УДК 547.759.6

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.3.30

НОВЫЕ АМИДЫ N-БЕНЗИЛ-4H-ТИЕНО[3.2-b]ПИРРОЛКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© С. А. Торосян^{1*}, З. Ф. Нуриахметова¹, Э. М. Миннибаева²,
Н. В. Журба³

¹Уфимский институт химии УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, проспект Октября, 69.

²Башкирский государственный университет

Россия, Республика Башкортостан, 450014 г. Уфа, улица Мингажева, 100.

³Российский государственный университет нефти и газа (НИУ) им. И. М. Губкина

Россия, 119991 г. Москва, Ленинский проспект, 65.

Тел.: +7 (347) 235 58 47.

*Email: sedat@list.ru

В последние годы соединения ряда тиено[3.2-b]пирролкарбоксамидов привлекают большое внимание в связи с появлением новых перспективных областей применения, в том числе в медицинской практике. В данной работе нами синтезированы новые амиды ранее полученной N-бензильтиено[3.2-b]пирролкарбоновой кислоты с использованием доступных первичных и вторичных аминов: бензиламина, анизидина, толудида, циклогексиламина, аллиламина, морфолина, N-метилпиперазина, реакцией последних с хлорангидридом кислоты с хорошими выходами. Полученные амиды представляют интерес как фармакологически перспективные соединения.

Ключевые слова: N-бензильтиено[3.2-b]пирролкарбоновая кислота, бензиламин, анизидин, толудин, циклогексиламин, аллиламин, морфолин, N-метилпиперазин, амиды, синтез.

Введение

В последние годы соединениям ряда тиено[3.2b]пирролкарбоксамидов уделяется большое внимание в связи с появлением новых перспективных направлений приложения [1–2], в т.ч. в медицинской практике. Так, из числа амидов этой кислоты найдены высокоактивные против вируса гепатита (HCV) представители [3–5], ингибиторы альфа-вирусов CHIKV [6], флавивирусов [7–8] и нейротропных арбавирусов [9] и др. [10]. В частности, соединение **1** – ингибитор передаваемого человеку москитами вируса Chikungunya Virus (CHIKV) [11]. Кроме того, обнаружено, что тиенопиррол **2** является обратимым ингибитором специфической лизин-деметилазы в гистонах (KDM1) [12–14], что открывает перспективы использования для лечения раковых заболеваний.

Экспериментальная часть

ИК спектры получали на спектрофотометре «UR-20» и «Srescord-80» в тонком слое или вазели-

новом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре «Bruker AVANCE-500» с рабочими частотами 500.13 для ¹H и 125.77 МГц для ¹³C соответственно в CDCl₃, внутренний 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. Температуры плавления определяли на столике Бютиуса (ГДР). Хроматограммы ТСХ получали на пластинках «Сорбфил» (Россия) обнаружением веществ с помощью щелочного раствора перманганата калия. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле марки L 100/200 (Россия) в расчете 30–60 г на 1 г вещества, в качестве элюентов использовали свежеперегнанные растворители.

N-бензиль-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновая кислота **3** синтезирована согласно [15].

4-Бензил-*N'*-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамид (5). К перемешиваемому раствору 0.053 г (0.206 ммоль) кислоты **3** в 15 мл CHCl_3 при 0 °С добавляли 0.12 г (1.031 ммоль) тионилхлорида и каталитические количества (1–2 капли) ДМФА. Температуру реакционной массы доводили до комнатной, затем кипятили до израсходования исходной кислоты (контроль методом ТСХ). Массу охлаждали, упарили CHCl_3 и ДМФА (азеотропно с толуолом), получили 0.057 г хлорангидрида **4**, который без очистки вводили в следующую стадию.

К раствору 0.057 г (0.206 ммоль) полученного хлорангидрида **4** в 15 мл CHCl_3 добавляли по каплям раствор 0.027 г (0.247 ммоль) бензиламина в 0.3 мл пиридина, реакционную массу кипятили, после окончания реакции (контроль методом ТСХ) массу охлаждали, промывали холодным 5%-м раствором HCl , органический слой сушили MgSO_4 , растворитель упарили. Продукт реакции выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 . Выход 0.045 г (63.4%). Бледно-желтые кристаллы, т.пл. 125–127 °С. ИК спектр (ν , см^{-1}): 3322, 3087, 3083, 3029, 2924, 1633, 1544, 1537, 1514, 1496, 1453, 1439, 1393, 1353, 1299, 1262, 1225, 1204, 1184, 1086, 1029, 908, 752, 717, 697, 665. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (*J*, Гц): 4.56 д (2H, *J* 5.6 Гц, NCH_2), 5.79 с (2H, CH_2Ph), 6.32 уш.с (1H, NH), 6.82 с (1H, H-6), 6.87 д (1H, *J* 5.3 Гц, H-3), 7.16 д (2H, *J* 7.1 Гц, Ph), 7.22 д (1H, *J* 5.3 Гц, H-2), 7.24–7.29 м (6H, Ph), 7.31–7.34 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 43.40 (CH_2), 50.40 (CH_2), 103.84 (C^6), 110.79 (C-3), 122.11 (C-6a), 126.98 (C-Ar), 127.36 (C-Ar), 127.49 (C-Ar), 127.53 (C-5), 127.67 (C-Ar), 128.58 (C-Ar), 128.70 (C-2), 128.74 (C-Ar), 130.08 (C-5), 138.28 (C-Ar), 138.40 (C-Ar), 144.32 (C-3a), 162.04 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250 °С), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 347 [$M + \text{H}$] $^+$ (100).

4-Бензил-*N'*-(3-метилфенил)-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамид (6). Получили аналогично **5** из 0.053 г (0.206 ммоль) кислоты **3**, 0.12 г (1.031 ммоль) тионилхлорида, 0.027 г (0.247 ммоль) толуидина в 0.3 мл пиридина. Выход 0.04 г (56%). Бледно-желтые кристаллы, т.пл. 139–141 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3316, 2922, 2860, 1643, 1611, 1593, 1536, 1453, 1354, 1307, 1295, 1245, 1199, 1184, 1169, 1115, 1087, 1078, 1029, 780, 744, 718, 691, 665. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.35 с (3H, CH_3), 5.79 с (2H, CH_2Ph), 6.85 д (1H, *J* 5.4 Гц, H-3), 6.94 д (1H, *J* 7.6 Гц, Ar), 6.96 с (1H, H-6), 7.18–7.21 м (2H, Ar), 7.22–7.28 м (3H, Ph), 7.39 д (1H, *J* 5.4 Гц, H-2), 7.33 д (1H, *J* 8.1 Гц, Ar), 7.44 с (1H, Ar), 7.77 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.52 (CH_3), 50.39 (NCH_2), 104.32 (C-6), 110.87 (C-3), 117.12 (C-Ar), 120.66 (C-Ar), 122.30 (C-6a), 125.08 (C-Ar), 127.00 (C-Ar), 127.44 (C-Ar), 128.63 (C-Ar), 128.89 (C-2), 130.31 (C-5), 137.85 (C-Ar), 138.00 (C-Ar), 144.77 (C-3a), 139.03 (C-Ar), 160.02 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250 °С), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 347 [$M + \text{H}$] $^+$ (100).

4-Бензил-*N'*-(4-метоксифенил)-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбокс-амид (7). Получили

аналогично **5** из 0.05 г (0.195 ммоль) кислоты **3**, 0.12 г (0.973 ммоль) тионилхлорида, 0.026 мг (0.214 ммоль) анизидина в 0.3 мл пиридина. Выход 0.016 г (66.7%). Бледно-желтые кристаллы, т.пл. 172–174 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3334, 2929, 2726, 1734, 1636, 1598, 1517, 1465, 1456, 1377, 1367, 1354, 1293, 1251, 1243, 1173, 1076, 1026, 825, 742, 720, 664. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 3.73 с (3H, OCH_3), 5.89 с (2H, CH_2Ph), 6.89 д (1H, *J* 9.0 Гц, Ar), 7.12 д (1H, *J* 5.4 Гц, H-3), 7.19–7.22 м (1H, Ar), 7.23–7.26 м (3H, Ph), 7.28 с (1H, H-6), 7.39 д (1H, *J* 5.4 Гц, H-2), 7.68 д (1H, *J* 9.1 Гц, Ar), 9.25 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 49.74 (OCH_3), 54.77 (NCH_2), 104.70 (C-6), 111.15 (C-3), 113.72 (C-Ar), 121.58 (C-Ar), 122.0 (C-6a), 127.31 (C-Ar), 127.16 (C-5), 127.69 (C-Ar), 128.36 (C-Ar), 130.30 (C-2), 132.40 (C-Ar), 138.98 (C-Ar), 144.45 (C-3a), 156.0 (C-Ar), 160.0 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250 °С), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 363 [$M + \text{H}$] $^+$ (100).

4-Бензил-*N'*-циклогексил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамид (8). Получили аналогично **5** из 0.053 г (0.206 ммоль) кислоты **3**, 0.12 г (1.031 ммоль) тионилхлорида, 0.02 г (0.227 ммоль) циклогексиламина и 0.3 мл пиридина. Выход 0.041 г (58.7%). Бледно-желтые кристаллы, т.пл. 212–214 °С. ИК спектр (ν , см^{-1}): 3301, 2931, 2851, 1749, 1618, 1546, 1519, 1496, 1452, 1437, 1392, 1357, 1314, 1297, 1256, 1242, 1232, 1204, 1185, 1139, 1086, 1059, 1029, 964, 855, 837, 815, 782, 755, 720, 668. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (*J*, Гц): 1.16–1.26 м (4H, CH_2), 1.36–1.43 (2H, CH_2), 1.62–1.65 м (1H, CH_2), 1.71–1.74 м (1H, CH_2), 1.96–1.99 м (2H, CH_2), 5.74 с (2H, NCH_2), 5.83 м (1H, CH), 6.78 с (1H, H-6), 6.85 д (1H, *J* 5.3 Гц, H-3), 7.17 д (2H, *J* 7.3 Гц, Ph), 7.19 д (1H, *J* 5.4 Гц, H-2), 7.22 д (1H, *J* 7.0 Гц, Ph), 7.25–7.28 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.90 (CH_2), 25.67 (CH_2), 33.29 (CH_2), 48.20 (CH), 50.35 (NCH_2), 103.17 (C-6), 110.80 (C-3), 122.01 (C-6a), 127.03 (C-Ar), 127.24 (C-2), 127.29 (C-Ar), 128.53 (C-Ar), 130.79 (C-5), 138.27 (C-Ar), 143.98 (C-3a), 161.31 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250 °С), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 339 [$M + \text{H}$] $^+$ (100).

4-Бензил-*N'*-аллил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамид (9). Получили аналогично **5** из 0.05 г (0.195 ммоль) кислоты **3**, 0.12 г (0.973 ммоль) тионилхлорида, 0.013 г (0.233 ммоль) аллиламина в 0.3 мл пиридина. Выход 0.038 г (65.5%). Светло-коричневое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3330, 3086, 3030, 2924, 2858, 1734, 1633, 1606, 1541, 1515, 1496, 1454, 1440, 1394, 1373, 1357, 1299, 1265, 1229, 1203, 1186, 1141, 1086, 1029, 992, 919, 821, 783, 751, 718, 695, 666. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 4.01 уш.с (2H, CH_2), 5.15 д.д (1H, *J* = 10.3 и 1.3, $=\text{CH}_2$) и 5.19 д.д (1H, *J* = 17.1 и 1.3, $=\text{CH}_2$), 5.16 (2H, д, *J* = 4.4, NCH_2), 5.77 с (2H, CH_2Ph), 5.89 м (1H, *J* = 10.6 и 5.4, $=\text{CH}$), 6.09 уш.с (1H, NH), 6.84 с (1H, H-6), 6.85 д (1H, *J* = 5.3, H-3), 7.15 д (2H, *J* = 7.1, Ar), 7.21 д (1H, *J* = 5.3, H-2), 7.22 д (1H, *J* = 7.0,

Ar), 7.25-7.28 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 41.78 (CH_2), 50.36 (NCH_2), 103.65 (C-6), 110.82 (C-3), 116.32 ($=\text{CH}_2$), 122.09 (C-6a), 125.08 (C-Ar), 126.96 (C-Ar), 127.33 (C-Ar), 128.56 (C-Ar), 127.62 (C-2), 130.10 (C-5), 134.31 ($=\text{CH}$), 138.23 (C-Ar), 144.24 (C-3a), 161.95 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250 °C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 297 [$M + H$] $^+$ (100).

4-Бензил-N'-морфолинил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (10). Получили аналогично **5** из 0.05 г (0.195 ммоль) кислоты **3**, 0.12 мг (0.973 ммоль) тионилхлорида, 0.02 г (0.233 ммоль) морфолина в 0.3 мл пиридина. Выход 0.045 г (71.4%). Светло-коричневое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3085, 3062, 2964, 2922, 2856, 1614, 1530, 1515, 1496, 1454, 1440, 1342, 1300, 1271, 1245, 1179, 1114, 1086, 1017, 1007, 839, 789, 748, 718, 665. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.47 м (2H, NCH_2), 3.62 т (2H, $J = 4.7$, NCH_2), 5.48 с (2H, CH_2Ph), 6.53 с (1H, H-6), 6.92 д (1H, $J = 5.2$, H-3), 7.11 д (1H, $J = 6.8$, Ar), 7.18 д (1H, $J = 5.3$, H-2), 7.22-7.28 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 38.74 (CH_3), 45.57 (NCH_2), 50.17 (NCH_2), 66.73 (OCH_2), 104.47 (C-6), 110.47 (C-3), 121.88 (C-6a), 126.26 (C-2), 127.28 (C-Ar), 127.71 (C-Ar), 128.54 (C-Ar), 128.81 (C-5), 138.22 (C-Ar), 143.16 (C-3a), 162.94 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250 °C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 327 [$M + H$] $^+$ (100).

4-Бензил-N'-(4-метилпиперазин-1-ил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (11). Получили аналогично **5** из 0.05 г (0.195 ммоль) кислоты **3**, 0.12 мг (0.973 ммоль) тионилхлорида, 0.023 г (0.233 ммоль) N-метил-пиперазина в 0.3 мл пиридина. Выход 0.045 г (68.2%). Коричневое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3443, 3087, 3064, 3030, 2933, 2858, 2795, 1724, 1614, 1529, 1497, 1473, 1457, 1420, 1388, 1369, 1342, 1291, 1256, 1220, 1202, 1182, 1171, 1147, 1073, 1020, 1001, 975, 841, 788, 748, 732, 718, 700, 665, 654, 585. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.24 с (3H, CH_3), 3.67 м (2H, NCH_2), 4.18-4.25 м (2H, NCH_2), 5.47 с (2H, CH_2Ph), 6.54 с (1H, H-6), 6.91 д (1H, $J = 5.4$, H-3), 7.12 д (2H, $J = 7.4$, Ph), 7.19 д (1H, $J = 5.3$, H-2), 7.22-7.27 м (3H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 38.74 (CH_3), 45.73 (NCH_2), 50.16 (NCH_2), 54.63 (NCH_2), 104.43 (C-6), 110.44 (C-3), 121.87 (C-6a), 126.52 (C-2), 127.36 (C-Ar), 127.64 (C-Ar), 128.64 (C-Ar), 130.08 (C-5), 138.26 (C-Ar), 143.04 (C-3a), 162.91 (C=O). Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 340 [$M + H$] $^+$ (100).

Результаты и их обсуждение

Ранее нами были синтезированы фармакологически перспективные карбоксамиды на основе N-замещенных производных тиено[3,2-b]пиррол-карбоновой кислоты [15–17]. В данной работе нами была поставлена цель синтеза новых амидов ранее полученной N-бензильтиено[3,2b]пирролкарбоновой

кислоты **3** [15; 18] с использованием доступных первичных и вторичных аминов.

5: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$; 6: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; 7: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$;
8: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{циклогексил}$; 9: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
10: $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{морфолин}$; 11: $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{N-метилпиперазин}$

Для достижения этой цели кислоту **3** действием оксалилхлорида в присутствии каталитических количеств диметилформамида превратили в хлорангидрид **4**, который после обработки реакционной массы без дополнительной очистки вводили в реакцию с бензиламином, м-толуидином или анизидином в CHCl_3 с получением соответствующих соединений **5-7** с хорошими выходами. Аналогично были синтезированы амиды **8-11** с ациклическими (аллиламин) и циклическими первичными и вторичными аминами (циклогексиламин, N-метилпиперазин, морфолин).

Выводы

Таким образом, в данной работе мы, исходя из 4-бензилпроизводного 4H-тиено[3,2-b]пирролкарбоновой кислоты разработали синтезы фармакологически перспективных амидов **5-11** с некоторыми первичными и вторичными аминами. Подобные структуры затребованы в расширенном поиске новых аспектов приложения тиенопирролов.

Работа выполнена по теме №AAAA-A20-120012090021-4 Госзадания и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект №19-33-90113).

Физико-химические анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ЛИТЕРАТУРА

- Ilyin A. P., Dmitrieva I. G., Kustova V. A., Manaev A. V., Ivachtchenko A. V. Synthesis of heterocyclic compounds possessing the 4H-thieno[3,2-b]pyrrole moiety // J. Combin. Chem. 2007. Vol. 9. P. 96–106.
- Yarovenko V. N., Semenov S. L., Zavarzin I. V., Ignatenko A. V., Krayushkin M. M. Regioselective acylation of methyl 2-methyl-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylate // Russ. Chem. Bull. 2003. Vol. 52. No. 2. P. 451–456.
- Hernando M. J. I., Ontoria J. M., Malancon 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. Optimization of thienopyrrole-based finger-loop inhibitors of the hepatitis C virus NS5B polymerase // ChemMedChem. 2009. Vol. 4. P. 1695–1713.

4. 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. Identification of thieno[3,2-*b*]pyrroles as allosteric inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. P. 4026–4030.
5. Malancona S., Martin Hernando J. I., Attenni B., Ontoria J. M., Narjes F. Improved modular synthesis of thieno[3,2-*b*]pyrroles and thieno[2,3-*b*]pyrroles // *Tetrahedron Lett.* 2009. Vol. 50. P. 1625–1628.
6. Ching K.-Ch., Kam Y.-W., Merits A., Ng L. F. P., Chai Ch. L. L. Trisubstituted thieno[3,2-*b*]pyrrole 5-carboxamides as potent inhibitors of alphaviruses // *J. Med. Chem.* 2015. Vol. 58. P. 9196–9213.
7. Peng W., Peltier D. C., Larsen M. J., Kirchhoff P. D., Larsen S. D., Neubig R. R., Miller D. J. Identification of thieno[3,2-*b*]pyrrole derivatives as novel small molecule inhibitors of neurotropic alphaviruses // *J. Inf. Dis.* 2009. Vol. 199. No. 7. P. 950–957.
8. 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. Novel inhibitors of neurotropic alphavirus replication that improve host survival in a mouse model of acute viral encephalitis // *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55. No. 7. P. 3535–3545.
9. Ashok D., Goud P. S., Sravani D., Rajaiah J., Sarasija M., Bhaskar K. Synthesis of ethyl 2-chloro-4-substituted-6-(5-methyl-2-thienylcarbonyl)-4H-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylates and their antimicrobial activity // *Ind. J. Het. Chem.* 2010. Vol. 20. No. 1. P. 81–82.
10. Ching K.-Ch., Tran T. N. Q., Amrun S. N., Kam Y.-W., Ng L. F. P., Chai Ch. L. L. Structural optimizations of thieno[3,2-*b*]pyrrole derivatives for the development of metabolically stable inhibitors of chikungunya virus // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60. No. 7. P. 3165–3186.
11. Sartori L., Mercurio C., Amigoni F., Cappa A., Faga G., Fattori R., Legnaghi E., Ciossani G., Mattevi A., Meroni G., Moretti L., Cecatiello V., Pasqualato S., Romussi A., Thaler F., Trifiro P., Villa M., Vultaggio S., Botrugno O.A., Dessan-
ti P., Minucci S., Zagari E., Carettoni D., Iuzzolino L., Varasi M., Vianello P. Thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxamides as new reversible Inhibitors of histone lysine demethylase KDM1A/LSD1. Part 1: High-throughput screening and preliminary exploration // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60. No. 5. P. 1673–1692.
12. Kashyap V., Ahmad S., Nilsson E. M., Helczynski L., Kenna S., Persson J. L., Gudas L. J., Mongan N. P. The lysine specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A) regulates VEGF-A expression in prostate cancer // *Mol. Oncol.* 2013. Vol. 7. No. 3. P. 555–566.
13. Vianello P., Sartori L., Amigoni F., Cappa A., Faga G., Fattori R., Legnaghi E., Ciossani G., Mattevi A., Meroni G., Moretti L., Cecatiello V., Pasqualato S., Romussi A., Thaler F., Trifiro P., Botrugno O.A., Villa M., Dessanti P., Minucci S., Vultaggio S., Zagari E., Varasi M., Mercurio C. Thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxamides as new reversible inhibitors of histone lysine demethylase KDM1A/LSD1. Part 2: Structure-based drug design and structure–activity relationship // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60. No. 5. P. 1693–1715.
14. Zhang X., Yan J., Wang H., Wang Y., Wang J., Zhao D. Molecular docking, 3D-QSAR, and molecular dynamics simulations of thieno[3,2-*b*]pyrrole derivatives against anticancer targets of KDM1A/LSD1 // *J. Biomolec. Struct. and Dynamics.* 2021. Vol. 39. No. 4. P. 1189–1202.
15. Torosyan S. A., Nuriakhmetova Z. F., Zagitov V. V., Gimalova F. A., Miftakhov M. S. New 4H-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxamides // *Chem. Heterocyclic Compd.* 2018. Vol. 54. No. 8. P. 819–822.
16. Торосян С. А., Загитов В. В., Гималова Ф. А., Ерастов А. С., Мифтахов М. С. Синтез N-замещенных производных метил 4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата // *ЖОрХ.* 2018. Т. 54. Вып. 6. С. 909–913.
17. Торосян С. А., Нуриахметова З. Ф., Гималова Ф. А., Мифтахов М. С. Конъюгаты 4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата с таурином и его тетрабутиламмониевой солью // *ЖОрХ.* 2019. Т. 55. Вып. 12. С. 1916–1920.
18. Торосян С. А., Нуриахметова З. Ф., Гималова Ф. А., Мифтахов М. С. Новые карбоксамиды ряда тиено[3,2-*b*]пирролов // *ЖОрХ.* 2020. Т. 56. Вып. 10. С. 1624–1629.

Поступила в редакцию 11.05.2021 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.3.30

NEW AMIDES OF N-BENZYL-4H-THIENO[3.2-b]PYRROLECARBOXYLIC ACIDS

© S. A. Torosyan^{1*}, Z. F. Nuriakhmetova¹, E. M. Minnibaeva², N. V. Zhurba³

¹*Ufa Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences
69 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

²*Bashkir State University
100 Mingazhev Street, 450014 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

³*National University of Oil and Gas "Gubkin University"
65 Leninsky Avenue, 119991 Moscow, Russia.*

Phone: +7 (347) 235 58 47.

*Email: sedat@list.ru

In recent years, compounds of a number of thieno[3.2-b]-pyrrolicarboxamides have received great attention in connection with the emergence of new promising areas of application, including medical practice. Thus, among the amides of this acid, the representatives highly active against hepatitis virus (HCV), inhibitors of alphaviruses such as Chikungunya Virus (CHIKV), flaviviruses and neurotropic arboviruses, and others were found. Among them, reversible inhibitors of specific lysine demethylase in histones (KDMI) were also found, which opens up prospects for using them for treatment of cancer. In this work, the authors set the goal of synthesizing new amides of the previously obtained N-benzyl-thieno[3.2-b]pyrrolicarboxylic acid using available primary and secondary amines: benzylamine, anisidine, toluidine, cyclohexylamine, allylamine, morpholine, N-methylpiperazine. To achieve this goal, N-benzylthieno[3.2-b]pyrrolicarboxylic acid was converted into an acid chloride by the action of thionyl chloride in the presence of catalytic amounts of dimethylformamide, which after treatment of the reaction mixture without additional purification was reacted with the indicated amines in CHCl₃ to obtain the corresponding amides in good yields. The obtained amides are of interest as pharmacologically promising compounds and can be used as a basis for further modifications providing compounds with more complicated structure.

Keywords: N-benzylthieno[3.2-b]pyrrolicarboxylic acid, benzylamine, anisidine, toluidine, amides, synthesis.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Ilyin A. P., Dmitrieva I. G., Kustova V. A., Manaev A. V., Ivachtchenko A. V. J. Combin. Chem. 2007. Vol. 9. Pp. 96–106.
2. Yarovenko V. N., Semenov S. L., Zavarzin I. V., Ignatenko A. V., Krayushkin M. M. Russ. Chem. Bull. 2003. Vol. 52. No. 2. Pp. 451–456.
3. Hernando M. J. I., Ontoria J. M., Malancona S., Attenui 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. Vol. 4. Pp. 1695–1713.
4. Ontoria J. M., Hernando J. I. M., Malancona S., Attenui 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. Vol. 16. Pp. 4026–4030.
5. Malancona S. Tetrahedron Lett. 2009. Vol. 50. Pp. 1625–1628.
6. Ching K.-Ch., Kam Y.-W., Merits A., Ng L. F. P., Chai Ch. L. L. J. Med. Chem. 2015. Vol. 58. Pp. 9196–9213.
7. Peng W., Peltier D. C., Larsen M. J., Kirchhoff P. D., Lar-sen S. D., Neubig R. R., Miller D. J. J. Inf. Dis. 2009. Vol. 199. No. 7. Pp. 950–957.
8. 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. Vol. 55. No. 7. Pp. 3535–3545.
9. Ashok D., Goud P. S., Sravani D., Rajaiah J., Sarasija M., Bhaskar K. Ind. J. Het. Chem. 2010. Vol. 20. No. 1. Pp. 81–82.
10. Ching K.-Ch., Tran T. N. Q., Amrun S. N., Kam Y.-W., Ng L. F. P., Chai Ch. L. L. J. Med. Chem. 2017. Vol. 60. No. 7. Pp. 3165–3186.
11. Sartori L., Mercurio C., Amigoni F., Cappa A., Faga G., Fattori R., Legnaghi E., Ciossani G., Mattevi A., Meroni G., Moretti L., Cecatiello V., Pasqualato S., Romussi A., Thaler F., Trifiro P., Villa M., Vultaggio S., Botrugno O.A., Dessanti P., Minucci S., Zaggarri E., Carettoni D., Iuzzolino L., Varasi M., Vianello P. J. Med. Chem. 2017. Vol. 60. No. 5. Pp. 1673–1692.

12. Kashyap V., Ahmad S., Nilsson E. M., Helczynski L., Kenna S., Persson J. L., Gudas L. J., Mongan N. P. *Mol. Oncol.* 2013. Vol. 7. No. 3. Pp. 555–566.
13. 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., Zagarri E., Varasi M., Mercurio C. *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60. No. 5. Pp. 1693–1715.
14. Zhang X, Yan J., Wang H., Wang Y., Wang J., Zhao D. *J. Biomolec. Struc. and Dynamics.* 2021. Vol. 39. No. 4. Pp. 1189–1202.
15. Torosyan S. A., Nuriakhmetova Z. F., Zagitov V. V., Gimalova F. A., Miftakhov M. S. *Chem. Heterocyclic Compd.* 2018. Vol. 54. No. 8. Pp. 819–822.
16. Torosyan S. A., Zagitov V. V., Gimalova F. A., Erastov A. S., Miftakhov M. S. *ZhOrKh.* 2018. Vol. 54. No. 6. Pp. 909–913.
17. Torosyan S. A., Nuriakhmetova Z. F., Gimalova F. A., Miftakhov M. S. *ZhOrKh.* 2019. Vol. 55. No. 12. Pp. 1916–1920.
18. Torosyan S. A., Nuriakhmetova Z. F., Gimalova F. A., Miftakhov M. S. *ZhOrKh.* 2020. Vol. 56. No. 10. Pp. 1624–1629.

Received 11.05.2021.