



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

252480

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 209/34

- (22) Přihlášeno 05 02 85
(21) PV 785-85
(32) (31) (33) Právo přednosti od 07 02 84
(577903) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 15 01 87
(45) Vydáno 15 07 88

- (72) Autor vynálezu KADIN SAUL BERNARD, NEW LONDON, CONNECTICUT (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK. N. Y. (Sp. st. a.)

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

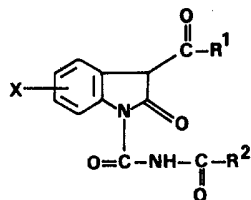
1

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

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

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

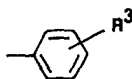
Vynález se týká nových derivátů 2-oxindolu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

- X znamená atom vodíku, fluoru nebo chloru, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu,
- R¹ představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenoxylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, alkylfurylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo thienylmethylovou skupinu a
- R² znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenoxymethylovou skupinu nebo zbytek vzorce



kde

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

a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí s bazemi.

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

První výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří látky obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom vodíku a R¹ představuje 2-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu nebo (2-thienyl)methylovou skupinu. Z této první výhodné skupiny jsou zvláště výhodné ty sloučeniny, v nichž R² představuje fenylovou skupinu.

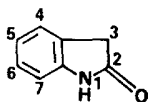
Druhou výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří látky obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom chloru v poloze 5 a R¹ znamená 2-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu nebo (2-thienyl)methylovou skupinu. Z této druhé výhodné skupiny jsou zvláště výhodné ty sloučeniny, v nichž R² představuje cyklohexylovou skupinu.

Zvláště výhodnými individuálními sloučeninami podle vynálezu jsou

N-benzoyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-karboxamid (obecný vzorec I, v němž X znamená atom vodíku, R¹ představuje 2-furylovou skupinu a R² znamená fenylovou skupinu) a

N-cyklohexylkarbonyl-5-chlor-3-(2-thienoyl)-2-oxindol-1-karboxamid (obecný vzorec I, v němž X znamená 5-chlor, R¹ představuje 2-thienylovou skupinu a R² znamená cyklohexylovou skupinu).

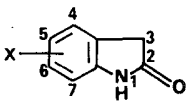
Analgeticky a protizánětlivě účinnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X, R¹ a R² mají shora uvedený význam. Sloučeniny podle vynálezu jsou deriváty 2-oxindolu, což je bicyklický amid vzorce



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

Je zřejmé, že analgeticky a protizánětlivě účinné sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, kde X, R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, jsou schopné enolizace, a že tedy mohou existovat v jedné nebo několika tautomerních (enolových) formách. Všechny tyto tautomerní (enolové) formy sloučenin obecného vzorce I spadají do rozsahu vynálezu.

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

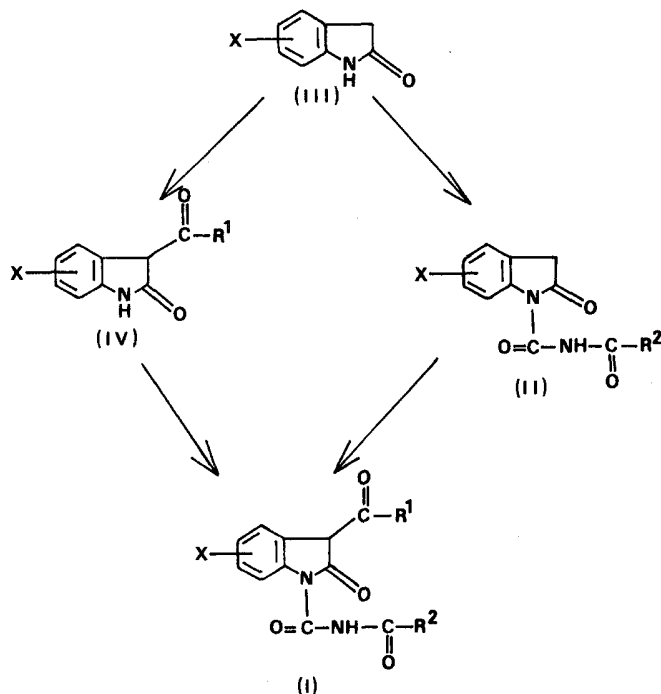


ve kterém

X a Y mají shora uvedený význam.

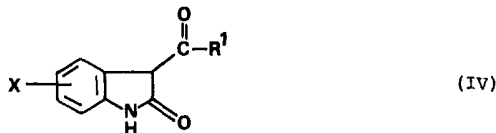
Tato příprava se uskutečňuje zavedením substituentu $-C(=O)-NH-C(=O)-R^2$ do polohy 1 a substituentu $-C(=O)-R^1$ do polohy 3. Zmíněné substituenty lze zavádět v libovolném pořadí, takže způsob výroby sloučenin obecného vzorce I lze provádět dvěma variantami, jak vyplývá z následujícího reakčního schématu.

Reakční schéma



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

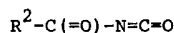
Vlastním předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí s bázemi, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

R^1 a X mají shora uvedený význam,

nechá reagovat s acylisokyanátem obecného vzorce



ve kterém

R^2 má shora uvedený význam,

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

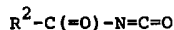
Druhá varianta vyplývající z výše uvedeného reakčního schématu je předmětem našeho souvisejícího československého patentového spisu č. 244 332.

Reakce podle vynálezu se nejobvykleji provádí tak, že se prakticky ekvimolární množství reakčních složek uvedou do styku v inertním rozpouštědle při teplotě v rozmezí od 50 do 150 °C, s výhodou od 100 do 130 °C. Vhodným inertním rozpouštědlem je v tomto případě rozpouštědlo, které rozpouští alespoň jednu reakční složku, a které žádným nepříznivým způsobem nereaguje ani s reakčními složkami ani s výsledným produktem.

Mezi typická použitelná rozpouštědla náleží 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, a polární aprotická rozpouštědla, jako N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon a dimethylsulfoxid.

Reakční doba se mění v závislosti na reakční teplotě, běžně se však používají reakční teploty od 100 do 130 °C a reakční doby činí několik hodin, například 5 až 10 hodin.

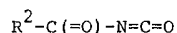
Pokud se při reakci sloučeniny obecného vzorce IV s acylisokyanátem obecného vzorce



používá relativně nepolární reakční rozpouštědlo, není reakční produkt po ukončení reakce, když se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, obvykle ve směsi rozpuštěn. Za těchto okolností se produkt obecně izoluje filtrací. Pokud se však k shora uvedeným reakcím používají relativně polární rozpouštědla a produkt je ve směsi po ukončení reakce rozpuštěn, lze izolaci tohoto produktu uskutečnit odpařením rozpouštědla nebo, v případě rozpouštědel mísitelných

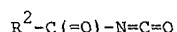
s vodou, zředěním reakčního prostředí vodou. Tímto způsobem se produkt vysráží a lze jej opět izolovat filtrací. Reakční produkt lze vyčistit standardními metodami, například překrystalováním.

Reakci mezi sloučeninou obecného vzorce IV a acylisokyanátem obecného vzorce



lze urychlit přidáním báze, jako terciárního aminu, například trimethylaminu, triethylaminu, tributylaminu, N-methylpiperidinu, N-methylmorfolinu nebo N,N-dimethylanilinu. Obvykle se přidávají zhruba 1 až 4 ekvivalenty báze, což umožní práci při teplotě od 20 do 50 °C. Po ukončení reakce je třeba reakční směs neutralizovat (nebo okyselit) a pak shora popsaným způsobem izolovat produkt.

Acylisokyanáty obecného vzorce



kteřé jsou známé, lze připravit již publikovanými postupy. Ty acylisokyanáty, které jsou analogické známým sloučeninám, je možno připravit analogickými postupy. Obecně se postupuje tak, že se odpovídající amid obecného vzorce $R^2-C(=O)-NH_2$ nechá reagovat s chloridem kyseliny šťavelové, nebo že se chlorid kyseliny obecného vzorce $R^2-C(=O)-Cl$ nechá reagovat s kyanatnem stříbrným [viz Speziale a spol., *Journal of Organic Chemistry*, **28**, 1805 (1963) a **30**, 4306 (1965); Ramirez a spol., *Journal of Organic Chemistry*, **34**, 376 (1969) a Naito a spol., *Journal of Antibiotics (Japan)*, **18**, 145 (1965)].

2-oxindolové sloučeniny obecného vzorce III se připravují známými metodami nebo metodami analogickými metodám známým [viz "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", 2. vydání, ed. S. Coffey, sv. IV část A, Elsevier Scientific Publishing Company, 1973, str. 448-450; Gassman a spol., *Journal of Organic Chemistry*, **42**, 1340 (1977); Wright a spol., *Journal of the American Chemical Society*, **78**, 221 (1956); Beckett a spol., *Tetrahedron*, **24**, 6093 (1968); americké patentové spisy č. 3 882 236, 4 006 161 a 4 160 032; Walker, *Journal of the American Chemical Society*, **77**, 3844 (1955); Protiva a spol., *Collection of Czechoslovakian Chemical Communications*, **44**, 2108 (1979); McEvoy a spol., *Journal of Organic Chemistry*, **38**, 3350 (1973); *Journal of Organic Chemistry*, **28**, 3580 (1963); Wieland a spol., *Chemische Berichte*, **96**, 253 (1963) a tam citované práce].

Sloučeniny obecného vzorce I jsou kyselé a tvoří soli s bázemi. Všechny tyto soli s bázemi, které je možno připravovat běžnými metodami, spadají do rozsahu vynálezu. Tak například je možno tyto soli připravit jednoduše tím způsobem, že se kyselá a bázeická složka, obvykle ve stechiometrickém poměru, uvedou do styku buď v nevodném, vodném nebo částečně vodném prostředí, tak jak je to v tom kterém případě vhodné.

Výsledné soli se izolují buď filtrací, vysrážením nerozpouštědlem s následující filtrací, nebo odpařením rozpouštědla, nebo v případě vodných roztoků lyofilizací. Typickými solemi sloučenin obecného vzorce I, které je možno vyrábět, jsou soli s primárními, sekundárními nebo terciárními aminy, soli s alkalickými kovy a soli s kovy alkalických zemin. Zvláště cenné jsou soli s ethanolaminem, diethanolaminem a triethanolaminem.

K výrobě solí je možno používat jak organická tak anorganická zásaditá činidla, k nimž patří organické aminy, hydroxidy alkalických kovů, uhličitany alkalických kovů, hydrogenuhlíčitany alkalických kovů, hydridy alkalických kovů, alkoxidy alkalických kovů, hydroxidy kovů alkalických zemin, uhličitany kovů alkalických zemin, hydridy kovů alkalických zemin a alkoxidy kovů alkalických zemin.

Jako reprezentativní příklady těchto bází lze uvést primární aminy, jako n-propylamin,

n-butylamin, anilin, cyklohexylamin, benzylamin, p-toluidin, ethanolamin a glukamin, sekundární aminy, jako diethylamin, diethanolamin, n-methylglukamin, N-methylanilin, morfolin, pyrrolidin a piperidin, terciární aminy, jako triethylamin, triethanolamin, N,N-dimethylanilin, N-ethylpiperidin a N-methylmorfolin, hydroxidy, jako hydroxid sodný, alkoxidy, jako ethoxid sodný a methoxid draselný, hydridy, jako hydrid vápníku a natriumhydrid, a uhličitany, jako uhličitán draselný a uhličitán sodný.

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

Sloučeniny obecného vzorce I se rozpustí nebo suspendují v nosném prostředí tvořeném 5 % ethanolu, 5 % povrchově aktivního činidla emulphot 620 (směs esterů oxethylovaných mastných kyselin) a 90 % solného roztoku.

Toto nosné prostředí slouží rovněž jako kontrola. Používají se logaritmicky odstupňované dávky (tj. ... 0,32, 1,0, 3,2, 10, 32 ... mg/kg), které se počítají z hmotností solí (tam, kde jich lze použít) a ne z hmotností kyselin.

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

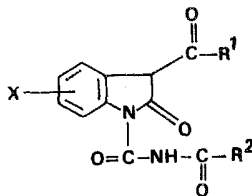
Myším se orálně podá testovaná látka a po hodině pak intraperitoneálně 2 mg/kg 2-fenyl-1,4-benzochinonu. Ihned poté se myši jednotlivě umístí do zahříváných komůrek z průhledné plastické hmoty a za 5 minut po aplikaci 2-fenyl-1,4-benzochinonu se začne zaznamenávat počet abdominálních konstrikcí.

Tento záznam se provádí 5 minut. Na základě potlačení počtu abdominálních konstrikcí v porovnání s kontrolními zvířaty, s nimiž se pokus provádí tentýž den, se pak vypočítá stupeň analgesie (% MPE) a to za použití následujícího vzorce:

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

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

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



X	R ¹	R ²	Dávka (mg/kg)	% MPE
H	methyl	fenyl	32	92,5
H	4-fluorfenyl	fenyl	32	24,0
H	benzyl	fenyl	32	9,9
H	2-furyl	fenyl	10	35,5
H	(2-thienyl)methyl	fenyl	32	73,5
H	2-thienyl	fenyl	32	55,6
H	cyklopropyl	fenyl	32	3,0
H	isopropyl	fenyl	32	33,6
H	cyklohexyl	fenyl	32	28,2
H	2-thienyl	4-fluorfenyl	10	57,9
H	2-furyl	4-fluorfenyl	32	97,6
H	methyl	4-fluorfenyl	32	65,8
5-Cl	methyl	fenyl	32	31,9
5-Cl	isopropyl	fenyl	32	22,3
5-Cl	cyklohexyl	fenyl	32	34,0
H	benzyl	4-fluorfenyl	32	20,6
H	fenoxymethyl	fenyl	32	9,9
H	fenoxymethyl	4-fluorfenyl	32	23,9
H	cyklopropyl	4-fluorfenyl	32	5,7
H	cyklohexyl	4-fluorfenyl	32	16,3
H	2-furyl	isopropyl	32	96,3
5-Cl	(2-thienyl)methyl	fenyl	32	77,0
H	(2-thienyl)methyl	4-fluorfenyl	32	75,3
5-Cl	2-furyl	fenyl	32	66,9
H	3-furyl	fenyl	32	45,4
5-Cl	2-thienyl	fenyl	32	92,2
5-Cl	2-furyl	4-fluorfenyl	32	66,7
5-Cl	cyklopropyl	fenyl	32	6,5
5-CH ₃	2-furyl	4-fluorfenyl	32	30,5
H	1-fenylethyl	fenyl	32	45,4
H	2-thienyl	isopropyl	32	98,9
H	(2-thienyl)methyl	isopropyl	32	81,1
5-Cl	benzyl	fenyl	32	38,2
5-Cl	benzyl	4-fluorfenyl	32	35,5
5-Cl	2-thienyl	4-fluorfenyl	32	96,7
5-Cl	fenoxymethyl	4-fluorfenyl	32	45,3
5-CH ₃	2-furyl	fenyl	32	32,2
5-CH ₃	2-thienyl	isopropyl	32	46,7
5-CH ₃	2-furyl	isopropyl	32	67,5
5-CH ₃	fenoxymethyl	isopropyl	32	33,3
5-Cl	2-thienyl	isopropyl	32	100
5-Cl	2-furyl	isopropyl	32	94,4
5-Cl	fenoxymethyl	isopropyl	32	62,4
5-Cl	benzyl	isopropyl	32	100
H	2-furyl	4-chlorfenyl	100	30,3
H	2-thienyl	4-chlorfenyl	100	65,4
H	4-fluorbenzyl	fenyl	32	2,6
H	(3-thienyl)methyl	fenyl	32	45,0
H	methyl	cyklohexyl	32	19,8
H	propyl	4-chlorfenyl	32	18,3
H	2-thienyl	cyklohexyl	32	78,2
H	2-furyl	cyklohexyl	32	57,9
H	2-thienyl	2-tolyl	10	2,0
H	2-furyl	2-tolyl	32	94,7

pokračování tabulky

X	R ¹	R ²	Dávka (mg/kg)	% MPE
H	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	32	89,1
5-Cl	isopropyl	4-fluorfenyl	32	4,8
5-Cl	(2-thienyl)methyl	4-fluorfenyl	32	98,5
5-Cl	(2-thienyl)methyl	isopropyl	10	76,1
5-Cl	cyklohexyl	isopropyl	10	33,7
5-Cl	2-furyl	cyklohexyl	10	81,6
5-Cl	2-thienyl	cyklohexyl	10	98,8
5-Cl	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	32	98,9
H	2-furyl	terc.butyl	32	95,7
H	2-thienyl	terc.butyl	32	55,5
H	benzyl	terc.butyl	32	46,7
H	(2-thienyl)methyl	terc.butyl	32	100
5-Cl	5-methyl-2-furyl	cyklohexyl	32	82,3
5-Cl	5-methyl-2-furyl	isopropyl	32	91,9
5-Cl	2-furyl	terc.butyl	32	73,9
5-Cl	methyl	isopropyl	32	37,0
5-Cl	propyl	cyklohexyl	32	99,3
5-Cl	isopropyl	cyklohexyl	32	12,1
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	isopropyl	32	59,7
5-Cl	2-thienyl	terc.butyl	32	43,6
H	5-ethyl-2-furyl	cyklohexyl	32	18,3
5-Cl	(2-thienyl)methyl	terc.butyl	10	85,5
5-Cl	methyl	terc.butyl	32	45,2
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	cyklohexyl	32	100
6-Cl	2-thienyl	fenyl	32	51,1
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	fenyl	32	16,9
6-Cl	2-furyl	cyklohexyl	32	94,7
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	terc.butyl	32	19,6
H	2-thienyl	fenoxymethyl	10	67,3
5-F	2-furyl	fenyl	32	92,2
5-F	(2-thienyl)methyl	fenyl	32	100
5-F	2-furyl	cyklohexyl	32	100
5-F	2-thienyl	cyklohexyl	32	100
5-F	2-furyl	terc.butyl	32	80,9
5-F	2-thienyl	terc.butyl	32	85,9
5-F	(2-thienyl)methyl	terc.butyl	32	92,2
5-F	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	32	100
5-Cl	2-thienyl	fenoxymethyl	32	94,3
6-Cl	2-thienyl	terc.butyl	32	71,6
6-Cl	2-thienyl	cyklohexyl	32	100
6-Cl	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	32	95,0
6-Cl	2-furyl	isopropyl	10	97,4
6-Cl	2-thienyl	isopropyl	10	90,4
H	2-furyl	fenoxymethyl	32	28,7
6-Cl	2-furyl	fenyl	10	91,7
5-F	2-thienyl	fenyl	32	95,0
6-F	2-furyl	fenyl	10	90,1
6-Cl	(2-thienyl)methyl	fenyl	10	20,9
H	(2-thienyl)methyl	fenoxymethyl	10	47,3
6-Cl	2-furyl	fenoxymethyl	10	98,9
5-F	2-furyl	fenyl	10	91,9

pokračování tabulky

X	R ¹	R ²	Dávka (mg/kg)	% MPE
6-Cl	methyl	fenyl	32	84,7
6-F	2-thienyl	fenyl	10	18,9

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

Neanestetizovaní dospělí samci bílých kryš o hmotnosti 150 g a 190 g se očíslojí, zváží se a na jejich zadní končetině v oblasti zevního kotníku se udělá inkoustem značka. Označená končetina zvířete se pak ponoří do rtuti tak, aby hladina rtuti dosahovala přesně k značce. Rtuť se nachází ve skleněném válci spojeném s tlakovým převaděčem (Statham).

Výstup z převaděče se vede přes kontrolní jednotku do mikrovoltmetru. Zaznamenává se objem rtuti vyznačený ponořenou končetinou. Testované látky se podávají žaludeční sondou. Za 1 hodinu po aplikaci testované látky se injekcí 0,05 ml 1% roztoku karageninu do plantární tkáně označené končetiny vyvolá edém.

Zvýšení objemu končetiny za 3 hodiny po injekci karageninu představuje individuální zánětlivou odpověď.

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

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

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

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

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

Vhodnými ředidly pro přípravu kapslí k orálnímu podání jsou laktosa a vysušený kukuřičný škrob. K přípravě vodných suspenzí k orální aplikaci se účinná látka kombinuje s emulgátory a suspenzačními činidly. Je-li to žádoucí, lze přidávat určitá sladidla nebo/a aromatické přísady.

Pro intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a intravenosní aplikace se obvykle připravují sterilní roztoky účinných látek, přičemž hodnota pH těchto roztoků má být vhodně upravena a tlumena pufrem. Při výrobě preparátů k intravenosní aplikaci je třeba kontrolovat celkovou koncentraci rozpustných složek, aby byl výsledný preparát stále isotonický.

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

Pro akutní aplikaci k tišení bolesti se dávka vyvolávající účinnou analgetickou odpověď bude ve většině případů pohybovat podle potřeby od 0,1 do 1,0 g (například k aplikaci každé 4 nebo 6 hodin). V případě chronických aplikací k zmírnění (léčbě) zánětu a bolesti se bude ve většině případů pohybovat denní dávka od 0,5 do 3,0 g, s výhodou od 0,5 do 1,5 g, kteroužto celkovou dávku je možno podávat jednorázově nebo v několika dílčích dávkách. V individuálních případech může být ovšem nutné aplikovat dávky vyjmající se z těchto mezí.

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

P ř í k l a d 1

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

Směs 909 mg (4,0 mmol) 3-(2-furoyl)-2-oxindolu a 706 mg (4,8 mmol) benzoylisokyanátu ve 25 ml toluenu se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a v tomto varu se udržuje 7 hodin. Reakční směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti, načež se vyloučená sraženina odfiltruje. Získá se 1,3 g surového produktu, který po překrystalování z cca 30 ml kyseliny octové poskytne 920 mg sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 184 °C.

Analýza: pro $C_{21}H_{14}O_5N_2$

vypočteno 67,37 % C, 3,77 % H, 7,49 % N;
nalezeno 66,90 % C, 4,02 % H, 7,38 % N.

P ř í k l a d 2

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

K roztoku 486 mg (2,0 mmol) 3-(2-thenoyl)-2-oxindolu a 445 mg (4,4 mmol) triethylaminu v 5 ml dimethylsulfoxidu se za míchání přidá 324 mg (2,2 mmol) benzoylisokyanátu. V míchání se pokračuje ještě 1 hodinu, načež se směs vylije do směsi 50 ml vody a 1,7 ml 2N kyseliny chlorovodíkové.

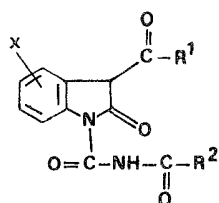
Výsledná směs se ochladí v ledu, pevný materiál se odfiltruje a překrystaluje se z cca 30 ml směsi ethanolu a vody (2:1). Získá se 190 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě chmýřitých žlutých krystalů tajících za rozkladu při 165 až 166 °C.

Analýza: pro $C_{21}H_{14}O_4N_2S$

vypočteno 64,60 % C, 3,61 % H, 7,18 % N;
nalezeno 64,53 % C, 3,75 % H, 7,10 % N.

P ř í k l a d 3

Za použití metod popsaných ve shora uvedených příkladech je možno připravit rovněž následující sloučeniny:



X	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)
H	methyl	fenyl	198-200 (rozklad)
H	isopropyl	fenyl	165 (rozklad)
H	cyklohexyl	fenyl	181 (rozklad)
5-Cl	methyl	fenyl	215-217 (rozklad)
5-Cl	isopropyl	fenyl	185,5-187,5 (rozklad)
5-Cl	cyklohexyl	fenyl	192-194 (rozklad)
H	fenoxyethyl	fenyl	202 (rozklad)
H	3-furyl	fenyl	187 (rozklad)
5-Cl	cyklopropyl	fenyl	213-215 (rozklad)
H	cyklopropyl	fenyl	173 (rozklad)
H	isopropyl	fenyl	165 (rozklad)
H	1-fenylethyl	fenyl	173 (rozklad)
5-Cl	benzyl	fenyl	239-240 (rozklad)
5-CH ₃	2-furyl	fenyl	204-205 (rozklad)
H	(3-thienyl)methyl	fenyl	195-197 (rozklad)
6-Cl	2-thienyl	fenyl	192-193 (rozklad)
6-F	2-furyl	fenyl	189-190
6-F	2-thienyl	fenyl	190-194
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	fenyl	202 - 203,5 (rozklad)
H	5-ethyl-2-furyl	fenyl	174-185
5-F	2-furyl	fenyl	172 (rozklad)
5-F	(2-thienyl)methyl	fenyl	189 (rozklad)
6-Cl	2-furyl	fenyl	199-200
5-F	(2-thienyl)methyl	fenyl	167 (rozklad)
6-Cl	(2-thienyl)methyl	fenyl	199-200 (rozklad)
H	2-thienyl	4-fluorfenyl	163,5-164,5 (rozklad)
H	2-furyl	4-fluorfenyl	164,5 (rozklad)
H	methyl	4-fluorfenyl	205-207 (rozklad)
H	benzyl	4-fluorfenyl	207-209 (rozklad)
H	cyklopropyl	4-fluorfenyl	167,5 (rozklad)
H	(2-thienyl)methyl	4-fluorfenyl	216-217 (rozklad)
5-CH ₃	2-thienyl	4-fluorfenyl	178-179 (rozklad)
5-Cl	2-furyl	4-fluorfenyl	197-199 (rozklad)
5-CH ₃	2-furyl	4-fluorfenyl	179-181 (rozklad)
5-Cl	2-thienyl	4-fluorfenyl	191,5-192,5 (rozklad)
H	(2-thienyl)methyl	4-methoxyfenyl	197-198 (rozklad)
H	2-thienyl	4-methoxyfenyl	173 (rozklad)
H	2-furyl	4-methoxyfenyl	146 (rozklad)
H	cyklopropyl	4-methoxyfenyl	193 (rozklad)
H	isopropyl	4-methoxyfenyl	125 (rozklad)
H	2-furyl	4-chlorfenyl	180-181 (rozklad)
H	2-thienyl	4-chlorfenyl	170-171 (rozklad)
H	isopropyl	4-chlorfenyl	164-165 (rozklad)
H	propyl	4-chlorfenyl	184+185 (rozklad)
H	2-thienyl	2-methylfenyl	173,5 (rozklad)

pokračování tabulky

X	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)
H-F	2-furyl	2-methylfenyl	167-168 (rozklad)
H	(2-thienyl)methyl	2-methylfenyl	179,5 (rozklad)
H	cyklopropyl	cyklohexyl	153-154 (rozklad)
H	methyl	cyklohexyl	167-168 (rozklad)
H	1-fenylethyl	cyklohexyl	191 (rozklad)
H	5-methyl-2-furyl	cyklohexyl	163-165 (rozklad)
5-Cl	5-methyl-2-furyl	cyklohexyl	197,5 (rozklad)
5-Cl	methyl	cyklohexyl	214,5 (rozklad)
5-Cl	propyl	cyklohexyl	162-163 (rozklad)
5-Cl	isopropyl	cyklohexyl	205-206 (rozklad)
5-CH ₃	2-furyl	cyklohexyl	170-171
5-CH ₃	2-thienyl	cyklohexyl	153-154,5 (rozklad)
H	5-ethyl-2-furyl	cyklohexyl	146-147
5-CH ₃	5-ethyl-2-furyl	cyklohexyl	190-191
5-CH ₃	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	158-159
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	cyklohexyl	210-211 (rozklad)
6-Cl	2-furyl	cyklohexyl	183-184
5-F	2-furyl	cyklohexyl	186,5-187,5 (rozklad)
5-F	2-thienyl	cyklohexyl	145,5-146,5 (rozklad)
5-F	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	164-165
6-Cl	2-thienyl	cyklohexyl	172-173
6-Cl	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	173-175 (rozklad)
4-Cl	2-thienyl	cyklohexyl	189-190
4-Cl	(2-thienyl)methyl	cyklohexyl	172-173
4-Cl	methyl	cyklohexyl	131-132
5-CF ₃	2-furyl	cyklohexyl	194-195 (rozklad)
5-CF ₃	2-thienyl	cyklohexyl	171-172 (rozklad)
6-F	2-furyl	cyklohexyl	164-166
6-F	2-thienyl	cyklohexyl	
5-CH ₃	2-thienyl	terc.butyl	189,5 (rozklad)
5-CH ₃	methyl	terc.butyl	194 (rozklad)
5-Cl	methyl	terc.butyl	211,5 (rozklad)
5-CH ₃	5-ethyl-2-furyl	terc.butyl	214-215
5-Cl	5-ethyl-2-furyl	terc.butyl	224-225
5-F	2-furyl	terc.butyl	212,5 (rozklad)
5-F	2-thienyl	terc.butyl	183,5 (rozklad)
5-F	(2-thienyl)methyl	terc.butyl	161 (rozklad)
6-Cl	2-thienyl	terc.butyl	191-192
5-CH ₃	2-thienyl	isopropyl	146-147 (rozklad)
5-CH ₃	2-furyl	isopropyl	166-167 (rozklad)
5-CH ₃	fenoxymethyl	isopropyl	184-186
5-Cl	fenoxymethyl	isopropyl	186-188 (rozklad)
5-Cl	benzyl	isopropyl	184-185
5-Cl	cyklohexyl	isopropyl	206-208 (rozklad)
5-CH ₃	5-methyl-2-furyl	isopropyl	194 (rozklad)
5-CH ₃	methyl	isopropyl	158-159
5-Cl	5-methyl-2-furyl	isopropyl	198,5-199,5
5-Cl	methyl	isopropyl	215-216
H	methyl	isopropyl	170-172
H	cyklohexyl	isopropyl	188-189
H	benzyl	isopropyl	145-146
H	fenoxymethyl	isopropyl	157-158

pokračování tabulky

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

P ř í k l a d 4

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

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

Analýza: pro C₂₃H₂₁O₆N₃

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

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

P ř í k l a d 5

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

Analýza: pro C₂₅H₂₅O₇N₃

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

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

P ř í k l a d 6

Postupem podle příkladu 4 se za použití triethanolaminu namísto ethanolaminu připraví sůl N-benzoyl-3-(2-furoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu s triethanolaminem. Produkt rezultující ve výtěžku 60 % taje při 154 až 155 °C.

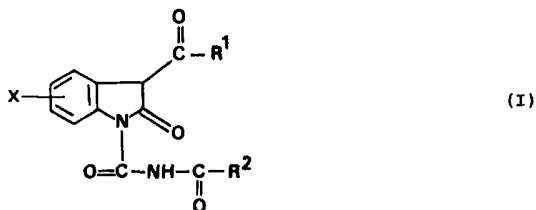
Analýza: pro C₂₇H₂₉O₈N₃

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

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

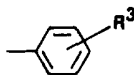
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



ve kterém

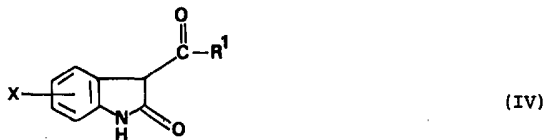
- X znamená atom vodíku, fluoru nebo chloru, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu,
- R¹ představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenoxylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, alkylfurylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo thienylmethylovou skupinu a
- R² znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenoxymethylovou skupinu nebo zbytek vzorce



kde

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

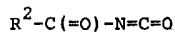
a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí s bázemi, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

- R¹ a X mají shora uvedený význam,

nechá reagovat s acylisokyanátem obecného vzorce

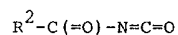


ve kterém

- R² má shora uvedený význam,

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

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí za použití jednoho molekvivalentu acylisokyanátu obecného vzorce



ve kterém

R^2 má význam jako v bodu 1,

v inertním rozpouštědle při teplotě v rozmezí od 50 do 150 °C.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v rozpouštědle vybraném ze skupiny zahrnující alifatické uhlovodíky, aromatické uhlovodíky, ethery, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon a dimethylsulfoxid.

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

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

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