



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

5(51) C 07 D 209/34

A 61 K 31/40

C 07 D 403/04

C 07 D 417/04

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 91773

(22) Заявено на 16.04.90

(24) Начало на действие

на патента от:

Приоритетни данни

(31) 340113 (32) 18.04.89 (33)US

(41) Публикувана заявка в

бюлетин № 10А на 24.12.93

(45) Отпечатано на 29.03.96

(46) Публикувано в бюлетин № 11

на 30.11.95

(56) Информационни източници:

US 4569942; US 4556672

(62) Разделена заявка от рег.

(73) Патентоприетел(и):

PFIZER, INC., NEW YORK, NY (US)

(72) Изобретател(и):

Frederick Jacob Ehrgott, Norwich, CT

Carl Joseph Goddard, Groton, CT

Gary Richard Schulte, Stonington, CT (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124

София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

(54) ЗАМЕСТЕНИ НА ТРЕТО МЯСТО ПРОИЗВОДНИ НА 2-ОКСИНДОЛА

(57) Съединенията са инхибитори на простагландин H_2 синтетазата, 5-липоксигеназата и биосинтезата на интерлевкин-1 и могат да се използват като обезболяващи, противовъзпалителни и антиартритни средства при лечението на хронични възпалителни заболявания. Изобретението се отнася също така до фармацевтични състави, съдържащи 3-заместените производни на 2-оксиндола, до методи за инхибиране на простагландин H_2 -синтетазата и биосинтезата на интерлевкин-1 и до лечение на хронични възпалителни заболявания при бозайниците с помощта на посочените съединения. Освен това изобретението се отнася до някои нови карбоксилни киселини, полезни като междинни съединения при получаването на 3-заместените производни на 2-оксиндола и до метод за получаване на 3-заместените производни на 2-оксиндола.

18 претенции

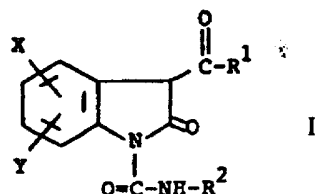
(54) ЗАМЕСТЕНИ НА ТРЕТО МЯСТО ПРОИЗВОДНИ НА 2-ОКСИНДОЛА

Област на техниката

Изобретението се отнася до нови 3-заместени производни на оксиндола, които са инхибитори на простагландин H_2 синтетазата, 5-липоксигеназата и биосинтеза на интерлевкин-1. Съединенията съгласно изобретението са полезни като инхибитори на простагландин H_2 синтетаза и биосинтез на интерлевкин-1 по същество и като обезболяващи, противовъзпалителни и антиартритни средства при лечение на хронични възпалителни заболявания. Изобретението се отнася също до фармацевтични съставки, съдържащи 3-заместените производни на 2-оксиндола, до метод за инхибиране на простагландин H_2 синтетазата и биосинтеза на интерлевкин-1 и до лечение на хронични възпалителни заболявания при бозайници чрез посочените съединения. Освен това изобретението се отнася и до някои нови карбоксилни киселини, полезни като посредници при получаването на 3-заместени производни на 2-оксиндола и до метод за получаване на 3-заместените производни на 2-оксиндола.

Предшествващо състояние на техниката

Известни са US 4569942 някои 2-оксиндол-1-карбоксамиди със следната формула



в която X е H, флуор, хлор, бром / C_1-C_4 /алкил, / C_3-C_7 /циклоалкил, / C_1-C_4 /алкокси, / C_1-C_4 /алкилтио, трифлуорметил, / C_1-C_4 /алкилсулфинил, / C_1-C_4 /алкилсулфонил, нитро, фенил, / C_1-C_4 /алканоил, бензоил, теноил, / C_1-C_4 /алканамидо, бензамидо или N,N-диалкилсулфамойл, имащ от 1 до 3 въглеродни атома във всеки от изброените алкили; Y е H, флуор, хлор, бром, / C_1-C_4 /алкил, / C_3-C_7 /циклоалкил, / C_1-C_4 /алкокси, / C_1-C_4 /алкилтио и трифлуорметил; R_1 е / C_1-C_6 /алкил, / C_3-C_7 /циклоалкил, / C_4-C_7 /циклоалкенил, фенил, субституиран фенил, фенилалкил с от 1 до 3 въглеродни атома в посочените алкил, /субституиран фенил/алкил с от 1 до 3 въглеродни атома в алкила, /субституиран фенокси/ал-

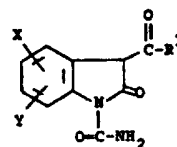
кил с от 1 до 3 въглеродни атома в алкила, /тиофенокси/алкил, имащ от 1 до 3 въглеродни атома в алкила, нафтил, бицикло-/2,2,1/-хептан-2-ил, бицикло-/2,2,1/-хепт-5-ен-2-ил или $-/CH_2/n-Q-R^o$; n е нула, 1 или 2; Q е двувалентен радикал, произхождащ от фуран, тиофен, пирол, пиразол, имидазол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол, тетраhydroфуран, тетраhydroтиофен, тетраhydroпиран, тетраhydroтиопиран, пиридин, пиримидин, пиразин, бензо/б/фуран и бензо/б/-тиофен; R^o е H или / C_1-C_3 /алкил, и R_2 е / C_1-C_6 /алкил, / C_3-C_7 /циклоалкил, бензил, фурил, тиенил, пиридил или



като R_3 и R_4 са поотделно H, флуор, хлор, / C_1-C_4 /алкил, / C_1-C_4 /алкокси или трифлуорметил.

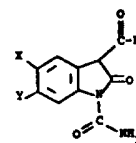
В същия патент 2-оксиндол-1-карбоксамидите са инхибитори на циклооксигеназата и липоксигеназата, имат аналгетична активност у бозайници и са полезни при лечение на болка и за облекчаване на симптоми на хронични заболявания като възпаление и болка, свързани с ревматоиден артрит и остеоартрит.

Описани са US 4 556 672 някои 3-ацилсубституирани-2-оксиндол-1-карбоксамиди с формула



в която X, Y и R_1 имат значенията, посочени по-горе, описани в патент за съединенията на US 4569942. Съединенията от US 4556672 са описани като притежаващи същата активност като тази на съединенията от патента US 4569942.

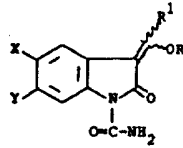
Патент на US 4861794 описва употребата на съединения с формула



и фармацевтично приемливи соли на тяхна база, в която формула X е H, Cl или F, Y е H или Cl и R е бензил или тиенил, като инхибиращи биосинтезата на интерлевкин-1

/ИЛ-1/ за лечение на ИЛ-1 медиаторни смущения и дисфункции.

В патент на РСТ(US)03658 се описват нестероидни противовъзпалителни средства с формула

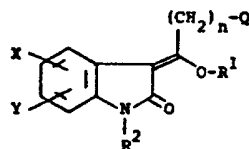


в която всяко от X и Y е водород, флуор или хлор; R₁ е 2-тиенил или бензил; и R е алканоил, циклоалкилкарбонил, фенилалканоил, бензоил и някои субституирани бензоилни групи, теноил, ω-алкокси-карбонилалканоил, алкоксикарбонил, феноксикарбонил, 1-алкоксикарбонилокси, алкилсулфонил, метилфенилсулфонил и диалкилсулфонат.

За интерлевкин-1 /IL-1/ е съобщено, че стимулира костната резорбция както *in vitro*, така и *in vivo*. Hayward M. et al., Agents and Actions, 22,251,254 (1987). В посочения лит.-източник IL-1 индицира продуцирането на простагландин E₂ /PGE₂/. PGE₂ е стимулатор на костната резорбция и е прилаган при костна недостатъчност. Hayward, M.A. et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 22, IV, 17, 169-178 (1987). Остеопорозата е дефинирана като областна загуба на костни минерали, което води до висок процент на фрактури Hayward, M.A. et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 22, IV, 17, 169-178 (1987) и цитираната там литература.

За интерлевкин-1 се съобщава, че е включен в патогенезата на много заболявания. Dinarello, S.A., J.Clin. Immunol., 5, 287-297 (1985). Освен това повишено ниво на IL-1 е открито и при псориазис Camp, R.D. et al., J. Immunol., 137, 3469-3474 (1986).

Техническа същност на изобретението
Изобретението осигурява нови 3-субституирани-2-оксиндолни съединения с формула

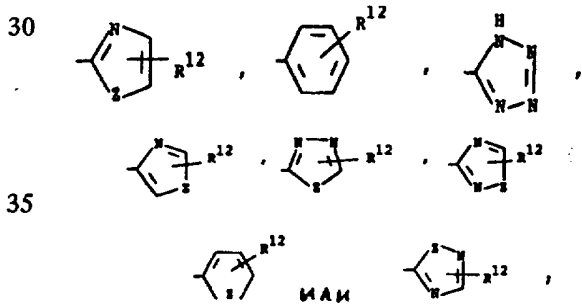


и техни фармацевтично приемливи соли, в която формула X е H, F, Cl, Br, /C₁-C₆/ алкил, /C₃-C₈/циклоалкил, NO₂, CF₃, CN, SH, S/O/_mR₃, OR₄, COR₄ или CONR₄R₅; Y е H, F,

Cl, Br, /C₁-C₆/алкил, /C₃-C₈/циклоалкил, NO₂, CF₃, CN, SH, S/O/_qR₁₇, OR₁₈, COR₁₈ или CONR₁₈R₁₉; R₁ е H, алканоил или два до десет въглеродни атома, циклоалкилкарбонил с 5 до

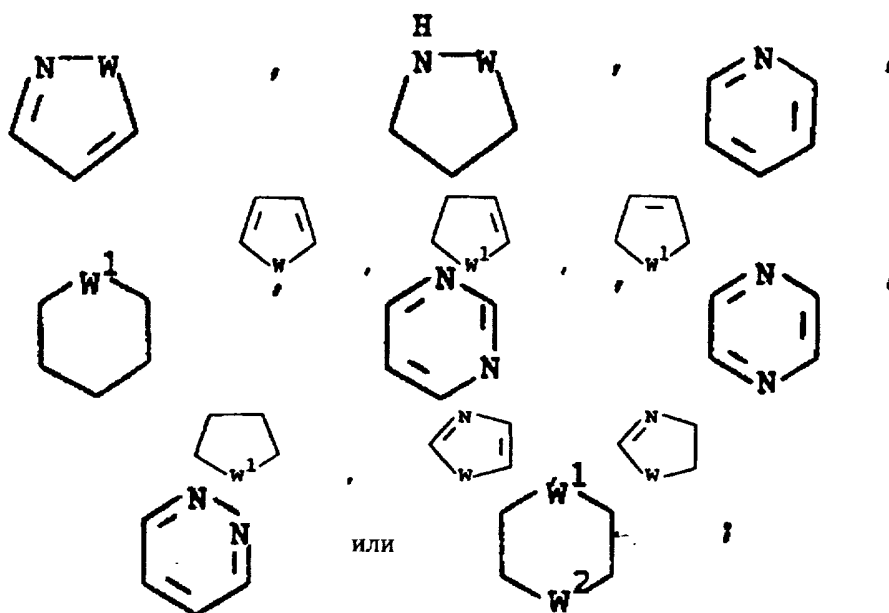
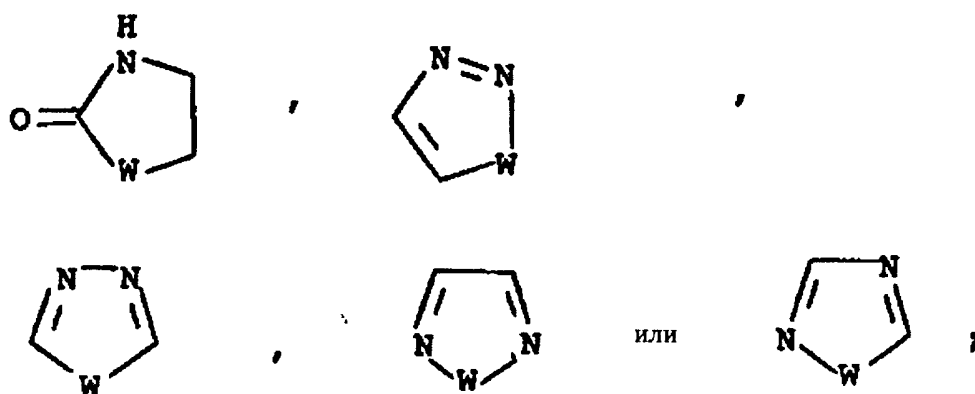
5 7 въглеродни атома, фенилалканоил със 7 до 10 въглеродни атома, хлорбензоил, метоксибензоил, теноил, ω-алкоксикарбонилалканоил, като споменатият алкокси има 1 до 3 въглеродни атома и алканоилът има 3 до 5 въглеродни атома, алкокси карбонил с 2 до 10 въглеродни атома, феноксикарбонил, 1-/ацилокси/алкил, като ацилът има 1 до 4 въглеродни атома и алкилът е с 2 до 4 въглеродни атома, 1-/алкоксикарбонилокси/алкил, като споменатият алкокси има 2 до 5 въглеродни атома и споменатият алкил е с 1 до 4 въглеродни атома, алкил с 1 до 3 въглеродни атома, алкилсулфонил с 1 до 3 въглеродни атома, метилфенилсулфонил или диалкилфосфонат, като всеки от посочените алкили е с 1 до 3 въглеродни атома;

R₂ е COR₆, CONR₇R₈, /C₁-C₆/алкил, /C₃-C₈/циклоалкил, фенил или моно- или дисубституиран фенил, като субституентът или субституентите са поотделно Cl, F, Br, /C₁-C₆/алкил, /C₁-C₆/алкокси или CF₃; Q е или Q₂ - A₁; A е H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR₃, S/O/_pR₁₀, COOR₁₁, CONR₉R₁₁, CN, NO₂, COR₁₀, CH₂OR₁₁, OCOR₁₀, NR₉R₁₁, N/R₉/COR₁₁, SO₂NR₉R₁₁,



40 В е H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR₁₃, S/O/R₁₄, COOR₁₅, CONR₁₃R₁₅, CN, NO₂, COR₁₄, CH₂OR₁₅, OCOR₁₄, NR₁₃R₁₅, N/R₁₃/COR₁₅ или SO₂NR₁₃R₁₅, при условие че A и B не могат да бъдат едновременно H или A и B взети заедно са свързани с въглерода на същия пръстен на Q и също

45 окси, или когато A не е H, B има значението, определено по-горе, или /C₁-C₄/-алкил;
A₁ е F, Cl, Br, I, CF₃, OR₃, OR₉, S/O/_pR₁₀, COOR₁₁, CONR₉R₁₁, CN, NO₂, COR₁₀, CH₂OR₁₁, OCOR₁₀, NR₉R₁₁, N/R₉/COR₁₁ или SO₂NR₉R₁₁;
Q₁ е

Q₂ e

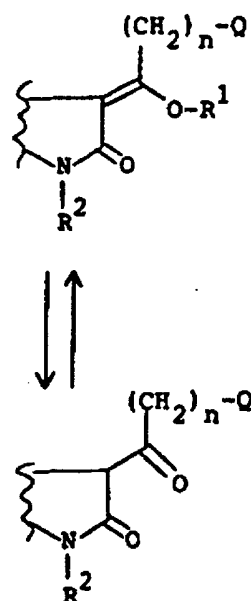
35

m, n, p, q и t поотделно имат значение 0, 1 или 2; W и Z поотделно са 0, S или NR₁₁; W₁ и W₂ поотделно са всяко 0, S или NR₁₀, при условие, че когато едното от W₁ или W₂ е 0, S или NR₁₀, другото е 0 или S; R₃, R₆, R₁₀, R₁₄ и R₁₇ поотделно са /C₁-C₆/алкил или фенил; R₅, R₈, R₁₁, R₁₅ и R₁₉ поотделно са H, /C₁-C₆/алкил или фенил; R₄, R₇, R₉, R₁₃ и R₁₈ поотделно са H или /C₁-C₆/алкил; и R₁₂ е H, F, Cl, Br, CF₃ или /C₁-C₆/алкил.

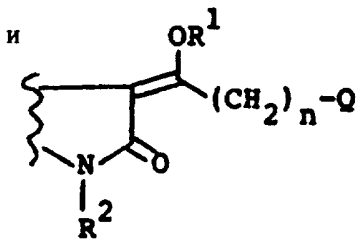
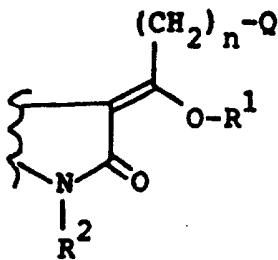
45

Тъй като съединенията с формула I са показани като еноли, енолни етери и естери, трябва да се разбира, че когато R₁ е H, съединенията с формула I могат да приемат тавтомерната си форма на кетон. Това е

50



Всички такива тавтомерни форми влизат в обхвата на изобретението и свързаните с него претенции, като се счита, че са описани с формула I. Освен това, заместителите по ектоциклената двойна връзка на 3-то място на съединенията с формула I могат да бъдат син, анти или смес от тях. Съединенията с формула I, имащи следните структури



и смеси от тях са в обхвата на изобретението и всички такива изомери се счита, че са представени с формулата I и са в обхвата на приложените претенции.

Съединенията с формулата I, в която R1 е различно от H, са лекарствени предшественици на съединенията с формула I, в която R1 е H, и на техните соли.

Терминът "лекарствен предшественик" се отнася до съединения, които поети от бозайници съгласно предписанието освобождават лекарството в организма благодарение на някои метаболитни процеси.

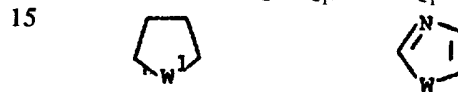
След гастроинтестинална абсорбция лекарственият предшественик се хидролизира in vivo до съответното съединение с формула I, в която R е H, или негова сол. Тъй като лекарственият предшественик от изобретението не са енолни киселини, излагането на стомашно-чревния път на киселинни родствени съединения е минимално.

Предпочитана група от съединенията съгласно изобретението са тези с формула I, в

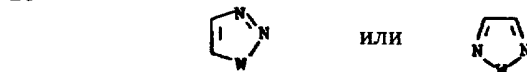
която R1 е H. Друга предпочитана група са съединенията с формула I, в която X и Y отделно са H, F, Cl, NO2, /C1-C3/алкил или CF3. Друга предпочитана група съединения са тези, в които R2 е COR6, CONR7R8 или /C1-C6/алкил, където R6, R7 и R8 имат значенията, определени по-горе. Друга предпочитана група съединения съгласно изобретението са тези с формула I, в които Q е Q1, като Q1 е



Друга предпочитана група са тези с формула I, в която Q е Q1, като Q1 е W,



W е O или S и W1 е O или S. Друга група от предпочитаните съединения са тези, при които Q е Q2, като Q2 е



и W е S.

Още по-предпочитана група съединения са тези, при които Q е Q1, а Q1 е



и W е O или S. Особено предпочитани съединения са тези, в които R1 е H; X и Y отделно са H, F, Cl, NO2, /C1-C3/алкил или CF3; R2 е COR6, CONR7R8 или /C1-C6/алкил, като R6, R7 и R8 имат значенията, посочени по-горе, и Q е Q1, като Q1 е



като W има значенията, определено по-горе, или Q е Q1, като Q1 е



и W е O или S, или Q е Q1, като Q1 е



или



като W е O или S и W1 е O или S, или Q е Q2, като Q2 е



или



като W е S. Особено предпочитани съединения са посочените непосредствено по-горе, в които W е S, R2 е CONR7R8 и R7 и R8 са H. Също така по-предпочитани са посочените

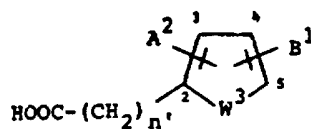
съединения, в които X е H, Cl или CF₃. Y е H, Cl или F; A е Cl, Br, F, CF₃, SCH₃, OCH₃, COCH₃ или CH₃OCH₃; и B е H, Cl, Br или CH₃. Други особено предпочитани съединения са посочените, в които n е нула или едно, като тези с n=нула са още по-предпочитани.

Друга група предпочитани съединения са тези с формула I и идентифицираните по-горе, като предпочитани, повече предпочитани или особено предпочитани са тези, в които A е H, F, Cl, Br, CF₃, OR₉, CN, NO₂, COR₁₀, CH₂OR₁₁ или N/R₉/COR₁₁ и B е H, F, Cl, Br, CF₃, OR₁₃, CN, NO₂, COR₁₄, CH₂R₁₅ или N/R₁₃/COR₁₅, като R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₄ и R₁₅ имат значенията, определени по-горе, или A и B взети заедно са свързани към въглерода от същия пръстен на Q₁ и същия окси или когато A не е H, B има значението, дефинирано по-горе, или /C₁-C₃/ алкил; и A₁ е F със също по-предпочитани съединения, в които R₆ е CH₃; R₇ е H и R₈ е H или /C₁-C₄/алкил.

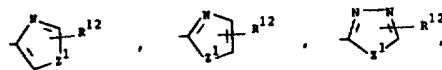
Съединенията с формула I, в която R₁ е H, са активни като инхибитори на простагландин H₂ синтетазата /циклооксигеназа/, като инхибитори на 5-липоксигеназата и като инхибитори на биосинтезата на интерлевкин-1 /IL-1/ у бозайници. Така съединенията с формула I са полезни за инхибиране на простагландин H₂ синтетазата и IL-1 биосинтезата у бозайници. Съединенията с формула I освен че са полезни като инхибитори, се прилагат и като аналгетични, противовъзпалителни и антиартритни агенти при лечението на хронични възпалителни заболявания у бозайници.

Съгласно изобретението са създадени също фармацевтични състави, съдържащи съединения с формула I. Също методи за инхибиране на простагландин H₂ синтетазата и биосинтезата на интерлевкин-1 в бозайници чрез даване на ефективно количество от съединение с формула I на бозайника. Създадени са също и методи за лечение на интерлевкин-1, опосредствени смущения и имунни дисфункции и/или хронични възпалителни заболявания у бозайници чрез даване на бозайника на ефективно количество от съединение с формула I. Такива хронични възпалителни заболявания в обхвата на изобретението включват, без да се ограничава само до тях, псориазис, ревматоиден артрит и остеоартрит.

Изобретението се отнася и до нови карбоксилни киселини с формула



и соли на същата, в която формула A₂ е H, B₁ е на 4-а позиция и е S/O/p, R₁₆ е или COOCH₃, или B₁ е на 5-а позиция и е SO₂NHCH₃, или B₁ е на 4-о или 5-о място и е CON/CH₃/₂



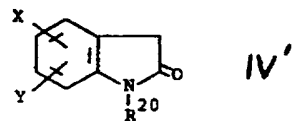
n' е нула; p' е едно; W₃ е S; Z е O или S; R₁₂ е H, F, Cl, Br, CF₃ или /C₁-C₆/алкил; и R₁₆ е /C₁-C₄/алкил.

Съединенията с формула II' са полезни като междинни съединения при получаването на някои съединения с формула I.

Освен това изобретението създава нов метод за получаване на някои съединения с формула I, в която R₁ е H и R₂ е R₂₀, както е дефинирано по-долу. Методът обхваща взаимодействие на съединение с формула

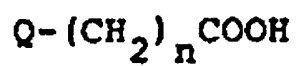


в която Q и n имат значението, дефинирано по-горе, за съединенията с формулата I, с молен излишък от 1,1'-карбонилдимидазол в реакционно инертен разтворител под инертна атмосфера и взаимодействие на получения продукт в присъствие на базичен агент, с 2-оксиндолно производно с формула

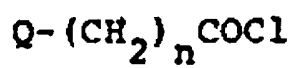


в която X и Y имат значението, дефинирано по-горе, за съединения с формула I и R₂₀ е COR₆, CONR₇R₈, фенил или моно- или дисубституиран фенил, като заместителят или заместителите поотделно са Cl, F, Br, /C₁-C₆/алкил, /C₁-C₆/алкокси или CH₃, като R₆, R₇ и R₈ имат значението, дефинирано по-горе, за съединенията с формула I, приблизително от 0 до 50°C, в реакционно инертен разтворител и под инертна атмосфера.

Реакционна схема А

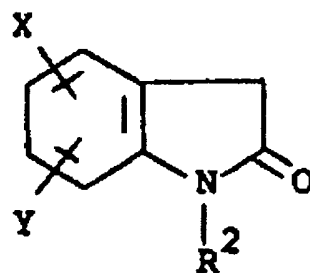


(II)

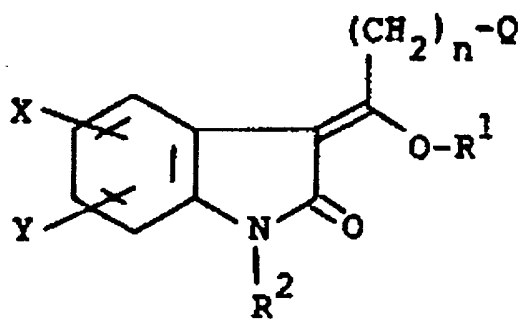


(III)

+



(IV)

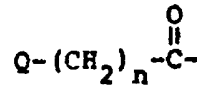
 $(R^1=H)$

(I')

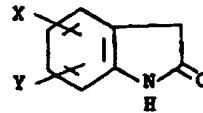
Алтернативно съединенията с формула I, в която R_1 е H, могат да се получат по новия метод съгласно изобретението, показан на реакционната схема B по-горе и описан по-нататък. Карбоксилното съединение с формула II, получено, както е описано по-нататък, взаимодейства с незначителен молен излишък от 1,1'-карбонилимидазол в инертен спрямо реакцията разтворител. Реакцията се извършва при около 25°C и сместа се разбърква под инертна атмосфера. Реакцията се оставя да продължи около 2 h, след което цялата реакционна смес се прибавя към смес, съдържаща приблизително еквимоларни количества от субституирано 2-оксиндолно съединение с формула IV, получено, както е описано по-горе, в присъствие моларен излишък от алкален агент в инертен спрямо реакцията разтворител, под инертна атмосфера. Подходящи за реакцията инертни разтворители са описаните за реакционната схема A, а предпочитаният разтворител за използване тук е N,N-диметилформамид. Инертната атмосфера се получава, като реакцията се провежда под инертен газ, като азот или аргон. Подходящи алкални агенти са описаните за реакционна схема A, а пред-

почитаният алкален агент са 4-/N,N-диметиламино/пиридин и триетиламин.

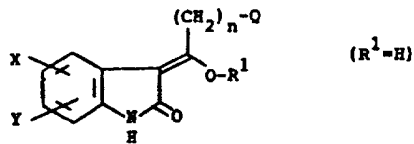
Друг метод, полезен за получаване на съединения с формула I, в която R_1 е H, обхваща свързването на



субституент към 3-а позиция на 2-оксиндолното съединение с формула

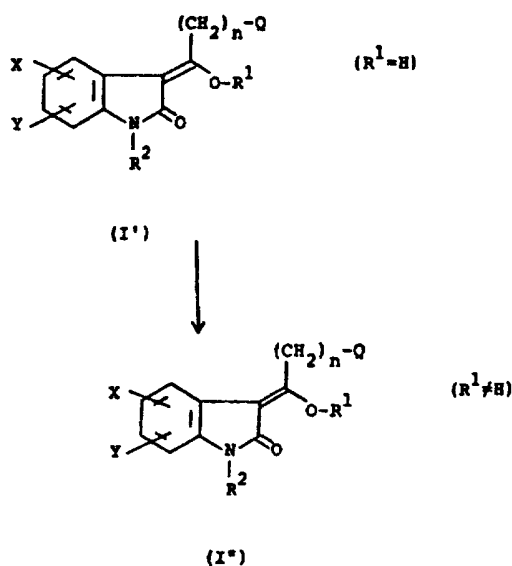


чрез взаимодействие на съединение с формула VI с производно на подходяща киселина с формула II съгласно метода, описан в патент US 4556672. Полученото в резултат съединение с формула VII



след това се превръща в съответното съединение с формула I' съгласно методите, описани в US 3634453, 4556672, 4569942, 4695571, EP 175551 и литературата, цитирана там.

Реакционна схема C



Има два метода, които могат да бъдат използвани при синтезата на съединения с формула I, при които R₁ е различно от водород / формула I' в реакционната схема C/. Първият метод обхваща третиране на разтвор от подходящ субституиран 2-оксиндол с формула I', и еквимоларно количество триетиламин в реакционно инертен разтворител като хлороформ при 0°C с еквимоларно количество плюс малък излишък от необходимия киселинен хлорид, хлорформат, оксониева сол или алкилиращ агент. След 2 h реакционната смес се оставя да се загрее до стайна температура и се остава да престои така за около 2-3 часа. Ако изходният оксиндол не е напълно реагирал, сместа се охлажда до 0°C, прибавя се допълнително ацилиращ или алкилиращ агент и процесът се повтаря, докато цялото изходно количество оксиндол се изконсумира.

Продуктът се изолира от реакционния разтворител чрез филтриране и се промива с 1N солна киселина, последвано от разпределяне в органичен разтворител и наситен разтвор на натриев бикарбонат. Органичният слой се изсушава, филтрува се и се концентрира под вакуум. Полученият продукт се пречиства чрез прекристализация или хроматография.

Вторият метод, полезен за получаване на съединенията от изобретението, в които R₁ не е водород, се състои в контактуване в безводен инертен спрямо реакцията разтворител като ацетон, подходящ субституиран 2-оксиндол с формула I', трикратно по-голям моларен излишък от необходимия α-хлоралкилкарбонат, петкратен моларен излишък от натриев йодид и двукратен моларен излишък от безводен натриев карбонат /сушен под висок вакуум при 165°C за един час/ и загряване на тази реакционна смес под обратен хладник в продължение на 16 часа.

Реакционната смес се охлажда, разрежда се с вода и продуктът се екстрахира с несмесващ се с вода разтворител, като диетилов етер или хлороформ. Обединените екстракти се сушат, филтрират се и филтратът се концентрира под вакуум. Полученият суров продукт се пречиства чрез прекристализация и/или хроматография.

Някои от карбоксилните киселини с формула II са известни и карбоксилните киселини с формула II', включително новите карбоксил-

ни киселини с формула II', се получават съгласно известни методи или методи, аналогични на известните. Такива методи могат да включват получаването на съответните естери или нитрили на съответните карбоксилни киселини, в които случаи хидролиза по познати методи води до карбоксилната киселина, представлява интерес. Такива методи са описани в следната литература: Taylor, E.C., et al., J.O.C. 50:1002 (1985); Noto, R., et al., J.Chem. Soc. P.T. II, 689 (1987); Schick, J.W., et al., J.Am. Chem. Soc. 70:286 (1948); Carpenter, A. J., et al., Tetrahedron 41:3808 (1985); Gronowicz, S., et al., Arkiv. for Kemi. 21:265 (1963); Benkeser, R.A., et al., J.O.C. 38:3660 (1973); Corral, C., et al., Heterocycles 23:1431 (1985); Iriarte, J., et al., J. Het. Chem. 13:393 (1976); Reinecke, M.G., et al., Synthesis, 327 (1980); Lawesson, S.O., Arkiv. for Kemi. 11:317 (1957); Gronowitz, S., Arkiv. for Kemi. 8:87 (1955); Knight, D.W., et al., J. Chem. Soc. P.T.I., 791 (1983); Gronowitz, S., Arkiv. for Kemi. 12:239 (1958); Sice, J., J. Am.Chem. Soc. 75:3697 (1953); Bohlmann, F., et al., Chem. Ber. 106:497 (1973); Thames, S.F., et al., J. Het. Chem. 3:104 (1966); Arndt, F., et al., Chem. Ber. 94:1757 (1961); Cymerman-Craig, J., et al., J. Chem. Soc: 237 (1954); Lora-Tamayo, M., et al., Anales Real Soc. Espan. Fis. Quim. Ser. B 62:187 (1966); Nemes, N., et al., Coll. Czech. Chem. Comm. 39:3527 (1974); Janda, M., et al., Coll. Czech. Chem. Comm. 27:1191 (1962); Carpenter, A. J., et al., Tetrahedron Letters 26:1777 (1985); Satonaka, H., Bull. Chem. Soc. Japan 56:2463 (1983); Kinoshita, T., et al., Bull. Chem. Soc. Japan 48:1865 (1975); Schwertner, E., et al., CA 88:105790c (1978); Takaya, T., et al., Bull. Chem. Soc. Japan 41:2086 (1968); Kim, H., et al., J. Med. Chem. 29:1374 (1986); Dostert, P., et al., Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. 17:437 (1982); Sato, N., et al., J.Heterocyclic Chem. 19:407 (1982); Ladruce, D., et al., Heterocycles 22:299 (1984); Leanza, W.J., et al., JACS 75:4086 (1953); Barlin, G.B., et al., Aust. J. Chem. 30:2319 (1977); Gregory, G.I., et al., JCS P.T.1:47 (1973); Moriarty, R.M., et al., JACS 89:5958 (1967); Ross, J.M., et al., JACS 86:2861 (1964); Goerdeler, J., et al., Chem. Ber. 99:1618 (1966); Demaree, P., et al., Can. J.Chem. 55:243 (1977); U.S. Patent 4,001,238; Kawazu, M. et al., J.Med.Chem. 15:914 (1972); Buckle, D.R., et al., JCS P.T. 1:627 (1982); Naik,

- S.R., et al., JOC 38:4353 (1973); Okada, M., et al., Macromolecules 19:503 (1986); Ondetti, M.A., et al., CA 92:76268p (1980); Neth. Appl. 6,503,440, Sepr. 20, 1965; Kenley, R.A., et al., CA101:90841f (1984); Schmidt, U., et al., CA 96:104572m (1982); Lukes, R. et al., Chem. listy 51:1510 (1957); Krowicki, K., et al., JOC 52:3493-3501 (1987); Goya, P., et al., Heterocycles 24:3451 (1986); Montero, J.L., et al., J. Heterocyclic Chem. 15:929 (1978); Yasuda, N., et al., J. Heterocyclic Chem. 24:303 (1987); Hosmane, R.S., et al., Heterocycles 24:2743 (1986); Rapoport, H., et al., Environ. Health Persp. 67:41 (1986); Kravchenko, T.B., et al., CA107:189533t (1987); Stanovnik, B., et al., Heterocycles 12:761 (1979); Smith, R.C., et al., Biochem. Pharmacol. 36:1457 (1987); Bosso, C., et al., Org. Mass Spectrom. 20:263 (1985); Takagi, T., et al., CA83:164172x (1975); Bende, Z., et al., CA98:89254e (1983); Sarodnick, G., et al., CA101:38426k (1984); Fletton, R.A., et al., CA107:39474k (1987); Solomon, D.M., et al., Heterocycles 26:651 (1987); Erlenmeyer, H., et al., Helv. Chim. Acta 27:1432 (1944); CA98:95673g (1983); U.S. Patent 4,437,876; Hundle, B.S., et al., Biochemistry 26:4505 (1987); Marutani, Y., et al., CA104:193202g (1986); Golubev, A.A., et al., CA107:236584x (1987); Higuchi, M., et al., CA104:216392t (1986); Nakagawa, M., et al., Tetrahedron Letters 27:6087-6090 (1986); Pereira, M.A., et al., CA101:165001t (1984); Fujii, S., et al., CA102:45788d (1985); Bredereck, H., et al., Chem. Ber. 97:1414 (1964); Howe, R.K., et al., CA95:80933f (1981); Ibarra, C.A., et al., Tetrahedron Letters 26:243 (1985); Hoppe, D., Justus Liebigs Ann. Chem.:1843 (1976); Evans, D.L., et al., JOC 44:497 (1979); Ozaki, Y., et al., Synthesis (1979) 216; Ehler, K.W., et al., CA87:136361x (1977); Scolastico, C., et al., Synthesis:850 (1985); Corsico Coda, A., et al., Heterocycles 26:745 (1987); Fields, R., et al., CA90:152072w (1979); Farina, F., et al., Heterocycles 24:2587 (1986); Manaev, Y.A., et al., CA98:71993k (1983); Beck, J.R., CA107:23332b (1987); Aoki, I., et al., CA107:176057r (1987); Beck, J.R., et al., J.Heterocyclic Chem. 24:267 (1987); Sato, T., et al., CA107:39807w (1987); Ege, G., et al., Chem. Ber. 120:1375 (1987); Klein, H.J. et al., CA102:203932c (1985); Perevalov, V.P. et al., CA101:171198d (1984); Hamilton, H.W., CA107:59053a (1987); Sabate-Alduy, C., et al., CA87:23137k (1977); Bastide, J., et al., Tetrahedron 30:3355 (1974); Chrzaszcewska, A., Lodz. Tow. Navk. Wydz. III, 12:119 (1967) 5 (CA71:124091r (1969); British Patent 705,950 (CA49:2233 (1955)); and DeNardo, M., CA87:118063x (1977). Изводи от тях са ползвани тук за сравнение.
- Съединенията с формула I, в която R₁ е Н, са киселини и те образуват соли с основи. Всички такива алкални соли са в обхвата на това изобретение и могат да се получават по конвенционални методи. Например те могат да се получат просто чрез контакт на кисела и основна единица, обикновено в стехиометрично отношение, във водна, неводна или частична водна среда, както е подходящо. Солиите се събират чрез филтриране, утаяване с разтворител, в който не се разтварят, последвано от филтриране, чрез изпаряване на разтворителя по подходящ начин, или, в случай на водни разтвори, чрез лиофилизация. Типични соли на съединенията с формула I, които могат да се получат, са първични, вторични и третични аминосоли, соли на алкални метали и соли на алкалоземни метали. Особено ценни са етаноламинната, диетианоламинната и триетианоламинната соли.
- Алкалните агенти, подходящо използвавани за образуване на соли, са както органични, така и неорганични и включват органични амини, хидроксида на алкални метали, карбонати на алкални метали, бикарбонати на алкални метали, хидриди на алкални метали, алкоксида на алкални метали, хидроксида на алкалоземни метали, карбонати на алкалоземни метали, хидриди на алкалоземни метали и алкоксида на алкалоземни метали. Примери за такива основи са първичните амини, като n-пропиламин, n-бутиламин, анилин, циклохексиламин, бензиламин, p-толуидни, етаноламин и глюкамин; вторични амини, като диетиламин, диетианоламин, N-метилглюкамин, N-метиланилин, морфолин, пиридин и пиперидин; терциерни амини, като триетиламин, триетианоламин, N,N-диметиланилин, N-етилпиперидин и N-метилморфолин; хидроксида, като натриев хидроксид; алкоксида, като натриев етоксид и калиев метоксид; хидриди, като калиев хидрид и натриев хидрид; и карбонати, като калиев карбонат и натриев карбонат.
- Способността на съединенията с формула

I да инхибират биосинтезата на интерлефкин-1 се доказва чрез методите, описани по-долу.

C3H/HeN мишки /Charles River, Wilmington, Massachusetts/ се унищожават чрез цервикална дислокация и коремът им се напръсква с 70% етанол, за да се избегне бактериална контаминация на следващия клетъчен препарат. В перитонеума на всяка мишка се инжектират 8 ml RPMI (RPMI-1640 среда, Hazelton Reserch Products. Inc., Lenexa, Kansas), съдържаща 5% FCS /Телешки ембрионален серум, изследван за добър отговор спрямо IL-1 в тимоцитен тест (Hyclone Laboratories, Logan, Utah) и за ниска спонтанна пролиферация в отсъствие на IL-1, пеницилин-стрептомицин /100 единици/ml - 100 ug/ml и глутамин /2 mM/. Перитонеумът се разтрива, за да се подпомогне освобождаване на клетки. След това се прави срез през кожата на корема да се открие отдолу лежащият мускулен слой. Перитонеалната течност се отделя с 20 калибровва игла чрез вкарване на иглата с косъгъл отдолу през открития мускулен слой до под стернума. Перитонеалната течност от шест мишки се излива в пластмасова конична епруветка и се изследва под микроскоп за бактериална контаминация. Неконтаминираната течност се центрофугира при 600 mg в продължение на 6 min и бистрата течност се декантира. Утаените превърнати в пелети клетки от пет до шест епруветки се обединяват и се ресуспендират в общо 20 ml RPMI - FCS/RPMI-1640 среда, съдържаща 5% телешки ембрионален серум/. Броят на клетките се уточнява, като се използва хемацитометър и жизнеността на клетките се определя с оцветяване с трипан блю, също като се използва хемацитометър. След това клетките се разреждат до 3×10^6 клетки/ml, като се използва RPMI - FCS. В ямките на плочка с 35 mm ямички се прибавя по 1 ml от горната клетъчна суспензия. Клетките се инкубират 2 h при 37°C в 5% CO₂ атмосфера, за да се причини прилепване на макрофагите към стените на ямката. Супернатантата се отделя чрез силно центрофугиране на ямките и декантиране. Прилепналите клетки, например макрофаги, се промиват два пъти с RPMI-SF /RPMI, съдържаща пеницилин-стрептомицин /100 ед./ml - 100 ug/ml/ и глутамин /2 mM/. Към ямките, съдържащи прилепнали клетки, се прибавя от изследваното съединение в концентрации от 0,1

до 100 ug/ml в RPMI - SF или 1 ml RPMI - SF за контрола. След това се добавя по 100 ul от LPS /рафиниран пречистен липополизахарид от Салмонела минесота, проверен, че мишки C3H/HeI не реагират на него/ в RPMI-SF/1 mg/5 ml/ към всяка ямка. Плочките се инкубират при 37°C в атмосфера с 5% CO₂ в продължение на 24 часа. Бистрата течност /супернатанта/ над тях се отделя и или се изследва непосредствено за IL-1, или се държи в хладилник, или се замразява за следващи опити.

Супернатантите се изследват количествено за IL-1 съгласно тест за образуване на рецептори, описан по-долу. Построява се стандартна крива, както следва.

EL 4- 6,1 миша тимова клетки /10 - 15 x 10⁶ клетки в 0,4 ml свързващ буфер /RPMI 1640, 5% FCS, 25 mM HEPES, 0,01% NaN₃, pH 7,3/ се прибавят към вариращи количества немаркирани миши rIL-1 α /рекомбинантна IL-1 α , продуциран в Escherichia coli от публикувана последователност от аминокиселини 115-270 за IL-1 α /112//40 pg до 40 ng в 0,5 ml буфер/ и се инкубира в 1 h при 4°C при непрекъснато разклащане, след което се прибавя 0,8 ng /0,1 ml/ човешки ¹²⁵I-rIL-1 β (New England Nuclear, Boston, Massachusetts) и се продължава разклащането в продължение на още 3 h. Пробите се филтрират с апарат Yeda Linca Co: Tel-Aviv, Израел/ през Ватман GF/C 2,4 cm филтър от стъклени влакна/, блокиран с 0,5% мляко на прах за 2 h при 37°C/ и се промива веднъж с 3 ml ледено студен буфер. Филтрите се изброяват на гама брояч и неспецифичното свързване се приема за срт връзка в присъствие на 200 ng немаркиран rIL-1. Построява се калибровъчна крива на Hill, като се нанася log. /У/100-У/ спрямо log C, като У представлява процента на контролирана ¹²⁵I-rIL-1 β връзка и C е концентрацията на немаркиран rIL-1 α . Получава се права линия от най-малките квадрати на У стойностите между 20 до 80%. Така, за да се изчисли нивото на IL-1 в супернатантата, получена, както е описано по-горе, разредените супернатанти заместват rIL-1 α в горния протокол по-горе и измерените стойности на проценти на свързване се използват за определяне на IL-1 концентрациите от стандартната крива на Hill. Всяко разреждане се извършва повторно и най-общо само У стойнос-

тите между 20 и 80% се използват за изчисляване средните нива на IL-1.

Способността на съединенията с формула I да потискат простагландин H_2 синтетазата и 5-липоксигеназата се демонстрира със следната тестова процедура. Чрез използване описаната по-долу методика нивата на познати продукти на простагландин H_2 синтетазата и 5-липоксигеназата се измерват за клетки, третирани с изпитваното съединение, като потискането на простагландин H_2 синтетазата и/или 5-липоксигеназата се проявява чрез намаляване количеството или липсата на познати продукти на тези ензими.

RBL-1 клетки, поддържани в монослой, се отглеждат 1-2 дни в култура на Spinner Minimum Essential Medium (Eagle) със соли на Earle плюс 15% ембрионален говежди серум, допълнен с антибиотик-антимикотичен разтвор /Гибко/ съгласно метода на Jakschik, B.A. et al., Nature 287, 51-52 (1980). Клетките се промиват двукратно и се ресуспендират в студена RPMI 1640 среда до плътност на клетките 4×10^6 клетки/ml. След това аликвотна част 0,25 ml от изследваното съединение в желаната концентрация в RPMI 1640 се темперира при 37°C в продължение на 5 min. към темперираната аликвотна част се прибавя 0,25 ml аликвотна част от предварително затоплена клетъчна суспензия и сместа се инкубира при 37°C за 5 min. 10 μ l разтвор, съдържащ C^{14} -арахидонова киселина и A-23187 /калциев йонофор, Sigma Chemical/ се прибавят и сместа се инкубира при 37°C за още 5 min. След това 267 μ l ацетонитрил /0,3%/ оцетна киселина се прибавя към сместа и се оставя да стои върху лед в продължение на 30 min. Епруветката, съдържаща сместа, се центрофугира, избистря се чрез центрофугиране при 3000 об./min за 10 min и бистрата течност се декантира и се центрофугира отново за 2 min в микроцентрофуга при висока скорост. След това 100 μ l аликвотна част от супернатантата се анализира чрез високоефективна течна хроматография на колона Перкин-Елмер-NS /3 μ /, като се използва градиентна система от разтворители ацетонитрил / H_2O с 0,1% трифлуороцетна киселина и скорост на изтичане 2 ml/min. Радиоактивно детектиране се извършва с монитор на Бертолд LB 504, снабден с 800 μ l проточна клетка, смесваща 2,4 ml/min омнифлуор /запазена марка на (New

England Nuclear, Boston; Massachusetts) с елута на колоната. Количествено определяне на елуираната радиоактивност се извършва посредством компютърен интегратор Spectra Physics SP 4200. Така получените данни се използват в обработваща програма, в която интеграционните единици за всеки продукт се изчисляват като проценти от тоталните интеграционни единици и се сравнява със средното контролно ниво.

Съединенията с формула I имат аналгетична активност. Активността се доказва върху мишки чрез показване на блокиране на коремно опъване, предизвикано чрез даване на 2-фенил-1,4-бензохинон /ФБХ/. Използваният метод се базира на метода на Siegmund et al., Soc Exp. Biol. Med., 95, 729-731 (1957), както е адаптиран за висока производителност, виж също Milne and Twomey, Agents and Actions, 10, 31-37 (1980). Всички мишки се оставят гладни една нощ преди прилагането на лекарството и опита.

Съединенията с формула I се разтварят или суспендират в носител, състоящ се от етанол /5%/, емулфор 620 /смес от полиоксиетилен-мастнокиселинни естери, 5%/ и физиологичен разтвор /90%/. Този носител служи също за контрола. Дозите са в логаритмична скала /т.е...0,32, 1,0, 3.2,10,32...mg/kg. Пътят на приложение е орален, като концентрациите варират така, че да остава постоянен обем на дозата 10 mg/kg тегло. Методът на Milue et Twomey се използва, за да се определи ефективността и силата. Мишките се третират със съединението орално и един час по-късно получават ФБХ, 2 mg/kg интраперитонеално. Отделните мишки след това веднага се поставят в затоплена люцитова камера и като се започне пет минути след приемането на ФБХ, се регистрират коремните свивания в следващите 5 min. Степента на аналгетична защита /% MPE/ се изчислява на база потискане на коремните свивания относно контролните животни, третирани същия ден. Най-малко четири такива определяния /N=5/ осигуряват данни доза-отговор за получаването на MPE₅₀ - най-добрата оценка на дозата, която намалява коремните свивания до 50% от контролното ниво.

Съединенията с формула I имат също противовъзпалителна активност. Това действие се показва с плъхове чрез метода на пре-

дизвикана от карагенин едема на лапата Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1963).

Неанестезирани възрастни мъжки плъхове албиноси с тегло от 150 g до 190 g се номерират, претеглят се и им се поставя мастилена марка на десния латерален хълбок. Всяка лапа се потапя в живак точно до мастилена марка. Живакът е поставен в стъклен цилиндър, свързан с трансдюсер, чийто край е свързан с микроволтметър. Лекарството се дава с хранителна тръба. Един час след приемане на лекарството се предизвиква едем чрез инжектиране на 0,05 ml 1% разтвор на карагенин в плантарната тъкан на отбелязаната лапа. Веднага се измерва обемът на инжектирания крак. Увеличаването на обема на стъпалото 3 h след инжектиране на карагенина представлява индивидуалния възпалителен отговор.

Аналгетичната активност на съединенията с формула I ги прави полезни за акутно приложение у бозайници за контрол на болката например след оперативна болка или болка при травма. Допълнително съединенията с формула I са полезни за хронично приемане от бозайници за облекчаване симптомите на хронични болести като възпаление от ревматоиден артрит и болката, свързана с остеоартрит и други мускулно-скелетни смущения.

Способността на съединенията с формула I да инхибират IL-1 биосинтезата ги прави полезни като инхибитори на биосинтезата на IL-1. Тя ги прави полезни също при лечението на IL-1 опосредствани смущения и имунни дисфункции при бозайници. Такива опосредствани от IL-1 заболявания включват, но не се ограничават само до увреждания на метаболизма на костите и принадлежащите тъкани, като остеопороза, периодонтална болест и тъканно разраняване. Опосредствената от IL-1 имунна дисфункция включва, без да се ограничава до тях, алергия и псориазис.

Способността на съединенията с формула I да потискат простагландин H_2 синтетазата ги прави полезни като инхибитори на простагландин H_2 синтетазата, тъй като е известно че функционирането на този ензим е свързано с патогенезата на артритни връзки и бозайници.

Когато съединение с формула I или негова фармацевтично приемлива сол трябва да се използват като инхибитори на IL-1, инхибитор на простагландин H_2 синтетазата, аналгетичен агент или противовъзпалително

средство, то може да се дава на бозайника било самостоятелно било за препоръчване в комбинация с фармацевтично приемливи носители или разредители във фармацевтични състави съгласно стандартната фармацевтична практика. Едно съединение може да бъде приемано орално или парентерално. Парентералното приложение включва интравенозно, мускулно, интраперитонеално, подкожно и локално приложение.

Във фармацевтични състави, съдържащи съединение с формула I или негова фармацевтично приемлива сол, тегловното съотношение на носител към активно вещество нормално е в границите от 1:4 до 4:1 и за предпочитане 1:2 до 2:1. Все пак в дадени случаи избраното съотношение зависи от фактори като разтворимостта на активния компонент, предвидената доза и пътя на приемане.

За орално приложение на съединение с формула I съгласно изобретението съединението може да се дава например под формата на таблетки или капсули или като воден разтвор или суспензия. В таблетите за орална употреба носителите, които обикновено се използват, включват лактоза и царевично нишесте и смазващи агенти, като магнезиев стеарат. При капсули за орално приложение полезните разредители са лактозата и царевичното нишесте. Когато за орална употреба се изискват водни суспензии, активният принцип се комбинира с емулгиращи и суспендиращи агенти. При желание могат да се прибавят някои подслаждащи и/или ароматизиращи вещества. За интрамускулно, интраперитонеално, подкожно и венозно прилагане обикновено се приготвят стерилни разтвори на активните съставки и рН на разтворите трябва да бъде подходящо нагласено и буферизирано. За венозно приложение тоглатното количество на разтворени вещества трябва да се контролира така, че препаратът да бъде изотоничен.

Ако съединение с формула I или негова сол се използва за хуманната медицина, дневната доза нормално се определя от лекуващия лекар, а дозата варира съобразно възрастта, теглото и отговора на отделния пациент, както и сериозността на симптомите на пациента и силата на лекарството, което се приема. Все пак за акутно приложение за успокояване на

болка ефективната аналгетична доза е 5 mg до 500 mg според нуждата, например всеки четири до двадесет и четири часа. За хроничен прием за облекчаване /лечение/ на възпаление и болка инхибиране на IL-1 биосинтезата и/или инхибиране на простагландин H_2 синтетазата в повечето случаи ефективната доза е от 5 mg до 1,0 g дневно и за предпочитане 50 mg до 500 mg за ден, в единични или разделени дози. От друга страна, може да бъде необходимо използване на дозировки извън тези граници за някои случаи.

Следващите примери илюстрират изобретението, без да го ограничават.

Пример 1. 4-метилсулфинил-2-тиофенкарбоксилна киселина

Разбъркван разтвор от 2,46 g /14,4 mmol/ 4-метилтио-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена, както е описано в следващия пример 28, долу, в 150 ml дихлоретан и 10 ml метанол се охлажда до температурата на ледена баня. 120 ml дихлорметанов разтвор на 2,82 g /13,9 mmol/ m-хлорпероксибензоена киселина /техническа, 80-85%/ се прибавя бавно към охладения разтвор. След 1 h реакцията по същество е завършила с образуване на безцветна утайка. Утайката се филтрира и суши, като се получава 1,18 g /6,20 mmol/ от желаното съединение под формата на безцветно твърдо вещество с т.т. 188-190°C. Концентрираната матерна луга се хроматографира /силикагел/, като се получава допълнително 0,83 g /4,36 mmol/ от желаната 4-метилсулфинил-2-тиофенкарбоксилна киселина, тотален добив 75% /10,56 mmol/

Анализ: Изчислено за $C_6H_6O_2S_2$: C 36,88; H 3,18%. Намерено: C 37,89; H 3,18%; EIMS /m/z/: 190 /M⁺, 45%/ и 175 /M⁺-CH₃/. ¹H-NMR /DMSO-d₆/делта, 13,4 /1H, обменен/, 8,27 /1H, d, J = 1,5 Hz/, 7,96 /1H, d, J = 1,5 Hz/ и 2,86 /3H, c/. ¹³C-NMR /DMSO-d₆/делта 162,1, 146,4, 137,2, 131,7, 128,9 и 42,2; ИЧ /калиев бромид/: 3420, 2550, 1705, 1245, 1015 cm⁻¹.

Пример 2. 5-/N-метиламиносулфонил/-2-тиофенкарбоксилна киселина

Получава се литиев диизопропиламид чрез бавно прибавяне на 17,5 ml /43,8 mmol/ 2,5M n-бутиллитий в хексан към охлаждан /с 2-изопропанол /сух лед/ разтвор в тетрахидрофуран /200 ml/ на диизопропиламин /7,0 ml, 50,0 mmol/, като реакционната температура се поддържа под -60°C. След 5 min реакци-

онният разтвор се затопля до стайна температура за 30 min и след това отново се охлажда до под -70°C. Прибавя се 100 ml тетрахидрофуранов разтвор на 3,54 g /20,0 mmol/ 2-/N-метиламиносулфонил/-тиофен /получен съгласно Slocum, D.W. et al., J. Soc. 38, 4189 (1973), бавно, като се следи реакционната температура да бъде под -70°C. След прибавянето на цялото количество реакционната смес се разбърква в продължение на 30 min и след това през разтвора се барботира излишък от въглероден диоксид. Разтворът се загрява до 5°C и се неутрализира с 50 ml 1N натриев хидроокис. Прибавя се порция от 300 ml диетилов етер към водния тетрахидрофуранов разтвор и фазите се разделят в делителна фуния. Органичният слой се екстрахира с 50 ml 1N натриев хидроокис. Двата алкални водни разтвора се обединяват, промиват се с 50 ml диетилов етер и се подкисляват с концентрирана солна киселина. Киселата водна смес се екстрахира с диетилов етер /2 x 100 ml/. Етерният разтвор се промива със солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат, филтрира се и се концентрира под вакуум, като се получава 3,38 g /15,3 mmol/ от желаната тиофенкарбоксилна киселина под формата на безцветно твърдо вещество с температура на топене 145-148°C. Общият добив е 76%.

Анализ: Изчислено за $C_6H_7N_0_4S_2$: C 32,57; H 3,19; N 6,33%. Намерено: C 32,43; H 3,08; N 6,30%. EIMS /m/z/: 221 /M⁺, основен/, 191 /M⁺ - NHMe, 98%/ , 157 /неизвестен, 95%/ , 127 /неизвестен, 45%/ и 115 /неизвестен, 73%/ . ¹H-NMR /DMSO-d₆/делта, 7,92 /1H, обменен/, 7,74 /1H, d, I = 4,0 Hz/, 7,58 /1H, d, I = 4,0 Hz/ и 2,51 /3H, d, I = 5,2 Hz/. ИЧ /калиев бромид/: 3440 широк, 3000 шир., 1680, 1170 cm⁻¹.

Пример 3. 5-йод-2-тиофенкарбоксилна киселина

Съединението от заглавието е описано от Schick, J.W. et al., J. Ann. Chem. Soc., 70, 286 (1948) и е получено по следната методика. Обем от 25 ml /62,5 mmol/ от 25 M хексанов разтвор на n-бутиллитий се прибавя бавно чрез спринцовка към охлаждан /сух лед/ 2-пропанол /100 ml тетрахидрофуранов разтвор на 9,0 ml /64,2 mmol/ диизопропиламин. Разтворът се поддържа при температура под -60°C по време на прибавянето на n-бутиллития. След прибавянето му охлаждащата баня се отстра-

нява и разтворът се оставя да достигне стайна температура /22°C/ и след това се охлажда отново под -60°C. Към охладения реакционен съд бавно се прибавя 3,2 g /25,0 mmol/ от 2-тиофенкарбоксилна киселина, разтворена в 100 ml тетраhydroфуран. 30 min след пълното прибавяне на 2-тиофенкарбоксилната киселина приблизително 17,2 g /87,8 mmol/ йодтрифлуорметан се кондензира в реакционната смес. След 5 min охлаждащата баня се отстранява и реакционната смес се загрява до 0°C и се обработва с 50 ml вода. Алкалният воден разтвор се промива с 500 ml диетилов етер. Етерният разтвор се екстрахира с 50 ml 1N натриев хидроксид и двата водни разтвора се обединяват и се промиват с етер. Алкалният разтвор се подкислява и се екстрахира трикратно с 100 ml диетилов етер. След изсушаване на органичния разтвор с безводен магнезиев сулфат, последвано от филтриране и концентриране, се получава суров твърд продукт. Частично пречистване се получава чрез повторно утаяване на твърдия продукт из горещ воден етанол, като се получава (3,79 g леко онечистен) желатинният продукт под формата на смес от тъмночервено твърдо вещество и жълти кристали. След прекристализация на твърдата смес се получава 2,18 g /8,58 mmol, 34% добив/ от чистото съединение от заглавието под формата на светложълти иглици с т.т. 132-134°C /хексан/

Анализ: Изчислено за $C_8H_9O_2$: C 23,64; H 1,19%. Намерено: C 23,86; H 1,10%. EIMS /m/z/: 254 /M⁺, основен/, 237 /M⁺ - OH, 79%/, 209 /M⁺ - CO₂H, 5%/, 127 /M⁺ - J, 18%/ и 82 /C₄H₂, 36%/. Н¹ЯМР /CDCl₃/ делта, 7,50 /1H, d, J = 3,9 Hz/ и 7,29 /1H, d, J = 3,9 Hz/; ИЧ /CHCl₃/ 2977 широк, 2565, 1679 и 1410 cm⁻¹.

Пример 4. 5-/N,N-диметиламино/карбонил/-2-тиофенкарбоксалдехид.

Към разтвор на 5-формил-2-тиофенкарбоксилна киселина /приготвена съгласно Carpenter, A.J. et dl., Tetrahedron, 41, 3808 (1985) /2,75 g, 17,61 mmol/ в 75 ml тетраhydroфуран се прибавя 1,1'-карбонилдиимидазол /3,71 g, 22,88 mmol/, разтворът се разбърква под сух аргон в продължение на 24 h и се третира с излишък от газообразен диметиламин. Разтворът се концентрира под вакуум до получаване на масло, което се разтваря в етилацетат /100 ml/ и се екстрахира с 1N солна

киселина /2 x 50 ml/, последвана от 5% натриев бикарбонат /2 x 50 ml/. Всеки от водните разтвори се промива с етилацетат /2 x 50 ml/ и обединените органични слоеве се сушат над магнезиев сулфат. При концентриране под вакуум се получава бледожълто твърдо вещество /2,42 g, 75%/. EIMS /m/z/: 183 /M⁺, 82%/, 154 /M⁺ - CHO, 7%/, 139 /M⁺ - /CH₃/₂N, основен/ и 111 /M⁺ - /CH₃/₂NCO, 59%/. Н¹ЯМР /CDCl₃/ делта, 9,91 /1H, s/, 7,67 /1H, d, J = 4,0 Hz/, 7,35 /1H, d, J = 4,0 Hz/, 3,13 /6H, широк синглет/. Този материал се използва директно, без по-нататъшно пречистване.

Пример 5. 5-/N,N-диметиламино/карбонил/-2-тиофенкарбоксилна киселина.

Порция от 2,39 g /13,04 mmol/ суров 5-/N,N-диметиламино/карбонил/-2-тиофенкарбоксалдехид се прибавя към разбърквана суспензия от сребърен оксид, получен чрез прибавяне на 2,29 g /57,13 mmol/ натриев хидроксид към 5,85 g /34,44 mmol/ сребърен нитрат в 100 ml вода. След разбъркване при стайна температура в продължение на 15 min и филтруване през слой от инфузорна пръст филтратът се подкислява от рН 12 до рН 2 с концентрирана солна киселина и се екстрахира с етилацетат. Екстрактите се сушат /магнезиев сулфат/ и концентрират под вакуум, като се получава бяло твърдо вещество /2,01 g, 77%/. Аналитичен образец се получава чрез разбъркване с горещ етилацетат, т.т. 158-159°C.

Анализ: Изчислено за $C_8H_9NO_3$: C 48,23; H 4,55; N 7,03. Намерено: C 48,30; H 4,42; N 6,79%. EIMS /m/z/: 199 /M⁺, 68%/, 155 /M⁺ - /CH₃/₂N, основен/, 111 /M⁺ - /CH₃/₂NCO, 44%/. Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 7,66 /1H, d, J = 4,0 Hz/, 7,46 /1H, d, J = 4,0 Hz/, 3,09 /6H, s/; ИЧ /калиев бромид/ 3430, 1710, 1594, 1246 cm⁻¹.

Пример 6. 4-/N,N-диметиламино/карбонил/-2-тиофенкарбоксалдехид.

Към разтвор от 2-формил-4-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Gronowitz, S. et dl., Arkiv.for Kemi, 21, 265 (1963) 1,24 g, 7,94 mmol в 50 ml тетраhydroфуран се прибавя 1,1'-карбонилдиимидазол /1,80 g, 11,10 mmol/, разтворът се разбърква със сух аргон в продължение на 1 h и 30 min и се обработва с излишък от газообразен диметиламин. Разтворът се концентрира под вакуум до масло, което се разтваря в етила-

цетат /60 ml/ и се екстрахира с 1N солна киселина /1 x 30 ml/, последвана от 5% натриев бикарбонат /1 x 30 ml/. Всеки от водните екстракти се промива отново с етилацетат /2 x 50 ml/ и обединените органични слоеве се сушат /магнезиев сулфат/. След концентриране под вакуум се получава твърдо вещество /1,15 g, 79%/. EIMS /m/z/: 183 /M⁺, 31%/, 155 /M⁺ - CO, 38%/, 139 /M⁺ - /CH₃/₂N, основен/ и 111 /M⁺ - /CH₃/₂NCO, 25%/. Н¹ЯМР /DMSO - d₆/ делта, 9,89 /1H, d, J = 4 Hz/, 7,89 /1H, dd, J = 1,5,1,4 Hz/ 7,86 /1H, d, J = 1,5 Hz/, 3,08 /6H, s/. Този материал се използва директно, без по-нататъшно пречистване.

Пример 7. 4-//N,N-диметиламино/карбонил/-2-тиофенкарбоксилна киселина.

Порция от 1,12 g /6,11 mmol/ суров 4-//N,N-диметиламино/карбонил/-2-тиофенкарбоксиалдехид се прибавя към разбърквана суспензия от сребърен оксид, получен чрез прибавяне на 1,08 g /26,90 mmol/ натриев хидроксид към 2,74 g /16,14 mmol/ сребърен нитрат в 40 ml вода. След разбъркване при стайна температура в продължение на 15 min сместа се филтрира през инфузорна пръст, подкислява се от рН 12 до рН 2 с концентрирана солна киселина и се насища с твърд натриев хлорид. След екстракция с етилацетат /3 x 75 ml/ изсушените /магнезиев сулфат/ екстракти се концентрират под вакуум до бледожълто кристално твърдо вещество /1,10 g, 90%/. Аналитична проба се получава чрез разбъркване с горещ етилацетат, т.т. 112-114°C.

Анализ: Изчислено за C₈H₉NO₃S: C 48,23; H 4,55; N 7,03%. Намерено: C 48,07; H 4,58; N 6,86%; EIMS /m/z/: 199 /M⁺, 26%/, 181 /M⁺ - H₂O, 7%/, 155 /M⁺ - /CH₃/₂N, основен/; Н¹ЯМР /DMSO - d₆/ делта, 8,09 /1H, d, J = 1,8 Hz/, 7,74 /1H, d, J = 1,8 Hz/, 2,98 /6H, d, d J = 13,0 Hz/; ИЧ /калиев бромид/: 3388, 1706, 1594, 1250, 1186 cm⁻¹.

Пример 8. Метиллов естер на 2-формил-4-тиофенкарбоксилна киселина

Съединението от заглавието е описано в Gronowitz, S, et al., Arkiv. for Kemi, 21,265 (1963) и се получава по следния начин. Метилйодид /1,32 g, 9,30 mmol/ се прибавя към разбърквана суспензия от 2-формил-4-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Gronowitz, S, et al., Arkiv for Kemi., 21,265 (1963) /1,21 g, 7,75 mmol/ и натриев карбонат /2,87 g, 27,12 mmol/ в 40 ml N,N-диметилформаид. След

разбъркване една нощ при стайна температура сместа се излива във вода /200 ml/, насища се с твърд натриев хлорид и се екстрахира с етилацетат. Обединените екстракти се промиват със солен разтвор, сушат се /магнезиев сулфат/ и се концентрират под вакуум до бледожълто твърдо вещество /1,20 g, 91%/. т.т. 110-112°C. EIMS /m/z/: 170 /M⁺, 84%/, 139 /M⁺-CH₃O, основен/, 111 /M⁺-CH₃O₂C, 29%/. Н¹ЯМР /CDCl₃/делта, 9,90 /1H, d, 1,5Hz/ 8,41 /1H, s, /, 8,13 /1H, d, J = 1,5 Hz/, 3,88 /3H, s/.

Пример 9. 4-метоксикарбонил-2-тиофенкарбоксилна киселина

Разбъркван разтвор на метилов естер на 2-формил-4-тиофенкарбоксилна киселина 823 mg, 4,84 mmol в 50 ml ацетон се обработва на капки с реактив на Джонс /5 ml/. След като завърши прибавянето, сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 30 min, излишъкът от окислителя се разрушава с изопропанол и сместа се филтрира през инфузорна пръст. Ацетонът се отстранява под вакуум, остатъкът се разтваря в етилацетат 30 ml и разтворът се суши над магнезиев сулфат. След концентрация под вакуум се получава белезникаво твърдо вещество /880 mg, 98%/. Аналитичен образец се получава чрез разбъркване до начало на кристализация с малко количество етилацетат, т.т. 141-143°C.

Анализ: Изчислено за C₈H₈O₄S: C 45,15; H 3,25%; Намерено: C 45,09; H 3,14%; EIMS /m/z/: 186 /M⁺, 42%/, 155 /M⁺ - CH₃O, основен/; Н¹ЯМР /DMSO - d₆/ делта, 8,59 /1H, d, J = 1,2 Hz/, 7,91 /1H, d, J = 1,2 Hz/, 3,81 /3H, s/; ИЧ /калиев бромид: 3 419, 1706, 1681 cm⁻¹.

Пример 10. Метиллов естер на 5-формил-2-тиофенкарбоксилна киселина

Съединението от заглавието е описано в Gronowitz, S, et, al. Arkiv. for Kemi., 21,265 (1963) и се получава по следния начин. Метилйодид /4,36 g, 30,74 mmol/ се прибавя към разбърквана суспензия от 5-формил-2-тиофенкарбоксилна киселина /получена съгласно Carpenter, A, J, et, al Tetrahedron, 41 3808 (1985) /4,00 g, 25,61 mmol/ и натриев карбонат /9,50 g, 89,65 mmol/ в 75 ml N,N-диметилформаид. след разбъркване в продължение на една нощ при стайна температура сместа се излива във вода 350 ml, насища се с твърд натриев хлорид и се екстрахира с етилацетат. Обединените екстракти се промиват със солен разтвор, сушат се /магнезиев

сулфат/ и се концентрират под вакуум до сиво твърдо вещество. /3,83 g, 88%/ , т.т. 85-87°C. EIMS/m/z/: 170 /M⁺,95% /,139 /M⁺ - CH₃O, основен/, 111 /M⁺ CH₃O₂C, 64%/; Н¹ЯМР /DMSO - d₆/делта, 9,94 /1H,s/, 7,81 /1H,d, J= 3,9 Hz/, 7,71 /1H,D, J= 3.9 Hz, 3,91 /3H,s/.

Пример 11. 5-метоксикарбонил-2-тиофенокарбоксилна киселина

Съединението от заглавието е описано от Benkeser, R.A. et al., J.O.C., 38,3660 (1973) и в Брит.патент 705950 и се получава по следния начин. Разбъркван разтвор от метилов естер на 5-формил-2-тиофенкарбоксилна киселина /2,00 g, 11,75 mmol/ в 100 ml се третира на капки с реактив на Джонс /9 ml/. След като завърши прибавянето сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 1 h, излишъкът от окислител се разрушава с изопропанол и сместа се филтрира през инфузорна пръст. Ацетонът се отстранява под вакуум, остатъкът се разтваря в етилацетат 75 ml и разтворът се суши над магнезиев сулфат. След филтриране и концентриране се получава жълто твърдо вещество /1,60 g, 73%/ . Аналитична проба се получава чрез разбъркване с горещ етилацетат, т.т. 186-189°C.

Анализ: Изчислено за C₇H₆O₄S: C 45,15; H 3,25%. Намерено: C 45,12%; H 3.09% EIMS /m/z/: 186 /M⁺, 70%/ , 169/ M⁺-OH, 7%/ , 155 /M⁺-CH₃O, основен /; Н¹ЯМР /DMSO -d₆/ делта, 7,78 /1H,d, J=4,0 Hz/, 7,72 /1H,d, J= 4.0 Hz/, 3,85 /3H,S/; ИЧ /калиев бромид/: 3416, 1712, 1666, 1 258 cm⁻¹.

Пример 12. Хидразид на 5-метоксикарбонил-2-тиофенкарбоксилна киселина

Разбърквана суспензия от 5-метоксикарбонил-2-тиофенкарбоксилна киселина /1,86 g 10.0 mmol/ в 20 ml тионилхлорид се нагрява под обратен хладник в продължение на 2 h. Разтворът се охлажда до стайна температура и се концентрира под вакуум до почти безцветно масло, което кристализира под вакуум. След това твърдото вещество се разтваря в 25 ml хлороформ и се прибавя на капки към охладен /5°C/ разтвор на безводен хидразин /800 mg, 25 mmol/ в 25 ml хлороформ под аргон. След като привърши прибавянето, сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 1 h и след това се изпарява до сухо под вакуум. Оставащото твърдо вещество се суспендира в 50 25 ml вода, разбърква се в продължение на 15 min и се филтрира, като се получава белезничаво твърдо вещество /1,79 g, 90%/ . Аналитичен образец се получава чрез прекристализация из етанол, т.т 198-200°C.

Анализ: Изчислено за C₇H₈N₂O₃S: C 41,99; H 4,03; N 13,99%; Намерено: C, 41,88; H 3,91; N 13,86%. EIMS /m/z/: 200 /M⁺,26%/ /168 /M⁺ -CH₃O или N₂H₃, основен/; Н¹ЯМР /DMSO -d₆/делта, 10,65/1H, широк синглет/, 7,77 /1H,d, J= 3,9 Hz/, 7,71 /1H,d, J=3,9 Hz/, 4,56/2H, широк синглет/ 3,82 /3H,S/; ИЧ /калиев бромид/: 3319,3285,1723, 1618, 1264, 746 cm⁻¹.

Пример 13. Метилов естер на 5-/5-метил-1,3,4-оксидиазол-2-ил/2-тиофенкарбоксилна киселина.

Разбърквана суспензия от хидразит на 5-метоксикарбонил-2-тиофенкарбоксилна киселина /548 mg,2,74 mmol/ и етилацетамидат хидрохлорид/372 mg, 3,01 mmol/ в 10 ml пиридин се загарява под обратен хладник в продължение на 4 h, охлажда се до стайна температура и се изпарява под вакуум. Оставащото маслообразно твърдо вещество се разтваря в етилацетата и се промива с вода, 1N солна киселина и 5% натриев бикарбонат. Етилацетатът се изсушава /магнезиев сулфат/ и се изпарява под вакуум до белезничаво твърдо вещество /242 mg, 39%/ ,т.т.142-5°C. Този материал се използва директно, без по-нататъшно пречистване. Точна маса: 224.0253, изчислено 224,0256; EIMS /m/z/: 224 /M⁺, основен/, 193 /M⁺-CH₃O,33%/ , 169 /C₇H₅O₃S, 83%/ , Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 7,88 /1H,d, J=3,9 Hz, 7,80/1H,d, J + 3,9 Hz/, 3,87 /3H,s/, 2,58/3H,s/; ИЧ /калиев бромид/ 1705, 1571, 1291, 1101,751 cm⁻¹.

Пример 14. 5-/5-метил-1,3,4-оксидиазол-2-/2-тиофенкарбоксилна киселина.

Смес от метилов естер на 5-/5-метил-1,3,4-оксидиазол-2-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина /100 mg, 0,45 mmol/ в 3 ml 2N натриев хидроксид се разрежда с 1 ml метанол и се разбърква при стайна температура в продължение на 2 h. разтворът се филтрира, като се отстраняват следи от неразтворимо вещество и се подкислява до рН 3 с концентрирана солна киселина. Утайката се събира, суши се на въздуха, при което се получава бледо жълто твърдо вещество /67 mg, 71%, с т.т. 281-4°C.

Анализ: Изчислено за C₈H₈N₂O₃S: C 45,70; H 2,88 N 13,33%. Намерено: C 45,81 H 2,81; N 13,26%. EIMS/m/z/: 210 /M⁺, ос-

новен/ 193/M⁺ - OH, 3%/ , 168 /неидентифициран, 8%/ , 155 /C₆H₃O₃S, 56%; H¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 7,79 /1H, d, J= 3,9 Hz/, 7,77 /1H,d, J=3,9 Hz/, 2,57 /3H,s/; ИЧ /калиев бромид/: 3443, 1693, 1599,1574, 1264, 744 cm⁻¹.

Пример 15. Метиллов естер на 4-ацетил-2-тиофенкарбоксилна киселина

Метилийодид /783 mg, 5,51 mmol/ се прибавя към разбърквана суспензия от 4-ацетил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Satonaka, H., Bull, Chem. Soc.Japan, 56, 2463 (1983) /782 mg, 4.59 mmol/ и натриев карбонат /1,70 g, 16,08 mmol/ в 25 ml N,N-диметилформаид. След разбъркване в продължение на една нощ при стайна температура сместа се излива във вода 125 ml, насища се със твърд натриев хлорид и се екстрахира с етилацетат /3 x 50 ml/. Обединените екстракти се промиват със солен разтвор изсушават се /магнезиев сулфат/ и се концентрира под вакуум до белезникаво твърдо вещество 761 mg, 90%/ , т.т. 94-96°C. EIMS /m/z/: 184 /M⁺, 74%/ , 169 /M⁺ -CH₃, основен/, 153 /M⁺ -CH₃O, 51%/ ; H¹ ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,17 /1H,d, J=1,5 Hz/, 8,13 /1H,d, J=1,5 Hz/, 3,88 /3H,S/, 2,51 /3H,s/.

Пример 16. Метиллов естер на 4-бромацетил-2-триофенкарбоксилна киселина

Като се следва методиката от Japan Kokai Tokkyo Koho JP, 6011487 SA 3,22580 m (1985) разтвор от бром /4,29 g, 26,87 mmol/ в 40 ml хлороформ се прибавя на капки към разбъркван разтвор на метиллов естер на 4-ацетил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получен съгласно пример 15 4,95 g, 26,87 mmol в 150 ml хлороформ, съдържащ четири капки от 50% /об/об/ 48% бромводородна киселина/ледена оцетна киселина. След престояване 10 min при 40°C разтворът се охлажда до стайна температура, концентрира се под вакуум и остатъкът се обработва с метанол 25 ml. След филтриране се получава белезникаво твърдо вещество /4,96 g, 63%/ , т.т. 112-4°C. EIMS /m/z/: 264/262 /M⁺, 11%/ , 233/231/M⁺-CH₃O, 11%/ , 171/169 /M⁺

-CH₂Br, основен/; H¹ЯМР /CDCl₃/ делта, 8,31 /1H,d,J=1.5 Hz/, 8,17/1H, d, J= 1,5 Hz/, 4,29 /2H,s/, 3,90, /3H,s/.

Пример 17. Монохидробромид на метиловия естер на 4-/2-метилтиазол-4-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина.

Разтвор на метиллов естер на 4-брома-

цетил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получен съгласно пример 16, /398 mg, 1,51 mmol /и тиаоацетамид 125 mg, 1,66 mmol в 15 ml ацетон се загрява под обратен хладник в продължение на 2 h. Сместа се охлажда до стайна температура, филтрира се и остатъкът се суши под вакуум, като се получава бяло твърдо вещество. /375 mg, 77%/ , т.т. 224-5°C. Анализ: Изчислено за C₁₀H₉N₂O₂S₂. НВг: С 37,50; Н 3,15; N 4,36%. Намерено: С 37,53; Н 3,09; N 4,28%. EIMS /m/z/: 239 /M⁺, основен/, 208 /M⁺-CH₃O, 65%/ , 198 /M⁺ - C₂H₃N, 76%/ ; H¹ЯМР /DMSO - d₆/делта, 8,25 /1H, d, J + 1,5 Hz/, 8,22 /1H, d, J= 1,5 Hz/. 7,98 /1H,S/, 5.98 обменен/, 3,82 /3H,s/, 2,68,/3H,s/; ИЧ /калиев бромид/ : 3091, 1703, 1285 cm⁻¹.

Пример 18. 4-/2-метилтиазол-4-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина

Смес от монобромид на метиловия естер 4-/2-метилтиазол-4-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина, получен съгласно пример 17, /3,20 g, 10,0 mmol/ в 50 ml 2N натриев хидроксид се разрежда с 15 ml метанол и се нагрява под обратен хладник в продължение на 1 h. Метанолът се отстранява под вакуум и оставащият воден разтвор се подкислява до рН 3 с концентрирана солна киселина. Сместа се екстрахира с етилацетат /3 x 50 ml/ и се суши /магнезиев сулфат/, екстрактите се концентрират до бяло твърдо вещество /2,12 g, 94%/ . Проба за анализ се получава чрез разбъркване с горещ етилацетат, т.т. 195-7°C.

Анализ: Изчислено за C₉H₇N₂O₂S₂: С 47,98; Н 3,13; N 6,28%; Намерено: С 47,84; Н 3,01; N 6,14%. EIMS /m/z/: 225 /M⁺, основен/ 208 /M⁺ - OH, 1%/ , 184 /M⁺ - C₂H₃N, 90%/ ; ИЧ /калиев бромид/: 3 103, 1676, 1284 cm⁻¹.

Пример 19. Оксим на метиловия естер на 5-бромил-2-тиофенкарбоксилна киселина

Разтвор на метиллов естер на 5-бромил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получен съгласно пример 10 /6,26 g, 36,78 mmol/, хидроксиламин хидрохлорид /3,07 g, 44,14 mmol/ и пиридин, /3,49 g, 44,14 mmol/ в 200 ml етанол се загряват под обратен хладник в продължение на 2 h. Етанолът се отстранява под вакуум, остатъкът се разтваря в етер и се промива с вода. Органичният слой се суши /магнезиев сулфат/ и се изпарява до жълто твърдо вещество. След разбъркване за кристализация с малко количество етер се получава съединението от заглавието, получено под фор-

мата на бяло твърдо вещество /4,93 g, 72%/ т.т. 164-70°C. Окисм Z: Е съотношение: /82:18/. Анализ: Изчислено за C₇H₇N₃O₃S: С 45,39; Н 3,81; N 7,56%; Намерено: С 45,41, Н 3,69, N 7,48%. EIMS /m/z/: 185 /M⁺, 97%/ , 154 /M⁺ - CH₃O, основен/ Н¹ ЯМР /DMSO - d₆/делта, z изомер: 12,52/1H, широк синглет/, 7,99 /1H,s/ 7,77/1H,d, J=4,0 Hz/7,50/1H,d, J= 4,0 Hz/3,83 /3H,s/; Е изомер: 11,66 /1H, широк синглет/, 8,38 /1H, s/, 7,74 /1H,d, J= 4,0 Hz/, 7,34/1H, d, J= 4,0 Hz/, 3,82/ /3H, s/: ИЧ /калиев бромид/: 3 400, 1649, 918 cm⁻¹.

Пример 20. Метиллов естер на 5-циано-2-тиофенкарбоксилна киселина

Съединението от заглавието е описано в Decroin B. et al., J.Chem.Res. (M), 1848 (1978) и се получава по следния начин. Разбъркван разтвор на оксим на метиловия естер на 5-формил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получен съгласно пример 19, /4,87 g, 26,29 mmol/ се загрява под обратен хладник в продължение на една нощ в 60 ml оцетен анхидрид. Разтворът се охлажда до стайна температура, излива се в 400 ml вода и се разбърква силно. Сместа се екстрахира с етер /3 x 100 ml/ и екстрактите се промиват с 10% натриев хидроксид /3 x 50 ml/. Обединените ограничени слоеве се сушат /магнезиев сулфат/ и се концентрират до получаване на белезникаво твърдо вещество /3,50 g, 80%/ , т.т.76-78°C. EIMS /m/z/ 167 /M⁺, 34%/ и 136 /M⁺-CH₃O, основен/; Н¹ ЯМР /DMCO-d₆/ делта, 8.03 /1H,d, J=4,2 Hz/, 7,88 /1H,d, J=4,2 Hz/, 3,87 /3H,s/; ИЧ /калиев бромид/: 2228, 1726 cm⁻¹.

Пример 21. Метиллов естер на 5-/N-хидрокси/карбоксимидамино-2-тиофенкарбоксилна киселина

Разбърквана смес от метиллов естер на 5-циан-2-тиофенкарбоксилат, получен съгласно пример 20, /901 ml, 5,39 mmol/, хидроксиламин хидрохлорид /412 mg, 5.93 mmol и натриев ацетат 553 mg, 6,74 mmol в 25 ml 5:1 етанол-вода се нагрива под обратен хладник в продължение на 45 min. Етанолът се отстранява под вакуум и кристалният остатък се събира чрез филтриране. Допълнително количество се получава от охладения филтрат до краен добив 932 mg 86% /бледожълто, кристално, твърдо вещество, т.т. 144-6°C.

Анализ: Изчислено за C₇H₈N₂O₃S: С 41,99; Н 4,03; N 13,9

Намерено: С 42,24; Н 3,91; N 13,59%.

EIMS /m/z/: 200 /M⁺, основен/ 185 /M⁺-CH₃, 83%/ , 169 /M⁺-CH₃O, 60%/ : Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта 9,97 /1H,s/, 7,72 /1H,d, J= 4,0 Hz/, 7,51 /1H, d, J= 4,0 Hz/6,11/2H,широк синглет/, 3,80 /3H,s/; ИЧ /калиев бромид/ 3491, 1725 и 1636 cm⁻¹.

Пример 22. Метиллов естер на 5-/5-метил-1,2,4-оксидиазол-3-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина.

Разбърквана смес от метиллов естер на 5-/N-хидрокси/карбоксимидамино-2-тиофенкарбоксилна киселина, получен съгласно пример 21, /734 mg, 3,67 mmol/ и оцетен анхидрид /1,12 g, 11,0 mmol/ в 25 ml толуен се нагрива под обратен хладник в продължение на 24 h. Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се разтрива с малка порция толуен, като се получава белезникаво твърдо вещество /547 mg, 67%/ , т.т. 134-136°C. EIMS m/z/: 224 /M⁺, 99%/ , 193 /M⁺-CH₃O, основен/, 183/M⁺ - C₂H₃N, 58%/ , 152 /C₆H₂N₂O₂S, 89%/ ; Н¹ЯМР /DMSO-d₆/делта, 7,77/1H,D,J=4,0 Hz/, 3,89 /3H/, 2,64 /3H,S/; ИЧ /калиев бромид/: 1720, 1597 и 887 cm⁻¹. Този материал се използва директно, без по-нататъшно пречистване.

Пример 23. 5-/5-метил-1,2,4-оксидиазол-3-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина

Смес от метиллов естер на 5-/5-метил-1,2,4-оксидиазол-3-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина, получен съгласно пример 22, /86 mg, 0,38 mmol/ в 3 ml 2 N натриев хидроксид се разрежда с 1 ml метанол и се загрява до 60°C в продължение на 10 min. Разтворът се охлажда до стайна температура, разрежда се с 2 ml вода и се подкислява до рН 2 с концентрирана солна киселина. След престояване в продължение на 30 min, пухкавото кристално твърдо вещество, което бавно се отделя, се събира при филтруване и след сушене под вакуум се получава съединението от заглавието 45 mg, 56%, т.т. 218-220°C.

Анализ: Изчислено за C₈H₆N₂O₃S: С 45,70; Н 2,88 N 13,33%. Намерено: С 45,69; Н 2,81; N 13,06%. EIMS /m/z/: 210 /M⁺, 89%/ , 169 /M⁺ - C₂H₃N, основен/, 152 /C₆H₂N₂O₂S, 27%/ Н¹ ЯМР/DMSO-d₆/делта, 7,77 /2H,s/, 2,65/3H,s/: ИЧ /калиев бромид/: 3429, 1668 и 889 cm⁻¹.

Пример 24. Метиллов естер на 5-/5-трфлуорметил-1,2,4-оксидиазол-3-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина.

Разбърквана смес от метилов естер на 5-/N-хидрокси/карбоксимидамидо-2-тиофенкарбоксилна киселина, получен съгласно пример 21 /833 mg, 4,16 mmol/ и трифлуороцетен анхидрид /2,62 g, 12,48 mmol в 25 ml толуен се нагрива под обратен хладник в продължение на 1 h. Разтворителят се изпарява под вакуум, остатъкът се стрива с малко количество толуен и след филтриране се получава бяло кристално твърдо вещество /400 mg, 35%/, т.т. 126-127°C. Продуктът се използва директно, по-нататъшно пречистване. Екзактна маса 277, 9998; Изчислено: 277,9974 EIMS /m/z/: 278 /M⁺, 67%/, 247 /M⁺-CH₃O, основен/, 152 /C₆H₂NO₂S, 41%/, H¹ ЯМР /CDCl₃/ делта, 7,81 /2H,s/, 3,91 /3H,s/; ИЧ /калиев бромид/: 1712, 1 255, 912 cm⁻¹.

Пример 25. 5-/5-трифлуорометил-1,2,4-оксидиазол-3-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина

Смес от метилов естер на 5-/5-трифлуорометил-1,2,4-оксидиазол-3-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина, получен съгласно пример 24, /100 mg, 0,36 mmol/ в 3 ml 2N натриев хидроксид се разрежда с 1 ml метанол и се загрява до 50°C за 10 min. Разтворът се охлажда до стайна температура, разрежда се с 3 ml вода и се подкислява до pH 2 с концентрирана солна киселина. След престояване 1 h безцветното кристално вещество /41 mg, 43% / се събира чрез филтриране и сушене под вакуум, т.т. 175-177°C.

Анализ: Изчислено за C₈H₃F₃N₂O₃S: C 36,37 H 1,14; N 10,61%. Намерено: 36,65; H 1,18; N 10,24%. EIMS /m/z/: 264 /M⁺, основен/, 247 /M⁺ -OH, 43%/, 169 /M⁺ -C₂F₃N, 24%/, H¹ ЯМР /DMSO -d₆/ делта 7,94 /1H,d, J=4,0 Hz/, 7,83 /1H,d, J=4,0 Hz/; ИЧ /калиев бромид/: 3 430 широк, 1661, 1208, 847 cm⁻¹.

Пример 26. Метилов естер на 4-/триазол-4-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина, хидробромид

Разтвор на метилов 4-/бромацетил/ /-2-тиофенкарбоксилна киселина, получен съгласно пример 16, /1,25 g, 4,75 mmol/ и тиоформаид /436 mg, 7,14 mmol/ в 35 ml ацетон се нагрива под обратен хладник в продължение на 1 h. Сместа се охлажда леко и се филтрира, като се получава жълто твърдо вещество /941 mg, 65% / Аналитичният образец се прекристализира от етанол, т.т. 201-202°C.

Анализ: Изчислено за C₉H₇NO₂SO₂.HBr:

C 35,30; H 2,63; N 4,58%. Намерено: C 35,31; H 2,60; N 4,48%. EIMS /m/z: 225/M⁺, основен/, 167/C₈H₇OS, 25%/, 194/M⁺-CH₃O,92%/, H¹ ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 9,18/1H,d, J=1,7 Hz/, 8,31 /1H,d, J=1,2 Hz/, 8,30 /1H,d, J=1,2 Hz/, 8,21/1H,d, J=1,7 Hz, 4,50/1H, обменен/, 3,85 /3H,S/ ИЧ/калиев бромид/: 3054,1711, 1272, 778 cm⁻¹.

Пример 27. 4-/тиазол-4-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина

Смес от метилов естер на 4-/тиазол-4-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина, хидробромид, получен съгласно пример 26, /500 mg, 1,63 mmol/ в 8 ml 2N натриев хидроксид се разрежда с 1 ml метанол и се нагрива под обратен хладник в продължение на 30 min. Метанолът се отстранява под вакуум и оставащият воден разтвор се подкиселява до pH 2 с концентрирана солна киселина.

Сместа се екстрахира с етилацетат и изсушените /магнезиев сулфат/екстракти се концентрират до бledoжълто твърдо вещество /318 g, 92%/, т.т. 183-185°C.

Анализ: Изчислено за C₈H₅NO₂S₂: C 45,48; H 2,39; N 6,63%. Намерено: C 45,42; H 2,29; N 6,46%. EIMS /m/z/: 211/M⁺ основен/, 194/M⁺ - OH, 23%/, и 184 /C₇H₄O₂S₂, 80%/, H¹ ЯМР /DMSO -d₆/ делта, 9,16/1H,d, J=1,2 Hz/, 8,23 /2H, шир.сингл./, 8,16/1H,d, J=1,2 Hz/; ИЧ/калиев бромид/: 3440 широк, 3110, 1691, 1285 cm⁻¹.

Пример 28. 4-метилтио-2-тиофенкарбоксилна киселина

Приготвя се литиев диизопропиламид, като бавно се прибавя /31,0 ml 77,5 mmol/ 2,5 M н-бутилитий в хексан към охладен разтвор на /2-пропанол/сух лед/ на диизопропиламин /11,0 mol, 78,5 mmol/ в тетраhydroфуран /200 ml, като температурата на реакцията се поддържа по-ниска от -60°C. След 15 min реакционният разтвор се затопля до стайна температура за 30 min и след това отново се охлажда под -70°C. 100 ml тетраhydroфуранов разтвор на 9,9 g /76,0 mmol/ 3-метилтиофен, Henrio, G. et al., Tetrahedron, 33,191 (1977) получен съгласно Henrio, G. et al., Tetrahedron, 33, 33,191 (1977) се прибавя бавно, като се контролира реакционната температура да бъде под -70°C. След приключване на прибавянето реакционната смес се разбърква в продължение на 15 min, след това през разтвора се барботира излишък от въглероден двуокис.

След това разтворът се затопля до 10° и прибавя 100 ml вода. След разбъркване в продължение на няколко min, реакционната смес се излива във делителна фуния и се екстрахира с 500 ml порция диетилов етер. Органичният слой се екстрахира с 100 ml 1 N натриев хидроксид; двата алкални разтвора се обединяват, промиват се със 100 ml диетилов етер и се подкисляват с концентрирана солна киселина. Киселата водна смес се екстрахира с диетилов етер /2 x 10 ml/. Етерният разтвор се промива със солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат, филтрира се и се концентрира под вакуум до 11,5 g /67,4 mmol/ жълто твърдо вещество, за което ЯМР сочи, че представлява 3:2 смес от изомери /4-съотв.3-/от желаната тиофен карбоксилна киселина. Този суров продукт се разбърква в порция от 50 ml диетилов етер в продължение на 30 min, след това се филтрира и филтратът се концентрира под вакуум до 8,68 g /49.8 mmol/ твърдо вещество, което съдържа повече от 80% /оценка чрез ЯМР/ от желаната 4-метилтио-2-тиофенкарбоксилна киселина. Прекристализация из хлороформ дава 4,11 g /23,6 mmol/ бледожълто твърдо вещество, т.т. 118-120°C /лит.т.т.123-124°C/, което представлява 95% 4-метилтио-2-тиофенкарбоксилна киселина /оценка на чистотата чрез ЯМР/. Общият добив е 31%.

Пример 29. 5-/N,N-диметиламиносулфонил/-2-тиофенкарбоксилна киселина

Приготвя се литиев диизопропиламид чрез бавно прибавяне на 10,5 ml /26,3 mmol/ 2,5 M н-бутиллитий в хексан, към охладен /2-пропанол-сух лед/ тетраhydroфуранов /200 ml/ разтвор на диизопропирамин /5,0 ml 35,7 mmol/, като реакционната температура се поддържа по-ниска от -60°C. След 5 min реакционният разтвор се затопля до стайна температура за 30 min и след това отново се охлажда до под -70°C. 100 ml тетраhydroфуранов разтвор на 3,4 g /17,8 mmol/ 2-/N,N-диметиламиносулфонил/ тиофен, получен съгласно Slocum, D.W., at el., JOC 38, 4189 (1973), се прибавя бавно, като температурата на реакцията се поддържа под -70°C. След завършване на прибавянето реакционната смес се разбърква в продължение на 30 min и след това през разтвора се барботира излишък от въглероден диоксид. След това разтворът се затопля до 0°C и се обработва с 50 ml 1N натриев хидроксид. Към воднотетраhydroфурановия разтвор се прибавя порция от 300 ml

диетилов етер и фазите се разделят в делителна фуния. Органичният слой се екстрахира с 50 ml 1N натриев хидроксид. Двата алкални водни разтвора се обединяват, промиват се с 50 ml диетилов етер и се подкисляват с концентрирана солна киселина. Киселата водна смес се екстрахира с диетилов етер /2 x 100 ml/. Етерният разтвор се промива със солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат, филтрира се и се концентрира под вакуум до 3,66 g /15,6 mmol/ от желаната тиофенкарбоксилна киселина под формата на безцветно твърдо вещество, т.т. 184-186°C /лит.т.т.170-172°C/. Общ добив 87%.

Пример 30. 5-аминосулфонил-2-тиофенкарбоксилна киселина

Приготвя се литиев диизопропиламид чрез бавно прибавяне на 26,5 ml /66,3 mmol/ 2,5 M н-бутиллитий в хексан, към охладен /2-пропанол-сух лед/ тетраhydroфуранов /200 ml/ разтвор на диизопропирамин /11,0 ml, 78,5 mmol/ като реакционната температура се поддържа под -60°C. След 5 min реакционният разтвор се затопля до стайна температура за 30 min и след това отново се охлажда до под -70°C. 100 ml тетраhydroфуранов разтвор на 3,26 g /20,0 mmol/ 2-аминосулфонилтиофен, получен съгласно Slocum, D.W. at el., JOC 38, 4189(1973), се прибавя бавно като температурата на реакцията се поддържа под -70°C. След като напълно завърши прибавянето, реакционната смес се разбърква в продължение на 30 min и след това през разтвора се барботира излишък от въглероден двуокис. След това разтворът се затопля до 2°C и се прибавя 50 ml 1 N натриев хидроксид. Към воднотетраhydroфурановия разтвор се прибавя порция от 300 ml диетилов етер и фазите се разделят в делителна фуния. Органичният слой се екстрахира с 50 ml 1N натриев хидроксид. Двата алкални водни разтвора се обединяват, промиват се с 50 ml диетилов етер и се подкисляват с концентрирана солна киселина. Киселата водна смес се екстрахира с диетилов етер /2 x 100 ml/. Етерният разтвор се промива със солен разтвор, суши се над магнезиев сулфат, филтрира се и се концентрира под вакуум до 2,56 /12,4 mmol/ от желаната тиофенкарбоксилна киселина под формата на безцветно твърдо вещество. Прекристаризация из вода дава 1,79 g /8,6 mmol/ твърдо вещество, т.т. 228-231°C /лит.т.т. 231-232°C/ Общ добив 43%.

Пример 31. 5-хлор-3-/3-хлор-2-теонил/
-2-оксиндил-1-карбоксамид

Излишък от тионилхлорид /3,5 ml, 48,0 mmol/
се прибавя към 0,85 g /5,2 mmol/ 3-хлор-2-
тиофенкарбоксилна киселина/, получена съг-
ласно Corral, C. et al., Heterocycles, 23, 1431
(1985), разтворена в 50 ml толуен и се раз-
бърква при стайна температура. След края на
прибавянето разтворът се кипи под обратен
хладник в продължение на 3 h, като се полу-
чава 3-хлор-2-тиофенкарбонилхлорид.
Концентриране на реакционния разтвор дава
киселинния хлорид под формата на бяло твърдо
вещество. Киселинният хлорид след това се
разтваря в 4 ml N,N-диметилформамид и бав-
но се добавя към охладен /ледено-водна ба-
ня/ и разбъркван разтвор на 5-хлор-2-оксин-
дол-1-карбоксамид /1,0 g, 4,71 mmol/ и 4-/
N,N-диметиламино/пиридин /1,3 g, 10,5 mmol/
10 ml N,N-диметилформамид. След 45 min раз-
творът се оставя да се затопли до стайна тем-
пература и след 2 h се излива в разбъркван
разтвор от лед /6N хлороводородна киселина.
Образува се жълта преципитираща утайка.
Утайката се филтрира, промива се с вода и се
суши, като се получава 1,3 g онечистен про-
дукт под формата на жълто твърдо вещество.
Прекристализация из оцетна киселина/хептан
/2:1/ дава 0,77 g /2,2 mmol/ чисто съедине-
ние съгласно заглавието във вид на жълти иг-
лици т.т. 222-224°C.

Общият добив на продукт е 42%.

Анализ: Изчислено за $C_{14}H_8Cl_2N_2O_3S$: C
47,34; H 2,27; N 7,89%. Намерено: C 47,59; H
2,20 N 7,92%. EIMS /m/z/: 354/356/358 /M⁺
12%/, 311/313/315 /M⁺ -CHNO, 31%/, 276/
278/M⁺ -CHCINO, 14%, 193/195 /M⁺ -CHNO
- C₄H₃ClS, основен/, 145/147 /C₅H₂ClOS, 34%/
. Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,18 /1H, широк
синглет, обменен/, 8,11 /1H,d, J= 8,5 Hz/, 7,91
/1H,d,J=5,3 Hz/, 7,80 /1H,d, J= 2Hz/, 7,60 /
1H, широк синглет, обменен/, 7,23 /1H, dd,
J = 8,5 Hz,2Hz/ и 7,19 /1H, d, J = 5,3Hz/. C¹³
ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 167,1 1,161,2,152,5,
134,7, 129,4, 129,4, 129,3, 127,8, 127,7, 125,7,
125,1, 124,0,1 21,2, 116,1 и 104,1. ИЧ /калиев
бромид/: 3386, 1732, 1618,1575, 1375, 1274 и
1196 cm⁻¹.

Пример 32. 5-хлор-3-/4-хлор-2-теонил/
-2-оксиндол-1-карбоксамид

1,63 g /10,0 mmol/ 4-хлор-2-тиофенкар-
боксилна киселина /получена съгласно, се раз-

тваря в 10 ml тионилхлорид и се нагрява под
обратен хладник. След нагряване под обратен
хладник в продължение на 1,5 h, излишъкът
от тионилхлорид се изпарява, като се получа-
ва 1,88 g суров 4-хлор-2-тиофенкарбонилхло-
рид под формата на тъмнокафяво масло. Този
киселинен хлорид се разтваря в 10 ml N,N-диме-
тилформамид и бавно се прибавя към охлад-
дан /лед-вода/ разтвор на 1,75 g/8,33 mmol/
5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в 40 ml N,N-
диметилформамид и 3,05 g /25,0 mmol 4-/N,N-
диметиламино/пиридин. Реакцията завършва
за 1 h. Сместа се излива в 100 ml 1N солна
киселина, при което се получава утайка.
Суровото твърдо вещество се филтрира, суши
се и се прекрастилизира, като се получава 1,89 g
/5,3 mmol, 64% добив/ от съединението от загла-
вието под формата на жълти иглици, т.т.212-
214°C /2-бутанон/.

Анализ: Изчислено за $C_{14}H_8Cl_2N_2O_3S$: C
47,34; H 2,27; N 7,89%. Намерено: 47,08; 2,22H;
N 7,81%. EIMS /m/z/: 354/356/358/M⁺, 5%/,
311(313)315 (M⁺ - CONH, 25%), 193/195 /M⁺
- CONH, C₄H₃ClS, основен/ и 145/147 /
C₅H₂ClOS/. Н¹ ЯМР/DMSO-d₆/делта, 8,38 /
1H,d, J= 1 Hz/, 8,06 /1H, шир.сингл./,8,05 /
1H, d,J = 8,5 Hz/ 7,75 /1H, шир. сингл./, 6,97
/1H, шир. сингл. J = 8,5 Hz/ и 5,94 /1H, шир.
сингл., обменен/. ИЧ /калиев бромид/: 3380,
3220 шир. 1741, 1620, 1540, 1575, 1375, 1270,
1195 и 1180 cm⁻¹.

Пример 33. 5-хлор-3-/5-хлор-2-теонил/
-2-оксиндол-1-карбоксамид

2,44 g /15,0 mmol /търговска проба 5-
хлор-2-тиофенкарбоксилна киселина и 10 ml
тионилхлорид взаимодействат съгласно проце-
дурата от пример 32. Добивът на суров 5-хлор-
2-тиофенкарбонилхлорид е 2,64 g под форма-
та на маслообразно твърдо вещество. Този про-
дукт след това взаимодейства с 2,42 g /11,5
mmol /5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в при-
съствие на 3,52 g /28,8 mmol/ /4-/N,N-диме-
тиламино/пиридин, както в пример 32.
Получава се 4,33 g влажен суров продукт. След
изсушаване и прекристализация се получава
2,99 g/8,42 mmol, 73% добив/ от съединени-
ето според заглавието под формата на жълт
кристален материал с т.т. 220-222°C./2-бута-
нон/.

Анализ: Изчислено за $C_{14}H_8Cl_2N_2O_3S$: C
47,34; H 2,27; N 7,89%. Намерено C 47,32; H
2,21 N 7,80%. ACE/EIMS /m/z/ 354/356/358/

M^+ , 22%/, 311/313/315 / M^+ - CONH, 60%/,
193/195/ M^+ - CONH, 60%/, 193/195/ M^+ -
CONH - C_4H_3ClS , основен/ и 145/147 /
 C_3H_2ClOS . H^1 ЯМР /DMSO- d_6 / делта, 8,31/1H, d,
J=3,5 Hz/, 8,05 /1H, шир.сингл/, 8,01/1H, d, J= 8
Hz/, 7,09 /1H, шир.s, J = 3,5Hz/, 6,89 /1H,
шир.дублет, J = 8Hz/ и 4,86 /1H, шир.s., об-
менен/. ИЧ /калиев бромид/: 3640, 1745, 1640,
1565, 1380, 1355, 1280 и 805 cm^{-1} .

Пример 34. 5-хлор-3-/3-бром-2-теонил/
-2-оксиндол-1-карбоксамид

Като се използва методът от пример 31,
10,0 mmol 2,07 g 3-бром-2-тиофенкарбоксилна
киселина, получена съгласно Reinecke, M.G. et al.,
Synthesis, 327 (1980), взаимодейства с 1 ml /15,0
mmol/ тионилхлорид, като се получава 2,27 g
суров киселинен хлорид под форма на твърдо
вещество. 10 ml разтвор в N,N-диметилформа-
мид на 2,27 g /10,0 mmol/ 3-бром-2-тиофен-
карбонил хлорид взаимодейства съгласно при-
мер 32, с 1,75 g /8,33 mmol/ 5-хлор-2-оксин-
дол-1-карбоксамид в присъствие на 3,05 g /
25,0 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин в
40 ml N,N-диметилформамид. Провеждането на
реакцията осигурява 3,28 g тъмнооранжево
твърдо вещество. След прекристализацията на
това твърдо вещество се получава 1,63 g 84,08
mmol, 41% добив/ от съединението съгласно
заглавието под формата на оранжево кристал-
но твърдо вещество, т.т. 216-217°C /2-бута-
нон/.

Анализ: Изчислено: за $C_{14}H_8BrClN_2O_3S$:
C 42,08; H 2,02; N 7,01%; Намерено: C 42,15;
H 2,05; N 7,00%. ACE-EIMS /m/z/: 398/400/
402/ M^+ , 8%/, 355/357/359 / M^+ CHNO, 21%/,
276/278 / M^+ -CHNO - Br, 13%/, 193/195 / M^+
-CHNO - C_4H_3BrS , 89%/ и 69 /неизвестен, ос-
новен/. H^1 ЯМР /DMSO- d_6 / кетоформа делта,
8,25/1H, шир. синглет, /обмен/, 8,10 /1H, d, J=
8,5 Hz/, 7,87 /1H, d, J= 5Hz/, 7,81 /1H,
шир.дублет, J=1,5 Hz/, 7,54 /1H, шир.s., обме-
нен/, 7,21 /2H, m/ и 5,70 /1 H, шир.s. обме-
нен/, енолна форма: делта, 10,27 /1H, шилс/
обменен/, 8,19 /1H, шир.s, обменен/, 8,13 /
1H, d, J+ 8,5 Hz 7,91 /1H, d, J = 5 Hz/, 7,81 /
1H, шир.дублет J = 1,5 Hz/, 7,60 /1H,
шир.синглет, обменен/, 7,25 /1H, dd, J= 8,5, 1,5
Hz/ и 7,23 /1H, d, J= 5Hz/ C^{13} ЯМР /DMSO-
 d_6 /делта, 167,0, 162,2, 152,4, 134,6, 131,4,
130,2, 129,8 127,6, 125,5, 124,9 121,1, 116,0,
111,5, и 103,8; ИЧ/калиев бромид/: 3375, 3217
шир., 1726, 1617, 1583, 1752, 1374, 1267 и 1196 cm^{-1} .

Пример 35. 5-хлор-3-/4-бром-2-теонил/
-2-оксиндол-1-карбоксамид

Съобразно методиката от пример 32, 2,48 g
/12,0 mmol/ 4-бром-2-тиофенкарбоксилна
киселина, получена съгласно Lawesson, S.O.,
Arkiv for Semi., 11,317 (1957), и 10 ml ти-
онилхлорид се обединяват и нагряват.
Реакцията осигурява 2,99 g 4-бром-2-тиофен-
карбонилхлорид под формата на тъмно масло.
Като се следва процедурата от пример 32, ки-
селеният хлорид, 2,11 g /10,0 mmol/ 5-хлор-
2-оксиндол-1-карбоксамид и 3,67 g /30,0 mmol/
4-/N,N-диметиламино/пиридин си взаимо-
действат, като се получава 4,03 g сурово оран-
жево твърдо вещество. След прекристализа-
ция се получава 2,67 g /6,68 mmol 66,8% доб-
вив/ от съединението съгласно заглавието под
формата на жълти кристали, т.т. 217-219°C /
разпадане/ 2-бутанон/.

Анализ: Изчислено за $C_{14}H_8BrClN_2O_3S$:
C 42,08; H 2,02; N 7,04%. EIMS /m/z/: 398/
400/402 / M^+ , 1%/, 355/357/359 / M^+ -CHNO,
8%/, 193/195 / M^+ - CHNO - C_4H_3BrS , осно-
вен/ и 189/191 / C_3H_2BrOS , 35%/; H^1 ЯМР /
DMSO - d_6 / делта, 8,41 /1H, d, J=1,6 Hz/,
8,06 /1H, шир.d, J=1,2 Hz/, 8,05 /1H, d, J=8,5
Hz/, 7,86 /1H, шир.s/, 6,98 /1H, dd, J= 8,5,
1,2 Hz/ и 6,05 /шир., обменен/; ИЧ /калиев
бромид/: 3384, 3228 шир., 1741, 1620, 1588,
1573, 1375, 1269, 1193 и 1180 cm^{-1} .

Пример 36. 5-хлор-3-/5-бром-2-теонил/
-2-оксиндол-1-карбоксамид

Като се следва методиката от пример
32, 2,07 g /10,0 mmol/ търговско достъпна 5-
бром-2-тиофенкарбоксилна киселина взаимо-
действа с 10 ml тионилхлорид, като се получава
2,35 g суров 5-бром-2-тиофенкарбонилхлорид
под формата на червено масло. Цяло коли-
чество суров киселинен хлорид реагира, като
се получава 1,76 g /8,33 mmol /5-хлор-2-ок-
синдол-1-карбоксамид по процедурата от при-
мер 32, като се използват 3,05 g /25,0 mmol /
4-/N,N-диметиламино/пиридин и 50 ml N,N-
диметилформамид. Обработката с киселина да-
ва твърдо вещество, което се прекристализира,
като се получава 1,77 g /4,43 mmol, 53% доб-
вив/ от съединението съгласно заглавието под
формата на червеникавокафяви кристали,
т.т. 228-229°C /тетраhydroфуран/.

Анализ: Изчислено за $C_{14}H_8BrClN_2O_3S$:
C 42,08 H 2,02; N 7,01% Намерено: C 42,25;
H 1,97; N 6,77%. ACE-EIMS /m/z/: 397/399/

401 /M⁺, 5%/, 354/356/358 /M⁺-CHNO, 17%/ и 193/185 /M⁺- CONH - C₄H₃BrS, основен; H¹ ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,19 /1H,d, J=4,0 Hz/, 8,08 /1H,d, J=8,5 Hz/, 8,06 /1H, шир.s/, 7,29 /1H, шир.d, J=4 Hz/, 7,02 /1H, шир.d, J= 8,5 Hz/ и 6,24/1H, шир.s, обменен;/ ИЧ /калиев бромид/: 3386, 3208 шир., 1750, 1569, 1375, 1344, 1203 и 794 cm⁻¹.

Пример 37. 5-хлор-3-/5-йод-2-теонил/-2-оксиндол-1-карбоксамид

Като се следва методът от пример 32, 1,96 g /7,72 mmol/ 5-йод-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена, както е описано в пример 3, се смесва с 10 ml тионилхлорид и се нагрява под обратен хладник. Реакцията осигурява 2,10 g суров 5-йод-2-тиофенкарбонилхлорид под формата на жълто твърдо вещество. Това вещество се разтваря в 10 ml N,N-диметилформаид и бавно се прибавя към 40 ml N,N-диметилформаиден разтвор на 1,75 g /8,33 mmol /5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 3,05 g /25 mmol /4-/N,N-диметиламино/пиридин съобразно пример 32. След провеждането на реакцията се получава до 3,18 g онечистен продукт под форма на оранжево твърдо вещество. Прекристализация из тетраhydroфуран дава 1,47 g /3,29 mmol, 40% добив/ чисто съединение съгласно заглавието под формата на оранжеви кристали, т.т. 230-232°C.

Анализ: Изчислено за C₁₄H₈ClN₂O₃S; С 37,65; Н 1,81; N 6,27%. Намерено: С 37,93; Н 1,73; N 6,13%. EIMS /m/z; 446/448 /M⁺-CHNO, 13%/, 237 /C₅H₂IOS, 39% / и 193/195 /M⁺- CONH - C₄H₃IS, основен;/ H¹ ЯМР /DMSO-d₆/делта, 8,05 /1H,d, J=8,5 Hz/, 8,00 /1H, шир.s/, 7,92 /1H,d, J=4,0 Hz/, 7,38 /1H, шир.d, J= 4,0 Hz/, 7,01 /1H, шир.d, J = 8,5 Hz/ и 5,37 /1H, шир.s. обменен ИЧ /калиев бромид/: 3383 шир., 3216 шир., 1749, 1565 и 1373 cm⁻¹.

Пример 38. 5-хлор-3-/4,5-дибром-2-теонил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Като се използва процедурата от пример 32, 2,86 /10,0 mmol/ търговскодостъпна 4,5-дибром-2-тиофенкарбоксилна киселина се прибавя към 10 ml тионилхлорид, като се получава хетерогенна смес. Нагряване на реакционната смес подпомага хомогенизирането на разтвора. След концентриране на реакционния разтвор се получава 3,15 суров 4,5-дибром-2-тиофенкарбонилхлорид във вид на кафяво масло. Суровият киселинен хлорид, разтворен в 10 ml N,N-диметилформаид, се при-

бавя към 1,76 g /8,33 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 3,05 g /25,0 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин в 40 ml N,N-диметилформаид при условията на пример 32.

5 Изпълнението дава 2,82 g оранжево твърдо вещество, което се прекристализира из 2-бутанон, като се получава 1,61 g /3,37 mmol, 40% добив/ чисто съединение от заглавието във вид на жълто твърдо вещество, т.т. 229 - 31°C.

Анализ: Изчислено за C₁₄H₇Br₂ClN₂O₃S: С 35,14; Н 1,47; N 5,85%. Намерено: С 35,34; Н 1,34; N 5,66%. ACE/EIMS/m/z; 476/478/480/482 /M⁺, 4%/, 433/435/437/439 /M⁺- CONH - C₄H₂Br₂S, основен;/ H¹ ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,62 /1H,s/, 8,14 /1H, шир.s/, 8,05 /1H,d, J = 8,5 Hz/, 6,93 /1H, шир.d, J = 8,5 Hz/ и 6,86 /1H, шир.s, обменен;/ ИЧ /калиев бромид/: 3397, 3238 шир., 1748, 1614, 1574, 1375, 1193 и 816 cm⁻¹.

20 Пример 39. 5-хлор-3-/4-метилтио-2-теонил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава съгласно процедурата от пример 32. Взаимодействието на 1,74 g /10,0 mmol/ 4-метилтио-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена, както е описано в пример 28, с 10 ml тионилхлорид дава 2,02 g 4-метилтио-2-тиофенкарбонилхлорид като жълто твърдо вещество. Киселинният хлорид се свързва с 1,75 g /8,33 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствие на 3,05 g /25 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин, както е описано в пример 32. След взаимодействието се получава 4,56 g оранжево твърдо вещество. Прекристализацията на суровото твърдо вещество дава 1,40 g /3,82 mmol, 46% / чисто съединение съгласно заглавието във вид на жълтеникавооранжево твърдо вещество, т.т. 216 - 219°C /тетраhydroфуран/.

40 Анализ: Изчислено за C₁₅H₁₁ClN₂O₃S₂: С 49,11; Н 3,02; N 7,64%. Намерено: С 49,06; Н 3,09; N 7,53%. EIMS/m/z: 366/368 /M⁺, 6%/, 323/325 /M⁺-CONH, 20%/, 193/195 /M⁺-CONH-C₅H₆S₂, 43%/, 157 /C₆H₅OS₂, 66% / и 130 /C₅H₆S₂, основен;/ H¹ ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,09 /1H, d, J = 8,5 Hz/, 8,05 /1H, шир.s./, 7,96 /1H, шир.s./, 7,51 /1H, шир.s./, 7,08 /1H, шир.d, J = 8,5 Hz/, 6,16 /1H, шир.s., обменен/ и 2,52 /3H, s/; ИЧ /калиев бромид/: 3387, 3220 шир., 1741, 1616, 1588, 1376, 1195 и 1185 cm⁻¹.

50 Пример 40. 5-хлор-3-/5-метилтио-2-теонил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава съгласно метода от пример 32. 1,74 /10,0 mmol/ 5-метилтио-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Kniht, D.W. et al., J.Chem.Soc., P.T.I., 791 (1983), се превръща в 1,93 g от съответния киселинен хлорид чрез взаимодействие с 10 ml тионилхлорид. Киселинният хлорид реагира директно с 1,75 g /8,33 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствие на 3,05 g /25 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин, както е описано в пример 32. Воднокисела обработка дава 3,02 g оранжево твърдо вещество. Прекристализацията на онечистеното твърдо вещество от тетраhydroфуран дава 1,31 g /3,57 mmol, 43 % добив/ чист 5-хлор-3-/5-метил-тио-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид във вид на оранжево твърдо вещество. Определянето на температурата на топене показва, че продуктът първо се стопява при 180°C, след това се втвърдява отново и пак се топи при 247 - 250°C /с разпадане/.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_{11}ClN_2O_3S_2$: C 49,11; H 3,02; N 7,64 %. Намерено: C 48,92; H 2,98; N 7,52 %. EIMS/m/z/: 366/368 /M⁺, 16 %/, 323/325 /M⁺-CONH, 23 %/, 193/195 /M⁺-CONH-C₅H₆S₂, 30 %/, 157 /C₆H₅OS₂, 83 %/ и 130 /C₅H₆S₂, основен/. Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,11 /1H,d,J = 3,9 Hz/, 8,09 /1H,d,J = 8,5 Hz/, 7,96 /1H,шир.s./, 7,12 /1H,шир.d.J = 3,9 Hz/, 7,08 /1H,шир.m./, 5,43 /1H,шир.s./ и 2,63 /3H,s/; ИЧ /калиев бромид/ 3362, 3191 шир., 1729, 1600, 1565, 1374, 1348 и 1190 cm⁻¹.

Пример 41. 5-хлор-3-/3-метокси-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

2,00 g /12,69 mmol/ 3-метокси-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Gronowitz, S., Arkiv. for Kemi., 12, 239 (1958), взаимодейства с 10 ml тионилхлорид съобразно пример 32. След изпаряване на излишъка от тионилхлорид остава 2,17 g 3-метокси-2-тиофенкарбонилхлорид във вид на кристално твърдо вещество, т.т. 86 - 88°C. Киселинният хлорид се свързва с 2,16 g /10,24 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствие на 3,30 g /27 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин съобразно метода в пример 32. Воднокисела обработка, последвана от филтриране, дава жълто твърдо вещество, което се пречиства чрез прекристализация, като се получава 1,04 g /2,96 mmol, 29 % добив/ 5-

хлор-3-/3-метокси-2-теноил-2-оксиндол-1-карбоксамид във вид на жълто твърдо вещество, т.т. 272 - 274°C /оцетна киселина/.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_{11}ClN_2O_4S$: C 51,36; H 3,16; N 7,99 %. Намерено: C 50,97; H 3,20; N 7,81 %. EIMS/m/z: 350/352 /M⁺, 13 %/, 307/309 /M⁺-CONH, 21 %/, 193/195 /M⁺-CONH-C₅H₆OS, 92 %/, 141 /C₆H₅O₂S, 78 %/ и 114 /C₅H₆O₂S, основен/; Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,26 /1H,шир.s./, 8,13 /1H,d,J = 8 Hz/, 7,92 /1H,d,J = 5 Hz/, 7,69 /1H,шир.s./, 7,56 /1H,шир.s., обменен/, 7,23 /1H,dd,J = 8, 1,5 Hz/, 7,19 /1H,d,J = 5 Hz/ и 3,88 /3H,c/; ИЧ /калиев бромид/: 3375, 3230 шир., 1745, 1576, 1383 и 1074 cm⁻¹.

Пример 42. 5-хлор-3-/4-метокси-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава съгласно метод от пример 32. 1,30 g /8,22 mmol/ 4-метокси-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съобразно Gronowitz, S., Arkiv. for Kemi., 12, 239 (1958), се превръща в 1,19 g чист киселинен хлорид /т.к. 58 - 60°C, 0,03 mm/ с 10 ml тионилхлорид. Киселинният хлорид се свързва с 1,18 g /5,61 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствие на 1,73 g /14,16 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин, като се получават 1,88 g суров продукт след киселинна обработка. Прекристализацията дава 1,39 g /3,96 mmol, 71 % добив/ чист 5-хлор-3-/4-метокси-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид под формата на жълто твърдо вещество, т.т. 221 - 223°C /оцетна киселина/.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_{11}O_4S$: C 51,36; H 3,16; N 7,99 %. Намерено: C 51,16; H 3,11; N 7,84 %; EIMS/m/z/: 350/352 /M⁺, 27 %/, 307/309 /M⁺-CONH, 71 %/, 193/195 /M⁺-CONH-C₅H₆OS, основен/, 141 /C₆H₅O₂S, 52 %/ и 114 /C₅H₆O₂S, 50 %/; Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,08 /1H,d,J = 8 Hz/, 7,92 /1H,шир.s./, 7,76 /1H,шир.s./, 7,10 /1H,шир.d.,J = 8 Hz/, 6,93 /1H,шир.s./, 5,36 /1H,шир.s., обменен/ и 3,80 /3H,s/; ИЧ /калиев бромид/: 3388, 3216 шир., 1746, 1613, 1588, 1378 и 1189 cm⁻¹.

Пример 43. 5-хлор-3-/5-метокси-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава съобразно метода от пример 32. Реакцията на 10 ml тионилхлорид с 1,75 g /11,06 mmol/ 5-метокси-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Sice, J., J.Am.Chem.Soc., 75,

3697 (1953), дава 1,83 g от съответния киселинен хлорид под формата на кафяво масло. Свързването на 5-метокси-2-тиофенкарбонилхлорида с 1,82 g /8,63 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствие на 2,66 g /21,76 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин дава 3,11 g суров продукт под формата на жълто масло. След прекристализация из оцетна киселина се получава 0,87 g чист 5-хлор-3-/5-метокси-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид под формата на жълто твърдо вещество с т.т. 180 - 182°C.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_{11}ClN_2O_4S$: C 51,36; H 3,16; N 7,99 %. Намерено: C 51,15; H 3,07; N 7,77 %. EIMS/m/z/: 350/352 /M⁺, 22 %/, 307/309 /M⁺-CONH, 81 %/, 193/195 /M⁺-CONH-C₅H₆OS 75 %/, 141 /C₆H₅O₂S, 98 %/ и 114 /C₅H₆O₂S, основен/; Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,11 /1H,d,J = 8,5 Hz/, 8,04 /1H,шир.s./, 7,90 /1H,шир.s./, 7,12 /1H,шир.s./, 6,52 /1H,шир.s./, 4,92 /1H,шир.s./ и 4,0 /3H,s/; ИЧ /калиев бромид/: 3393, 3200 шир., 1755, 1605, 1585, 1544, 1489, 1423, 1301 и 1052 cm⁻¹.

Пример 44. 5-хлор-3-/5-етокси-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава съгласно метода от пример 32. Взаимодействието на 1,39 g /8,07 mmol/ 5-етокси-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена според Sice, J., J. Am. Chem. Soc., 75, 3697 (1953), с 10 ml тионилхлорид осигурява 1,05 g /5,51 mmol, 68 % добив/ чист киселинен хлорид след дестилация /т.к. 72 - 75°C /0,1 mm/ във вид на нискотопящо се твърдо вещество. Ацилирането на 0,94 g /4,46 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид с 1,02 g /5,35 mmol/ 5-етокси-2-тиофенкарбонилхлорид в присъствие на 1,37 g /11,23 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин дава 1,50 g сурово жълто твърдо вещество. Прекристализацията на твърдото сурово вещество из оцетна киселина осигурява 0,20 g /0,55 mmol, 12 % добив/ чисто вещество съгласно заглавието във вид на жълто твърдо вещество с т.т. 183 - 5°C.

Анализ: Изчислено за $C_{16}H_{13}ClN_2O_4S$: C 52,67; H 3,59; N 7,68. Намерено: C 52,70; H 3,49; N 7,60 %. EIMS/m/z/: 364/366 /M⁺, основен/, 321/323 /M⁺-CONH, 80 %/, 193/195 /M⁺-CONH-C₆H₆OS, 74 %/ 155 /C₇H₇O₂S, 72 %/ и 128 /C₆H₆OS, 78 %/; Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,10 /1H,d,J = 8,5 Hz/, 8,04 /1H,

шир.s./, 7,90 /1H,шир.s./, 7,10 /1H,шир.s./, 4,63 /1H,шир.s., обменен/, 6,50 /1H,шир.s./, 4,26 /2H,шир.q.,J = 7 Hz/ и 1,40 /3H,t.,J = 7 Hz/; ИЧ /калиев бромид/: 3394, 3209 шир., 1752, 1609, 1585, 1481, 1375, 1352 и 1296 cm⁻¹.

Пример 45. 5-хлор-3-/4-ацетокси-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава съгласно метода от пример 32. Взаимодействието на 15 ml тионилхлорид с 3,58 g /19,23 mmol/ 4-ацетокси-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съобразно Bohlmann, F., et al., Chem. Ber., 106 497 (1973), дава жълто масло. 3,32 g /16,22 mmol/ 4-ацетокси-2-тиофенкарбонилхлорид се свързват с 2,85 g /13,52 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствието на 4,16 g /34,07 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин, като се получава 5,40 g суров жълт продукт. Пречистяване чрез прекристализация дава 4,18 g /11,02 mmol, 82 % / чис-то съединение от заглавието под формата на жълто твърдо вещество с т.т. 222 - 224°C /оцет-на киселина/.

Анализ: Изчислено за $C_{16}H_{11}ClN_2O_5S$: C 50,73; H 2,93; N 7,40 %. Намерено: C 50,53; H 2,89; N 7,22 %. EIMS/m/z/: 378/380 /M⁺, 3 %/, 335/337 /M⁺-CONH, 12 %/, 293/295 /M⁺-CONH-COCH₃, 9 %/, 193/195 /M⁺-CONH-C₆H₆O₂S, основен/, 169 /C₇H₇O₂S, 24 %/ и 127 /C₅H₃O₂S, 71 %/; Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,15 /1H,d,J = 1,5 Hz/, 8,07 /1H,d,J = 8,5 hz/, 8,01 /1H,шир.s./, 7,52 /1H,шир.s./, 7,03 /1H,шир.d.,J = 8,5 Hz/, 5,03 /1H,шир.s., обменен/ и 2,29 /3H,s/; ИЧ /калиев бромид/: 3389, 3217 шир., 1773, 1742, 1618, 1589, 1369 и 1210 cm⁻¹.

Пример 46. 5-хлор-3-/5-ацетил-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава съгласно метода от пример 32. В първия стадий 2,0 g /11,75 mmol/ 5-ацетил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Thames, S.F., et al., J. Het. Chem., 3, 104 (1966), се третира с 15 ml тионилхлорид. Изпаряването на излишъка от тионилхлорид дава гумообразен остатък, който се разбърква за кристализация с тетрахлорметан, като се получава 0,92 g /4,88 mmol, 42 % добив/ 5-ацетил-2-тиофенкарбонилхлорид под формата на светлооранжево твърдо тяло с т.т. 78 - 80°C. След това 0,90 g /4,77 mmol/ от киселинния хлорид взаимодействат с 0,83 g /3,95 mmol/ 5-

хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствие на 1,22 g /9,97 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/ пиридин, като се получава 1,42 g /3,91 mmol, 99 %/ чисто съединение от заглавието след обработка с киселина и сушене, под формата на оранжевожълто твърдо вещество с т.т. 218 - 221°C.

Анализ: Изчислено за $C_{16}H_{11}ClN_2O_4S$: C 52,97; H 3,06; N 7,72 %. Намерено: C 52,76; H 3,01; N 7,58 %. EIMS/m/z/. 362/364 /M⁺, 1 %/, 319/321 /M⁺-CONH, 7 %/, 193/195 /M⁺-CONH-C₆H₆OS, 58 %/ и 153 /C₇H₅O₂S, основен/; Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,08 /1H, d, J = 8,5 Hz/, 8,07 /1H, d, J = 4 Hz/, 8,01 /1H, шир. d., J = 1,5 Hz/, 7,92 /1H, d, J = 4 Hz/, 7,07 /1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz/, 5,22 /1H, шир. s., обменен/ и 2,60 /3H, s/; ИЧ /калиев бромид/: 3379, 3170 шир., 1734, 1672, 1607, 1599, 1573, 1354, 1263 и 1194 cm⁻¹.

Пример 47. 5-хлор-3-/4-метилсулфонил-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава съгласно метода от пример 32. Взаимодействието на 10 ml тионилхлорид с 1,39 g /6,7 mmol/ 4-метилсулфонил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съобразно Arudt, F., et al., Chem. Ber., 94 1757 (1961), дава 1,54 g от суровия киселинен хлорид като твърдо вещество. Цялото количество 4-метилсулфонил-2-тиофенкарбонилхлорид се свързва с 1,28 g /6,1 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствието на 2,24 g /18,3 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин. Обработката с киселина води до получаване на 2,28 g от суровия продукт във вид на оранжево твърдо вещество. Прекристализацията из 2-бутанон осигурява две количества от леко онечистено жълто кристално вещество, което има обща маса 2,18 g. По-нататъшното пречистване чрез прекристализация дава 1,19 g /2,98 mmol, 49 % добив/ чист 5-хлор-3-/4-метилсулфонил-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид във вид на жълто кристално вещество с т.т. 228 - 230°C /оцет- на киселина/.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_{11}ClN_2O_5S_2$: C 45,17; H 2,78; N 7,02 %. Намерено: C 45,05; H 2,68; N 6,83 %. EIMS/m/z/: 398/400 /M⁺, 3 %/, 355/357 /M⁺-CHNO, 24 %/, 193/195 /M⁺-CHNO-C₅H₆O₂S₂, основен/ и 189 /C₆H₅O₃S₂, 39 %/; Н¹ЯМР /DMSO-d₆/, делта, 8,83 /1H, d, J = 1 Hz/, 8,43 /1H, шир. s./, 8,12 /1H, шир. d, J = 1,5 Hz/, 8,03 /1H, d, J = 8,5 Hz/, 6,91 /1H,

dd, J = 8,5 Hz, 1,5 Hz/, 5,05 /1H, обменен/ и 3,24 /3H, s/; ИЧ /калиев бромид/: 3380, 3206 шир., 3084, 1732, 1574, 1311 и 1138 cm⁻¹.

Пример 48. 5-хлор-3-/5-метилсулфонил-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава съобразно метода от пример 32. 2,06 g /10,0 mmol/ 5-метилсулфонил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Sumegmann-Craig, J., et al., J. Chem. Soc., 237 (1954), реагира с 10 ml тионилхлорид, като се получава 2,14 g суров киселинен хлорид като твърдо вещество. Взаимодействието на 1,75 g /8,33 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид с 5-метилсулфонил-2-тиофенкарбонилхлорид в присъствието на 3,05 g /25,0 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин дава 3,17 g суров продукт след обработката с киселина. Обикновена прекристализация из оцетна киселина осигурява 2,31 g /5,80 mmol, 70 % добив/ чист 5-хлор-3-/5-метилсулфонил-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид, като наситено оранжево твърдо вещество с т.т. 212 - 214°C.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_{11}ClN_2O_5S_2$: C 45,17; H 2,78; N 7,02 %. Намерено: C 45,15; H 2,78; N 6,75 %. EIMS/m/z/: 398/400 /M⁺, 2 %/, 355/357 /M⁺-CHNO, 21 %/, 193/195 /M⁺-CHNO-C₅H₆O₂S₂, основен/ и 189 /C₆H₅O₃S₂, 23 %/; Н¹ЯМР /DMSO-d₆/, делта, 8,34 /1H, d, J = 4 Hz/, 8,06 /1H, d, J = 1,5 Hz/, 7,99 /1H, d, J = 8,5 Hz/, 7,69 /1H, шир. d., J = 4,0 Hz/, 6,89 /1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz/, 5,76 /1H, шир. s., обменен/ и 3,32 /3H, s/; ИЧ /калиев бромид/: 3363, 3162 шир., 1732, 1580, 1318 и 1148 cm⁻¹.

Пример 49. 5-хлор-3-/5-/N,N-диметилсулфонамидо/-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава съгласно метода от пример 32. Взаимодействието на 10 ml тионилхлорид с 2,35 g /10,0 mmol/ 5-/N,N-диметилсулфонамидо/-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена, както е описано в пример 29, осигурява 2,58 g онечистен киселинен хлорид във вид на твърдо вещество. 2,54 g 5-/N,N-диметилсулфонамидо/-2-тиофенкарбонилхлорид се свързва с 1,75 g /8,33 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид, като се използва излишък /3,05 g, 25,0 mmol/ от 4-/N,N-диметиламино/пиридин и се получава 3,55 g суров продукт във вид на оранжево твърдо вещество. Прекристализацията на суровия продукт осигурява 2,40 g /

5,61 mmol, 67 % добив/ от чистото съединение от заглавието под формата на жълтеникаво-оранжево твърдо вещество, с т.т. 227 - 230°C / 2-бутанон/.

Анализ: Изчислено за $C_{16}H_{14}ClN_3O_3S_2$: С 44,91; Н 3,30; N 9,82 %. Намерено: С 45,02; Н 3,26; N 9,62 %. EIMS/m/z/: 427/429 /M⁺, 2 %/, 384/386 /M⁺-CHNO, 18 %/, 218 /C₇H₈NO₃, 26 %/ и 193/195 /M⁺-CHNO-C₆H₅NO₂S₂, основен/; Н'ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,50 /1H,d, J = 3,9 Hz/, 8,13 /1H,d,J = 1,5 Hz/, 8,06 /1H,d, J = 8,5 Hz/, 7,60 /1H,d,J = 3,9 Hz/, 6,96 /1H,dd,J = 8,5, 1,5 Hz/, 5,65 /1H,шир.s., обменен/ и 2,71 /6H,s/; ИЧ /калиев бромид/: 3454 шир., 3336, 1729, 1595, 1566, 1335, 1209 и 1155 cm⁻¹.

Пример 50. 5-хлор-3-/4-метоксиметил-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава съгласно метода от пример 32. 1,40 g /8,13 mmol/ 4-метоксиметил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съобразно Nemes, N. et al., Coll.Czech.Chem.Comm., 39, 3527 (1974), се третира с 10 ml тионилхлорид до получаване на суровия киселинен хлорид. При фракционна дестилация се отделя 0,89 g чист 4-метоксиметил-2-тиофенкарбонилхлорид, с т.к. 65 - 67°C /0,05 mm/. Взаимодействието на 0,88 g /4,61 mmol/ киселинен хлорид с 0,81 g /3,84 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствие на 1,18 g /9,67 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/ пиридин дава 1,27 g от изолираното след киселинна обработка оранжево твърдо вещество. Прекристализация на оранжевото твърдо вещество, последвана от хроматографиране върху силикагел, дава 0,32 g /0,88 mmol, 23 % добив/ от чистия 5-хлор-3-/4-метоксиметил-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид под формата на зеленикавожълто твърдо вещество с т.т. 193 - 195°C.

Анализ: Изчислено за $C_{16}H_{13}ClN_2O_4S$: С 52,67; Н 3,59; N 7,8 %. Намерено: С 51,56; Н 3,38; N 7,51 %. EIMS/m/z/: 364/366 /M⁺, 21 %/, 332/334 /M⁺-CH₃OH, 12 %/, 321/323 /M⁺-CHNO, 20 %/, 289/291 /M⁺-CHNO-CH₃OH, 56 %/, 193/195 /M⁺-CHNO-C₆H₅OS, основен/ и 155 /C₇H₇O₂S, 44 %/; Н'ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,09 /1H,d,J = 8,5 Hz/, 7,98 /1H,шир.s./, 7,90 /1H,шир.s./, 7,71 /1H,шир.s./, 7,10 /1H,шир.ds,J = 8,5 Hz/, 4,86 /1H,шир.s., обменен/, 4,42 /2H,s/ и 3,30 /3H,s/; ИЧ /калиев бромид/: 3391, 3222 шир., 1744, 1615, 1587, 1574, 1380 и 1195 cm⁻¹.

Пример 51. 5-хлор-3-/5-метоксиметил-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава съгласно метода от пример 32. 2,06 g /11,96 mmol/ 5-метоксиметил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съобразно Janda, M. et al., Coll.Czech.Chem.Comm., 27, 1191 (1962), се нагрява с 20 ml тионилхлорид. След завършване на реакцията излишъкът от тионилхлорида се изпарява и остатъкът се дестилира, като се получава 1,83 g /9,60 mmol, 80 % добив/ чист 5-метоксиметил-2-тиофенкарбонилхлорид във вид на безцветно масло с т.к. 62 - 67°C /0,05 mm/. Взаимодействието на цялото количество киселинен хлорид с 1,68 g /8,00 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствието на 2,46 g /20,16 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин осигурява 2,61 g оранжево твърдо вещество след киселинна обработка. Прекристализацията на продукта дава 0,98 g /2,69 mmol, 34 % добив/ чисто съединение от заглавието под формата на кафяво твърдо вещество с т.т. 203 - 205°C /2-бутанон/.

Анализ: Изчислено за $C_{16}H_{13}ClN_2O_4S$: С 52,67; Н 3,59; N 7,68 %. Намерено: С 52,88; Н 3,64; N 7,55 %. EIMS/m/z/: 364/366 /M⁺, 19 %/, 321/323 /M⁺-CHNO, 27 %/, 289/291 /M⁺-CHNO-CH₃OH, 20 %/, 193/195 /M⁺-CHNO-C₆H₅OS, основен/ и 155 /C₇H₇O₂S, 76 %/; Н'ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,08 /1H,d,J = 8,5 Hz/, 7,87 /1 или 2H,шир.s./, 7,10 /1 или 2H,шир.s./, 4,89 /1H,шир.s., обменен/, 4,63 /2H,s/ и 3,32 /3H, s/; ИЧ /калиев бромид/: 3382, 3205 шир., 1752, 1605, 1584 и 1287 cm⁻¹.

Пример 52. 5-хлор-3-/5-N,N-диметилкарбамидо-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Като се следва метода от пример 32, 1,25 g /6,27 mmol/ 5-/N,N-диметиламин/карбонил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена, както е описано в пример 5, се превръща в 1,32 g /6,08 mmol, 97 % добив/ от съответния киселинен хлорид с т.т. 109 - 111°C чрез взаимодействие с излишък от тионилхлорид. Свързането на 5-/N,N-диметиламино/карбонил-2-тиофенкарбонилхлорид с 1,06 g /5,05 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствието на 1,56 g /12,73 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин дава след киселинна обработка оранжево твърдо вещество. Прекристализацията на твърдото вещество

осигурява 0,80 g /2,05 mmol, 40 % добив/ от чистото съединение съгласно заглавието под формата на оранжево твърдо вещество с т.т. 219 - 20°C /оцетна киселина/.

Анализ: Изчислено за $C_{17}H_{14}ClN_3O_4S$: С 52,11; Н 3,60; N 10,72 %. Намерено: С 51,85; Н 3,49; N 10,42 %. EIMS/m/z/: 391/393 /M⁺, 6 %/, 348/350 /M⁺-CONH, 10 %/, 193/195 /M⁺-CONH-C₇H₈NOS, основен/ и 182 /C₈H₈NO₂S, 56 %/; Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,08 /1H,d, J = 8,5 Hz/, 8,00 /1H,d,J = 4,0 Hz/, 7,96 /1H, шир.s./, 7,48 /1H,d,J = 4,0 Hz/, 7,08 /1H,d, J = 8,5 Hz/, 6,20 /1H,шир.s., обменен/ и 3,13 /6H,шир.s./; ИЧ /калиев бромид/: 3372, 3224, 1726, 1603, 1392 и 1193 cm⁻¹.

Пример 53. 5-хлор-3-/3-флуор-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Излишък от тионилхлорид /3,0 ml, 41,1 mmol/ и 0,89 g /6,10 mmol/ 3-флуор-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Cogal, C. et al., Heterocycles, 23, 1431 (1985), се смесват в 10 ml толуен и взаимодействат съгласно метода от пример 31. Това дава съответния киселинен хлорид във вид на жълто масло. Жълтият киселинен хлорид се разтвора в 3 ml N,N-диметилформаид и взаимодейства с 1,28 g /6,10 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствието на 1,64 g /13,42 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин в 5 ml N,N-диметилформаид. Реакцията осигурява 1,7 g жълто твърдо вещество. Прекристализацията на този продукт дава 0,65 g /31 % добив/ от съединението съобразно заглавието под формата на жълти иглици с т.т. 235 - 240°C /оцетна киселина/.

Анализ: Изчислено за $C_{14}H_8ClN_2O_3S$: С 49,64; Н 2,38; N 8,27 %. Намерено: С 49,64; Н 2,32; N 8,43 %. ACE/EIMS/m/z/: 338/340 /M⁺, 10 %/, 295/297 /M⁺-CHNO, 45 %/, 193/195 /M⁺-CHNO-C₄H₃FS, основен/ и 129 /C₅H₂FOS, 70 %/; Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 9,15 /1H, шир.s., обменен/, 8,28 /1H,шир.s., обменен/, 8,10 /1H,d,J = 8,5 Hz/, 7,88 /1H,dd,J = 5,2,4, 3 Hz/, 7,81 /1H,d,J = 1,5 Hz/, 7,60 /1H,шир.s., обменен/, 7,21 /1H,dd,J = 8,5, 1,5 Hz/ и 7,11 /1H,d,J = 5,2 Hz/. C¹³ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 167,1, 160,2, 158,1 и 154,6, 152,6, 134,2, 129,2, 127,6, 125,4, 125,2, 120,8, 117,4, 115,9, 114,9, и 114,7 и 103,0. ИЧ /калиев бромид/: 3400,3240 шир., 1750, 1625, 1585, 1390, 1205 и 820 cm⁻¹.

Пример 54. 5-хлор-3-/3-метилтио-2-те-

ноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

3-метилтио-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Carpenter, A.J. et al., Tetrahedron Lett., 26, 1777 (1985), /2,61 g, 15,0 mmol/, взаимодейства с 10 ml тионилхлорид, като дава 2,83 g суров 3-метилтио-2-тиофенкарбонилхлорид във вид на светложълто твърдо вещество. След това киселинният хлорид се свързва с 2,57 g /12,2 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствието на 4,47 g /36,6 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин, както е описано в пример 32, като дава 3,73 g суров продукт във вид на оранжево твърдо вещество. Продуктът частично се пречиства чрез прекристализация из 2-бутанон, като дава 1,44 g зеленикавожълто твърдо вещество. Чистото съединение от заглавието се получава чрез втора прекристализация из етилацетат, като се получава 0,92 g /2,51 mmol, 21 % добив/ под формата на жълто твърдо вещество. Чистото съединение първоначално се стапя при 178°C, след това се втвърдява наново и отново се стапя при 275°C /с разпадане/.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_{11}ClN_2O_3S_2$: С 49,11; Н 3,02; N 7,64 %. Намерено: С 49,22; Н 2,98; N 7,57 %. EIMS/m/z/: 366/368 /M⁺, 8 %/, 193/195 /M⁺-CONH-C₃H₆S₂, 48 %/, 157 /C₆H₃OS₂, 92 %/ и 130 /C₅H₆S₂, основен/. Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,26 /1H,шир.s., обменен/, 8,11 /1H,d,J = 8,5 Hz/, 7,87 /1H,d, J = 4,5 Hz/, 7,71 /1H,шир.s./, 7,58 /1H,шир.s., обменен/, 7,26 /1H,d,J = 4,5 Hz/, 7,21 /1H, шир.d,J = 8,5 Hz/ и 2,43 /3H,s/; ИЧ /калиев бромид/: 3388, 3198 шир., 1727, 1670, 1611, 1571, 1367, 1265, 1191 и 805 cm⁻¹.

Пример 55. 5-хлор-3-/4-ацетил-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

0,78 g /4,59 mmol/ 4-ацетил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Satonaka, H., Bull.Chem.Soc., Japan, 56, 2463 (1983), се смесва с 0,95 g /5,85 mmol/ 1,1'-карбонилдимидазол в 10 ml N,N-диметилформаид и се разбърква при стайна температура под атмосфера от аргон. След 2 h сместа се прехвърля във фуния за откапване и бавно се прибавя към суспензия от 0,88 g /4,18 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 1,38 g /11,28 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин в 30 ml N,N-диметилформаид, като се разбърква при 5°C /ледена баня/ под инертна атмосфера. Сместа се разбърква в продължение на 15 min при 5°C след завършване на

прибавянето, след което се разбърква още 24 h при стайна температура. Изливането на реакционната смес в 110 ml 0,3 N солна киселина причинява отделянето на утайка във вид на зеленикавожълто твърдо вещество. Филтрирането последвано от последователно промиване с 3 N солна киселина и вода, дава суровия продукт, който се прекристализира двукратно из оцетна киселина, като се получава 0,34 g /0,94 mmol, 22 % добив/ чист 5-хлор-3-/4-ацетил-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид под формата на зеленикавожълт солватирани комплекс с 0,2 еквивалента оцетна киселина, т.т. 230 - 233°C.

Анализ: Изчислено за $C_{16}H_{11}ClN_2O_4S$ x 0,2 $C_2H_4O_2$: C 52,55; H 3,17; N 7,47 %. Намерено: C 52,24; H 2,88; N 7,61 %. EIMS/m/z: 362/364 /M⁺, 9 %/, 319/321 /M⁺-CONH, 43 %/, 193/195 /M⁺-CONH-C₆H₆OS, основен/ и 153 /C₇H₅O₂S, 79 %/; Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,64 /1H,шир.s./, 8,47 /1H,d,J = 1,3 Hz/, 8,07 /1H,d,J = 8,5 Hz/, 8,00 /1H,шир.s./, 7,07 /1H,шир.d,J = 8,5 Hz/, 5,94 /1H,шир.s., обменен/ и 2,52 /3H,s/; ИЧ /калиев бромид/: 3387, 3230 шир., 1743, 1692, 1623, 1592, 1577, 1384, 1272 и 1192 cm⁻¹.

Пример 56. 5-хлор-3-/4-метилсулфинил-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава по метода от пример 55. Ацилното активиране на 1,64 g /8,6 mmol/ 4-метилсулфинил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена както е описано в пример 1, с 1,65 g /10,0 mmol/ 1, 1'-карбонилдимидазол дава съответния реакционен способен ацилимидазол-междинен продукт, който се използва директно и се свързва с 1,65 g /7,8 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствието на 2,87 g /23,5 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин, като дава суров жълт продукт. Разтрянето на жълтото твърдо вещество с 2-бутанон дава 1,67 g /4,36 mmol, 56 % добив/ от чистия 5-хлор-3-/4-метилсулфинил-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид под формата на жълто твърдо вещество с т.т. 204 - 206°C.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_{11}ClN_2O_4S_2$: C 47,06; H 2,90; N 7,32 %. Намерено: C 47,11; H 2,91; N 7,27 %. EIMS/m/z: 382/384 /M⁺, 7 %/, 339/341 /M⁺-CHNO, 16 %/, 193/195 /M⁺-CHNO-C₃H₆OS₂, основен/ и 173 /C₆H₅O₂S₂, 31 %. Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,36 /1H,шир.s./, 8,27 /1H,шир.s./, 8,11 /1H,d,J = 8,5 Hz/,

7,99 /1H,шир.s./, 7,13 /1H,шир.d,J = 8,5 Hz/ и 2,88 /3H,s/; ИЧ /калиев бромид/: 3385, 3220 шир., 1721, 1612, 1573, 1376 и 1193 cm⁻¹.

Пример 57. 5-хлор-3-/5-сулфонамидо-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

1,48 g /7,2 mmol/ 5-сулфонамидо-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена, както е описано в пример 30, се превръща в ацилимидазол чрез взаимодействие с 1,39 g /8,6 mmol/ 1, 1'-карбонилдимидазол. Междинният ацилимидазол се свързва директно с 1,26 g /6,0 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствието на 2,2 g /18,0 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин, като дава 2,34 g сурово оранжево твърдо вещество. Прекристализацията осигурява 1,22 g /3,05 mmol, 51 % добив/ чист 5-хлор-3-/5-сулфонамидо-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид под формата на жълто-зелено твърдо вещество с т.т. 227 - 229°C /оцетна киселина/.

Анализ: Изчислено за $C_{14}H_{10}ClN_3O_5S_2$: C 42,06; H 2,52; N 10,51 %. Намерено: C 41,78; H 2,48; N 10,15 %. EIMS/m/z: 399/401 /M⁺, 2 %/, 356/358 /M⁺-CHNO, 23 %/, 193/195 /M⁺-CHNO-C₄H₅NO₂S₂, основен/ и 190 /C₅H₄NO₃S₂, 53 %/; Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,23 /1H,d, J = 4 Hz/, 8,05 /1H,шир.d,J = 1,5 Hz/, 8,02 /1H, d,J = 8,5 Hz/, 7,71 /1H,шир.s., обменен/, 7,49 /1H,d,J = Hz/, 6,95 /1H,dd,J = 8,5, 1,5 Hz/ и 5,56 /шир.s., обменен/; ИЧ /калиев бромид/: 3393, 3250, 3109 шир., 1722, 1600, 1569, 1345, 1203 и 1150 cm⁻¹.

Пример 58. 5-хлор-3-/5-/N-метилсулфониламидо/-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава съгласно метода от пример 55. Ацилно активиране на 2,21 g /10,0 mmol/ 5-/N-метилсулфониламидо/-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена, както е описано в пример 2, с 1,95 g /12,0 mmol/ 1,1'-карбонилдимидазол поражда съответния ацилимидазол като междинно съединение в 20 ml N,N-диметилформамид. Този разтвор се прехвърля, като прибавя бавно към 1,75 g /8,33 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в 40 ml N,N-диметилформамид с 3,05 g /25,0 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин. Киселинната обработка на реакционната смес дава 2,9 g жълтеникаво-оранжево твърдо вещество. Прекристализацията из оцетна киселина дава 1,90 g /4,59 mmol, 55 % добив/ от чистото съединение от

заглавието под формата на жълто твърдо вещество с т.т. 225 - 227°C.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_{12}ClN_3O_5S_2$: C 43,53; H 2,92; N 10,15 %. Намерено: C 43,49; H 2,86; N 10,15 %. EIMS/m/z/: 413/415 /M⁺, 2 %/, 370/372 /M⁺-CHNO, 20 %/, 205 /C₆H₇NO₂S₂, 68 %/ и 193/195 /M⁺-CHNO-C₅H₇NO₂S₂, основен/; H¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,32 /1H,d, J = 4 Hz/, 8,08 /1H,d,J = 1,5 Hz/, 8,05 /1H,d, J = 8,5 Hz/, 7,71 /шир.s., обменен/, 7,53 /1H, d,J = 4 Hz/, 6,97 /1H,dd,J = 8,5 Hz, 1,5 Hz/, 5,77 /1H,шир.s., обменен/ и 2,54 /3H,s/; ИЧ /калиев бромид/: 3433 шир., 3232 шир., 1731, 1607, 1566 и 1151 cm⁻¹.

Пример 59. 5-хлор-3-/5-карбокси-2-теноил-/2-оксиндол-1-карбоксамид. 15

Съединението от заглавието се получава по метода от пример 55. 1,00 g /5,81 mmol/ търговскодостъпна 2,5 - тиофендикарбоксилна киселина взаимодейства с 1,88 g /11,62 mmol/ 1,1'-карбонилдимидазол в 15 ml N,N-диметилформамид, като се получава активен ацилимидазол. Бавното прибавяне на ацилимидазола към 1,11 g /5,28 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 1,92 g /15,68 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин в N,N-диметилформамид дава жълто-зелено твърдо вещество след киселинна обработка. Крайно пречистване се постига от гореща суспензия на съединението от заглавието в оцетна киселина, като се получава 1,51 g /4,14 mmol, 78 % добив/ 5-хлор-3-/5-карбокси-2-теноил-/2-оксиндол-1-карбоксамид под формата на жълто твърдо вещество, т.т. 274 - 278°C.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_9ClN_2O_5S$: C 49,39; H 2,49; N 7,8 %. Намерено: C 49,19; H 2,45; N 7,38. EIMS/m/z/: 364/366 /M⁺, 17 %/, 321/323 /M⁺-CHNO, 73 %/, 193/195 /M⁺-CHNO-C₅H₄O₂S, 98 %/ и 186 неидентифициран, основен/; H¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,10 /1H,d,J = 4 Hz/, 8,09 /1H,d,J = 8,5 Hz/, 8,03 /1H,шир.d,J = 1,5 Hz/, 7,74 /1H,d,J = 4 Hz/ и 7,08 /1H,dd,J = 8,5, 1,5 Hz/. ИЧ /калиев бромид/: 3388, 3276 шир., 1718, 1695, 1551 и 1273 cm⁻¹.

Пример 60. 5-хлор-3-/4-метоксикарбонил-2-теноил-/2-оксиндол-1-карбоксамид.

Съединението от заглавието се получава съгласно метода от пример 55. Към разтвор на 1,50 g /8,06 mmol/ 4-метоксикарбонил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена, както е описано в пример 9, в 15 ml N,N-диме-

тилформамид се прибавя 1,57 g /9,67 mmol/ 1'-карбонилдимидазол. След 2 h реакционната смес се прибавя бавно към 1,54 g /7,32 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 2,66 g /21,75 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин в N,N-диметилформамид. Киселинна обработка на сместа, последвана от филтриране, сушене и разбъркване за кристализация с гореща оцетна киселина, дава 1,88 g /4,97 mmol, 68 % добив/ от съединението съобразно заглавието под формата на жълто твърдо вещество с т.т. 244 - 246°C.

Анализ: Изчислено за $C_{16}H_{11}ClN_2O_5S$: C 50,73; H 2,93; N 7,40 %. Намерено: C 50,52; H 2,86; N 7,12 %. EIMS/m/z/: 378/380 /M⁺, 1 %/, 335/337 /M⁺-CONH, 7 %/, 193/195 /M⁺-CONH-C₆H₅O₂S, основен/, 169 /C₇H₅O₃S, 35 %/; H¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,59 /1H,d, J = 1,4 Hz/, 8,48 /1H,шир.s./, 8,06 /1H,d,J = 8,5 Hz/, 8,05 /1H,шир.s./, 7,02 /шир.d, J = 8,5 Hz/, 4,64 /1H,шир.s., обменен/ и 3,82 /3H, s/; ИЧ /калиев бромид/: 3383, 3217 шир., 1746, 1590, 1375, 1279 и 745 cm⁻¹.

Пример 61. 5-хлор-3-/5-метоксикарбонил-2-теноил-/2-оксиндол-1-карбоксамид

Като се следва методиката от пример 55, N,N-диметилформамиден разтвор на 1,25 g /6,71 mmol/ 5-метоксикарбонил-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена, както е описано в пример 11, се прибавя към 1,19 g /7,35 mmol/ 1,1'-карбонилдимидазол, като се получава активирано ацилно междинно съединение. Тази реакционна смес бавно се добавя към 1,29 g /6,10 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 2,02 g /16,54 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин също в N,N-диметилформамид. Киселинна обработка, последвана от филтриране, сушене и прекристализация дава 1,29 g /3,41 mmol, 56 % добив/ от съединението от заглавието под формата на жълто твърдо вещество с т.т. 219-221°C /оцетна киселина/.

Анализ: Изчислено за $C_{16}H_{11}ClN_2O_5S$: C 50,73; H 2,93; N 7,40%. Намерено: C 50,76; H 2,84; N 7,38 %. EIMS/m/z/: 378/380 /M⁺, 2 %/, 335/337 /M⁺-CONH, 11 %/, 193/195 /M⁺-CONH-C₆H₅O₂S, основен/ и 169 /C₇H₅O₃S, 46 %/; H¹ ЯМР /DMCO-d₆/делта, 8.16/1H, d,J=3.9 хц/, 8.05 /1H,d,J=8.5 хц/, 8.03 /1H,шир.c/, 7.78 /1H,d,J=3.9 хц/, 7.02 /1H,dd, J=8.5,2.3 хц/, 5.55 /1H,шир.c/, обменен/ и 3.84 /3H,c/; ИЧ/калиев бромид/: 3388, 3216

шир., 1730, 1589, 1290 и 745 cm^{-1} .

Пример 62. 5-хлор-3-/4-N,N-диметилкарбамино-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид

Съединението от заглавието се получава съгласно методиката от пример 55. 1,70 g / 8,56 mmol / 4-//N,N-диметиламино/карбонил/-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена, както е описано в пример 5, взаимодейства с 1,77 g / 10,90 mmol / 1,1'-карбонилдимидазол, като се получава междинен ацилимидазол, който бавно се прибавя към N,N-диметилформамиден разтвор на 1,64 g / 7,80 mmol / 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 2,57 g / 21,02 mmol / 4-/N,N-диметиламино/пиридин. Киселинната обработка, последвана от филтриране, дава оранжево твърдо вещество, което се прекристализира двукратно из оцетна киселина, като се получава 0,86 g / 2,19 mmol, 28 % добив / от чистото съединение от заглавието под формата на жълт солватен комплекс с 0,2 еквивалента оцетна киселина, т.т. 240-243°C.

Анализ: Изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ x 0,2 $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$: C 51,75; H 3,69; N 10,41 %. Намерено: C 51,58; H 3,46; N 10,42 %. EIMS/m/z/: 391/393/ M^+ , 26 %/, 348/350/ M^+ -CONH, 20 %/, 193/195/ M^+ -CONH- $\text{C}_8\text{H}_8\text{NOS}$ основен / и 182/ $\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}_2\text{S}$, 46 %/; H^1 ЯМР /DMSO- d_6 /делта, 8,16 /1H,шир.s/, 8,08 /1H,d,J=8,5 Hz/, 8,04 /1H,шир.s/, 7,95 /1H,шир.s/, 7,10/1H,шир.d.,I=8,5 Hz/, 6,38/1H,шир.s.,обменен/, 3,07 /3H,шир.s/ и 2,98 /3H,шир.s/; ИЧ /калиев бромид/:3390, 3233, 1744, 1622, 1375 и 1195 cm^{-1} .

Пример 63. 5-хлор-3-/4-/2-метил-4-тиазолил/-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид

Съединението от заглавието се получава съгласно метода от пример 55. 1,25 g / 5,55 mmol / 4-/2-метил-4-тиазолил/-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена, както е описано в пример 18, се превръща в ацилимидазол чрез взаимодействие с 0,98 g / 6,05 mmol / 1,1'-карбонилдимидазол в 15 ml N,N-диметилформамид. След завършване на реакцията този разтвор се прехвърля във фуния за прикапване и бавно се добавя 1,06 g / 5,04 mmol / 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 1,66 g / 13,59 mmol / 4-/N,N-диметиламино/-пиридин в 50 ml N,N-диметилформамид. Киселинна обработка, последвана от филтриране и разбъркване за кристализация с 2-бутанон, дава 0,50 g / 1,20 mmol / от съединението под формата на жълто твър-

до вещество, т.т.238-241°C.

Анализ: Изчислено за $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$: C 51,73; H 2,90; N 10,06 %. Намерено: C 51,63; H 2,95; N 9,75 %. EIMS/m/z/:417/419/ M^+ ,1 %/, 374/376/ M^+ -CONH, 8 %, 208/ $\text{C}_8\text{H}_8\text{NOS}_2$, 34 %/, 193/195/ M^+ -CONH- $\text{C}_8\text{H}_8\text{NS}_2$, 20 %/ и 181/ $\text{C}_8\text{H}_8\text{NS}_2$, основен/; H^1 ЯМР /DMSO- d_6 /делта, 8,44/1H,шир.s/, 8,13 /1H,шир.s/, 8,09/1H,d,J=8,4 Hz/, 7,94/1H,шир.s/, 7,79/1H,s/, 7,10/1H,d,J=8,4 Hz/,4,88/1H,шир.s., обменен/, и 2,71 /3H,s/; ИЧ/калиев бромид/: 3385, 2919, 1747, 1587,1374, 1196 и 729 cm^{-1} .

Пример 64. 5-хлор-3-/5-бром-2-фураноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид

Като се използва методът от пример 32, 1,91g/10,0 mmol / търговски достъпна 5-бром-2-фуранкарбоксилна киселина се разтваря в 10 ml тионилхлорид и се нагрява при кипене под обратен хладник и под азот в продължение на 1 h и полученият киселинен хлорид се събира. 40 ml N,N-диметилформамиден разтвор на 1,75 g / 8,3 mmol / 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 3,05 g / 25 mmol / 4-/N,N-диметиламино/пиридин взаимодействат с 2,09 g / 10 mmol / 5-бром-2-фуранкарбонилхлорид в 10 ml N,N-диметилформамид. След реакционно време от около 45 min сместа се подкислява чрез изливане в 250 ml 1N солна киселина. Продуктът се прекристализира из оцетна киселина, промива се с оцетна киселина, след това с хексан и се суши в продължение на една нощ при стайна температура под вакуум. Полученият продукт след това се суши над кипящ под обратен хладник изопропанол под висок вакуум, като се получава 1,37 g от съединението от заглавието.

Анализ: Изчислено за $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrClN}_2\text{O}_4$: C 43,84; H 2,10; N 7,30. Намерено: c 43,94; H 2,02; N 7,16; EIMS/m/z/:382/384/ M^+ ,10 %/, 339/341/ M^+ -CONH,35 %/ и 193/195/ M^+ -CONH- $\text{C}_4\text{H}_3\text{BrO}$,основен/; H^1 ЯМР /DMSO- d_6 /делта, 8,50 /обменен/, 8,08/1H,d,J=8,5 HZ/, 8,00/1H,шир.s/, 7,81 /1H,d,J=3,5 Hz/, 7,63 /1H, обменен/, 7,16 /1H,шир.d,J=8,5 Hz/, 6,90/1H,d,J=3,5 Hz/ и 5,04/обменен/; ИЧ/калиев бромид/ 3382, 3220, 1735, 1723, 1620, 1587, 1533, 1464, 1379 и 1022 cm^{-1} .

Пример 65. 5-хлор-3-/6-хлорникотиноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид

Съединението от заглавието се получава съгласно метода от пример 55. Ацилното активиране на 823 mg / 5,22 mmol / търговска

проба 6-хлор-никотинова киселина с 924 mg / 5,70 mmol/ 1,1'-карбонил-диимидазол дава съответния реакционноспособен ацилимидазол, който се използва директно и се свързва с 1,00 g /4,75 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбокса- 5
мид в присъствието на 1,57 g /12,85 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин, като се получава сурово зеленикавокафяво твърдо вещество. Прекристализацията на това твърдо съединение дава 400 mg /1,14 mmol, 24 % добив/ зеле- 10
никавожълто твърдо вещество с т.т.236-238°C /оцетна киселина/.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_9Cl_2N_3O_3$: C 51,45; H 2,59; N 12,00%. Намерено: C 51,54; H 2,54; N 11,69 %. EIMS/m/z/: 349/351/M⁺, 15
8%/, 306/308/310/M⁺-CONH, 64%/, 193/195/M⁺-CONH-C₅H₄ClN, основен/ и 140/142/C₅H₃ClNO, 61%/. H¹ ЯМР /DMSO-d₆/делта, 8,56 /1H,d,J=2,3 Hz/, 8,37 /шир.s, обменен/, 8,07 /1H,d,J=8,5 Hz/, 8,01/1H,dd,J=8,2,2,3 Hz/, 20
7,94/1H,d,J=2,3 Hz/ 7,60 /1H,d,J=8,2 Hz/, 7,41 /шир.s, обменен/, 7,11/1H,dd,J=8,5,2,3 Hz/, и 4,93 /шир.s, обменен/. ИЧ /калиев бромид/: 3390, 3210 /шир./, 1730, 1580, 1380, 1290, 1110 и 820 cm⁻¹.

Пример 66. 5-флуор-3-/4-хлор-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбокса-мид

Съединението от заглавието се получава съобразно метода от пример 55. 329 g /2,02 mmol/ порция от 4-хлор-2-тиофенкарбоксилна 30
киселина, получена съобразно Friarte, J. и сътр., J. Het. Chem., 13,393(1976), се смесва с 358 mg/2,21 mmol/ 1,1'-карбонилдиимидазол в 5 ml N,N-диметилформа-мид и междинният имида- 35
золид се свързва директно с 357 mg /1,84 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбокса-мид в присъствието на 607 mg /4,96 mmol/ 4-/N,N-диметила- 40
мино/пиридин. Полученият в резултат суров жълт продукт се прекристализира, като се получава 189 g /0,558 mmol, 30 % добив/ жълто 40
твърдо вещество с т.т. 224-226°C /оцетна киселина/.

Анализ: Изчислено за $C_{14}H_8ClFN_2O_3S$: C 49,64; H 2,38; N 8,27; Намерено: C 49,41; H 2,28; N 8,12 %. EIMS/m/z/:338/340 /M⁺, 4 %/, 45
295/297 /M⁺-CONH, 19 %/, 177/M⁺-CONH-C₅H₃ClS, основен/ и 145/147 /C₅H₂ClOS, 39 %/; H¹ ЯМР /DMSO-d₆/делта, 8,80 /шир.s, обмен- 50
нен/, 8,42 /1H,d,J=1,8 Hz/, 8,04 /1H,dd, J=9,0,5,8 Hz/, 7,80 /1H,dd,j=10,5 2,1 Hz/, 7,74 /1H, шир.s/, 7,30 шир.s,обменен/, 6,74 /1H,ddd, j=10,1,9,0,2,1 Hz/ и 5,00/шир.s, обменен/; ИЧ

/калиев бромид/: 3392, 3242 шир, 3112, 1743, 1588, 1381, 1182 к 838 cm⁻¹.

Пример 67. 5-трифлуорметил-3-/4-хлор-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбокса-мид

Експерименталната процедура за получаване на съединението от заглавието е възприета от пример 55. Проба от 388 mg/2,39 mmol/ 4-хлор-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена по Triarte, J. et al., J.Het. Chem., 13, 393(1976), се превръща в ацилимидазол чрез взаимодействие с 420 mg/2,59 mmol/ 1,1'-карбонилдиимидазол. Междинният 4-хлор-2-тиофен-/1-имидазо/карбокса-мид се свързва директно с 486 mg/1,99 mmol/ 5-трифлуорметил-2-оксиндол-1-карбокса-мид в присъствието на 657 mg/5,37 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин, като се получава 634 mg/1,63 mmol, 82%/, от съединението от заглавието под формата на жълто твърдо вещество с т.т. 164-166°C.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_8ClFN_2O_3S$: C 46,34; H 2,07; N 7,21%; Намерено: C 46,29; H 2,07; N 7,79 %. EIMS/m/z/ 388/390 /M⁺, 7%/, 345/347 /M⁺-CONH, 25 %/, 227 /M⁺-CONH-C₅H₃ClS, основен/ и 145/147 /C₅H₂ClOS, 26%/. H¹ ЯМР /DMSO-d₆/делта, 9,10 /шир. s, обменен/, 8,63/1H,d,J=1,1 Hz/, 8,46 /1H,s/, 8,20 /1H,d,J=8,4 Hz/, 7,69 /1H,d,J=1,1 Hz/, 7,30/шир.s,обменен/, 7,20 /1H,dd,J=8,4,1,4 Hz/ и 5,28 /шир.s,обменен/; ИЧ /калиев бромид/:3397, 3233 шир., 1747, 1583, 1324, 1270, 1188 и 1122 cm⁻¹.

Пример 68. Съединението от заглавието се получава съобразно експерименталната процедура, описана в пример 55. След ацилно активиране на 381 mg/2,34 mmol/ 4-хлор-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Iriarte, J. et al., J.Het.Chem., 131393 (1976), с 412 mg /2,54 mmol/1,1'-карбонилдиимидазол се получава съответният реакционноспособен ацилимидазол, който се използва директно и се свързва с 466 mg /1,95 mmol/ 6-хлор-2-оксиндол-1-/N-етил/карбокса-мид в присъствието на 644 mg/5,27 mmol/ 4-/N,N-диметил-амино/пиридин, като дава 445 mg /59 %/ сурово жълто твърдо вещество. Прекристализацията дава чистото съединение от заглавието /200 mg, 0,522 mmol, 27 % добив/ под формата на жълто кристално вещество, с т.т. 164-166°C /оцетна киселина/.

Анализ: Изчислено за $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_3S$: C 50,14; H 3,16; N 7,13 %. Намерено: C 49,95;

H 3,01; N 7,21 %. EIMS/m/z/ 382/384/386 /M⁺, 5 %/, 311/313/315 /M⁺-C₃H₅NO, 21%/, 193/195 /M⁺-C₃H₅NO, C₄H₃ClS, основен/ и 145/147 /C₃H₂ClOS, 40 %/. H¹ ЯМР /DMSO-d₆/делта, 9,43 /шир.s,обменен/, 8,43 /1H, d,J=1,8 Hz/, 8,12 /1H,d,J=1,9 Hz/, 8,04 /1H,d,J=8,2 Hz/, 7,74 /1H,шир.s/, 7,04 /1H,dd,J=8,2,1,9 Hz/, 4,92 /шир.s,обменен/, 3,29 /2H,шир.q,J=7,3 Hz/ и 1,13 /3H,t.,J=7,3 Hz/. ИЧ /калиев бромид/: 3336, 3084, 1720, 1530, 1375, 1196 и 809 cm⁻¹.

Пример 69. 5-флуор-3-/4-хлор-2-теноил/2-оксиндол-1-/N-трет.бутил/-карбоксамид

Експерименталната процедура от пример 55 се използва за получаването на съединението от заглавието. Проба от 390 mg/2,40 mmol/ 4-хлор-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Iriarte, J. et al., J.Het. Chem.13, 393 (1976), взаимодейства с 481 mg/2,60 mmol/ 1,1'-карбонилдиимидазол, като дава ацилимидазолно междинно съединение, което се прибавя бавно към N,N-диметилформамиден разтвор на 500 mg /2,00 mmol/ 5-флуор-2-оксиндол-1-/N-трет.бутил/карбоксамид и 659 mg /5,39 mmol/ 4-N,N-диметиламино/пиридин. Киселинна обработка, последвана от прекристализация, дава съединението от заглавието /260 mg, 0,66 mmol, 33 % добив/ под формата на жълто твърдо вещество с т.т. 202-205°C /оцетна киселина/.

Анализ: Изчислено за C₁₈H₁₆ClFN₂O₃S: C 54,75; H 4,08; N 7,10 %; Намерено: C 54,21; H 3,76; N 6,94 %; EIMS/m/z/:394/396 /M⁺, 1 %/, 295/297 /M⁺-C₅H₉NO, 28 %/, 177 /M⁺-C₅H₉NO-C₄H₃ClS, основен/ и 145/147 /C₅H₂ClOS, 24 %/. H¹ ЯМР /DMSO-d₆/делта, 9,55 /шир.s, обменен/, 8,37 /1H,d,J=1,1 Hz/, 8,05 /1H,dd, J=9,0,5,2 Hz/, 7,81 /1H,dd,J=10,5,2,0 Hz/, 7,73 /1H, шир.s/, 6,73 /1H,ddd,J=10,5,9,0,2,0 Hz/, 4,13 /шир.s, обменен/, и 1,38 /9H,s/. ИЧ /калиев бромид/:3305, 3075, 2988, 1721, 1615, 1548, 1193 и 835 cm⁻¹.

Пример 70. 6-хлор-3-/4-хлор-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид

Експерименталната процедура за получаване на съединението от заглавието е възприета от пример 55. Порция от 463 mg /2,85 mmol/ 4-хлор-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Iriarte, J. et al., J. Het.Chem., 13, 393 (1976), се превръща в ацилимидазол чрез взаимодействие с 500 mg /3,09 mmol/ 1,1'-карбонилдиимидазол. Междинният 4-хлор-2-

тиофен-/1-имидазо/-карбоксамид се свързва директно с 500 mg /2,37 mmol/ 6-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствието на 783 mg /6,41 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин, като дава 665 mg сурово зеленикаво-жълто твърдо вещество. След прекристализация се получава 450 mg /1,27 mmol, 53 % добив/ чисто съединение от заглавието под формата на жълто твърдо вещество с т.т.231-233°C /оцетна киселина/.

Анализ: Изчислено за C₁₄H₈Cl₂N₂O₃S: C 47,34; H 2,27; N 7,89 %; Намерено: C 47,11; H 2,11; N 7,73 %. EIMS/m/z/ 354/356/358 /M⁺, 5 %/, 311/313/315 /M⁺-CONH, 15 %/, 193/195 /M⁺-CONH-C₄H₃ClS, основен/ и 145/147 /C₅H₂ClOS, 49%/.H¹ ЯМР /DMSO-d₆/делта, 8,80 /шир.s,обменен/, 8,31/1H,d,J=1,1 Hz/, 8,10 /1H,d, J=2,2 Hz/, 8,03 /1H,d,J=8,2 Hz/, 7,74 /1H, шир.s/, 7,36 /шир.s,обменен/, 7,04 /1H,dd, J=8,2,2,2 Hz/, и 5,32 /шир.s,обменен/. ИЧ /калиев бромид/:3398, 3191/шир/, 1749, 1726, 1587, 1368, 1196 и 807 cm⁻¹.

Пример 71. 3-/4-хлор-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид

Съединението от заглавието се получава съгласно процедурата от пример 55. Порция от 831 mg /5,11 mmol/ 4-хлор-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съобразно Iriarte.J.et al., J.Het Chem., 13, 393 (1976), се смесва с 897 mg /5,53 mmol/ 1,1'-карбонилдиимидазол в 5 ml N,N-диметилформамид и междинният имидазол се свързва директно с 750 mg /4,26 mmol/ 2-оксиндол-1-карбоксамид в присъствието на 1,40 g /11,49 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин. Полученото в резултат жълто твърдо вещество /803 mg, 59 % добив/ се прекристализира из оцетна киселина, като дава 376 mg /1,17 mmol, 27 % добив/ пухести жълти кристали с т.т.221-223°C.

Анализ: Изчислено за C₁₄H₉ClN₂O₃S: C 52,42; H 2,83; N 8,74 %. Намерено: C 52,04; H 2,62; N 8,51 %. EIMS/m/z/:320/322 /M⁺, 3 %/, 277/279 /M⁺-COMH, 6 %/, 159 /M⁺-CONH-C₄H₃ClS,основен/, и 145/147 /C₅H₂ClOS, 50 %/. H¹ ЯМР /DMSO-d₆/делта, 8,10 /1H, шир. s/, 8,09 /1H,d,J=8,5 Hz/, 7,95 /шир.s/, 7,83 /шир.s/, 7,75 /шир.s/, 7,30 шир., 7,08 /шир./ и 4,92 /шир.s, обменен/; ИЧ /калиев бромид/ 3392, 3243 шир., 3117, 1744, 1591, 1379, 1268 и 1183 cm⁻¹.

Пример 72. 5-флуор-6-хлор-3-/4-хлор-2-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксамид

Съединението от заглавието се получава, като се използва методът от пример 55. 427 mg /2,62 mmol/ 4-хлор-2-тиофенкарбоксилна киселина, получена съгласно Iriarte.J.et al., J.Het Chem., 13, 393 (1976), взаимодейства с 461 mg /2,84 mmol/ 1,1'-карбонилимидазол в 5 ml N,N-диметилформаид, като дава активирания ацилимидазол. Бавно прибавяне на ацилимидазола към 500 mg /2,19 mmol/ 5-флуор-6-хлор-2-оксиндол-1-карбоксаид и 721 mg /5,90 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин в N,N-диметилформаид дава сурово жълто твърдо вещество /635 mg, 78 % добив/ след киселинна обработка. Прекристализацията из оцетна киселина дава кристално твърдо вещество /390 mg, 1.05 mmol, 48 % добив/ с т.т.235-237°C.

Анализ: Изчислено за $C_{14}H_7Cl_2FN_2O_3S$: C 45,05; H 1,89; N 7,51 %. Намерено: C 44,81; H 1,87; N 7,44 %. EIMS/m/z:372/374/376 /M⁺, 7%/ 329/331/333 /M⁺-CONH, 23 %/, 211/213 /M⁺-CONH-C₄H₃ClS, основен/, и 145/147 /C₂H₂ClOS, 33 %/. H¹ ЯМР /DMSO-d₆/делта, 9,00 /шир.s. обменен/, 8,62 /1H,d,J=1,2 Hz/, 8,14 /1H,d, J=7,2 Hz/, 8,02 /1H,d,J=11,2 Hz/, 7,69 /1H,d, J=1,2 Hz/, 7,25 /шир.s,обменен/, и 4,32 /шир.s.,обменен/. ИЧ/калиев бромид/: 3386, 3231, 1715, 1610, 1580, 1464, 1366 и 1183 cm⁻¹.

Пример 73. 6-хлор-3-/5-бром-3-фууроил/-2-оксиндол-1-карбоксаид

Експерименталният метод за получаване на съединението от заглавието е възприет от пример 55. Порция от 750 mg /3,93 mmol/ 5-бром-3-фуранкарбоксилна киселина, получена съгласно Amaral, L. et al., J.O.C., 41, 2350 (1976), се превръща в ацилимидазол с 690 mg /4,25 mmol/ 1,1'-карбонилимидазол. Междинният 5-бром-3-фуран-/1-имидазо/карбоксаид се свързва директно с 689 mg /3,27 mmol/ 6-хлор-2-оксиндол-1-карбоксаид в присъствие на 1,08 g /8,83 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин като дава 500 mg /40 % добив/ сурово зеленикавожълто твърдо вещество. Прекристализацията дава 143 mg /0,37 mmol/,11 % добив/ чисто съединение от заглавието под формата на зеленикаво твърдо вещество с т.т.232-234°C /оцетна киселина/.

Анализ: Изчислено за $C_{14}H_8BrClN_2O_4$: C 43,83; H 2,10; N 7,30 %; Намерено: C 43,54; H 2,00; N 7,19 %. EIMS/m/z:382/384/386 /M⁺, 11 %/, 339/341/343 /M⁺-CONH, 30 %/, 260/262 /M⁺-CONH-Br, 90 %/, 232/234 /непознат, 90 %/, 193/195 /M⁺-CONH-C₄H₃BrO, 92 %/ и 173/

175 /C₅H₂BrO₂, основен/. H¹ ЯМР /DMSO-d₆/делта, 8,43/шир.s,обменен/, 8,40/1H, шир.s/, 8,14 /1H,d,J=1,8 Hz/, 7,92 /1H,d,J=8,2 Hz/, 7,54 /шир.s.,обменен/, 7,15 /1H,dd, J=8,2,1,9 Hz/, 6,96 /1H,d,J=1,8 Hz/ и 4,04 /шир.s.,обменен/; ИЧ /калиев бромид/:3470, 3389, 3305/шир/, 1757, 1718, 1579, 1387, 1122 и 915 cm⁻¹.

Пример 74. 5-флуор-3-/5-бром-3-фууроил/-2-оксиндол-1-/N-трет.бутил/-карбоксаид

Експерименталната процедура от пример 55 се използва за получаването на съединението от заглавието. 641 mg /3,36 mmol/5-бром-3-фуранкарбоксилна киселина, получена по Amaral, L. et al., J.O.C., 41, 2350 (1976), взаимодейства с 590 mg /3,64 mmol/ 1,1'-карбонилимидазол, като дава междинен ацилимидазол, който се прибавя бавно към N,N-диметилформаиден разтвор на 700 mg /2,80 mmol/ 5-флуор-2-оксиндол-1-/N-трет.бутил/карбоксаид и 923 mg /7,56 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин. Обработката с киселина дава суровото съединение от заглавието /777 mg, 66 % добив/ във вид на твърдо вещество. Прекристализацията дава 256 mg /0,60 mmol, 22 % добив/ безцветно кристално твърдо съединение с т.т. 190-192°C /ацетонитрил/.

Анализ: Изчислено за $C_{18}H_{16}BrFN_2O_4$: C 51,08; H 3,81; N 6,62 %; Намерено: C 50,98; H 3,57; N 6,61 %. EIMS/m/z/: 423/425 /M⁺, 1%/, 323/325 /M⁺-C₅H₁₀NO, 35 %/, 244 /M⁺-C₅H₁₀NO-Br, основен/, 216 /неидентифициран, 95 %/ и 57 /C₄H₉, 99 %/; H¹ ЯМР /DMSO-d₆/делта, 9,07 /шир.s,обменен/, 8,44/1H, d,J=1,4 Hz/, 8,10 /1H,dd,J=9,0,4,1 Hz/, 7,67 /1H, dd,J=9,5,2,8 Hz/, 6,96 /1H,d,J=1,4 Hz/, 6,91 /1H, ddd,J=9,5,9,0,2,8 Hz/, 3,93 /шир.s.,обменен/ и 1,36 /9H,s/; ИЧ /калиев бромид/: 3300, 3205, 2960, 1720, 1550, 1179 и 820 cm⁻¹.

Пример 75. 5-хлор-3-/5-бром-3-теноил/-2-оксиндол-1-карбоксаид

Съединението от заглавието се получава съобразно метода от пример 55. 100 g /4,83 mmol/ 5-бром-3-тиофенкарбоксилна киселина, получена, както е описано в J.Am.Chem.Soc., 76, 2445 (1954), се смесва с 848 mg /5,23 mmol/ 1,1'-карбонилимидазол в 5 ml N,N-диметилформаид и междинният имидазол се свързва директно с 848 mg /4.02 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксаид в

присъствието на 1,33 g /10,89 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин. Полученият в резултат суров, в зелен цвят продукт /1,22 g, 76 % добив/ се прекристализира, като се получава 540 mg /1,35 mmol, 34 % добив/ жълто твърдо

вещество с т.т. 238-240°C /оцетна киселина/.
 Анализ: Изчислено за $C_{14}H_8BrClN_2O_3S$: С 42,07; Н 2,02; N 7,01 %. Намерено: С 42,26; Н 1,98; N 6,99 %. EIMS/m/z/ 398/400/402 / M^+ , 39 %/, 355/357/359 / M^+ -CONH, основен/, 276/278 / M^+ -CONH-Br, 30 % / и 193/195 / M^+ -CONH- C_4H_3BrS , 75 %/; H^1 ЯМР /DMSO- d_6 / делта, 8,36 /шир.s,обменен/, 8,09 /1H,d,J=8,6 Hz/, 8,08 /1H,d,J=1,6 Hz/, 7,85 /1H,d,J=2,0 Hz/, 7,52 /шир.s,обменен/ 7,49 /1H,d,J=1,6 Hz/, 7,16 /1H,dd,J=8,5 2,0 Hz/ и 3,73 /шир.s, обменен./ ИЧ /калиев бромид/: 3389, 3218 шир., 1744, 1585, 1391, 1272 и 1194 cm^{-1} .

Пример 76. 5-хлор-3-/5-хлор-тиофенацетил/-2-оксиндол-1-карбоксамид

Съединението от заглавието се получава, като се използва метода от пример 55. 1,00 g /5,66 mmol/ 5-хлор-2-тиофеноцетна киселина, получена съгласно Ford et al., J.Am.Chem.Soc., 72, 2109 (1950), взаимодейства с 995 mg /6,13 mmol/ 1,1'-карбонилдиимидазол в 5 ml N,N-диметилформамид, като дава активиран ацилимидазол. При бавно прибавяне на този ацилимидазол към 994 mg /4,72 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 1,44 g /11,79 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин в N,N-диметилформамид се получава сурово сивокафяво твърдо вещество /1,52 g, 87 % добив/. Прекристализацията из оцетна киселина дава съединението от заглавието под формата на сиво кристално вещество /387 mg, 1.05 mmol, 22 % добив/ с т.т. 238-241°C.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_3S$: С 48,74; Н 2,68; N 7,51 %. Намерено: С 48,79; Н 2,73; N 7,59 %, EIMS/m/z/ 368/370/372 / M^+ , 4 %/, 324/326/328 / M^+ -CONH, 4 %/, 237/239 / M^+ - C_5H_4ClS , 49 %/ и 194/195 / M^+ -CONH- C_5H_4ClS , основен/; H^1 ЯМР /DMSO- d_6 / делта, 8,52 /шир.s,обменен/р 8,07 /1H,d,J=8,5 Hz/, 7,80 /1H,dd,J=8,5,2,6 Hz/, 6,94 /1H, d,J=4,1 Hz/, 6,90 /1H,d,J=4,1 Hz/, 4,43 /2H,s/ и 3,71 /шир.s,обменен/. ИЧ /калиев бромид/: 3392, 3249 шир., 1724, 1695, 1664, 1582, 1381, 1287, 1202, 995 и 847 cm^{-1} .

Пример 77. 5-хлор-3-/5-метилтио-1,3,4-оксадиазол-2-ил/-2-оксиндол-1-карбоксамид
 Използва се методът, описан в пример

32, по който 30 ml N,N-диметилформамиден разтвор на 958 mg /4,55 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 1,50 g /12,28 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин взаимодействат с 975 mg /5,46 mmol/ 5-метилтио-1,3,4-оксадиазол-2-карбонил хлорид US 4001238. След киселинна обработка се получава сурово оранжево твърдо вещество /1,25 g, 78 % добив/. Суспендирането в гореща ледена оцетна киселина, последвано от филтриране, дава чистото съединение от заглавието /710 mg, 2,01 mmol, 44 %/ под формата на яркочълто твърдо вещество с т.т. 297-299°C.

Анализ: Изчислено за $C_{13}H_9ClN_4O_4S$: С 44,26; Н 2,57; N 15,88 %. Намерено: С 44,37; Н 2,52; N 15,66 %. EIMS/m/z/: 352/354 / M^+ , 4 %/, 309/311 / M^+ -CONH, 12 %/ и 193/195 / M^+ -CONH- $C_3H_4N_2OS$, основен/; H^1 ЯМР /DMSO- d_6 /делта, 8,54 /шир.s,обменен/, 8,00 /1H, d,J=8,6 % Hz/, 7,86 /1H,d,J=2,5 Hz/, 7,18 шир.s, обменен/, 6,95 /1H,dd,J=8,6,2,5 Hz/, 4,04 /шир.s., обменен/ и 2,72 /3H,s/; ИЧ /калиев бромид/: 3496, 3348, 3107, 1728, 1551, 1442, 1306, 1216 и 849 cm^{-1} .

Пример 78. Метил-3-етокси-5-изоксазолкарбоксилат

Разбърквана суспензия от 3,53 g /24,67 mmol/ търговска проба метилов естер на 3-хидрокси-5-изоксазол-карбоксилатна киселина в 50 ml метиленхлорид се третира на капки с разтвор на триетилоксониев тетрафлуорборат /5,62 g, 29,60 mmol/, разтворен в 30 ml метиленхлорид при стайна температура. След разбъркване една нощ разтворът се промива с вода /2 x 30 ml/, 5 % натриев бикарбонат /2 x 30 ml/ и още веднъж с вода. Органичният слой се суши /магнезиев сулфат/ и се изпарява под вакуум, като се получава съединението от заглавието /3,61 g, 86 % добив/ във вид на светложълто твърдо вещество с т.т. 77-79°C. H^1 ЯМР /DMSO- d_6 /делта, 6,65 /1H, s/, 3,93 /2H,q,J=7,4 Hz/, 3,87 /3H,s/, и 1,21 /3H, t.,J=7,4 Hz/; EIMS/m/z/: 171/ M^+ , 48 %/, 156/ M^+ - CH_3 , 4%/, 143 / $C_3H_5NO_4$, 31%/, 112 / $C_4H_2NO_3$, 12 %/, и 69 / C_3H_3NO , основен/; ИЧ /калиев бромид/: 3105, 1744, 1611, 1441, 1241, 1106, 974 и 797 cm^{-1} .

Пример 79. 3-етокси-5-изоксазолкарбоксилна киселина

Разбъркван разтвор на метилов естер на 3-етокси-5-изоксазолкарбоксилна киселина, получен съгласно пример 78, /3,00 g, 17,53

mmol/ в 75 ml 2N натриев хидроксид се разбърква при стайна температура за 10 min, охлажда се в ледена баня и се подкислява до pH 3 с концентрирана солна киселина. Утаеното твърдо вещество се събира чрез филтриране. Оставаният желан продукт се изолира чрез насищане на водния филтрат с твърд натриев хлорид и екстрахиране с етилацетат /3 x 100 ml/. По този начин се получава общо 2,46 g /89 % добив/ от съединението от заглавието. Пробата се прекристализира из ацетонитрил, т.т. 210-213°C.

Анализ: Изчислено за $C_6H_7NO_4$: C 45,86; H 4,49; N 8,92 %. Намерено: C 45,80; H 4,32; N 8,87 %. EIMS /m/z/: 157 / M^+ -CH₃, 22 %/, 129 / $C_4H_3NO_4$, 70 %/, 112 / $C_4H_2NO_3$, 15 %/ и 69 / C_3H_3NO основен/; H^1 ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 6,51 /1H,s/, 3,91 /2H,q,J=7,4 Hz/ и 1,20 /3H,t.,J=7,4 Hz/ ИЧ/калиев бромид/; 3136/шир./, 1726, 1626, 1238 и 884 cm^{-1} .

Пример 80. 5-хлор-3-/3-етоксиизоксазол-5-ил/-2-оксиндол-1-карбоксаמיד

За получаване на съединението от заглавието се използва методът от пример 55. 1,50 g /9,55 mmol/ 3-етокси-5-изоксазолкарбоксилна киселина, получена съгласно пример 79, взаимодейства с 1,68 g /10,34 mmol/ 1,1'-карбонилдимидазол, като дава междинен ацилдимидазол, който се прибавя бавно към N,N-диметилформамиден разтвор на 1,68 g /7,96 mmol/ 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксаמיד и 2,62 g /21,48 mmol/ 4-/N,N-диметиламино/пиридин. Киселинната обработка дава суровото съединение от заглавието във вид на оранжево-жълто твърдо вещество /2,43 g, 87 % добив/. Суспендирането в гореща ледена оцетна киселина, последвано от филтриране вада чистото съединение от заглавието под формата на яркочълто твърдо вещество /1,75 g, 5,00 mmol, 63 % добив/ с т.т. 260-262°C.

Анализ: Изчислено за $C_{15}H_{12}ClN_3O_5$: C 51,51; H 3,46; N 12,01 %. Намерено: C 51,57; H 3,22; N 11,89 %. EIMS/m/z/:349/351 / M^+ , 10 %/, 306/308 / M^+ -CONH, 45 %/, 235/237 / M^+ - $C_5H_8NO_2$, 20 %/, и 193/195 / M^+ -CONH, $C_5H_7NO_2$, 44 %/; H^1 ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 8,76 /шир,s,обменен/, 8,01 /1H,d,J=8,6 Hz/, 7,97 /1H,d,J=2,2 Hz/, 7,30/шир.s.,обменен/, 6,96 /1H,d,d,J=8,6,2,2 Hz/, 6,30/1H,s/, 4,98 /шир.s.,обменен/, 3,86 /2H,q,J=7,4 Hz/ и 1,21 /3H,t.,J=7,4 Hz/; ИЧ /калиев бромид/: 3315, 3228 шир., 1748, 1673, 1549, 1370, 843 и 819 cm^{-1} .

Пример 81. Метиллов естер на 5-/3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина

Разбърквана суспензия 5-метоксикарбонил-2-тиофенкарбоксилна киселина / 1,50 g, 8,06 mmol/ в 15 ml тионилхлорид се нагрива под обратен хладник в продължение на 2 h. Разтворът се охлажда до стайна температура и се концентрира под вакуум до почти безцветно масло, което кристализира под вакуум. Това твърдо вещество се разтваря в 5 ml хлороформ и се прибавя на капки, при стайна температура към разбърквана смес от ацетамид оксим /получен съгласно Floy et al., Helv. Chem.Acta., 45, 441 (1962), //657 mg, 8,86 mmol и триетиламин/897 mg, 1,24 ml, 8,86 mmol/ в 30 ml хлороформ. След като завърши прибавянето, разтворът се разбърква при стайна температура в продължение на 1 h и се промива с вода /2 x 20 ml/. Органичният слой се суши /магнезиев сулфат/, изпарява се и остатъкът се разбърква за кристализация с толуен, като се получава междинният 0-/2-метокси-карбонил-5-теноил/ацетамид оксим, 1,55 g /80 % добив/, във вид на бяло твърдо вещество т.т. 150-2°C. H^1 ЯМР /DMSO-d₆/делта, 8,03 /1H, d,J=3,9 Hz/, 7,83 /1H,d,J=3,9 Hz/, 6,54 /шир.s., обменен/, 3,85 /3H,s/ и 1,80 /3H,s/. Този продукт се използва без допълнително пречистване.

Порция от 1,43 g /5,90 mmol/ 0-/2-метоксикарбонил-5-теноил/-ацетамид оксим се суспендира в 75 ml толуен и се нагрива под обратен хладник в продължение на една нощ. Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се разтрива с малка порция толуен, като дава 1,10 g /83 %/ от съединението от заглавието под формата на белезникаво кристално твърдо вещество с т.т. 154-156°C. Този материал се използва директно, без по-нататъшно пречистване. Точна маса: 224.0241. Изчислено:224.0256. EIMS/m/z/:224 / M^+ , 98 %/, и 193 / M^+ -CH₃O, основен; H^1 ЯМР /DMSO-d₆/делта, 8,01 /1H,d,J=4,3 Hz/, 7,92 /1H,d,J=4,3 Hz/, 3,88 /3H,s/ и 2,41 /3H,s/.

Пример 82. 5-/3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина

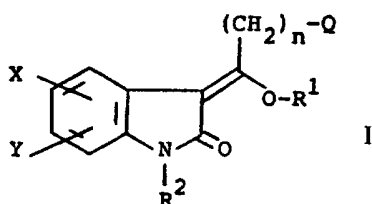
Смес от метиллов естер на 5-/3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил/-2-тиофенкарбоксилна киселина, получен съгласно пример 81, /1,09 g, 4,86 mmol/ в 35 ml 2N натриев хидроксид се разрежда с 5 ml етанол и се нагрива до 65°C

за 30 min. Разтворът се охлажда в ледена баня и се подкислява до pH 2 с концентрирана солна киселина. Филтриране и сушене дава 870 mg /85 % добив/ от съединението съобразно заглавието във вид на белезникаво твърдо вещество. Аналитичният образец се прекристализира из метанол, т.т. 226-228°C.

Анализ: Изчислено за $C_8H_6N_2O_3S$: C 45,70; H 2,88; N 13,33 %. Намерено: C 45,57; H 2,75; N 13,37%. EIMS/m/z/: 210 /M⁺, основен/, и 153 /M⁺-C₂H₃NO, 99 %/; Н¹ЯМР /DMSO-d₆/ делта, 7,97 /1H,d,J=3,9 Hz/, 7,82 /1H,d,J=3,9 Hz/ и 2,40 /3H,s/; ИЧ/калиев бромид/: 3112 шир., 1699, 1289, 1112 и 840 cm⁻¹.

Патентни претенции

1. Съединение с формула



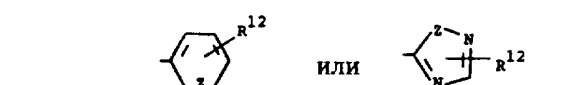
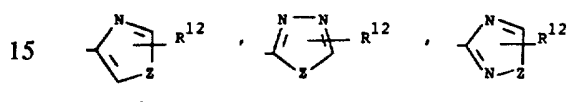
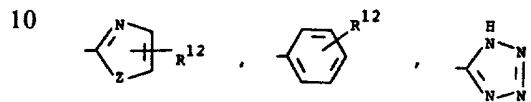
и неговите фармацевтично приемливи соли, в която формула X означава H, F, Cl, Br, /C₁-C₆/алкил, /C₃-C₈/циклоалкил, NO₂, CF₃, CN, SH, S/O/_pR³, OR⁴, COR⁴ или CONR⁴R⁵; Y е H, F, Cl, Br, /C₁-C₆/алкил, /C₃-C₈/циклоалкил, NO₂, CF₃, CN, SH, S/O/_qR¹⁷, OR¹⁸, COR¹⁸ или CONR¹⁸R¹⁹; R¹ е H, алканойл с 2 до 10 въглеродни атома, циклоалкилкарбонил с 5 до 7 въглеродни атома, фенилкарбонил със 7 до 10 въглеродни атома, хлоробензоил, метоксибензоил, ω-алкоксикарбонилалканойл, споменатият алкокси с 1 до 3 въглеродни атома и споменатия алканойл с 3 до 5 въглеродни атома, алкоксикарбонил с 2 до 10 въглеродни атома, феноксикарбонил, 1-/ацилокси/алкил, като ацил има от 1 до 4 въглеродни атома и споменатият алкил има 2 до 4 въглеродни атома, 1-/алкоксикарбонилокси/алкил, като споменатият алкокси има 2 до 5 въглеродни атома и споменатият алкил има 1 до 4 въглеродни атома, алкил с 1 до 3 въглеродни атома, алкилсулфонил с 1 до 3 въглеродни атома, метилфенилсулфонил или диалкилфосфонат, като всеки алкил е с 1 до 3 въглеродни атома; R² е COR⁶, CONR⁷R⁸, /C₁-C₆/алкил, /C₃-C₈/циклоалкил/, фенил или моно- или дизаместен фенил, като заместителят

или заместителите са Cl, F, Br, /C₁-C₆/алкил, /C₁-C₆/алкокси или CF₃;

Q е



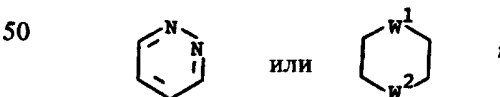
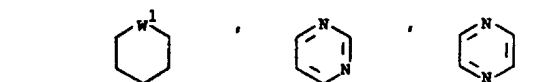
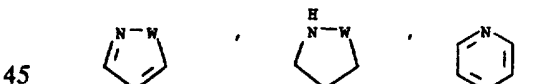
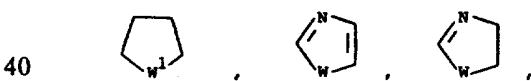
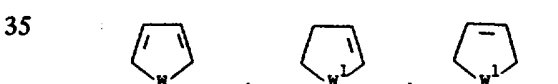
A е H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR⁹, S/O/_pR¹⁰, COOR¹¹, CONR⁹R¹¹, CN, NO₂, COR¹⁰, CH₂OR¹¹, OCOR¹⁰, NR⁹R¹¹, N/R⁹/COR¹¹, SO₂NR⁹R¹¹,

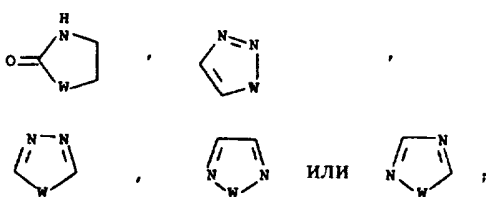


20 B е H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR¹³, S/O/_pR¹⁴, COOR¹⁵, CONR¹³R¹⁵, CN, NO₂, COR¹⁴, CH₂OR¹⁵, OCOR¹⁴, NR¹³R¹⁵, N/R¹³/COR¹⁵ или SO₂NR¹³R¹⁵; при условие че A и B не могат

25 едновременно заедно да бъдат H, или A и B са взети заедно, свързани към същия въглероден пръстен на Q¹ и означават оксо, или когато A не е H, B е със значение, определено по-горе, или /C₁-C₄/алкил; A¹ е F, Cl, Br, I, CF₃, OR⁹, S/O/_pR¹⁰, COOR¹¹, CONR⁹R¹¹, CN, NO₂, COR¹⁰, CH₂OR¹¹, OCOR¹⁰, NR⁹R¹¹, N/R⁹/COR¹¹ или SO₂NR⁹R¹¹;

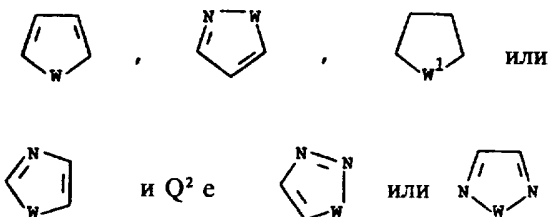
Q¹ е



Q² е

m, n, p, q и t са нула, едно или две; W и Z независимо един от друг означават O, S или NR¹¹; W¹ и W² независимо един от друг означават O, S или NR¹⁰, при условие че когато едното от W¹ и W² е O, S или NR¹⁰, другото е O или S; R³, R⁶, R¹⁰, R¹⁴ и R¹⁷ независимо един от друг означават /C₁-C₆/алкил или фенил; R⁵, R⁸, R¹¹, R¹⁵ и R¹⁹ независимо един от друг означават H, /C₁-C₆/алкил или фенил; R⁴, R⁷, R⁹, R¹³ и R¹⁸ независимо един от друг означават H или /C₁-C₆/алкил; и R¹² е H, F, Cl, Br, CF₃ или /C₁-C₆/алкил.

2. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че Q¹ означава



3. Съединение съгласно претенция 2, характеризиращо се с това, че W и W¹ независимо един от друг означават O или S.

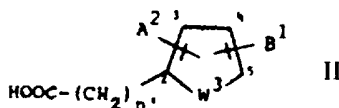
4. Съединение съгласно всяка от претенциите от 1 до 3, характеризиращо се с това, че X и Y независимо един от друг означават H, F, Cl, NO₂, /C₁-C₃/алкил или CF₃, а R² е COR⁶, CONR⁷R⁸ или /C₁-C₆/алкил.

5. Съединение съгласно всяка от претенциите от 1 до 4, характеризиращо се с това, че A е H, F, Cl, Br, CF₃, OR⁹, CN, NO₂, COR¹⁰, CH₂OR¹¹ или N/R⁹/COR¹¹ и B е H, F, Cl, Br, CF₃, OR¹³, CN, NO₂, COR¹⁴, CH₂OR¹⁵ или N/R¹³/COR¹⁵ или A и B взети заедно, свързани към същия въглероден пръстен на Q¹ и равни оксо, или когато A не е H, B е със значението, определено по-горе, или /C₁-C₃/алкил, и A¹ е F.

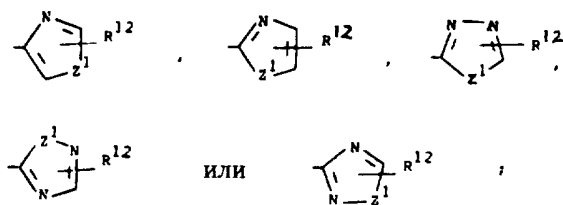
6. Съединение съгласно всяка от претенциите от 1 до 5, характеризиращо се с това, че p означава нула или едно.

7. Съединение съгласно всяка от претенциите от 1 до 6, характеризиращо се с това, че R¹ е H.

8. Съединение с формула



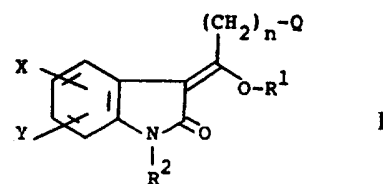
и неговите соли, в която формула A² е H; B¹ е при позицията 4 и означава S/O/_p, R¹⁶ или COOCH₃, или B¹ е на позицията 5 и е SO₂NHCH₃, или B¹ е на позиция 4 или 5 и е CO /CH₃/₂,



p¹ има стойност нула, а p¹ е едно; W³ е S; Z¹ е O или S; R¹² е H, F, Cl, Br, CF₃ или /C₁-C₆/алкил; и R¹⁶ е /C₁-C₄/алкил.

9. Фармацевтичен състав, полезен като обезболяващо или противовъзпалително средство или като инхибитор на простагландин H₂ синтаза или биосинтеза на интерлевкин-I, или лечение на метаболитни смущения в костите и в съединителните тъкани, свързани с интерлевкин-I, или нарушения в имунната система на млекопитаещи, който състав включва фармацевтично приемлив носител и ефективно количество от съединението съгласно претенция 1.

10. Метод за получаване на съединение с формула



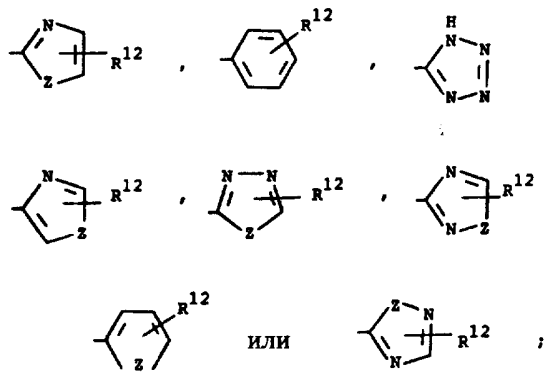
и неговите фармацевтично приемливи соли, в която формула X означава H, F, Cl, Br, /C₁-C₆/алкил, /C₃-C₈/циклоалкил, NO₂, CF₃, CN, SH, S/O/_mR³, OR⁴, COR⁴ или CONR⁴R⁵; Y е H, F, Cl, Br, /C₁-C₆/алкил, /C₃-C₈/циклоалкил, NO₂, CF₃, CN, SH, S/O/_qR¹⁷, OR¹⁸, COR¹⁸ или CONR¹⁸R¹⁹; R¹ е H, алканоил с 2 до 10 въглеродни атома, циклоалкилкарбонил с 5 до 7 въглеродни атома, фенилалканоил със 7 до 10 въглеродни атома, хлоробензоил, метоксибензоил, теноил, ω-алкоксикарбонилалканоил, като алкоксигрупата има 1 до 3 въглеродни атома и алканоилът има от 3 до 5 въглеродни атома, алкоксикарбонил с 2

до 10 въглеродни атома, феноксикарбонил, 1-/ацилокси/алкил, като ацилът има от 1 до 4 въглеродни атома и алкилът има от 2 до 4 въглеродни атома, 1-/алкоксикарбонилокси/алкил, като алкокси има от 2 до 5 въглеродни атома и алкилът има от 1 до 4 въглеродни атома, алкил с 1 до 4 въглеродни атома, алкилсулфонил с 1 до 3 въглеродни атома, метилфенилсулфонил или диалкилфосфонат, като всеки от посочените алкили има 1 до 3 въглеродни атома; R² е COR⁶, CONR⁷R⁸, /C₁-C₆/алкил, /C₃-C₈/циклоалкил, фенил или моноили дизаместен фенил, като заместителят или заместителите са всеки Cl, F, Br, /C₁-C₆/алкил, /C₁-C₆/алкокси или CF₃;

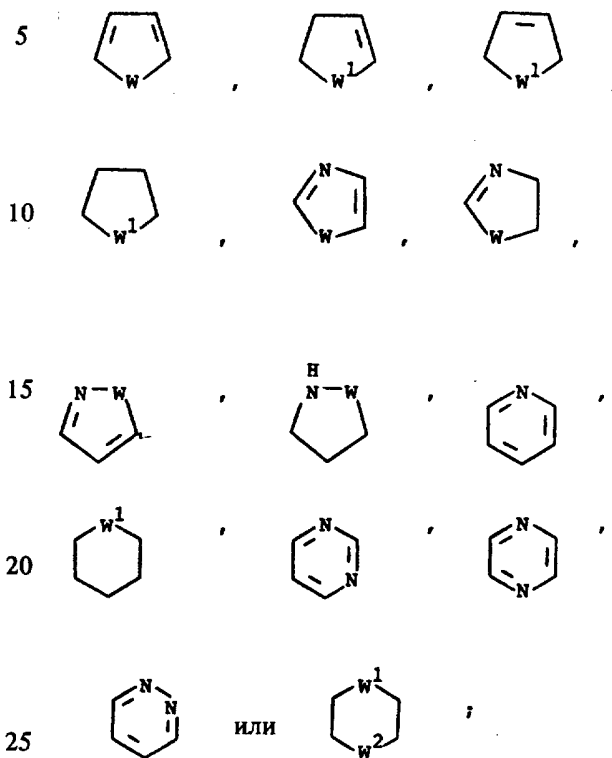
Q е



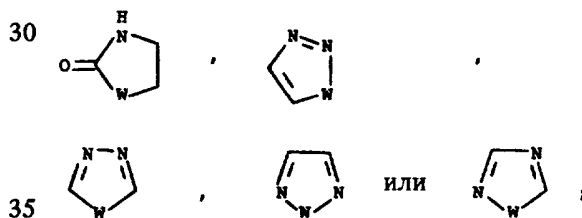
като А е H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR⁹, S/O/_pR¹⁰, COOR¹¹, CONR⁹R¹¹, CN, NO₂, COR¹⁰, CH₂OR¹¹, OCOR¹⁰, NR⁹R¹¹, N/R⁹/COR¹¹, SO₂NR⁹R¹¹,



В е H, F, Cl, Br, I, CF₃, S/O/_pR¹⁴, COOR¹⁵, CONR¹³R¹⁵, CN, NO₂, COR¹⁴, CH₂OR¹⁵, OCOR¹⁴, NR¹³R¹⁵, N/R¹³/COR¹⁵ или SO₂NR¹³R¹⁵; при условие че А и В не могат едновременно да бъдат H, или А и В, взети заедно, са свързани към един и същи въглероден атом към същия пръстен на Q¹ и означават оксо или когато А не е H, В има посочените по-горе стойности или е /C₁-C₄/алкил; А¹ е F, Cl, Br, I, CF₃, OR⁹, S/O/_pR¹⁰, COOR¹¹, CONR⁹R¹¹, CN, NO₂, COR¹⁰, CH₂OR¹¹, OCOR¹⁰, NR⁹R¹¹, N/R⁹/COR¹¹ или SO₂NR⁹R¹¹;

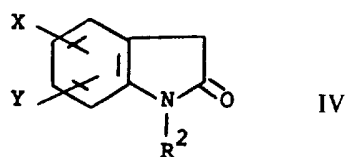
Q¹ е

Q2 е

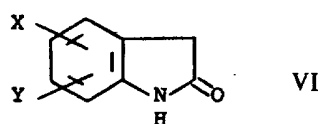


m, n, p, q и t са всяко нула, едно или две; W и Z са всяко 0, S или NK¹¹; W¹ и W² са всяко 0, S или NR¹⁰, при условие че когато единият от радикалите W¹ и W² е 0, S или NR¹⁰, другият е 0 или S; R³, R⁶, R¹⁰, R¹⁴ и R¹⁷ независимо един от друг означават /C₁-C₆/алкил или фенил; R⁵, R⁸, R¹¹, R¹⁵ и R¹⁹ са поотделно и независимо H, /C₁-C₆/алкил или фенил; R⁴, R⁷, R⁹, R¹³ и R¹⁸ са поотделно и независимо H или /C₁-C₆/алкил; и R¹² е H, F, Cl, Br, CF₃ или /C₁-C₆/алкил, характеризиращ се с това, че а/съединение с формулата Q-/CH₂/_n COCl, в която Q и n имат значенията, определени по-горе, се разтваря в инертен спрямо реакцията разтворител и бавно се прибавя към разтвор, съдържащ приблизително

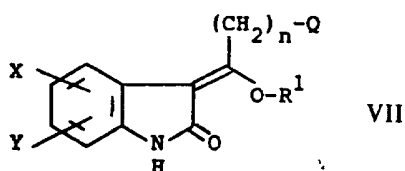
еквимоларно количество от съединение с формула



в която X, Y и R² имат значенията, дефинирани при формула I, и моларен излишък от алкален агент в инертен спрямо реакцията разтворител при около 0°C, като реакционната смес се затопля до около 25°C, подкислява се, за да се получат съединенията с формула I, в която R¹ е H, или б/съединение с формула



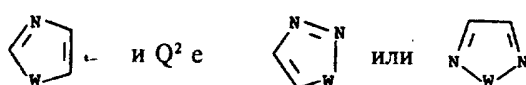
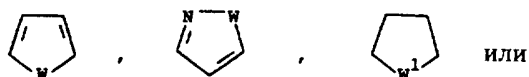
в която X и Y имат значения, посочени при формула I, взаимодействия със съединение с формула Q-CH₂/_n COOH, в която Q и n имат значенията, посочени при формула I, за да се получи съединение с формула



в която X, Y, Q и n имат значенията, посочени при формула I, а R¹ е H, като след това съединението с формула VII се превръща в съответното съединение с формула I, в която R¹ е H, по известни методи, а когато е желателно да се получат съединения с формула I, в която R¹ не означава H, разтвор на съединение с формула I, в която R¹ е H, и еквимоларно количество триетиламин в инертен спрямо реакцията разтворител при 0°C се обработва с еквимоларно количество плюс слаб излишък от необходимия киселинен хлорид, хлороформиат, оксониева сол или алкилиращ агент и след това реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура или, алтернативно, съединение с формула I, в която R¹ е H, взаимодейства с трикратен моларен излишък от необходимия α-хлоралкил карбонат, петкратен моларен излишък от натриев йодид и

двукратен моларен излишък от безводен калиев карбонат в безводен инертен спрямо реакцията разтворител и реакционната смес се нагрява под обратен хладник, и ако е необходимо, превръщане на съединение с формула I в негова фармацевтичноприемлива сол, като се използват известни методи.

11. Метод съгласно претенция 10, характеризиращ се с това, че Q¹ означава



12. Метод съгласно претенция 11, характеризиращ се с това, че W и W¹ са всяко 0 или S.

13. Метод съгласно всяка от претенциите от 10 до 12, характеризиращ се с това, че X и Y са всяко H, F, Cl, NO₂, /C₁-C₃/алкил или CF₃, а R² е COR⁶, CONR⁷R⁸ или /C₁-C₆/алкил.

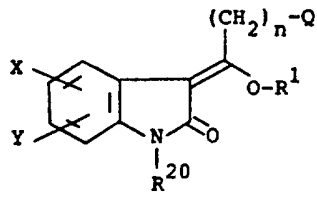
14. Метод съгласно всяка от претенциите от 10 до 13, характеризиращ се с това, че A е H, F, Cl, Br, CF₃, OR⁹, CN, NO₂, COR¹⁰, CH₂OR¹¹ или N/R⁹/COR¹¹ и B е H, F, Cl, Br, CF₃, OR¹³, CN, NO₂, COR¹⁴, CH₂OR¹⁵ или N/R¹³/COR¹⁵ или A и B взети заедно, свързани с въглерода на същия пръстен на Q¹ означават оксо или когато A не е H, B е със стойност, определена във формула I, или /C₁-C₃/алкил; и A¹ е F.

15. Метод съгласно всяка от претенциите от 10 до 14, характеризиращ се с това, че n е нула или едно.

16. Метод съгласно всяка от претенциите от 10 до 15, характеризиращ се с това, че R¹ е H.

17. Метод съгласно всяка от претенциите от 10 до 16, характеризиращ се с това, че в /a/ инертният спрямо реакцията разтворител е N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетамид, N-метилпиридон или диметилсулфоокис, а алкалният агент е триметиламин, триетиламин, трибутиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин, пиридин или 4-/N,N-диметиламино/пиридин.

18. Метод за получаване на съединения с формула

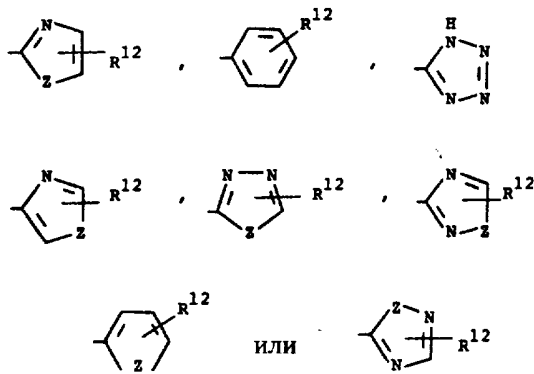


в която X е H, F, Cl, Br, /C₁-C₆/алкил, /C₃-C₈/циклоалкил, NO₂, CF₃, CN, SH, S/O/R³, OR⁴, COR⁴ или CONR⁴R⁵; Y е H, F, Cl, Br, /C₁-C₆/алкил, /C₃-C₈/циклоалкил, NO₂, CF₃, CN, SH, S/O/R¹⁷, OR¹⁸, COR¹⁸ или CONR¹⁸R¹⁹; R¹ е H; R²⁰ е COR⁶, CONR⁷R⁸, фенил или моно- или дизаместен фенил, като заместителят или заместителите са всеки Cl, F, Br, /C₁-C₆/алкил, /C₁-C₆/алкокси или CF₃;

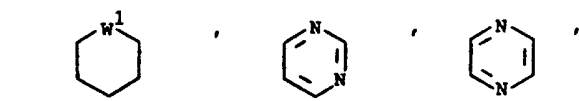
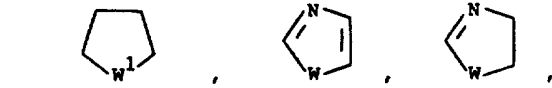
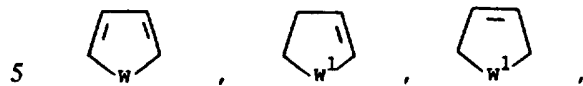
Q е



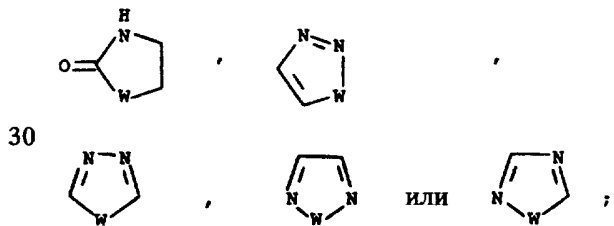
A е H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR⁹, S/O/R¹⁰, COOR¹¹, CONR⁹R¹¹, CN, NO₂, COR¹⁰, CH₂OR¹¹, OCOR¹⁰, NR⁹R¹¹, N/R⁹/COR¹¹, SO₂NR⁹R¹¹,



B е H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR¹³, S/O/R¹⁴, COOR¹⁵, CONR¹³R¹⁵, CN, NO₂, COR¹⁴, CH₂OR¹⁵, OCOR¹⁴, NR¹³R¹⁵, N/R¹³/COR¹⁵, или SO₂NR¹³R¹⁵; при условие че A и B не могат и двете да бъдат H, или A и B, взети заедно са свързани към въглерода на същия пръстен на Q¹ и означават оксо, или когато A не е H, B има стойност, дефинирана във формула I, или е /C₁-C₄/алкил; A¹ е F, Cl, Br, I, CF₃, OR⁹, S/O/R¹⁰, COOR¹¹, CONR⁹R¹¹, CN, NO₂, COR¹⁰, CH₂OR¹¹, OCOR¹⁰, NR⁹R¹¹, N/R⁹/COR¹¹ или SO₂NR⁹R¹¹;

Q¹ е

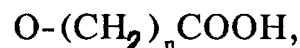
20

Q² е

30

35

m, n, p, q и t са всяко нула, едно или две; W и Z са всяко O, S или NR¹¹; W¹ и W² са всяко O, S или NR¹⁰, при условие че когато единият от радикалите от W¹ и W² е O, S или NR¹⁰, другият е O или S; R³, R⁶, R¹⁰, R¹⁴ и R¹⁷ поотделно са /C₁-C₆/алкил или фенил; R⁵, R⁸, R¹¹, R¹⁵ и R¹⁹ поотделно са H, /C₁-C₆/алкил или фенил; R⁴, R⁷, R⁹, R¹³ и R¹⁸ поотделно са H или /C₁-C₆/алкил; и R¹² е H, F, Cl, Br, CF₃ или /C₁-C₆/алкил; характеризиращ се с това, че съединение с формула

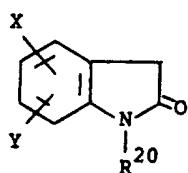


в която Q и n са определени във формула I или по-горе, взаимодействия с моларен излишък на 1,1'-карбонилдиимидазол в инертен

50

60646

спрямо реакцията разтворител в инертна атмосфера и полученият продукт взаимодейства със заместен 2-оксиндол с формула



5 в която X, Y и R²⁰ имат значенията, дефинирани по-горе, в присъствието на базичен алкален агент при температура около 0-50°C в инертен спрямо реакцията разтворител и при инертна атмосфера.

Литература

1. US 4569942.

2. US 4556672.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: О. Накова

Редактор: В. Алтаванова

Пор. 37727

Тираж: 40 СР