



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 039 042** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 209/26**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5001607/04, 01.10.1991
(30) Приоритет: 18.04.1989 US 340113
(46) Дата публикации: 09.07.1995
(56) Ссылки: B. Robinson. Chem. Rev., 1963, S. 63, 373. Chem. Rev., 1969, S. 69, 227.

(71) Заявитель:
Пфайзер Инк. (US)
(72) Изобретатель: Фредерик Джакоб Эхрготт[US],
Карл Джозеф Годдард[US], Гэри Ричард
Шульте[US]
(73) Патентообладатель:
Пфайзер Инк. (US)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ОКСОИНДОЛОВ

(57) Реферат:
Использование: в медицине и биологии, в частности в качестве ингибиторов простагландин-Н2-синтазы, 5-липоксигеназы и биосинтеза интерлейнина-1. Сущность изобретения: способ предусматривает реакцию соответствующей гетерилкислоты с молярным избытком

1,1-карбонилдиимидазола в инертном растворителе и инертной атмосфере с последующим взаимодействием полученного продукта с 3-замещенным 2-оксииндола в присутствии основного агента при 0-50°C в инертной атмосфере и инертном растворителе. 2 ил. 4 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 039 042** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 209/26**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5001607/04, 01.10.1991

(30) Priority: 18.04.1989 US 340113

(46) Date of publication: 09.07.1995

(71) Applicant:
Pfizer Inc. (US)

(72) Inventor: Frederik Dzhakob Ekhrgott[US],
Karl Dzhozef Goddard[US], Gehri Richard
Shul'te[US]

(73) Proprietor:
Pfizer Inc. (US)

(54) **PROCESS FOR PREPARING 3-SUBSTITUTED-2-OXOINDOLES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine as lipxygenase inhibitor and in biosynthesis of interleukin-1.
SUBSTANCE: the process comprises reacting the corresponding heteryl acid with a molar excess of 1,1-carbonyldiimidazole in an inert solvent and in an inert atmosphere and

subsequently reacting the resulting product with a 3-substituted-2-oxoindol in the presence of an active agent at 0-50 °C in an inert atmosphere and in an inert solvent.
EFFECT: improved properties of the title compound. 4 tbl

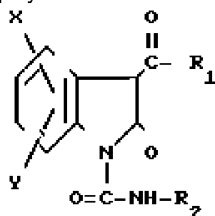
RU 2 039 042 C1

RU 2 039 042 C1

Изобретение относится к новым производным 3-замещенных 2-оксоиндолов, которые являются ингибиторами простагландин H_2 -синтезы, 5-липоксигеназы и биосинтеза интерлейкина-1.

Соединения изобретения являются полезными в качестве ингибиторов простагландин H_2 -синтазы и биосинтеза интерлейкина-1, а также в качестве анальгетических противовоспалительных и противоаритмических агентов при лечении хронических воспалительных заболеваний. Изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим указанные производные 3-замещенных 2-оксоиндолов, к способам ингибирования простагландин H_2 -синтазы и биосинтеза интерлейкина-1 и к лечению хронических воспалительных заболеваний у млекопитающих с помощью указанных соединений. Кроме того, настоящее изобретение относится к некоторым новым карбоновым кислотам, полезным в качестве промежуточных продуктов при получении 3-замещенных 2-оксоиндолов настоящего изобретения, и к способу получения производных 3-замещенных 2-оксоиндолов.

В патенте США N 4569942 описаны некоторые 2-оксоиндол-1-карбоксамиды формулы



где X-H, фтор, хлор, бром, (C_1-C_4) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил, (C_1-C_4) -алкокси, (C_1-C_4) -алкилтио, трифторметил, (C_1-C_4) -алкилсульфинил, (C_1-C_4) -алкилсульфонил, нитро, фенил, (C_2-C_4) -алканоил, бензоил, теноил, (C_1-C_4) -алканамидо, бензамидо или N,N-диалкилсульфамидо, имеющий 1-3 атома углерода в каждом из указанных алкилов; Y-H, фтор, хлор, бром, (C_1-C_4) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил, (C_1-C_4) -алкокси, (C_1-C_4) -алкилтио и трифторметил; R_1 является (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил, (C_4-C_7) -циклоалкенилом, фенилом, замещенный фенилом, фенилалкилом, имеющим 1-3 атома углерода в указанном алкиле, замещенным (фенокси) алкилом, содержащим 1-3 атома углерода в указанном алкиле, (тиофенокси) алкилом, содержащим 1-3 атома углерода в указанном алкиле, нафтилом, бицикло (2.2.1) гептан-2-илом, бицикло (2.2.1) гепт-5-ен-2-илом или $-(CH_2)_n-O-R_0$; n равно нулю, 1 или 2; O двухвалентный радикал, происходящий из фурана, тиофена, пиррола, пиразола, имидазола, тиазола, изотиазола, оксазола, изоксазола, 1,2,3-тиадиазола, 1,3,4-тиадиазола, 1,2,5-тиадиазола, тетрагидрофурана, тетрагидротиофена, тетрагидропирана, тетрагидротиопирана, пиридина, пиримидина, пиразина, бензо (в) фурана, бензо(в) тиофена; R_0 -H или (C_1-C_3) -алкил; R_2 (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил, бензил, фурил, тиенил,

пиридил или

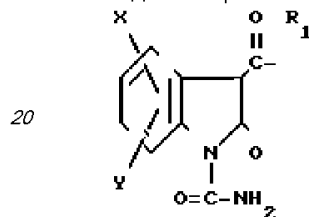


где R_3 и R_4 каждый

является H, фтором, хлором, (C_1-C_4) -алкилом, (C_1-C_4) -алкокси или трифторметилом.

Указанные 2-оксоиндол-1-карбоксамиды являются ингибиторами циклооксигеназы и липоксигеназы, обладают анальгетической активностью у млекопитающих и являются полезными при лечении боли и облегчают симптомы хронических заболеваний, таких как воспаление и боль, связанные с ревматоидным артритом и остеоартритом.

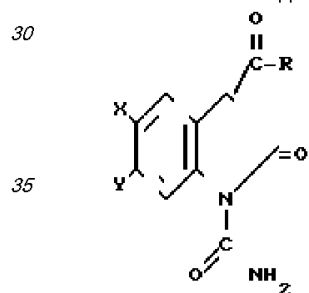
В патенте США N 4556672 описаны некоторые 3-ацилзамещенные 2-оксоиндол-1-карбоксамиды формулы



где X, Y и R_1 имеют указанные значения.

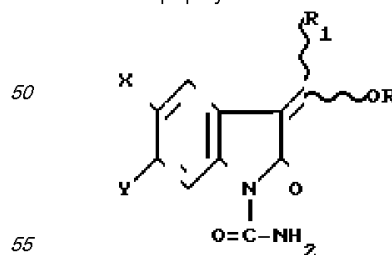
Соединения этого патента имеют такую же активность, как и соединения патента США N 4569942.

В патенте США N 4861794 описано использование соединений формулы



и их фармацевтически приемлемых основных солей, где X-H, Cl или F, Y-H или Cl; R бензил или тиенил, для ингибирования биосинтеза интерлейкина-1-(ИЛ-1) и для лечения вызванных ИЛ-1 расстройств и дисфункций.

В заявке на патент PCT N 03658, описаны нестероидные противовоспалительные агенты формулы



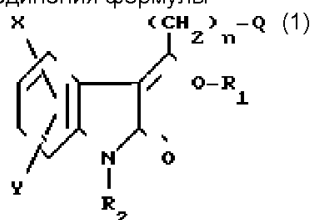
где каждый из

X и Y является водородом, фтором или хлором; R_1 2-тиенил или бензил; R алканоил, циклоалкилкарбонил, фенилалканоил, бензоил и некоторые замещенные бензоильные группы, теноил, омега-алкоксикарбонилалканоил, алкоксикарбонил, феноксикарбонил, 1-алкоксикарбонилалкокси, алкилсульфонил, метилфенилсульфонил и диалкилфосфат.

Интерлейкин-1-(ИЛ-1) стимулирует ресорбцию кости как in vitro, так и in vivo. (Hayward M. и Fiedler-Hagy Cn. Агенты и

Действия, 22, 251-254, 1987). ИЛ-1 индуцирует продуцирование простагландина (ПГЕ2), является стимулятором резорбции кости и участвует в потере кости. (Hayward M. Caggiano J.J. Annual Reports in Medicinal Chemistry, 22, Sect. IV, Chapter 17, 169-1780 1987). Остеопороз определяется как ослабление потери минеральных составляющих кости, что в результате приводит к более высокой скорости перелома. ИЛ-1 включается в патогенез многих заболеваний. (Dinarelo C.A. I. Clin. Jmmunol, 5, 287-297, 1985). Кроме того, повышенные уровни ИЛ-1 подобного материала ассоциируются с псориазом. (Camp R. D. et. al. I.Jmmunol, 137, 3469-3474, 1986).

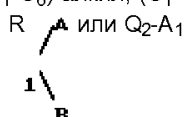
Настоящее изобретение обеспечивает новые 3-замещенные 2-оксоиндолные соединения формулы



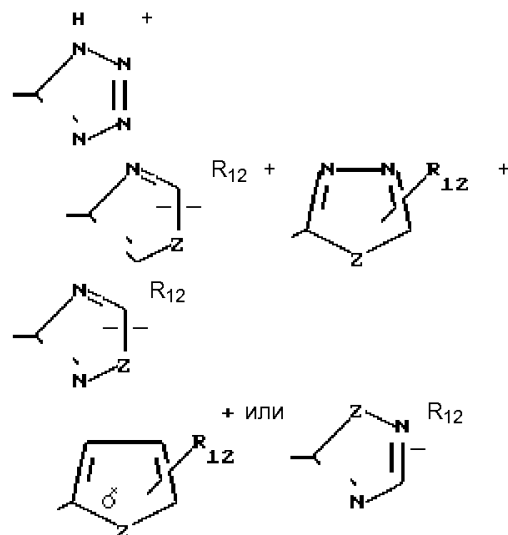
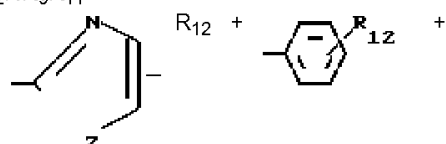
и их фармацевтически приемлемые соли, где X H, F, Cl, Br, J, CF3, OR13, S(O)pR14, COOR15, CONR13R15, CN, NO2, COR14, CH2OR15, OCOR14, NR13R15, N(R13) COR15 или SO2NR13R15, при условии, что A и B не могут быть оба H, или A и B, взятые вместе, соединены с одним и тем же углеродом кольца Q и равны оксо, или когда A не является H, B, имеет указанные ранее значения или является (C1-C4)-алкилом;

Y H, F, Cl, Br, J, CF3, OR9, S(O)pR10, COOR11, CONR9R11, CN, NO2, COR10, CH2OR11, OCOR10, NR9R11, N(R9) COR11 или SO2NR9R11; Q является алканоил с 2-10 атомами углерода, циклоалкилкарбонил с 5-7 атомами углерода, фенилалканоил с 7-10 атомами углерода, хлорбензоил, метоксibenзоил, теноил, омега-алкоксикарбонилалканоил, указанная алкоксигруппа содержит 1-3 атома углерода, а указанная алканоильная группа содержит 3-5 атомов углерода, алкоксикарбонил с 2-10 атомами углерода, феноксикарбонил, 1-(ацилокси)-алкил, где ацил имеет 1-4 атома углерода, 1-(алкоксикарбонилокси) алкил, где указанная алкоксигруппа имеет 2-5 атомов углерода, а указанный алкил имеет 1-4 атома углерода, алкил с 1-3 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-3 атомами углерода, метилфенилсульфонил или диалкилфосфонат, где каждый из указанных алкилов содержит 1-3 атома углерода;

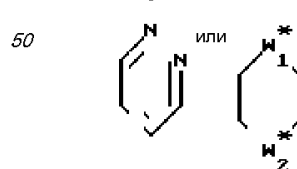
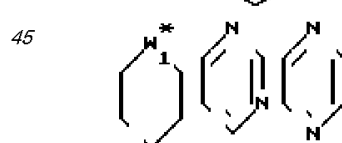
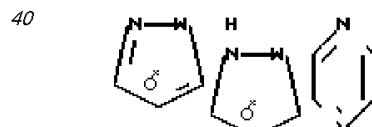
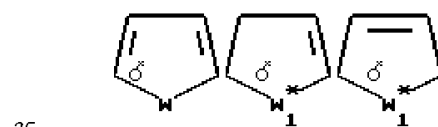
R2 COR6, CONR7R8, (C1-C6)-алкил, (C3-C8)-циклоалкил, фенил, моно- или дизамещенный фенил, где заместитель или заместители каждый является Cl, Br, F, (C1-C6)-алкил, (C1-C6)-алкокси или CF3; Q



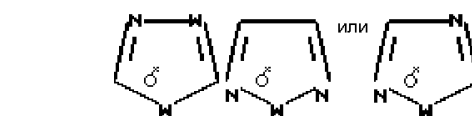
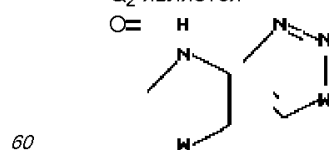
A H, F, Cl, Br, J, CF3, OR9, S(O)pR10, COOR11, CONR9R11, CN, NO2, COR10, CH2OR11, OCOR10, NR9R11, N(R9)COR11, SO2NR9R11



B H, F, Cl, Br, J, CF3, OR13, S(O)pR14, COOR15, CONR13R15, CN, NO2, COR14, CH2OR15, OCOR14, NR13R15, N(R13) COR15 или SO2NR13R15, при условии, что A и B не могут быть оба H, или A и B, взятые вместе, соединены с одним и тем же углеродом кольца Q и равны оксо, или когда A не является H, B, имеет указанные ранее значения или является (C1-C4)-алкилом; A1 F, Cl, Br, J, CF3, OR9, S(O)pR10, COOR11, CONR9R11, CN, NO2, COR10, CH2OR11, OCOR10, NR9R11, N(R9) COR11 или SO2NR9R11; Q является



Q2 является

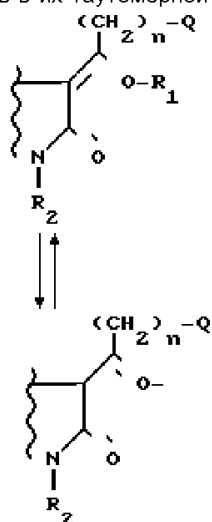


m, n, p, q и t каждый равен нулю, 1 или 2;

W и Z каждый является O, S или NR₁₁;

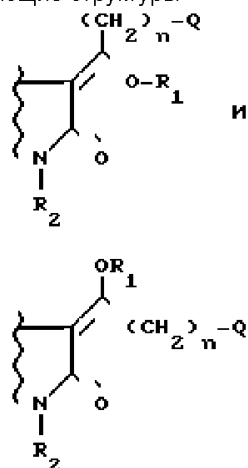
w₁ и w₂ каждый является O, S или NR₁₀ при условии, что когда один из w₁ или w₂ является O, S или NR₁₀, другой является O или S; R₃, R₆, R₁₀, R₁₄ и R₁₇ каждый является (C₁-C₆)-алкилом или фенилом; R₅, R₈, R₁₁, R₁₅ и R₁₉ каждый является H (C₁-C₆)-алкилом или фенилом; R₄, R₇, R₉, R₁₃ и R₁₈ каждый является H или (C₁-C₆)-алкилом; R₁₂ является H, F, Cl, Br, CF₃ или (C₁-C₆)-алкилом.

Хотя приведенные выше соединения формулы I показаны как энолы, простые и сложные эфиры энолов, понятно, что когда R₁ является H, соединения формулы I могут быть в их таутомерной кетонной форме.



Все такие таутомерные формы изображаются формулой I.

Заместители у экзоциклической двойной связи в положении 3 соединений формулы I могут быть син, анти или смесью обоих. Следовательно, соединения формулы I, имеющие структуры



в настоящее изобретение и все такие изомеры описываются формулой I.

Соединения формулы I, где R₁ не H, являются пролекарствами соединений формулы I, у которых R₁ является H, и их солей. Термин "пролекарство" относится к соединениям, которые являются предшественниками лекарств, которые после введения и абсорбции млекопитающими выделяют лекарство in vivo с помощью некоторых метаболических процессов.

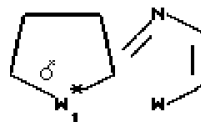
После желудочно-кишечной абсорбции

пролекарства гидролизуются in vivo в соответствующие соединения формулы I, где R является H, или их соли. Поскольку пролекарства изобретения не являются энальными кислотами, сводится к минимуму экспозиция желудочно-кишечного тракта родственным кислотным соединением.

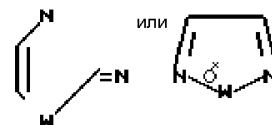
Предпочтительная группа соединений настоящего изобретения составлена соединениями формулы I, где R₁ H. Другой предпочтительной группой соединений является групп соединений формулы I, у которых X и Y каждый является H, F, Cl, NO₂, (C₁-C₃)-алкилом или CF₃. Еще одной предпочтительной группой соединений является группа соединений формулы I, у которых R₂ является COR₆, CONR₇R₈ или (C₁-C₆)-алкил, где R₆, R₇ и R₈ имеют указанные значения. Другой предпочтительной группой соединений настоящего изобретения является группа соединений формулы I, где Q является Q₁, а Q₁ является



Другой предпочтительной группой соединений являются соединения формулы I, где Q является Q₁, где Q₁ является



где W O или S, а W₁ O или S. Другая предпочтительная группа соединений состоит из соединений, у которых Q является Q₂, где Q₂ является



W S. Более предпочтительной группой соединений являются соединения, у которых Q является Q₁, где Q₁ является



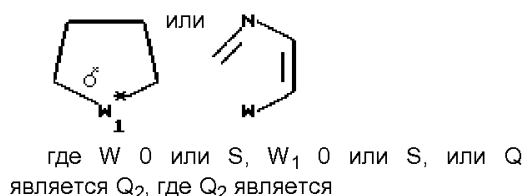
а W O или S. Особенно предпочтительные соединения являются теми, у которых R₁ H, X и Y, а каждый является H, F, Cl, NO₂ (C₁-C₃)-алкилом или CF₃; R₂ COR₆, CONR₇R₈ или (C₁-C₆)-алкилом, где R₆, R₇ и R₈ имеют указанные значения; Q является Q₁, где Q₁ является



где W имеет указанные значения, или Q является Q₁, где Q₁ является



где W O или S, или Q является Q₁, где Q₁ является



где W S.

Еще более предпочтительными соединениями являются те, у которых W S; R₂ CONR₇R₈; R₇ и R₈ H.

Еще более предпочтительными являются указанные соединения, у которых X-H, Cl или CF₃; Y H, Cl или F; A Cl, Br, F, CF₃, SCH₃, OCH₃ или CH₂OCH₃; B H, Cl, Br или CH₃. Другими особенно предпочтительными соединениями являются указанные соединения, у которых n равно 0 или 1, когда n равно нулю, эти соединения являются более предпочтительными.

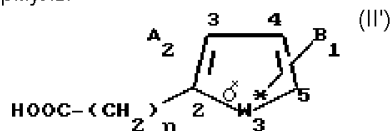
Еще одной предпочтительной группой соединений являются соединения формулы I и указанные соединения, у которых A H, F, Cl, Br, CF₃, OR₉, CN, NO₂, COR₁₀, CH₂OR₁₁ или N(R₉)COR₁₁; B H, F, Cl, Br, CF₃, OR₁₃, CN, NO₂, COR₁₄, CH₂OR₁₅ или N(R₁₃)COR₁₅, где R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₄ и R₁₅ имеют указанные значения, или A и B, взятые вместе, связаны с одним и тем же углеродом кольца Q₁ и равны оксо, или когда A не является H, B имеет указанные значения или является (C₁-C₃)-алкилом; A₁ является F у еще более предпочтительных соединений, являющихся такими соединениями, у которых R₆ CH₃, R₇ H, R₈ H или (C₁-C₄)-алкил.

Соединения формулы I, у которых R₁ H, являются активными как ингибиторы простагландин H₂-синтазы (циклооксигеназы), как ингибиторы 5-липоксигеназы и как ингибиторы биосинтеза интерлейкина-1 (ИЛ-1) у млекопитающих. Соединения формулы I в дополнение к их полезности являются полезными как анальгетики, противовоспалительные и антиартритные агенты при лечении хронических воспалительных заболеваний у млекопитающих.

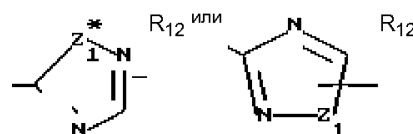
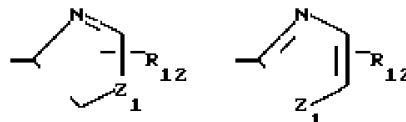
Предлагаемое изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы I. Настоящим изобретением обеспечиваются способы ингибирования простагландин H₂-синтазы и биосинтеза интерлейкина-1 у млекопитающих при введении эффективного количества соединений формулы I указанному млекопитающему. Настоящим изобретением также обеспечиваются способы лечения вызванных интерлейкином-1 расстройств и иммунных дисфункций и/или хронических воспалительных заболеваний у млекопитающих при введении указанным млекопитающим эффективного количества соединения формулы I. В рамках настоящего изобретения хронические заболевания включают, но не ограничиваются ими, псориаз, ревматоидный артрит и остеоартрит.

Кроме того, настоящее изобретение

обеспечивает новые карбоновые кислоты формулы



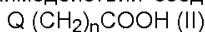
и их соли, где A₂ H; B₁ находится в положении 4 и является S(O)_p, R₁₆ или COOCH₃ или B₁ находится в положении 5 и является SO₂NHCH₃, или B₁ находится в положении 4 или 5 и является CON(CH₃)₂.



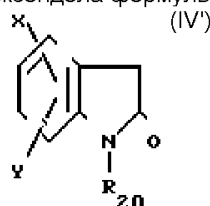
и равно нулю, p равно 1; W₃ S, Z₁ 0 или S; R₁₂ H, F, Cl, Br, CF₃ или (C₁-C₆)-алкил; R₁₆ (C₁-C₄)-алкил.

Соединения формулы II являются полезными в качестве промежуточных продуктов при получении некоторых соединений формулы I.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает новый способ получения некоторых соединений формулы I, где R₁ H; R₂ R₂₀, который заключается во взаимодействии соединения формулы



где Q и n имеют указанные значения, для соединения формулы I с молярным избытком 1,1'-карбонилдиимидазола в инертном реакционном растворителе в инертной атмосфере и взаимодействии продукта в присутствии основного агента с производным 2-оксондола формулы



где X и Y указаны выше для соединений формулы I; R₂₀ COR₆, CONR₇R₈, фенил или моно- или дизамещенный фенил, в котором заместителем или заместителями являются Cl, F, Br, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкокси или CF₃, где R₆, R₇ и R₈ определены выше для соединений формулы I, при температуре около 0-50°C в инертном реакционном растворителе в инертной атмосфере.

Схема реакций приведена на фиг. 1 и 2.

Соединения формулы I, в которых R₁ является H, могут быть получены по новому способу изобретения, показанному в реакционной схеме на фиг. 2. Карбоновые кислоты формулы II вводят в реакцию с небольшим молярным избытком 1,1'-карбонилдиимидазола в инертном реакционном растворителе. Реакцию проводят

при температуре около 25°C и перемешивают в инертной атмосфере. В течение примерно 2 ч, после чего всю реакционную смесь прибавляют к смеси, состоящей из эквимолекулярного количества замещенного 2-оксоиндольного соединения формулы IY, полученного в присутствии молярного избытка основного агента в инертном реакционном растворителе в инертной атмосфере. Подходящими инертными реакционными растворителями являются те, которые по крайней мере частично растворяют один или все реагенты или продукт, а предпочтительным для использования растворителем является N, N-диметилформамид. Инертную атмосферу получают при проведении реакции в инертном газе, таком как азот или аргон. Предпочтительными основными агентами являются 4-(N, N-диметиламино)пиридин и триэтиламин.

Некоторые карбоновые кислоты формулы II являются известными. Карбоновые кислотные соединения формулы II включают новые карбоновые кислоты формулы II¹, полученные известными способами или по способам, аналогичным известным методикам. Такие способы могут включать получение соответствующих сложных эфиров или нитрилов соответствующих карбоновых кислот, которые в случае гидролиза по известным методикам дают интересующие карбоновые кислоты.

Соединения формулы I, в которых R₁ H, являются кислотными и они образуют основные соли. Все такие основные соли входят в изобретение и могут быть получены традиционными методами. Например, они могут быть получены при простом контактировании кислотных и основных веществ обычно в стехиометрическом соотношении в водной, неводной или частично водной среде. Соли извлекают фильтрованием, осаждением нерастворителем с последующей фильтрацией или выпариванием растворителя, или в случае водных растворов лиофилизацией. Типичные соли соединений формулы I, которые могут быть получены, являются солями первичных, вторичных и третичных аминов, солями щелочных металлов и солями щелочно-земельных металлов. Особенно ценными являются соли этаноламина, диэтанолamina, триэтанолamina.

Основные агенты, особенно пригодные для образования солей, принадлежат как к органическому, так и к неорганическому типу. Они включают органические амины, гидроксиды щелочных металлов, бикарбонаты щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, алкоксиды щелочных металлов, гидроксиды щелочно-земельных металлов, карбонаты щелочно-земельных металлов, гидриды щелочно-земельных металлов и алкоксиды щелочно-земельных металлов. Типичными примерами таких оснований являются первичные амины, такие как n-пропиламин, n-бутиламин, анилин, циклогексиламин, бензиламин, p-толуидин, этаноламин и глюкамин, вторичные амины, такие как диэтиламин, диэтаноламин, N-метилглюкамин, N-метиланилин, морфолин, пирролидин и пиперидин, третичные амины, такие как триэтиламин, триэтаноламин, N,N-

диметиланилин, N-этилпиперидин и N-метилморфолин, гидроксиды, такие как гидроксид натрия, алкоксиды, такие как этоксид натрия и метоксид калия, гидриды, такие как гидрид кальция и гидрид натрия, и карбонаты, такие как карбонат калия и карбонат натрия.

Способность соединений формулы I ингибировать биосинтез интерлейкина-1 показана в нижеописанной процедуре.

СЗН/HeN мышей умерщвляют шейной дислокацией и их брюшную полость опрыскивают 70% -ным этанолом, чтобы предотвратить бактериальное загрязнение полученных впоследствии клеточных препаратов. В брюшину каждой мыши вводят 8 мл KPM1 (1640 среда), содержащей 5% FCS (фетальная сыворотка теленка, которая была скринирована на хорошую отзывчивость к ИЛ-1 в тимоцитном анализе и на низкую спонтанную пролиферацию в присутствии ИЛ-1), пенициллин стрептомицин (100 ед./мл 100 мкг/мл) и глютамин (2 мМ). Брюшину смешивают в общую массу, чтобы помочь высвободить клетки. Затем делают надрез через кожу брюшины, чтобы раскрыть лежащий под ней мышечный слой. Удаляют перитонеальную жидкость иглой 20 калибра путем вставки иглы острием вниз через обнаженный мышечный слой точно ниже грудины. Перитонеальную жидкость от шести мышей объединяют в пластиковую коническую пробирку и проводят микроскопическое исследование на бактериальное загрязнение. Незагрязненную жидкость центрифугируют при примерно 600 x g в течение 6 мин и декантируют надсадочный слой. Объединяют клеточные шарики из 5-6 пробирок и повторно суспендируют все в 20 мл KPM1 FCS (PPM1-1640 среда, содержащая 5% фетальной сыворотки теленка). Затем выясняют число клеток, используя гемацитометр, и определяют жизнеспособность клеток окрашиванием Трипан-блю, также используя гемацитометр. Клетки потом разбавляют до концентрации 3 · 10⁶ кл./мл, используя KPM1 PCS. В ячейки пластины с ячейками (35 мм) вносят 1 мл указанной суспензии клеток. Клетки инкубируют 2 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂, чтобы вызвать прикрепление макрофагов к стенкам ячеек. Удаляют надсадочный слой, создавая интенсивное кружение суспензии в ячейках и декантируя. Прикрепившиеся клетки, т. е. макрофаги, дважды промывают KPM1-CF. [KPM1, содержащая пенициллин-стрептомицин [100 ед. /мл 100 мкг/мл) и глютамин (2 мМ)]

В ячейки, содержащие прикрепившиеся клетки, прибавляют 1 мл изучаемых соединений в концентрациях от 0,1 до 100 мкг/мл в PPM1-SF или 1 мл PPM1 SF в качестве контроля. Затем в каждую ячейку прибавляют 100 мкл ZPS (тонко очищенный липополисахарид из salmonella minnesota, который был проконтролирован, чтобы определить, что СЗН/HeI мыши не дают ответа на него) в KPM1-SF (1 мг/5 мл). Пластины инкубируют при 37°C в атмосфере 5%-ной CO₂ в течение 24 ч. Надсадочные жидкости удаляют и анализируют на ИЛ-1 сразу или же после охлаждения или замораживания или последующего анализа. Надсадочные жидкости анализировали

количественно на ИЛ-1 в соответствии с аналитическими рецепторами связывания.

Стандартную кривую строят следующим образом. EZ 4-6.1 клетки тимуса мыши (10-15) $\cdot 10^6$ клеток в 0,4 мл связующего буфера (KPM1-1640, 5% FCS, 25 мМ HEPES, 0,01% NaN_3 , pH 7,3) прибавляют, вбрируя количество немеченого мышиногo γ IZ-(α) рекомбинанта IZ-I α продуцированного в *Escherichia coli* от опубликованной последовательности аминокислот 115-270 для IZ-I α (от 40 пг до 40 нг в 0,5 мл буфера) и инкубируют 1 час при 4°C при непрерывном встряхивании, после чего прибавляют 0,8 нг (0,1 мл) человеческого ^{125}I -rIZ-I β и продолжают встряхивать еще 3 ч. Образцы фильтруют на устройстве Йеда через стекловолнистые фильтры Ватман GF (С2.4 см), заблокированные с 0,5%-ным порошковым молоком, в течение 2 ч при 37°C и один раз промывают 3 мл охлажденного льдом буфера. Фильтры подсчитывают в гамма-счетчике Сирла и неспецифическое связывание рассматривают как спм-связывание в присутствии 200 нг немеченого γ -IZ-I α . Калибровочная кривая Хилла строится как график $\log Y(100-Y)$ по отношению к $\log C$, где Y представляет собой процент контроля ^{125}I -rIZ-I α связывания, а C концентрация немеченого γ -IZ-I α . Линия, спрямленная по методу наименьших квадратов, соответствует величинам Y между 20 и 80%. Затем для количественного определения уровней ИЛ-1 в надосадочных жидкостях, полученных, как описано выше, разбавленные надосадочные жидкости заменяют rIZ-I α и используют измеренный процент величин связывания для определения концентраций ИЛ-1 из стандартного графика Хилла. Каждое разбавление анализируют дважды и обычно используют только те разбавления, у которых величины Y находятся между 20 и 80% чтобы рассчитать средние уровни ИЛ-1.

Способность соединений формулы I ингибировать простагландин H_2 -синтазу и 5-липоксигеназу показана в следующей процедуре анализа. Применяя описанную ниже процедуру, измеряют уровни известных продуктов простагландин H_2 -синтазы и 5-липоксигеназы для клеток, обработанных изучаемым соединением для ингибирования простагландин H_2 -синтазы и/или 5-липоксигеназы, которое доказывается снижением количества или отсутствием известных продуктов этих ферментов.

Клетки RBZ-1, поддерживаемые в монослое, выращивают в течение 1-2 дней в культуре Спиннера в минимальной основной среде (Игла) с солями Ирла плюс 15% фетальной коровьей сыворотки, дополненной раствором антибиотик/антимикотик (Гибко). Клетки дважды промывают и повторно суспендируют в холодный RPM1 1640 до плотности клеток $4 \cdot 10^6$ кл./мл. Затем 0,25 мл аликвота изучаемого соединения при желаемой концентрации в RPM1 1640 уравнивают при 37°C в течение 5 мин. К уравниванному аликвоту прибавляют 0,25 мл аликвота предварительно подогретой клеточной суспензии и смесь инкубируют при 37°C в течение 5 мин. Прибавляют 10 мкл

раствора, содержащего 14-C-арахидоновой кислоты и A-23187 (ионофора кальция, Сигма Кемикал) и смесь инкубируют при 37°C в течение еще 5 мин. Затем прибавляют 267 мкл ацетонитрила, (0,3%-ной уксусной кислоты) и смесь оставляют стоять на льду в течение 30 мин. Перемешивают содержимое пробирки, освещают центрифугированием (3000 об./мин, 10 мин), декантируют надосадочную жидкость и повторно центрифугируют 2 мин в микропробирке с высокой скоростью. После этого анализируют 100 мкл аликвота надосадочного слоя с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на колонке Перкин-Эльмер-H5 (3 мкм), используя градиент системы ацетонитрил (H_2O с 0,1 трифторуксусной кислоты и скорость потока 2 мл/мин. Определение радиоактивности выполнено на приборе по определению радиоактивности Бертольд ЛБ504, снабженном проточной ячейкой 800 мкл, смешивающей 2,4 мл/мин Омнифлауэр на выходе из колонки. Количественную оценку радиоактивности осуществляют с использованием компьютерного интегратора спектра Физикс SP4200. Полученные таким образом данные используют в программе данные-снижение, где интегрированные единицы каждого продукта рассчитывают как процент от суммы интегрированных единиц и сравнивают со средними контрольными уровнями.

Соединения формулы 1 обладают анальгетической активностью. Эта активность продемонстрирована на мышах путем показа блокирования брюшного вытягивания, вызванного введением 2-фенил-1,4-бензохинона (ФБХ). Использованный способ основан на известной методике и приспособлен для большого расхода материала в единицу времени. Всех мышей не кормили всю ночь перед введением лекарства и испытаниями.

Соединения формулы 1 растворяют или суспендируют в носителе, состоящем из этанола (5%), эмульфора 620 (смесь полиэтоксигированных сложных эфиров жирных кислот, 5%) и солевого раствора (90%). Этот носитель также служит в качестве контроля. Дозы взяты по логарифмической шкале, а именно 0,32, 1,0, 3,2, 10, 32 мг/кг. Путь введения является оральным, концентрации меняются, остается постоянным объем дозировки 10 мл/кг веса тела. Указанный метод используют для определения эффективности и мощности. Мыши, обработанные орально испытуемым соединением, через час получают интраперитонеально 2 мг/кг ФБХ. Индивидуально мышь затем немедленно помещают в теплую прозрачную клетку и начинают через 5 мин после введения ФБХ регистрировать число брюшных сокращений в течение следующих 5 мин. Рассчитывается степень анальгетической защиты (% MPE) на основе подавления брюшинного сокращения по отношению к данным для конкурентных контрольных животных в опыте в тот же день. Четыре таких определения (N 5) обеспечивают данные дозы ответ для получения MPE, лучшая оценка у дозы, которая снижает брюшные сокращения на 50% от уровня контроля.

Соединения формулы I также обладают

противовоспалительной активностью. Эта активность показана на крысах с помощью метода, основанного на стандартном тесте с карагенином, вызывающим одемоу лапы крысы.

Подсчитывают и взвешивают неанастезированных взрослых самцов белых крыс с массой тела 150-190 г и помечают чернилами правую боковую лодыжку. Каждую лапу погружают в ртуть точно до чернильной метки. Ртуть находится в стеклянном цилиндре, соединенном с преобразователем давления Статама. Выход из преобразователя поддерживается через контрольный элемент погруженной лапой. Лекарства дают с питьем. Через час после введения лекарства индуцируют одемоу инъекцией 0,05 мл 1%-ного раствора карагинина в подошвенную ткань помеченной лапы. Сразу после этого измеряют объем конечности, в которую была сделана инъекция. Увеличение объема конечности через 3 ч после инъекции карагинина составляет индивидуальный противовоспалительный ответ.

Анальгетическая активность соединений формулы I делает их полезными для срочного введения млекопитающим для контроля за болью при травме. Кроме того, соединения формулы I являются полезными для хронического введения млекопитающим для облегчения симптомов хронических заболеваний, таких как воспаление ревматоидного артрита, и болей ассоциированных с остеоартритами и другими мышечно-скелетными расстройствами.

Способность соединений формулы I ингибировать биосинтез ИЛ-1 делает их полезными в качестве ингибитора биосинтеза ИЛ-1 вообще. Они также полезны при лечении медирированных ИЛ-1 расстройств и иммунных дисфункций у млекопитающих. Указанные медирированные ИЛ-1 расстройства включают расстройства метаболизма в костях и соединительных тканях, такие как остеопороз, периодонтитная болезнь и рубцы тканей. Медирированные ИЛ-1 иммунные дисфункции включают аллергию и псориаз.

Способность соединений формулы 1 ингибировать простагландин H_2 -синтазу делает их полезными в качестве ингибиторов простагландин H_2 -синтазы вообще, поскольку функционирование этого фермента, как известно, включает патогенез артритных сочленений у млекопитающих.

В табл. 1-3 показана биологическая активность предлагаемых соединений, в табл. 4 известных.

Когда соединения формулы I или их фармацевтические приемлемые соли используют в качестве ингибитора ИЛ-1, ингибитора простагландин H_2 -синтазы, анальгетического агента или противовоспалительного агента, они могут быть введены млекопитающему по одному или предпочтительно в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями в фармацевтической композиции в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. Соединения могут быть введены орально или парентерально. Парентеральное введение включает внутривенное, внутримышечное, интраперитонеальное, подкожное или

местное введение.

В фармацевтической композиции, состоящей из соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, массовое отношение носителя к активному ингредиенту обычно находится в интервале (1:4)-(4:1), предпочтительно (1:2)-(2:1). При этом выбранное отношение зависит от таких факторов, как растворимость активного ингредиента, ожидаемая дозировка и точный путь введения.

При оральном использовании соединений формулы I они могут быть введены, например, в виде таблеток или капсул, водных растворов или суспензий. В случае таблеток для орального введения носители, которые обычно используют, включают лактозу, кукурузный крахмал, обычно добавляют смазки, такие как стеарат магния. Для орального введения в виде капсул полезными разбавителями являются лактоза и высушенный кукурузный крахмал. Когда для орального введения требуются водные суспензии, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании могут быть добавлены подслащиватели и/или отдушки. Для внутримышечного, интраперитонеального, подкожного и внутривенного использования обычно готовят стерильные растворы активного ингредиента, при этом pH растворов должен быть соответственно установлен или забуферирован. Для внутривенного использования должна контролироваться общая концентрация солюта, чтобы препарат был изотоническим.

При использовании соединения формулы I или его соли ежедневная дозировка для человека обычно определяется лечащим врачом. Кроме того, дозировка варьируется в зависимости от возраста, веса и индивидуальной реакции пациента, а также от тяжести симптомов и мощности конкретного вводимого соединения. При введении для снятия боли доза, дающая эффективный анальгетический ответ, в большинстве случаев составляет примерно 5-500 мг в зависимости от необходимости, например, каждые 4-24 ч. При хроническом введении для облегчения (лечения) воспаления и боли ингибирования биосинтеза ИЛ-1 и/или ингибирования простагландин H_2 -синтезы в большинстве случаев эффективная доза составляет примерно от 5 мг до 1 г в день, предпочтительно 50-500 мг в день, в виде единичной или отдельных доз. С другой стороны, в некоторых случаях может быть необходимым использование дозировок вне этих пределов.

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

Пример 1.
4-Метилсульфинил-2-тиофенкарбоновая кислота.

Охлаждают до температуры ледяной бани при перемешивании раствор 2,46 г (14,1 ммоль) 4-метилтио-2-тиофенкарбоновой кислоты, полученной, как описано в примере 28, в 150 мл дихлорметана и 10 мл метанола. К охлажденному реакционному раствору медленно прибавляют 120 мл дихлорметанового раствора 2,82 г (13,9 ммоль) м-хлорпербензойной кислоты (технической, 80-85%). После 1 ч реакция по существу заканчивается с образованием

бесцветного осадка. Осадок отфильтровывают и сушат, получая 1,18 г (6,20 ммоль) целевого соединения в виде бесцветного твердого продукта, т. пл. 188-190 °С. Концентрированный маточник хроматографируют на силикагеле, чтобы получить дополнительные 0,83 г (4,36 ммоль) целевой

4-метилсульфинил-2-тиофенкарбоновой кислоты, общий выход 75% (10,56 ммоль).

Вычислено для $C_6H_6O_3S_2$ С 37,88% Н 3,18
Найдено: С 37,89% Н 3,18 EIMS(m/z) 190 (M^+ , 45) и 175 (M^+-CH_3).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) дельта; 13,4 (1H, обменываемый), 8,27 (1H, д, J = 1,5 Гц), 7,96 (1H, д f 1,5 Гц) и 2,86 (3H, с).

^{13}C ЯМР (ДМСО d_6) дельта; 162,1 146,4 137,2 131,7 128,9 и 42,2.

ИК-спектр (бромистый калий): 3420, 2550, 1705, 1245, 1015 cm^{-1} .

П р и м е р 2. 5-(N-метиламиносульфонил)-2-тиофенкарбон овая кислота.

Готовят диизопропиламид лития путем медленного прибавления 17,5 мл (43,8 ммоль) 2,5 М н-бутиллития в гексане к 200 мл охлажденного (2-пропанол/сухой лед) тетрагидрофуранового раствора 7 мл (50 ммоль) диизопропиламина, поддерживая температуру реакции ниже -60°C. Через 5 мин реакционный раствор нагревают до комнатной температуры в течение 30 мин, а затем снова охлаждают до температуры ниже -70°C. Медленно прибавляют 100 мл тетрагидрофуранового раствора 3,54 г (20 ммоль)-2-(N-метиламиносульфонил)-тиофе- на при температуре реакции ниже -70°C. После этого реакционную смесь перемешивают 30 мин, а затем барботируют через раствор избыток двуокиси углерода. Затем раствор нагревают до 5°C и закаливают 50 мл 1н. гидроксида натрия. К водному тетрагидрофурановому раствору прибавляют порцию 300 мл диэтилового эфира и разделяют фазы в делительной воронке. Органический слой экстрагируют 50 мл 1 н. гидроксида натрия. Объединяют оба основных водных раствора, промывают 50 мл диэтилового эфира и подкисляют концентрированной соляной кислотой. Подкисленную водную смесь экстрагируют 2 x 100 мл диэтилового эфира. Эфирный раствор промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая 3,38 г (15, 3 ммоль) целевой тиофенкарбоновой кислоты в виде бесцветного твердого продукта, т. пл. 145-148 °С. Общий выход составляет 76

Вычислено для $C_6H_7NO_4S_2$ С 32,57 Н 3,19 N 6,33 Найдено: С 32, 43 Н 3,08 N 6,30

EIMS(m/z) 221 (M^+ , основние), 191 ($M^+ - NHMe$, 98), 157 (неизвестный, 95), 127 (неизвестный, 45) и 115 (неизвестный, 73).

^1H -ЯМР (ДМСО d_6) дельта; 7,92 (1H, обменываемый), 7,74 (1H, д, J 4,0 Гц) 7,58 (1H, д, J 4,0 Гц) и 2,51 (3H, д, J 5,2 Гц).

ИК-спектр (бромистый калий): 3400 плечо, 3000 плечо, 1680, 1170 cm^{-1} .

П р и м е р 3. 5-иодо-2-тиофенкарбоновая кислота.

Целевое соединение было получено согласно следующей процедуре. Медленно

прибавляют шприцом 25 мл (62,5 ммоль) 2,5 М гексанового раствора н-бутиллития к охлажденному (сухой лед/пропанол-2) тетрагидрофурановому раствору (100 мл) 9,0 мл (64,2 ммоль) диизопропиламина. Раствор выдерживают при температуре ниже -60°C во время прибавления н-бутиллития. По окончании прибавления удаляют охлаждающую баню и дают раствору нагреться до комнатной температуры (22°C), а затем снова охлаждают ниже -60°C. В охлажденную реакционную колбу медленно прибавляют 3,2 г (25 ммоль)

2-тиофенкарбоновой кислоты, растворенной в 100 мл тетрагидрофурана. Через 30 мин по окончании прибавления 2-тиофенкарбоновой

кислоты в реакционную смесь конденсируют примерно 17,2 г (87,8 ммоль) иодтрифторметана. Через 5 мин убирают охлаждающую баню и реакционную смесь

нагревают до 0°C и закаливают 50 мл воды. Щелочной водный раствор промывают 500 мл диэтилового эфира. Эфирный раствор

экстрагируют 50 мл 1 н. гидроксида натрия и два объединенных водных раствора промывают эфиром. Далее щелочной раствор подкисляют и экстрагируют 3 раза по 100 мл диэтилового эфира. Органический раствор

сушат над безводным сульфатом магния, затем фильтруют, концентрируют и получают сырой твердый продукт. Частичная очистка достигается при пересаживании твердого

продукта из горячего водного этанола, получают 3,79 г слабозагрязненного целевого

продукта в виде смеси темно-красного раствора и желтых кристаллов. Перекристаллизация твердой смеси дает 2,18

г (8,58 ммоль, выход 34) чистого целевого соединения в виде светло-желтых игл, т. пл. 132-134°C (гексаны).

Вычислено для $C_5H_3I_2O_2S$ С 23,64 Н 1,19 Найдено: С 23,86% Н 1,10

EIMS /m/z 254 (M^+ , основание), 237 ($M^+ - OH$, 79), 209 ($M^+ - CO_2H$, 5), 127 ($M^+ - 1,18$) и 82 (C_4H_2S , 36).

^1H -ЯМР ($CDCl_3$) дельта; 7,50 (1H, д, J 3,9 Гц) и 7,29 (1H, д, J 3,9 Гц).

ИК-спектр ($CHCl_3$) 2977, 2565, 1679 и 1410 cm^{-1} .

П р и м е р 4. 5-[(N,N-диметиламино) карбонил]-2-тиофенкарбосальдегид.

К раствору 2,75 г (17,61 ммоль) 5-формил-2-тиофенкарбоновой

кислоты, полученной согласно методике Карпентера, в 75 мл тетрагидрофурана прибавляют 3,71 г (22,88 ммоль)

1,1'-карбонилдимидазола, раствор перемешивают 2,5 ч в атмосфере сухого

аргона и обрабатывают избытком газообразного диметиламина. Раствор

концентрируют в вакууме до масла, которое растворяют в 100 мл этилацетата и

экстрагируют 2 x 50 мл 1 н. соляной кислоты, затем 2 x 50 мл 5%-ного бикарбоната натрия. Каждый водный слой снова промывают 2 x 50

мл этилацетата и сушат объединенные органические слои (сульфат магния). Концентрирование в вакууме дает 2,42 г (75%)

светло-желтого твердого продукта.

EIMS(m/z) 183 (M^+ 82), 154 ($M^+ - CHO$, 7%), 139 ($M^+ - (CH_3)_2 N$, основание) и $m(M^+ - (CH_3)_2 NCO$, 59%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) дельта; 9,91 (IH,с) 7,67 (IH, д, J 4,0 Гц), 7,35 (IH, д, J 4,0 Гц), 3,13 (6H, шир.с). Этот материал используют непосредственно без дальнейшей очистки.

П р и м е р 5. 5-[(N,N-диметиламино)карбонил]-2-тиофенкарбоновая кислота.

Прибавляют 2,39 г (13,04 ммоль) в виде части сырого 5-[(N,N-диметиламино)карбонил]-2-тиофенкарбокси альдегида к перемешиваемой суспензии оксида серебра, приготовленного при добавлении 2,29 г (57,13 ммоль) гидроксида натрия к 5,85 г (34,44 ммоль) нитрата серебра в 100 мл воды. После 15 мин перемешивания при комнатной температуре и фильтрации через слой диатомитовой земли фильтрат подкисляют от pH 12 до 2 концентрированной соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Экстракты сушат (сульфат магния) и концентрируют в вакууме, получают 2,01 г (77%). Аналитический образец получают при тщательном растирании с теплым этилацетатом, т. пл. 158-159°C.

Вычислено для C₈H₉NO₃S С 48,23 Н 4,55 N 7,03 Найдено: С 48,30 Н, 4,42 N 6,79

EIMS (m/z) 199(M⁺, 68), 155(M⁺-(CH₃)₂N, основание), m(M⁺-(CH₃)₂NCO, 44).

¹H-ЯМР(ДМСО d₆)дельта; 7,66 (IH, Д, J 4,0 Гц), 7,46 (IH, д, J 4,0 Гц), 3,09 (6H,с).

ИК-спектр (бромистый калий) 3430, 1710, 1594, 1246 см⁻¹.

П р и м е р 6. 4-[(N,N-диметиламино)карбонил]-2-тиофенкарбокси альдегид.

К раствору 1,24 г (7,94 ммоль) 2-формил-4-тиофенкарбоновой кислоты в 50 мл тетрагидрофурана прибавляют 1,80 г (11,10 ммоль) 1,1-карбонилдимидазола, раствор перемешивают 1,5 ч в сухом аргоне и обрабатывают избытком газообразного диметиламина. Раствор концентрируют в вакууме до масла, которое растворяют в 60 мл этилацетата и экстрагируют 1 х 30 мл 1 н.соляной кислоты, затем 1 х 30 мл 5-ного бикарбоната натрия. Каждый из водных экстрактов снова промывают 2 х 50 мл этилацетата и объединенные органические слои сушат (сульфат магния). Концентрация в вакууме дает 1,15 г (79) каштанового твердого продукта.

EIMS (m/z) 183 (m⁺, 31), 155 (M⁺-CO, 38), 139 (M⁺-(CH₃)₂N, основание) и 111(M⁺ (CH₃)₂-NCO, 25).

¹H-ЯМР (ДМСО d₆) дельта; 9,89 (IH, д, J 1,4 Гц), 7,89 (IH, дд, J 1,5, 1,4 Гц), 7,86 (IH, д, J 1,5 Гц), 3,08/6H,с/.

Этот материал используют непосредственно без дополнительной очистки.

П р и м е р 7. 4-[N,N-диметиламино)карбонил]-2-тиофенкарбоно вая кислота.

Прибавляют 1,12 г (6,11 ммоль) сырого 4-[(N,N-диметиламино)- карбонил]-2-тиофенкарбоксиальдегида к перемешиваемой суспензии оксида серебра, приготовленного прибавлением 1,08 г (26,90 ммоль) гидроксида натрия к 2,74 г (16,14 ммоль) нитрата серебра в 40 мл воды. После 15 мин перемешивания смесь фильтруют через диатомитовую землю, подкисляют от

pH12 до 2 концентрированной соляной кислотой и насыщают хлористым натрием (твердым). После экстракции 3 х 75 мл этилацетата сушат экстракты сульфатом магния и концентрируют их в вакууме, получают 1,10 г (90) светло-желтых кристаллов. Аналитический образец получают при тщательном растирании с теплым этилацетатом, т. пл. 112-114°C.

Вычислено для C₈H₉NO₃S С 48,23 Н 4,55 N 7,03 Найдено: С 48,07 Н 4,58 N 6,86

EIMS(m/z) 199 (M⁺, 26), 181 (M⁺ H₂O, 7), 155 (M⁺ (CH₃)₂N, основание).

¹H-ЯМР (ДМСО d₆) дельта; 8,09 (IH, д, J 1,8 Гц), 7,74 (IH, д, J 1,8 Гц), 2,98 (6H, д, J 13,0 Гц).

ИК-спектр (бромистый калий) 3388, 1706, 1594, 1250, 1186 см⁻¹.

П р и м е р 8. Метил-2-формил-4-тиофенкарбоксилат.

Целевое соединение было получено в соответствии со следующей методикой. Прибавляют 1,32 г (9,30 ммоль) метилиодида к перемешиваемой суспензии 1,21 г (27,12 ммоль) 2-формил-4- тиофенкарбоновой кислоты и 2,87 г (27,12 ммоль) бикарбоната натрия в 40 мл N,N-диметилформамида. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь выливают в 200 мл воды, насыщают твердым хлористым натрием и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (сульфат магния) и концентрируют в вакууме, получают 1,20 г (91), т. пл. 110-112°C.

EIMS (m/z) 170 (M⁺, 84), 139 (M⁺ CH₃O, основание), 111 (M⁺-CH₃O₂C, 29)

¹H-ЯМР (CDCl₃) дельта; 9,90 (IH, д, J1,5 Гц), 8,41 (IH, с), 8,13 (IH, д, J 1,5 Гц) 3,88 (3H,с).

П р и м е р 9. 4-Метоксикарбонил-2-тиофенкарбоновая кислота.

Обрабатывают при перемешивании раствор 823 мг (4,84 ммоль) метил-2-формил-4-тиофенкарбоксилата в 50 мл ацетона 5 мл реактива Джонса. По окончании прибавления смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, избыток окислителя разлагают изопропанолом и смесь фильтруют через диатомитовую землю. Ацетон удаляют в вакууме, остаток растворяют в 30 мл этилацетата и раствор сушат над сульфатом магния. Концентрируют в вакууме, получают 880 мг (98) беловатого твердого продукта. Аналитический образец получают при тщательном растирании с небольшим количеством этилацетата, т. пл. 141-143°C.

Вычислено для C₇H₆O₄S С 45,15 Н 3,25 Найдено: С 45,09 Н 3,14

EIMS (m/z) 186 (M⁺, 42), 155 (M⁺-CH₃O, основание).

¹H-ЯМР (ДМСО d₆)дельта; 8,59 (IH, д, J 1,2 Гц), 7,91 (IH, д, J 1,2 Гц), 3,81 (3H,с).

ИК-спектр (бромистый калий) 3419, 1706, 1681 см⁻¹.

П р и м е р 10. Метил-5-формил-2-тиофенкарбоксилат.

Целевое соединение было получено согласно следующей методике. Прибавляют 4,36 г (30,74 ммоль) метилиодида к суспензии

4 (25,61 ммоль) 5-формил-2-тиофенкарбоновой кислоты и 9,50 г (89,65 ммоль) в 75 мл N,N-диметилформамида при перемешивании. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь выливают в 350 мл воды, насыщают твердым хлористым натрием и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (сульфат магния) и концентрируют в вакууме, получают 3,83 г (88) серого твердого продукта, т. пл. 85-87°C.

EIMS (m/z) 170 (M⁺, 95), 139 (M⁺ CH₃O, основание), m(M⁺ CH₃O₂C, 64). ¹H-ЯМР (DMCO d₆) дельта; 9,94 (IH, c), 7-81 (IH, д, J 3,9 Гц), 7,71 (IH, д, J 3,9 Гц), 3,91 (3H, c).
П р и м е р 11.
5-Метоксикарбонил-2-тиофенкарбоновая кислота.

Целевое соединение было получено по следующей методике. Обрабатывают при перемешивании раствор 2г (11,75 ммоль) метил-5-формил-2-тиофенкарбоксилата в 100 мл ацетона, прибавляя по каплям 9 мл реактива Джонса. После этого смесь перемешивают при комнатной температуре в течение часа, избыток окислителя разлагают изопропанолом и смесь фильтруют через диатомитовую землю. Ацетон удаляют в вакууме, остаток растворяют в 75 мл этилацетата и раствор сушат над сульфатом магния. После фильтрации и концентрирования получают 1,60 г (73) желтого твердого продукта. Аналитический образец получают при тщательном растирании с теплым этилацетатом, т. пл. 186-189°C.

Вычислено для C₇H₆O₄S С 45,15 Н 3,25
Найдено: С 45,12 Н 3,09

EIMS (m/z) 186 (M⁺, 70), 169 (M⁺ OH, 7,0), 155 (M-CH₃O, основание).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) дельта; 7,78 (IH, д, J 4,0 Гц), 7,72 (IH, д, J 4,0 Гц), 3,85 (3H, c).

ИК-спектр (бромистый калий) 3416, 1712, 1666, 1258 см⁻¹.

П р и м е р 12.
5-Метоксикарбонил-2-тиофенкарбоновая кислота, гидразид.

Кипятят 2 ч с обратным холодильником при перемешивании суспензию 1,86 г (10 ммоль)

5-метоксикарбонил-2-тиофенкарбоновой кислоты в 20 мл тионилхлорида. Охлаждают раствор до комнатной температуры и концентрируют в вакууме до почти бесцветного масла, которое кристаллизуется в вакууме. Затем растворяют этот твердый продукт в 25 мл хлороформа и прибавляют по каплям к охлажденному (5 °C) раствору 800 мг (25 ммоль) безводного гидразина в 25 мл хлороформа в атмосфере аргона. По окончании прибавления смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, затем выпаривают досуха в вакууме. Оставшийся твердый продукт суспендируют в 25 мл воды, перемешивают 15 мин и фильтруют, получают 1,79 г (90) беловатого твердого продукта. Аналитический образец готовят перекристаллизацией из этанола, т. пл. 198-200°C.

Вычислено для C₇H₈N₂O₃S С 41,99 Н 4,03 Н 13,99 Найдено С 41,88 Н 3,91 Н 13,86

EIMS(m/z) 200 (M⁺, 26), 169 (M⁺-CH₃O или

N₂H₃, основание).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) дельта; 10,05 (IH, шир.с), 7,77 (IH, д, J 3,9 Гц), 7,71 (IH, д, J 3,9 Гц), 4,56 (2H, шир.с), 3,82 (3H, c).

ИК-спектр (бромистый калий) 3319, 3285, 1723, 1618, 1264, 746 см⁻¹.

П р и м е р 13.
Метил-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-тиофенкарбоксилат.

Кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч 548 мг (2,74 ммоль) гидразида 5-метоксикарбонил-2-тиофенкарбоновой кислоты и 372 мг (3,01 ммоль) солянокислого этилацетимида в 10 мл пиридина, охлаждают до комнатной температуры и выпаривают в вакууме. Растворяют остаточный маслянистый продукт в этилацетате и промывают водой, 1 н. соляной кислотой и 5-ным бикарбонатом натрия. Этилацетатный раствор сушат (сульфат магния) и выпаривают в вакууме, получают 242 мг (39) светло-каштанового твердого продукта, т. пл. 142-5°C. Этот материал используют непосредственно без дополнительной очистки.

Точная масса 224,0253. Вычислено 224, 0,256.

EIMS (m/z) 224 (M⁺, основание), 193 (M⁺-CH₃O, 33), 169 (C₇H₅O₃S, 83).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) дельта; 7,88 (IH, д, J 3,9 Гц), 7,80 (IH, д, J 3,9 Гц), 3,87 (3H, c), 2,58 (3H, c).

ИК-спектр (бромистый калий) 1705 1571 1291 1101 751 см⁻¹.

П р и м е р 14.
5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота.

Смесь 100 мг (0,45 ммоль) метил-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-тиофенкарбоксилата в 3 мл 2 н. гидроксида натрия разбавляют 1 мл метанола и перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Раствор фильтруют для удаления следов нерастворимых продуктов и подкисляют до pH 3 концентрированной соляной кислотой. Осадок собирают и сушат на воздухе, получают 67 мг (71) светло-желтого твердого продукта, т. пл. 281-4°C.

Вычислено для C₈H₈N₂O₃S С 45,70 Н 2,88 Н 13,33 Найдено: С 45,81 Н 2,81 Н 13,26

EIMS (m/z, 210 (M⁺, основание), 193 (M⁺-OH, 3) 168 (неизвестен, 8), 155 (C₆H₃O₃S, 56).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) дельта; 7,79 (IH, д, J 3,9 Гц), 7,77 (IH, д, J 3,9 Гц), 2,57 (3H, c).

ИК-спектр (бромистый калий): 3443, 1693, 1599, 1574, 1264, 744 см⁻¹.

П р и м е р 15.
Метил-4-ацетил-2-тиофенкарбоксилат.

Прибавляют 783 мг (5,51 ммоль) метилиодида при перемешивании к суспензии 782 мг (4,59 ммоль) 4-ацетил-2-тиофенкарбоновой кислоты и 1,70 г (16,08 ммоль) карбоната натрия в 25 мл N, N-диметилформамида. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь выливают в 125 мл воды, насыщают твердым хлористым натрием и экстрагируют 3 x 50 мл этилацетата. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над сульфатом

магния и концентрируют в вакууме, получают 761 мг (90) беловатого твердого продукта, т. пл. 94-6°C.

EIMS (m/z) 184 (M⁺, 74) 169 (M⁺-CH₃, основание), 153 (M⁺-CH₃O, 51).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) дельта 8,17 (IH, д, J 1,5 Гц), 8,13 (IH, д, J 1,5 Гц), 3,88 (3H, с), 2,51 (3H, с).

П р и м е р 16. Метил-4-бромацетил-2-тиофенкарбоксилат.

Работают по методике, описанной в Japan Kokai Tokkyo Koho, прибавляют по каплям раствор 4,29 г (26,87 ммоль) в 40 мл хлороформа при перемешивании к раствору 4,95 г (26,87 ммоль) метил-4-ацетил-2-тиофенкарбоксилата, полученного в примере 15, в 150 мл хлороформа, содержащего 4 капли 50-й (объем/объем), 48-й бромистоводородной кислоты (ледяной уксусной кислоты). После 10 мин при 40°C раствор охлаждают до комнатной температуры, концентрируют в вакууме и остаток тщательно растирают с 25 мл метанола. После фильтрации получают 4,96 г (63) беловатого твердого продукта, т. пл. 112-4°C.

EIMS (m/z) 264/262 (M⁺, 11), 233/231 (M⁺-CH₃O, 11), 171/169 (M⁺-CH₂Br, основание).

¹H-ЯМР (CDCl₃) дельта: 8,31 (IH, д, J 1,5 Гц), 8,17 (IH, д, J 1-5 Гц), 4,29 (2H, с) 3,90 (3H, с).

П р и м е р 17. Монобромид метил-4-(2-метилтиазол-4-ил)-2-тиофенкарбоксилата.

Кипятят с обратным холодильником 2 ч раствор 398 г (1,51 ммоль) метил-4-бромацетил-2-тиофенкарбоксилата, полученного по примеру 16, и 125 мг (1,66 ммоль) тиацетамида в 15 мл ацетона. Смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и остаток сушат в вакууме, получают 375 мг (77) белого продукта, т. пл. 224-5°C.

Вычислено для C₁₀H₉NO₂S₂HBBr C 37,50 H 3,15 N 4,36 Найдено C 37,53 H 3,09 N 4,28

EIMS (m/z) 239 (M, основание), 208 (M⁺-CH₃O, 65), 198 (M⁺-C₂H₃N 76).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) дельта: 8,25 (IH, д, J 1,5 Гц), 8,22 (IH, д, J 1,5 Гц), 7,98 (IH, с), 5,98 (обменивающийся), 3,82 (3H, с), 2,68 (3H, с).

ИК-спектр (бромистый калий): 3091, 1703, 1285 см⁻¹.

П р и м е р 18. 4-(2-Метилтиазол-4-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота.

Смесь 3,20 г (10,0 ммоль) метил-4-(2-метилтиазол-4-ил)-2-тиофенкарбоксилата моногидробромид, полученного по методике примера 17, в 50 мл 2 н. гидроксида натрия разбавляют 15 мл метанола и кипятят с обратным холодильником 1 ч. Метанол удаляют в вакууме и оставшийся водный раствор подкисляют до pH 3 концентрированной соляной кислотой. Смесь экстрагируют 3 x 50 мл этилацетата и сушат над сульфатом магния, экстракты концентрируют, получают 2,12 г (94 %) белого твердого продукта. Аналитический образец получают при тщательном растирании с теплым этилацетатом, т. пл. 195-7°C.

Вычислено для C₉H₇NO₂S₂ C 47,98 H 3,13 N 6,22 Найдено: C 47,84 H 3,01 N 6,14

EIMS (m/z) 225 (M, основание), 208 (M⁺-OH, 1), 184 (M⁺-C₂H₃N, 90).

5 ИК-спектр (бромистый калий) 3103, 1676, 1284 см⁻¹.

П р и м е р 19. Оксим метил-5-формил-2-тиофенкарбоксилата.

10 Раствор 6,26 г (36,78 ммоль) метил-5-формил-2-тиофенкарбоксилата, полученного по методике примера 10, 3,07 г (44,14 ммоль) солянокислого гидроксиланамина и 3,49 г (44,14 ммоль) пиридина в 200 мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Удаляют этанол в вакууме, остаток растворяют в эфире и промывают водой. Органический слой сушат над сульфатом магния и выпаривают, получают желтый твердый продукт. Тщательное растирание с небольшим количеством эфира дает целевое соединение в виде белого 20 твердого продукта (4,93 г, 72), т. пл. 164-7°C. Оксим Z E соотношение равно 82/18.

Вычислено для C₇H₇NO₃S C 45,39 H 3,81 N 7,56 Найдено: C 45,41 H 3,69, N 7,48

25 EIMS (m/z) 185 (M⁺, 97), 154 (M⁺-CH₃O, основание).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) дельта: Z изомер 12,52 (IH, шир.с), 7,99 (IH, с), 7,77 (IH, д, J 4,0 Гц), 7,50 (2H, д, J 4,0 Гц), 3,83 (3H,с); E изомер 11,66 (IH, шир. с), 8,38 (IH, с), 7,74 (IH, д, J 4,0 Гц), 7,34 (IH, д, J 4,0 Гц), 3,82 (3H, с).

30 ИК-спектр (бромистый калий) 3400, 1649, 918 см⁻¹.

П р и м е р 20. Метил-5-циано-2-тиофенкарбоксилат.

35 Целесое соединение было получено по следующей методике. Кипятят с обратным холодильником в течение ночи при перемешивании смесь 4,87 г (26,29 ммоль) оксима

40 метил-5-формил-2-тиофенкарбоксилата, полученного по методике примера 19, в 60 мл уксусного ангидрида. Раствор охлаждают до комнатной температуры, выливают в 400 мл воды и энергично встряхивают. Смесь экстрагируют 3 x 100 мл эфира и экстракты промывают 3 x 50 мл 10-ного гидроксида калия. Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния и концентрируют, получают 3,50 г (80) беловатого твердого продукта, т. пл. 76-8°C.

EIMS (m/z) 167 (M⁺, 34) и 136 (M⁺-CH₃O, основание).

50 ¹H-ЯМР (DMCO d₆) дельта: 8,03 (IH, д, J 4,2 Гц), 7,88 (IH, д, J 4,2 Гц), 3,87 (3H, с).

ИК-спектр (бромистый калий) 2228, 1726 см⁻¹.

55 П р и м е р 21. Метил-5-(N-окси)-карбоксимидамидо-2-тиофенкарбоксилат.

60 Кипятят с обратным холодильником в течение 45 мин смесь 901 мг (5,39 ммоль) метил-5-циано-2-тиофенкарбоксилата, полученного по методике примера 20, 412 мг (5,93 ммоль) солянокислого гидроксиланамина и 553 мг (6,74 ммоль) ацетата натрия в 25 мл смеси (5:1) этанол-вода. Этанол удаляют в вакууме и отфильтровывают кристаллический осадок. Дополнительный продукт выделяют из охлажденного фильтрата, суммарный выход 932 мг (86) светло-желтых кристаллов, т. пл.

144-6°C.

Вычислено для $C_7H_8NO_3S$ С 41,99 Н 4,03
N 13,99 Найдено: С 42,24 Н 3,91 N 13,59

EIMS (m/z) 200 (M^+ , основание), 185 ($M^+ - CH_3$, 83), 169 ($M^+ - CH_3O$, 60).

^1H -ЯМР (ДМСО d_6) дельта; 9,97 (3H, с), 7,72 (1H, д, J 4,0 Гц), 7,51 (1H, д, J 4,0 Гц), 6, 11 (2H, шир. с.), 3,80 (3H, с),

ИК-спектр (бромистый калий): 3491, 1725 и 1636 cm^{-1} .

П р и м е р 22.
Метил-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-тио-
фенкарбоксилат.

Кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч при перемешивании 734 мг (3,67 ммоль) метил-5-(N-окси) карбоксимидамо-2-тиофенкарбоксилата, полученного по методике примера 21, и 1,12 г (11,0 ммоль) уксусного ангидрида в 25 мл толуола. Растворитель удаляют в вакууме и остаток тщательно растирают с малым количеством толуола, получают 547 мг (67) беловатого твердого продукта, т. пл. 134-6°C.

EIMS (m/z) 224 (M^+ , 99), 193 ($M^+ - CH_3O$, основание), 183 ($M^+ - C_2H_3N$, 58), 152 ($C_6H_2NO_2S$, 89).

^1H -ЯМР (ДМСО d_6) дельта; 7,77 (1H, д, J 4,0 Гц), 7,69 (1H, д, J 4,0 Гц), 3,89 (3H, с), 2,64 (3H, с).

ИК-спектр (бромистый калий) 1720, 1597 и 887 cm^{-1} .

Этот материал используют непосредственно без дополнительной очистки.

П р и м е р 23.
5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-тиофенка-
рбоновая кислота.

Смесь 86 мг (0,38 ммоль) метил-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-тиофенкарбоксилата, полученного по методике примера 22, в 3 мл 2 н.гидроксида натрия разбавляют 1 мл метанола и нагревают до 60°C в течение 10 мин. Раствор охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 2 мл воды и подкисляют до pH 2 концентрированной соляной кислотой. После 30 мин стояния выделяются кристаллический хлопьевидный продукт, который медленно отделяется, его фильтруют и сушат в вакууме, получают 45 мг (56) целевого продукта, т. пл. 218-20°C.

Вычислено для $C_8H_6N_2O_3S$ С 45,70 Н 2,88
N 13,33 Нйдено: С 45,69 Н 2,81 N 13,06

EIMS (m/z) 210 (M^+ , 89), 169 ($M^+ - C_2H_3N$, основание), 152 ($C_6H_2NO_2$ 27).

^1H -ЯМР (ДМСО d_6) дельта; 7,77 (2H, с), 2,65 (3H, с).

ИК-спектр (бромистый калий): 3429, 1668 и 889 cm^{-1} .

П р и м е р 24.
Метил-5-(5-трифторметил-1,2,4-
оксадиазол-3-ил)-2-тиофенкарбоксилат.

Кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч при перемешивании 833 мг (4,16 ммоль) метил-5-(N-окси)карбоксимидамо-2-тио-фенкарбоксилата, полученного по методике примера 21, и 2,62 г (12,48 ммоль) ангидрида трифторуксусной кислоты в 25 мл толуола. Растворитель выпаривают в вакууме, остаток тщательно растирают с небольшим количеством толуола и

фильтруют, получают 400 мг (35) белых кристаллов, т. пл. 126-7°C. Продукт используют непосредственно без дополнительной очистки.

Точная масса: 277, 9998. Вычислено: 277, 9974.

EIMS (m/z): 278 (M^+ , 67), 247 ($M^+ - CH_3O$, основание), 152 ($C_6H_2NO_2S$, 41). ^1H -ЯМР (CDCl₃) дельта: 7,81 (2H, с), 3,91 (3H, с).

ИК-спектр (бромистый калий) 1712, 1255, 912 cm^{-1} .

П р и м е р 25.
5-(5-Трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-
тиофенкарбоновая кислот.

Смесь 100 мг (0,36 ммоль)

метил-5-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-тиофенкарбоксилата, полученного по примеру 24, в 3 мл 2 н.гидроксида натрия разбавляют 1 мл метанола и нагревают до 50°C в течение 10 мин. Раствор охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 3 мл воды и подкисляют до pH 2 концентрированной соляной кислотой. После отстоя в течение 1 ч отфильтровывают беловатые кристаллы и сушат в вакууме, получают 41 мг (43), белых кристаллов, т. пл. 175-7°C.

Вычислено для $C_8H_3F_3N_2O_3S$ С 36,37 Н 1,14 N 10,61 Найдено: С 36,65 Н 1,18 N 10,24

EIMS (m/z); 264 (M^+ основание), 247 ($M^+ - OH$, 43), 169 ($M^+ - C_2F_3N$, 24).

^1H -ЯМР (ДМСО d_6) дельта; 7,94 (1H, д, J 4,0 Гц), 7,83 (1H, д, J 4,0 Гц).

ИК-спектр (бромистый калий): 3430 плечо, 1661, 1208, 847 cm^{-1} .

П р и м е р 26. Гидробромид метил-4-(тиазол-4-ил)-2- тиофенкарбоксилата.

Кипятят с обратным холодильником раствор 1,25 г (4,75 ммоль) метил-4-(бромацетил)-2-тиофенкарбоксилата, полученного по примеру 16, и 436 мг (7,13 ммоль) тиоформамида в 35 мл ацетона в течение 1 ч. Смесь слегка охлаждают и фильтруют, получают 941 мг (65) желтого твердого продукта. Аналитический образец перекристаллизовывают из этанола, т. пл. 201-2°C.

Вычислено для $C_9H_7NO_2S_2HBr$: С 35,30 Н 2,63 N 4,58 Найдено: С 35,31 Н 2,60 N 4,48

EIMS (m/z): 225 (M^+ основание), 194 ($M^+ - CH_3O$, 92), 167 ($C_8H_7O_2S$, 25).

^1H -ЯМР (ДМСО d_6) дельта; 9,18 (1H, д, J 1,7 Гц), 8,31 (1H, д, J 1,2 Гц), 8,30 (1H, д, J 1,2 Гц), 8,21 (1H, д, J 1,7 Гц), 4,50 (1H, обмениваемый), 3,85 (3H, с).

ИК-спектр (бромистый калий): 3054, 1711, 1272, 778 cm^{-1} .

П р и м е р 27. Смесь 500 мг (1,63 ммоль) гидробромид

метил-(тиазол-4-ил)-2-тиофенкарбоксилата, полученного по методике примера 26, в 8 мл 2 н. гидроксида натрия разбавляют 1 мл метанола и кипятят с обратным холодильником 30 мин. Метанол удаляют в вакууме и остаточный водный раствор подкисляют до pH 2 концентрированной соляной кислотой. Смесь экстрагируют этилацетатом и высушенные сульфатом магния экстракты концентрируют, получают 318 мг (92) светло-желтого твердого продукта, т. пл. 183-5°C.

Вычислено для $C_8H_5NO_2S_2$ С 45,48 Н

2,39 N 6,63 Найдено: C 45,42 H 2,29 N 6,46
EIMS (m/z) 211 (M⁺, основание), 194 (M⁺, -OH, 23), 184 (C₇H₄O₂S₂, 80)

¹H-ЯМР (DMSO d₆) дельта; 9,16 (IH, д, J 1,2 Гц), 8,23 (2H, шир.с), 8,16 (IH, д, J 1,2 Гц).
ИК-спектр (бромистый калий): 3440, плечо, 3110, 1691, 1285 см⁻¹.

П р и м е р 28.
4-Метилтио-2-тиофенкарбоновая кислота.

Готовят диизопропиламид лития, медленно прибавляя 31 мл (77,5 ммоль) 2,5 М н-бутиллития в гексане к 200 мл тетрагидрофуранового раствора 11 мл (78,5 ммоль) диизопропиламина, охлажденного на бане с 2-пропанолом сухим льдом, температуру реакции поддерживают ниже -60 °С. Через 15 мин реакционный раствор нагревают до комнатной температуры в течение 30 мин, затем снова охлаждают до температуры ниже -70 °С. Медленно прибавляют 100 мл тетрагидрофуранового раствора 9,9 г (76 ммоль) 3-метилтиотиофена, контролируя температуру реакции ниже -70 °С. По окончании прибавления реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин, затем через раствор барботируют избыток двуокиси углерода. Далее раствор нагревают до 10 °С и закачивают 100 мл воды. После нескольких минут перемешивания реакционную смесь выливают в делительную воронку и экстрагируют порцией 500 мл диэтилового эфира. Органический слой экстрагируют 100 мл 1 н. гидроксида натрия, затем объединяют оба основных раствора, промывают 100 мл диэтилового эфира и подкисляют концентрированной соляной кислотой. Подкисленную водную смесь затем экстрагируют 2 x 250 мл диэтилового эфира. Эфирный раствор промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получают 11,75 г (67,4 ммоль) желтого твердого продукта, который по данным ЯМР представляет собой смесь (3:2) изомеров (4- и 3-) целевой тиофенкарбоновой кислоты. Этот сырой продукт перемешивают 30 мин с порцией 50 мл диэтилового эфира, затем фильтруют и концентрируют фильтрат в вакууме, получают 8,68 г (49,8 ммоль) твердого продукта, который содержит более 80 (оценено ЯМР) целевой 4-метилтио-2-тиофенкарбоновой кислоты. Перекристаллизация из хлороформа дает 4,11 г (23,6 ммоль) светлого-желтого твердого продукта, т. пл. 118-120 °С (лит. т. пл. 123-124 °С), который содержит 95 4-метилтио-2-тиофенкарбоновой кислоты (чистота оценена с помощью ЯМР). Общий выход составляет 31

П р и м е р 29.
5-(N,N-диметиламиносульфонил)-2-тиофенкарбоновая кислота.

Готовят диизопропиламид лития, медленно прибавляя 10,5 мл (26,3 ммоль) 2,5 М н-бутиллития в гексане к 200 мл тетрагидрофуранового раствора, 5,0 мл (35,7 ммоль) диизопропиламина, охлажденного на базе 2-пропанол (сухой лед, температуру реакции поддерживают ниже -60 °С. Через 5 мин реакционную смесь нагревают до комнатной температуры в течение 30 мин, а затем охлаждают снова до температуры ниже -70 °С. Медленно прибавляют 100 мл тетрагидрофуранового раствора 3,4 г (17,8

ммоль) 2-(N,N-диметиламиносульфонил)тиофена, поддерживая температуру реакции ниже -70 °С. По окончании прибавления реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, а затем барботируют через раствор избыток двуокиси углерода. Далее раствор нагревают до 0 °С и закачивают 50 мл 1 н. гидроксида натрия. Добавляют порцию 300 мл диэтилового эфира к водно-тетрагидрофурановому раствору и разделяют фазы в делительной воронке. Органический слой экстрагируют 50 мл 1 н. гидроксида натрия. Объединяют оба основных раствора, промывают 50 мл диэтилового эфира и подкисляют концентрированной соляной кислотой. Кислотную водную смесь экстрагируют 2 x 100 мл диэтилового эфира. Эфирный раствор промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получают 3,66 г (15,6 ммоль) целевого продукта тиофенкарбоновой кислоты в виде бесцветного твердого продукта, т. пл. 184-186 °С (лит. т. пл. 170-172 °С). Общий выход составляет 87

П р и м е р 30.
5-Аминосульфонил-2-тиофенкарбоновая кислота.

Готовят диизопропиламид лития, медленно прибавляя 26,5 мл (66,3 ммоль) 2,5 М н-бутиллития в гексане к охлажденному на бане 2-пропанол/сухой лед тетрагидро-фурановому (200 мл) раствору 11 мл (78,5 ммоль) диизопропиламина, поддерживая температуру реакции ниже -60 °С. Через 5 мин реакционный раствор нагревают до комнатной температуры в течение 30 мин, затем снова охлаждают до температуры ниже -70 °С. Медленно прибавляют 100 мл тетрагидрофуранового раствора 3,26 г (20 ммоль) 2-аминосульфонилтиофена, контролируя температуру реакционной смеси ниже -70 °С. По окончании прибавления реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем барботируют через раствор избыток диоксида углерода. Далее раствор нагревают до 2 °С и закачивают 50 мл 1 н. гидроксида натрия. Прибавляют порцию 300 мл диэтилового эфира к водному тетрагидрофурановому раствору и разделяют фазы в делительной воронке. Органический слой экстрагируют 50 мл 1 н. гидроксида натрия. Объединяют оба основных раствора, промывают 50 мл диэтилового эфира и подкисляют концентрированной соляной кислотой. Подкисленную водную смесь экстрагируют 2 x 100 мл диэтилового эфира. Эфирный раствор промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получают 2,56 г (12,4 ммоль) целевой тиофенкарбоновой кислоты в виде бесцветного твердого продукта. Перекристаллизация из воды дает 1,79 г (8,6 ммоль) каштанового твердого продукта, т. пл. 228-231 °С (лит. т. пл. 231-232 °С). Общий выход составляет 43

П р и м е р 31.
5-хлор-3-(4-ацетил-2-тениол)-2-оксиндол-1-карбоксамид.
0,78 г (4,59 ммоль) образца 4-ацетил-2-тиофенкарбоновой кислоты соединяют с 0,95 г (5,85 ммоль)

1,1¹-карбонилдиимидазол в 10 мл N,N-диметилформамида и перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота. Спустя 2 ч содержимое реактора переносят в дополнительную воронку и медленно добавляют к взвеси 0,88 г (4,18 ммоль) 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамида и 1,38 г (11,28 ммоль) 4-(N,N-диметиламино) пиридина в 30 мл N,N-диметилформамида, перемешиваемого при 5 °С (ледяная баня) в инертной атмосфере. Содержимое реактора перемешивают 15 мин при 5°С после завершения добавления, а затем 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в 110 мл 0,3 н.соляной кислоты, что вызывает выпадение в осадок зеленовато-желтого твердого продукта. После фильтрования с последующей промывкой 3 н.соляной кислотой и водой получают неочищенный продукт, который дважды перекристаллизуют из уксусной кислоты до получения 0,34 г (0,94 ммоль, выход 22) чистого 5-хлор-3-(4-ацетил-2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамида в виде зеленовато-желтого сольватированного комплекса с 0,2 эквивалентами уксусной кислоты, т. пл. 230-233°С.

Рассчитано для C₁₆H₁₁ClN₂O₄S x 0,2 C₂H₄O C 52,55 N 3,17 N 7,47 Найдено C 52,24 N 2,88 N 7,01

EIMS (m/z) 362/364 (M⁺, 9), 319 (321 (M⁺-CONH, 43), 193/195 (M⁺-CONH C₆H₆OS, основной) и 153 (C₇H₅O₂S, 79).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) δ: 8,64 (IH, шир.с), 8,47 (IH, д, J 1,3 Гц), 8,07 (IH, д, J 8,5 Гц), 8,00 (IH, шир. с), 7,07 (IH, шир. д, J 9,5 Гц), 5,94 (IH, шир. с в обмене) и 2,52 (3H, с). ИК (KBr) 3387, 3230 шир, 1743, 1692, 1623, 1592, 1577 1384 1272 и 1192 см⁻¹.

Пример 32. 5-хлор-3-(4-метилсульфинил-2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксаимид.

Указанное соединение получают по способу примера 31. Ацильное активирование 1,64 г (8,6 ммоль) 4-метилсульфинил-2-тиофенкарбоновой кислоты, полученной по способу примера 1, и 1,65 г (10 ммоль) 1,1-карбонилдиимидазола приводит к получению реакционноспособного промежуточного соединения, которое используют непосредственно и соединяют с 1,65 г (7,8 ммоль) 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамида в присутствии 2,87 г (23,5 ммоль) 4-(N,N-диметиламино) пиридина до получения неочищенного желтого продукта. После тщательного растирания желтого твердого продукта с 2-бутанолом получают 1,67 г (4,36 ммоль, выход 56) чистого 5-хлор-3-(4-метилсульфинил-2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамида в виде желтого твердого вещества, т. пл. 204-206°С.

Рассчитано для C₁₅H₁₁ClN₂O₄S₂ C 47,06 N 2,90 N 7,32 Найдено: C 47,11 N 2,91 N 7,27

EIMS (m/z): 382/384 (M⁺, 7), 339/341 (M⁺-CHNO, 16), 193/195 (M⁺-CHNO-C₅H₆OS₂, основной) и 173 (C₆H₅O₂S₂, 31).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) δ: 8,36 (IH, шир. с), 8,27 (IH, шир.с), 8,11 (IH, д, J 8,5 Гц), 7,99 (IH, шир. с), 7,13 (IH, шир. д, J 8,5 Гц) и 2,88 (3H, с).

ИК (KBr): 3385, 3220, шир. 1721, 1612, 1573, 1376 и 1193 см⁻¹.

Пример 33. 5-хлор-3-(5-сульфонамидо-2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксаимид.

1,48 г (7,2 ммоль) образца 5-сульфонамидо-2-тиофенкарбоновой кислоты, полученной по способу примера 30, превращают в ацилимидазол в реакции с 1,39 г (8,6 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола. Промежуточный ацилимидазол соединяют непосредственно с 1,26 г (6,0 ммоль) 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамида в присутствии 2,2 г (18 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)-пиридина до получения 2,34 г неочищенного оранжевого твердого продукта. После перекристаллизации получают 1,22 г (3,05 ммоль, выход 51) чистого 5-хлор-3-(5-сульфонамидо-2-тениол)-2-оксиндол-1-карбоксамида в виде желто-зеленого твердого продукта, т. пл. 227-229°С (уксусная кислота).

Рассчитано для C₁₄H₁₀ClN₃O₅S₂ C 42,06 N 2,52 N 10,51 Найдено C 41,78 N 2,48 N 10,15 EIMS (m/z) 399/401 (M⁺, 2), 356/358 (M⁺-CHNO, 23), 193/195 (M⁺-CHNO-C₄H₅NO₂S₂, основной) и 190 (C₅H₄NO₃S₂, 53)

¹H-ЯМР (DMCO d₆) δ: 8,23 (IH, д, J 4 Гц), 8,05 (IH, шир. д, J 1,5 Гц), 8,02 (IH, д, J 8,5 Гц), 7,71 (шир. с в обмене), 7,49 (IH, д, J 4 Гц), 6,95 (IH, дв. д, J 8,5, 1,5 Гц) и 5,56 (шир. с, в обмене). ИК (KBr) 3393, 3250, 3109 шир, 1722, 1600, 1569, 1345, 1203 и 1150 см⁻¹.

Пример 34. 5-хлор-3-[5-(N-метилсульфонамидо)-2-теноил]-2-оксиндол-1-карбоксаимид.

Указанное соединение было получено по способу примера 31. Ацильное активирование 2,21 г (10,0 ммоль) 5-(N-метилсульфонамидо)-2-тиофенкарбоновой кислоты, полученной, как указано в примере 2, 1,95 г (12 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола приводит к получению соответствующего ацилимидазольного промежуточного в 20 мл N,N-диметилформамида. Этот раствор переносят и медленно добавляют к 1,75 г (8,33 ммоль) 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамида в 40 мл N,N-диметилформамида с 3,05 г (25 ммоль) 4-(N,N-диметиламино) пиридина. После кислотной обработки реакция завершается получением 2,96 г желтовато-оранжевого твердого продукта. После перекристаллизации из уксусной кислоты получают 1,90 г (4,59 ммоль, выход 55) чистого указанного соединения в виде желтого твердого продукта, т. пл. 225-227°С.

Рассчитано для C₁₅H₁₂ClN₃O₅S₂ C 43,53 N 2,92 N 10,15 Найдено: C 43,49 N 2,86 N 10,15

EIMS (m/z) 413/415 (M⁺, 2), 370/372 (M⁺-CHNO, 20), 205 (C₆H₇NO₃S₂, 68) и 193/195 (M⁺-CHNO-C₅H₇NO₂S₂ основн.).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) δ: 8,32 (IH, д, J 4 Гц), 8,08 (IH, д, J 1,5 Гц), 8,05 (IH, д, J 8,5 Гц), 7,71 (шир. с. в обмене), 7,53 (IH, д, J 4 Гц), 6,97 (IH, дв. д. J 8,5, 1,5 Гц), 5,77 (IH, шир. с, в обмене) и 2,54 (3H, с).

ИК (KBr) 3433 шир. 3323 шир. 1731, 1607,

1566 и 1161 см⁻¹.

Пример 35. 5-хлор-3-(5-карбокси-2-теноил)-2-оксиндол-2-карбоксамид.

Указанное в заглавии соединение получают по способу примера 31, 1 г (5,81 ммоль) образца коммерческого 2,5-тиофен-дикарбоновой кислоты подвергают взаимодействию с 1,88 г (11,62 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола в 15 мл N,N-диметилформамида до получения активированного ацилимидазола. Медленное добавление ацилимидазола к 1,11 г (5,28 ммоль) 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 1,92 г (15,68 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина в N,N-диметилформамиде приводит к получению желто-зеленого твердого продукта после кислотной обработки. Окончательная очистка достигается из горячей суспензии указанного соединения в уксусной кислоте. Это приводит к получению 1,51 г (4,14 ммоль, 78 выход) 5-хлор-3-(5-карбокси-2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамид в виде желтого твердого продукта, т. пл. 274-278°C.

Рассчитано для C₁₅H₉ClN₂O₅S C 49,39 N 2,49 N 7,68 Найдено: C 49,19 N 7,38

EIMS (m/z) 364/366 (M⁺, 17), 321/323 (M⁺-CHNO, 73), 193/195 (M⁺-CHNO-C₅H₄O₂S, 98) и 186 (неизв. основной).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) δ: 8,10 (IH, д, J 4 Гц), 8,09 (IH, д, J 8,5 Гц), 8,03 (IH, шир. д, J 1,5 Гц), 7,74 (IH, д, J 4 Гц) и 7,08 (IH, дв. д, J 8,5, 1,5 Гц).

ИК (KBr) 3388, 3276, 1718, 1695, 1551 и 1273 см⁻¹.

Пример 36. 5-хлор-3-[4-метоксикарбонил-2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Указанное соединение получают по способу примера 31. Раствор 1,5 г (8,06 ммоль)

4-метоксикарбонил-2-тиофенкарбоновой кислоты, полученной по способу примера 9, в 15 мл N,N-диметилформамида добавляют к 1,57 г (9,67 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола. Спустя 2 ч содержимое реактора медленно добавляют к 1,54 г (7,32 ммоль) 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 2,66 г (21,75 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина в N,N-диметилформамиде. После кислотной обработки реакционного раствора с последующим фильтрованием его сушат и тщательно растирают с горячей уксусной кислотой, в результате чего получают 1,88 г (4,97 ммоль, 68 выхода) указанного соединения в виде желтого твердого продукта, т. пл. 244-246°C.

Рассчитано для C₁₆H₁₁ClN₂O₅S C 50,73 N 2,93 N 7,40 Найдено: C 50, 52 N 2,86 N 7,12

EIMS (m/z) 378/380 (M⁺, 1), 335/337 (M⁺-CONH, 7), 193/195 (M⁺-CONH-C₆H₅O₂S, основной), 169 (C₇H₅O₃S 35).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) δ: 8,59 (IH, д, J 1,4 Гц), 8,48 (IH, шир. с), 8,06 (IH, д, J 8,5 Гц), 8,05 (IH, шир. с), 7,02 (шир. д, J 8,5 Гц), 4,64 (IH, шир. с в обмене) и 3,82 (3H, с).

ИК (KBr) 3383, 3217, шир. 1746, 1590, 1375, 1279 и 745 см⁻¹.

Пример 37. 5-хлор-3-(5-метоксикарбонил-2-теноил)-2-

оксиндол-1-карбоксамид.

По способу примера 31 N,N-диметилформамидный раствор 1,25 г (6,71 ммоль)

5-метоксикарбонил-2-тиофенкарбоновой кислоты, полученной по способу примера 11, добавляют к 1,19 г (7,35 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола до получения активированного ацильного промежуточного соединения. Реакционный раствор этого промежуточного соединения медленно добавляют к 1,29 г (6,10 ммоль) 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 2,02 г (16,54 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина также в N,N-диметилформамиде. После кислотной обработки с последующим фильтрованием, сушкой и перекристаллизацией получают 1,29 г (3,41 ммоль, выход 56) указанного соединения в виде желтого твердого продукта. т. пл. 219-221°C (уксусная кислота).

Рассчитано для C₁₆H₁₁ClN₂O₅S C 50,73 N 2,93 N 7,40 Найдено C 50,76 N 2,84 N 7,38

EIMS (m/z) 378/380 (M⁺, 2), 335/337 (M⁺-CONH, 11), 193/195 (M⁺-CONH-C₆H₅S₂, основной) и 169 (C₇H₅O₃S, 46).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) δ 8,16 (IH, д, J 3,9 Гц), 8,05 (IH, д, J 8,5 Гц), 8,03 (IH, шир. с.), 7,78 (IH, д, J 3,9 Гц), 7,02 (IH, дв. д, J 8,5, 2,3 Гц), 5,55 (IH, шир. с. в обмене) и 3,84 (3H, с).

ИК (KBr) 3388, 3216 шир. 1730, 1589, 1290 и 745 см⁻¹.

Пример 38. 5-хлор-3-(4-N,N-диметилкарбамидо-2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Указанное соединение получают по способу примера 31, 1,70 г (8,56 ммоль) образца

4-[(N,N-диметиламино)-карбонил]-2-тиофенкарбоновой кислоты, полученной по способу примера 5, подвергают взаимодействию с 1,77 г (10,90 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола до получения ацилимидазольного промежуточного соединения, которое медленно добавляют к N,N-диметилформамидному раствору 1,64 г (7,80 ммоль)

5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 2,57 г (21,02 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина. После кислотной обработки с последующим фильтрованием

получают оранжевое твердое вещество, которое дважды перекристаллизовывают из уксусной кислоты до получения 0,86 г (2,19 ммоль, выход 28) чистого указанного соединения в виде желтого сольватированного комплекса с 0,2 эквивалентами уксусной кислоты, т. пл. 240-243°C.

Рассчитано для C₁₇H₁₄ClN₃O₄S x 0,2 C₂H₄O₂ C 51,75 N 3,69 N 10,41 Найдено: C 51,58 N 3,46 N 10,42

EIMS (m/z) 391/393 (M⁺, 26), 348/350 (M⁺-CONH, 20), 193/195 (M⁺-CONH-C₇H₈NOS, основной) и 182 (C₈H₈NO₂S, 46).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) δ: 8,16 (IH, шир. с), 8,08 (IH, д, J 8,5 Гц), 8,04 (IH, шир. с), 7,95 (IH, шир. с), 7,10 (IH, дир. д, J 8,5 Гц), 6,38 (IH, шир. с. в обмене), 3,07 (3H, шир. с) и 2,98 (3H, шир. с).

ИК (KBr) 3390, 3233, 1744, 1622, 1375 и

1195 см⁻¹.

Пример 39.
5-хлор-3-[4-метил-4-тиазолил]-2-теноил]-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Указанное соединение получают по способу примера 31; 1,25 г (5,55 ммоль) образца

4-(2-метил-4-тиазолил)-2-тиофенкарбоновой кислоты, полученной по способу примера 18, превращают в ацилимидазол при взаимодействии с 0,98 г (6,05 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола в 15 мл N,N-диметилформамида. После завершения реакции этот раствор переносят в дополнительную воронку и медленно добавляют 1,06 г (5,04 ммоль) 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамида и 1,66 г (13,59 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина в 50 мл N,N-диметилформамида. Кислотная обработка с последующей фильтрацией и тщательным растиранием с 2-бутанолом дает 0,50 г (1,20 ммоль) указанного соединения в виде желтого твердого продукта, т. пл. 238-241°C.

Рассчитано для C₁₈H₁₂ClN₃O₃S₂ C 51,73 H 2,90 N 10,06 Найдено: C 51,63 H 2,95 N 9,75

EIMS (m/z) 417/419 (M⁺, 1), 374/376 (M⁺-CONH, 8), 208 (C₉H₆NOS₂, 34), 193/195 (M⁺-CONH-C₈H₇NS₂, 20) и 181 (C₈H₇NS₂, основной).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) δ: 8,44 (IH, шир. с), 8, 13 (IH, шир. с), 8,09 (IH, д, J 8,4 Гц), 7,94 (IH, шир. с), 7,79 (IH, с), 7,10 (IH, д, J 8,4 Гц), 4,88 (IH, шир. с, в обмене) и 2,71 (3H, с).

ИК (KBr) 3385, 2919, 1747, 1587, 1374, 1196 и 729 см⁻¹.

Пример 40.
5-хлор-3-(6-хлорникотиноил)-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Указанное соединение получают по способу примера 31. Ацилаktivирование 823 мг (5,22 ммоль) коммерческого образца 6-хлор-никотиновой кислоты 924 мг (5,70 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола приводит к получению соответствующего реакционноспособного ацилимидазольного промежуточного соединения, которое используют непосредственно и соединяют с 1 г (4,75 ммоль) 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамида в присутствии 1,57 г (12,85 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина до получения неочищенного зеленовато-коричневого твердого продукта. После перекристаллизации этого твердого продукта получают 400 мг (1,14 ммоль, выход 24) зеленовато-желтого твердого продукта, т. пл. 236-238°C (уксусная кислота).

Рассчитан для C₁₅H₉Cl₂N₃O₃ C 51,45 H 2,59 N 12,00 Найдено: C 51,54 H 2,54 N 11,69

EIMS (m/z) 349/351/353 (M⁺, 8), 306/308/310 (M⁺-CONH, 64), 193/195 (M⁺-CONH, C₅H₄ClN, основной), 140/142 (C₆H₃ClNO, 61).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) δ: 9,56 (IH, д, J 2,3 Гц), 8,37 (шир. с в обмене), 8,07 (IH, д, J 8,5 Гц), 8,01 (IH, дв. д, J 8,2, 2,3 Гц), 7,94 (IH, д, J 2,3 Гц), 7,60 (IH, д, J 8,1 Гц), 7,41 (шир. в обмене), 7,11 (1H, дв.д, J 8, 5, 2, 3 Гц) и 4,93 (шир. с в обмене).

ИК (RBr): 3390, 3210, шир. 1730, 1580, 1380, 1290, 1110 и 820 см⁻¹.

Пример 41.
5-фтор-3-(4-хлор-2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамид.

5
Указанное соединение получают по способу примера 31; 329 мг (2,02 ммоль) 4-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты соединяют с 358 мг (2,21 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола в 5 мл N,N-диметилформамида и промежуточный имидазол соединяют непосредственно с 357 мг (1,84 ммоль) 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамида в присутствии 607 мг (4,96 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина. Полученный неочищенный желтый продукт перекристаллизовывают и получают 189 мг (0,558 ммоль, выход 30) твердого вещества желтого цвета, т. пл. 224-226°C (уксусная кислота). Рассчитано для C₁₄H₈ClN₂O₃S C 49,64 H 2,38 N 8,27 Найдено: C 49,41 H 2,28 N 8,12

10
EIMS (m/z) 338/340 (M⁺, 4), 295/297 (M⁺-CONH, 19), 177 (M⁺-CONH-C₄H₃ClS, основной) и 145/147 (C₅H₂ClOS, 39).

25
¹H-ЯМР (DMCO d₆) δ, 8,80 (шир. с в обмене), 8,42 (IH, д, J 1,8 Гц), 8,04 (IH, дв. д, J 9,0, 5,8 Гц), 7,80 (IH, дв. д, J 10,5, 2,1 Гц), 7,74 (IH, шир. с), 7,30 (шир.с, в обмене), 6,74 (IH, дд, J 10,1, 9,0, 2,1 Гц) и 5,0 (шир. с в обмене).

30
ИК (KBr) 3392, 3242, Шир/3112, 1743, 1588, 1381, 1182 и 838 см⁻¹.

Пример 42.
5-Трифторметил-3-(4-хлор-2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамид.

35
Для получения указанного соединения используют способ примера 31; 388 мг (2,39 ммоль) образца 4-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты превращают в ацилимидазол при взаимодействии с 420 мг (2,59 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола. Промежуточный 4-хлор-2-тиофен-(1-имидазо)карбоксамид соединяют непосредственно с 486 мг (1,99 ммоль) 5-трифторметил-2-оксиндол-1-карбоксамида в присутствии 657 мг (5,37 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина до получения 634 мг (1,63 ммоль, 82) указанного соединения в виде желтого твердого продукта, т. пл. 164-166°C.

40
Рассчитано для C₁₅H₈ClF₃N₂O₃S C 46,34 H 2,07 N 7,21 Найдено: C 46,29 H 2,07 N 7,79

50
EIMS (m/z) 388/390 (M⁺, 7), 345/347 (M⁺-CONH, 25), 227 (M⁺-CONH-CH₄H₃ClS, основной) и 145/147 (C₅H₂ClIOS, 26).

¹H-ЯМР (DMCO d₆) δ: 9,10 (шир. с в обмене), 8,63 (IH, д, J 1,1 Гц), 8,46 (IH, с), 8,20 (IH, д, J 8,4 Гц), 7,69 (IH, д, J 1,1 Гц), 7,30 (шир. с в обмене), 7,20 (IH, дв. д, J 8,4, 1,4 Гц) и 5,28 (шир. с в обмене).

ИК (YBr) 3397, 3233 (шир) 1747, 1583, 1324, 1270/1188 и 1122 см⁻¹.

Пример 43.
6-хлор-3-(4-хлор-2-теноил)-2-оксиндол-1-(N-этил)карбоксамид.

60
Указанное соединение получают по способу примера 31. Ацилаktivирование 381 мг (2,34 ммоль) 4-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты с 412 мг (2,54 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола приводит к

получению соответствующего реакционноспособного ацилимидазола, который используют непосредственно, его соединяют с 466 мг (1,95 ммоль) 6-хлор-2-оксиндол-1-(N-этил)карбоксамида в присутствии 644 мг (5,27 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина до получения 445 мг (59) неочищенного желтого твердого продукта. После перекристаллизации получают чистое указанное соединение (200 мг, 0,522 ммоль, выход 27) в виде желтого кристаллического твердого вещества, т. пл. 164-6°C (уксусная кислота).

Рассчитано для $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_3S$ С 50,14 Н 3,16 N 7,31 Найдено: С 49,95 Н 3,01 N 7,21

EIMS (m/z) 382/384/386 (M^+ , 5), 311/313/315 (M^+ - C_3H_5NO , 21), 193/195 (M^+ - C_3H_5NO , C_4H_3ClS основной) и 145/147 (C_5H_2ClOS , 40).

^1H -ЯМР (DMCO d_6) δ : 9,43 (шир. с в обмене), 8,34 (IH, д, J 1,8 Гц), 8,12 (IH, д, J 1,9 Гц), 8,04 (IH, д, J 8,2 Гц), 7,74 (IH, шир. с), 7,04 (IH, дв. д, J 8,2, 1,9 Гц), 4,92 (шир. с в обмене), 3,29 (2H, шир. кв. J 7,3 Гц) и 1,13 (3H, т, J 7,3 Гц).

ИК (KBr): 3336, 3084, 1720, 1530 1375, 1196 и 809 cm^{-1} .

П р и м е р 44.
5-фтор-3-(4-хлор-2-теноил)-2-оксиндол-1-(N-третбутил)-карбоксамида.

Для получения указанного соединения используют способ примера 31; 390 мг (2,40 ммоль) образца 4-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты подвергают взаимодействию с 481 мг (2,60 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола до получения ацилимидазольного промежуточного соединения, которое медленно добавляют к раствору в N, N-диметилформамиде 500 мг (2 ммоль) 5-фтор-2-оксиндол-1-(N-третбутил)карбоксамида и 659 мг (5,39 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина. Кислотная обработка с последующей перекристаллизацией дает указанное соединение (260 мг, 0,66 ммоль, выход 33) в виде желтого твердого продукта, т. пл. 202-5 °C (уксусная кислота).

Рассчитано для $C_{18}H_{16}ClFN_2O_3S$ С 54,75 Н 4,08 N 7,10 Найдено С 54,21 Н 3,76 N 6,94

EIMS (m/z) 394/396 (M^+ , 1 295), 297 (M^+ - C_5H_9NO , 28), 177 (M^+ - C_5H_9NO C_4H_3ClS основной) и 145/147 (C_5H_2ClOS 24).

^1H -ЯМР (DMCO d_6) δ : 9,55 (шир. с, в обмене), 8,37 (IH, д, J 1,1 Гц), 8,05 (IH, дв.д, J 9,0, 5,2 Гц), 7,81 (IH, дв.д, J 10,5, 2,0 Гц), 7,73 (IH, шир. с), 6,73 (IH, ддд, J 10,5, 9,0, 2,0 Гц), 4,13 (шир. с в обмене) и 1,38 (9H, с).

ИК (KBr) 3305, 3075, 2988, 1721, 1615, 1548, 1193 и 835 cm^{-1} .

П р и м е р 45.
6-хлор-3-(4-хлор-2-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамида.

Для получения указанного в заглавии соединения использовали способ примера 31; 463 мг (2,85 ммоль) 4-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты превращают в ацилимидазол при взаимодействии с 500 мг (3,09 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола. Промежуточный 4-хлор-2-тиофен-1-имидазокарбоксамида соединяют непосредственно с 500 мг (2,37

ммоль) 6-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамида в присутствии 783 мг (6,41 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина до получения 665 мг неочищенного зеленовато-желтого твердого вещества. После перекристаллизации получают 450 мг (1,27 ммоль, выход 53) чистого указанного соединения в виде желтого твердого продукта, т. пл. 231-3°C (уксусная кислота).

Рассчитано для $C_{14}H_8Cl_2N_2O_3S$ С 47,34 Н 2,27 N 7,89 Найдено: С 47,6,11 Н 2,11 N 7,73

EIMS (m/z) 354/356/358 (M^+ , 5), 311/313/315 (M^+ -CONH, 15), 193/195 (M^+ -CONH- $C_4H_3Cl_5$, основной) и 145/147 (C_5H_2ClOS , 49).

^1H -ЯМР (DMCO d_6) δ : 8,80 (шир. с, в обмене), 8,31 (IH, д, J 1,1 Гц), 8,10 (IH, д, J 2,2 Гц), 8,03 (IH, д, J 8,2 Гц), 7,74 (IH, шир. с), 7,36 (шир. с, в обмене), 7,04 (IH, дв. д, J 8,2 2,2 Гц) и 5,32 (шир. с, в обмене).

ИК (KBr) 3398, 3191 (шир.), 1749, 1726, 1587, 1368, 1196 и 807 cm^{-1} .

П р и м е р 46.
3-(4-хлор-2-теноил)-2-оксиндол-2-карбоксамида.

Указанное соединение получают по способу примера 31; 831 мг (5,11 ммоль) 4-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты

соединяют с 897 мг (5,53 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола в 5 мл N,N-диметилформамида, промежуточный имидазолид соединяют непосредственно с 750 мг (4,26 ммоль) 2-оксиндол-1-карбоксамида в присутствии 1,40 (11,49 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина. Полученный неочищенный желтый твердый продукт (803 мг, 59 выхода) перекристаллизовывают из уксусной кислоты до получения 376 мг (1,17 ммоль, выход 27) пушистых желтых кристаллов, т. пл. 221-3°C.

Рассчитано для $C_{14}H_9ClN_2O_3S$ С 52,42 Н 2,83 N 8,74 Найдено С 52,04 Н 2,62 N 8,51

EIMS (m/z) 320/322 (M^+ , 3), 277/279 (M^+ -CONH, 6), 159 (M^+ -CONH C_4H_3ClS , основной) и 145/147 (C_5H_2ClOS , 50).

^1H -ЯМР (DMCO d_6) δ : 8,10 (IH, шир.с), 8,09 (IH, д, J 8,5 Гц), 7,95 (шир. с.), 7,83 (шир. с), 7,75 (шир.с), 7,30 (шир.), 7,08 (шир.), им 4,92 (шир. с в обмене).

ИК (KBr) 3392, 3243 (шир.), 3117, 1744, 1591, 1379, 1268 и 1188 cm^{-1} .

П р и м е р 47.
5-фтор-6-хлор-3-(4-хлор-2-тениол)-2-оксиндол-1-карбоксамида.

Указанное соединение получают, используя способ примера 31; 427 мг (2,62 ммоль) образца 4-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты подвергают взаимодействию с 461 мг (2,84 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола в 5 мл N,N-диметилформамида до получения активированного ацилимидазола. Медленное добавление ацилимидазола к 500 мг (2,19 ммоль)

5-фтор-6-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамида и 721 мг (5,90 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина в N,N-диметилформамиде приводит к получению неочищенного желтого продукта (635 мг, 78) после кислотной обработки. После перекристаллизации из уксусной кислоты

получают желто-коричневый кристаллический твердый продукт (390 мг, 1,05 ммоль, выход 48), т. пл. 235-137°C.

Рассчитано для $C_{14}H_7Cl_2FN_2O_3S$ С 45,05 Н 1,89 N 7,51 Найдено: С 44,81 Н 1,87 N 7,44

EIMS (m/z) 372/374/376 (M^+ , 7), 329/331/333 (M^+ -CONH, 23), 211/213 (M^+ -CONH- C_4H_3ClS , основной) и 145/147 (C_5P_2ClOS , 33),

^1H -ЯМР (DMCO d_6) δ : 9,00 (шир. с в обмене), 8,62 (IH, д, J 1,2 Гц), 8,14 (IH, д, J 7,2 Гц), 8,02 (IH, д, J 11,2 Гц), 7,69 (IH, д, J 1,2 Гц), 7,25 шир. с (в обмене) и 4,32 (шир. с, в обмене).

ИК (KBr) 3386, 3231, 1715, 1610, 1580, 1464, 1366 и 1183 cm^{-1} .

Пример 48. 5-Хлор-3-(5-бром-3-фуририл)-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Указанное соединение получают по способу примера 31; 750 мг (3,93 ммоль) 5-бром-3-фуранкарбоновой кислоты превращают в ацилимидазол при взаимодействии с 690 мг (4,25 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола. Промежуточный 5-бром-3-фуран-(1-имидазо) карбоксамид непосредственно соединяют с 689 мг (3,27 ммоль) 6-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамида в присутствии 1,08 г (8,83 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина до получения 500 мг (выход 40) неочищенного зеленовато-желтого твердого продукта. После перекристаллизации получают 143 мг (0,37 ммоль, 11 выхода) чистого указанного соединения в виде зеленоватого твердого продукта, т. пл. 232-4°C (уксусная кислота).

Рассчитано для $C_{14}H_8BrClN_2O_4$ С 43,83 Н 2,10 N 7,30 Найдено: С 43,54 Н 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 (неизв. 90), 193/194 (M^+ -CONH C_4H_3Br , 92) и 173/175 ($C_5H_2BrO_2$ основной).

^1H -ЯМР (DMCO d_6) δ : 8,43 (шир. с, в обмене), 8,40 (IH, шир. с), 8,14 (IH, д, J 1,8 Гц), 7,92 (IH, д, J 8,2 Гц), 7,54 (шир. с в обмене), 7,15 (IH, дв. д, J 8,2, 1,9 Гц), 6,96 (IH, д, J 1,8 Гц) и 4,04 (шир. с в обмене).

ИК (KBr) 3470, 3389, 3305 (шир.), 1757, 1718, 1579, 1387, 1198, 1122 и 915 cm^{-1} .

Пример 49. 5-Фтор-3-(5-бром-3-фуририл)-2-оксиндол-1-(N-трет-бутил)-карбоксамид.

Для получения указанного соединения используют способ примера 31; 641 мг (3,36 ммоль) образца 5-бром-3-фуранкарбоновой кислоты подвергают взаимодействию с 590 мг (3,64 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола до получения ацилимидазольного промежуточного, которое медленно добавляют к N,N-диметилформамидного раствора 700 мг (2,80 ммоль) 5-фтор-2-оксиндол-1-(N-третбутил)-карбоксамида и 923 мг (7,56 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)-пиридина.

Кислотная обработка дает неочищенное указанное соединение (777 мг, 66 выхода) в виде желто-коричневого твердого продукта. После перекристаллизации получают 256 мг (0,60 ммоль, 22 выхода) грязно-белого твердого кристаллического продукта, т. пл.

190-2°C (ацетонитрил). Рассчитано для $C_{18}H_{16}BrN_2O_4$ С 51,08 Н 3,81 N 6,62.

Найдено: С 50,98 Н 3,57 N 6,62

EIMS (m/z) 423/425 (M^+ , 1), 323/325 (M^+ - $C_5H_{10}NO$, 35), 244 (M^+ - $C_5H_{10}NO$ -Br, основной), 216 (неизв. 95) и 57 (C_4H_9 , 99).

^1H -ЯМР (DMCO d_6) δ : 9,07 (шир. с в обмене), 8,44 (IH, д, J 1,4 Гц), 8,10 (IH, дв. д, J 9,0, 4,1 Гц), 7,67 (IH, дв. ж, J 9,5- 2,8 Гц), 6,96 (IH, д, J 1,4), 6,91 (IH, дд, J 9,5, 9,0, 2,8 Гц), 3,93 (шир. с, в обмене) и 1,36 (9H, с).

ИК (KBr) 3300, 3205, 2960, 1720, 1550, 1179 и 820 cm^{-1} .

Пример 50. 5-Хлор-3-(5-бром-3-теноил)-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Указанное соединение получают по способу примера 31; 100 г (4,83 ммоль) 5-бром-3-тиофенкарбоновой кислоты

соединяют с 848 мг (5,23 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола в 5 мл N,N-диметилформамида, а промежуточный имидазол соединяют непосредственно с 848 мг (4,02 ммоль)

5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамида в присутствии 1,33 г (10,89 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина. Полученный неочищенный зеленый продукт (1,22 г, 76 выхода) перекристаллизовывают до получения 540 мг (1,35 моль, 34) желтого твердого продукта, т. пл. 238-240°C (уксусная кислота).

Рассчитано для $C_{14}H_8BrClNO_3S$ С 42,07 Н 2,02m N 7,01 Найдено: С 42,26 Н 1,98 N 6,99

EIMS (m/z) 398/400/402 (M^+ , 39), 355/357/359 (M^+ -CONH, основной), 276/278 (M^+ -CONH-Br, 30) и 193/195 (M^+ - CONH C_4H_3BrS , 75).

^1H -ЯМР (DMCO d_6) δ : 8,36 (шир.с, в обмене), 8,09 (IH, д, J 8,5 Гц), 8,08 (IH, д, J 1,6 Гц), 7,85 (IH, д, J 2,0 Гц), 7,52 (шир. с, в обмене), 7,49 (IH, д, J 1,6 Гц), 7,16 (IH, дд, J 8,5, 2,0 Гц) и 3,73 (шир. с, в обмене).

ИК (KBr) 3389, 3218 (шир.), 1744, 1585, 1391, 1272 и 1194 cm^{-1} .

Пример 51. 5-хлор-3-(5-хлор-2-тиофенацетил)-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Указанное соединение получают, используя способ примера 31; 1 г (5,66 ммоль) 5-хлор-2-тиофенуксусной кислоты подвергают взаимодействию с 995 мг (6,13 ммоль) 1,1¹-карбонилдиимидазола в 5 мл N,N-диметилформамида до получения активированного ацилимидазола. Медленное добавление ацилимидазола к 994 мг (4,72 ммоль) 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамида и 1,44 г (11,79 ммоль) 4-(N, N-диметиламино) пиридина в N, N-диметилформамиде приводит к получению неочищенного коричневатого-серого твердого продукта (1,52 г, 87 выход). После перекристаллизации из уксусной кислоты получают указанное соединение в виде серого кристаллического твердого продукта (387 мг, 1,05 ммоль, выход 22), т. пл. 238-41°C.

Рассчитано для $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_3S$ С 48,74 Н 2,68 N 7,51 Найдено: 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 ($M^+-CONH C_5H_4ClS$, основной), 8,07 (IH, д, J 8,5 Гц), 7,80 (IH, д, J 2,6 Гц), 7,12 (IH, дв. д, J 8, 5, 2, 6 Гц), 6,94 (IH, д, J 4,1 Гц), 6,90 (IH, д, J 4,1 Гц), 4,43 (2H, с) и 3,71 (шир. с, в обмене).

ИК (KBr) 3392, 3249 (шир), 1724, 1695, 1664, 1582, 1381, 1287, 1202, 995 и 847 cm^{-1} .

П р и м е р 52. Метил-3-этоксис-5-изоксазолкарбоксилат.

Перемешиваемую суспензию 3,53 г (24,67 ммоль) коммерческого образца метил-3-гидрокси-5-изоксазолкарбоксилата в 50 мл метилхлорида обрабатывают по каплям раствором триэтилоксонийтетрафторбората (5,62 г, 29,60 ммоль), растворенного в 30 мл метилхлорида при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи раствор промывают водой (2 x 30 мл), 5-ным бикарбонатом натрия (2,30 мл) и еще раз водой. Органический слой сушат над сульфатом магния и выпаривают в вакууме до получения указанного соединения (3,61 г, выход 86) в виде светло-желтого твердого продукта, т. пл. 77-79°C.

^1H -ЯМР (DMCO d_6) δ : 6,65 (IH, с), 3,93 (2H, кв, J 7,4 Гц), 3,87 (3H, с) и 1,21 (3H, т, J 7,4 Гц).

EIMS (m/z) 171 (M^+ , 48), 156 (M^+-CH_3 , 4), 143 ($C_5H_5NO_4$, 31), 112 ($C_4H_2NO_3$, 12) и 69 (C_3H_3NO , основной).

ИК (KBr) 3105, 1744, 1611, 1441, 1241, 1106, 974 и 797 cm^{-1} .

П р и м е р 53. 3-этоксис-5-изоксазолкарбоновая кислота.

Перемешиваемый раствор метил-3-этоксис-5-изоксазолкарбоксилата, полученный по способу примера 52, (3 г, 17,53 ммоль) в 75 мл 2 н. гидроксида натрия перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, охлаждают в бане со льдом и подкисляют до pH 3 концентрированной соляной кислотой. Осевший твердый продукт собирают фильтрованием. Оставшийся целевой продукт выделяют, насыщая водный фильтрат хлористым натрием и экстрагируя этилацетатом (3 x 100 мл). Таким образом получают 2,46 г (выход 89) указанного соединения. Образец перекристаллизовывают из ацетонитрила, т. пл. 210-213°C.

Рассчитано для $C_6H_7NO_4$ C 45,80 H 4,32 N 8,87

EIMS (m/z) 157 (M^+-CH_3 , 22), 129 ($C_4H_3NO_4$, 70), 112 ($C_4H_2NO_3$, 15) и 69 (C_3H_3NO , основной).

^1H -ЯМР (DMCO d_6) δ : 6,51 (IH, с), 3,91 (2H, кв, J 7,4 Гц) и 1,20 (3H, т, J 7,4 Гц).

ИК (KBr): 3136 (шир.), 1726, 1626, 1238 и 984 cm^{-1} .

П р и м е р 54. 5-хлор-3-(3-этоксисизоксазол-5-ил)-2-оксиндол-1-карбоксамид.

Указанное соединение получают по способу примера 55; 1,50 г (9,55 ммоль) 3-этоксис-5-изоксазолкарбоновой кислоты, полученной по способу примера 53, подвергают взаимодействию с 1,68 г (10,34 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола до получения ацилимидазольного

промежуточного соединения, которое медленно добавляют к N,N-диметилформамидному раствору 1,68 г (7, 9, 6 ммоль) 5-хлор-2-оксиндол-1-карбоксамид и 2,62 г (21,48 ммоль) 4-(N,N-

диметиламино)пиридина. После кислотной обработки получают неочищенное указанное соединение в виде оранжево-желтого твердого продукта (2,43 г, выход 87). Его суспендируют в горячей ледяной уксусной кислоте, а затем фильтруют, получая чистое указанное соединение в виде ярко-желтого твердого продукта (1,75 г, 5,00 ммоль, выход 63), т. п. 260-2°C.

Рассчитано для $C_{15}H_{12}ClN_3O_5$ C 51,51 H 3,46 N 12,01 Найдено: 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).

^1H -ЯМР (DMCO d_6) δ : 8,76 (шир.с в обмене), 8,01 (IH, д, J 8,6 Гц), 7,97 (IH, д, J 2,2 Гц), 7,30 (шир. с, в обмене), 6,96 (IH, дв. д, J 8, 6, 2, 2 Гц), 6,30 (IH, с), 4,98 (шир. с, в обмене), 3,86 (2H, кв, J 7,4 Гц) и 1,21 (3H, т, J 7,4 Гц).

ИК (KBr) 3315, 3228, (шир), 1748, 1673, 1549, 1370, 843 и 819 cm^{-1} .

П р и м е р 55. Метил-2-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат.

Перемешиваемую суспензию 5-метоксикарбонил-2-тиофенкарбоновой кислоты (1,50 г, 8,06 ммоль) в 15 мл тионилхлорида кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Раствор охлаждают до комнатной температуры, и концентрируют в вакууме до получения почти бесцветного масла, которое перекристаллизовывают в вакууме. Этот твердый продукт растворяют в 5 мл хлороформа и добавляют по каплям при комнатной температуре к перемешиваемой смеси ацетамидоксима (657 мг, 8,86 ммоль) и триэтиламина (897 мг, 1,24 мл, 8,86 ммоль) в 30 мл хлороформа. После завершения добавления раствор перемешивают при комнатной температуре в течение часа и промывают водой (2 x 20 мл). Органический слой сушат (сульфат магния), выпаривают и остаток тщательно растирают с толуолом до получения промежуточного 0-(2-метоксикарбонил-5-теноил) ацетамидоксима, 1,55 г (80 выход), в виде белого твердого продукта, т. пл. 150-152°C.

^1H -ЯМР (DMCO d_6) δ : 8,03 (IH, д, J 3,9 Гц), 7,83 (IH, д, J 3,9 Гц), 6,54 (шир. с в обмене), 3,85 (3H, с) и 1,80 (3H, с).

Этот материал используют без дополнительной очистки. Часть 1,43 г (5,90 ммоль)

0-(2-метоксикарбонил-5-теноил)-ацетамидоксима суспендируют в 75 мл толуола и нагревают до кипения с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и остаток тщательно растирают с небольшим количеством толуола до получения 1,10 г (83) указанного соединения в виде грязно-белого кристаллического твердого продукта, т. пл. 154-156°C. Этот материал используют непосредственно без дополнительной очистки. Точная масса 224, 0241. Рассчитано:

224, 0256.

EIMS (m/z) 224 (M⁺, 98) и 193 (M⁺-CH₃O, основной).

¹H-ЯМР (DMSO d₆) δ: 8,01 (1H, д, J 4,3 Гц), 7,92 (1H, д, J 4,3 Гц), 3,88 (3H, с) и 2,41 (3H, с).

Пример 56. 5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота.

Смесь метил-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата, полученного по способу примера 55 (1,09 г, 4,86 ммоль) в 35 мл 2 н. гидроксида натрия разбавляют 5 мл этанола и нагревают до 65°C в течение 30 мин. Этот раствор охлаждают в ледяной бане и подкисляют до pH 2 концентрированной соляной кислотой. После фильтрации и сушки получают 870 мг (выход 85) указанного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. Аналитический образец перекристаллизовывают из метанола, т. пл. 226-228°C.

Рассчитано для C₈H₆N₂O₃S C 45,70 N 2,88 N 13,33 Найдено: C 45,57 N 2,75 N 13,37

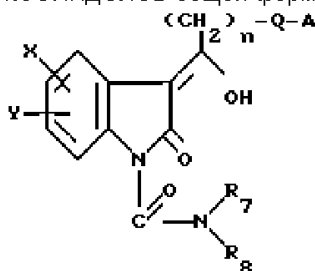
EIMS (m/z) 210 (M, основной) и 153 (M⁺-C₂H₃NO, 99).

¹H-ЯМР (DMSO d₆) δ: 7,97 (1H, д, J 3,9 Гц), 7,82 (1H, д, J 3,9 Гц) и 2,40 (3H, с).

ИК (KBr) 3112 (шир.), 1699, 1289, 1112 и 840 см⁻¹.

Формула изобретения:

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ОКСОИНДОЛОВ общей формулы



где X водород, хлор, фтор, C₁ C₆-алкил, трифторметил;

Y водород, хлор, фтор, C₁ C₆-алкил, трифторметил;

5 R₇ и R₈ одинаковые или разные водород или C₁ - C₁₆-алкил;

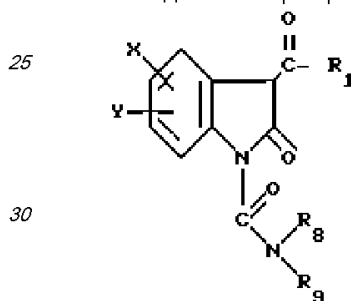
Q тиенил, фурил, пиридил изотиазолил, изоксазолил;

10 A водород, хлор, фтор, бром, группа OR₉, CONR₉ R₁₁, SO₂ NR₉ R₁₁, S(O)_p R₁₀ COR₁₀, COO R₁₁, где R₉ водород или C₁ C₆-алкил, R₁₀ C₁ C₆-алкил или фенил, R₁₁ водород, C₁ C₆-алкил, фенил,

15 n и p 0,1 или 2, отличающийся тем, что соединение общей формулы

A-Q-(CH₂)_n-COOH,

20 где A, Q и n имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с молярным избытком 1,1'-карбонилдиимидазола в инертном растворителе и инертной атмосфере с последующим взаимодействием полученного продукта с замещенным 2-оксоиндолом общей формулы



35 где X, Y, R₈ и R₉ имеют указанные значения,

в присутствии основного агента при 0 50 °C в инертном растворителе и атмосфере.

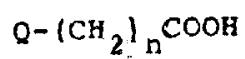
40

45

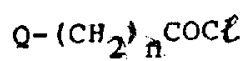
50

55

60

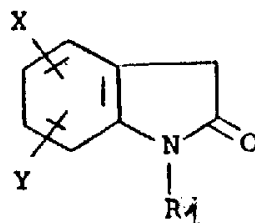


(II)

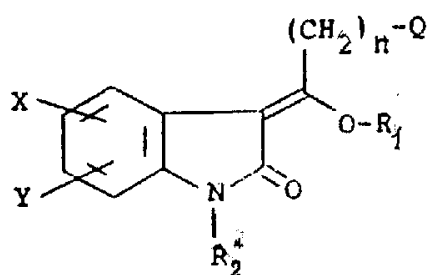


(III)

+



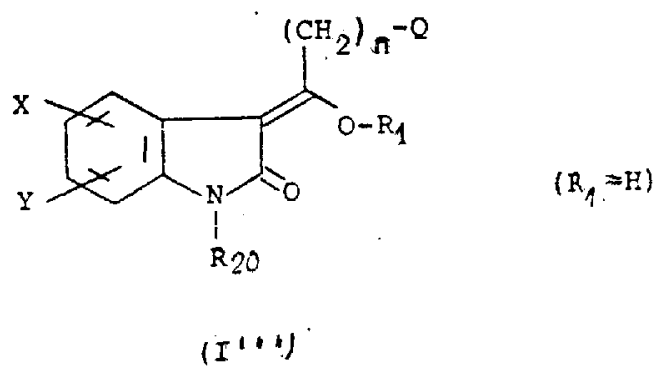
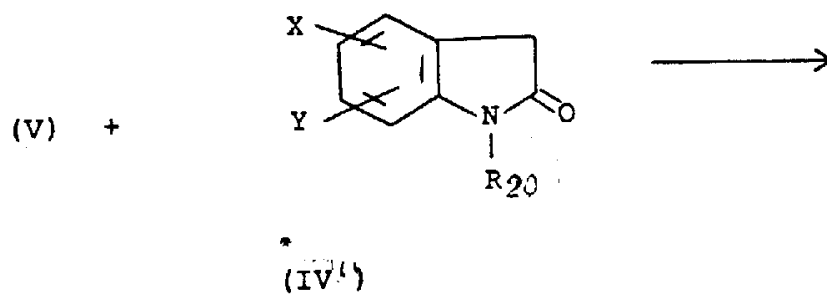
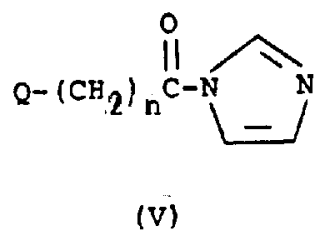
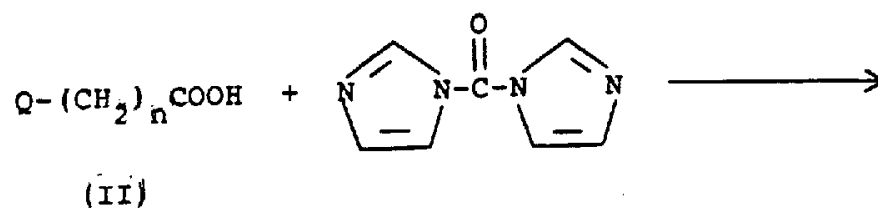
(IV)



(I₁)

(R₁ = H)

Фиг. 1



Фиг. 2