

## Новые 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамиды

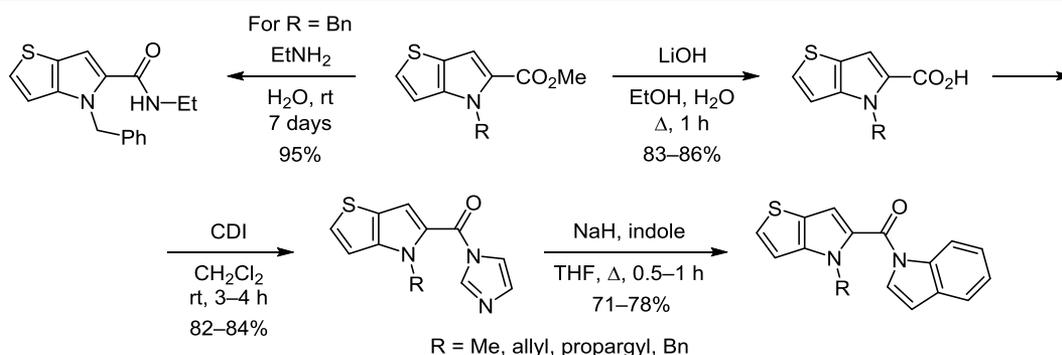
Седа А. Торосян<sup>1</sup>, Зоя Ф. Нуриахметова<sup>1</sup>, Вадим В. Загитов<sup>2</sup>,  
Фануза А. Гималова<sup>1</sup>, Мансур С. Мифтахов<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Уфимский институт химии УФИЦ РАН,  
пр. Октября, 69, Уфа 450054, Россия; e-mail: bioereg@anrb.ru

<sup>2</sup> Башкирский государственный университет,  
ул. Заки Валиди, 32, Уфа 450076, Россия; e-mail: zagitowadim@yandex.ru

Поступило 12.04.2018

Принято 14.06.2018



Синтезирован ряд *N*-замещенных 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот и их имидазолилпроизводных. Изучены реакции 4-метил-, 4-аллил- и 4-бензилпроизводных (4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)карбоновой кислоты и их имидазолидов с EtNH<sub>2</sub> и натриевым производным индола с образованием соответствующих амидов.

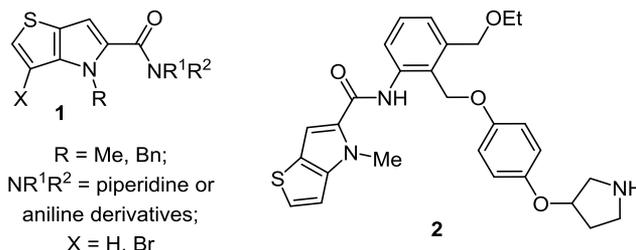
**Ключевые слова:** ацилимидазолы, индол, тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамиды, 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновые кислоты, этиламин.

В последние годы тиено[3,2-*b*]пирролкарбоксамидам уделяется значительное внимание в связи с открытием для отдельных их представителей новых перспективных направлений исследований. Среди амидов **1** найдены соединения, высокоактивные против вируса гепатита С (рис. 1). Эти соединения представляют собой новый класс аллостерических ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гепатита С,<sup>1</sup> ингибиторов альфа-вирусов СНИКВ, флавивирусов<sup>2</sup> и нейротропных арбавирусов.<sup>3</sup>

Важным в плане применения в онкологии представляется обнаруженная у тиенопиррола **2** и подобных соединений способность ингибировать ферменты деметилазы KDM1A и LSD1, регулирующие метилирование ДНК.<sup>4,5</sup> Баланс уровня *N*-метилирования гистонов один из важных факторов в регулировании транскрипции генов. Гистоны метилируются в остатках лизина и аргинина при катализе метилтрансферазными протеинами. Деметилирование лизина катализируется лизин-специфичными деметилазами KDM1 (LSD1). Уровень деметилаз повышен в ряде типов раковых

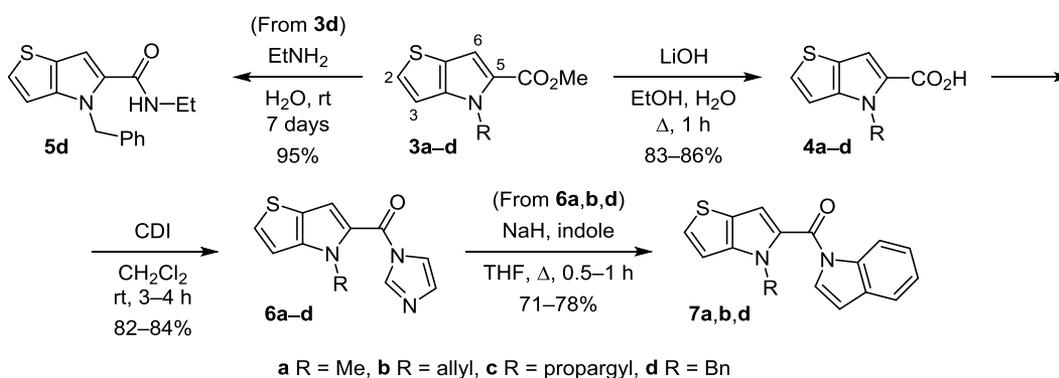
клеток, и поэтому ингибиторы KDM1<sup>6</sup> – это новые мишени в терапии рака.

Работа посвящена синтезу новых *N*-модифицированных в бициклической и карбоксамидной частях тиенопирролов **1**. Базисными исходными взяты ранее синтезированные нами *N*-замещенные эфиры тиенопирролкарбоксилатов **3a–d**,<sup>7,8</sup> превращенные щелочным гидролизом в ключевые в реакциях амидирования кислоты **4a–d** (схема 1). Далее проводили два варианта синтеза целевых карбоксамидов. Первый из них – это



**Рисунок 1.** Структуры карбоксамидов **1** и соединения **2** – ингибитора KDM1.

Схема 1



получение этиламида **5d** прямой реакцией эфира **3d** с водным EtNH<sub>2</sub>. Однако этот путь не пригоден для получения более сложных амидов.

Второй вариант предполагает предварительную активацию карбоксильной группы превращением кислот **4a–d** в ацилимидазолы **6a–d** (быстро темнеющие и разлагающиеся на воздухе) и последующую их реакцию с индолом, что продемонстрировано на примерах получения соединений **7a,b,d** из имидазолидов **6a,b,d**.

Таким образом, в данной работе исходя из 4-алкилпроизводных 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот разработаны синтезы их карбоксамидов, представляющих интерес для фармакологических исследований.

#### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре IR Prestige-21 Shimadzu в тонком слое. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AM-300 (300 МГц, спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **4c**, **7b**) и Bruker Avance-500 (500 и 125 МГц соответственно, спектры ЯМР <sup>1</sup>H остальных соединений и все спектры ЯМР <sup>13</sup>C), растворитель CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – TMS. Спектры <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H COSY, NOESY (время смешивания 0.5 с), <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMQC, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC (для соединений **4**, **6 d**) записаны на спектрометре Bruker Avance 500. Масс-спектры (ХИ, вода) зарегистрированы на масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010EV (шприцевой ввод раствора образца в CHCl<sub>3</sub>–MeCN при расходе 0.1 мл/мин, элюент MeCN–H<sub>2</sub>O, 95:5, в режиме регистрации положительных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ; температура капилляра интерфейса 250 °С, напряжение на капилляре интерфейса 5 В). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе EURO EA-2000. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Сорбфил (Россия), проявление раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–150 °С. Продукты выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nagel (30–60 г адсорбента на 1 г вещества).

*N*-Замещенные метил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилаты **3a–d** синтезированы согласно методике,<sup>7,8</sup> (4-метил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)карбоновая кислота (**4a**) получена по методике.<sup>9</sup>

**4-(Проп-2-ен-1-ил)-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновая кислота (**4b**)**. К раствору 40 мг (0.18 ммоль)

эфира **3b** в 10 мл смеси EtOH–H<sub>2</sub>O, 3:1, добавляют 22 мг (0.90 ммоль) LiOH, реакционную смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч (контроль методом ТСХ). Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, подкисляют 2 М раствором HCl до pH 2, осадок отфильтровывают. Этанол упаривают, продукт экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, объединенные органические экстракты промывают дистиллированной водой, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют, фильтрат упаривают. Выход 33 мг (86%), белый порошок, т. пл. 162–165 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3097, 3082, 2726, 2670, 1663, 1653, 1534, 1420, 1366, 1351, 1303, 1290, 1267, 1179, 926, 774, 721. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.01 (1H, д, *J* = 17.1) и 5.15 (1H, д, *J* = 10.2, =CH<sub>2</sub>); 5.16 (2H, д, *J* = 4.4, NCH<sub>2</sub>); 5.98–6.05 (1H, м, CH=CH<sub>2</sub>); 6.93 (1H, д, *J* = 5.3, H-3); 7.37 (1H, с, H-6); 7.39 (1H, д, *J* = 5.3, H-2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 49.5 (NCH<sub>2</sub>); 110.5 (C-6); 111.5 (C-3); 116.5 (=CH<sub>2</sub>); 122.5 (C-6a); 125.0 (C-5); 130.5 (C-2); 133.8 (–CH=CH<sub>2</sub>); 146.1 (C-3a); 166.0 (CO<sub>2</sub>H). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 208 [M+H]<sup>+</sup> (100), 164 [M+H–CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (54), 121 (53). Найдено, %: C 58.27; H 4.22; N 6.58; S 15.79. C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 57.95; H 4.38; N 6.76; S 15.47.

**4-(Проп-2-ин-1-ил)-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновую кислоту (**4c**)** получают аналогично из 0.15 г (0.68 ммоль) эфира **3c** и 93 мг (3.90 ммоль) LiOH. Выход 0.14 г (87%), белый порошок, т. пл. 204–206 °С (с разл.). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3260, 1670, 1496, 1468, 1439, 1377, 1301, 1266, 724, 669. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.69 (1H, т, *J* = 2.4, ≡CH); 5.49 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 7.15 (1H, д, *J* = 5.4, H-3); 7.21 (1H, с, H-6); 7.47 (1H, д, *J* = 5.4, H-2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 35.3 (CH<sub>2</sub>); 72.1 (≡CH); 78.5 (C≡CH); 109.8 (C-6); 110.3 (C-3); 122.5 (C-6a); 125.9 (C-5); 129.2 (C-2); 145.1 (C-3a); 163.0 (CO<sub>2</sub>H). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 247 [M+MeCN]<sup>+</sup> (40), 206 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 58.76; H 3.32; N 6.57; S 15.96. C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 58.52; H 3.44; N 6.82; S 15.62.

**4-Бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновую кислоту (**4d**)** получают аналогично из 0.16 г (0.59 ммоль) эфира **3d** и 71 мг (2.95 ммоль) LiOH. Выход 0.13 г (83%), бесцветные кристаллы, т. пл. 180–182 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2870, 2726, 1673, 1668, 1491, 1367, 1311, 1298, 1269, 1177, 736, 722, 709. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.84 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 7.13 (1H, д, *J* = 5.4, H-3); 7.16 (2H, д, *J* = 7.7, H Ph); 7.21–7.23 (1H, м, H Ph); 7.27–7.29 (2H, м, H Ph); 7.31 (1H, с, H-6); 7.49 (1H, д,

$J = 5.4$ , H-2). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 49.6 ( $\text{CH}_2$ ); 109.6 (C-6); 111.0 (C-3); 122.2 (C-6a); 123.1 (C-5); 126.8 (C Ph); 127.2 (C Ph); 128.4 (C Ph); 129.4 (C-2); 131.7 (C Ph); 138.6 (C-3a); 161.9 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 214 [ $\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2$ ] $^+$  (100). Найдено, %: C 65.72; H 4.42; N 5.58; S 12.69.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 65.35; H 4.31; N 5.44; S 12.46.

**4-Бензил-N-этил-4H-тиено[3,2-b]пирроло-5-карб-оксанид (5d)**. К 30 мг (0.11 ммоль) соединения **3d** добавляют 3 мл 70% водного раствора  $\text{EtNH}_2$ , смесь перемешивают до израсходования исходного эфира (~7 сут, контроль методом ТСХ). Затем воду частично упаривают, продукт экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органические экстракты сушат над  $\text{MgSO}_4$ , упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем. Выход 30 мг (95%), бледно-желтое вязкое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3508, 2956, 2833, 1753, 1737, 1723, 1464, 1380, 1228, 1198, 1067, 1045, 1012, 981, 925, 899, 783. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.19 (3H, т,  $J = 7.3$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.42 (2H, к. д.,  $J = 13.1$ ,  $J = 7.3$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ); 5.76 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 5.99 (1H, уш. с, NH); 6.79 (1H, с, H-6); 6.84 (1H, д,  $J = 5.4$ , H-3); 7.16 (2H, д,  $J = 7.2$ , H Ph); 7.20 (1H, д,  $J = 5.4$ , H-2); 7.26 (3H, т,  $J = 7.2$ , H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.0 ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ); 34.3 ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ); 50.3 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 103.3 (C-6); 110.8 (C-3); 122.0 (C-6a); 126.9 (C Ph); 127.3 (C Ph, C-5); 128.5 (C Ph); 130.4 (C-2); 138.2 (C Ph); 141.5 (C-3a); 158.4 (CO). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 254 [ $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6$ ] $^+$  (5), 222 (15), 191 (51), 173 (100), 111 (48). Найдено, %: C 67.96; H 5.86; N 9.68; S 11.54.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ . Вычислено, %: C 67.58; H 5.67; N 9.85; S 11.27.

**(1H-Имидазол-1-ил)(4-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)метанон (6a)**. К перемешиваемому раствору 20 мг (0.11 ммоль) кислоты **4a** в 10 мл безводного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют 22 мг (0.13 ммоль) *N,N*-карбонилдиимидазола (CDI), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3–4 ч до израсходования исходной кислоты (контроль методом ТСХ). Затем растворитель упаривают, продукт очищают хроматографированием на колонке с  $\text{SiO}_2$  (элюент петролейный эфир –  $\text{EtOAc}$ , 1:1). Выход 22 мг (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 65–66 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3298, 3061, 2925, 2852, 2375, 1672, 1664, 1437, 1375, 1275, 1234, 1187, 1097, 1062, 1022, 904, 748, 724. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.09 (2H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 7.01 (1H, д,  $J = 5.4$ , H-3); 7.09 (1H, с, H-6); 7.18 (1H, с, H-4 Im);\* 7.51 (1H, д,  $J = 5.4$ , H-2); 7.62 (1H, с, H-5 Im); 8.25 (1H, с, H-2 Im). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 34.7 ( $\text{NCH}_3$ ); 110.0 (C-6); 112.6 (C-3); 118.4 (C-4 Im); 122.8 (C-6a); 127.3 (C-5 Im); 130.5 (C-2 Im); 132.5 (C-2); 137.9 (C-5); 148.0 (C-3a); 157.8 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 273 [ $\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}$ ] $^+$  (50), 232 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100), 164 [ $\text{M}-\text{Im}$ ] $^+$  (49). Найдено, %: C 57.46; H 4.08; N 18.35; S 14.13.  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: C 57.13; H 3.92; N 18.17; S 13.86.

**(1H-Имидазол-1-ил)[4-(проп-2-ен-1-ил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил]метанон (6b)** получают аналогично

\* Здесь и далее сигналы протонов и атомов углерода имидазольного цикла в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также фрагменты имидазола в масс-спектрах обозначены сокращением Im.

из 30 мг (0.15 ммоль) кислоты **4b** и 28 мг (0.17 ммоль) CDI. Выход 30 мг (84%), бледно-желтое масло, быстро темнеющее на воздухе. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1675, 1533, 1449, 1387, 1306, 1274, 1249, 1222, 1186, 910, 724. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.11 (1H, д,  $J = 17.1$ ) и 5.22 (1H, д. д.,  $J = 10.4$ ,  $J = 1.0$ ,  $=\text{CH}_2$ ); 5.14 (1H, д,  $J = 5.4$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 6.07 (1H, д. д. д.,  $J = 10.4$ ,  $J = 6.7$ ,  $J = 5.5$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 7.07 (1H, д,  $J = 5.3$ , H-3); 7.14 (1H, с, H-6); 7.20 (1H, с, H-4 Im); 7.53 (1H, д,  $J = 5.3$ , H-2); 7.74 (1H, с, H-5 Im); 8.27 (1H, с, H-2 Im). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 49.7 ( $\text{NCH}_2$ ); 110.4 (C-6); 113.0 (C-3); 117.3 ( $=\text{CH}_2$ ); 118.4 (C-4 Im); 123.2 (C-5 Im); 126.8 (C-6a); 130.4 (C-2 Im); 132.6 (C-2); 133.3 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 137.9 (C-5); 147.4 (C-3a); 157.6 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 299 [ $\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}$ ] $^+$  (21), 258 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100), 190 [ $\text{M}-\text{Im}$ ] $^+$  (61), 162 [ $\text{M}-\text{ImCO}$ ] $^+$  (22). Найдено, %: C 60.99; H 4.39; N 16.58; S 12.79.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: C 60.68; H 4.31; N 16.33; S 12.46.

**1H-Имидазол-1-ил[4-(проп-2-ин-1-ил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил]метанон (6c)** получают аналогично из 20 мг (0.10 ммоль) кислоты **4c** и 19 мг (0.12 ммоль) CDI. Выход 21 мг (84%), светло-желтое масло, быстро темнеющее на воздухе. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3289, 3119, 2923, 2852, 2375, 1672, 1449, 1384, 1304, 1276, 1222, 1186, 1097, 1050, 1014, 898, 776, 723. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.37 (1H, т,  $J = 2.3$ ,  $\equiv\text{CH}$ ); 5.33 (2H, д,  $J = 2.3$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 7.14 (1H, с, H-6); 7.15 (1H, д,  $J = 5.3$ , H-3); 7.19 (1H, с, H-4 Im); 7.56 (1H, д,  $J = 5.3$ , H-2); 7.63 (1H, с, H-5 Im); 8.25 (1H, с, H-2 Im). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 36.6 ( $\text{NCH}_2$ ); 73.4 ( $\equiv\text{CH}$ ); 77.7 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 110.6 (C-6); 113.8 (C-3); 118.4 (C-4 Im); 123.8 (C-5 Im); 126.5 (C-6a); 130.6 (C-2 Im); 133.1 (C-2); 137.9 (C-5); 147.2 (C-3a); 157.7 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 297 [ $\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}$ ] $^+$  (54), 256 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100), 188 [ $\text{M}-\text{Im}$ ] $^+$  (77).

**(4-Бензил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)(1H-имидазол-1-ил)метанон (6d)** получают аналогично из 30 мг (0.12 ммоль) кислоты **4d** и 23 мг (0.14 ммоль) CDI. Выход 30 мг (82%), темно-желтое вязкое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2924, 1672, 1449, 1385, 1308, 1274, 1243, 1221, 1182, 1097, 1073, 908, 888, 745, 723. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.72 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ); 6.91 (1H, д,  $J = 5.4$ , H-3); 7.15–7.16 (4H, м, H-6, H Ph); 7.26 (1H, с, H-4 Im); 7.27–7.31 (2H, м, H Ph); 7.47 (1H, д,  $J = 5.4$ , H-2); 7.59 (1H, с, H-5 Im); 8.21 (1H, с, H-2 Im). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 50.8 ( $\text{NCH}_2$ ); 110.6 (C-6); 113.5 (C-3); 118.4 (C-4 Im); 123.4 (C-5 Im); 126.8 (C Ph); 127.1 (C-6a); 127.9 (C Ph); 128.8 (C Ph); 130.4 (C-2 Im); 132.8 (C-2); 137.1 (C Ph); 137.9 (C-5); 148.1 (C-3a); 157.8 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 349 [ $\text{M}+\text{MeCN}$ ] $^+$  (39), 308 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (94), 240 [ $\text{M}-\text{Im}-\text{H}$ ] $^+$  (100). Найдено, %: C 66.76; H 4.34; N 13.93; S 10.77.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: C 66.43; H 4.26; N 13.67; S 10.43.

**(1H-Индол-1-ил)(4-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)метанон (7a)**. К перемешиваемой суспензии 11 мг (0.45 ммоль)  $\text{NaN}$  (предварительно отмытого безводным гексаном) в 10 мл абсолютного ТГФ добавляют 42 мг (0.36 ммоль) индола в 5 мл абсолютного ТГФ, смесь перемешивают в течение 15–20 мин. К этой смеси добавляют 70 мг (0.30 ммоль) неочищенной кислоты

**6а.** Реакционную смесь кипятят до израсходования соединения **6а** (контроль методом ТСХ, 30–40 мин), затем охлаждают до комнатной температуры, избыток NaH разлагают добавлением насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl, ТГФ упаривают, продукт экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 4 мл), объединенные экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают, остаток очищают хроматографированием на колонке с SiO<sub>2</sub> (элюент петролейный эфир – EtOAc, 1:10). Выход 60 мг (71%), бежевый порошок, т. пл. 134–136 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2925, 2852, 1664, 1449, 1437, 1382, 1368, 1319, 1294, 1231, 1207, 1183, 1122, 1059, 1017, 889, 873, 815, 766, 751, 719. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 4.09 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 6.65 (1H, д, J = 3.6, H-3 Ind);\* 6.96 (1H, с, H-6); 7.02 (1H, д, J = 5.3, H-3); 7.34 (1H, т, J = 7.5, H Ind); 7.43 (1H, т, J = 7.3, H Ind); 7.45 (1H, д, J = 5.3, H-2); 7.63 (1H, д, J = 7.7, H Ind); 7.75 (1H, д, J = 3.6, H-2 Ind); 8.38 (1H, д, J = 8.2, H Ind). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 34.4 (NCH<sub>3</sub>); 107.6 (C-6); 110.1 (C-3 Ind); 110.8 (C-3); 115.8 (C-7 Ind); 120.9 (C-2 Ind); 122.2 (C-6a); 123.5 (C-5(4) Ind); 124.5 (C-4(5) Ind); 128.1 (C-6 Ind); 128.5 (C-5); 130.1 (C-2); 130.6 (C-3a Ind); 136.1 (C-7a Ind); 146.3 (C-3a); 160.8 (C=O). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 281 [M+H]<sup>+</sup> (100), 164 [M-Ind]<sup>+</sup> (18). Найдено, %: C 68.92; H 4.45; N 10.13; S 11.68. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 68.55; H 4.31; N 9.99; S 11.44.

**(1H-Индол-1-ил)[4-(проп-2-ен-1-ил)-4H-тиено[3,2-b]-пиррол-5-ил]метанон (7b)** получают аналогично из 100 мг (0.39 ммоль) соединения **6b** и 70 мг (0.47 ммоль) индола. Выход 85 мг (71%), желтое вязкое масло. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1712, 1665, 1532, 1472, 1446, 1387, 1348, 1324, 1295, 1207, 1123, 1073, 1016, 885, 868, 837, 768, 750, 721. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 5.13 (2H, д, J = 5.3, NCH<sub>2</sub>); 5.14–5.15 (1H, м) и 5.19 (1H, д, J = 10.3, =CH<sub>2</sub>); 6.09 (1H, д, д, J = 10.3, J = 7.0, J = 5.2, C<sub>H</sub>=CH<sub>2</sub>); 6.62 (1H, д, J = 3.6, H-3 Ind); 6.97 (1H, с, H-6); 7.01 (1H, д, J = 5.3, H-3); 7.28–7.38 (2H, м, H Ind); 7.41 (1H, д, J = 5.3, H-2); 7.67 (1H, д, J = 7.8, H Ind); 7.73 (1H, д, J = 3.6, H-2 Ind); 8.39 (1H, д, J = 8.3, H Ind). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 49.6 (NCH<sub>2</sub>); 107.7 (C-6); 110.6 (C-3 Ind); 111.2 (C-3); 114.9 (C-7 Ind); 117.1 (=CH<sub>2</sub>); 120.9 (C-2 Ind); 122.7 (C-6a); 123.6 (C-5(4) Ind); 124.8 (C-4(5) Ind); 128.1 (C-6 Ind); 128.7 (C-5); 130.1 (C-2); 130.7 (C-3a Ind); 133.9 (C<sub>H</sub>=CH<sub>2</sub>); 136.1 (C-7a Ind); 145.6 (C-3a); 160.7 (C=O). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 348 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (24), 307 [M+H]<sup>+</sup> (100), 116 (35). Найдено, %: C 70.77; H 4.70; N 9.33; S 10.78. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 70.56; H 4.61; N 9.14; S 10.47.

**(4-Бензил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-ил)(1H-индол-1-ил)метанон (7d)** получают аналогично из 60 мг (0.20 моль) соединения **6d** и 25 мг (0.43 ммоль) индола. Выход 54 мг (78%), белое воскообразное вещество, т. пл. >180 °С (с разл.). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2956, 2923, 2850, 1734, 1664, 1532, 1496, 1473, 1447, 1387, 1324, 1294, 1246, 1207, 1201, 1181, 1123, 1073, 886, 867, 839, 769,

750, 721, 698. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 5.33 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 6.62 (1H, д, J = 3.6, H-3 Ind); 6.89 (1H, д, J = 5.4, H-3); 6.99 (1H, с, H-6); 7.19 (2H, д, J = 7.6, H Ph); 7.24 (1H, д, J = 7.6, H Ph); 7.26–7.30 (3H, м, H-2, H Ph); 7.34–7.36 (2H, м, H Ind); 7.62 (1H, д, J = 7.7, H Ind); 7.68 (1H, д, J = 3.6, H-2 Ind); 8.35 (1H, д, J = 8.3, H Ind). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 50.5 (NCH<sub>2</sub>); 107.7 (C-3 Ind); 110.8 (C-6); 111.6 (C-3); 115.9 (C-Ar); 120.9 (C-2 Ind); 122.9 (C-6a); 123.5 (C Ar); 124.5 (C Ar); 127.0 (C Ar); 127.7 (C Ar); 128.0 (C Ar); 128.7 (C Ar); 129.0 (C-5); 130.2 (C-2); 130.7 (C Ar); 136.1 (C Ar); 137.5 (C Ar); 145.8 (C-3a); 160.8 (C=O). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 357 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 73.92; H 4.41; N 7.99; S 9.28. C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 74.13; H 4.52; N 7.86; S 9.00.

*Работа выполнена по теме № АААА-А17-117011910032-4 госзадания.*

*Аналитические исследования полученных соединений выполнены на оборудовании ЦКП "Химия" УФИХ УФИЦ РАН.*

### Список литературы

- Hernando, J. I. M.; Ontoria, J. M.; Malancona, S.; Attenni, B.; Fiore, F.; Bonelli, F.; Koch, U.; Di Marco, S.; Colarusso, S.; Ponzi, S.; Gennari, N.; Vignetti, S. E.; Del Rosario Rico Ferreira, M.; Habermann, J.; Rowley, M.; Narjes, F. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1695.
- (a) Ontoria, J. M.; Hernando, J. I. M.; Malancona, S.; Attenni, B.; Stansfield, I.; Conte, I.; Ercolani, C.; Habermann, J.; Ponzi, S.; Di Filippo, M.; Koch, U.; Rowley, M.; Narjes, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4026. (b) Ching, K.-C.; Kam, Y.-W.; Merits, A.; Ng, L. F. P.; Chai, C. L. L. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9196. (c) Ching, K.-C.; Tran, T. N. Q.; Amrun, S. N.; Kam, Y.-W.; Ng, L. F. P.; Chai, C. L. L. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3165. (d) Peng, W.; Peltier, D. C.; Larsen, M. J.; Kirchoff, P. D.; Larsen, S. D.; Neubig, R. R.; Miller, D. J. *J. Infect. Dis.* **2009**, *199*, 950.
- Sindac, J. A.; Yestrepky, B. D.; Barraza, S. J.; Bolduc, K. L.; Blakely, P. K.; Keep, R. F.; Irani, D. N.; Miller, D. J.; Larsen, S. D. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3535.
- Sartori, L.; Mercurio, C.; Amigoni, F.; Cappa, A.; Fagá, G.; Fattori, R.; Legnagli, E.; Ciossani, G.; Mattevi, A.; Meroni, G.; Moretti, L.; Cecatiello, V.; Pasqualato, S.; Romussi, A.; Thaler, F.; Trifiró, P.; Villa, M.; Vultaggio, S.; Botrugno, O. A.; Dessanti, P.; Minucci, S.; Zagarrí, E.; Carettoni, D.; Iuzzolino, L.; Varasi, M.; Vianello, P. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1673.
- Vianello, P.; Sartori, L.; Amigoni, F.; Cappa, A.; Fagá, G.; Fattori, R.; Legnagli, E.; Ciossani, G.; Mattevi, A.; Meroni, G.; Moretti, L.; Cecatiello, V.; Pasqualato, S.; Romussi, A.; Thaler, F.; Trifiró, P.; Botrugno, O. A.; Villa, M.; Dessanti, P.; Minucci, S.; Vultaggio, S.; Zagarrí, E.; Varasi, M.; Mercurio, C. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1693.
- Kashyap, V.; Ahmad, S.; Nilsson, E. M.; Helczynski, L.; Kenna, S.; Persson, J. L.; Gudas, L. J.; Mongan, N. P. *Mol. Oncol.* **2013**, *7*, 555.
- Yarovenko, V. N.; Semenov, S. L.; Zavarzin, I. V.; Ignatenko, A. V.; Krayushkin, M. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, *52*, 451. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2003**, 431.]
- Torosyan, S. A.; Zagitov, V. V.; Gimalova, F. A.; Biglova, R. Z.; Miftakhov, M. S. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 192.
- Lotz, S.; Landman, M.; Görls, H.; Crause, C.; Nienaber, H.; Olivier, A. Z. *Naturforsch., B: Chem. Sci.* **2007**, *62*, 419.

\* Здесь и далее сигналы протонов и атомов углерода индольного цикла в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, а также фрагменты индола в масс-спектрах обозначены сокращением Ind.