



## Синтез новых 1-гетарилметилиден-4-сульфанилфуро-[3,4-c]пиридин-3(1H)-онов

Елена А. Кайгородова<sup>1</sup>, Наталья А. Макарова<sup>1</sup>, Леонид Д. Конюшкин<sup>2</sup>, Геннадий Д. Крапивин<sup>3</sup>\*

- <sup>1</sup> Кубанский государственный аграрный университет им. И. Т. Трубилина, ул. Калинина, 13, Краснодар 350004, Россия; e-mail: e-kaigorodova@mail.ru
- <sup>2</sup> Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: leonidk@chemical-block.com
- <sup>3</sup> Кубанский государственный технологический университет, ул. Московская, 2, Краснодар 350072, Россия; e-mail: krapivingd@mail.ru

Поступило 15.04.2022 Принято после доработки 2.06.2022

Het NEt<sub>3</sub>, EtOH, 
$$\Delta$$
, 4–6 h Ne N SCH<sub>2</sub>R

Het Net<sub>3</sub>, EtOH,  $\Delta$ , 4–6 h Ne N SCH<sub>2</sub>R

Het Net<sub>3</sub>, EtOH,  $\Delta$ , 4–6 h Ne N SCH<sub>2</sub>R

R = Hetar, CN, CO<sub>2</sub>Et, CONHC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>-2,4

Me N SCH<sub>2</sub>R

1-Гетарилметилиден-4-сульфанилфуро[3,4-c]пиридин-3-оны получены на основе 4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-c]пиридин-3(1H)-она с использованием реакции конденсации с гетероароматическими альдегидами и последующего тиоалкилирования, но не наоборот. Алкилирование 1-гетарилметилиден-6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-c]пиридин-3-онов в щелочной среде протекает региоселективно по атому серы с образованием сульфанилпроизводных.

**Ключевые слова**: 1-гетарилметилиден-6-метил-4-сульфанил-1,3-дигидрофуро[3,4-c]пиридин-3-оны, 1-гетарилметилиден-6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-c]пиридин-3-он, алкилирование.

Производные 6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-c]-пиридин-3(1H)-она (1) (рис. 1), аналога предшественника пиридоксина — 6-метил-4-оксо-4,5-дигидрофуро-[3,4-c] пиридин-3(1H)-она, относятся к группе соединений с высокой биологической активностью. 1-5 Представители 1-арил(гетарил)метилиден-6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-c] пиридин-3-онов 2 (рис. 1) зарекомендовали себя как соединения с выраженным антибактериальным действием, ингибирующим рост как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. 1-Гетарилметилиден-6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидро-

фуро[3,4-c] пиридин-3-оны **3** также обладают противогриппозной активностью. <sup>7</sup> Продукты конденсации **2**, проявляя свойства низкомолекулярных ингибиторов перфориновой функции, представляют потенциальный интерес как новый класс терапевтических иммунодепрессантов. <sup>5,8</sup>

Тиоксофуропиридинон **1** (субъединица A, рис. 1) выбран для синтеза и использования в скрининге ключевого соединения **2**, представляющего собой продукт альдольно-кротоновой конденсации соединения **1** с 5-метил-2-фурфуролом. В результате в структуру **1** 

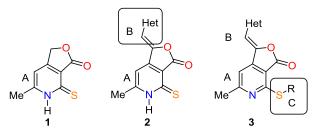


Рисунок 1. Структуры соединений, содержащих фуропиридиновый фрагмент А и дополнительные фрагменты В и С.

введена субъединица В и получена ключевая структура 2 (рис. 1). Последняя идентифицирована с помощью скрининга с высокой пропускной способностью. Стереоселективность реакции конденсации (образование *Z*-изомера), на которую мы указывали ранее, <sup>10</sup> подтверждена исследованиями с использованием ЯЭО на примере 6-метил-1-(2-фурилметилиден)-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-c]пиридин-3(1H)-она. Однако методами ВЭЖХ и ЖХ/МС показано присутствие незначительного пика с той же молекулярной массой, отнесенного к Е-изомеру. Препаративной ВЭЖХ разделить и выделить Z- и E-изомеры в чистом виде не удалось, но были получены обогащенные образцы. Последующий анализ ВЭЖХ обогащенных образцов показал тот же состав, что и до разделения. Отсюда авторы сделали вывод о возможном взаимопревращении геометрических изомеров. Синтез аналогов и изучение взаимосвязей структура-активность варьированием ключевой структуры 2 привели к идентификации субмикромолярного ингибитора индуцированного перфорином лизиса Т-клеток лимфомы Jurkat.<sup>5</sup>

производных ряда Перспективность 6-метил-4-сульфанилфуро[3,4-с]пиридин-3-она в агрономии подтверждается их высокой рострегулирующей активностью. 11 Достойную конкуренцию этим препаратам составляют водорастворимые продукты раскрытия лактонного цикла щелочью. Например, 2-бутилсульфанил-4-гидроксиметил-6-метилникотинат калия проявляет свойство активировать прорастание семян риса. 12

Настоящая работа является продолжением наших исследований в области фуро[3,4-с]пиридинонов и их производных. В предыдущих работах нами описан синтез 6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-3(1H)-она взаимодействием 6-метил-4-хлорфуро[3,4-c]- пиридин-3(1H)-она с тиомочевиной в изопропаноле (нуклеофильное замещение атома хлора на атом серы).<sup>6,10</sup>

Введение соединения 1 в реакции конденсации с ароматическими и гетероароматическими альдегидами по метиленовой группе лактонного цикла позволило получить многочисленный ряд 1-арил(гетарил)метилиден-6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-c]пиридин-3-онов. 2,6,10 Некоторые из них превращены взаимодействием с алифатическими аминами и гидразинами в амиды и гидразиды. 2 Гетероциклизация последних в спирте в условиях кислого катализа (HCl или H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) привела к бициклическим пиридазинонам.

Нами была продемонстрирована способность соединения 1 образовывать сульфиды. 13 Реакция алкилирования 6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-3(1H)-она (1) в щелочной среде протекает региоселективно, без раскрытия лактонного цикла и с участием нуклеофильного атома серы с образованием 6-метил-4-сульфанилфуро[3,4-c]пиридин-3(1H)-онов **3**. Последние можно получать электрохимически тиоалкилированием 6-метил-4-хлорфуро[3,4-c]пиридин-3(1H)-она, однако спектр продуктов в этом случае ограничен доступностью меркаптанов. 14

Целью настоящей работы является введение новых фармакофорных групп в структуру 2 и создание новых соединений, имеющих общую структуру 3 (рис. 1), с использованием реакций конденсации и S-алкилирования. Априори искомые соединения 3 можно получить двумя путями: алкилированием по атому серы соединений 1 с последующей конденсацией по активной метиленовой группе и альтернативным путем конденсацией по активной метиленовой группе с последующим алкилированием по атому серы. Обе эти реакции требуют присутствия щелочи, но щелочь является также реагентом раскрытия лактонного цикла. Поэтому необходим подбор таких условий проведения реакций, чтобы сохранить лактонный цикл.

Необходимые для последующего S-алкилирования ранее неизвестные 1-гетарилметилиден-6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-c]пиридин-3-оны 2a-f синтезированы с использованием традиционной методики:<sup>2,5</sup> реакцией конденсации 6-метил-4-тиоксо-4.5-дигидрофуро[3,4-c]пиридин-3(1H)-она (1) с гетероароматическими альдегидами 4а-f (схема 1). Синтез осуще-

**3f**,**h**, **5f** R = [(6-cyano-1,3-benzodioxol-5-yl)amino]carbonyl

Схема 1

**2d**, **3g**,**d** Het = 3-(2-thienyl)-1H-pyrazol-4-yl

**2e**, **3h**,**i**, **4e** Het = 3-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl

**2f**, **3j**, **4f** Het = 3-(3-nitrophenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl

3a, 5a R = isoxazol-3-yl

455

**5a,b,e-j** Hal = Cl

5c,d Hal = Br

ствлялся в ЕtOH в присутствии  $Et_3N$  при кипячении реакционной смеси. Оптимальное молярное соотношение CH-кислота—альдегид—катализатор — 1:1.1:0.25. Использование 10% избытка альдегида способствует повышению выхода продуктов реакции и сокращению ее времени.  $^{6,9}$  Полученные 1-гетарилметилиден-6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-c]пиридин-3-оны 2a-f представляют собой окрашенные тугоплавкие порошки, не растворимые в воде.

Состав соединений 2а-f подтвержден данными элементного анализа, а строение - данными ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С и масс-спектрометрии. В ИК спектрах соединений 2а-f полосы валентных колебаний карбонильной группы лактона  $v_{C=0}$ , как и в случае исходного соединения 1, прописываются в виде одной интенсивной полосы, но в более высокочастотной области спектра 1770-1763 см<sup>-1</sup> ( $\Delta = 3-10$  см<sup>-1</sup>). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С имеются сигналы, подтверждающие сохранение напряженного лактонного цикла. Отметим, что в спектрах ЯМР всегда имеется один набор сигналов, отвечающих одной из двух возможных стереоформ (Z или E). Типичный для спектров ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С соединений **2а-f** набор сигналов приведен на рис. 2 на примере соединения 2а. Сигналы атомов водорода Н-7 (7.18–7.27 м. д.) и α-СН (6.78-7.12 м. д.) метинового мостика располагаются близко друг к другу. Поэтому в спектрах NOESY и ROESY не всегда удается наблюдать кросс-пики H-7/α-CH, тем не менее в спектре ROESY соединения 2a имеется четкий кросс-пик 7.19/7.12 м. д., доказывающий Z-конфигурацию<sup>15</sup> экзоциклической кратной связи.

S-Алкилирование соединений **2a**-**f** легко протекает в кипящих растворителях (EtOH, i-PrOH, ДМСО и ДМФА) при добавлении эквимолярного количества 10% раствора КОН. Наилучшим растворителем, на наш взгляд, является ДМФА, способствующий сокращению времени проведения синтеза, обеспечивающий наименьшее загрязнение и наибольший выход целевых продуктов (56–87%).

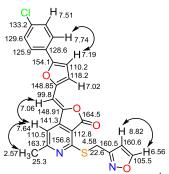
Установлено, что реакция алкилирования соединений **2a-f**, независимо от природы галогенида **5a-f** (схема 1) и условий проведения процесса, протекает высокорегиоселективно по атому серы с образованием единственного продукта во всех случаях. Специфичность реакции алкилирования, осуществленной нами,

**Рисунок 2**. Набор сигналов в спектрах ЯМР  $^{1}$ Н и  $^{13}$ С соединения **2a** ( $\delta$ , м. д.).

заключается в сохранении лактонного цикла. В ходе реакции не зафиксировано образования никаких других продуктов.

Данные ИК спектров и спектров ЯМР  $^{1}$ Н и  $^{13}$ С и масс-спектров подтверждают строение синтезированных соединений  $3\mathbf{a}$ – $\mathbf{j}$ . О сохранении лактонного цикла в структурах свидетельствует наличие в их ИК спектрах полос поглощения валентных колебаний карбонильной группы  $\mathbf{v}_{\text{C=O}}$  лактона при 1765–1735 см $^{-1}$ . Отсутствие же полос поглощения валентных колебаний  $\mathbf{v}_{\text{N-H}}$  тиоамидного фрагмента в продуктах  $3\mathbf{a}$ – $\mathbf{j}$ , в сравнении со спектрами исходных соединений  $2\mathbf{a}$ – $\mathbf{f}$ , указывает на протекание реакции алкилирования. Типичный набор сигналов в спектрах ЯМР  $^{1}$ Н и  $^{13}$ С соединений  $3\mathbf{a}$ – $\mathbf{j}$  приведен на рис. 3 на примере соединения  $5\mathbf{a}$ .

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **3а**-**j** сигнал атома водорода Н-7 смещается в слабое поле приблизительно на 0.5 м. д. В результате в спектрах ROESY имеются четкие кросс-пики Η-7/α-СН, что однозначно доказывает Z-конфигурацию двойной связи. Отметим также влияние заместителей, находящихся рядом с метиленовым звеном группы SCH<sub>2</sub>, на положение сигналов атомов водорода и углерода метиленового звена. Так, заместитель мало влияет на положение сигналов атомов водорода, которые резонируют в виде синглетов в области 4.21-4.82 м. д. Напротив, заместители у метиленового звена сильно влияют на положение сигналов атомов углерода. Например, если фрагмент SCH<sub>2</sub> связан с нитрильной группой (соединение **3b**), сигнал атома углерода метиленового звена смещен в сильное поля в область 14.3 м. д. (анизотропное влияние нитрильной группы). В спектре соединения 3а, содержащего изоксазольный фрагмент, сигнал атома углерода группы СН2 смещается в слабое поле примерно на 6 м. д. В спектрах соединений 3с-і, имеющих рядом со звеном SCH<sub>2</sub> карбонильную группу, атом углерода метиленового звена резонирует в области 30.8-35.6 м. д. (изотропное влияние карбонильной группы). В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н соединения **3а** сигналы атомов водорода Н-4,5 изоксазольного цикла резонируют в виде двух синглетов (рис. 3). В спектре COSY имеется четкий кросс-пик 8.82/6.56 м. д., видимо, синглетный вид этих сигналов обусловлен низким значением вицинальной КССВ, близкой к 0.



**Рисунок 3**. Набор сигналов в спектрах ЯМР  $^1$ Н и  $^{13}$ С соединения **3а** ( $\delta$ , м. д.). Стрелками показаны сигналы, связанные кросс-пиками ROESY.

Анализ масс-спектров соединений  $3\mathbf{a}$ – $\mathbf{j}$  показывает присутствие в спектрах соединений  $3\mathbf{a}$ – $\mathbf{f}$ , $\mathbf{h}$  пиков однозарядных молекулярных ионов  $[M]^+$  с относительными интенсивностями от 1% (для соединения  $3\mathbf{h}$ ) до 100% (для соединений  $3\mathbf{a}$ , $\mathbf{b}$ ).

Для соединений 3e,f,h содержащих в заместителе при атоме серы группу  $CH_2CONHR$ , выявлено направление первичной фрагментации молекулярных ионов  $[M]^+$  (схема 2). Начальный распад амидов 3e,f,h можно трактовать как процесс отщепления от молекулярных ионов  $[M]^+$  аминного (`NHR) и амидного (`CONHR) радикалов с образованием соответствующих резонансно стабилизированных характеристических катионов  $\Phi_1$  или  $\Phi_2$ . Образование катиона  $\Phi_2$  можно также объяснить, как процесс последующего элиминирования молекулы CO от фрагмента  $\Phi_1$ , что приводит к катиону  $\Phi_2$ . Амиды 3g,i,j, не содержащие в масс-спектрах молекулярных ионов, можно идентифицировать по значению характеристических катионов  $\Phi_1$  или  $\Phi_2$  (табл. 1).

Для исследования возможности реализации альтернативного синтеза соединений **3**, предполагающим проведение реакции конденсации, мы использовали ранее описанные <sup>13</sup> 4-[(изоксазол-3-илметил)сульфанил]-6-метилфуро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-он (**6a**) и этил[(6-метил-3-оксо-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-4-ил)сульфанил]-ацетат (**6b**) с соответствующими альдегидами **4a**,b (схема 3). Исследования показали, что 4-сульфанил-

**Таблица 1**. Значения m/z (относительная интенсивность, %) основных характеристических ионов в масс-спектрах N-арил-2-(1-гетарилметилиден-6-метил-3-оксо-1,3-дигидрофуро[3,4-c]пиридинилсульфанил)ацетамидов **3e**–**j** 

Φ2

Соединение	$M^{+}$	$\Phi_1$	$\Phi_2$
3e	540 (29)	379 (100)	351 (82)
3f	540 (26)	379 (69)	351 (42)
<b>3</b> g	-	382 (100)	354 (48)
3h	555 (1)	394 (100)	366 (54)
3i	-	394 (100)	366 88
3j	-	421 (18)	393 (13)

замещенные 6-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-c]пиридин-3-оны **6а,b** не вступают в реакцию конденсации с гетероароматическими альдегидами ни в одной из использованных систем (растворитель Ac<sub>2</sub>O, катализатор  $K_2CO_3$ , растворитель EtOH или i-PrOH, катализатор пиперидин или  $Et_3N$ ) даже при длительном кипячении реакционной смеси.

Таким образом, для синтеза 1-гетарилметилиден-4-сульфанилфуро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-онов из фуропиридинов необходимо использовать конденсацию 6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-она с гетероароматическими альдегидами и только затем проводить алкилирование алкилгалогенидами. Алкилирование протекает в щелочной среде без раскрытия фармакофорного лактонного цикла и с участием атома серы с образованием сульфанилпроизводных.

## Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Spectrum Two с использованием насадки полного внутреннего отражения без дополнительной пробоподготовки (спектральный диапазон 4000–700 см<sup>-1</sup>). Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С зарегистрированы на спектрометрах Agilent (400 и 100 МГц соответственно) и Bruker DRX (500 и 125 МГц соответственно) в ДМСО- $d_6$ , при комнатной температуре, внутренний стандарт ТМС. Полное отнесение сигналов в спектрах соединений 2а, 3а, в сделано на приборе Agilent. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С сделано с помощью корреляционных методик COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC и ROESY для определения конфигурации экзоциклической двойной связи. Масс-спектры записаны на приборе Varian CH-6 с применением метода прямого ввода образца в ионный источник при 50-180°C, ионизация ЭУ (70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Hewlett-Packard HP-185B. Температуры плавления определены на нагревательном аппарате Stuart SMO 30. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (гексан-Me<sub>2</sub>CO, 1:2), проявление в парах иода.

6-Метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-он (1) получен по литературной методике. <sup>10</sup> Альдегиды **4a**–**f** приобретены у компании Chemical Block Ltd. и использованы в полученном виде. Алкилирующие реагенты фирм Merck, Fluka, Aldrich перед использованием очищены методами перегонки и перекристаллизации.

Синтез соединений 2а–f (общая методика). К суспензии  $1.81\ \Gamma$  ( $10\$ ммоль) 6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидро-

фуро[3,4-c]пиридин-3(1H)-она (1) в 80 мл ЕtOH, предварительно нагретой до 70°С, добавляют 0.21 мл (1.5 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Смесь перемешивают, затем добавляют горячий раствор 11 ммоль альдегида **4a**—**f** в 20 мл ЕtOH. Реакционную смесь энергично перемешивая кипятят в течение 4—6 ч, контролируя ход реакции методом TCX по расходу исходного тиона 1. Далее растворитель упаривают приблизительно наполовину. После охлаждения на ледяной бане осадок отфильтровывают, промывают последовательно  $H_2O$ , EtOH и Et<sub>2</sub>O.

(Z)-6-Метил-4-тиоксо-1-{[5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил]метилиден $\}$ -4,5-дигидрофуро[3,4-c]пиридин-3(1H)-он (2а). Выход 0.335 г (91%), красный порошок, т. пл. >300°C (с разл.). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1599 (С-О фурил), 1765 (C=O), 3083 (C-H Ar), 3160 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.48 (3H, c, СН<sub>3</sub>); 7.12 (1H, c,  $\alpha$ -CH); 7.13 (1H, д, J = 3.7, H-3 фурил); 7.19 (1H, c, H-7); 7.28 (1H, д, J = 3.5, H-4 фурил); 7.54 (2H, д, J = 8.8, H-3,5  $C_6H_4Cl$ ); 7.79 (2H,  $\pi$ , J = 8.8, H-2,6  $C_6H_4Cl$ ); 13.4 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц), δ, м. д.: 20.0 (CH<sub>3</sub>); 101.2 (α-CH<sub>1</sub>); 103.6 (C-7); 117.5 (C-3a); 110.9 (C-4 фурил); 119.1 (C-3 фурил); 126.1 (C-2,6 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl); 128.6 (C-1 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl); 129.7 (C-3,5 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl); 133.4 (C-4 С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl); 140.4 (С-7а); 149.2 (С-1); 150.6 (С-2 фурил); 154.2 (С-5 фурил); 155.5 (С-6); 164.2 (С-3); 176.6 (С-4). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 372 [M]<sup>+</sup> (7), 371 [M]<sup>+</sup> (27), 370 [M]<sup>+</sup> (22), 369 [M]<sup>+</sup> (82), 341 (14), 202 (25), 174 (20), 162 (11), 155 (10), 141 (31), 139 (100), 127 (16), 111 (38), 109 (12), 82 (41), 81 (24), 79 (18). Найдено, %: С 61.79; Н 3.28; N 3.72. С<sub>19</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 61.71; H 3.27: N 3.79.

3,5-Диметил-4-[(Z)-(6-метил-3-оксо-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-c]пиридин-1(3H)-илиден)метил]-1Hпиррол-2-карбонитрил (2b). Выход 2.58 г (83%), желтый порошок, т. пл. 320°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1765 (C=O), 2216 (CN), 3277 (NH). Cπεκτρ ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц), δ, м. д. (Ј, Гц): 2.25 (3H, с, 3-СН<sub>3</sub> пирролил); 2.36 (3H, с, 5-СН<sub>3</sub> пирролил); 2.47 (3H, c, 6-CH<sub>3</sub>); 6.78 (1H, c, α-CH); 7.26 (1H, c, H-7); 12.28 (1H, c, NH пирролил); 13.40 (1H, c, NH-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц), δ, м. д.: 11.2 (3-CH<sub>3</sub> пирролил); 12.8 (5-СН<sub>3</sub> пирролил); 19.3 (6-СН<sub>3</sub>); 98.6 (C-2 пирролил); 103.0 (α-CH); 106.1 (C-7); 114.0 (CN); 114.2 (С-4 пирролил); 117.1 (С-3а); 131.0 (С-1); 136.7 (С-3 пирролил); 138.5 (С-5 пирролил); 150.5 (С-7а); 154.4 (C-6); 164.0 (C-3); 176.0 (C-4). Macc-спектр, m/z  $(I_{\text{отн}}, \%)$ : 312 [M]<sup>+</sup> (19), 311 [M]<sup>+</sup> (100), 283 (33), 268 (43), 267 (49), 266 (25), 265 (56), 254 (37), 250 (31), 237 (32), 236 (40), 222 (93), 210 (44), 181 (22), 180 (17), 179 (18), 178 (20), 155 (22), 152 (19), 148 (24), 138 (20), 131 (25), 119 (30), 77 (19). Найдено, %: С 61.83; Н 4.26; N 13.38. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 61.72; Н 4.21; N 13.50.

(*Z*)-6-Метил-1-[(5-метокси-1*H*-индол-3-ил)метилиден]-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-он (2*c*). Выход 2.57 г (76%), бордовый порошок, т. пл. 325°С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1250 (=C-O-C), 1770 (С=O), 3245 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м. д. (*J*,  $\Gamma$ ц): 2.42 (3H, c, 6-CH<sub>3</sub>); 3.87 (3H, c, OCH<sub>3</sub>); 6.90 (1H, д. д, J = 8.5, J = 1.8, H-6 индолил); 7.10 (1H, c,  $\alpha$ -CH);

7.27 (1H, с, H-7); 7.42 (1H, д, J = 8.5, H-7 индолил); 7.51 (1H, д, J = 1.8, H-4 индолил); 7.91 (1H, с, H-2 индолил); 12.10 (1H, с, NH индолил); 13.09 (1H, с, NH-5). Спектр ЯМР  $^{13}$ С (125 МГц),  $\delta$ , м. д.: 20.0 (6-СН<sub>3</sub>); 54.8 (ОСН<sub>3</sub>); 100.3 (С-7); 103.4 (С-4 индолил); 108.7 (С-7 индолил); 114.8 (С-3 индолил); 115.2 ( $\alpha$ -СН); 120.1 (С-6 индолил); 128.7 (С-3а индолил); 128.3 (С-3а); 131.7 (С-7а индолил); 132.7 (С-2 индолил); 135.6 (С-1); 150.3 (С-5 индолил); 152.2 (С-7а); 164.0 (С-6); 164.8 (С-3); 174.2 (С-4). Массспектр, m/z ( $I_{\text{ОТН}}$ , %): 339 [M] $^+$  (17), 338 [M] $^+$  (100) , 310 [М-СО] $^+$  (12), 295 (30), 267 (36), 255 (14), 159 (12), 123 (11), 91 (13), 77 (12). Найдено, %: С 63.69; H 4.21; N 8.25.  $C_{18}H_{14}N_2O_3$ S. Вычислено, %: С 63.89; H 4.17; N 8.28.

(Z)-6-Метил-1-{[3-(2-тиенил)-1*H*-пиразол-4-ил]метилиден}-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-**3(1***H***)-он (2d)**. Выход 2.80 г (82%), оранжевый порошок, т. пл. >300°C (с разл.). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1760 (C=O), 3060 (С-H Ar), 3280 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц), δ, м. д. (Ј, Гц): 2.42 (3H, с, СН<sub>3</sub>); 6.97 (1H, с, α-СН); 7.22 (1H, д. д, J = 5.3, J = 2.8, H-4 тиенил); 7.27 (1H, c, H-7); 7.56 (1H, д, J = 2.8, H-3 тиенил); 7.68 (1H, д, J = 5.3, H-5 тиенил); 8.29 (1H, с, H-5 пиразолил); 13.50 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц), δ, м. д.: 19.2 (CH<sub>3</sub>); 103.1 (α-СН); 103.9 (С-7); 114.2 (С-5 пиразолил); 117.2 (С-4 пиразолил); 128.1 (С-3а); 128.4 (С-4 тиенил); 129.1 (С-3 тиенил); 129.5 (С-5 тиенил); 134.8 (С-1); 140.1 (С-2 тиенил); 141.3 (С-3 пиразолил); 150.1 (С-7а); 154.8 (С-6); 163.7 (С-3); 176.0 (С-4). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 341 [M]<sup>+</sup> (100), 284 (19), 252 (20), 181 (42), 152 (30), 110 (16), 109 (15), 84 (20), 82 (30), 81 (17). Найдено, %: С 56.18; Н 3.20; N 12.42. С<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 56.29: H 3.25: N 12.31.

(Z)-6-Метил-4-тиоксо-1-{[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-**4-ил]метилиден}-4,5-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-3(1***H***)-он (2e)**. Выход 2.72 мг (77%), желто-оранжевый порошок, т. пл. >300°C (с разл.). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1765 (C=O), 3070 (С-H Ar), 3275 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.40 (3H, c, СН<sub>3</sub>); 6.79 (1H, c, α-CH); 7.18 (1H, c, H-7); 7.38 (2H, д. д,  $J_{HH}$  = 8.7,  $J_{HF}$  = 9.1, H-3,5 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 7.67 (2H, д,  $J_{HH}$  = 8.7, H-2,6 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 8.26 (1H, c, H-5 пиразолил); 13.30 (1H, уш. c, 1-NH пиразолил); 13.50 (1H, уш. с, 5-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц),  $\delta$ , м. д. (*J*,  $\Gamma$ ц): 19.2 (CH<sub>3</sub>); 103.1 ( $\alpha$ -CH); 104.4 (C-7); 111.1 (С-5 пиразолил); 115.8 (д,  $J_{CF} = 20.1$ , С-3,5  $C_6H_4F$ ); 117.2 (С-4 пиразолил); 120.3 (С-3a); 130.1 (С-1); 130.6 (д,  $J_{CF} = 8.8$ , C-2,6 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 136.1 (C-1 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 139.8 (С-3 пиразолил); 150.1 (С-7а); 154.6 (С-6); 162.1 (1C,  $\pi$ ,  $J_{CF} = 252.4$ , C-4 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 163.8 (C-3); 176.0 (C-4). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 354 [M]<sup>+</sup> (21), 353 [M]<sup>+</sup> (100), 341 (15), 297 (32), 296 (35), 269 (19), 173 (18), 147 (16), 123 (15), 122 (18), 120 (15), 95 (38), 82 (43), 75 (23). Найдено, %: С 61.10; Н 3.40; N 11.84. С<sub>18</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 61.18; Н 3.42; N 11.89

(*Z*)-6-Метил-1-{[3-(3-нитрофенил)-1*H*-пиразол-4-ил]-метилиден}-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-3(1*H*)-он (2f). Выход 2.81 мг (74%), желто-оранжевый порошок, т. пл. >300°С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1345, 1520 (NO<sub>2</sub>), 1763 (C=O), 3280 (NH). Спектр ЯМР  $^{1}$ H (500 МГц),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.40 (3H, c, CH<sub>3</sub>); 6.89 (1H, c,

а-СН); 7.21 (1H, c, H-7); 7.83 (1H, т, J=8.0, H-5  $C_6H_4NO_2$ ); 8.10 (1H,  $\pi$ , J=8.0, H-6  $C_6H_4NO_2$ ); 8.31 (1H,  $\pi$ , J=8.0, J=2.0, H-4  $C_6H_4NO_2$ ); 8.32 (1H, c, H-5 пиразолил); 8.40 (1H,  $\pi$ , J=2.0, H-2  $C_6H_4NO_2$ ); 13.60 (2H, уш. c, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц),  $\delta$ , м.  $\pi$ .: 19.3 (СН<sub>3</sub>); 103 ( $\alpha$ -СН); 103.7 (С-7); 111.5 (С-5 пиразолил); 117.3 (С-4 пиразолил); 122.7 (С-2  $C_6H_4NO_2$ ); 125.0 (С-4  $C_6H_4NO_2$ ); 126.5 (С-3а); 129.1 (С-1); 130.5 (С-5  $C_6H_4NO_2$ ); 134.7 (С-6  $C_6H_4NO_2$ ); 136.2 (С-1  $C_6H_4NO_2$ ); 140.3 (С-3 пиразолил); 148.0 (С-7а); 150.1 (С-3  $C_6H_4NO_2$ ); 154.8 (С-6); 163.7 (С-3); 176.0 (С-4). Масс-спектр, m/z ( $I_{OTH}$ , %): 380 [M]<sup>+</sup> (100), 155 (17), 152 (21), 151 (15), 149 [HNCC $_6H_4NO_2$ ]<sup>+</sup> (16), 128 (11), 123 (15), 97 (20), 82 (46), 77 (23). Найдено, %: С 56.94; H 3.21; N 14.63.  $C_{18}H_{12}N_4O_4S$ . Вычислено, %: С 56.84; H 3.18; N 14.73.

Синтез соединений 3a–j (общая методика). К суспензии 5 ммоль 1-гетарилметилиден-6-метил-4-тиоксо-4,5-дигидрофуро[3,4-c]пиридин-3-она 2a–f в 20 мл ДМФА добавляют 2.8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора КОН. Реакционную смесь подогревают (40–60°C) до гомогенизации и добавляют эквивалентное количество соответствующего алкилирующего агента 5a–j. Смесь перемешивают при кипячении в течение 4–6 ч, контролируя ход реакции методом ТСХ. После охлаждения на ледяной бане кристаллический продукт отфильтровывают, промывают  $H_2$ О и перекристаллизовывают из EtOH.

(Z)-4-[(Изоксазол-3-илметил)сульфанил]-6-метил-1-{[5-(4-хлорфенил)фуран-2-ил]метилиден}фуро[3,4-с]пиридин-3(1H)-он (3a). Выход 1.42 г (63%), краснокирпичный порошок, т. пл. 255–256°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1645 (С-О фурил), 1765 (С=О), 3083 (С-Н Аг), Спектр ЯМР  $^{1}$ Н (400 МГц),  $\delta$ , м. д. (J,  $\Gamma$ ц): 2.57 (3H, c, CH<sub>3</sub>); 4.58 (2H, c, SCH<sub>2</sub>); 6.56 (1H, c, H-5 изоксазолил); 7.02 (1H, д, J = 3.3, H-3 фурил); 7.06 (1H, c, α-CH); 7.19 (1H,д, J = 3.3, H-4 фурил); 7.51 (2H, д, J = 8.5, H-3,5  $C_6H_4Cl$ ); 7.64 (1H, c, H-7); 7.74 (2H, д, J = 8.5, H-2,6  $C_6H_4Cl$ ); 8.82 (1H, c, H-4 изоксазолил). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц), б, м. д.: 22.6 (SCH<sub>2</sub>); 25.34 (CH<sub>3</sub>); 99.8 (α-СН); 105.5 (С-5 изоксазолил); 110.2 (С-4 фурил); 110.5 (С-7); 112.8 (С-3а); 118.2 (С-3 фурил); 125.9  $(C-2,6 C_6H_4Cl)$ ; 128.6  $(C-1 C_6H_4Cl)$ ; 129.6 (C-3,5) $C_6H_4C1$ ); 133.2 (C-4  $C_6H_4C1$ ); 141.3 (C-7a); 148.9 (C-1, С-2 фурил); 154.1 (С-5 фурил); 156.8 (С-4); 160.5 (С-3 изоксазолил); 160.6 (С-4 изоксазолил); 163.7 (С-6); 164.5 (С-3). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 453 [M]<sup>+</sup>(13), 452 [M]<sup>+</sup> (32), 451 [M]<sup>+</sup> (41), 450 [M]<sup>+</sup> (100), 371 (26), 370 (27), 368 (19), 193 (27), 192 (18), 191 (74), 150 (12), 141 (15), 139 (50), 127 (10), 111 (20), 82 (17). Найдено, %: С 61.40; Н 3.38; N 6.10. С<sub>23</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 61.27; H 3.35; N 6.21.

(*Z*)-[(6-Метил-3-оксо-1-{[5-(4-хлорфенил)-2-фурил]-метилиден}-1,3-дигидрофуро[3,4-c]пиридин-4-ил)-сульфанил]ацетонитрил (3b). Выход 1.32 г (65%), красно-кирпичный порошок, т. пл. 263–264°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1647 (С–О фурил), 1765 (С=О); 2247 (СN), 3083 (С–Н Ar). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГп),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гп): 2.58 (3H, c, CH<sub>3</sub>); 4.31 (2H, c, SCH<sub>2</sub>); 6.99 (1H, д, J = 3.5, H-3 фурил); 7.08 (1H, c,  $\alpha$ -CH); 7.15 (1H, д, J = 3.5, H-4

фурил); 7.47 (2H, д, J=8.4, H-3,5  $C_6H_4Cl$ ); 7.65 (1H, с, H-7); 7.69 (2H, д, J=8.4, H-2,6  $C_6H_4Cl$ ). Спектр ЯМР  $^{13}$ С (100 МГц),  $\delta$ , м. д.: 14.3 (SCH<sub>2</sub>); 25.34 (CH<sub>3</sub>); 100.2 ( $\alpha$ -CH); 110.5 (C-4 фурил); 110.8 (C-7); 113.5 (C-3a); 118.1 (CN); 118.4 (C- фурил); 128.6 (C-1  $C_6H_4Cl$ ); 129.6 (C-3,5  $C_6H_4Cl$ ); 129.9 (C-2,6  $C_6H_4Cl$ ); 133.2 (C-4  $C_6H_4Cl$ ); 141.2 (C-7a); 148.8 (C-1); 148.9 (C-2 фурил); 154.2 (C-5 фурил); 154.6 (C-4); 163.8 (C-6); 164.5 (C-3). Масс-спектр, m/z ( $I_{OTH}$ , %): 410 [M]<sup>+</sup> (34), 409 [M]<sup>+</sup> (42), 408 [M]<sup>+</sup> (100), 368 (12), 191 (17), 162 (10), 141 (13), 139 (40), 111 (16). Найдено, %: С 61.76; H 3.23; N 6.80.  $C_{21}H_{13}ClN_2O_3S$ . Вычислено, %: С 61.69; H 3.20; N 6.85.

Этил-(Z)-({6-метил-3-оксо-1-[(5-циано-2,4-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)метилиден[-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин4-ил}сульфанил)ацетат (3с). Выход 1.11 г (56%), желтый порошок, т. пл. 232-233°С. ИК спектр, v, cм<sup>-1</sup>: 1725 (C=O COOEt), 1750 (C=O лактон), 2220 (CN); 3312 (NH). Спектр ЯМР  $^{1}$ Н (500 МГц),  $\delta$ , м. д.  $(J, \Gamma_{II})$ : 1.20 (3H, T, J = 7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.22 (3H, c, 3-CH<sub>3</sub>); 2.33 (3H, c, 5-CH<sub>3</sub>); 2.55 (3H, c, 6-CH<sub>3</sub>); 4.09 (2H, c, SCH<sub>2</sub>); 4.13 (2H,  $\kappa$ , J = 7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.86 (1H, c,  $\alpha$ -CH); 7.73 (1H, c, H-7); 12.23 (1H, c, NH пирролил). Спектр ЯМР  $^{13}$ С (125 МГц),  $\delta$ , м. д.: 11.1 (3-СН<sub>3</sub> пирролил); 12.7 (5-СН<sub>3</sub> пирролил); 14.0 (ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 24.5 (6-СН<sub>3</sub>); 30.8 (SCH<sub>2</sub>); 60.8 (O<u>C</u>H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 98.3 (C-2 пирролил); 104.2 (α-СН); 109.4 (С-7); 112.3 (С-4 пирролил); 113.6 (C-3a); 114.2 (CN); 130.7 (C-1); 136.0 (С-3 пирролил); 139.8 (С-5 пирролил); 148.9 (С-7а); 156.4 (С-6); 162.7 (C-4); 164.4 (C-3); 168.6 (CO<sub>2</sub>Et). Macc-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 397 [M]<sup>+</sup> (3), 324 [M-CH<sub>2</sub>COOEt] (100), 133 (23), 132 (22), 131 (25), 104 (12), 95 (11), 91 (13), 78 (15), 77 (34). Найдено, %: С 60.50; Н 4.83; N 10.50. С<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 60.44; Н 4.82; N 10.57.

(Z)-3,5-Диметил-4-({6-метил-3-оксо-4-[(2-оксо-2-фенилэтил)сульфанил]фуро[3,4-с]пиридин-1(3H)-илиден}метил)-1*H*-пиррол-2-карбонитрил (3d). Выход 1.55 г (72%), желтый порошок, т. пл. 230-231°С. ИК спектр, v, cм<sup>-1</sup>: 1668 (C=O, COPh), 1760 (C=O лактон), 2212 (CN), 3310 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц), б, м. д. (J, Гц): 2.24 (3H, c, 3-CH<sub>3</sub>); 2.26 (3H, c, 5-CH<sub>3</sub>); 2.35 (3H, c, 6-CH<sub>3</sub>); 4.81 (2H, c, SCH<sub>2</sub>); 6.80 (1H, c, α-CH); 7.58 (2H, д. д, J = 7.7, J = 7.4, H-3,5 Ph); 7.63 (1H, c, H-7); 7.69 (1H, T, J = 7.4, J = 7.4, H-4 Ph); 8.08 (2H, J, J = 7.4, J = 7.4H-2,6 Ph); 12,25 (1H, c, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц), б, м. д.: 11.2 (3-CH<sub>3</sub> пирролил); 12.8 (5-CH<sub>3</sub> пирролил); 24.1 (6-СН<sub>3</sub>); 35.6 (SCH<sub>2</sub>); 98.3 (С-2 пирролил); 104.1 (α-СН); 109.2 (С-7); 112.2 (С-4 пирролил); 113.6 (С-3а); 114.3 (CN); 128.1 (C-2,6 Ph); 128.6 (C-3,5 Ph); 130.7 (C-1); 133.2 (C-4 Ph); 136.0 (С-3 пирролил); 137.4 (С-1 Ph); 139.7 (С-5 пирролил); 148.8 (С-7а); 156.5 (С-6); 162.5 (С-4); 164.5 (С-3); 193.9 (С=О). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 430 [M]<sup>+</sup> (1), 429 [M]<sup>+</sup> (4), 324 [M–COPh]<sup>+</sup> (21), 105 [COPh]<sup>+</sup> (100), 91 (10), 77 (41). Найдено, %: С 67.23; Н 4.51; N 9.65. C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 67.12; Н 4.46; N 9.78.

(*Z*)-*N*-(2,4-Дихлорфенил)-2-({6-метил-1-[(5-метокси-1*Н*-индол-3-ил)метилиден]-3-оксо-1,3-дигидрофуро-[3,4-*c*]пиридин-4-ил}сульфанил)ацетамид (3е). Выход 2.10 г (78%), желтый порошок, т. пл. 281–282°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1665 (C=O, CONH), 1740 (C=O лактон),

3350 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.50 (3H, c, CH<sub>3</sub>); 3.84 (3H, c, OCH<sub>3</sub>); 4.26 (2H, c, SCH<sub>2</sub>); 6.85 (1H, д. д, J = 8.8, J = 2.2, H-6 индолил); 7.07 (1H, c,  $\alpha$ -CH); 7,38 (1H, д, J = 8.8, H-7 индолил), 7.42 (1H, д. д. J = 8.7, J = 2.3, H-5 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 7.55 (1H, д, J = 2.2, H-4 индолил); 7.66 (1H, д, J = 2.3, H-3 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 7.68 (1H, c, H-7); 7.83 (1H,  $\mu$ , J = 8.7, H-6 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 7.95 (1H, c, H-2 индолил); 9.86 (1Н, уш. с, NHCO); 11.79 (1Н, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}$ С (125 МГц),  $\delta$ , м. д.: 24.7 (СН<sub>3</sub>); 32.8 (SCH<sub>2</sub>); 55.3 (OCH<sub>3</sub>); 100.5 (С-4 индолил); 105.7 (C-7); 108.5 ( $\alpha$ -CH); 108.7 (C-6 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 111.7 (C-6 индолил); 112.4 (С-7 индолил); 112.8 (С-3 индолил); 126.2 (C-1); 127.2 (C-2 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 127.6 (C-3a); 128.8 (C-3 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 129.1 (C-4 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 130.0 (C-5 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 130.8 (C-3а индолил); 134.0 (C-1  $C_6H_3Cl_2$ ); 136.5 (C-7а индолил); 138.3 (С-2 индолил); 148.8 (С-7а); 154.6 (С-5 индолил); 156.8 (C-6); 162.2 (C-4); 164.6 (C-3); 167.1 (CON). Maccспектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 541 [M]<sup>+</sup> (12), 540 [M]<sup>+</sup> (9), 539 [M]<sup>+</sup> (29), 380 (17), 379  $[M-NHC_6H_3Cl_2]^+$  (100), 353 (15), 352 (62), 351  $[M-NHC_6H_3Cl_2-CO]^+$  (82), 323 (14), 322 (10), 321 (16), 206 (19), 205 (15), 176 (4), 163 (37), 162 (19), 161 (63), 160 (50), 147 (15), 135 (13), 133 (19). Найдено, %: С 57.69; Н 3.57; N 7.75. С<sub>26</sub>Н<sub>19</sub>Сl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>О<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 57.78; H 3.54; N 7.78.

(Z)-2-({6-Метил-1-[(5-метокси-1*H*-индол-3-ил)метилиден [-3-оксо-1,3-дигидрофуро [3,4-с] пиридин-4-ил}сульфанил)-N-(6-циано-1,3-бензодиоксол-5-ил)ацетамид (3f). Выход 2.19 г (81%), желтый порошок, т. пл. 309–310°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1670 (С=О, СОNН), 1735 (С=О лактон), 2224 (СN), 3250 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.60 (3H, c, CH<sub>3</sub>); 3.85 (3H, c, OCH<sub>3</sub>); 4.23 (2H, c, SCH<sub>2</sub>); 6.18 (2H, c, OCH<sub>2</sub>O); 6.84 (1H, д. д, J = 8.7, J = 1.8, H-6 индолил); 7.16 (1H, c,  $\alpha$ -CH); 7.36 (1H, c, H-7 бензодиоксазолил); 7.37 (1H, д, J = 8.7, Н-7 индолил); 7.44 (1H, с, H-4 бензодиоксазолил); 7.55 (1H, д, J = 1.8, H-4индолил); 7.66 (1H, c, H-7) 7.95 (1H,с, Н-2 индолил); 10.32 (1H, с, NHCO); 11.77 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц), δ, м. д.: 24.7 (СН<sub>3</sub>); 32.7 (SCH<sub>2</sub>); 55.3 (OCH<sub>3</sub>); 98.7 (С-4 бензодиоксазолил); 100.5 (С-4 индолил); 102.9 (С-2 бензодиоксазолил); 105.5 (С-7); 106.2 (α-СН); 108.5 (С-3а); 108.6 (С-7 бензодиоксазолил); 110.6 (С-6 бензодиоксазолил); 111.6 (С-6 индолил; 112.4 (С-7 индолил); 112.8 (С-3 индолил); 116.7 (CN); 127.2 (C-1); 130.0 (С-5 бензодиоксазолил); 130.8 (С-3а индолил);136.8 (С-7а индолил); 138.3 (С-2 индолил); 144.9 (С-7а бензодиоксазолил); 148.7 (С-3а бензодиоксазолил); 151.5 (С-7а); 154.5 (С-5 индолил); 156.8 (C-6); 162.3 (C-4); 164.6 (C-3); 167.1 (CON). Maccспектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 541 [M]<sup>+</sup> (8), 540 [M]<sup>+</sup> (26), 380 (15), 379  $[M-NH-C_8H_4NO]^+$  (69), 378 (23), 352 (30), 351  $[M-NH-C_8H_4NO-CO]^+$  (42), 350 (26), 320 (17), 188 (32), 187 (29), 162 [метоксииндолил] (100), 161 (47), 104 (48), 102 (16), 77 (50). Найдено, %: C 62.35; H 3.76; N 10.22. С<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 62.22; Н 3.73; N 10.36.

(*Z*)-*N*-(2,4-Дихлорфенил)-2-[(6-метил-3-оксо-1-{[3-(2-тиенил)-1*H*-пиразол-4-ил]метилиден}-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-4-ил)сульфанил]ацетамид (3g). Выход 2.07 г (76%), желтый порошок, т. пл. 248—249°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1660 (С=О CONH), 1740

(C=O лактон), 3285 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.51 (3H, c, CH<sub>3</sub>); 4.28 (2H, c, SCH<sub>2</sub>); 7.06 (1H, c,  $\alpha$ -CH); 7.41 (1H,  $\Delta$ ,  $\Delta$ ,  $\Delta$  = 8.8,  $\Delta$  = 2.4, H-5  $C_6H_3Cl_2$ ); 7.56 (1H, д, J = 2.4, H-3  $C_6H_3Cl_2$ ); 7.62 (1H, д. д, J = 5.8, J = 3.3, H-4 тиенил); 7,66 (1H, д, J = 3.3 H-3 тиенил); 7.68 (1H, c, H-7); 7.78 (1H, д, J = 5.8 H-5 тиенил); 7.81 (1H, д, J = 8.8, H-6  $C_6H_3Cl_2$ ); 9.86 (1H, c, NHCO); 13.50 (1H, c, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц), δ, м. д.: 24.6 (CH<sub>3</sub>); 32.9 (SCH<sub>2</sub>); 102.2 (α-CH); 109.6 (C-6 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 112.4 (С-5 пиразолил); 125.9 (С-4 тиенил; 126.2 (С-4 пиразолил); 126.5 (С-7); 127.5 (С-3а); 128.0 (С-3 тиенил); 128.8 (С-1); 129.1 (С-5 тиенил); 130.5 (С-5 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 132.0 (C-2 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 133.9 (C-3 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 135.6 (C-5 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 138.0 (C-1 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 139.5 (С-2 тиенил); 141.2 (С-3 пиразолил); 148.4 (С-7а); 156.8 (С-6); 163.1 (C-4); 164.2 (C-3); 167.0 (CON). Macc-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 384 [M-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N]<sup>+</sup> (12), 383 [M-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N]<sup>+</sup> (23), 382 [M-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N]<sup>+</sup> (100), 381 (10), 355 (32), 354  $[M-C_7H_4Cl_2NO]^+$  (48), 163 (19), 162 (10), 161 (25), 160 (10), 135 (10), 133 (9). Найдено, %: С 52.95; Н 2.94; N 10.41.  $C_{24}H_{16}Cl_2N_4O_3S_2$ . Вычислено, %: С 53.04; Н 2.97; N 10.31.

(Z)-2-[(6-Метил-3-оксо-1-{[3-(4-фторофенил)-1Hпиразол-4-ил метилиден \- 1,3-дигидрофуро [3,4-c]пиридин-4-ил)сульфанил]-N-(6-циано-1,3-бензодиоксол-**5-ил)ацетамид (3h)**. Выход 2.25 г (81%), желтый порошок, т. пл. 275–276°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1670 (C=OCONH), 1760 (C=O лактон), 2218 (CN), 3260 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.51 (3H, c, CH<sub>3</sub>); 4.22 (2H, c, SCH<sub>2</sub>); 6.16 (2H, c, OCH<sub>2</sub>O); 6.83 (1H, с, α-СН); 7.13 (1H, с, H-7 бензодиоксазолил); 7.40 (1H, с, H-4 бензодиоксазолил); 7.41 (2H, д,  $J_{\rm HH}$  = 8.3, H-2,6  $C_6H_4F$ ); 7.68 (1H, c, H-7); 7.68 (2H,  $\pi$ ,  $\pi$ ,  $J_{HH}$  = 8.3,  $J_{HF}$  = 5.8, H-3,5 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 8.25 (1H, c, H-5 пиразолил); 10.30 (1H, c, NHCO); 13.50 (1H, c, NH пиразолил). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 24.6 (CH<sub>3</sub>); 32.7 (SCH<sub>2</sub>); 98.8 (С-4 бензодиоксазолил); 102.5(α-СН); 102.9 (С-2 бензодиоксазолил); 106.2 (CN); 109.4 (С-6 бензодиоксазолил); 110.6 (С-7 бензодиоксазолил); 112.3 (С-5 пиразолил); 115.9 ( $\mu$ , J = 26.0, C-3,5 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 116.6 (C-7); 118.3 (C-4) пиразолил); 119.2 (C-3a); 128.5 (д, J = 4.2, C-2,6 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 130.5 (C-5 бензодиоксазолил); 136.8 (C-1 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 138.2 (С-1); 141.0 (С-7а); 141.9 (С-3 пиразолил); 144.9 (С-7а бензодиоксазолил); 148.4 (С- бензодиоксазолил); 156.8 (C-6); 160.5 (1C,  $\mu$ ,  $J_{CF} = 188.6$ , C-4 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 163.0 (C-4); 164.3 (С-3); 167.0 (СОN). Macc-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 555  $[M]^+$  (1), 522 (11), 395 (23), 394  $[M-C_8H_5N_2O_2]^+$  (100), 393 (12), 367 (33), 366  $[M-C_9H_5N_2O_3]^+$  (54), 162 (31), 161 (22). Найдено, %: С 60.67; Н 3.30; N 12.50. C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 60.54; Н 3.27; N 12.61.

(*Z*)-*N*-(2,4-Дихлорфенил)-2-[(6-метил-3-оксо-1-{[3-(4-фторофенил)-1*H*-пиразол-4-ил]метилиден}-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-4-ил)сульфанил]-ацетамид (3i). Выход 2.40 г (86%), желтый порошок, т. пл. 263–264°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1669 (С=О, СОNН), 1755 (С=О лактон), 3285 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.51 (3H,c, CH<sub>3</sub>); 4.29 (2H, c, SCH<sub>2</sub>); 6.83 (c, 1H,  $\alpha$ -CH); 7.39 (1H, c, H-3 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 7.41 (2H, д. д,  $J_{\rm HF}$  = 9.0,  $J_{\rm HH}$  = 7.3, H-3,5 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 7.65 (1H, c, H-7); 7.68 (2H, д.  $J_{\rm HF}$  = 7.3, H-2,6 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 7.69 (1H, д.  $J_{\rm HF}$  = 9.0, H-5

 $C_6H_3Cl_2$ ; 7.80 (1H,  $\pi$ , J = 9.0, H-6  $C_6H_3Cl_2$ ); 8.25 (1H, c, H-5 пиразолил); 9.85 (1H, c, NHCO); 13.52 (1H, c, NH пиразолил). Спектр ЯМР  $^{13}$ С (125 МГц),  $\delta$ , м. д. (J,  $\Gamma$ ц): 24.6 (CH<sub>3</sub>); 32.9 (SCH<sub>2</sub>); 102.7 (α-CH); 109.5 (C-6  $C_6H_3Cl_2$ ); 112.3 (C-5 пиразолил); 115.9 (д, J = 28.0, C-3,5  $C_6H_4F$ ); 123.1 (C-5  $C_6H_3Cl_2$ ); 126.2 (С-4 пиразолил); 126.5 (C-7); 127.5 (C-3a); 128.8 ( $\mu$ , J = 8.1, C-2,6 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 129.1 (C-1); 130.5 (C-2 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 133.9 (C-3 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 135.5 (C-4 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 137.6 (C-1 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 138.2 (C-1  $C_6H_3Cl_2$ ; 140.9 (С-3 пиразолил); 148.4 (С-7a); 156.8 (C-6); 158.8 ( $\mu$ ,  $J_{CF} = 200.0$ , C-4 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 162.9 (C-4); 164.2 (С-3); 167.0 (СОN). Macc-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 395 (19), 394  $[M-C_6H_4Cl_2N]^+$  (100), 368 (10), 367 (47), 366  $[M-C_7H_4Cl_2NO]^+$  (88), 338 (13), 205 (23), 200 (11), 189 (11), 173 (16), 163 (43), 162 (21), 161 (64), 160 (29), 135 (20), 133 (25), 125 (10), 95 (13). Найдено, %: С 56.15; Н 3.06; N 10.15. С<sub>26</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 56.23; H 3.09; N 10.09.

(Z)-N-(2,4-Дихлорфенил)-2-[(6-метил-1- $\{[3$ -(3-нитрофенил)-1*H*-пиразол-4-ил|метилиден}-3-оксо-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-4-ил)сульфанил]ацетамид (3j). Выход 2.15 г (74%), желтый порошок, т. пл. 250-251°C. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1672 (C=O CONH), 1761 (C=O лактон), 3290 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.51 (3H, c, CH<sub>3</sub>); 4.28 (2H, c, SCH<sub>2</sub>); 6.92 (1H, c,  $\alpha$ -CH); 7.41 (1H,  $\pi$ , J = 9.0, H-5 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 7.65 (1H, c, H-7); 7.70 (1H, c, H-3  $C_6H_3Cl_2$ ); 7.81 (1H,  $T_7$ , J = 8.8, H-5  $C_6H_4NO_2$ ); 7.96 (1H, д, J = 9.0, H-6  $C_6H_3Cl_2$ ); 8.11  $(1H, д, J = 8.8, H-4 C_6H_4NO_2); 8.31 (c, 1H, H-5 пиразолил);$ 8.40 (1H, c, H-2 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 9.95 (1H, c, NHCO); 13.70 (1H, c, NH). Спектр ЯМР  $^{13}$ С (125 МГц),  $\delta$ , м. д.: 24.7 (CH<sub>3</sub>); 32.9 (CH<sub>2</sub>S); 101.5 (α-CH); 102.1 (C-7); 109.6 (C-6 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 111.0 (С-5 пиразолил); 112.5 (С-4 пиразолил); 122.6 (C-2 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 126.2 (C-4 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 126.5 (C-3a); 127.5 (C-1 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 128.8 (C-1); 129.1 (C-5 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 130.4 (C-5 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 132.1 (C-2 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 133.9 (C-3  $C_6H_3Cl_2$ ; 134.3 (C-6  $C_6H_4NO_2$ ); 134.6 (C-4  $C_6H_3Cl_2$ ); 141.4 (C-1 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>); 148.0 (C-7a); 148.4 (C-3 пиразолил); 156.9 (C-3 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 162.2 (C-4); 163.0 (C-6); 164.1 (С-3); 167.0 (СОN). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 421  $[M-C_6H_4Cl_2N]^+$  (18), 393  $[M-C_7H_4Cl_2NO]^+$  (13), 200 (11), 189 (14), 187 (20), 163 (63), 162 (20), 161 (100), 160 (22), 135 (19), 133 (22), 126 (15), 124 (18), 99 (11), 90 (16), 73(12). Найдено, %: С 53.50; Н 2.90; N 12.16. С<sub>26</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 53.62; Н 2.94; N 12.02.

Файл сопроводительных материалов, содержащий масс-спектры соединений  $2\mathbf{a}$ — $\mathbf{f}$  и  $3\mathbf{a}$ — $\mathbf{j}$ , спектры ЯМР  $^{1}$ Н соединений  $2\mathbf{a}$ — $\mathbf{f}$  и  $3\mathbf{a}$ — $\mathbf{j}$ , спектры ЯМР  $^{13}$ С соединений  $2\mathbf{a}$ , $\mathbf{b}$ , $\mathbf{d}$ — $\mathbf{f}$  и  $3\mathbf{a}$ — $\mathbf{j}$ , спектры  $^{1}$ Н— $^{13}$ С НМВС соединений  $2\mathbf{a}$  и  $3\mathbf{b}$ , спектры  $^{1}$ Н— $^{13}$ С HSQC соединений  $2\mathbf{a}$  и  $3\mathbf{a}$ , $\mathbf{b}$ , спектр  $^{1}$ Н— $^{13}$ С НМQС соединения  $3\mathbf{b}$ , спектр COSY соединения  $3\mathbf{a}$ , а также спектры ROESY соединений  $2\mathbf{a}$  и  $3\mathbf{a}$ , $\mathbf{b}$ , доступен на сайте журнала http://hgs.osi.lv.

Авторы благодарят Министерство науки и высшего образования  $P\Phi$  за финансовую поддержку (грант FZEZ-2020-0004).

Исследования выполнялись с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Исследовательский центр пищевых и химических технологий" Кубанского государственного технологического университета (СКР\_3111), развитие которого поддерживается Министерством науки и высшего образования РФ (соглашение N 075-15-2021-679)

## Список литературы

- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Semenova, A. M. Chem. Heterocycl. Compd. 2018, 54, 989.
- 2. Кайгородова, Е. А. *Изв. вузов. Химия и хим. технология* **2003**, *46*, 3.
- Hovhannisyan, A.; Pham, T. H.; Bouvier, D.; Qin, L.; Melikyan, G.; Reboud-Ravaux, M.; Bouvier-Durand, M. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 2696
- Hovhannisyan, A.; Pham, T. H.; Bouvier, D.; Piroyan, A.; Dufau, L.; Qin, L.; Cheng, Y.; Melikyan, G.; Reboud-Ravaux, M.; Bouvier-Durand, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014, 24, 1571.
- Lena, G.; Trapani, J. A.; Sutton, V. R.; Ciccone, A.; Browne, K. A.; Smyth, M. J.; Denny, W. A.; Spicer, J. A. J. Med. Chem. 2008, 23, 7614.
- (a) Kaigorodova, E. A.; Mikhailichenko, S. N.; Vasilin, V. K.; Terekhov, V. I.; Kul'nevich, V. G. *Pharm. Chem. J.* 1998, 32, 194. (b) Semenov, V. V.; Raihstat, M. M.; Konyushkin, L. D.; Semenov, R. V.; Blaskovich, M. A. T.; Zuegg, J.; Elliott, A. G.; Hansford, K. A.; Cooper, M. A. *Mendeleev Commun.* 2021, 31, 484.
- Jang, Y. J.; Achary, R.; Lee, H. W.; Lee, H. J.; Lee, C.-K; Han, S. B.; Jung, Y.-S.; Kang, N. S.; Kim, P.; Kim, M. Antiviral Res. 2014, 107, 66.
- 8. Kataoka, T.; Taniguchi, M.; Yamada, A.; Suzuki, H.; Hamada, S.; Magae, J.; Nagai, K. *Biosci.*, *Biotechnol.*, *Biochem.* 1996, 60, 1726.
- Holloway, G. A.; Baell, J. B.; Fairlamb, A. H.; Novello, P. M.; Parisot, J. P.; Richardson, J.; Watson, K. G.; Street, I. P. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 1422.
- Kaigorodova, E. A.; Kvak, S. N.; Ugrak, B. I.; Zaplishnyi, V. N.; Kul'nevich, V. G. Russ. J. Org. Chem. 1995, 31, 1860.
- (а) Кайгородова, Е. А.; Конюшкин, Л. Д.; Костенко, Е. С.; Пестунова, С. А.; Барчукова, А. Я.; Чернышева, Н. В. Патент РФ 2497359; Бюл. изобрет. 2013, (31).
   (b) Кайгородова, Е. А.; Конюшкин, Л. Д.; Костенко, Е. С.; Барчукова, А. Я.; Чернышева, Н. В. Патент РФ 2495569; Бюл. изобрет. 2013, (29).
- 12. Кайгородова, Е. А.; Конюшкин, Л. Д.; Костенко, Е. С.; Барчукова, А. Я.; Чернышева, Н. В. Патент РФ 2491816; *Бюл. изобрет.* **2013**, (25).
- Kaigorodova, E. A.; Gantsgorn N. M.; Konyushkin, L. D.; Krapivin, G. D. Chem. Heterocycl. Compd. 2019, 55, 1098.
- Kaigorodova, E. A.; Konyushkin, L. D., Niyazymbetov, M. E.; Kvak, S. N.; Zaplishny, V. N.; Litvinov, V. P. Russ. Chem. Bull. 1994, 43, 2095.
- 15. Преч, Э.; Бюльман, Ф. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных; Аффольтер, К., Ред.; Мир: Москва, 2006.