množství reakčních složek v inertním rozpouštědle při teplotě v rozmezí 25 až 150, s výhodou 80 až 130 °C. V tomto smyslu je inertním rozpouštědlem takové rozpouštědlo, které rozpouští alespoň jednu z reakčních složek a nereaguje nepříznivě ani s reakčními složkami, ani s výsledným produktem. Typickými použitelnými rozpouštědly jsou alifatické uhlovodíky, jako oktan, nonan, dekan a dekalín, aromatické uhlovodíky, jako benzen, chlorbenzen, toluen, xyleny a tetralín, chlorované uhlovodíky jako 1,2-dichlorethan, ethery, jako tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan a di-(2-methoxyethyl)ether, možno je použít také polární aprotická rozpouštědla, jako N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon a sulfoxid. Reakční doba závisí na reakční teplotě, při teplotě v rozmezí 100 až 130 °C je reakční doba obvykle několik hodin, například 5 až 10 hodin.

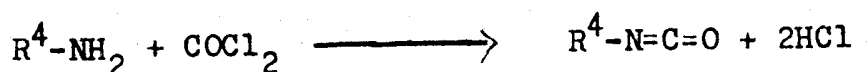
V případě, že se při reakci sloučenin obecného vzorce VI s isokyanátem obecného vzorce $\text{R}^4\text{-N=C=O}$ užije poměrně nepolární rozpouštědlo, produkt se obvykle z roztoku vysráží

při ukončení reakce po zchlazení reakční směsi na teplotu místnosti. V těchto případech se produkt obvykle izoluje odfiltrováním. Avšak v případě, že se užije poměrně polárních rozpouštědel a produkt se po ukončení reakce z roztoku nevysráží, je možno jej izolovat odpařením rozpouštědla. Při použití rozpouštědel, mísitelných s vodou, je také možno vysrážet produkt zředěním reakční směsi vodou, dojde k vysrážení produktu, který je možno opět izolovat filtrací. Pak je možno produkt čistit obvyklými způsoby, například překrystalováním.

Reakci mezi sloučeninou obecného vzorce VI a isokyanátem obecného vzorce $R^4-N=C=O$ je možno urychlit přidáním base, například terciárním aminem, jako trimethylaminu, triethylaminu, tributylaminu, N-methylpiperidinu, N-methylmorpholinu nebo N,N-dimethylanilinu. Obvykle je nutno přidat 1 až 4 ekvivalenty base. Tímto způsobem je umožněno použití reakčních teplot 20 až 100 °C. Po ukončení reakce je nutno reakční směs neutralizovat nebo okyselit a pak je možno produkt izolovat svrchu uvedeným způsobem.

Výhodné podmínky pro výrobu sloučenin obecného vzorce IA, v němž R^1 znamená skupinu $CONHR^4$ jsou tedy: použití DMSO jako rozpouštědla, teplota 80 až 100 °C, použití dvou ekvivalentů triethylaminu jako base, použití 1,5 ekvivalentu isokyanátu a reakční doba 3 až 6 hodin.

Isokyanáty obecného vzorce $R^4-N=C=O$ je možno získat standardními postupy, které byly uvedeny v publikaci Sandler a Daro, Organic Functional Group Preparations, sv. I, 2. vyd., Academic Press, Inc., New York, N.Y., kapitola 12, str. 364 až 369 (1983). Zvláště vhodným postupem je reakce příslušného aminu obecného vzorce R^4-NH_2 s fosgenem podle vztahu:



Varianty postupu podle schematu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce V, v němž X a Y znamenají atomy vodíku, tj. pro výrobu nesubstituovaných 4- a 6-azaoxindolů byly popsány například v publikacích Finch a další, *Journal of Organic Chemistry*, 37, 51 (1972), Diasley a Hanbali, *Synthetic Communications*, 11, 743 (1981), Parrick a další, *Journal of the Chemical Society*, 1531 (1974).

Ve schemech 2 a 3 jsou znázorněny další možné způsoby výroby azaoxindolů obecného vzorce V.

Podle reakčního schematu 2 se azaindol obecného vzorce VIII uvádí do reakce se 3 ekvivalenty bromu za vzniku dibromované sloučeniny obecného vzorce IX. Příkladem vhodných reakčních činidel jsou brom, pyridiniumbromid, perbromid a N-bromsukcinimid. Reakce se provádí v inertním polárním rozpouštědle, jako ve směsi terc.butylalkoholu a vody nebo v terc.butylalkoholu, s výhodou ve směsi terc.butylalkoholu a vody při pH 1 až 7. Reakční teplota se pohybuje v rozmezí 0 až 50, s výhodou 25 °C. Získaná sloučenina obecného vzorce IX se pak redukuje působením vodíku ve formě plynu za vzniku azaoxindolu obecného vzorce V. Redukce se typicky provádí při teplotě 25 až 50 °C při tlaku 0,1 až 0,5 MPa za přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru. Výhodná teplota je 25 °C, výhodný tlak je 0,3 MPa.

Azaoxindolové deriváty obecného vzorce V, v němž D znamená N-(5-azaoxindoly) je možno získat podle schematu 2 v odlišném provedení svrchu provedeného postupu. Sloučeniny obecného vzorce VIII, v němž D znamená atom dusíku se uvádějí do reakce se čtyřmi ekvivalenty bromu (místo se třemi) při pomalé úpravě pH směsi na 6,5 až 7, tímto způsobem se získají sloučeniny obecného vzorce IX, v němž X znamená atom bromu, který je vázán na atom uhlíku v poloze 7 azaoxindolového kruhu. Následnou hydrogenolýzou vazby mezi atomem uhlíku a atomem bromu se získají sloučeniny obecného vzorce V, v němž D znamená atom dusíku. Reakce se obvykle provádí při

použití 10% paladia na aktivním uhlí při tlaku 0,1 až 0,5 MPa, s výhodou při tlaku 0,3 MPa.

Výroba sloučenin obecného vzorce V, v němž A znamená atom dusíku, je podle schematu 2 popsána v literatuře, například v publikaci Marfat a Carta, Tetrahedron Letters, 28, 4027 (1987).

Na schematu 3 je znázorněn další možný postup pro výrobu sloučenin obecného vzorce V a tím i sloučeniny obecného vzorce I. V tomto případě se sloučenina obecného vzorce X uvádí do reakce s 2-(4-chlorfenoxy)acetonitrilem za vzniku sloučenin obecného vzorce XI, v němž K znamená CN. Reakce se obvykle provádí za přítomnosti silné baze ve vhodném rozpouštědle, jak je popsáno v publikaci Makosza a další, Liebigs Ann. Chem., 1988, 203. Vhodnou bází jsou terciární alkoxidy sodíku nebo draslíku. Výhodnou bází je terc.butoxid draselný. Vhodným rozpouštědlem je tetrahydrofuran, diethylether a dimethylformamid. Výhodným rozpouštědlem je tetrahydrofuran. Reakce se provádí při teplotě -78 až 25 °C, s výhodou při teplotě -10 °C. Získaná sloučenina obecného vzorce XI se čistí neutralizací reakční směsi při použití anorganické kyseliny, s výhodou zředěné kyseliny chlorovodíkové a běžnou extrakcí při použití ethylacetátu, diethyletheru nebo methylenchloridu, s výhodou diethyletheru. Organický zbytek po extrakci se pak redukuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce XII, v němž K znamená CN. Reakce se obvykle provádí v atmosféře vodíku ve vhodném rozpouštědle při použití kovového katalyzátoru při teplotě 0 až 70 °C, s výhodou při teplotě místnosti přibližně 20 °C. Vhodným rozpouštědlem je methanol, ethanol, propanol, ethylacetát a dimethylformamid. Nejvýhodnější je ethanol. Výhodným katalyzátorem je Raneyův nikl. Tlak vodíku by měl být udržován v rozmezí 0,1 až 0,5 MPa, s výhodou 0,3 MPa. Odfiltrováním katalyzátoru a odpařením rozpouštědla se získá výsledný produkt obecného vzorce XII.

Takto získaná sloučenina obecného vzorce XII se pak cyklizuje na azaoxindol obecného vzorce V hydrolýzou ve vodné anorganické kyselině. Vhodnou kyselinou je kyselina sírová, chlorovodíková a bromovodíková. Vhodná je reakční teplota 25 až 150, s výhodou 150 °C.

Dále bude popsán postup, který je jiným provedením způsobu podle schematu 3. V tomto případě se sloučenina obecného vzorce X uvede do reakce s terc.butyl(fenylthio)acetátem za přítomnosti silné baze ve vhodném rozpouštědle podle publikace Makosza a Winiarski, J. Org. Chem., 49, (1984). Vhodnou bází je například hydrid nebo hydroxid sodíku. Výhodnou bází je hydroxid sodný. Vhodným rozpouštědlem je dimethylsulfoxid, kapalný amoniak a pyridin. Výhodným rozpouštědlem je dimethylsulfoxid. Reakce se provádí při teplotě -78 až 50, s výhodou 25 °C. Získá se sloučenina obecného vzorce XI, v němž K znamená CO₂-terc.butyl, tato sloučenina se pak čistí tak, jak bylo svrchu uvedeno pro sloučeniny obecného vzorce XI, v němž K znamená CN. Sloučenina obecného vzorce XI, v němž K znamená CO₂-terc.butyl, se pak redukuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce XII, v němž K má tentýž význam. Redukci je možno provést svrchu uvedenou katalytickou hydrogenací pro sloučeniny obecného vzorce XI, v němž K znamená CN, nebo reakcí s kovem, například zinkem, železem nebo cínem v kyselině, například ve vodné kyselině chlorovodíkové nebo v kyselině octové. Po izolaci sloučeniny obecného vzorce XII v němž K znamená CO₂-terc.butyl se tato sloučenina cyklizuje na odpovídající azaoxindol obecného vzorce V působením kyseliny v inertním rozpouštědle. Příkladem vhodných kyselin jsou kyselina chlorovodíková, trifluoroctová a p-toluensulfonová. Vhodným rozpouštědlem je methylenchlorid, benzen a toluen. Výhodným rozpouštědlem je benzen. Vhodná je reakční teplota v rozmezí 25 až 150, s výhodou 80 °C. V některých případech, například při redukci sloučeniny obecného vzorce I, v němž K znamená CO₂-terc.butyl s použitím kovu v kyseli-

ně je možno dosáhnout cyklizace sloučeniny obecného vzorce XII, v němž K znamená CO_2 -terc.butyl in situ. Při tomto typu cyklizace je vhodnou teplotou 100°C a výhodnou kyselinou je kyselina octová.

Výroba některých sloučenin obecného vzorce V, v němž jeden ze symbolů X a Y znamená methyl a druhý znamená atom vodíku, byla popsána v publikaci Daisley a další, *Synthetic Communications*, 5, (1), 53 - 57 (1975).

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 znamená skupinu CONHR^4 a W znamená atom vodíku, je možno připravit také způsobem podle schematu 4. Tento postup je variací způsobu podle schematu 1 a zahrnuje acylaci azaoxindolového jádra v poloze 3 před navázáním substituentu R^1 do polohy 1. Způsob se provádí tak, že se sloučenina obecného vzorce II uvede do reakce s esterem vzorce $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Bz})_2$, kde Bz znamená benzyl v aprotickém rozpouštědle, například 1,2-dimethoxyethanu nebo N,N-dimethylformamidu za přítomnosti baze, například hydridu sodíku při teplotě -30 až 50°C . Reakcí se získá sloučenina obecného vzorce XIV, která se pak převádí na odpovídající amin obecného vzorce XV a azaoxindol obecného vzorce XVI způsobem podle schematu 1 tak, jak bylo uvedeno při výrobě azaoxindolů obecného vzorce V z esterů obecného vzorce III. Azaoxindoly obecného vzorce XVI se pak substituují v poloze 1 za vzniku azaoxindolů obecného vzorce XVII, v němž R^1 znamená skupinu CONHR^4 , že se uvedou do reakce s isokyanátem obecného vzorce $\text{R}^4\text{-N=C=O}$ podle schematu 1 tak, jak bylo popsáno při výrobě sloučenin obecného vzorce I ze sloučeniny obecného vzorce VI.

Redukcí esteru obecného vzorce XVII působením vodíku se získá odpovídající karboxylová kyselina obecného vzorce XVIII. Tato reakce se typicky provádí při tlaku 0,1 až 0,5 MPa při teplotě 25 až 50°C za přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru. Kyselina obecného vzorce XVIII se pak zahřeje na teplotu 50 až 200°C , čímž se získá

sloučenina obecného vzorce XIX, která není substituována v poloze 3 azaoxindolového jádra.

Vzniklá sloučenina obecného vzorce XIX se pak reacyluje v poloze 3 reakcí s chloridem nebo anhydridem kyseliny obecného vzorce $R^2COOCOR^2$ za vzniku sloučeniny obecného vzorce I. Reakce se obvykle provádí v polárním, aprotickém rozpouštědle, jako N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, N-methylpyrrolidonu, dimethylsulfoxidu nebo methylenchloridu za přítomnosti baze, například triethylaminu nebo 4-dimethylaminopyridinu. Výhodným rozpouštědlem je N,N-dimethylformamid. V průběhu pomalého přidávání chloridu nebo anhydridu kyseliny k roztoku s obsahem sloučeniny obecného vzorce XIX se rozpouštědlo a baze typicky chladí na teplotu 0°C . Pak se nechá reakční směs zteplat na teplotu 25°C a reakce se dále provádí při této teplotě. Reakční doba je přibližně 30 minut až 2 hodiny. Na konci reakce se reakční směs okyselí a produkt se izoluje například filtrací. Izolovaný produkt je možno promýt, usušit a dále čistit běžnými postupy, například překrystalováním.

Pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^2 znamená skupinu NHR^6 ze sloučenin obecného vzorce XIX je výhodný následující postup. Sloučenina obecného vzorce XIX se uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce R^6NCO . Tato reakce se obvykle provádí v rozpouštědle, inertním za reakčních podmínek, s výhodou v polárním, aprotickém rozpouštědle jako v dimethylformamidu, diethylformamidu, N-methyl-2-pyrrolidinu nebo dimethylsulfoxidu. Dále je výhodné reakci provádět za přítomnosti baze. Může jít o hydridy a terciární aminy alkalických kovů a kovů alkalických zemin. Výhodnou bází je hydrid sodíku.

V praxi se isokyanát přidává k oxindolovému derivátu a bazi v příslušném rozpouštědle. Výhodné je užít přibližně 1 molární ekvivalent isokyanátu a baze, nejlepších výsledků

je možno dosáhnout při 50% přebytku každé z těchto látek. Je výhodné mísit reakční složky za studena, obvykle při teplotě -10 až 0°C a pak reakční směs nechat zteplat na teplotu místnosti. Při teplotě místnosti až teplotě 45°C je reakce dovršena za dobu několik minut až 18 hodin v závislosti na reaktivitě užitého isokyanátu. Po dovršení reakce se produkt izoluje tak, že se reakční směs přidá ke směsi vody a ledové drti a pak se přidá dostatečné množství kyseliny k úpravě pH v rozmezí 2 až 5. Produkt je možno odfiltrovat nebo extrahovat rozpouštědlem, nemísitelným s vodou.

Schema 5 znázorňuje výrobu sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku při použití azaindolových sloučenin vzorce VIII. Azaindol vzorce VIII se uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce R^{10}Br nebo R^{10}I , v němž R^{10} znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku za vzniku N-substituovaného azaindolu vzorce XX. Reakce se obvykle provádí v rozpouštědle, inertním za reakčních podmínek za přítomnosti base. Vhodnou bází je hydroxid nebo hydrid sodný nebo draselný. Při použití hydroxidu je vhodným rozpouštědlem aceton a dimethylsulfoxid, s výhodou aceton. V případě použití hydridu je vhodným rozpouštědlem dimethylsulfoxid a N,N-dimethylformamid. Reakce se obvykle provádí při teplotě 0 až 150°C . Výhodná teplota je 25°C .

Pro výrobu N-substituovaných azaoxindolů vzorce XIX, v němž R^1 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku z azaindolů obecného vzorce XX je možno užít následující dva postupy. První z těchto postupů je analogický postupu, který je znázorněn ve schematu 2 pro výrobu N-substituovaných azaoxindolů obecného vzorce V z azaindolů obecného vzorce VIII. Tento postup zahrnuje tvorbu dibromazaaxindolového meziprojektu, podobného meziprojektu obecného vzorce IX s tím rozdílem, že atom dusíku v poloze 1 je substituován alkalovým zbytkem o 1 až 6 atomech uhlíku.

Druhý postup zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce XX s N-chlorsukcinimidem za vzniku 3-chlorazaindolu obecného vzorce XXI. Tato reakce se obvykle provádí v rozpouštědle, inertním za reakčních podmínek, například z methylenchloridu, chloroformu nebo terc.butanolu. Výhodným rozpouštědlem je methylenchlorid. Vhodné teploty se pohybují v rozmezí 0 až 80 °C.

Přeměna 3-chlorazaindolu vzorce XXI na azaoxindol vzorce XIX se provádí reakcí se silnou kyselinou, například fosforečnou, sírovou nebo chloristou při použití ledové kyseliny octové jako rozpouštědla. Vhodná teplota je 25 až 120, s výhodou přibližně 60 °C. Výhodnou kyselinou je kyselina fosforečná. Reakční doba se pohybuje v rozmezí 1 hodina až 7 dní v závislosti na substrátu a na použité teplotě.

Azaoxindolové deriváty obecného vzorce XIX, v němž R^1 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku se převádějí na sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 má též význam způsobem, popsaným ve schematu 4 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I ze sloučenin obecného vzorce XIX.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž W má odlišný význam od atomu vodíku, tj. prekursory sloučenin, v nichž W znamená atom vodíku, je možno připravit dvěma postupy, při nichž se vychází z příslušného 3-acyl-3-azaoxindol-1-karboxamidu nebo N-substituovaného karboxamidu. Při provádění prvního z těchto postupů se na roztok příslušného 3-acylaza-oxindol-1-karboxamidu nebo N-substituovaného karboxamidu a ekvimolárního množství triethylaminu působí v rozpouštědle, inertním za reakčních podmínek, například v chloroformu nebo v tetrahydrofuranu malým přebytkem příslušného chloridu kyseliny, chlormravenčanu, oxoniové soli nebo alkylačního činidla při teplotě -10 až +10 °C, s výhodou 0 °C. Reakční směs se nechá zteplat na teplotu místnosti a při této teplotě

se udržuje 2 až 3 hodiny. V případě, že výchozí oxindol není zcela spotřebován, je zapotřebí směs znovu zchladit, přidat další podíl acylačního nebo alkylačního činidla a odpovídající množství triethylaminu a postup se opakuje až do spotřebování veškerého výchozího oxindolu. Produkt se izoluje z reakčního prostředí po jeho promytí 1N kyselinou chlorovodíkovou a po jeho extrakci nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Odparek po odpaření rozpouštědla ve vakuu se čistí překrystalováním nebo chromatografií. V některých případech je možno produkt přímo izolovat filtrací reakční směsi k izolaci nerozpustného produktu.

Druhý postup spočívá v tom, že se v bezvodém rozpouštědle, inertním za reakčních podmínek, například v acetonu uvede do styku příslušný 3-acylazaoxindol-1-karboxamid nebo N-substituovaný karboxamid s trojnásobným molárním přebytkem odpovídajícího alfa-chloralkylkarbonátu, pětinasobným přebytkem jodidu sodného a dvojnásobným molárním přebytkem bezvodého uhličitanu draselného a reakční směs se pak zahřívá 16 hodin na teplotu varu rozpouštědla pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs zředí vodou a produkt se extrahuje rozpouštědlem, nemísitelným s vodou, například diethyletherem nebo chloroformem. Odpařením rozpouštědla se získá surový produkt, který je pak možno čistit překrystalováním a/nebo chromatografií.

V každé se svrchu uvedených reakcí není tlak kritickou hodnotou. Je možno užít tlaku 0,05 až 5 MPa, obvykle je z ekonomických důvodů užíván tlak 0,1 MPa.

Adiční soli sloučenin obecného vzorce I je možno připravit obvyklým způsobem tak, že se na roztok nebo suspenzi volné baze obecného vzorce I působí přibližně jedním chemickým ekvivalentem kyseliny, přijatelné z farmaceutického hlediska. Při izolaci solí se užívá běžné koncentrační a rekrystalizační techniky. Adiční soli těchto látek s bazemi

je možno získat tak, že se sloučeniny obecného vzorce I uvedou do reakce s přibližně jedním chemickým ekvivalentem organické nebo anorganické baze.

Schopnost sloučenin obecného vzorce I způsobit inhibici biosyntézy interleukinu 1 je možno prokázat následujícími biologickými testy.

Myši kmene C3H/HeN (Charles River, Wilmington, Massachusetts) se usmrtí zlomením vazů a jejich břišní dutiny se postříkají 70% ethanolem k zábraně bakteriální kontaminace následujících buněčných preparátů. Do peritoneální dutiny každé myši se vstříkne 8 ml prostředí RPMI s obsahem 5 % FCS, 100 jednotek/ml penicilinu a 100 µg/ml streptomycinu a 2 mM glutaminu. Prostředí RPMI-1640 je možno získat od Hazelton Research Products, Inc., Lenexa, Kansas. FCS je fetální telecí serum, které bylo upraveno tak, že poskytuje dobrou odpověď na IL-1 při pokusu s použitím thymocytů (Hyclone Laboratories, Logan, Utah) a nízkou spontánní proliferaci v nepřítomnosti IL-1. Peritoneum se prohněte, aby se uvolnily buňky. Pak se nařízne kůže břicha, tak, aby byla přístupná svalová vrstva. Peritoneální tekutina se odstraní injekční jehlou (č. 20), která se zavede svalovou vrstvou do dutiny břišní těsně pod prsní kosti. Získaná tekutina od 6 myší se smísí ve zkumavce z plastické hmoty s konickým dnem a mikroskopicky se zkouší na bakteriální kontaminaci. Nekontaminovaná kapalina se odstředí při 600 g 6 minut a supernatant se slije. Usazené buňky z 5 až 6 zkumavek se smísí a znovu se uvedou do suspenze ve 20 ml prostředí RPMI-1640 s obsahem 5 % FCS. Počet buněk se pak stanoví při použití hematocytometru, životnost buněk se stanoví trypanovou modří při použití téhož přístroje. Pak se buňky zředí na množství 3×10^6 buněk/ml při použití téhož prostředí. Do vyhloubení v plotnách s 35 mm širokými vyhloubeními se vloží 1 ml takto získané suspenze buněk. Buňky se inkubují 2 hodiny při teplotě 37 °C v atmosféře s 5 % oxidu uhličitého tak, aby

se makrofágy zachytily na stěnách vyhloubení. Supernatant se odstraní slitím. Lnoucí buňky, tj. makrofágy se dvakrát promyjí prostředím RPMI s obsahem 100 jednotek/ml penicilinu, 100 μ g/ml streptomycinu a 2 mM glutaminu. Pak se přidá do vyhloubení 1 ml zkoumané látky v koncentraci 0,1 až 100 μ g/ml v tomtéž živném prostředí nebo se přidá pouze totéž živné prostředí (RPMI-SF) jako kontrola. Pak se přidá do každého vyhloubení 100 μ l LPS v prostředí RPMI-SF (1 mg/5 ml) a plotny se inkubují 24 hodin při teplotě 37 °C v atmosféře s 5 % oxidu uhličitého. LPS je rafinovaný čištěný lipopolysacharid ze *Salmonella minnesota*, který byl kontrolován tak, že bylo prokázáno, že myši kmene C3H/HeN na tuto látku nereagují. Pak se supernatanty odstraní a zkoumají okamžitě na přítomnost IL-1 nebo se zmrazí a podrobí zkouškám později.

Zkouška na IL-1 se provádí kvantitativně vazbou na receptory, tak jak bude dále popsáno. Standardní křivka se získá následujícím způsobem:

Buňky EL4-6.1 myšního thymomu (10 až 15×10^6 buněk v 0,4 ml pufru pro vazbu, který je tvořen RPMI 1640 s 5 % FCS, 25 mM Hepes, 0,01 % NaN_3 při pH 7,3) se přidají k různému množství neznačeného myšního rIL-1. Jde o rekombinantní IL-1, získaný z *Escherichia coli*, řetězec aminokyselin v rozmezí 115 až 270 pro IL-1 byl publikován v článku Lomedico P. M. a další, *Nature*, 312, 458 - 462 (1984). Přidá se 40 pg až 40 ng této látky v 0,5 ml pufru a směs se inkubuje 1 hodinu při teplotě 4 °C za kontinuálního třepání, pak se přidá 0,8 ng, 0,1 ml lidského ^{125}I -rIL-1 (New England Nuclear, Boston, Massachusetts) a materiál se protřepává ještě 3 hodiny. Vzorky se zfiltrují (Yeda apparatus, Linco Co., Tel-Aviv, Israel) při použití vrstvy 2,4 cm filtru ze skelných vláken (Whatman GF/C), filtry se blokují 0,5 % práškového mléka 2 hodiny při teplotě 37 °C a pak se promyjí 3 ml pufru při teplotě 12 °C. K odečítání filtrů se užije počítač gamma-

-záření (Searle), nespecifická vazba se stanoví v přítomnosti zkoumané látky a 200 ng neznačeného rIL-1. Kalibrační křivka se získá tak, že se vynese $\log(Y/100-Y)$ proti $\log C$, kde Y znamená kontrolní vazbu $^{125}\text{I-rIL-1}$ v procentech a C je koncentrace neznačeného rIL-1. Lineární čára nejmenších čtverců se vede přes hodnoty Y v rozmezí 20 až 80 %. Kvantitně se IL-1 v supernatantu stanoví tak, že se zředěné supernatanty nahradí při svrchu uvedeném pokusu rIL-1 a pak se měří vazba v procentech, čímž je možno stanovit koncentrace IL-1 podle známých standardních hodnot (Hill plot). Každé ředění se zkoumá dvakrát a obvykle se pro výpočet průměrných hodnot IL-1 užijí pouze ta ředění, v nichž bylo pro Y dosaženo hodnot 20 až 80 %.

Schopnost sloučenin obecného vzorce I způsobit inhibici syntetázy H_2 prostaglandinu a 5-lipoxygenázy je možno stanovit následujícím způsobem. Při tomto postupu se měří množství známých produktů prostaglandin- H_2 -syntetázy a 5-lipoxygenázy u buněk, které byly předem zpracovány zkoumanými látkami, inhibice obou enzymů se projeví poklesem v množství známých produktů těchto enzymů nebo jejich úplnou nepřítomností.

Buňky RBL-1 se v souvislé vrstvě pěstují 1 až 2 dny (Spinner culture) v Eaglově minimálním základním prostředí s Earleho směsí solí a 15 % fetálního sera skotu, prostředí je doplněno roztokem antibiotik a antimykotik (Gibco) způsobem podle publikace Jakschik B. A. a další, Nature 287, 51 až 52 (1980). Buňky se dvakrát promyjí a pak se znovu uvedou do suspenze v chladném prostředí RPMI 1640 až na hustotu buněk 4×10^6 buněk/ml. Pak se přidá 0,5 ml roztoku zkoumané látky v požadované koncentraci v RPMI 1640 a směs se nechá 5 minut stát při teplotě 37°C . Pak se přidá 0,25 ml předeřáté suspenze buněk a směs se inkubuje 5 minut při teplotě 37°C . Pak se přidá 10 μl roztoku s obsahem kyseliny ^{14}C -arachinonové a A-23187 (ionophor s obsahem vápníku, Sigma Chemical) a směs se inkubuje ještě 5 minut při 37°C .

Pak se přidá 267, μ l směsi acetonitrilu s 0,3 % kyseliny octové a směs se nechá 30 minut stát v ledu. Pak se zkumavka se směsí promíchá, obsah se odstředí 10 minut při 3000 ot/min, supernatant se slije a znovu se odstředí dvě minuty v mikroadstředivce při vysoké rychlosti. 100, μ l supernatantu se pak analyzuje HPLC při použití sloupce Perkin Elmer-HS (3, μ m) a při použití gradientu acetonitrilu ve vodě s 0,1 % kyseliny trifluoroctové při rychlosti průtoku 2 ml/min. Detekce radioaktivity se provádí zařízením Berthold LB-504 Radioactivity Monitor, opatřeným průtokovou buňkou s objemem 800, μ l, materiál, vytékající ze sloupce se mísí s prostředkem OmniFluor (New England Nuclear, Boston, Massachusetts), v množství 2,4 ml/min. Kvantitativní stanovení radioaktivity v tomto materiálu se pak stanoví při použití počítačového integrátoru Spectra Physics SP4200. Takto získané údaje se užijí k výpočtu integračních jednotek pro každý produkt v procentech celkových integračních jednotek ve srovnání s průměrnými hodnotami pro kontrolní zkoušky.

Analgetickou účinnost sloučenin obecného vzorce I je možno stanovit u myší při potlačení břišních křečí po podání 2-fenyl-1,4-benzochinonu (PBQ) způsobem podle publikace Siegmund a další, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 až 731, (1957) v modifikaci podle publikace Milne a Twomey, Agents and Actions, 10, 31 až 37 (1980).

Protizánětlivý účinek sloučenin obecného vzorce I je možno prokázat u krys na standardním edemu tlakpky, který byl vyvolán karageninem podle publikace Winter a další, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1963).

V případě, že sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska má být užita jako inhibitor TL-1, analgetická látka nebo protizánětlivá látka, je možno tuto sloučeninu podat jako takovou, nebo

s výhodou ve směsi s obvyklými farmaceutickými nosiči nebo ředidly ve formě farmaceutického prostředku. Sloučeniny je možno podávat perorálně nebo parenterálně, a to nitrožilně, nitrosvalově, podkožně nebo intraperitoneálně a místně.

Ve farmaceutickém prostředku s obsahem uvedených látek nebo jejich solí je hmotnostní poměr nosiče k účinné složce obvykle 1 : 4 až 4 : 1, s výhodou 1 : 2 až 2 : 1. V každém případě bude zvolený poměr záviset například na rozpustnosti účinné látky, zvolené dávce a způsobu podání.

Při perorálním podání je možno sloučeninu obecného vzorce I užít například ve formě tablet nebo kapslí nebo také ve vodném roztoku nebo suspenzi. V případě tablet se užívá běžných nosičů, například laktosy a kukuřičného škrobu. Obvykle se také přidávají kluzné látky, například stearan hořečnatý. Při perorálním podání ve formě kapslí jsou vhodnými ředidly například mléčný cukr a sušený kukuřičný škrob. V případě, že má být pro perorální podání užita vodná suspenze, mísí se účinná složka s emulgačními látkami nebo s látkami, které napomáhají vzniku suspenze. V případě potřeby je možno přidat sladidla a/nebo látky pro úpravu chuti. V případě nitrosvalového, intraperitoneálního, podkožního a nitrožilního podání se obvykle připravují sterilní roztoky účinné látky, přičemž se pH těchto roztoků vhodně upravuje a zajišťuje přidáním pufru. V případě nitrožilního podání je nutno upravit koncentraci rozpuštěním látek tak, aby prostředek byl isotonický.

V případě, že se sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl užije v lidském lékařství, bude se denní dávka obvykle upravovat podle návrhu ošetřujícího lékaře. Denní dávka se bude měnit v závislosti na věku, hmotnosti a stavu nemocného, mimoto také na závažnosti příznaků a na účinnosti zvolené látky. V případě, že se sloučenina obecného vzorce I podává jako analgetikum, je účinná analgetická

dávka ve většině případů v rozmezí 5 až 500 mg, například každé čtyři až 24 hodiny. Toto rozmezí platí zejména pro akutní podání, kdy je zapotřebí dosáhnout rychlou úlevu při velkých bolestech. V případě chronického podávání ke zmírnění zánětu se současnou bolestivostí nebo při inhibici biosyntézy IL-1 je účinná dávka ve většině případů v rozmezí 5 mg až 1,0 g denně, s výhodou 50 až 500 mg denně, a to v jednotlivé dávce nebo rozděleně.

Praktické provedení vynálezu bude znázorněno následujícími příklady. V těchto příkladech jsou všechny teploty tání uvedeny bez opravy. Není-li uvedeno jinak, byly všechny reakce prováděny v atmosféře dusíku.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

A. 5-chlor-4-azaoxindol

Do suché baňky, opatřené vstupem pro dusík a mechanickým míchadlem se vloží 12,8 g, 0,32 molu suspenze hydridu sodíku v oleji (60%). Většina oleje se odstraní dvojnásobným promytím hexanu. Zbývající pevný hydrid sodíku se pak uvede do suspenze ve 350 ml bezvodého 1,2-dimethoxyethanu (DME). K výsledné suspenzi se po kapkách za míchání přidá roztok 49,3 ml, 0,325 molu diethylmalonátu ve 178 ml DME. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se přidá roztok 25 g, 0,13 molu běžně dodávaného 2,6-dichlor-3-nitropyridinu ve 175 ml DME, čímž vznikne tmavěčervený roztok. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se reakční směs vlije do vody. Výsledná směs se okyselí na pH 3 přidáním 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové a pak se směs extrahuje etherem. Etherová fáze se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu, čímž se získá žlutý olej. Zahřátím na 60 °C ve vysokém vakuu se odstraní většina přebytku diethylmalonátu. Směs byla zkoumána ¹H-NMR-spektrům a bylo prokázáno, že odparek je tvořen směsí v poměru 2 : 1, jejímiž složkami byly 2-bis-(ethoxykarbonyl)methyl-6-chlor-3-nitropyridin a nežádoucí isomer 6-bis-(ethoxykarbonyl)methyl-2-chlor-3-nitropyridin, vzniklý přesunem atomu chloru z polohy 6 výchozí látky, mimoto směs obsahovala určité množství zbývajících diethylmalonátu. Směs pak byla zpracována rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 jako elučního činidla. Frakce, které obsahovaly požadovaný produkt byla slity a odpařeny, čímž byl získán olej, obsahující 2-bis-(ethoxykarbonyl)-

methyl-6-chlor-3-nitropyridin, 6-bis-(ethoxykarbonyl)methyl-2-chlor-3-nitropyridin a diethylmalonát v molárním poměru přibližně 10 : 4 : 3, bylo získáno celkem 40,5 g materiálu. Výtěžek 2-bis-(ethoxykarbonyl)methyl-6-chlor-3-nitropyridinu bylo tedy přibližně 26 g a 63 %.

Směs 2-bis-(ethoxykarbonyl)methyl-6-chlor-3-nitropyridinu, 6-bis-(ethoxykarbonyl)methyl-2-chlor-3-nitropyridinu a diethylmalonátu se rozpustí ve 300 ml ethanolu a přidá se k suspenzi 26 g 50% Raneyova niklu ve vodě a pak se směs zředí 700 ml ethanolu a hydrogenuje v Parrově zařízení při tlaku 0,3 MPa 4 hodiny, načež se zfiltruje infusoriovou hlinkou k odstranění katalyzátoru. Pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu, čímž se získá směs 3-amino-2-bis-(ethoxykarbonyl)methyl-6-chlorpyridinu, 3-amino-6-bis-(ethoxykarbonyl)methyl-2-chlorpyridinu, tj. nežádoucího isomeru a diethylmalonátu jako 35,7 g voskovité pevné látky.

Uvedená směs se rozpustí v 700 ml 6N kyseliny chlorovodíkové a vzniklá směs se 5 hodin zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po odpaření vodné kyseliny ve vakuu se odparek rozpustí ve vodě a pak se znovu roztok odpaří, čímž se získá 5-chlor-4-azaoxindol jako hnědá pevná látka, která se suší na vzduchu. Výtěžek je 7,04 g, 32 % teoretického množství, vztaženo na výchozí 2,6-dichlor-3-nitropyridin. Analytický vzorek, připravený překrystalováním z isopropanolu měl teplotu tání 250 až 254 °C za rozkladu.

B. 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol

2,0 g, 87,0 mmol pelet kovového sodíku se přidá k 50 ml bezvodého ethanolu v suché baňce s kulatým dnem. Jakmile se sodík úplně rozpustí, přidá se ještě 3,0 g, 17,8 mmol pevného 5-chlor-4-azaoxindolu a pak ještě 4,8 ml, 40 mmol ethyl-2-thiofenkarboxylátu. Výsledná směs se zahřívá přes noc pod dusíkem na teplotu varu pod zpětným chladi-

čem. V průběhu této doby se vytvoří sraženina. Směs se zchladí, vlije se do směsi ledu a vody a okyselí se na pH 3 přidáním 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tímto způsobem se ve výtěžku 75 % získá 3,7 g produktu s teplotou tání 235 až 238 °C, produkt se odfiltruje a promyje vodou a etherem. Z filtrátu se ve výtěžku 8 % krystalizací získá ještě 375 mg produktu s teplotou tání 240 až 241 °C. Tento produkt se rovněž izoluje filtrací.

C. 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

K roztoku 500 mg 1,79 mmol roztoku 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu v 10 ml bezvodého DMSO se postupně přidá 0,54 ml, 3,87 mmol triethylaminu a 0,3 ml, 2,63 mmol terc.butylisokyanátu. Výsledná směs se zahřeje pod dusíkem na 3 hodiny na olejové lázni na teplotu 85 °C. Po zchlazení na teplotu místnosti se roztok vlije do směsi vody a ledové drti a okaself na pH 2 přidáním 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Nerozpustný podíl se odfiltruje. Tento podíl se pak podrobí rychlé chromatografii na dvou za sebou zařazených sloupcích silikagelu při použití ethylacetátu jako elučního činidla pro první sloupec a 20% hexanu v chloroformu pro druhý sloupec. Překrystalováním chromatografovaného materiálu z acetonitrilu se ve výtěžku 44 % získá 300 mg výsledného produktu jako žlutá pevná látka s teplotou tání 150 až 152 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,00 (s, 1H), 8,83 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), IR-spektrum (KBr disk) 1713, 1647, 1582, 1461 cm⁻¹.

Hmotové spektrum m/e (relativní procento) 379 (4), 377 (18), 280 (23), 278 (70), 196 (38), 194 (100), 111 (12).

Analýza pro C₁₇H₁₆ClN₃O₃S

vypočteno C 54,04, H 4,27, N 11,12 %

nalezeno C 53,59, H 4,01, N 10,92 %.

P ř í k l a d 2

6-chlor-3-(2-theonyl)-4-azaoxindol-1-karboxamid

A. 6-chlor-4-azaoxindol

2,5-dichlor-3-nitropyridin se připraví z 2-hydroxy-3-nitro-5-chlorpyridinu způsobem podle publikace Chem. Abs., 70, 68286y(1969). 2-hydroxy-3-nitro-5-chlorpyridin se připraví nitrací běžně dostupného 2-hydroxy-5-nitropyridinu působením kyseliny sírové a dusičné při teplotě 60 °C. Touto cestou je možno získat čistší produkt ve vyšším výtěžku než obvyklým postupem, který spočívá v nitraci 2-amino-5-chlorpyridinu a byl popsán v Chem. Abs. 70, 68286y (1969).

Do suché baňky, opatřené přívodem pro plynný dusík a mechanickým míchadlem se vloží 4,0 g, 0,10 molu hydridu sodíku ve formě 60% suspenze v oleji. Většina oleje se odstraní dvojnásobným promytím hexanem. Zbývající pevný hydrid sodíku se pak uvede do suspenze ve 125 ml bezvodého 1,2-dimethoxyethanu (DME). K výsledné suspenzi se za míchání po kapkách přidá roztok 15,7 ml, 0,10 molu diethylmalonátu v 50 ml DME. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se přidá po 1 hodině roztok 10 g, 51,8 mmol 2,5-dichlor-3-nitropyridinu v 75 ml DME. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se zředí vodou. Po okyselení na pH 2 přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové se směs extrahuje etherem. Etherová fáze se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu na červenou olejovou kapalinu. Tato kapalina se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs hexanu a ethylacetátu v poměru 9 : 1. Všechny frakce s obsahem požadovaného produktu se spojí a odpaří, čímž se ve výtěžku 82 % získá 13,5 g 2-bis-(ethoxykarbonyl)methyl-5-chlor-3-nitropyridinu ve formě oleje.

Roztok diesteru ve 200 ml ethanolu se přidá k 8,8 g 50% suspenze Raneyova niklu ve vodě a směs se zředí 300 ml ethanolu. Pak se směs hydrogenuje v Parrově zařízení 4 hodiny při tlaku 0,3 MPa a zfiltruje se přes infusoriovou hliniku k odstranění katalyzátoru. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá 12,6 g 3-amino-2-bis(ethoxykarbonyl)-methyl-5-chlorpyridin jako světle žlutá pevná látka.

Směs této výsledné látky ve 325 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se zahřívá 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po odstranění vodného roztoku kyseliny ve vakuu se odparek rozpustí ve vodě a roztok se zfiltruje k odstranění malého množství černého nerozpustného materiálu. Pak se filtrát upraví na pH 6,5 přidáním pevného hydrogenuhličitanu sodného, čímž se vysráží 2,6 g, 6-chlor-4-azaoxindolu, jako špinavě bílá pevná látka, která se odfiltruje. Filtrát se extrahuje ethylacetátem, extrakty se slíjí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá ještě 3,6 g 6-chlor-4-azaoxindolu. Celkový výtěžek je tedy 71 %, tj. 6,2 g, vztaženo na 2,5-dichlor-3-nitropyridin.

B. 6-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol

3,4 g, 0,15 molu kovového sodíku ve formě pelet se přidá k 90 ml bezvodého ethanolu v suché baňce s okrouhlým dnem. Po úplném rozpuštění sodíku se přidá ještě 5,0 g, 29,7 mmol 6-chlor-4-azaoxindolu a pak ještě 8 ml, 55 mmol ethyl-2-thiofenkarboxylátu. Směs se zahřívá pod dusíkem přes noc na teplotu varu pod zpětným chladičem, čímž dojde ke vzniku sraženiny. Směs se zchladí, vlije do směsi vody a ledové drti a okyslí na pH 3 přidáním 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Ve výtěžku 94 % se získá 7,8 g pevného azaoxindolu s teplotou tání 250 °C. Tento produkt se odfiltruje, promyje se vodou a etherem a usuší ve vakuu bez dalšího zahřívání.

C. 6-chlor-3-(2-thenoyl)-4-aza-oxindol-1-karboxamid

Směs 3,3 g, 11,8 mmol 6-chlor-3-(2-thenoyl)-4-aza-oxindolu a 100 ml bezvodého acetonitrilu se zchladí na 0 °C a přidá se 1,5 ml, 17,2 mmol N-chlorsulfonylisokyanátu. Směs se míchá 6 hodin při teplotě místnosti a pak se vlije do směsi vody a ledové drti. Pevný podíl se odfiltruje, promyje se vodou a pak se míchá 20 minut ve vodě při teplotě 100 °C. Pak se pevný podíl odfiltruje a usuší. Překrysta-lováním z kyseliny octové se získá analyticky čistý 6-chlor-3-(2-thenoyl)-4-aza-oxindol-1-karboxamid s teplotou tání vyšší než 250 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,78 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,57 (široký s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 3H), 7,23 - 7,21 (m, 1H), IR-spektrum (KBr disk) 1721, 1602, 1420 cm^{-1} .

MS m/e (relativní procenta): 321 (13), 280 (11), 278 (36), 196 (40), 194 (100), 111 (333).

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 48,53, H 2,51, N 13,06 %

nalezeno C 48,58, H 2,42, N 12,95 %.

Příklad 3

5-chlor-3-(2-thenoyl)-6-aza-oxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

A. (5-amino-2-chlor-4-pyridyl)acetonitril

K roztoku 24,69 g, 220 mmol, 2,2 ekvivalentu terc.-butoxidu draslíku ve 150 ml bezvodého tetrahydrofuranu se za míchání při teplotě -50 °C pod dusíkem po kapkách přidá roztok 15,85 g, 100 mmol 2-chlor-5-nitropyridinu a 18,44 g, 110 mmol 1,1 ekvivalentu (4-chlorfenoxy)acetonitrilu, získaného podle publikace E. Grochowski a další, Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim., 11, 443 (1963) ve 150 ml bezvodého tetrahydrofuranu takovou rychlostí, aby při chlazení směsí suchého ledu a acetonu byla teplota směsi v rozmezí -40 až -50 °C. Výsledná purpurově zbarvená směs se pak 1 hodinu

míchá pod dusíkem při teplotě -78°C , pak se k reakční směsi přidá 20 ml, 0,35 molu, 3,5 ekvivalentu ledové kyseliny dusíkové a směs se nechá zteplat na teplotu místnosti. Pak se k reakční směsi přidá 100 ml 5% roztoku kyseliny chlorovodíkové a vodná směs se extrahuje nejprve 100 ml ethyletheru a pak 2 x 100 ml methylenchloridu. Extrakty se slíjí, vysuší síranem hořečnatým a nechají projít filtrační vrstvou s obsahem 150 g silikagelu, silikagel se pak promyje 1200 ml methylenchloridu. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbylý olej se chromatografuje na 300 g silikagelu, silikagel se vymývá 25% hexanem v methylenchloridu, čímž se získá olej o $R_f = 0,52$ v methylenchloridu, tento olej se rozetře s chladným bezvodým diethyletherem, čímž se ve výtěžku 7 % získá 1,37 g, 6-chlor-3-nitro-2-pyridylacetonitrilu jako bílá krystalická pevná látka s teplotou tání $121,5$ až $123,5^{\circ}\text{C}$. Další elucí se získá další olejovitá látka o $R_f = 0,48$ v methylenchloridu, která se rozetře s chladným bezvodým ethyletherem, čímž se ve výtěžku 9 % získá 1,80 g (2-chlor-5-nitro-4-pyridyl)acetonitrilu jako bílá krystalická látka s teplotou tání 87 až 89°C .

IR (KBr) 3080, 2240, 1600, 1545, 1520, 1450, 1390, 1340, 1135 cm^{-1} .

Roztok (2-chlor-5-nitro-4-pyridyl)acetonitrilu ve 100 ml ethanolu se přidá k suspenzi 50% Raneyova niklu ve vodě (3,2 g) zředěné 150 ml ethanolu. Výsledná směs se hydrogenuje v Parrově přístroji 2,5 hodiny při tlaku 0,3 MPa a pak se zfiltruje přes vrstvu Celitu^R (infusoriová hlínka) k odstranění katalyzátoru. Pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu, čímž se získá tmavý olej, který se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Frakce, obsahující pouze výsledný produkt se spojí a odpaří do sucha, čímž se ve výtěžku 32 % získá 850 mg oleje. Méně čisté frakce se rovněž spojí a odpaří na 600 mg oleje, v němž tvoří výsledná látka přibližně 75 % obsahu.

B. 5-chlor-6-azaoxindol

1,40 g, 8,4 mmol (5-amino-2-chlor-4-pyridyl)acetonitrilu se rozpustí ve 100 ml 6N kyseliny chlorovodíkové a směs se zahřívá 2 hodiny na teplotu 50 až 100 °C. Po zchlazení se roztok upraví na pH 7 přidáním pevného hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se slíjí, promyjí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu při použití ethylacetátu jako elučního činidla, je vhodné přidat malé množství methanolu k rychlejšímu rozpuštění pevné látky. Frakce s obsahem produktu se slíjí a odpaří, čímž se ve výtěžku 46 % získá 650 mg pevného produktu s teplotou tání 230 °C za rozkladu. NMR-spektrum prokázalo, že tento materiál obsahuje ještě malé množství vedlejšího produktu, a to 2-amino-5-chlor-6-azaindolu kromě výsledného produktu. Materiál však bylo možno užít v následujícím stupni bez dalšího čištění.

C. 5-chlor-3-(2-thenoyl)-6-azaoxindol

232 mg, 10 mmol kovového sodíku ve formě pelet se přidá v baňce s okrouhlým dnem k 10 ml bezvodého ethanolu. Po rozpuštění sodíku se přidá 340 mg, 2,0 mmol pevného 5-chlor-6-azaoxindolu a pak ještě 0,54 ml, 4,0 mmol ethyl-2-thiofenykarboxylátu. Směs se zahřívá pod dusíkem přes noc na teplotu varu pod zpětným chladičem, čímž se vytvoří sraženina. Směs se zchladí, vlije do směsi vody a ledové drti a výsledná směs se okyslí na pH 4 přidáním 6N kyseliny chlorovodíkové, Filtrací se oddělí 475 ml vzniklého produktu, který se pak promyje vodou a usuší se na vzduchu. Takto získaný materiál se nechá překrystalovat z methanolu, čímž se ve výtěžku 34 % získá 190 mg výsledného produktu.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,62 (široký s, 1H), 8,79 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 1H).

D. 5-chlor-3-(2-thenoyl)-6-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

K roztoku 190 mg, 0,68 mmol 5-chlor-3-(2-thenoyl)-6-azaoxindolu ve 3 ml bezvodého DMSO se postupně přidá 0,20 ml, 1,44 mmol triethylaminu a 0,11 ml, 0,96 mmol terc.butylisokyanátu. Výsledná směs se zahřeje pod dusíkem na olejové lázni na 4 hodin na teplotu 85 °C. Roztok se zchladí na teplotu místnosti a pak se vlije do směsi vody a ledové drti a okyslí na pH 2 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Nerozpustný podíl se odfiltruje, usuší se na vzduchu a nechá překrystalovat z methanolu, čímž se ve výtěžku 68 % získá 175 mg produktu s teplotou tání 224 °C za rozkladu.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,45 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 1,2, 3,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 1,2, 4,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 3,4, 4,9 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H),
IR-spektrum (KBr): 1723, 1660, 1624, 1586, 1552, 1474 cm⁻¹.
Hmotové spektrum m/e (relativní procenta) 377 (2), 280 (21), 278 (59), 196 (41), 194 (100), 111 (41).

Analýza pro C₁₇H₁₆ClN₃O₃S

vypočteno C 54,04, H 4,27, N 11,12%,

nalezeno C 53,88, H 4,21, N 11,04 %.

Příklad 4

3-(2-thenoyl)-5-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

A. 3,3,7-tribrom-5-azaoxindol

Výchozí látkou pro výrobu 3,3,7-tribrom je azaoxindolu je 5-azaindol, připravený podle US patentového spisu č. 4 625 033. Tutéž látku je možno připravit také způsobem podle publikace Yamanaka a další, Chem. Pharm. Bull., 35, 1823 (1987) nebo publikace Okuda a Robinson (J. Org. Chem., 24, 1008 (1959). K míchanému roztoku 1,5 g, 12,7 mmol 5-azaindolu ve 100 ml terc.butanolu a 100 ml vody se při teplotě

místnosti v průběhu 20 minut po kapkách přidá 2,6 ml, 50,5 mmol bromu. Po přidání bromu je pH směsi přibližně 1. Pak se v průběhu 1/2 hodiny pomalu opatrně přidává nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, čímž se pH směsi upraví na rozmezí 6,5 až 7. V průběhu téže doby se vytvoří sraženina. Tato sraženina se oddělí filtrací, promyje se vodou a usuší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 79 % získá 3,7 g žluté pevné látky s teplotou tání 250 °C. Filtrát se extrahuje ethylacetátem, čímž se ve výtěžku 15 % získá ještě 700 mg výsledného produktu, tento podíl je však méně čistý, jak je možno prokázat chromatografií na tenké vrstvě. Méně čisté podíly z několika reakcí se spojí a čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití 10% methanolu v chloroformu jako elučního činidla.

B. 5-azaoxindol

K roztoku 6,4 g, 17,3 mmol 3,3,7-tribrom-5-azaoxindolu v 1200 ml ethanolu se přidá 3,2 g 10% paladia na aktivním uhlí. Směs se hydrogenuje 3 hodiny pod tlakem vodíku 0,3 MPa při použití Parrova přístroje. Katalyzátor se odfiltruje přes vrstvu Celitu^R, vrstva se důkladně promyje ethanolem. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 3,5 g hnědé pevné látky, jde převážně o hydrobromid výsledného produktu. Tento materiál se rozpustí ve vodě, přidá se aktivované uhlí a směs se nechá projít vrstvou Celitu. Pak se pH filtrátu upraví na 7,5 přidáváním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Pak se směs třikrát extrahuje n-butanolem. Extrakty se slíjí, promyjí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu na pevnou látku, která se rozetře s butanonem a směs se zfiltruje, čímž se ve výtěžku 69 % získá 1,6 g 5-azaoxindolu jako špinavě bílá pevná látka. Po odstranění butanonu se z matečného louhu získá pevná látka, která se nechá překrystalovat z methanolu, čímž se získá ještě 50 mg produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

C. 3-(2-thenoyl)-5-azaoxindol

1,15 g, 50 mmol kovového sodíku ve formě pelet se přidá ke 30 ml ethanolu v baňce s okrouhlým dnem. Po úplném rozpuštění sodíku se přidá 1,40 mg, 10,4 mmol 5-azaoxindolu a pak ještě 2,7 ml 20,1 mmol ethyl-2--thiofenkarboxylátu. Pak se směs 1 hodinu zahřívá pod dusíkem na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se objem směsi sníží na 50 % oddestilováním ethanolu při atmosférickém tlaku. Směs se zchladí a vlije se do směsi vody a ledové drti. Výsledný roztok se zfiltruje k odstranění malého množství nerozpustného materiálu, který se dobře promyje vodou. Po okyselení filtrátu na pH 7 přidáváním 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové se produkt vysráží, odfiltruje, promyje vodou a usuší na vzduchu, čímž se získá ve výtěžku 83 % celkem 2,0 g výsledného produktu ve formě žlutohnědé pevné látky.

D. (2-thenoyl)-5-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

K roztoku 500 mg, 2,05 mmol 3-(2-thenoyl)-5-azaoxindolu v 10 ml bezvodého DMSO se postupně přidá 0,60 ml, 4,3 mmol triethylaminu a 0,35 ml, 3,06 mmol terc.-butylisokyanátu. Výsledná směs se 5 hodin zahřívá pod dusíkem na olejové lázni na teplotu 85 °C. Po zchlazení na teplotu místnosti se roztok vlije do směsi vody a ledové drti a okyselí se na pH 2 přidáváním 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Nerozpustný pevný podíl se odfiltruje, promyje se vodou a usuší na vzduchu. Surový produkt se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs chloroformu a methanolu v objemovém poměru 9 : 1. Frakce, které obsahují požadovaný produkt se spojí a odpaří na pevnou látku, která se nechá překrystalovat ze směsi methanolu, chloroformu a acetonitrilu a pak ze směsi chloroformu a methanolu, čímž se ve výtěžku 31 % získá 210 mg výsledného produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,85 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,70 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,5, 4,9$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 3,5, 4,9$ Hz, 1H), 1,41 (s, 9H),

IR-spektrum (KBr disk) 1723, 1653, 1615, 1549, 1474, 1427 cm^{-1} .

MS m/e (rel. %) 343 (2), 244 (30), 160 (90), 111 (28), 84 (100).

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 59,46, H 4,99, N 12,24 %

nalezeno C 58,68, H 4,87, N 11,54 %.

Příklad 5

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

A. 5-fluor-2-hydroxy-3-nitropyridin

5-fluor-2-hydroxypyridin (5-fluor-2-pyridon) byl připraven z běžně dodávaného 5-amino-2-fluorpyridinu způsobem, popsáním v publikaci Nesnow a Heidelberger, J. Heterocyclic. Chem., 10, 779 (1973) až na to, že bylo užito pro konečnou hydrolýzu zahřívání s 48% kyselinou bromovodíkovou na teplotu varu pod zpětným chladičem k hydrolýze 2-fluor-5-methoxypyridinu místo podmínek, popsaných v uvedené publikaci, tj. použití 25% kyseliny chlorovodíkové v zatavené skleněné trubici při 145 °C. 11,16 g, 98,7 mmol 5-fluor-2-hydroxypyridinu se pak po částech přidá k 90 ml koncentrované kyseliny sírové při teplotě 0 °C. Pak se po kapkách přidá dýmavá kyselina dusičná. Reakční směs se nechá zteplat na teplotu místnosti a pak se 3 hodiny zahřívá na teplotu 55 až 60 °C. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti a vlije do směsi vody a ledové drti. Žlutý produkt se odfiltruje, promyje se vodou a usuší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 53 %

získá 8,24 g výsledného produktu. Filtrát se upraví na pH 2 přidáváním pevného hydrogenuhlíčitanu sodného a pak se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří, čímž se ve výtěžku 11 % získá ještě 1,71 g výsledného produktu.

B. 2-chlor-5-fluor-3-nitropyridin

Ke směsi 9,41 g, 45,2 mmol chloridu fosforečného a 4,2 ml, 45,1 mmol oxychloridu fosforečného se při teplotě 60 °C po částech přidá 6,5 g, 41,1 mmol 5-fluor-2-hydroxy-3-nitropyridinu. Směs se míchá na olejové lázni přes noc při teplotě 100 °C, zchladí se na teplotu místnosti a vlije do směsi vody a ledové drti. Pak se ještě přidá voda a ethylacetát a směs se zfiltruje přes vrstvu Celitu k odstranění tmavě zbarveného nerozpustného materiálu. Organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, znovu zfiltruje k odstranění dalšího podílu tmavě zbarveného materiálu, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu při použití chloroformu jako elučního činidla. Frakce s obsahem výsledného produktu se spojí a odpaří, čímž se ve výtěžku 48 % získá 3,51 g žluté olejovité kapaliny, která stáním přes noc při teplotě 5 °C pomalu ztuhne.

C. 6-fluor-4-azaoxindol

Do suché baňky se vloží 3,1 g, 77,5 mmol hydridu sodíku ve formě 60% suspenze v oleji. Většina oleje se odstraní dvojnásobným promytím hexanem. Zbývající pevný hydrid sodíku se pak uvede do suspenze ve 100 ml bezvodého dimethylformamidu (DMF) a suspenze se zchladí na 0 °C. Pak se přidá po kapkách za míchání 11,8 ml, 77,7 mmol diethylmalonátu a směs se ještě 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C a pak se přidá roztok 5,21 g, 29,5 mmol 2-chlor-5-fluor-3-nitropyridinu ve 40 ml DMF. Směs se míchá přes noc

při teplotě místnosti a pak se vlije do směsi vody a ledové drti. Po okyselení na pH 3 přidáním 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové se směs extrahuje ethylacetátem. Organická fize se promyje nasyceným vodním roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu, čímž se získá červená olejovitá kapalina, která se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 3 : 7 jako elučního činidla. Frakce s obsahem požadovaného produktu se spojí a odpaří na olej, který obsahuje 2-bis-(ethoxykarbonyl)methyl-5-fluor-3-nitropyridin a diethylmalonát v molárním poměru přibližně 11 : 9, získá se 11,5 g této směsi. Výtěžek první z uvedených látek je 8 g, přibližně 90 % teoretického množství.

Směs, získaná v předchozím stupni se rozpustí ve 100 ml ethanolu a roztok se přidá k suspenzi 7,8 g 50% Raneyova niklu ve vodě, zředěné 150 ml ethanolu. Směs se hydrogenuje v Parrově přístroji při tlaku 0,3 MPa přes noc a pak se zfiltruje přes vrstvu infusoriové hlínky (Celit) k odstranění katalyzátoru. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, čímž se získá směs 3-amino-2-bis-(ethoxykarbonyl)methyl-5-fluorpyridinu a diethylmalonátu jako olejovitá kapalina. Tato směs se smísí s 280 ml 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové a směs se 3 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po odpaření vodné kyseliny ve vakuu se odparek smísí s vodou a roztok se opět odpaří na pevnou látku, která se rozpustí v bezvodém ethanolu a roztok se dvakrát odpaří, čímž se získá 4,07 g produktu jako světle zelená pevná látka, která se rozetře s horkým ethylacetátem a usuší na vzduchu. Při provádění NMR-spektra se prokáže, že materiál není zcela čistý, je však možno jej použít bez dalšího čištění k reakci v následujícím stupni.

D. 5-fluor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol

0,75 g, 32,6 mmol kovového sodíku ve formě pelet se přidá ke 30 ml bezvodého ethanolu v baňce s okrouhlým dnem. Po úplném rozpuštění sodíku se přidá ještě 1,0 g, 6,57 mmol pevného 6-fluor-4-azaoxindolu a pak 4,8 ml, 13,4 mmol ethyl-2-thiofenkarboxylátu. Směs se zahřívá 2 dny pod dusíkem na teplotu varu pod zpětným chladičem. V průběhu této doby se vytvoří žlutá sraženina. Směs se zchladí, vlije do směsi vody a ledové drti a okyslí na pH 2 přidáním 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Získá se ve výtěžku 50 % celkem 854 mg produktu, který se odfiltruje a promyje vodou a etherem. Z filtrátu se ve výtěžku 2 % získá ještě jako druhý podíl 32 mg produktu, který se rovněž izoluje.

E. 5-fluor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

K roztoku 450 mg 1,72 mmol 5-fluor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu v 15 ml bezvodého DMSO se postupně přidá 0,50 ml, 3,59 mmol triethylaminu a 0,30 ml, 2,62 mmol terc.butylisokyanátu. Výsledná směs se zahřívá pod dusíkem přes noc na olejové lázni na 85 °C. Roztok se nechá zchladnout na teplotu místnosti a pak se vlije do směsi vody a ledové drti a okyslí na pH 2 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Nerozpustný zelený podíl se odfiltruje, vysuší na vzduchu a podrobí rychlé chromatografii na silikagelu při použití ethylacetátu jako elučního činidla, k rozpuštění pevného podílu je nutno užít malé množství acetonitrilu. Frakce s obsahem produktu se spojí a odpaří a získaný odparek se nechá překrystalovat ze směsi ethylacetátu a acetonitrilu, čímž se ve výtěžku 29 % získá výsledný produkt, jako zelené jehličkovité krystalky s teplotou tání 258 °C.

¹NMR-(DMSO-d₆): δ 14,00 (široký, s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,77 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 1,9, 9,5 Hz, 1H), 7,98 - 7,96 (m, 1H), 7,89 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 4, 4,49 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H),

IR-spektrum (KBr-disk) 1721, 1609, 1552, 1423 cm⁻¹.

MS m/e (rel. %) 361 (4), 262 (40), 178 (100), 111 (13).

Analýza pro C₁₇H₁₆FN₃O₃S

vypočteno C 56,50, H 4,46, N 11,63 %

nalezeno C 55,86, H 4,48, N 11,41 %.

Příklad 6

5,6-dichlor-3-(2-theonyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butyl-
karboxamid

A. 5,6-dichlor-4-azaoxindol

3-nitro-2,5,6-trichlorpyridin se připraví způsobem podle publikace Helv. Chim. Acta, 59, 190 (1976), jako výchozí látka se užije běžně dodávaný pentachlorpyridin. V prvním stupni se získá směs požadovaného 2,5,6-trichlorpyridinu a malé množství tří tetrachlorpyridinových isomerů. Tato směs se nitruje způsobem podle svrchu uvedené publikace, čímž vznikne směs 3-nitro-2,5,6-trichlorpyridinu, malé množství 2,5,6-trichlorpyridinu a malé množství tetrachlorpyridinových isomerů, jejichž odstranění je však obtížné. Do suché baňky se vloží 7,92 g, 198 mmol hydrátu sodíku ve formě 60% suspenze v oleji, tato suspenze se smísí s 90 ml bezvodého dimethylformamidu (DMF). Pak se po kapkách za míchání přidá 24,7 ml, 180 mmol diethylmalonátu. Směs se míchá 1/4 hodiny při teplotě místnosti a pak se zchladí na 0 °C. Roztok 12,5 g, 55 mol 3-nitro-2,5,6-trichlorpyridinu, 1,6 g 2,5,6-trichlorpyridinu a celkem 6,4 g tří tetrachlorpyridinových isomerů ve 40 ml DMF se zchladí na 0 °C a přidá se po kapkách ke svrchu uvedené směsi. Výsledná směs se pak míchá ještě 1/4 hodiny při teplotě

0 °C, pak se směs smísí s vodou a okyslí přídáním 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové.

Po extrakci etherem se etherové vrstvy promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří na olej, který se nechá projít silnějším vrstvou silikagelu, která se pak promyje nejprve hexanem k odstranění oleje, trichlorpyridinu a tetrachlorpyridinových derivátů a pak ethylacetátem k eluci směsi produktů. Po odstranění rozpouštědla se směs podrobí rychlé chromatografii při použití silikagelu a směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 jako elučního činidla. Všechny frakce s obsahem požadovaného produktu se spojí a odpaří, čímž se získá olej, který obsahuje ve výtěžku 27 % celkem 5,2 g požadovaného 2-bis-(ethoxykarbonyl)methyl-5,6-dichlor-3-nitropyridinu, 10,5 g 2-bis(ethoxykarbonyl)methyl-3,6-dichlor-5-nitropyridinu (výtěžek 54 %) a diethylmalonát.

Směs 2-bis(ethoxykarbonyl)methyl-5,6-dichlor-3-nitropyridinu, 2-bis(ethoxykarbonyl)methyl-3,6-dichlor-5-nitropyridinu a diethylmalonátu se rozpustí ve 100 ml ethanolu a roztok se přidá k suspenzi 30 g 50% Raneyova niklu ve vodě, zředěné 10 ml ethanolu. Směs se hydrogenuje v Paarově přístroji při tlaku 0,3 MPa celkem 5 hodin a pak se zfiltruje přes infusoriovou hlinku (Celit) k odstranění katalyzátoru. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, čímž se získá olej, který se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1. Každá z frakcí se odděleně odpaří a odparky se zkoumají v ¹H-NMR spektru v deuteriochloroformu. Po diethylmalonátu došlo k eluci požadovaného produktu, tj. 3-amino-2-bis-(ethoxykarbonyl)methyl-5,6-dichlorpyridinu, těsně za tímto produktem byl vymyt nežádoucí isomer, 5-amino-2-bis(ethoxykarbonyl)methyl-3,6-dichlorpyridin. Přestože došlo k dobrému oddělení od diethylmalonátu, byla většina požadovaného produktu a isomeru získána ve smíšených frakcích. Frakce, které obsahovaly pouze požadovaný isomer a smíšené frakce, obsahující alespoň 10 % tohoto materiálu byly spojeny, čímž byla

získána pevná látka, tvořená 3,17 g požadovaného isomeru a 4,03 g nepožadovaného isomeru, Směs byla rozpuštěna ve 120 ml 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové a zahřívána 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení na teplotu místnosti byly těkavé složky odpařeny ve vakuu. Byl přidán ethanol, aby bylo možno snadněji odpařit vodu. Postup byl opakován a výsledná hnědá pevná látka byla podrobena rychlé chromatografii na silikagelu při použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1 jako elučního činidla. Všechny frakce s obsahem požadovaného produktu byly spojeny a odpařeny, čímž byla získána pevná látka, která byla rozetřena s methanolem, čímž bylo získáno z 3-amino-2-bis-(ethoxykarbonyl)methyl-5,6-dichlorpyridinu ve výtěžku 71 % celkem 1,42 g 5,6-dichlor-4-aza-oxindolu, celkový výtěžek, vztažený na 3-nitro-2,5,6-trichlopyridin byl 13 %. Teplota tání produktu je 230 až 233 °C za rozkladu.

B. 5,6-dichlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol

0,29 g, 12,6 mmol pelet kovového sodíku se přidá k 10 ml bezvodého ethanolu v suché baňce s okrouhlým dnem. Po úplném rozpuštění sodíku se přidá 500 mg, 2,46 mmol pevného 5,6-dichlor-4-azaoxindolu a pak ještě 0,67 ml, 5,0 mmol ethyl-2-thiofenkarboxylátu. Směs se zahřívá jeden den pod dusíkem na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí, vlije se do směsi vody a ledu a okyselí na pH 3 přidáním 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Výsledná látka se odfiltruje a suší ve vakuu, čímž se ve výtěžku 79 % získá 607 mg produktu.

C. 5,6-dichlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

K roztoku 300 mg, 0,96 mmol 5,6-dichlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu v 8 ml bezvodého DMSO se postupně přidá 0,20 ml, 1,43 mmol triethylaminu a 0,16 ml, 1,40 mmol

terc.butylisokyanátu. Výsledná směs se zahřívá pod dusíkem 5 hodin vna olejové lázni na 85 °C. Pak se roztok vlije do směsi vody a ledu a okyselí na pH 2 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Nerozpustný podíl se odfiltruje, vysuší a podrobí rychlé chromatografii na silikagelu při použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 99 : 1 jako elučního činidla. Frakce s obsahem požadovaného produktu se spojí a odpaří. Výsledný pevný podíl se nechá překrystalovat ze směsi chloroformu a methanolu, čímž se ve výtěžku 52 % získá 207 mg výsledného produktu s teplotou tání 189 až 190 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,66 (d, J = 4 Hz, 0,4 H), 9,02 (d, J = 4 Hz, 0,6H), 8,84 (široký s, 0,6H), 8,70 (s, 0,4H), 8,58 (s, 0,6H), 8,44 (široký s, 0,4H), 7,83 (d, J = 5 Hz, 0,4H), 7,76 (d, J = 5 Hz, 0,6H), 7,30 (dd, J = 4,5 Hz, 0,4H), 7,23 (dd, J = 4,5 Hz, 0,6 H), 1,47 (s, 9H).

IR-spektrum (KBr disk): 1712, 1640, 1579, 1534 cm⁻¹.

Hmotové spektrum m/e (relativní procenta) 413 (1), 411 (2), 314 (30), 312 (38), 230 (75), 228 (100), 111 (38).

Analýza pro C₁₇H₁₅Cl₂N₃O₃S

vypočteno C 49,52, H 3,67, N 10,19 %

nalezeno C 49,45, H 3,58, N 9,91 %.

Příklad 7

3-(2-thenoyl)-6-trifluormethyl-4-azaoxindol-1-N-terc.-butylkarboxamid

A. 2-chlor-3-nitro-5-trifluormethylpyridin

Výchozí materiál, 2-hydroxy-3-nitro-5-trifluormethylpyridin byl připraven podle britského patentového spisu č. 1 421 619 z běžně dodávaného 2-chlor-5-trifluormethylpyridinu.

8,8 g, 42,3 mmol 2-hydroxy-3-nitro-5-trifluormethylpyridinu se přidá ke směsi 4,2 ml, 45,9 mmol oxychloridu fosforečného a 9,6 g, 46,1 mmol chloridu fosforečného při teplotě 60 °C. Pak se reakční směs zahřívá přes noc pod dusíkem na 80 °C. Výsledná tmavá směs s obsahem produktu se zchladí na teplotu místnosti a vlije do směsi vody a ledu. Směs se extrahuje etherem a etherový extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří, čímž se získá tmavý olej, který se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, sloupec se vymývá chloroformem. Frakce, které obsahují pouze požadovaný produkt se spojí a odpaří, čímž se ve výtěžku 52 % získá 5,0 g produktu ve formě hnědého oleje.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,20 (s, 1H), 9,07 (s, 1H),

B. 2-bis-(benzyloxykarbonyl)methyl-3-nitro-5-trifluor-methylpyridin

Do suché baňky se vloží 800 mg, 2,0 mmol hydridu sodíku ve formě 60% suspenze v oleji. Většina oleje se odstraní dvojím promytím hexanem. Zbývající pevný hydrid sodíku se uvede do suspenze ve 20 ml 1,2-dimethoxyethanu (DME). Pak se po kapkách za míchání přidá roztok 5,0 ml, 2,0 mmol dibenzylmalonátu v 15 ml DME. Směs se míchá 1/2 hodiny při teplotě místnosti a pak se přidá roztok 2,3 g, 10,2 mmol 2-chlor-3-nitro-5-trifluormethylpyridinu v 15 ml DME. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se reakční směs vlije do směsi vody a ledu. Po okyselení na pH 3 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se směs extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu na olej, který se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu při použití toluenu jako elučního činidla. Frakce s obsahem požadovaného produktu se spojí a odpaří, čímž se ve výtěžku 79 % získá 3,8 g špinavě bílé pevné látky s teplotou tání 82 až 84 °C.

C. 3-benzyloxykarbonyl-6-trifluormethyl-4-azaoxindol

Mechanicky míchaná směs 1,2 g, 2,5 mmol 2-bis(benzyloxykarbonyl)methyl-3-nitro-5-trifluormethylpyridinu, 495 mg, 8,9 mmol práškového železa a 50 ml ledové kyseliny octové se zahřívá 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se směs vlije do směsi vody a ledu. Vzniklá bílá sraženina se odfiltruje, usuší na vzduchu a pak se suší přes noc ve vakuu, čímž se ve výtěžku 93 % získá 780 mg produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

D. 3-benzyloxykarbonyl-6-trifluormethyl-4-azaoxindol-
-1N-terc.butylkarboxamid

K roztoku 750 mg, 2,23 mmol 3-benzyloxykarbonyl-6-trifluormethyl-4-azaoxindolu v 15 ml bezvodého DMSO se postupně přidá 0,60 ml, 4,3 mmol triethylaminu a 0,38 ml, 3,33 mmol terc.butylisokyanátu. Výsledná směs se zahřívá 5 hodin pod dusíkem na olejové lázni na teplotu 90 až 100 °C. Po zchlazení na teplotu místnosti se roztok vlije do směsi vody a ledu a okyselí na pH 3 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Nerozpustný podíl se odfiltruje a rozpustí v chloroformu. Výsledný roztok se vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, jako eluční činidlo se užije chloroform. Frakce s obsahem požadovaného produktu se spojí a odpaří, čímž se ve výtěžku 86 % získá 830 mg produktu jako bílá pevná látka s teplotou tání vyšší než 250 °C.

E. 6-trifluormethyl-4-azaoxindol-1-N-terc.butyl-
karboxamid

Směs 1,10 g, 2,53 mmol 3-benzyloxykarbonyl-6-trifluormethyl-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamidu, 300 mg, 10% paladia na aktivním uhlí a 100 ml ethanolu se hydrogenuje v Pannově přístroji 2 hodiny při

tlaku 0,3 MPa. Katalyzátor se odfiltruje přes Celit a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 850 mg kyseliny 6-trifluormethyl-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid-3-karboxylové jako šedá pevná látka, která se rozpustí ve 100 ml ethanolu a roztok se zahřívá 1,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení na teplotu místnosti se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, jako eluční činidlo se užije nejprve chloroform a pak 10% methanol v chloroformu. Frakce s obsahem požadovaného produktu se spojí a odpaří, čímž se ve výtěžku 80 % získá 610 mg produktu jako špinavě bílá pevná látka.

F. 3-(2-theonyl)-6-trifluormethyl-4-azaoxindol-1-N-
-terc.butylkarboxamid

K roztoku 530 mg, 1,16 mmol 6-trifluormethyl-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamidu a 317 mg, 2,59 mmol 4-dimethylaminopyridinu v 5 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 0,14 ml, 1,3 mmol thiofen-2-karbonylchloridu. Směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti a pak se vlije do směsi vody a ledu. Po úpravě pH na hodnotu 2 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se výsledná sraženina odfiltruje, promyje vodou a suší na vzduchu. Pak semmateriál nechá dvakrát překrystalovat z acetonitrilu, čímž se ve výtěžku 32 % získá 160 mg žluté pevné látky s teplotou tání vyšší než 250 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 14,12 (široký, s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 3,5$ Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).

Hmotové spektrum: m/e (relativní procenta): 411 (2), 312 (23), 228 (100), 111 (27),

IR spektrum (KBr disk): 1725, 1675, 1645, 1605, 1535, 1520, 1500, 1415 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_3\text{F}_3\text{S}$

vypočteno C 52,55, H 3,92, N 10,21 %

nalezeno C 52,52, H 3,84, N 10,12 %.

Příklad 8

3-(2-furoyl)-6-trifluormethyl-4-azaoxindol-1-N-terc.- butylkarboxamid

Výsledný produkt se získá z 6-trifluormethyl-4-aza-oxindol-1-N-terc.butylkarboxamidu z příkladu 7E způsobem podle příkladu 7F při použití 300 mg, 1,0 mmol 6-trifluor-methyl-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamidu, 0,11 ml, 1,1 mmol 2-furoylchloridu, 244 mg, 2,0 mmol 4-N,N-di-methylaminopyridinu a 10 ml DMF. Surový produkt se ro-zetře s methanolem, nechá se překrystalovat z kyseliny octové a znovu se rozetře s methanolem, čímž se získá ve výtěžku 58 % celkem 230 mg výsledního produktu s tep-lotou tání vyšší než 250 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,22 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,18 - 8,17 (m, 2H), 8,00 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,74 - 6,72 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Hmotové spektrum m/e (relativní procenta): 395 (3), 296 (53), 228 (100).

IR-spektrum (KBr disk): 1720, 1670, 1640, 1615, 1540, 1515, 1460, 1425 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 54,07, H 4,16, N 10,51 %

nalezeno C 53,89, H 3,97, N 10,41 %.

Příklad 9

5-isopropoxy-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc, butyl- karboxamid

A. (3-amino-6-isopropoxy-2-pyridyl)acetonitril

K míchanému roztoku 12,34 g, 110 mmol terc.butoxi-du draselného v bezvodém DMF (30 ml), zchlazenému na -10 °C

se pod dusíkem po kapkách přidá roztok 9,22 g, 55 mmol (4-chlorfenoxy)acetonitrilu a 9,11 g, 50 mmol 2-isopropoxy-5-nitropyridinu, připraveného podle publikace Friedman a dalším J. Am. Chem. Soc., 69, 1204 (1947), ve 30 ml dimethylformamidu. Výsledný purpurově zbarvený roztok se udržuje 1 hodinu na teplotě v rozmezí 0 až 10 °C, pak se přidá 80 ml 5% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a výsledná směs se nechá zteplat na teplotě místnosti. Pak se směs dvakrát extrahuje methylenchloridem. Extrakty se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu na olej, který se nechá projít silnější vrstvou silikagelu, vrstva se vymývá směsí methylenchloridu a hexanu v poměru 1 : 1. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí v 10 ml směsi ethanolu a kyseliny octové v poměru 6 : 1 s přísadou 0,8 g 5% paladia na aktivním uhlí. Tento olejový odparek obsahuje požadovaný (6-isopropoxy-3-nitro-2-pyridyl)-acetonitril. Směs se hydrogenuje 5 hodin v Parrově přístroji při tlaku 0,3 MPa. Katalyzátor se odfiltruje přes vrstvu infusoriové hlínky (Celit) a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbylý olej se smísí s vodou a pH se upraví na 10 přidáním uhličitanu sodného. Směs se dvakrát extrahuje methylenchloridem, extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, jako eluční činidlo se postupně užije směs etheru a hexanu v poměru 1 : 2, směs etheru a hexanu v poměru 1 : 1 a ethylacetát. Frakce s obsahem produktu, vymyté ethylacetátem se spojí a odpaří, čímž se ve výtěžku 59 % získá 5,60 g výsledného (3-amino-6-isopropoxy-2-pyridyl)acetonitrilu jako špinavě bílé pevná látka s teplotou tání 83 až 85 °C.

B. 5-isopropoxy-4-azaoxindol

Roztok 4,5 g, 23,5 mmol (3-amino-6-isopropoxy-2-pyridyl)acetonitrilu v 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové se zahřívá přes noc na 50 až 55 °C. Po zchlazení

na 0 °C se směs alkalizuje pomalým přidáváním koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného. Směs se dvakrát extrahuje ethylacetátem, frakce se spojí, promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří na pevnou látku, která se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1. Frakce s obsahem požadovaného produktu, 5-isopropoxy-4-azaoxindolu se odpaří, čímž se ve výtěžku 22 % získá 1,0 g produktu, jako špinavě bílá pevná látka.

C. 5-isopropoxy-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol

250 mg, 11 mmol kovového sodíku ve formě pelet se přidá k 10 ml bezvodého ethanolu v suché baňce s okrouhlým dnem. Po úplném rozpuštění sodíku se přidá 419 mg, 2,22 mmol pevného 5-isopropoxy-4-azaoxindolu a pak ještě 0,59 mm, 688 mg ethyl-2-thiofenkarboxylátu. Směs se zahřívá přes noc na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se zchladí na teplotu místnosti. Pak se směs vlije do směsi vody a ledové drti a okyselí 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové a pak se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se spojí, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, čímž se po promytí chloroformem a chloroformem a methanolem v poměru 49 : 1 získají frakce s obsahem požadovaného produktu, které se spojí a odpaří. Odparek se znovu podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, jako eluční činidlo se užije chloroform. Frakce, které obsahují pouze požadovaný produkt, se spojí a odpaří, čímž se ve výtěžku 45 % získá 300 mg 4-isopropoxy-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu jako žlutá pryžovitá látka.

D. 5-isopropoxy-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.-butylkarboxamid

K roztoku 300 mg, 1,0 mmol 5-isopropoxy-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamidu v 7 ml

NMSO se postupně přidá 0,3 ml, 2,2 mmol triethylaminu a 0,17 ml, 1,5 mmol terc.butylizokyanátu. Výsledná směs se zahřívá na olejové lázni 4 hodiny na teplotu 80 °C. Po zchlazení na teplotu místnosti se směs vlije do směsi vody a ledu a okyselí přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá sraženina se odfiltruje a suší na vzduchu. Získaný materiál se rozpustí v etheru a k roztoku se přidá aktivované uhlí. Pak se směs zfiltruje přes infusoriovou hlinku (Celit), filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá žlutá pevná látka. Tento surový 5-isopropoxy-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid se nechá překrystalovat z cyklohexanu, čímž se ve výtěžku 26 % získá 105 mg čisté výsledné látky ve formě jasně žlutých krystalků s teplotou tání 160 až 163 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9,20 (široký s, 1H, 8,87 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 3, 5$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,90 (heptet, $J = 6$ Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,38 (d, $J = 6$ Hz, 6H),

hmotové spektrum m/e (relativní %) 401 (12), 302 (61), 176 (100), 148 (18), 111 (59).

IR-spektrum (KBr disk): 1703, 1654, 1624, 1604, 1547, 1518, 1472, 1421 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{H}_3\text{O}_4\text{S}$

vypočteno C 59,83, H 5,77, N 10,47 %

nalezeno C 59,59, H 5,62, N 10,46 %.

Příklad 10

5-fenylthio-3-(2-thenoyl)-6-azaoxindol-1-N-terc-butylkarboxamid

A. terc.butyl-(3-nitro-6-fenylthio-2-pyridyl)acetát

K mechanicky míchané suspenzi 16,0 g, 400 mmol práškového hydroxidu sodného v 75 ml DMSO se po kapkách přidá roztok 5,7 g, 40 mmol 2-fluor-5-nitropyridinu, připraveného podle publikace Finger a Starr, J. Am. Chem. Soc., 81, 2674 (1959) a 9,0 g, 40 mmol terc.butyl-(fenylthio)acetátu v 75 ml DMSO a současně se teplota reakční směsi udržuje pod 30 °C. Pak se směs míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se vlije do směsi vody a ledu. Po úpravě pH na 2 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se směs extrahuje ethylacetátem, Organické extrakty se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Olejovitý odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu při použití směsi chloroformu a hexanu v poměru 2 : 1 jako elučního činidla. Frakce s obsahem produktu se spojí a odpaří, čímž se získá žlutá pevná látka, která se rozetře s etherem, čímž se ve výtěžku 11 % získá 1,5 g terc.butyl-(3-nitro-6-fenylthio-2-pyridyl)acetátu s teplotou tání 104 až 107 °C.

B. 5-fenylthio-6-azaoxindol

Roztok 1,04 g, 3,0 mmol terc.butyl(3-nitro-6-fenylthio-2-pyridyl)acetátu v 600 mg, 10,7 mmol ledové kyseliny octové s obsahem práškového železa se zahřívá 5 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení na teplotu místnosti se směs vlije do směsi ledu a vody a extrahuje se chloroformem. Chloroformové extrakty se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se ve výtěžku 77 % získá 560 mg 5-fenylthio-6-azaoxindolu jako světle žlutá pevná látka s teplotou tání 186 až 189 °C.

C. 5-fenylthio-3-(2-thenoyl)-6-azaoxindol

264 mg, 11,5 mmol peletovaného kovového sodíku se přidá do 10 ml bezvodého ethanolu v baňce s okrouhlým

dnem. Po úplném rozpuštění sodíku se přidá suspenze 560 mg, 2,3 mmol 5-fenylthio-6-azaoxindolu v 5 ml ethanolu. Směs se zahřeje na 50 °C a při této teplotě se přidá 0,55 ml, 4,6 mmol ethyl-2-thiofenkarboxylátu. Pak se směs zahřívá 30 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení na teplotu místnosti se směs vlije do směsi vody a ledu a pH se upraví na 1 přidáním 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vysrážená pevná látka se odfiltruje, vysuší a chromatografuje rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1 jako elučního činidla. Frakce s obsahem požadovaného vzorku se spojí a odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 76 % získá 620 mg produktu jako zlatá pevná látka s teplotou tání 248 až 252 °C za rozkladu.

D. 5-fenylthio-3-(2-thenoyl)-6-azaoxindol-1-N-terc.-butylkarboxamid

K roztoku 255 mg, 0,72 mmol 5-fenylthio-3-(2-thenoyl)-6-azaoxindolu z předchozího stupně v 5 ml DMSO se postupně přidá 0,2 ml, 1,4 mmol triethylaminu a pak 0,12 ml, 1,1 mmol terc.butylisokyanátu. Roztok se zahřívá přes noc na 85 °C. Po zchlazení se směs vlije do směsi vody a ledu a pH se upraví na 2,5 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Pevný podíl se odfiltruje, usuší na vzduchu a nechá překrystalovat z chloroformu a pak ještě ze směsi methanolu a chloroformu, čímž se ve výtěžku 22 % přidá 70 mg 5-fenylthio-3-(2,thenoyl)-6-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamidu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,885, (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,52 - 8,50 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 5H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

IR-spektrum (KBr disk): 1706, 1619, 1587, 1554, 1465, 1427 cm^{-1} .

Analýza pro $C_{23}H_{21}O_3N_3S_2 \cdot 1/3 CHCl_3$

vypočteno C 57,04, H 4,38, N 8,55 %

nalezeno C 56,74, H 4,60, N 8,23 %.

Příklad 11

6-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

Výsledná látka byla připravena z 6-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu, získaného v příkladu 2B způsobem podle příkladu 1C při použití 450 mg, 1,6 mmol 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu, 0,78 ml, 2,4 mmol terc.butylisokyanátu, 0,49 ml, 3,5 mmol triethylaminu a 10 ml DMSO. Po překrystalování výsledného produktu ze směsi methanolu a chloroformu bylo ve výtěžku 55 % získáno 33 mg produktu.

Hmotové spektrum m/e (relativní %) 379 (3), 377 (10), 280 (24), 278 (71), 196 (40), 194 (100), 111 (20).

IR-spektrum (KBr disk): 1717, 1659, 1597, 1424 cm^{-1} .

Analýza pro $C_{17}H_{16}ClN_3O_3S$

vypočteno C 54,04, H 4,27, N 11,12 %

nalezeno C 53,64, H 4,14, N 10,99 %.

Příklad 12

6-chlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

Nejprve byl připraven 6-chlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindol podle příkladu 2B při použití 1,0 g, 5,9 mmol 6-chlor-4-azaoxindolu, 678 g, 29,5 mmol sodíku, 1,65 g, 11,8 mmol ethyl-2-furoátu a 30 ml ethanolu. Surový produkt byl rozetřen s horkým methanolem. Ve výtěžku 53 % bylo získáno 825 mg produktu s teplotou tání 250 °C.

Pak byla z 6-chlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindolu připravena způsobem podle příkladu 1C výsledná látka při použití 400 mg, 1,5 mmol 6-chlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindolu, 0,26 mg, 2,2 mmol terc.butylisokyanátu a 0,41 mg, 3,0 mmol triethylaminu. Po reakční době 4 hodiny byl surový produkt překrystalován z chloroformu. Ve výtěžku 35 % bylo získáno 190 mg produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{16}ClN_3O_4$

vypočteno C 55,44, H 4,46, N 11,61 %

nalezeno C 56,17, H 4,26, N 11,20 %.

Příklad 13

6-chlor-3-(3-furoyl)-4-azaoxindol-1-karboxamid

Nejprve byl připraven 5-chlor-3-(3-furoyl)-4-azaoxindol způsobem podle příkladu 2B při použití 1,5 g, 8,9 mmol 6-chlor-4-azaoxindolu, 1g, 44,5 mmol sodíku, 2,4 ml, 17,8 mmol ethyl-3-furoátu a 40 ml ethanolu. Po rozetření surového produktu s horkým methanolem byl ve výtěžku 43 % získán 1 g produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Z 6-chlor-3-(3-furoyl)-4-azaoxindolu byla pak způsobem podle příkladu 2C připravena výsledná látka při použití 500 mg, 1,9 mmol 6-chlor-3-(3-furoyl)-4-azaoxindolu, 0,25 ml, 2,8 mmol N-chlorsulfonylisokyanátu a 20 ml acetonitrilu. Po překrystalování surového produktu z kyseliny octové bylo ve výtěžku 30 % získáno 175 mg produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Analýza pro $C_{13}H_8ClN_3O_4$

vypočteno C 51,08, H 2,64, N 13,75 %

nalezeno C 51,04, H 2,41, N 13,46 %.

Příklad 14

3-benzoyl-6-chlor-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

Nejprve byl způsobem podle příkladu 2B připraven 3-benzoyl-6-chlor-4-azaoxindol při použití 1,5 g, 8,9 mmol 6-chlor-4-azaoxindolu, 1 g, 44,5 mmol sodíku, 2,5 ml, 17,5 mmol ethylbenzoátu a 40 ml ethanolu. Po rozetření surového produktu s horkým methanolem bylo ve výtěžku 49 % získáno 1,2 g produktu.

Z tohoto 3-benzoyl-6-chlor-4-azaoxindolu byl získán výsledný produkt způsobem podle příkladu 1C při použití 500 mg, 1,83 mmol 3-benzoyl-6-chlor-4-azaoxindolu, 0,3 ml, 2,62 mmol terc.butylizokyanátu, 0,5 ml, 3,59 mmol triethylaminu a 15 ml DMSO. Surový produkt byl překryštalován ze směsi methanolu a chloroformu, jeho teplota tání byla vyšší než 260 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,10 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 1,35 (s, 9H).

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$

vypočteno C 61,38, H 4,88, N 11,30 %

nalezeno C 61,19, H 4,51, N 10,99 %.

Příklad 15

6-chlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindol-1-karboxamid

Výsledný produkt byl připraven z 6-chlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 12 způsobem podle příkladu 2C při použití 400 mg, 1,5 mmol 6-chlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindolu, 0,19 ml, 2,25 mmol N-chlor-sulfonylisokyanátu a 15 ml acetonitrilu. Surový N-chlor-sulfonylkarboxamid byl hydrolyzován mícháním 2 hodiny

v 5 ml DMSO v otevřené baňce na vzduchu. Produkt byl izolován po zředění vodou odfiltrováním, po překrystalování z kyseliny octové bylo ve výtěžku 35 % získáno 160 mg produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Analýza pro $C_{13}H_8ClN_3O_4$

vypočteno C 51,08, H 2,64, N 13,75 %

nalezeno C 51,24, H 2,55, N 13,44 %.

Příklad 16

6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.-butylkarboxamid

Nejprve se připraví způsobem podle příkladu 2B 6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-4-azaoxindol při použití 1,5 g, 8,9 mmol 6-chlor-4-azaoxindolu, 1,0 g, 44,5 mmol sodíku, 3,3 g, 17,8 mmol ethyl-4-chlor-2-thiofenkarboxylátu a 40 ml ethanolu. Ve výtěžku 64 % se získá 1,8 g produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Výsledný produkt se z 6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-4-azaoxindolu připraví způsobem podle příkladu 1C při použití 900 mg, 2,8 mmol 6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-4-azaoxindol, 0,49 ml, 4,3 mmol terc.butylisokyanátu, 0,77 ml, 5,6 mmol triethylaminu a 25 ml DMSO. Po překrystalování surového produktu z methanolu se ve výtěžku 12 % získá 140 mg produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{15}Cl_2N_3O_3S$

vypočteno C 49,52, H 3,67, N 10,19 %

nalezeno C 49,18, H 3,31, N 10,00 %.

Příklad 17

6-chlor-3-(3-furoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

Výsledný produkt byl připraven z 6-chlor-3-(3-furoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 13 způsobem podle příkladu 1C při použití 500 mg, 1,9 mmol 6-chlor-3-(3-furoyl)-4-azaoxindolu, 0,32 ml, 2,8 mmol terc.butylisokyanátu, 0,52 ml, 3,8 mmol triethylaminu a 15 ml DMSO. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu při použití chloroformu jako elučního činidla, pak překrystalováním^zcyklohexanu, pak rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 1 a pak překrystalováním z cyklohexanu, čímž se ve výtěžku 23 % získá 160 mg výsledného produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{16}ClN_3O_4$

vypočteno C 56,44, H 4,46, N 11,61 %

nalezeno C 56,38, H 4,45, N 10,67 %.

Příklad 18

3-benzoyl-6-chlor-4-azaoxindol-1-karboxamid

Výsledný produkt se získá z 3-benzoyl-6-chlor-4-azaoxindolu z příkladu 14 způsobem podle příkladu 2C při použití 500 mg, 1,83 mmol 3-benzoyl-6-chlor-4-azaoxindolu, 0,24 ml, 2,76 mmol N-chlorsulfonylisokyanátu a 20 ml acetonitrilu. Po překrystalování surového produktu ze směsi acetonitrilu a chloroformu se ve výtěžku 21 % získá 121mg produktu s teplotou tání vyšší než 260 °C.

Analýza pro $C_{15}H_{10}ClN_3O_3 \cdot 1/4 CHCl_3$

vypočteno C 53,01, H 2,98, N 12,16 %

nalezeno C 53,14, H 2,78, N 11,92 %.

Příklad 19

6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-karboxamid

Výsledná látka byla připravena z 6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-4-azaoxindol způsobem podle příkladu 2C při použití 850 mg, 2,7 mmol 6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-4-azaoxindolu, 0,35 ml, 4,0 mmol N-chlorsulfonylisokyanátu a 30 ml acetonitrilu. Po překrystalování surového produktu z kyseliny octové bylo ve výtěžku 29 % získáno 280 mg produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,75 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,49 (široký s, 1H), 8,38 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,92 (m, 3H),

Hmotové spektrum m/e (relativní %): 355 (5), 314 (8), 312(14), 196 (21), 194 (72), 145 (30).

Spektrum v infračerveném světle (KBr disk) 1730, 1680, 1600, 1510, 1415 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 43,84, H 1,98, N 11,80 %

nalezeno C 43,90, H 2,01, N 11,23 %.

Příklad 20

6-chlor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.-butylkarboxamid

Nejprve se připraví 6-chlor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-4-azaoxindol podobně jako v příkladu 2B při použití 1,3 g, 7,71 mmol 6-chlor-4-azaoxindolu, 1,75 g, 49,7 mmol sodíku, 1,93 g, 12,0 mmol 4-methylthiofen-2-karboxylchloridu a 40 ml ethanolu. Ethyl-4-methylthiofen-2-karboxylát se připraví in situ přidáním chloridu kyseliny k roztoku ethoxidu sodíku. Přidá se azaoxindol a reakce se provádí jako v příkladu 1B, čímž se ve výtěžku 46 % získá 1,64 g produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Výsledná látka se připraví z 6-chlor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-4-azaoxindolu podle příkladu 1C při použití 470 mg, 1,6 mmol 6-chlor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-4-azaoxindolu, 0,27 ml, 2,4 mmol terc.butylisokyanátu, 1,1 ml, 3,2 mmol triethylaminu a 30 ml DMSO. Surový produkt se postupně čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití chloroformu a pak překrystalováním ze směsi chloroformu a ethanolu, čímž se ve výtěžku 48 % získá 300 mg produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 9,19 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Hmotové spektrum m/e (relativní procenta): 393 (1), 391 (3), 294 (10), 292 (27), 196 (33), 194 (100), 125 (23).

IR-spektrum (KBr disk): 1725, 1710, 1660, 1630, 1600, 1560, 1525, 1500 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 55,17, H 4,63, N 10,72 %

nalezeno C 55,17, H 4,34, N 10,51 %.

Příklad 21

6-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-fenylkarboxamid

Výsledný produkt se připraví z 6-chlor-1-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 2B způsobem podle příkladu 1B při použití 1,0 g, 3,6 mmol 6-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu, 0,58 ml, 5,4 mmol fenylisokyanátu, 1,0 ml, 7,2 mmol triethylaminu a 35 ml DMSO. Po překrystalování surového produktu z kyseliny octové a pak z DMSO byly stopy DMSO odstraněny rozetřením s methanolem, čímž byl ve výtěžku 36 % získán v množství 515 mg výsledný produkt s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Hmotové spektrum m/e (relativní %): 399 (8), 397 (23),

280 (37), 278 (100), 196 (28), 194 (86), 119 (93).

IR-spektrum (KBr disk): 1720, 1680, 1630, 1605, 1580, 1500, 1425, 1405 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 57,36, H 3,04, N 10,56 %

nalezeno C 56,58, H 2,95, N 10,27 %.

Příklad 22

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

Výsledná látka se připraví z 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 1B způsobem podle příkladu 2C při použití 500 mg, 1,79 mmol 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu, 0,18 ml, 2,15 mmol N-chlorsulfonylisokyanátu a 15 ml acetonitrilu, Surový N-chlorsulfonylkarboxamid se hydrolyzuje tak, že se 1 hodinu míchá v 1,5 ml DMSO na vzduchu v otevřené baňce. Pak se produkt vysráží přidáním vody, sraženina se odfiltruje a nechá překrystalovat z kyseliny octové, čímž se ve výtěžku 6 % získá 36 mg produktu s teplotou tání 222 až 224 °C.

Hmotové spektrum m/e (relativní %): 323 (7), 321 (17), 280 (9), 278 (24), 196 (22), 194 (62), 170 (25), 168 (100).

Přesná molekulová hmotnost pro $\text{C}_{13}\text{H}_8^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno: 320.9975

nalezeno: 320.9977.

IR-spektrum (KBr disk): 1724, 1623, 1570, 1512, 1415, cm^{-1} .

Příklad 23

5-chlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc, butylkarboxamid

Nejprve se připraví 5-chlor-3-(2-furoyl)-4-aza-oxindol způsobem podle příkladu 1B při použití 1,0 g, 5,9 mmol 5-chlor-4-aza-oxindolu, 0,68 g, 29,6 mmol sodíku, 30 ml ethanolu a 1,65 g, 11,8 mmol ethyl-2-furoátu. Ve Výtěžku 33 % se získá 500 mg produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Výsledný produkt se pak připraví podle příkladu 1C při použití 500 mg 1,90 mmol 5-chlor-3-(2-furoyl)-4-aza-oxindolu, 0,33 ml, 2,9 mmol terc.butylisokyanátu, 0,53 ml, 3,8 mmol triethylaminu a 10 ml DMSO. Po překrystalování surového produktu z methanolu se ve výtěžku 35 % získá 240 mg produktu s teplotou tání 194 až 195 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,96 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

IR-spektrum (KBr disk): 1725, 1590, 1569, 1541 cm⁻¹.

Hmotové spektrum m/e (relativní %): 361 (10), 262 (13), 196 (37), 194 (100), 95 (4).

Analýza pro C₁₇H₁₆ClN₃O₄

vypočteno C 56,44, H 4,46, N 11,61 %

nalezeno C 56,18, H 4,43, N 11,56 %.

Příklad 24

5-chlor-3-(2-furoyl)-4-aza-oxindol-1-karboxamid

Výsledný produkt se získá z 5-chlor-3-(2-furoyl)-4-aza-oxindolu z příkladu 23 způsobem podle příkladu 2C při použití 200 mg, 0,76 mmol 5-chlor-3-(2-furoyl)-4-aza-oxindolu, 0,10 ml, 1,1 mmol N-chlorsulfonylisokyanátu a 8 ml acetonitrilu. Hydrolyza N-chlorsulfonylkarboxamidu se provádí přidáním vody s následným mícháním reakční směsi přes noc při teplotě místnosti. Produkt se odfiltruje a nechá se překrystalovat z DMSO. Tímto způ-

sobem se ve výtěžku 32 % získá 75 mg výsledného produktu s teplotou tání 248 až 260 °C.

FAB hmotové spektrum m/e 306.

Příklad 25

5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-fenylkarboxamid

Výsledný produkt se získá z 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 1B způsobem podle příkladu 1C při použití 500 mg, 1,8 mmol 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu, 0,29 ml, 2,7 mmol fenylisokyanátu, 0,54 ml, 3,9 mmol triethylaminu a 10 ml DMSO. Surový produkt se nechá překrystalovat z ethylacetátu.

Molekulová hmotnost pro $C_{19}H_{12}^{35}ClN_3O_3S$

Vypočteno: 397.0287 nalezeno: 397.0295.

IR-spektrum (KBr disk): 1728, 1622, 1603, 1582, 1563, 1412 cm^{-1} .

Analýza pro $C_{19}H_{12}ClN_3O_3S$

vypočteno C 57,36, H 3,04, N 10,56 %

nalezeno C 56,84, H 2,87, N 10,52 %.

Teplota tání = 226 až 228 °C.

Příklad 26

5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-cyklohexylkarboxamid

Výslednou látku je možno získat z 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 1B způsobem podle příkladu 1C při použití 560 mg, 2,0 mmol 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu, 0,38 ml, 3,0 mmol cyklohexylisokyanátu, 0,56 ml, 4,0 mmol triethylaminu a 10 ml DMSO.

Surový produkt se rozetře s methanolem a nechá se překrystalovat ze směsi methanolu a chloroformu, čímž se ve výtěžku 11 % získá 91 mg produktu s teplotou tání 169 až 170 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{18}Cl_3O_3S \cdot 1/2 H_2O$

vypočteno C 55,27, H 4,64, N 10,17 %

nalezeno C 55,17, H 4,34, N 9,87 %.

Hmotové spektrum m/e (relativní %): 405 (1), 403 (3), 280 (22), 278 (56), 196 (33), 194 (100), 111 (14).

IR-spektrum (KBr disk): 1712, 1625, 1585, 1518, 1417 cm^{-1} .

Příklad 27

5-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.-butylkarboxamid

Nejprve se připraví 5-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-4-azaoxindol způsobem podle příkladu 20 při použití 1,0 g, 5,93 mmol 5-chlor-4-azaoxindolu, 0,95 g, 41,3 mmol sodíku, 25 ml ethanolu a 2,2 g, 11,3 mmol 4-chlorthiofen-2-karbonylchloridu. Tímto způsobem se ve výtěžku 90 % získá 1,68 g produktu.

Výsledný produkt se pak připraví z 5-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-4-azaoxindolu způsobem podle příkladu 1C při použití 0,75 g, 2,39 mmol této látky, 0,4 ml, 3,5 mmol terc.butylisokyanátu, 0,65 ml, 4,7 mmol triethylaminu a 20 ml DMSO. Surový produkt se čistí postupně rychlou chromatografií na silikagelu při použití ethylacetátu jako elučního činidla a pak překrystalováním ze směsi methanolu a chloroformu. Ve výtěžku 44 % se získá 438 mg produktu s teplotou tání 208 až 209 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{15}Cl_2N_3O_3S$

vypočteno C 49,53, H 3,67, N 10,19 %

nalezeno C 49,58, H 3,39, N 9,94 %.

Příklad 28

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

Výsledný produkt se získá z 5-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 27 způsobem podle příkladu 2C při použití 0,75 g, 2,39 mmol 5-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-4-azaoxindolu, 0,31 ml, 3,56 mmol N-chlor-sulfonylisokyanátu a 12 ml acetonitrilu. Hydrolyza N-chlor-sulfonylkarboxamidu se provádí mícháním 4 hodiny v 8 ml DMSO při teplotě místnosti na vzduchu v otevřené baňce. Pak se směs zředí vodou, produkt se odfiltruje a nechá se překrystalovat z kyseliny octové, čímž se ve výtěžku 41 % získá 352 mg produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Analýza pro $C_{13}H_7Cl_2N_3O_3S$

vypočteno C 43,84, H 1,98, N 11,80 %

nalezeno C 43,52, H 1,93, N 11,52 %.

Příklad 29

5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-(2,4-dichlor-fenyl)karboxamid

Produkt se získá z 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 1B způsobem podle příkladu 1C při použití 580 mg, 2,08 mmol 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu, 0,58 ml, 4,15 mmol triethylaminu, 0,57 g, 3,1 mmol 2,4-dichlorfenylisokyanátu a 10 ml DMSO. Surový produkt se nechá překrystalovat ze směsi methanolu a chloroformu, čímž se ve výtěžku 24 % získá 231 mg výsledného produktu s teplotou tání 244,5 až 245 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{10}Cl_3N_3O_3S$

vypočteno C 48,90, H 2,16, N 9,00 %

nalezeno C 48,73, H 1,95, N 8,97 %.

Příklad 30

5-chlor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.- butylkarboxamid

Nejprve se připraví způsobem podle příkladu 27 5-chlor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-4-azaoxindol při použití 1,45 g, 8,60 mmol 5-chlor-4-azaoxindolu, 1,3 g, 56,5 mmol sodíku, 40 ml ethanolu a 2,38 g, 14,8 mmol 4-methylthiofen-2-karbonylchloridu. Směs se nechá reagovat přes noc, čímž se ve výtěžku 76 % získá 1,71 g, produktu.

Z 5-chlor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-4-azaoxindolu se připraví výsledný produkt podle příkladu 1C při použití 0,8 g, 2,73 mmol této látky, 0,5 ml, 4,36 mmol terc.butylisokyanátu, 0,8 ml, 5,74 mmol triethylaminu a 25 ml DMSO. Surový produkt se nejprve podrobí rychlé chromatografii na oxidu křemičitém při použití ethylacetátu jako elučního činidla. Pak se produkt nechá překrystalovat ze směsi methanolu a methylenchloridu, čímž se ve výtěžku 56 % získá 600 mg výsledného produktu s teplotou tání 167 až 169 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 9,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,42 (s, 9H),

Hmotové spektrum m/e (relativní %): 393 (1), 391 (4), 294 (16), 292 (43), 196 (33), 194 (100), 125 (11).

IR-spektrum (KBr disk): 1720, 1670, 1585, 1540, 1415 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 51,17, H 4,63, N 10,72 %

nalezeno C 55,14, H 4,38, N 10,57 %.

Příklad 31

5-chlor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-karboxamid

Výslednou sloučeninu je možno získat způsobem podle příkladu 2C při použití 0,90 g, 3,07 mmol 5-chlor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 30, 0,40 ml, 4,60 mmol N-chlorsulfonylisokyanátu a 15 ml acetonitrilu. Surový N-chlorsulfonylisokyanát se hydrolyzuje mícháním v DMSO v otevřené baňce. Produkt se izoluje zředěním směsí vodou s následným odfiltrováním a nechá se překrystalovat z kyseliny octové. Ve výtěžku 18 % se získá 190 mg produktu s teplotou tání 227 až 228 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{10}ClN_3O_3S$

vypočteno C 50,08, H 3,00, N 12,5 %

nalezeno C 49,88, H 2,96, N 12,39 %.

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 8.71 (s, 1H), 8,46 (široký s, 1H), 8,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (široký s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H),

Hmotové spektrum m/e (relativní %): 337 (33), 336 (42), 335 (100).

IR-spektrum (KBr disk): 1730, 1630, 1580, 1430 cm^{-1} .

Příklad 32

3-benzoyl-5-chlor-4-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

Nejprve se způsobem podle příkladu 1B připraví 3-benzoyl-5-chlor-4-azaoxindol při použití 1,5 g, 8,9 mmol 5-chlor-4-azaoxindolu, 1,0 g, 44,4 mmol sodíku, 40 ml ethanolu a 2,5 ml, 17,5 mmol ethylbenzoátu. Ve výtěžku 66 % se získá 1,6 g produktu.

Výsledný produkt se pak připraví způsobem podle příkladu 1C při použití 800 mg, 2,93 mmol, 3-benzoyl-5-chlor-4-azaoxindolu, 0,8 ml, 5,74 mmol triethylaminu, 0,5 ml, 4,36 mmol terc, butylisokyanátu a 25 ml DMSO.

Surový produkt se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití ethylacetátu jako elučního činidla a pak se nechá překrystalovat z hexanu. Tímto způsobem se ve výtěžku 29 % získá 320 mg výsledného produktu s teplotou tání 107 až 111 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{18}ClN_3O_3$

vypočteno C 61,38, H 4,88, N 11,30 %

nalezeno C 62,00, H 5,11, N 10,75 %.

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,03 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,59 - 7,46 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 1,35 (s, 9H).

Hmotové spektrum m/e (relativní %): 373 (1), 371 (3), 274 (34), 272 (100), 194 (44), 105 (55).

IR-spektrum (KBr disk): 1730, 1720, 1590, 1550, 1544 cm^{-1} .

Příklad 33

5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-methylkarboxamid

Výslednou látku je možno získat z 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 1B způsobem podle příkladu 1C. Reakce se provádí při teplotě 55 °C při použití chladiče se suchým ledem, aby nedocházelo ke ztrátám methylisokyanátu. Reakční doba je 5 hodin. Bylo užito 560 mg, 2,0 mmol 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu, 0,18 ml, 3,0 mmol methylisokyanátu, 0,56 ml, 4,0 mmol triethylaminu a 10 ml DMSO.

Po překrystalování surového produktu ze směsi methanolu a chloroformu se ve výtěžku 23 % získá 151 mg produktu s teplotou tání 179 až 180 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,98 - 8,94 (m, 2H), 8,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 3, 5$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,01 (s, 0,5H), 2,99 (s, 0,5 H).

Analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 47,88, H 3,21, N 12,18 %

nalezeno C 49,00, H 2,84, N 12,05 %.

Molekulová hmotnost pro $\text{C}_{14}\text{H}_{10}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno: 335.0121

nalezeno: 335.0012.

Příklad 34

5-chlor-3-(3-furoyl)-4-azaoxidol-1-N-terc.butylkarboxamid

Nejprve se připraví způsobem podle příkladu 1B 5-chlor-3-(3-furoyl)-4-azaoxidol při použití 1,0 g, 5,9 mmol 5-chlor-4-azaoxidolu, 6,82 mg, 29,6 mmol sodíku, 1,5 ml, 11,8 mmol ethyl-3-furoátu a 25 ml ethanolu. Ve výtěžku 80 % se získá 1,2 g produktu.

Výsledný produkt se připraví způsobem podle příkladu 1C při použití 1,2 g, 4,5 mmol 5-chlor-3-(3-furoyl)-4-azaoxidolu, 0,78 ml, 6,8 mmol terc.butylisokyanátu, 1,2 ml, 9,0 mmol triethylaminu a 45 ml DMSO.

Surový produkt se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 4 : 1 jako elučního činidla. Z frakcí, obsahujících požadovaný produkt se získá pevná látka, která se rozetře s methanolem a nechá se překrystalovat z acetonitrilu. Tímto způsobem se ve výtěžku 76 % získá 740 mg produktu s teplotou tání 182 až 184 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9,13 (široký s, 1H), 8,77 (široký s, 1H), 8,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 1,40 (s, 9H).

Hmotové spektrum m/e (relativní %): 363 (5), 361 (16), 264 (34), 262 (100), 247 (6), 245 (19), 236 (17), 234 (41), 194 (24).

IR-spektrum (KBr disk): 1725, 1490 1545 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$

vypočteno C 56,44, H 4,46, N 11,61 %

nalezeno C 56,33, H 4,17, N 11,68 %.

Příklad 35

6-fluor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-karboxamid

Výslednou látku je možno získat způsobem podle příkladu 2C při použití 419 mg, 1,60 mmol 6-fluor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 5, 0,2 ml, 2,3 mmol N-chlorsulfonylisokyanátu a 8 ml acetonitrilu. Reakční doba je 3 dny. Surový N-chlorsulfonylkarboxamid se hydrolyzuje mícháním v DMSO v otevřené baňce na vzduchu, reakční směs se zředí vodou a produkt se odfiltruje. Surový produkt se nechá překrystalovat z kyseliny octové, čímž se ve výtěžku 43 % získá 210 mg výsledného produktu s teplotou tání 265°C .

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 51,15, H 2,64, N 13,76 %

nalezeno C 50,90, H 2,46, N 13,45 %.

Příklad 36

6-fluor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.-butylkarboxamid

Nejprve se způsobem podle příkladu 20 připraví 6-fluor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-4-azaoxindol při použití 1,0 g, 657 μmol 6-fluor-4-azaoxindolu, 1,05 g, 45,6 μmol sodíku, 30 ml ethanolu a 1,86 g, 11,6 μmol 4-methylthiofen-2-karbonylchloridu, čímž se ve výtěžku 64 % získá celkem 1,17 g produktu.

Výsledný produkt se pak získá z 6-fluor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-azaoxindolu způsobem podle příkladu 5E. Po chromatografii se nechá produkt překrystalovat z methanolu, čímž se ve výtěžku 31 % získá 234 mg produktu s teplotou tání 275 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 14,0 (široký s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,45 (dd, $J = 2,3, 9,4$ Hz, 1H), 7,99 - 7,96 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Hmotové spektrum m/e (relativní %): 375 (15), 276 (67), 178 (100), 125 (12).

IR-spektrum (KBr disk): 1720, 1670, 1610, 1560, 1530, 1425 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 57,59, H 4,83, N 11,19 %

nalezeno C 57,37, H 4,73, N 11,33 %.

Příklad 37

6-fluor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-karboxamid

Výsledný produkt je možno získat způsobem podle příkladu 2C při použití 614 mg, 2,22 μmol 6-fluor-3-(4-methyl-2-thenoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 36, 0,30 ml, 3,45 μmol N-chlorsulfonylisokyanátu a 10 ml acetonitrilu. Surový N-chlorsulfonylkarboxamid se hydrolyzuje mícháním ve 4 ml DMSO přes noc v otevřené baňce na vzduchu. Produkt se izoluje zředěním směsi vodou, odfiltrováním pro-

duktu a jeho překrystalováním z kyseliny octové. Tímto způsobem se ve výtěžku 35 % získá 249 mg produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{10}FN_3O_3S$

vypočteno C 52,66, H 3,16, N 13,16 %

nalezeno C 52,16, H 3,00, N 13,00 %.

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 13,96 (široký s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,60 (široký s, 1H), 8,39 (dd, $J = 2,3, 9,5$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 2,3, 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (široký s, 1H), 7,49 (s, 1H), 2,26 (s, 3H).

Hmotové spektrum m/e (relativní %): 319 (7), 276 (13), 178 (100), 125 (19).

IR-spektrum (KBr disk): 1725, 1610, 1590, 1510, 1430 cm^{-1} .

Příklad 38

3-(2-thenoyl)-6-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

Nejprve se způsobem podle příkladu 1B připraví 3-(2-thenoyl)-6-azaoxindol při použití 2,8 g, 20,9 mmol 6-azaoxindolu, 2,4 g, 104 mmol sodíku, 45 ml ethanolu a 55 ml, 40,9 mmol ethylthiofen-2-karboxylátu. Ve výtěžku 79 % se získá 4,05 g produktu s teplotou tání vyšší než 280 °C.

Výsledný produkt se pak připraví způsobem podle příkladu 1C při použití 500 mg, 2,0 mmol 3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu, 0,35 ml, 3,0 mmol terc.butylisokyanátu, 0,6 ml, 4,4 mmol triethylaminu a 10 ml DMSO.

Surový produkt se podrobí rychlé chromatografii při použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1. Frakce, které obsahují pouze požadovaný produkt se spojí a odpaří, čímž se získá pevná látka, která se nechá pře-

krystalovat ze směsi acetonu, methanolu a chloroformu, čímž se ve výtěžku 57 % získá 390 mg výsledného produktu s teplotou tání 250 až 252 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,57 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 3,5, 5$ Hz, 1H), 1,40 (s, 9H),

Hmotové spektrum m/e (relativní %): 343 (0,4), 244 (6), 160 (27), 111 (9), 84 (100).

IR-spektrum (KBr disk): 1715, 1593, 1539, 1408 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 59,46, H 4,99, N 12,24 %

nalezeno C 58,99, H 4,85, N 12,10 %.

Příklad 39

5-fluor-3-(2-thenoyl)-6-azaoxindol-1-karboxamid

Výsledný produkt je možno získat způsobem podle příkladu 2C při použití 140 mg, 0,5 mmol 5-chlor-3-(2-thenoyl)-6-azaoxindolu z příkladu 3C, 65 ml, 0,75 mmol N-chlorsulfonylisokyanátu a 5 ml acetonitrilu. Surový N-chlorsulfonylkarboxamid se hydrolyzuje mícháním v DMSO 2 hodiny v otevřené baňce na vzduchu. Produkt se vysráží přidáním vody, odfiltruje se a nechá se překrystalovat z methanolu. Ve výtěžku 17 % se získá 27 mg produktu s teplotou tání 252 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,73 (široký s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,76 (široký s, 1H), 7,14 (dd, $J = 4, 5$ Hz, 1H).

FAB hmotové spektrum m/e 322.

Příklad 40

3-(2-thenoyl)-7-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

Nejprve se způsobem podle příkladu 1B připraví 3-(2-thenoyl)-7-azaoxindol při použití 1,5 g, 11,2 mmol 7-azaoxindolu, 1,3 g, 56,5 mmol sodíku, 25 ml ethanolu a 3 ml, 22,3 mmol ethylthiofen-2 karboxylátu. Ve výtěžku 93 % se získá 2,54 g produktu.

Výsledný produkt se připraví způsobem podle příkladu 1C při použití 500 mg, 2,0 mmol 3-(2-thenoyl)-7-azaoxindolu, 0,35 ml, 3,0 mmol terc.butylisokyanátu, 0,6 ml, 4,4 mmol triethylaminu a 10 ml DMSO. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1, překrystalováním ze směsi methanolu a chloroformu se ve výtěžku 25 % získá 70 mg produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,34 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 1,41 (s, 9H),

Hmotové spektrum m/e (relativní %): 343 (35), 244 (81), 160 (100), 111 (9).

IR-spektrum (KBr disk) 1718, 1654, 1629, 1607, 1554, 1534, 1497, 1433 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 59,46, H 4,99, N 12,24 %

nalezeno C 59,24, H 4,77, N 12,14 %.

Příklad 41

5,6-dichlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-karboxamid

Výsledný produkt se připraví z 5,6-dichlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 6B způsobem podle příkladu 2C při použití 194 mg, 0,62 mmol 5,6-dichlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu, 81 ml, 0,93 mmol N-chlorsulfonylisokyanátu, 10 ml acetonitrilu při teplotě 50 °C. Surový N-chlorsulfonylkarboxamid se hydrolyzuje mícháním v DMSO v otevřené baňce na vzduchu. Po zředění vodou se pevný podíl odfiltruje a nechá se překrystalovat z kyseliny octové, čímž se ve výtěžku 58 % získá 129 mg produktu s teplotou tání 237 až 239,5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,66 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,58 (široký s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,78 (široký s, 1H), 7,26 (dd, $J = 3,5, 5$ Hz, 1H).

IR-spektrum (DMSO) 1710, 1550, 1515, 1455 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 43,84, H 1,98, N 11,80 %

nalezeno C 43,65, H 1,87, N 11,68 %.

Příklad 42

3-(2-thenoyl)-6-azaoxindol-1-karboxamid

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 2C při použití 3,09 g, 12,6 mmol 3-(2-thenoyl)-6-azaoxindolu z příkladu 38, 1,2 ml, 13,8 mmol N-chlorsulfonylisokyanátu a 60 ml acetonitrilu. Reakční doba je 3,5 hodin.

Surový N-chlorsulfonylkarboxamid se hydrolyzuje mícháním v 30 ml DMSO přes noc v otevřené baňce na vzduchu. Po zředění vodou se pevný podíl odfiltruje a usuší. Pevná látka se nechá překrystalovat dvakrát z kyseliny octové a jednou z methylethylketonu. Ve výtěžku 5 % se získá 163 mg produktu s teplotou tání 213 až 215 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,86 (široký s, 2H), 8,45 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 2H), 8,80 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H),

7,76 (široký s, 1H), 7,16 (dd, $J = 3,6, 4,3$ Hz, 1H).

IR-spektrum (KBr disk) 1733, 1708, 1630, 1559, 1517, 1479, 1418 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 54,35, H 3,16, N 14,63 %

nalezeno C 54,04, H 3,24, N 14,16 %.

Příklad 43

3-fenylacetyl-6-azaoxindol-1-karboxamid

Nejprve se způsobem podle příkladu 1B připraví 3-fenylacetyl-6-azaoxindol při použití 1 g, 7,4 mmol 6-azaoxindolu, 257 mg, 11,2 mmol sodíku, 2,3 ml, 14,9 mmol ethylfenylacetátu a 30 ml ethanolu. Reakční doba je 4,5 hodin. Pak se reakční směs vlije do směsi vody a ledu a pH se upraví na 6. Produkt se odfiltruje a promyje ethylacetátem, čímž se ve výtěžku 66 % získá 1,23 g produktu s teplotou tání 250°C .

Výsledný produkt se připraví způsobem podle příkladu 2C při použití 1,0 g, 3,9 mmol 3-fenylacetyl-6-azaoxindolu, 0,41 ml, 4,7 mmol N-chlorsulfonylisokyanátu a 40 ml acetonitrilu. Reakční doba je 4 hodiny. Surový N-chlorsulfonylkarboxamid se hydrolyzuje mícháním 1 hodinu v 6 ml DMSO v otevřené baňce na vzduchu. Po zředění vodou se produkt odfiltruje, usuší a nechá překrystalovat z kyseliny octové, čímž se ve výtěžku 15 % získá 172 mg výsledného produktu s teplotou tání 131 až 133°C za rozkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 13,28 (s, 1H), 8,86 (široký s, 1H), 8,80 - 8,78 (m. 1H), 8,16 (široký s, 2H), 7,74 (široký s, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 5H), 4,21 (s, 2H).

Hmotové spektrum m/e (relativní %) 252 (30), 161 (100).

FAB hmotové spektrum, přesná molekulová hmotnost pro

$C_{16}H_{14}N_3O_3$ ($M+1$):

vypočteno: 296,1035 nalezeno: 296,1021.

Příklad 44

5-isopropoxy-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-karboxamid

Výsledný produkt byl připraven způsobem podle příkladu 2C při použití 70 mg, 0,23 mmol 5-isopropoxy-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 9C, 25 ml, 0,29 mmol N-chlorsulfonylisokyanátu a 1,5 ml acetonitrilu. Po reakční době 4 hodiny byl surový N-chlorsulfonylkarboxamid hydrolyzován 3 dny mícháním v chloroformu. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu byl produkt čištěn rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 2 : 1 jako elučního činidla, následným rozetřením s etherem bylo ve výtěžku 37 % získáno 30 mg produktu s teplotou tání 194 až 196 °C.

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 13,04 (s, 1H), 9,08 (široký s, 1H), 8,99 - 8,98 (m, 1H), 8,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,62 - 7,60 (m, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 6,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,29 (široký s, 1H), 4,74 (heptet, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H).

IR-spektrum (KBr disk) 1720, 1607, 1565 cm^{-1} .

FAB hmotové spektrum, přesná molekulová hmotnost pro

$C_{16}H_{16}H_3O_4S$ ($M+1$)

vypočteno: 346,0862 nalezeno: 346,0844.

Příklad 45

3-(4-chlor-2-thenoyl)-5-azaoxindol-1-N-terc.butylkarboxamid

Nejprve se způsobem podle příkladu 20 připraví 3-(4-chlor-2-thenoyl)-5-azaoxindolu při použití 1,0 g, 7,45 mmol 5-azaoxindolu z příkladu 4B, 1,21 g, 52,6 mmol sodíku, 2,72 g, 15,0 mmol 4-chlorthiofen-2-karbonylchloridu a 40 ml ethanolu. Po reakční době 3 dny a po roztření surového produktu s methanolem bylo ve výtěžku 21 % získáno 427 mg výsledného produktu s teplotou tání 250 °C.

Výsledný produkt byl připraven způsobem podle příkladu 1C při použití 427 mg, 1,53 mmol 3-(4-chlor-2-thenoyl)-5-azaoxindolu, 0,26 ml, 2,3 mmol terc, butylisokyanátu, 0,43 ml, 3,1 mmol triethylaminu a 10 ml DMSO. Reakce probíhala přes noc. Surový produkt byl čištěn nejprve rychlou chromatografií při použití ethylacetátu jako elučního činidla a pak překrystalováním z acetonitrilu. Ve výtěžku 30 % bylo získáno 172 mg produktu s teplotou tání 250 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,72 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 1,43 (s, 9H).

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 54,04, H 4,27, N 11,12 %

nalezeno C 53,76, H 3,93, N 10,98 %.

Příklad 46

3-(2-thenoyl)-5-azaoxindol-1-karboxamid

Výsledný produkt se připraví způsobem podle příkladu 2C při použití 500 mg, 2,0 mmol 3-(2-thenoyl)-5-azaoxindolu z příkladu 4C, 0,26 g, 3,0 mmol N-chlor-sulfonylisokyanátu a 15 ml acetonitrilu. Po reakční době 2,25 hodin se surový N-chlorsulfonylkarboxamid hydrolyzuje 1,5 hodiny mícháním v DMSO (1,5 ml) v otevřené

baňce na vzduchu. Přidá se ether k získání dvoufázové směsi a pak methanol, čímž vznikne homogenní roztok. Po krátkém stání vznikne zelená sraženina, která se odfiltruje. Filtrát se nechá stát přes noc, v průběhu této doby dojde ke krystalizaci produktu, který se oddělí filtrací, čímž se ve výtěžku 7 % získá 39 mg produktu s teplotou tání 250 °C.

¹H-NMR : 14,21 (široký s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,12 (široký s, 1H), 8,68 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,85 (široký s, 1H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 4, 4,5 Hz, 1H).

IR-spektrum (KBr disk)- 1741, 1476, 1433 cm⁻¹.

FAB hmotové spektrum přesná molekulová hmotnost pro
 $C_{13}H_{10}N_3O_3S$ (M+1)

vypočteno 288,0443 vypočteno: 288,0439.

Příklad 47

Acetylprekursor 6-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-karboxamidu

K suspenzi 500 mg, 1,55 mmol 6-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-karboxamidu v 60 ml THF se postupně přidá 0,4 ml, 2,87 mmol triethylaminu a 0,2 ml, 2,081 mmol acetylchloridu. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se přidá ještě 0,4 ml, 2,87 mmol triethylaminu a 0,2 ml, 2,81 mmol acetylchloridu. Směs se míchá ještě 3 dny při teplotě místnosti a pak se výsledný produkt odfiltruje. Produkt se postupně promyje chloroformem, vodou a methanolem, čímž se ve výtěžku 69 % získá 390 mg žluté pevné látky. Druhý podíl produktu se získá z filtrátu filtrací a promytím chloroformem. Získá se ještě 109 mg produktu ve výtěžku 19 %. Oba vzorky se spojí a nechají překrystalovat z chloroformu, čímž se ve výtěžku 51 % získá 289 mg žluté pevné látky s teplotou tání vyšší než 250 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,51 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,05 (široký s, 2H), 7,37 (dd, $J = 4, 5$ Hz, 1H). Vrchol pro methylový zbytek acetylové skupiny byl překryt absorpcí DMSO při 2,50.

Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$

vypočteno C 49,53, H 2,77, N 11,55 %

nalezeno C 49,23, H 2,53, N 11,52.

Příklad 48

5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-ethylkarboxamid

Výslednou látku je možno získat způsobem podle příkladu 1C při použití 1,25 g, 4,49 mmol 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 1B, 3,2 ml, 23 mmol triethylaminu, 1,77 ml, 22,4 mmol ethylisokyanátu a 30 ml DMSO. Po reakční době 6 hodin se produkt nejprve rozetře s hexanem a pak nechá překrystalovat z téhož rozpouštědla, čímž se ve výtěžku 70 % získá 1,09 g produktu s teplotou tání 153 až 154 °C.

Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$

vypočteno C 51,51, H 3,46, N 12,01 %

nalezeno C 51,56, H 3,21, N 11,90 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,04 (široký s, 1H), 9,01 (dd, $J = 1, 4$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1, 4,9$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 4, 4,9$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

IR-spektrum (KBr disk): 1720, 1605, 1575, 1540, 1415 cm^{-1} .

Hmotové spektrum m/e (relativní %) 351 (2), 394 (5), 280 (10), 278 (29), 196 (32), 194 (100), 111 (26).

Příklad 49

5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindol-1-N-isopropyl-
karboxamid

Výsledný produkt je možno získat způsobem podle příkladu 1C při použití 1,25 g, 4,49 mmol 5-chlor-3-(2-thenoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 1B, 3,2 ml, 23 mmol triethylaminu, 2,2 ml, 22,4 mmol isopropylisokyanátu a 30 ml DMSO. Po reakční době 6 hodin a po překrystalování surového produktu z hexanu se ve výtěžku 80 % získá 1,30 g produktu s teplotou tání 163 až 165 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{14}ClN_3O_3S$

vypočteno C 52,82, H 3,88, N 11,55 %

nalezeno C 52,93, H 3,65, N 11,31 %.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 9,02 (dd, $J = 1, 4$ Hz, 1H), 8,96 (široký d, 1H), 8,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1, 5$ Hz, 1H), 7,22 ($J = 4, 5$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

IR-spektrum (KBr disk): 1710, 1605, 1585, 1540, 1520, 1420 cm^{-1} .

Hmotové spektrum m/e (relativní %) 365 (3), 363 (14), 280 (17), 278 (45), 196 (32), 194 (100), 111(18).

Příklad 50

3-benzoyl-5-chlor-4-azaoxindol-1-karboxamid

Výslednou látku je možno získat způsobem podle příkladu 25 při použití 2,73 g, 10,0 mmol 3-benzoyl-5-chlor-4-azaoxindolu z příkladu 32, 1,3 ml, 15 mmol N-chlorsulfonylisokyanátu a 80 ml acetonitrilu. Po reakční době 20 hodin se surový N-chlorsulfonylkarboxamid hydrolyzuje 20 hodin mícháním v 15 ml DMSO. Pak

se surový produkt nechá překrystalovat z kyseliny octové a promyje se methanolem, čímž se ve výtěžku 11 % získá 0,36 g produktu s teplotou tání 220 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,41 (široký s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,72 (široký s, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).

IR-spektrum (KBr disk) 1750, 1660, 1620, 1600, 1590, 1575, 1390 cm^{-1} .

Příklad 51

5,6-dichlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindol-1-N-terc.butyl-karboxamid

Nejprve se způsobem podle příkladu 1B připraví 5,6-dichlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindol při použití 763 mg, 3,76 mmol 6,6-dichlor-4-azaoxindolu, 0,43 g, 18,8 mmol sodíku, 1,05 g, 7,5 mmol ethyl-2-furoátu a 25 ml ethanolu. Ve výtěžku 88 % se získá celkem 0,98 g, výsledného produktu.

Výsledná látka se připraví způsobem podle příkladu 1C při použití 721 mg, 2,43 mmol 5,6-dichlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindolu, 1,8 ml, 15,4 mmol triethylaminu, 1,4 ml, 12,3 mmol terc.butylisokyanátu a 20 ml DMSO. Po reakční době 22 hodin se surový produkt rozetře s methanolem a nechá se překrystalovat z hexanu, čímž se ve výtěžku 23 % získá 218 mg výsledného produktu s teplotou tání 205 až 206 °C.

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$

vypočteno C 51,53, H 3,82, N 10,60, %

nalezeno C 51,70, H 3,81, N 10,57 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9,37 (široký s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

IR-spektrum (KBr disk) 1730, 1620, 1605, 1590, 1555, 1535 cm^{-1} .

Hmotové spektrum m/e (relativní %) 397 (0,5), 395 (2), 298 (21), 296 (33), 230 (62), 228 (100), 95 (40).

Příklad 52

5-chlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindol-1-N-(1-hydroxy-2-methyl)-prop-2-yl-karboxamid

A. 2-amino-1-benzyloxy-2-methylpropan

Roztok 7,1 mmol 2-amino-2-methyl-1-propanolu ve 25 ml THF se po kapkách přidá k suspenzi 3 g, 75 mmol 60% suspenze hydroxidu sodíku v oleji v 75 ml THF. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se zchladí v ledové lázni a po kapkách se přidá roztok 5,7 ml, 50 mmol benzylbromidu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě 0 °C, pak se vlije do směsi vody a ledu a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří na olej, který se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu při použití směsi 5 % methanolu v chloroformu jako elučního činidla. Frakce s obsahem požadovaného produktu se spojí a odpaří, čímž se ve výtěžku 47 % získá 4,2 g olejovitého produktu.

B) (1-benzyloxy-2-methyl)prop-2-ylisokyanát

K roztoku 2,1 g, 10 mmol 2-amino-1-benzyloxy-2-methylpropanu a 4,5 ml, 32 mmol triethylaminu v 50 ml methylenchloridu se za chlazení ledem po třech podílech přidá 989 mg, 3,3 mmol trifosgenu. Pak se reakční směs míchá 1/4 hodiny při teplotě 0 °C a pak ještě 4 hodiny při teplotě místnosti. Pak se těkavé složky odpaří ve vakuu a odparek se rozetře s etherem, čímž se ve výtěžku

95 % získá 1,9 g požadovaného produktu ve formě olejovité látky.

C) 5-chlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindol-1-N-(1-benzyloxy-2-methyl)prop-2-ylkarboxamid

Výslednou látku je možno získat podle příkladu 1C při použití 1,90 g, 7,2 mmol 5-chlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindolu z příkladu 23, 2,8 ml, 21 mmol triethylaminu, 2,2 g, 10,7 mmol (1-benzyloxy-2-methyl)-prop-2-ylisokyanátu a 75 ml DMSO. Reakce probíhá přes noc, surový produkt se čistí rychlou chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije chloroform. Frakce s obsahem požadovaného produktu se spojí a odpaří, čímž se ve výtěžku 65 % získá 2,2 g produktu ve formě žlutého oleje.

D) 5-chlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindol-1-N-(1-hydroxy-2-methyl)prop-2-ylkarboxamid

K roztoku 1,0 g, 2,1 mmol 5-chlor-3-(2-furoyl)-4-azaoxindol-1-N-(1-benzyloxy-2-methyl)prop-2-ylkarboxamidu ve 25 ml methylenchloridu se za chlazení ledem po kapkách přidají 3 ml, 3 mmol 1M roztoku BBr_3 v methylenchloridu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě 0 °C a pak se přidá ještě 0,5 ml, 0,5 mmol 1M roztoku BBr_3 v methylenchloridu. Po další hodině při 0 °C se směs vlije do směsi vody a ledu a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří na žlutou pevnou látku, která se nejprve rozetře s methanolem a pak se nechá z methanolu překrystalovat. Tímto způsobem se ve výtěžku 70 % získá 552 mg produktu s teplotou tání 185 až 186 °C.

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_5$

vypočteno C 54,05, H 4,27, N 11,12 %

nalezeno C 53,82, H 4,05, N 10,92 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,3 (široký s, 1H), 8,49 (dd, $J = 1,3$, 3,6 Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 1,3$, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 1,6$, 3,6 Hz, 1H), 3,73 (široký s, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,41 (s, 6H).

IR-spektrum (KBr disk) 1730, 1720, 1665, 1630, 1595, 1540, 1460, 1445, 1420 cm^{-1} .

Hmotové spektrum m/e (relativní %) 380 (1), 379 (3), 378 (5), 377 (9), 265 (18), 264 (50), 263 (53), 262 (100), 197 (12), 196 (60), 195 (33), 194 (97), 95 (25).

Příklad 53

5-chlor-1-ethyl-3-(2-thenoyl)-7-azaoxindol

A) 1-ethyl-7-azaíndol

10 g, 0,0846 mol 7-azaíndolu (Aldrich) se rozpustí ve 200 ml analyticky čistého acetonu při teplotě místnosti a přidá se 10 g, 0,178 mol práškového hydroxidu draselného. Po 2 až 3 minutách se přidá v průběhu 5 až 10 minut 67 ml, 0,846 mol ethyljodidu a reakční směs se míchá 30 až 40 minut při teplotě místnosti. Při chromatografii na tenké vrstvě bylo možno při použití směsi 95 % methylenchloridu a 5 % ethylacetátu prokázat úplné spotřebování výchozí látky a tvorbu jediného méně polárního produktu. Reakční směs se odpaří ve vakuu a odparek se dělí mezi vodu a methylenchlorid. Užije se 350 ml směsi uvedených látek. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu na žlutohnědý olej, který se čistí na sloupci silikagelu při použití směsi 95 % methylenchloridu a 5 % ethylacetátu. Tímto způsobem se ve vytěžku 90 % získá 11,15 g čisté výsledné látky jako světle žlutý olej.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 60 MHz: 1,35 - 1,65 (t, 3H), 4,20 - 4,60 (q, 2H), 6,35 - 8,45 (m, 5H).

B) 3,3-dibrom-1-ethyl-7-azaoxindol

K roztoku 5,4 g, 34 mmol 1-ethyl-7-azaindolu ve 200 ml terc.butanolu se při 30 °C po částech přidá 27,2 g, 85 mmol pyridiniumbromidperbromidu. Pak se reakční směs míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se vlije do směsi vody a ledu. Směs se 1/2 hodiny míchá a pak se extrahuje ethylacetátem. Organická extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří na hnědý olej, který se chromatografuje na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije chloroform. Frakce, které obsahují pouze požadovaný produkt se spojí a odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 49 % získá 5,30 g žlutého oleje.

C) 5-chlor-3,3-dibrom-1-ethyl-7-azaoxindol

Roztok 5,3 g, 16,5 mmol 3,3-dibrom-1-ethyl-7-azaoxindolu v N,N-dimethylformamidu v baňce se třemi hrdly, opatřené chladičem se suchým ledem se zchladí v ledové lázni na 0 °C. Pak se nechá roztokem 4 minuty probublávat chlor do nasycení. Pak se reakční směs míchá 2 hodiny při 0 °C a pak se vlije do směsi vody a ledu. Pak se směs ještě 1/2 hodiny míchá, načež se vlije do ethylacetátu. Organický extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří na žlutý olej, který se chromatografuje na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije ethylacetát. Frakce s obsahem produktu se spojí a odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 80 % získá 4,69 g žluté pevné látky.

D) 5-chlor-1-ethyl-7-azaoxindol

K roztoku 4,60 g, 13,0 mmol 5-chlor-3,3-dibrom-1-ethyl-7-azaoxindolu v 75 ml ledové kyseliny octové se

po částech přidá 2,5 g, 39 mmol práškového zinku. Okamžitě dojde k exothermní reakci a směs se ještě 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se vlije do směsi vody a ledu a vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří na olej, který se chromatografuje na silikagelu, jako eluční činidlo se užije chloroform. Frakce s obsahem požadovaného produktu se spojí a odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 68 % získá 1,70 g belavé pevné látky s teplotou tání 78 až 82 °C.

E) 5-chlor-1-ethyl-3-(2-thenoyl)-7-azaoxindol

Ke roztoku 400 mg, 2,03 mmol 5-chlor-1-ethyl-7-azaoxindolu a 537 mg, 4,4 mmol 4-dimethylaminopyridinu v 10 ml DMF se při teplotě 0 °C přidá 0,24 ml, 2,24 mmol thiofen-2-karbonylchloridu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se vlije do směsi vody a ledu. Pak se směs extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije chloroform. Frakce, obsahující pouze výsledný produkt se spojí a odpaří, čímž se získá pevný produkt, který se nechá překrystalovat z hexanu, čímž se ve výtěžku 50 % získá 29 mg produktu, teplota tání je 111 až 112 °C.

Analyza pro $C_{14}H_{11}ClN_2O_2S$

vypočteno C 54,82, H 3,61, N 9,13 %

nalezeno C 54,45, H 3,34, N 8,80 %.

Hmotové spektrum m/e (relativní %) 308 (6), 306 (19), 224 (32), 222 (100), 209 (8), 207 (24), 196 (24), 194 (77), 111 (77).

Příklad 54

5-chlor-1-ethyl-3-(2-furoyl)-7-azaoxindol

Výslednou látku je možno získat způsobem podle příkladu 53E při použití 405 mg, 2,06 mmol 5-chlor-1-ethyl-7-azaoxindolu z příkladu 53D, 500 mg, 4,09 mmol 4-dimethylaminopyridinu, 0,22 ml, 2,23 mmol 2-furoylchloridu a 10 ml DMF. Pevný produkt se získá chromatografií s následným překrystalováním z hexanu. Ve výtěžku 18 % se získá 110 mg produktu s teplotou tání 162 až 163 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{11}ClN_2O_3$

vypočteno C 57,84, H 3,81, N 9,64 %

nalezeno C 57,59, H 3,54, N 9,49 %.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,43 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 4,04 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

IR-spektrum (KBr disk) 1645, 1620, 1535, 1470, 1440 cm^{-1} .

Hmotové spektrum m/e (relativní %) 292 (8), 290 (27), 224 (32), 222 (100), 209 (8), 207 (27), 196 (28), 194 (86), 95 (70).

Příklad 55

5-chlor-1-ethyl-7-azaoxindol-3-N-(4-fluorfenyl)-karboxamid

Výslednou látku je možno získat způsobem podle příkladu 53E při použití 400 mg, 2,03 mmol 5-chlor-1-ethyl-7-azaoxindolu z příkladu 53D, 537 mg, 4,4 mmol 4-dimethylaminopyridinu, 0,25 ml, 2,2 mmol 4-fluorfenylisokyanátu a 10 ml DMF. Jedinou odchylkou od uvedeného po-

stupu je skutečnost, že se reakční směs vlije do směsi vody a ledu a pak se okyselí na pH 3 přidáním 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Pevný produkt, získaný chromatografií se nechá překrystalovat ze směsi etheru a hexanu, čímž se ve výtěžku 15 % získá 95 mg produktu s teplotou tání 155 až 157 °C za rozkladu.

Analýza pro $C_{16}H_{13}ClFN_3O_2$

vypočteno C 57,58, H 3,93, N 12,59 %

nalezeno C 57,50, H 3,64, N 12,33 %.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 9,42 (široký s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 5, 7$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,90 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

IR-spektrum (KBr disk) 1725, 1665, 1605, 1580, 1550, 1510, 1470, 1435 cm^{-1} .

Hmotové spektrum m/e (relativní %) 335 (18), 333 (52), 198 (33), 196 (100), 170 (10), 168 (30), 111 (21).

Příklad 56

5-chlor-1-ethyl-7-azaoxindol-3-N-fenylkarboxamid

Výslednou látku je možno připravit způsobem podle příkladu 55 při použití 451 mg, 2,29 mmol 5-chlor-1-ethyl-7-azaoxindolu z příkladu 53D, 607 mg, 4,97 mmol 4-dimethylaminopyridinu, 0,27 ml, 2,48 mmol fenylisokyanátu a 11 ml DMF. Směs se vlije do vody a vzniklá směs se okyselí, čímž se získá pevná látka, která se odfiltruje a rozetře se s ethylacetátem, čímž se získá bílá pevná látka, která není požadovaným produktem. Matečný louh se odpaří na hnědou pevnou látku, která se rozetře s chladným ethylacetátem. Výsledná žlutá pevná látka se nechá překrystalovat z cyklohexanu, čímž se ve výtěžku 5 % získá 38 mg produktu jako bílá pevná látka s teplotou tání 157 až 158 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{14}ClN_3O_2$

vypočteno C 60,86, H 4,47, N 13,31 %

nalezeno C 60,83, H 4,27, N 13,13 %.

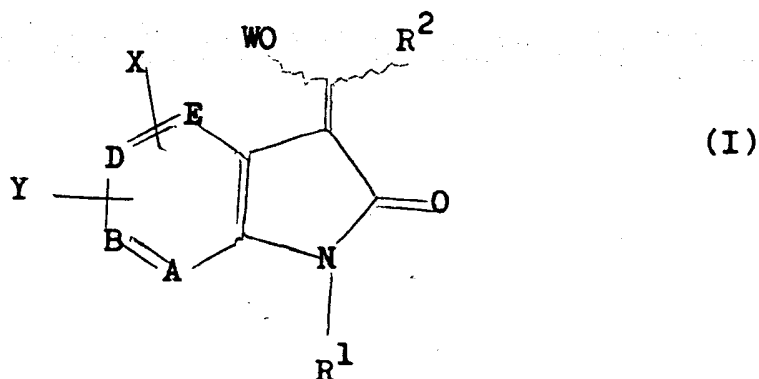
1H -NMR ($CDCl_3$): δ 9,43 (široký s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,35 - 7,10 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,91 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

IR-spektrum (KBr disk) 1730, 1660, 1605, 1580, 1550, 1470, 1445 cm^{-1} .

Hmotové spektrum m/e (relativní %) 317 (3), 315 (10), 198 (33), 196 (100), 183 (3), 181 (10), 170 (11), 168 (36), 93 (22), 77 (20).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Azaoxindolové deriváty obecného vzorce I



kde jeden ze symbolů

A, B, D a E znamená atom dusíku a ostatní znamenají -CH,

X a Y znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, skupinu OR^3 , hydroxyskupinu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, CF_3 , COR^3 , atom halogenu, například fluoru, chloru, bromu nebo jodu, $COOR^3$, $CONR^3R^3$, CN, NO_2 , SR^3 , SOR^3 , SO_2R^3 a $SO_2NR^3R^3$,

R^3 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, benzyl, allyl nebo atom vodíku, kde fenylový zbytek a fenylová část benzylového zbytku jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem nezávislých substituentů ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku a trifluormethyl,

R^2 znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, s výhodou cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, skupinu $(CH_2)_nR^5$, kde n znamená 0 nebo 1 nebo skupinu NHR^6 , kde

R^5 znamená cykloalkyl ve 3 až 8 atomech uhlíku, atom vodíku, fenyl, popřípadě substituovaný, heteroaryl, popřípadě substituovaný, v němž se heteroarylová skupina, popřípadě substi-

tuovaná volí ze skupiny thiofen a furan a fenylový a heteroarylový zbytek je substituován jedním nebo dvěma nezávislými substituenty ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyl a alkyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo trifluormethyl a

R^6 znamená fenyl, thiofenyl nebo furan, vždy popřípadě substituované jedním nebo větším počtem nezávislých substituentů ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo alkoxyl o 1 až 3 atomech uhlíku a trifluormethyl,

R^1 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo skupinu $CONHR^4$, kde

R^4 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, skupinu COR^3 , v níž R^3 má svrchu uvedený význam, fenyl, popřípadě substituovaný, heteroaryl, popřípadě substituovaný, kde heteroarylová skupina je odvozena od thiofenu a furanu a substituent na fenylové nebo heteroarylové skupině se volí z jednoho nebo dvou nezávislých substituentů ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku a trifluormethyl,

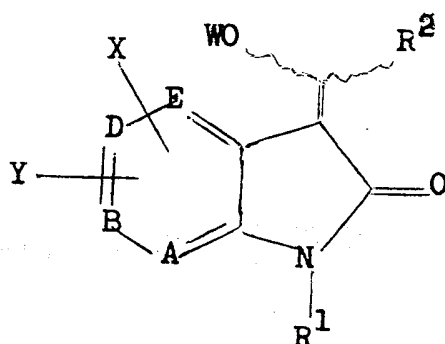
W znamená atom vodíku, alkanoyl o 2 až 10 atomech uhlíku, cykloalkylkarbonyl o 5 až 7 atomech uhlíku, fenylalkanoyl o 7 až 10 atomech uhlíku, chlorbenzoyl, thenoyl, omega-alkoxykarbonylalkanoyl o 2 až 4 atomech uhlíku v alkoxyskupině a 3 až 5 atomech uhlíku v alkanoylové části, alkoxykarbonyl o 2 až 10 atomech uhlíku, fenoxycarbonyl, 1-acyloxyalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v acyloxyskupině a 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, 1-alkoxy-

karbonyloxyalkyl o 2 až 5 atomech uhlíku v alkoxy-
skupině a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části,
alkylsulfonfyl nebo alkyl vždy o 1 až 3 atomech
uhlíku, methyلفenyloxysulfonfyl a dialkylsulfonáto-
vý zbytek o 1 až 3 atomech uhlíku v každé alkylové
části,

za předpokladu, že

- v případě, že E znamená atom dusíku, pak alespoň jeden
ze symbolů X a Y má význam, odlišný od atomu vodíku,
- v případě, že buď R^2 znamená NHR^6 nebo R^1 znamená alkyl
o 1 až 6 atomech uhlíku, pak W znamená atom vodíku.

2. Způsob výroby azaoxindolových derivátů obecného vzorce Ia



I(a)

kde jeden ze substituentů

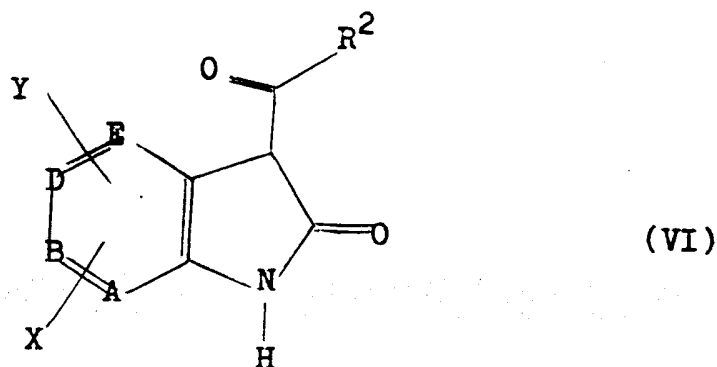
A, B, D a E znamená atom dusíku a ostatní znamenají
skupinu CH,

X a Y znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, skupinu
 OR^3 , hydroxyskupinu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
trifluormethyl, skupinu COR^3 , atom halogenu, skupi-
nu $COOR^3$, $CONR^3R^3$, kyanoskupinu, nitroskupinu, sku-
piny SR^3 , SOR^3 , SO_2R^3 nebo $SO_2NR^3R^3$,

R^1 znamená skupinu $CONH_2$,

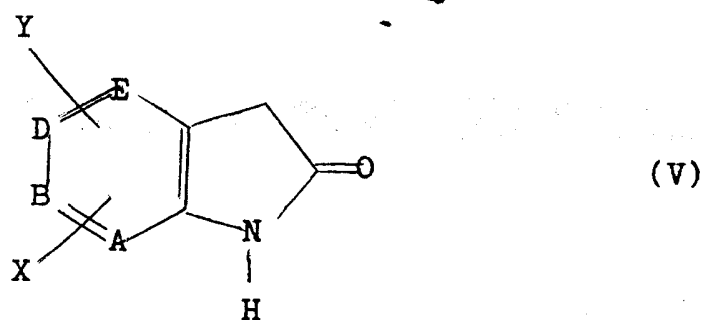
R^2 znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, skupinu
 $(CH_2)_nR^5$, v níž n znamená 0 nebo 1 nebo NHR^6 ,

- R^3 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, benzyl, allyl nebo atom vodíku, přičemž fenylový zbytek a fenylová část benzylového zbytku jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem substituentů, nezávisle volených ze skupiny atomů fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo trifluormethyl,
- R^5 znamená cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, atom vodíku, fenyl, popřípadě substituovaný, heteroaryl, popřípadě substituovaný, přičemž heteroarylovým zbytkem je thiofen nebo furan a fenylové a heteroarylové zbytky jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle volenými ze skupiny atomů fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo trifluormethyl,
- R^6 znamená fenyl, thiofenový nebo furanový zbytek, přičemž všechny tyto zbytky jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem substituentů, nezávisle volených ze skupiny atomů fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina, alkyl nebo alkoxyl, s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku nebo trifluormethyl a
- W znamená atom vodíku,
- přičemž v případě, že E znamená atom dusíku, má alespoň jeden ze symbolů X a Y význam, odlišný od atomu vodíku,
- v y z n a č u j í c í s e t í m , že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce VI



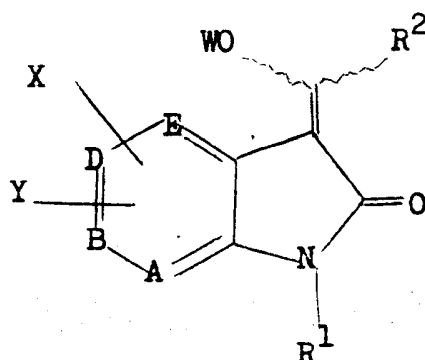
kde A, B, D, E, X, Y a R^2 mají svrchu uvedený význam, s chlorsulfonylisokyanátem a reakční produkt se hydrolyzuje.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce VI, získaná acylací sloučeniny obecného vzorce V



kde A, B, D, E, X, Y a R^2 mají význam, uvedený v nároku 2, působením derivátu příslušné kyseliny obecného vzorce $R^2\text{COOH}$, kde R^2 má význam, uvedený v nároku 2.

4. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce Ib



(Ib)

kde jeden ze symbolů A, B, D a E znamená atom dusíku a ostatní znamenají skupinu CH,

X a Y znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, OR^3 , hydroxyskupinu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, trifluormethyl, COR^3 , atom halogenu, $COOR^3$, $CONR^3R^3$, kyanoskupinu, nitroskupinu, SR^3 , SOR^3 , SO_2R^3 nebo $SO_2NR^3R^3$,

R^1 znamená skupinu $CONHR^4$,

R^2 znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, skupinu $(CH_2)_nR^5$, v níž n znamená 0 nebo 1 nebo NHR^6 ,

R^3 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, benzyl, allyl nebo atom vodíku, přičemž fenylový zbytek a fenylová část benzylového zbytku jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem substituentů, nezávisle volených ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, hydroxyskupina, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo trifluormethyl,

R^4 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxy-alkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, skupinu COR^3 , v níž R^3 má svrchu uvedený význam, fenyl, substituovaný fenyl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, přičemž heteroarylovým zbytkem je zbytek thiofenu nebo furanu a každá ze substituovaných fenylových nebo heteroarylových skupin je substituována jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle volenými ze skupiny

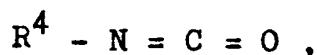
atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, hydroxyskupina, alkyl nebo alkoxy l vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo trifluormethyl,

R^5 znamená cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, atom vodíku, fenyl, substituovaný fenyl, heteroaryl a substituovaný heteroaryl, přičemž heteroarylovým zbytkem je zbytek thiofenu nebo furanu a každá ze substituovaných fenylových nebo heteroarylových skupin je substituována jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle volenými ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, hydroxyskupina, alkyl nebo alkoxy l o 1 až 3 atomech uhlíku a trifluormethyl,

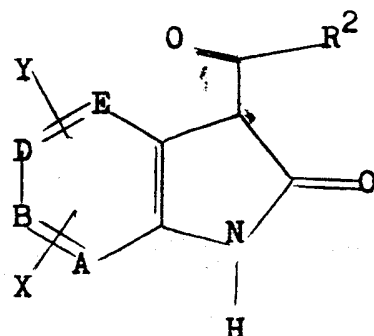
R^6 znamená fenyl, zbytek thiofenu nebo furanu, přičemž každý z těchto zbytků je popřípadě substituován jedním nebo větším počtem substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxy l o 1 až 3 atomech uhlíku nebo trifluormethyl a

W znamená atom vodíku,

za předpokladu, že v případě, že E znamená atom dusíku, má alespoň jeden ze symbolů X a Y význam, odlišný od atomu vodíku, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se uvede do reakce usikyanát obecného vzorce



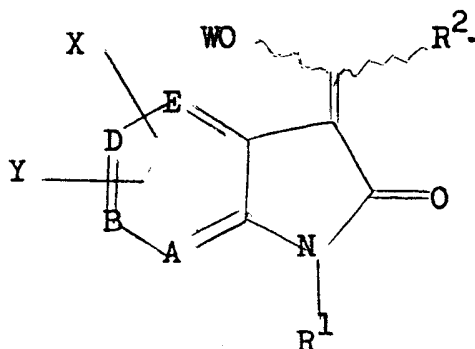
kde R^4 má svrchu uvedený význam,
se sloučeninou obecného vzorce VI



(VI)

kde A, B, D, E, X, Y a R^2 mají svrchu uvedený význam.

5. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce Ic



(Ic)

kde jeden ze symbolů

A, B, D a E znamená atom dusíku a ostatní znamenají skupinu CH,

X a Y znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, OR^3 , hydroxyskupinu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, trifluormethyl, COR^3 , atom halogenu, $COOR^3$, $CONR^3R^3$, kyanoskupinu, nitroskupinu, SR^3 , SOR^3 a SO_2R^3 a $SO_2NR^3R^3$,

R^1 znamená skupinu $CONHR^4$,

R^2 znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, $(CH_2)_nR^5$, kde n znamená 0 nebo 1, nebo NHR^6 ,

R^3 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, benzyl, allyl nebo atom vodíku, přičemž fenylový zbytek

a fenylová část benzylového zbytku jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem substituentů, nezávisle volených ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo trifluormethyl,

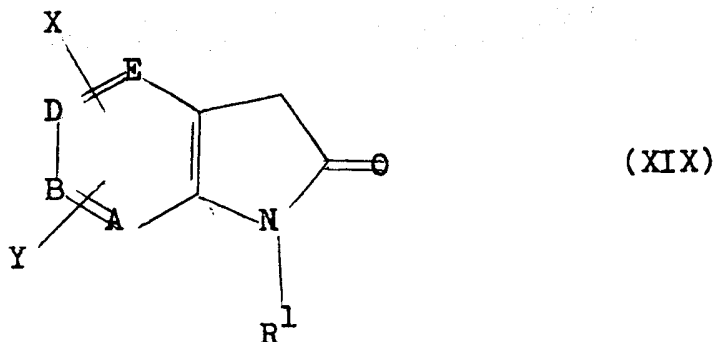
R⁴ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, skupinu COR³, kde R³ má svrchu uvedený význam, fenyl, substituovaný fenyl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, přičemž heteroarylový zbytek je zbytek thiofenu nebo furanu a každý substituovaný fenyl nebo heteroaryl je substituován jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle volenými ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, nebo trifluormethyl,

R⁵ znamená cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, atom vodíku, fenyl, substituovaný fenyl, heteroaryl a substituovaný heteroaryl, přičemž heteroarylovým zbytkem je zbytek thiofenu nebo furanu a každý ze substituovaných fenylových a heteroarylových zbytků je substituován jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle volenými ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku a trifluormethyl,

R⁶ znamená fenyl nebo zbytek thiofenu nebo furanu, přičemž všechny tyto zbytky jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem zbytků, nezávisle volených ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, hydroxyskupina, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo trifluormethyl a

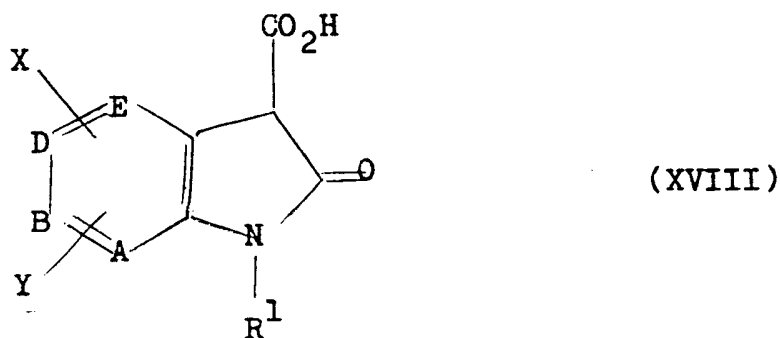
W znamená atom vodíku,

příčemž v případě, že E znamená atom dusíku, má alespoň jeden ze symbolů X a Y význam, odlišný od atomu vodíku, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se acyluje sloučenina obecného vzorce XIX



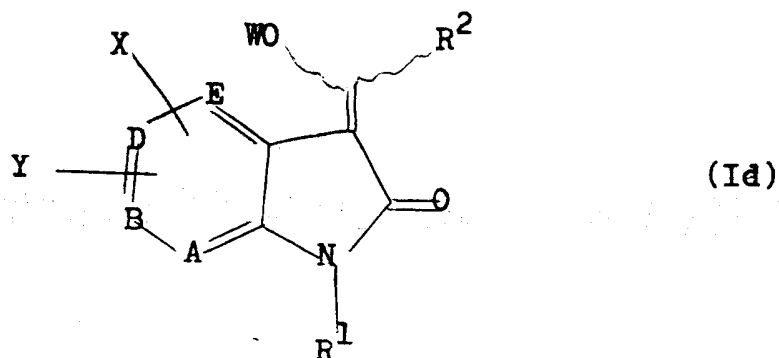
kde A, B, D, E, Y, X a R^1 mají svrchu uvedený význam, chloridem kyseliny nebo anhydridem obecného vzorce $R^2COOCOR^2$, kde R^2 má svrchu uvedený význam.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se užije sloučenina obecného vzorce XIX, získaná zahříváním odpovídající karboxylové kyseliny obecného vzorce XVIII



kde A, B, D, E, X a Y mají význam, uvedený v nároku 5.

7. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce Id



kde jeden ze symbolů

A, B, D a E znamená atom dusíku a ostatní znamenají skupinu CH,

X a Y se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, skupina OR^3 , hydroxyskupina, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, trifluormethyl, COR^3 , atom halogenu, $COOR^3$, $CONR^3R^3$, kyanoskupina, nitroskupina, SR^3 , SOR^3 , SO_2R^3 a $SO_2NR^3R^3$,

R^1 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

R^2 znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, skupinu $(CH_2)_nR^5$, kde n znamená 0 nebo 1 nebo NHR^6 ,

R^3 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, benzyl, allyl nebo atom vodíku, přičemž fenylový zbytek a fenylová část benzylového zbytku jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem substituentů, nezávisle volených ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, hydroxyskupina, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo trifluormethyl,

R^4 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyalkyl o 2 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, skupinu COR^3 , kde R^3 má svrchu uvedený význam, fenyl, substituovaný fenyl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, přičemž heteroarylovým zbytkem je zbytek thiofenu nebo

furanu a fenylová nebo heteroarylová skupina jsou substituovány jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle volenými ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo trifluormethyl,

R⁵

znamená cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, atom vodíku, fenyl, substituovaný fenyl, heteroaryl a substituovaný heteroaryl, přičemž heteroarylovým zbytkem je zbytek thiofenu nebo furanu a fenylová a heteroarylová skupina jsou substituovány jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle volenými ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo trifluormethyl,

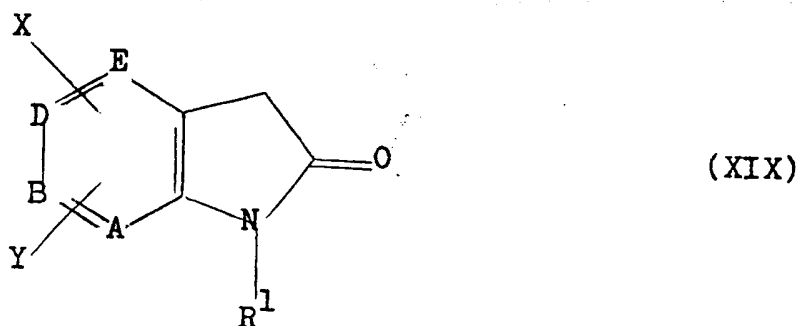
R⁶

znamená fenyl nebo zbytek thiofenu nebo furanu, přičemž všechny tyto zbytky jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem substituentů, nezávisle volených ze skupiny atom fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxyskupina, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo trifluormethyl a

W

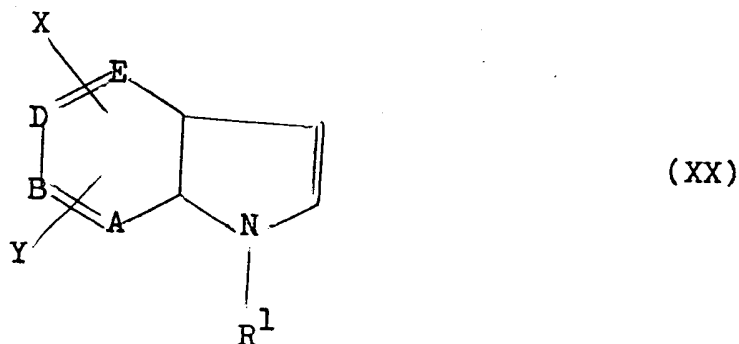
znamená atom vodíku, alkanoyl o 2 až 10 atomech uhlíku, cykloalkylkarbonyl o 5 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové části, fenylalkanoyl o 7 až 10 atomech uhlíku, chlorbenzoyl, thenoyl, omega-alkoxykarbonylalkenoyl o 2 až 4 atomech uhlíku v alkoxykarbonylové a 3 až 5 atomech uhlíku v alkanoylové části, alkoxykarbonyl o 2 až 10 atomech uhlíku, fenoxycarbonyl, 1-[acyloxy]alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v acyloxyskupině a 2 až 4 atomech uhlíku v alkylovém zbytku, 1-[alkoxykarbonyloxy]-alkyl o 2 až 5 atomech uhlíku v alkoxyskupině a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylovém zbytku, alkylsulfonyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, methylfenylsulfonyl nebo dialkyl-

fosfonát o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,
za předpokladu, že v případě, že E znamená atom dusíku,
má alespoň jeden ze symbolů X a Y význam, odlišný od ato-
mu vodíku, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se
acyluje sloučenina obecného vzorce XIX

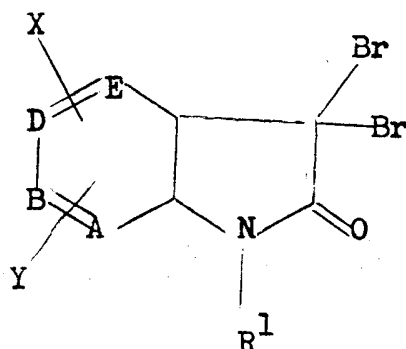


kde A, B, D, E, X, Y a R^1 má svrchu uvedený význam,
působením chloridu kyseliny nebo anhydridu obecného vzorce
 $R^2COOCOR^2$, kde R^2 má svrchu uvedený význam.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se užije sloučenina obecného vzorce XIX,
získaná reakcí sloučeniny obecného vzorce XX

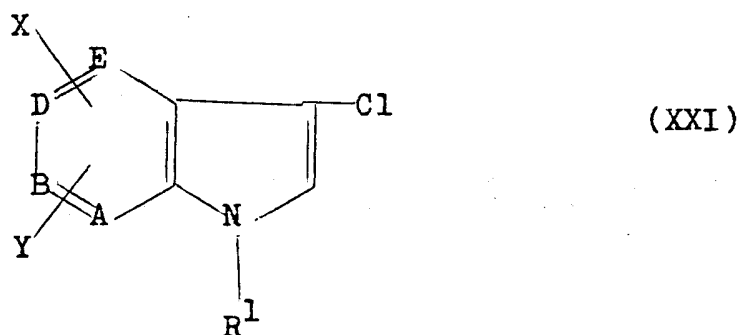


kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 7,
s bromem za vzniku dibromované sloučeniny obecného vzor-
ce



kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam,
načež se tento dibromovaný derivát redukuje.

9. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se užije sloučenina obecného vzorce XIX,
získaná reakcí sloučeniny obecného vzorce XXI



kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 7,
se silnou kyselinou.

10. Způsob výroby z farmaceutického hlediska přijatelné soli sloučenin obecného vzorce Ia podle nároku 2 nebo Ib podle nároku 4 nebo Ic podle nároku 5 nebo Id podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina uvede do reakce s kyselinou nebo bazí, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

11. Způsob podle nároku 2 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se získaný produkt dále uvádí do

reakce s triethylaminem a chloridem kyseliny, chlormra-
venčanem, oxoniovou solí nebo alkylačním činidlem, kte-
ré se volí tak, že se získá sloučenina, která je totožná
s produktem z uvedených nároků s tím rozdílem, že W má
význam, uvedený v nároku 7 s výjimkou atomu vodíku.

Zastupuje: