

УДК 547.759.6

НОВЫЕ КАРБОКСАМИДЫ РЯДА ТИЕНО[3,2-*b*]ПИРРОЛОВ

© 2020 г. С. А. Торосян, З. Ф. Нуриахметова, Ф. А. Гималова*, М. С. Мифтахов

ФГБУН «Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
*e-mail: fangim@anrb.ru

Поступила в редакцию 07 июня 2020 г.

После доработки 14 июня 2020 г.

Принята к публикации 29 июня 2020 г.

Синтезированы амиды *N*-метил- и *N*-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пирролкарбоновых кислот с цитизиним, *R*-(+)- α -метил-бензиламином, анилином и некоторыми аминокислотами.

Ключевые слова: *N*-метил- и *N*-бензилтиено[3,2-*b*]пирролкарбоновые кислоты, анилин, *L*-метионин, *D*-аланин, *R*-(+)- α -метилбензиламин, цитизин, синтез, амиды.

DOI: 10.31857/S0514749220100201

Остов тиено[3,2-*b*]пирролкарбоксиамида обнаруживается в структурах многих биоактивных соединений [1]. В их числе высокоактивные ингибиторы альфавирусов, в частности, соединение **1** – ингибитор передаваемого человеку москитами Chikungunya Virus (CHIKV) [2]. Тиенопиррол **1** ингибирует биосинтез протеинов CHIKV и RNA, демонстрирует широкий спектр антивирусной активности. Соединение **2** ингибирует репликацию нейротропных альфавирусов западного лошадиного энцефалита [3]. Из антираковых соединений тиенопиррол **3** представлен как новый обратимый ингибитор специфической лизин-деметилазы в гистонах (KDM1) [4]. Баланс уровней метилирования лизина в гистонах регулируется ферментом KDM1 и поиск ингибиторов этого фермента — важное направление в терапии рака. В статье итальянских авторов [5] тиено[3,2-*b*]пирролы **4** представлены как аллостерические «finger-loop» типа ингибиторы фермента NS5B полимеразы вируса гепатита С (см. рисунок). В целом, литературные данные свидетельствуют о перспективности поиска новых антивирусных,

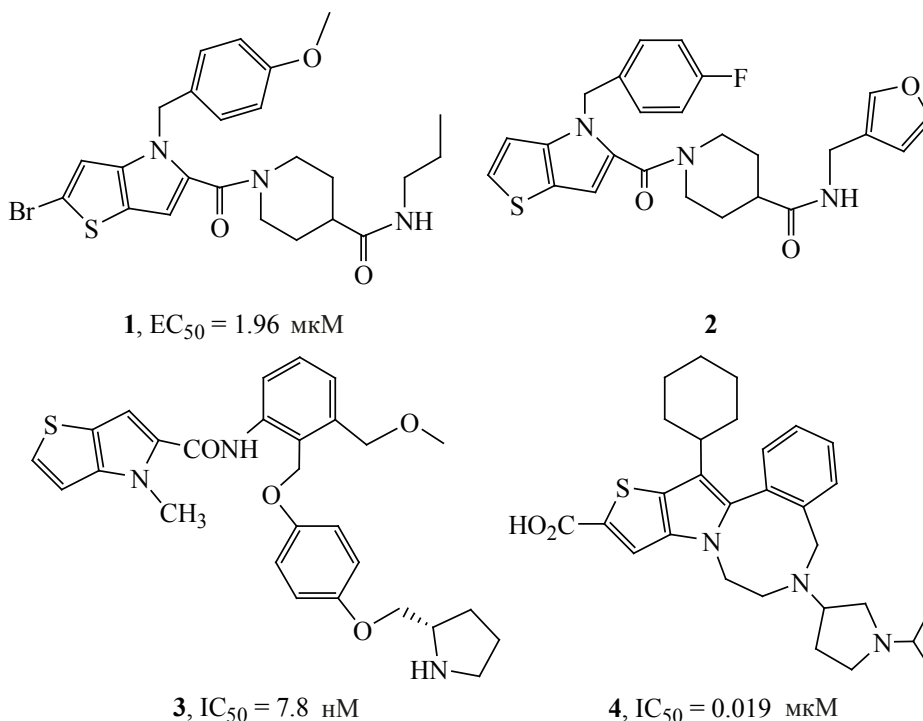
антираковых и др. структур в ряду тиенопирролов.

В синтезе новых карбоксиамидов мы исходили из *N*-замещенных тиенопирролкарбоновых кислот **5a, b** [6, 7] (схема 1).

Вначале кислоту **5a** превращают в хлорангидрид **6a**, который вводят в реакцию с анилином или *R*-(+)- α -метилбензиламином в CHCl_3 с получением соединений **7, 8**. Для получения амида **9** с метиловым эфиром *L*-метионина, гидрохлорид последнего предварительно перемешивают в пиридине, потом к этой смеси при 0°C добавляют раствор хлорангидрида **6a** в CHCl_3 .

Амиды **11a, b** и **12** получены предварительной активацией карбоксильной группы кислот **5a, b** в виде ацилимидазолов **10a, b** [7] и последующей их реакцией с *D*-аланином и цитизиним.

Таким образом, в данной работе мы, исходя из 4-метил- и 4-бензилпроизводных 4*H*-тиено[3,2-*b*]пирролкарбоновых кислот, разрабатываем синтезы фармакологически перспективных карбоксиамидов **7–9** и **11, 12**. Отметим, подобные структуры



Структуры биологически активных тиенопирролкарбоксамидов.

затребованы в расширенном поиске новых аспектов приложения тиенопирролов.

N-бензил- и *N*-метил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновые кислоты **5a**, **b** и их имидазолиды **10a**, **b** синтезированы согласно [7, 8].

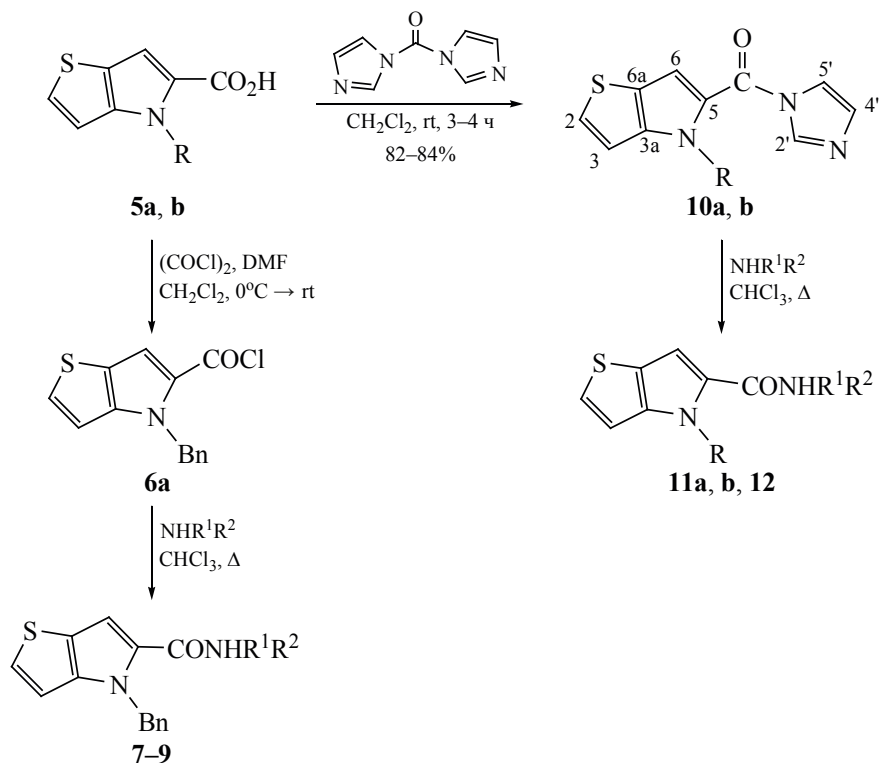
Метил *N*-[(4-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)карбонил]-метионинат (9). К перемешиваемому раствору 0.12 г (0.467 ммоль) кислоты **5a** в 15 мл $CHCl_3$ при 0°C добавляют 0.12 г (0.934 ммоль) оксалилхлорида и каталитические количества (1–2 капли) ДМФА. Температуру реакционной массы доводят до комнатной, затем кипятят до израсходования исходной кислоты (контроль методом ТСХ). Массу охлаждают, упаривают $CHCl_3$ и ДМФА (азетропно с толуолом), получают 0.12 г хлорангирида **6a**, который без очистки вводили в следующую стадию.

Раствор 0.12 г (0.61 ммоль) гидрохлорида метилового эфира метионина в 0.5 мл пиридина перемешивают 20 мин, реакционную массу охлаждают до 0°C, затем в нее по каплям добавляют раствор 0.1 г (0.36 ммоль) полученного хлорангирида **6a** в 15 мл $CHCl_3$. Реакционную массу кипятят, после окончания реакции (контроль методом ТСХ) массу

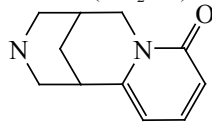
охлаждают, промывают холодным 5%-ным раствором HCl , органический слой сушат $MgSO_4$, растворитель упаривают. Продукт реакции выделяют колоночной хроматографией на SiO_2 . Выход 0.12 г (64%). Бледно-желтые кристаллы, т.пл. 111–113°C, $[\alpha]_D^{20} +10.1^\circ$ (*c* 3.25, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3313, 2919, 2854, 1745, 1701, 1630, 1542, 1520, 1496, 1456, 1399, 1375, 1354, 1297, 1281, 1257, 1232, 1182, 1086, 1032, 989, 915, 836, 748, 718, 697, 666, 625. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.08 с (3H, SCH_3), 2.20–2.29 м (2H, CH_2), 2.52 т (2H, CH_2 , *J* 7.3), 3.68 с (3H, CO_2Me), 4.84 д.д. (1H, CH , *J* 7.4, 12.4) 5.83 с (2H, CH_2Ph), 7.09 д (1H, H^3 , *J* 5.4), 7.17 с (1H, H^6), 7.36 д (1H, H^2 , *J* 5.3), 7.19–7.28 м (5H, Ph), 7.81 д (1H, NH, *J* 8.0). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 14.38 (CH_3), 30.14 (CH_2), 31.0 (CH_2), 49.62 (CH_2), 51.43 (NCH), 51.51 (OCH_3), 104.71 (C^6), 111.08 (C^3), 121.92 (C^{6a}), 127.15 ($C_{аром}$), 127.23 ($C_{аром}$), 129.70 (C^5), 128.30 ($C_{аром}$), 128.39 (C^2), 138.82 ($C_{аром}$), 144.18 (C^{3a}), 162.12 (CO), 172.30 (CO_2). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{отн}$, %): 403 (100) [$M + H$] $^+$.

4-Бензил-*N*-фенил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамид (7). Получают аналогично из 0.12 г (0.467 ммоль) кислоты **5a**, 0.12 г (0.934 ммоль)

Схема 1.



5, R = Bn (**a**), R = Me (**b**); **10**, R = Bn (**a**), R = Me (**b**); R¹ = H, R² = CH(CO₂Me)(CH₂)₂SCH₃ (**9**),
R¹ = H, R² = Ph (**7**), R¹ = H, R² = CH(Me)Ph (**8**); R = Bn, R¹ = H, R² = CH(CO₂Me)CH₃ (**11a**),

R = Me, R¹ = H, R² = CH(CO₂Me)CH₃ (**11b**); R = Me, R¹ = R² =  (**12**).

оксалилхлорида, 56 мг (0.61 ммоль) анилина и 0.5 мл пиридина. Выход 0.11 г (85%). Бледно-желтые кристаллы, т.пл. 158–160°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3319, 2925, 2853, 1762, 1741, 1654, 1643, 1596, 1534, 1518, 1497, 1454, 1437, 1394, 1356, 1315, 1241, 1182, 1157, 1086, 1077, 1030, 908, 840, 755, 718, 693. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 5.79 с (2H, CH₂Ph), 6.87 д (1H, H³, *J* 5.3), 6.98 с (1H, H⁶), 7.36 д (1H, H², *J* 5.3), 7.14 т (1H_{аром}, *J* 7.4), 7.19 (2H_{аром}, *J* 7.3), 7.22–7.28 м (2H_{аром}), 7.33 т (2H_{аром}, *J* 8.4), 7.36–7.43 м (1H_{аром}), 7.57 д (2H_{аром}, *J* 8.2), 7.08 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 50.37 (NCH₂), 104.31 (C⁶), 110.81 (C³), 119.99 (C_{аром}), 122.25 (C^{6a}), 124.20 (C_{аром}), 126.95 (C_{аром}), 127.39 (C_{аром}), 128.30 (C_{аром}), 128.58 (C_{аром}), 129.04 (C²), 130.13 (C⁵), 137.85 (C_{аром}), 137.95 (C_{аром}), 144.78 (C^{3a}), 159.95 (CO). Масс-спектр (ХИ, 250°C), *m/z* (I_{отн}, %): 333 (100) [M + H]⁺.

4-Бензил-N-[(1R)-1-фенилэтил]-4H-тиено-[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (8). Получают аналогично **9** из 0.1 г (0.389 ммоль) кислоты **5a**, 98.8 мг (0.778 ммоль) оксалилхлорида, 57 мг (0.467 ммоль) (R)-(+)- α -метил-бензиламина в 0.5 мл пиридина. Выход 0.11 г (72%). Бледно-желтые кристаллы, т.пл. 137–138°C, $[\alpha]_D^{20}$ –50° (*c* 0.14, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3306, 3029, 2975, 2931, 1701, 1629, 1536, 1513, 1496, 1453, 1395, 1375, 1355, 1299, 1254, 1230, 1183, 1085, 1059, 1029, 910, 839, 784, 752, 717, 698, 668. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.55 д (3H, CH₃, *J* 6.9), 5.26 к (1H, NCH, *J* 7.0), 5.75 д.д (2H, CH₂Ph, *J* 5.7, 15.5), 6.30 д (1H, NH, *J* 7.3), 6.83 с (1H, H⁶), 6.86 д (1H, H³, *J* 5.2), 7.15 д (2H_{аром}, *J* 7.9), 7.22 д (1H, H², *J* 5.3), 7.24–7.29 м (4H_{аром}), 7.32–7.36 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21.96 (CH₃), 48.67 (NCH), 50.33 (NCH₂), 103.76 (C⁶), 111.81 (C³), 122.10 (C^{6a}),

126.13 ($C_{\text{аром}}$), 127.07 ($C_{\text{аром}}$), 127.33 ($C_{\text{аром}}$), 127.35 ($C_{\text{аром}}$), 127.55 ($C_{\text{аром}}$), 128.57 ($C_{\text{аром}}$), 128.72 (C^5), 128.68 (C^2), 138.24 ($C_{\text{аром}}$), 143.37 ($C_{\text{аром}}$), 144.19 (C^{3a}), 161.39 (CO). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 361 (100) [$M + H$] $^+$.

Метил *N*-[(4-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)карбонил]-аланинат (11а). 76 мг (0.547 ммоль) гидрохлорида метилового эфира *D*-аланина перемешивают с 0.5 мл пиридина в течении 20 мин, затем к реакционной смеси добавляют 0.14 г (0.456 ммоль) имидазолида **10а** в 15 мл $CHCl_3$, массу кипятят до израсходования исходного имидазолида (контроль методом ТСХ, элюент петролейный эфир–этилацетат, 5:1). По окончании реакции смесь промывают 5%-ным раствором HCl , органический слой сушат $MgSO_4$, растворитель упаривают. Продукт реакции выделяют колоночной хроматографией на SiO_2 . Выход 70 мг (45%). Бледно-желтые кристаллы, т.пл. 122–123°C, $[\alpha]_D^{20} +17^\circ$ (c 0.44, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3263, 1742, 1639, 1540, 1517, 1460, 1448, 1393, 1377, 1266, 1230, 1182, 1124, 1061, 882, 753, 714, 700, 632. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.47 д (3H, CH_3 , J 7.2), 3.76 с (3H, CO_2Me), 4.72 к (1H, CH , J 7.2), 5.74 с (2H, CH_2Ph), 6.83 д (1H, H^3 , J 5.3), 6.55 д (1H, NH , J 7.1), 6.92 с (1H, H^6), 7.14 д (2H $_{\text{аром}}$, J 7.6), 7.22 д (1H, H^2 , J 5.3), 7.25–7.27 м (3H $_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 18.60 (CH_3), 47.98 (NCH), 50.51 (NCH $_2$), 52.45 (OCH $_3$), 104.26 (C^6), 110.69 (C^3), 122.15 (C^{6a}), 126.88 ($C_{\text{аром}}$), 127.26 (C^2), 127.88 ($C_{\text{аром}}$), 128.49 ($C_{\text{аром}}$), 129.51 (C^5), 138.10 ($C_{\text{аром}}$), 144.36 (C^{3a}), 162.43 (CO), 173.58 (CO_2). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 343 (100) [$M + H$] $^+$, 240 (26) [$M + H - NHCH(CH_3)CO_2CH_3$] $^+$.

Метил *N*-[(4-метил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)карбонил]-аланинат (11б). Получают из 0.194 г (1.40 ммоль) гидрохлорида метилового эфира *L*-аланина и 0.27 г (1.17 ммоль) имидазолида **10б** аналогично получению амида **11а**. Выход 0.25 г (81%). Вязкая масса, $[\alpha]_D^{20} +51^\circ$ (c 0.12, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3347, 2951, 1733, 1640, 1634, 1540, 1506, 1460, 1456, 1436, 1387, 1373, 1255, 1217, 1194, 1163, 1081, 837, 755, 719, 666. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.50 д (3H, CH_3 , J 7.2), 3.78 с (3H, CO_2Me), 3.96 с (3H, NCH $_3$), 4.74 к (1H, CH , J 7.2), 6.67 д

(1H, NH , J 7.0), 6.85 с (1H, H^6), 6.89 д (1H, H^3 , J 5.3), 7.24 д (1H, H^2 , J 5.4). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 18.52 (CH_3), 34.46 (CH), 47.96 (NCH $_3$), 52.53 (OCH $_3$), 103.65 (C^6), 110.10 (C^3), 121.43 (C^{6a}), 127.64 (C^2), 129.62 (C^5), 144.75 (C^{3a}), 161.65 (CO), 173.87 (CO_2). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 267 (100) [$M + H$] $^+$, 164 (25) [$M + H - NHCH(CH_3)CO_2CH_3$] $^+$.

3-[(4-Метил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)-карбонил]-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8*H*-1,5-метано-пиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-8-он (12). К 50 мг (0.216 ммоль) имидазолида **10б** в 25 мл $CHCl_3$ в один прием добавляют 40 мг (0.216 ммоль) цитизина и 33 мг (0.259 ммоль) диизопропилэтиламина (DIPEA). Реакционную массу кипятят до израсходования исходного имидазолида (контроль методом ТСХ, элюент петролейный эфир–этилацетат, 5:1). По окончании реакции растворитель упаривают, продукт реакции выделяют колоночной хроматографией на SiO_2 . Выход 30 мг (43%). Белый порошок, т.пл. 189–191°C, $[\alpha]_D^{20} -202^\circ$ (c 1.5, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2937, 2920, 1696, 1653, 1536, 1623, 1578, 1566, 1547, 1472, 1436, 1426, 1357, 1343, 1265, 1233, 1185, 1159, 1140, 1123, 915, 798, 769, 733. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.92 д (1H, CH_2 , J 13.1), 1.99 д (1H, CH_2 , J 13.0), 2.06 уш.с (1H, CH), 2.44–2.49 м (2H, NCH $_2$), 3.28 д (1H, CH , J 13.1), 3.55 с (3H, NCH $_3$, J 6.9), 3.84 д.д (2H, NCH $_2$, J 6.5, 16.5), 4.13–4.22 м (2H, NCH $_2$), 6.43 д.д (1H, =CH $_{\text{цитиз}}$, J 1.1, 9.0), 6.46 д.д (1H, =CH $_{\text{цитиз}}$, J 1.1, 9.1), 6.86 д (1H, H^3 , J 5.3), 7.17 д (1H, H^2 , J 5.3), 7.26 с (1H, H^6), 7.28 д.д (1H, =CH $_{\text{цитиз}}$, J 8.8, 15.6). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 25.92 (CH_2), 26.46 (CH_2), 27.85 (CH_3), 33.28 (CH), 35.13 (CH), 48.85 (NCH $_2$), 48.93 (NCH $_2$), 103.80 (C^6), 105.70 (=CH $_{\text{цитиз}}$), 110.22 (C^3), 117.46 (=CH $_{\text{цитиз}}$), 121.42 (C^{6a}), 126.50 (C^2), 128.96 (C^5), 138.68 (=CH $_{\text{цитиз}}$), 143.48 (C^{3a}), 148.54 (=C $_{\text{цитиз}}$), 163.46 (CO), 163.35 (CO). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 354 (24) [$M + H$] $^+$, 263 (100) [$M + H - Bn$] $^+$.

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» для образцов в тонком слое. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на спектрометрах «Bruker AM-300» с рабочими частотами 300.13 и 75.47 МГц и «Bruker AVANCE-500» с рабочими частотами 500.13 и 125.77 МГц соответственно, вну-

тренный стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент ацетонитрил–вода (95:5) в режиме регистрации положительных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ; температура капилляра интерфейса 250°C, напряжение на капилляре интерфейса 5В). Ход реакции контролируется методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–150°C. Продукты синтеза выделяются методом колоночной хроматографии на силикагеле (30–60 г адсорбента на 1 г вещества).

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № АААА-А20-120012090021-4 госзадания и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-33-90113).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ilyin A.P., Dmitrieva I.G., Kustova V.A., Manaev A.V., Ivachtchenko A.V. *J. Combinat. Chem.* **2007**, *9*, 96–106. doi 10.1021/cc060091h
2. Ching K.-Ch., Kam Y.-W., Merits A., Ng L.F.P., Chai C.L.L. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9196–9213. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01047
3. 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*, 3535–3545. doi 10.1021/jm300214e
4. Vianello P., Sartori L., Amigoni F., Cappa A., Fagá G., Fattori R., Legnaghi 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*, 1693–1715. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b01019
5. Martin Hernando J.I., 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., Rico Ferreira M.d.R., Habermann J., Rowley M., Narjes F. *ChemMedChem.* **2009**, *4*, 1695–1713. doi 10.1002/cmdc.200900184
6. Torosyan S.A., Zagitov V.V., Gimalova F.A., Biglova R.Z., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 192–194. doi 10.1016/j.mencom.2018.03.028
7. Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Zagitov V.V., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 819–822. doi 10.1007/s10593-018-2355-2
8. Lotz S., Landman M., Görls H., Crause Ch., Nienaber H., Olivier A. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **2007**, *62*, 419–426.

New Carboxamides of the Thieno[3,2-*b*]pyrrol Series

S. A. Torosyan, Z. F. Nuriakhmetova, F. A. Gimalova*, and M. S. Miftakhov

*Ufa Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences,
450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71
e-mail: fangim@anrb.ru

Received June 7, 2020; revised June 14, 2020; accepted June 29, 2020

The amides of *N*-methyl- and *N*-benzyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrolecarboxylic acids with cytosine, (R)-(+)- α -benzylethylamine, aniline and some amino acids were synthesized.

Keywords: *N*-methyl-, *N*-allyl- and *N*-benzyl 4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrol-5-carboxylic acids, amides, aniline, L-methionine, D-alanine, (R)-(+)- α -benzylethylamine, cytosine, synthesis