

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Пермский государственный национальный
исследовательский университет»

На правах рукописи



ШИПИЛОВСКИХ Сергей Александрович

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ
3-(ТИОФЕН-2-ИЛ)ИМИНО-3H-ФУРАН-2-ОНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук,
доцент Рубцов Александр
Евгеньевич

Пермь – 2016

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ХИМИИ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-ИМИНО-3Н-ФУРАН-2-ОНОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	10
1. 1. ПОЛУЧЕНИЕ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-ИМИНО-3Н-ФУРАН-2-ОНОВ.....	10
1.1.1. Методы синтеза на основе введения имино(гидразоно)функции в фурановое кольцо	10
1.1.2. Построение фуранового цикла с R-иминогруппой в положении 3	13
1. 2. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-ИМИНО(ГИДРАЗОНО)-3Н-ФУРАН- 2-ОНОВ.....	15
1.2.1. Взаимодействие N-замещенных 3-имино(гидразоно)-3Н-фуран-2-онов с мононуклеофильными реагентами	15
1.2.2. Взаимодействие N-замещенных 3-имино(гидразоно)-3Н-фуран-2-онов с бифункциональными реагентами	16
1.2.3. Внутримолекулярные рециклизации N-замещенных 3-гидразоно-3Н- фуран-2-онов.....	18
1.2.4. Взаимодействие N-замещенных 3-гидразоно-3Н-фуран-2-онов с трифенилфосфоранами	19
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 3- ТИЕНИЛИМИНО-3Н-ФУРАН-2-ОНОВ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ).....	21
2. 1. СИНТЕЗ ИСХОДНЫХ 3-ТИЕНИЛИМИНО-3Н-ФУРАН-2-ОНОВ	23
2.1.1. Синтез 2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот.....	24
2.1.2. Синтез замещенных 2-аминотиофенов Гевальда	25
2.1.3. Синтез замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот	25
2.1.4. Синтез (E)-3-тиенилимино-3Н-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот	31

2. 2. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3-ТИЕНИЛИМИНО-3Н-ФУРАН-2-ОНОВ.....	33
2.2.1. Гидролиз 3-тиенилимино-3Н-фуран-2-она.....	34
2.2.2. Взаимодействие 3-тиенилимино-3Н-фуран-2-онов с первичными и вторичными спиртами	34
2.2.3. Взаимодействие 3-тиенилимино-3Н-фуран-2-онов с первичными аминами.....	36
2.2.4. Взаимодействие 3-тиенилимино-3Н-фуран-2-онов со вторичными аминами.....	41
2.2.5. Взаимодействие 3-тиенилимино-3Н-фуран-2-онов с гидразинами.....	46
2. 3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-ТИЕНИЛИМИНО-3Н-ФУРАН-2-ОНОВ С ПРОИЗВОДНЫМИ ЦИАНОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ.....	48
2.3.1. Изучение взаимодействия 5-арил-3-(3-цианотиофен-2-ил)имино-3Н- фуран-2-онов с этиловым эфиром цианоуксусной кислоты.....	49
2.3.2. Изучение взаимодействия 5-арил-3-(3-этоксикарбонилтиофен-2- ил)имино-3Н-фуран-2-онов с этиловым эфиром и амидом цианоуксусной кислоты.....	50
2.3.3. Синтез тиено[3,2-е]пирроло[1,2-а]пиримидинов.....	51
2.3.4. Однореакторный синтез пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е]пиримидонов из 4- оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот	57
2.3.5. Изучение химических свойств производных 2-амино-1-(3- (этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидро[б]тиофен-2-ил)-4-оксо-5-(2-оксо-2- арилэтилиден)-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновых кислот	59
2. 3. 5. 1. Восстановление эфиров 2-амино-1-(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7- тетрагидро[б]тиофен-2-ил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)-4,5-дигидро-1Н- пиррол-3-карбоновых кислот.....	60
2. 3. 5. 2. Внутримолекулярная рециклизация амидов 2-амино-1-(3- (этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидро[б]тиофен-2-ил)-4-оксо-5-(2-оксо-2- арилэтилиден)-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновых кислот	61
2. 3. 5. 3. Взаимодействие 2-аминопиррола с бинуклеофилами.....	63
2. 4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	65

2.4.1. Анальгетическая активность.....	65
2.4.2. Противовоспалительная активность	67
2.4.3. Противомикробная активность.....	67
2.4.4. Гипогликемическая активность.....	68
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	69
ВЫВОДЫ	150
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	151
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	153

Введение

Актуальность темы. Одной из фундаментальных проблем органической химии является синтез новых соединений, имеющих практическое применение, в том числе, в качестве лекарственных препаратов. В то же время современная медицина имеет постоянную потребность в появлении новых лекарств. Эта проблема связана с созданием новых методов синтеза функционализированных и способных к дальнейшей модификации соединений, включающих в свою структуру фармакофорные группы и фрагменты. С этой точки зрения значительный интерес представляют 3-имино-3*H*-фуран-2-оны благодаря наличию в их структуре нескольких электронодефицитных атомов, легкости раскрытия фуранового кольца и возможности введения в молекулу различных фармакофорных или дополнительно функционализированных групп в качестве заместителей при иминном атоме азота, а также в пятом положении фуранового кольца. Одной из таких групп может выступать 2-аминотиофен Гевальда по нескольким причинам: во-первых, как показывает анализ литературных данных количество исследований в области поиска биологически активных соединений среди веществ, полученных на основе аминотиофена Гевальда с каждым годом возрастает, а среди продуктов превращений найдены вещества, обладающие различными видами активности; во-вторых, аминотиофены Гевальда всегда несут в своей структуре дополнительную электронодефицитную группу в третьем положении; кроме этого, возможно создание большой библиотеки аминотиофенов по реакции Гевальда из легкодоступных соединений в одностадийном синтезе. В связи с этим, работа в области синтеза и изучения химических свойств высоко реакционноспособных гетероциклов иминофуранового ряда, содержащих в своей структуре фрагмент аминотиофена Гевальда и получение на их основе биологически активных веществ является актуальной.

Степень разработанности темы исследования. К настоящему времени существует ограниченное количество работ в области 3-имино-3*H*-фуран-2-онов, выполненных преимущественно сотрудниками Пермского университета и посвященных в основном синтезу изучаемых гетероциклов. В настоящей работе

проведены исследования, касающиеся превращений 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с наиболее доступным набором нуклеофильных реагентов, что позволяет на основе результатов данной работы и результатов, полученных ранее в полной мере предсказывать направление тех или иных реакций и структуру конечных продуктов.

Цель работы. Основной целью работы было изучение возможностей 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов в синтезе биологически активных соединений. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: 1) разработка методов синтеза широкого ряда 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов простыми, доступными и легко воспроизводимыми методами; 2) изучение химических свойств, полученных 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов в реакциях с *ОН*, *NH*, *СН* нуклеофильными реагентами и продуктов их превращений; 3) проведение первичных биологических испытаний полученных веществ с целью поиска биологически активных соединений.

Научная новизна. Впервые осуществлен синтез 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией 4-оксо-2-(тиофен-2-ил)аминобут-2-еновых кислот. Установлено, что в реакциях с *ОН* и *NH* нуклеофилами 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-оны выступают в качестве ацилирующих агентов, приводя к единственным продуктам атаки нуклеофила по лактонному карбонилу фуранового цикла - соответствующим производным 4-оксо-2-(тиофен-2-ил)аминобут-2-еновых кислот. Показано, что взаимодействие 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с широким рядом гидразинов приводит к продуктам рециклизации - пиридазиномам. Впервые показано, что взаимодействие с эфирами и амидами цианоуксусной кислоты может протекать с образованием трех продуктов реакции при использовании различных условий, в том числе дополнительно задействовав в последовательном каскаде циклизаций сложноэфирную или нитрильную группу в третьем положении тиофена. Проведена оптимизация последней реакции, которая позволяет в зависимости от условий получать любое из требуемых веществ, а также показаны потенциальные возможности модификации полученных продуктов. При проведении биологических испытаний рядов

полученных соединений на такие виды активности как: антицеллюлярная, противовоспалительная, противомикробная, гипогликемическая обнаружены вещества, не уступающие препаратам, используемым в медицине. Впервые, установлена математическая зависимость антицеллюлярной активности ряда 4-оксо-2-(тиофен-2-ил)аминобут-2-еновых кислот от их структуры.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установлены основные направления реакций 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с нуклеофильными реагентами, что позволяет прогнозировать строение продуктов аналогичных превращений. Разработаны легко воспроизводимые и масштабируемые методы синтеза неописанных ранее: 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот, 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов, алкиловых эфиров 4-арил-4-оксо-2-(тиофен-2-иламино)бут-2-еновых кислот, *N*-замещенных амидов 4-арил-4-оксо-2-(тиофен-2-иламино)бут-2-еновых кислот, 5-арил-5-гидрокси-3-(тиофен-2-иламино)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов, 6-арил-4-(тиофен-2-иламино)пиридазин-3(2*H*)-онов, производных 5-амино-2-оксопирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-3-карбоновых кислот, производных 2-амино-4-оксо-1-(тиофен-2-ил)пиррол-3-карбоновых кислот, производных 4,7-диоксо-4,5,7,8-тетрагидропирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-3-карбоновых кислот. Обнаружены вещества, обладающие различными видами биологической активности, которые были запатентованы, а ряд патентов был коммерциализирован (номера регистрации лицензионных договоров и договора об отчуждении исключительного права в федеральной службе интеллектуальной собственности, патентов и товарных знаков № РД0149350 и № РД0149390 от 06.06.2014, № РД0087164 от 19.09.2011, № РД0088484 от 12.10.2011, № РД0165701 от 23.01.2015).

Методология и методы исследования. В рамках проведенных исследований был использован широкий набор классических методов органического синтеза и выделения продуктов реакции. Для установления строения синтезированных соединений использованы современные методы анализа структуры, состава и чистоты: спектроскопия ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, масс-спектрометрия, ультра-высокоэффективная жидкостная хромато-масс-

спектрометрия, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ. Контроль и оптимизацию условий протекания реакций подтверждали данными ЯМР ^1H спектроскопии, *ультра*-высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии, тонкослойной хроматографии.

Положения, выносимые на защиту.

1. Синтез 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией соответствующих 2-оксо-2-(тиофен-2-ил)амино-бут-2-еновых кислот в присутствии водоотнимающих средств.
2. Изучение взаимодействий 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с *ОН*, *NH*, *SH* нуклеофилами.
3. Изучение биологической активности синтезированных соединений и исследование математической зависимости «структура-активность».

Личный вклад автора. Состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по синтезу и химическим свойствам 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов, в планировании и выполнении химических экспериментов, записи ЯМР и ИК спектров, анализе экспериментальных и спектральных данных, обработке и обобщении результатов. Диссертант осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций результатов проведенных исследований.

Степень достоверности и апробация результатов. Все полученные данные подтверждены с помощью использования современных приборов для определения структуры и контроля чистоты получаемых соединений. Результаты работы доложены на: международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН (Москва, 2009), II международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2010), XIII молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2010), III международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения

профессора Алексея Николаевича Коста (Москва, 2010), III международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2012), XVI молодежной школе-конференции по органической химии (Пятигорск, 2013), III международном научном симпозиуме «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013), международном конгрессе по гетероциклической химии «КОСТ-2015» (Москва, 2015).

Публикации результатов работы: результаты, полученные в работе, изложены в 23 публикациях, из которых 6 статей в журналах, удовлетворяющих требованиям ВАК, 4 статьи в сборниках, 4 патента РФ и 9 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 173 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка используемой литературы. Работа содержит 182 ссылок на литературные источники, 5 таблиц и 20 рисунков.

Благодарность. Автор выражает благодарность к.фарм.н. Махмудову Р.Р., Васильевой А.Ю. и Баландиной С.Ю. (ПГНИУ, г.Пермь) за проведение биологических испытаний, Бабушкиной Е.В. (ПГНИУ, г.Пермь) за помощь в математической обработке данных по биологической активности, за финансовую поддержку Минобрнауки России, Министерству образования Пермского края (конкурс МИГ), РФФИ (гранты № 11-03-00882, 08-03-00488, 12-03-31739, 14-03-96016) и совету по грантам Президента РФ (проект № МК-7061.2015.3).

Глава 1. Последние достижения в химии *N*-замещенных 3-имино-3*H*-фуран-2-онов (литературный обзор)

Химия фуранового цикла, содержащего карбонильную и иминофункции в положении 2 и 3 гетероцикла, начинает свою историю в начале 20 века работой Волфа[1]. Основные достижения в данной области до 2003 года были обобщены и описаны ранее в обзоре[2]. Однако увеличивающийся интерес химиков органиков к методам получения и возможности дальнейшей модификации полученных соединений показывает возросший интерес к этому направлению.

В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные по методам синтеза и химическим свойствам *N*-замещенных 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов с 2003 по 2015 год, включая бензо[*b*]аннелированные аналоги.

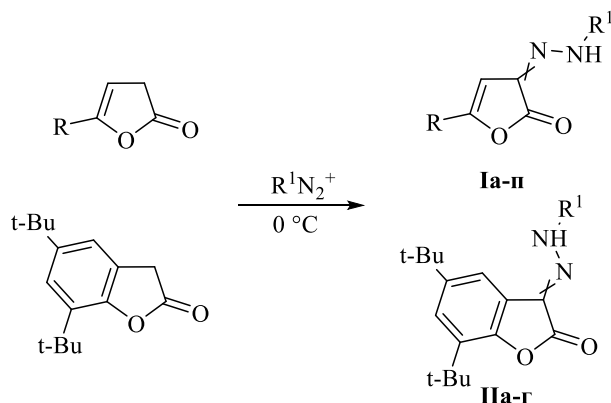
1. 1. Получение *N*-замещенных 3-имино-3*H*-фуран-2-онов

Все описанные методы получения *N*-замещенных 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов можно разделить на два направления: это методы основанные на введении иминофункции в уже существующее фурановое кольцо и построение фуранового цикла с R-иминогруппой в положении 3.

1.1.1. Методы синтеза на основе введения имино(гидразоно)функции в фурановое кольцо

Один из наиболее универсальных способов введения гидразонофункции в фурановое кольцо, позволяющий синтезировать, как 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-оны **IIa-p**[3-9], так и их бензоаннелированные аналоги **Ia-g**[10], основан на взаимодействии фуран-2(3*H*)-онов с солями (гет)арилдiazония (Схема 1.1).

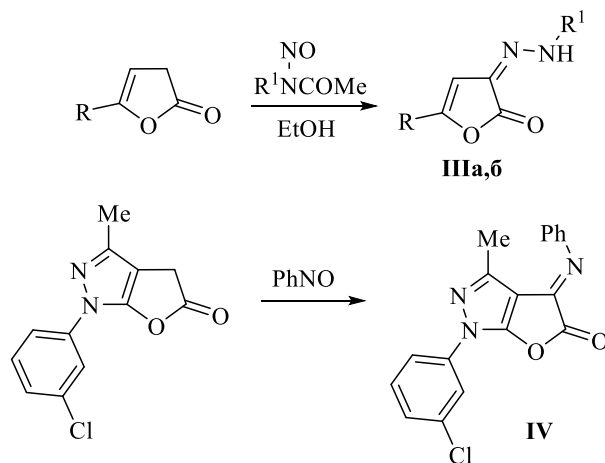
Схема 1.1



I: R¹=Ph, R=Ph(**a**), 4-MeC₆H₄(**б**); R¹=R=4-MeC₆H₄(**в**); R¹=4-O₂NC₆H₄, R= Ph(**г**), 4-MeC₆H₄(**д**), C₅H₁₁(**е**), Bu(**ж**);
 R¹=2-O₂NC₆H₄, R=Ph(**з**), 4-MeC₆H₄(**и**); R¹=3-O₂NC₆H₄, R=4-MeC₆H₄(**к**); R¹=2-HOC₆H₄, R=4-MeC₆H₄(**л**); R¹=4-ClC₆H₄,
 R= Ph(**м**); R¹=4-MeOC₆H₄, R= Ph(**н**); R¹=1,2,4-триазол-5-ил, R=Ph(**о**), 4-MeC₆H₄(**п**).
II: R¹=2-O₂N-5-MeOC₆H₃(**а**), 2,5-Cl₂C₆H₃(**б**), 9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил(**в**),
 2-око-2*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил(**г**).

Еще один подход к синтезу 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов реализован на основе конденсации нитрозосоединений по метиленовой группе фуран-2(3*H*)-онов. При этом возможно получить как 3-гидразонопроизводные **IIIa,б** в реакции с нитрозоацетанилидами[7, 8], так и фенилиминопроизводное **IV** конденсацией нитрозобензола[11](Схема 1.2).

Схема 1.2

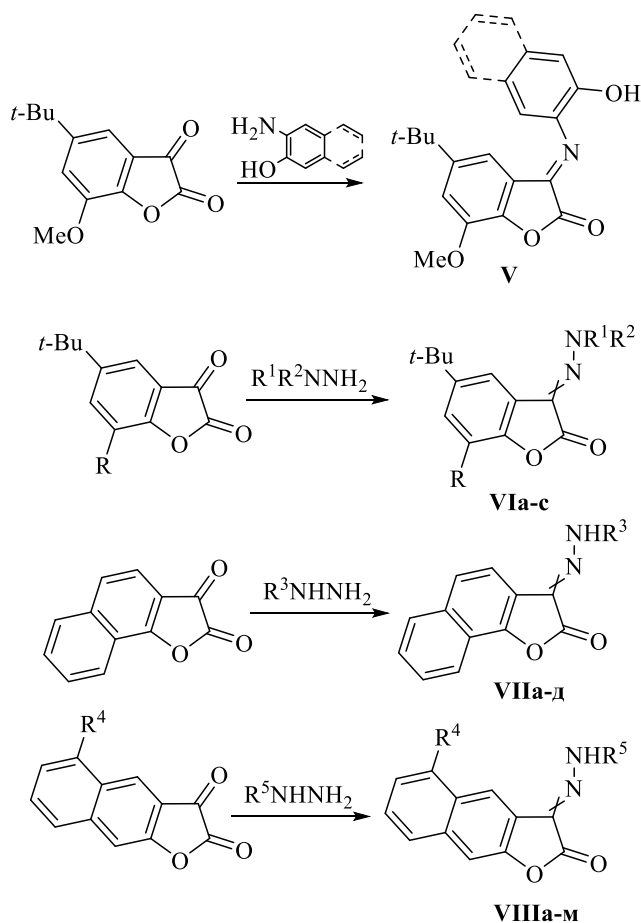


III: R, R¹=Ph(**a**), 4-MeC₆H₄(**б**)

Не менее интересным и универсальным методом введения имино(гидразоно)функции в фурановое кольцо является реакция конденсации аннелированных по стороне *b* фуран-2,3-дионов по карбонильной группе в 3 положении фуранового цикла с соединениями, содержащими первичную

аминогруппу. Арено[*b*]фуран-2,3-дионы взаимодействуют с *орто*-аминофенолом и 3-амино-2-нафтолом[10], а также с замещенными гидразинами[10, 12] с образованием 3-имино(гидразоно)арено[*b*]фуран-2(3*H*)-онов **V**, **VIa-c**, **VIIa-г**, **VIIIa-м**(Схема 1.3)

Схема 1.3



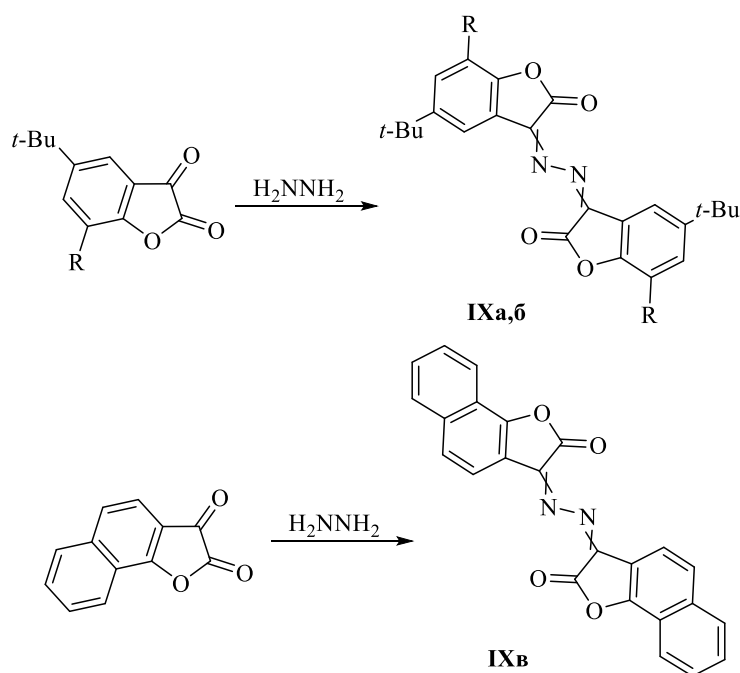
VI: R=*t*-Bu, R¹=H, R²=Ph(**a**), 4-MeOC₆H₄(**б**), 2-O₂N-4-MeOC₆H₃(**в**), 2-CF₃C₆H₄(**г**), 2-HOOC₆H₄(**д**), 2-ClC₆H₄(**е**), 2,4-(O₂N)₂C₆H₃(**ж**), 2,4-Cl₂C₆H₃(**з**), 2,4,6-Cl₃C₆H₂(**и**), PhSO₂(**к**), 4-(Me)₂NC₆H₄CO(**л**), 5-изоникотиноил(**м**), 2-нафтил(**н**), 2-гидрокси-1-нафтил(**о**); R¹=R²=Ph(**п**); R¹=Me, R²=Ph(**р**); R=MeO, R¹=H, R²=2-гидрокси-1-нафтил(**с**).

VII: R³=Ph(**a**), 2-CF₃C₆H₄(**б**), 2-HOOC₆H₄(**в**), 2,4-(O₂N)₂C₆H₃(**г**), 2,4,6-Cl₃C₆H₂(**д**).

VIII: R⁴=H, R⁵=2-HOOC₆H₄(**a**), 2-HOC₆H₄(**б**), 2-CF₃C₆H₄(**в**), 2,4-(O₂N)₂C₆H₃(**г**), 2,4,6-Cl₃C₆H₂(**д**), 5-изоникотиноил(**е**), 1-нафтил(**ж**); R⁴=OH, R⁵=4-MeOC₆H₄(**з**), 2-HOOC₆H₄(**и**), 2,4,6-Cl₃C₆H₂(**к**), 5-изоникотиноил(**л**), 1-нафтил(**м**).

Арено[*b*]фуран-2,3-дионы вступают в реакции с незамещенным гидразином в соотношении 2:1 с образованием 3,3'-азинов арено[*b*]фуран-2,3-дионов **IXa-в**[10] (Схема 1.4).

Схема 1.4



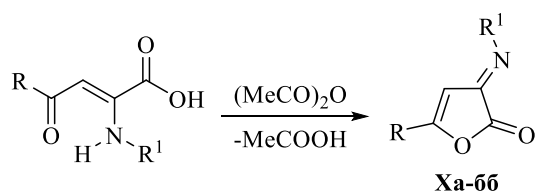
IX: R=*t*-Bu(а), MeO(б).

1.1.2. Построение фуранового цикла с *R*-иминогруппой в положении 3

3-Имино(гидразоно)фуран-2-оновый цикл можно построить из соответствующих 2-имино(гидразоно)карбоновых кислот, содержащих в четвертом положении от карбоксильной группы гидроксильный заместитель.

Наиболее обширные данные представлены по циклизации 2-имино(гидразоно)-4-оксобутановых кислот под действием уксусного ангидрида приводящей к 3-имино(гидразоно)фуран-2(3*H*)-онам **Ха-бб**[13-16] (Схема 1.5).

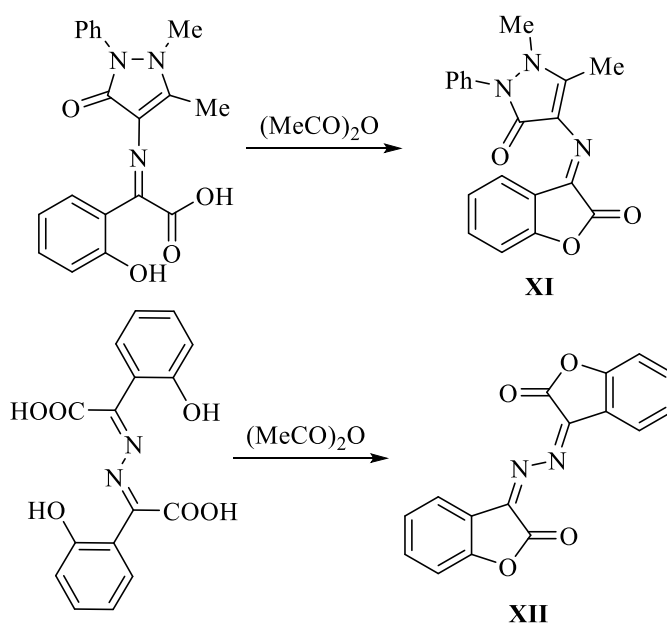
Схема 1.5



X: R=Ph, R¹=Ph(**a**), 4-MeC₆H₄(**б**), 4-FC₆H₄(**в**), 2-ClC₆H₄(**г**), 3-ClC₆H₄(**д**), 4-ClC₆H₄(**е**), 4-BrC₆H₄(**ж**), 2-IC₆H₄(**з**), 4-NO₂C₆H₄(**и**), 3-CF₃C₆H₄(**к**), 2-Me-5-NO₂C₆H₃(**л**), 4-EtOCC₆H₄(**м**), 2,4-(O₂N)₂C₆H₃NH(**н**), Bz(Ph)C=N(**о**), 4-MeOC₆H₄(Ph)C=N(**п**), 2,2'-(C₆H₄)₂C=N(**р**), AdCOCH=N(**с**); R=4-MeC₆H₄, R¹=4-FC₆H₄(**т**), 2-ClC₆H₄(**у**), 3-ClC₆H₄(**ф**), 4-ClC₆H₄(**х**), 4-BrC₆H₄(**ц**), 4-EtOCC₆H₄(**ч**), 4-MeC₆H₄(**ш**), 3-NO₂C₆H₄(**щ**), 4-NO₂C₆H₄(**ы**), 2-Me-5-NO₂C₆H₃(**э**), 2,4-(O₂N)₂C₆H₃NH(**ю**), Bz(Ph)C=N(**я**), 4-MeOC₆H₄(Ph)C=N(**аа**), 2,2'-(C₆H₄)₂C=N(**аб**), (3-Cl-Ad)COCH=N(**ав**); R=4-MeOC₆H₄, R¹=2-IC₆H₄(**ар**), 4-EtOCC₆H₄(**ад**), 2-Me-5-NO₂C₆H₃(**ае**), Bz(Ph)C=N(**аж**), 2,2'-(C₆H₄)₂C=N(**аз**), AdCOCH=N(**аи**); R=4-EtOC₆H₄, R¹=2-Me-5-NO₂C₆H₃(**ак**), 4-EtOCC₆H₄(**ал**), Bz(Ph)C=N(**ам**), 2,2'-(C₆H₄)₂C=N(**ан**); R=4-FC₆H₄, R¹=2-Me-5-NO₂C₆H₃(**ао**); R=4-ClC₆H₄, R¹=4-ClC₆H₄(**ап**), 2-Me-5-NO₂C₆H₃(**ар**), 2,4-(O₂N)₂C₆H₃NH(**ас**), Bz(Ph)C=N(**ат**), 2,2'-(C₆H₄)₂C=N(**ау**); R=4-BrC₆H₄, R¹=4-EtOCC₆H₄(**аф**), 4-BrC₆H₄(**ах**), 2-IC₆H₄(**ац**); R=2,4-Me₂C₆H₃, R¹=2-Me-5-NO₂C₆H₃(**ач**); R=2,4-(MeO)₂C₆H₃, R¹=AdCOCH=N(**аш**), (3-Cl-Ad)COCH=N(**ащ**); R=1-нафтил, R¹=2-Me-5-NO₂C₆H₃(**аы**); R=2-фурил, R¹=AdCOCH=N(**аэ**); R=*t*-Bu, Bz(Ph)C=N(**аю**), Ph₂C=N(**ая**), Ph(4-MeC₆H₄)C=N(**ба**), Ph(4-MeOC₆H₄)C=N(**бб**).

Структурным аналогом 2-имино(гидразоно)-4-оксобутановых кислот выступают 2-(4-антипирилимино)производные или азины 2-гидроксифенилглиоксалевой кислоты, которые аналогичным образом циклизуются в 3-(4-антипирил)имин **XI**[17] или азин **XII**[18] бензо[*b*]фуран-2,3-диона (Схема 1.6).

Схема 1.6



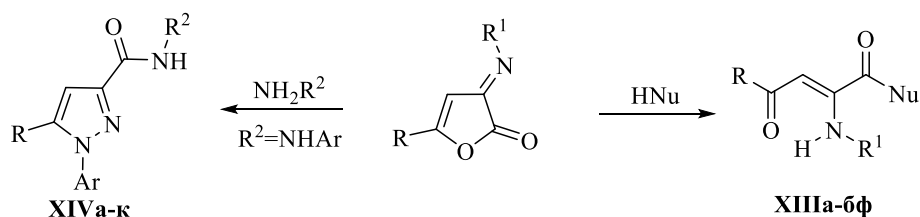
1.2. Химические свойства N-замещенных 3-имино(гидразоно)-3H-фуран-2-онов

Наличие нескольких близких по электроотрицательности атомов углерода в иминофурановом кольце обуславливает широкий спектр возможных направлений реакции. Иминофураны вступают в реакции раскрытия цикла, рециклизации и в реакции, протекающие с сохранением фуранового кольца.

1.2.1. Взаимодействие N-замещенных 3-имино(гидразоно)-3H-фуран-2-онов с моноклеофильными реагентами

В реакциях с такими моноклеофилами как вода, спирты и амины N-замещенные 3-имино(гидразоно)-3H-фуран-2-оны выступают в качестве ацилирующих агентов. В результате их взаимодействия происходит дециклизация фуранового цикла с образованием 2-амино(гидразоно)-4-оксобут-2-еновых кислот[19, 20], их эфиров[19, 20] и амидов[19-22] соответственно **XIIIa-бф** (Схема 1.7). В случае взаимодействия 5-арил-3-арилгидразоно-3H-фуран-2-онов с аминокислотами(глицин и антраниловая кислота), реакция сопровождается последующей внутримолекулярной циклизацией образующегося при дециклизации интермедиата и в качестве продуктов были выделены соответствующие амиды пиразолкарбоновой кислоты **XIVa-к**[9] (Схема 1.7).

Схема 1.7

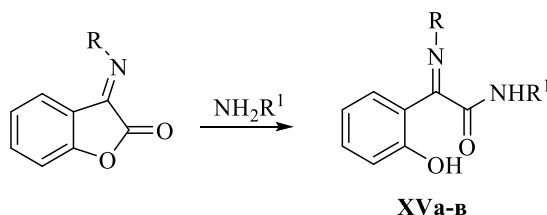


XIII: Nu=OH, R=Ph, R¹=4-ClC₆H₄(а), 4-BrC₆H₄(б), 4-NO₂C₆H₄(в), нафт-1-ил(г), 4-антипирил(д), Ph₂C=N(е); R=4-MeC₆H₄, R¹=Ph(ж), 4-ClC₆H₄(з), 4-антипирил(и), Ph₂C=N(к); R=4-MeOC₆H₄, R¹=4-антипирил(л), Ph₂C=N(м); R=4-ClC₆H₄, R¹=4-антипирил(н), Ph₂C=N(о), Bz(Ph)C=N(п); R=4-BrC₆H₄, R¹=4-антипирил(р), Ph₂C=N(с); Nu=OMe, R=Ph, R¹=4-ClC₆H₄(т), 4-BrC₆H₄(у), 4-NO₂C₆H₄(ф), 1-нафтил(х), 4-антипирил(и), Ph₂C=N(ч); R=4-MeC₆H₄, R¹=Ph(ш), 4-ClC₆H₄(щ), 4-антипирил(ы), Ph₂C=N(э); R=4-MeOC₆H₄, R¹=4-антипирил(ю), Ph₂C=N(я); R=4-ClC₆H₄, R¹=4-антипирил(аа), Ph₂C=N(аб), BzPhC=N(ав); R=4-BrC₆H₄, R¹=4-антипирил(ар), Ph₂C=N(ад); Nu=OEt, R=Ph, R¹=4-антипирил(ае), Ph₂C=N(аж); R=4-MeC₆H₄, R¹=4-антипирил(аз), Ph₂C=N(аи); R=4-MeOC₆H₄, R¹=4-антипирил(ак), Ph₂C=N(ал); R=4-ClC₆H₄, R¹=4-антипирил(ам), Ph₂C=N(ан); R=4-BrC₆H₄, R¹=4-антипирил(ао), Ph₂C=N(ап); Nu=NHPh, R=Ph, R¹=4-ClC₆H₄(ар), 4-BrC₆H₄(ас), 4-NO₂C₆H₄(ат), 4-антипирил(ау), Ph₂C=N(аф); R=4-MeC₆H₄, R¹=Ph(ах), 4-ClC₆H₄(ац), 4-антипирил(ач), Ph₂C=N(аш); R=4-MeOC₆H₄, R¹=4-антипирил(аш), Ph₂C=N(аы); R=4-ClC₆H₄, R¹=4-антипирил(аз), Ph₂C=N(аю), Bz(Ph)C=N(ая); R=4-BrC₆H₄, R¹=4-антипирил(ба), Ph₂C=N(бб); Nu=2-PyNH, R=Ph, R¹=Ph₂C=N(бв); R=4-MeC₆H₄, R¹=Ph₂C=N(бг); R=4-MeOC₆H₄, R¹=Ph₂C=N(бд); R=4-ClC₆H₄, R¹=Ph₂C=N(бе); R=4-BrC₆H₄, R¹=Ph₂C=N(бж); Nu=тиазол-2-ил-NH, R=Ph, R¹=4-антипирил(бз), 4-O₂NC₆H₄(би), 2-Me-4-ClC₆H₃(бк); R=4-ClC₆H₄, R¹=4-ClC₆H₄(бл), 4-BrC₆H₄(бм) R=*t*-Bu, R¹=Ph₂C=N(бн); Nu=4-фенилтиазол-2-ил-NH, R=*t*-Bu, R¹=Ph₂C=N(бо); Nu=1,2,3,4-тетразол-5-ил-NH, R=Ph, R¹=4-EtOOC₆H₄(бп), 4-BrC₆H₄(бр); Nu=[4-амино-6-метил-1,3,5-триазин-2-ил]-NH, R=Ph, R¹=4-EtOOC₆H₄(бс), 4-BrC₆H₄(бр); Nu=5-бромпиридин-2-ил-NH, R=Ph, R¹=4-BrC₆H₄(бу); Nu=5-тиадиазол-2-ил-NH, R=Ph, R¹=2-Me-4-ClC₆H₃(бф);

XIV: R²=CH₂COOH, R=Ph, Ar=Ph(а), 4-MeC₆H₄(б), 4-MeOC₆H₄(в), 4-ClC₆H₄(г); R=4-ClC₆H₄, Ar=4-MeC₆H₄(д); R²=2-НООСС₆H₄, R=Ph, Ar=Ph(е), 4-MeC₆H₄(ж), 4-MeOC₆H₄(з), 4-ClC₆H₄(и); R=4-ClC₆H₄, Ar=4-MeC₆H₄(к).

Аналогичным образом протекает аминолиз 3-иминобензо[*b*]фуран-2-онов[17, 23], приводя к продуктам дециклизации фуранового цикла - амидам 3-иминопроизводных *орто*-гидроксибензилглиоксальной кислоты **XVa-в**(Схема 1.8).

Схема 1.8



XV: R=R¹=4-антипирил(а); R=OH, R¹=Me(б); R=OMe, R¹=Me(в).

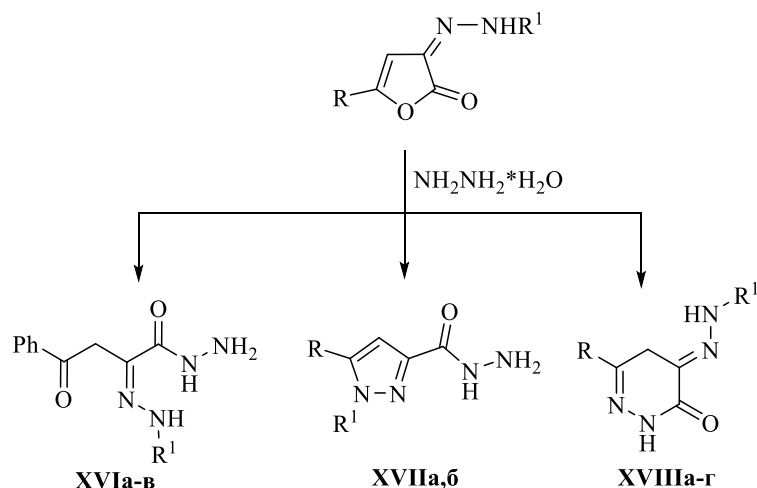
1.2.2. Взаимодействие *N*-замещенных 3-имино(гидразоно)-3H-фуран-2-онов с бифункциональными реагентами

Взаимодействие 3-имино(гидразоно)-3H-фуран-2-онов с бифункциональными реагентами, как правило, сопровождается рециклизацией фуранового цикла, приводящей к новым гетероциклическим системам.

Так, взаимодействие 5-арил-3-арилгидразоно-3H-фуран-2-онов с гидразином

в одинаковых условиях (нагревание в этаноле с гидразингидратом) приводит у разных исследователей к разным продуктам, таким как: гидразиды 2-арилгидразоно-4-оксо-4-фенилбутановых кислот **XVIa-в**[6], гидразиды пиразолкарбоновых кислот **XVIIa,б**[7, 8] и пиридазины **XVIIIa-г**[24] (Схема 1.9).

Схема 1.9



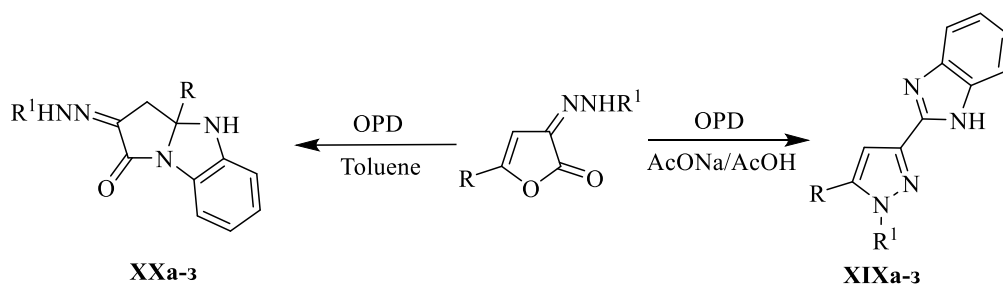
XVI: R¹=Ph(**a**), 4-ClC₆H₄(**б**), 4-MeOC₆H₄(**в**).

XVII: R=R¹=Ph(**a**), 4-MeC₆H₄(**б**).

XVIII: R=Ph, R¹=2-O₂NC₆H₄(**a**), 4-O₂NC₆H₄(**б**); R=4-MeC₆H₄, R¹=Ph(**в**), 2-HOC₆H₄(**г**).

Взаимодействие 3-арилгидразоно-3*H*-фуран-2-онов с OPD приводит в зависимости от условий реакции к разным продуктам[25]. При проведении реакции в уксусной кислоте происходит образование пиразолов **XIXa-з** (Схема 1.10), а при проведении реакции в толуоле с азеотропной отгонкой воды образование бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазолов **XXa-з** (Схема 1.10).

Схема 1.10

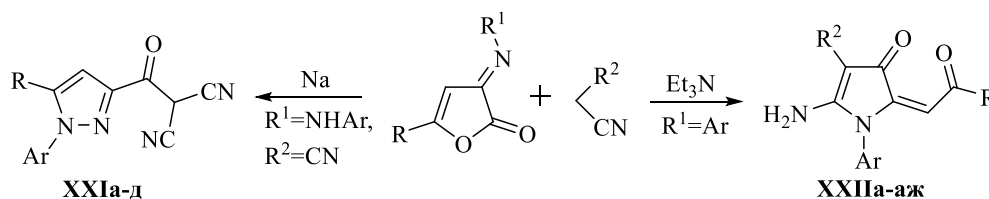


XIX, XX: R=4-MeC₆H₄, R¹=2-HOC₆H₄(**a**), 2-O₂NC₆H₄(**б**), 3-O₂NC₆H₄(**в**), 4-O₂NC₆H₄(**г**); R=Ph, R¹=2-O₂NC₆H₄(**д**), 3-O₂NC₆H₄(**е**), 4-O₂NC₆H₄(**ж**), 2-HOC₆H₄(**з**).

5-Арил-3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-оны вступают в реакции с производными цианоуксусной кислоты и в случае 3-арилиминопроизводных

приводят к производным 2-аминопирролкарбоновых кислот **XXIIa-aj**[14, 26], а в случае 3-арилгидразонопроизводных к пиразолам **XXIa-d**[9] (Схема 1.11).

Схема 1.11



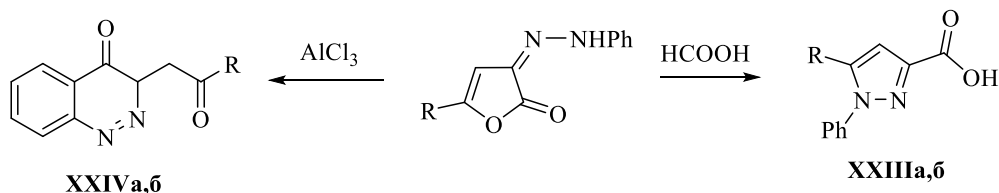
XXI: R=Ph, Ar=Ph(**a**), 4-MeC₆H₄(**б**), 4-MeOC₆H₄(**в**), 4-ClC₆H₄(**г**); R=4-ClC₆H₄, Ar=4-MeC₆H₄(**д**).

XXII: R²=CN, R=Ph, Ar=Ph(**a**), 4-BrC₆H₄(**б**), 4-NO₂C₆H₄(**в**); R=4-MeC₆H₄, Ar=2-ClC₆H₄(**г**), 3-ClC₆H₄(**д**), 4-BrC₆H₄(**е**), 3-NO₂C₆H₄(**ж**); R²=CONH₂, R=Ph, Ar=4-BrC₆H₄(**з**), 4-NO₂C₆H₄(**и**); R²=COOEt, R=Ph, Ar=Ph(**к**), 4-FC₆H₄(**л**), 2-ClC₆H₄(**м**), 3-ClC₆H₄(**н**), 4-ClC₆H₄(**о**), 4-BrC₆H₄(**п**), 2-IC₆H₄(**р**), 4-NO₂C₆H₄(**с**), 3-CF₃C₆H₄(**т**), 2-Me-5-NO₂C₆H₃(**у**); R=4-MeC₆H₄, Ar=4-FC₆H₄(**ф**), 2-ClC₆H₄(**х**), 3-ClC₆H₄(**ц**), 4-ClC₆H₄(**ч**), 4-BrC₆H₄(**ш**), 4-EtOOC₆H₄(**щ**), 4-MeC₆H₄(**ы**), 3-NO₂C₆H₄(**э**), 2-Me-5-NO₂C₆H₃(**ю**); R=4-MeOC₆H₄, Ar=4-EtOOC₆H₄(**я**), 2-Me-5-NO₂C₆H₃(**аа**); R=4-EtOC₆H₄, Ar=2-Me-5-NO₂C₆H₃(**аб**); R=4-ClC₆H₄, Ar=4-ClC₆H₄(**ав**), 2-Me-5-NO₂C₆H₃(**ар**); R=4-FC₆H₄, Ar=2-Me-5-NO₂C₆H₃(**ад**); R=2,4-Me₂C₆H₃, Ar=2-Me-5-NO₂C₆H₃(**ае**); R=1-нафтил, Ar=2-Me-5-NO₂C₆H₃(**аж**).

1.2.3. Внутримолекулярные рециклизации N-замещенных 3-гидразоно-3H-фуран-2-онов

При наличии функционального заместителя в гидразонофункции 3-гидразоно-3H-фуран-2-оны способны к внутримолекулярной рециклизации. В работе[27] была описана внутримолекулярная рециклизация 5-арил-3-фенилгидразоно-3H-фуран-2-онов под действием кислот. В случае использования такой кислоты Бренстеда как муравьиная, происходит рециклизация в 5-фенилпирразол-3-карбоновые кислоты **XXIIIa,б**, а при использовании кислоты Льюиса (AlCl₃) 5-арил-3-фенилгидразоно-3H-фуран-2-оны рециклизуются в 3-(2-оксо-2-фенилэтил)хинолин-4(3H)-оны **XXIVa,б** (Схема 1.12).

Схема 1.12

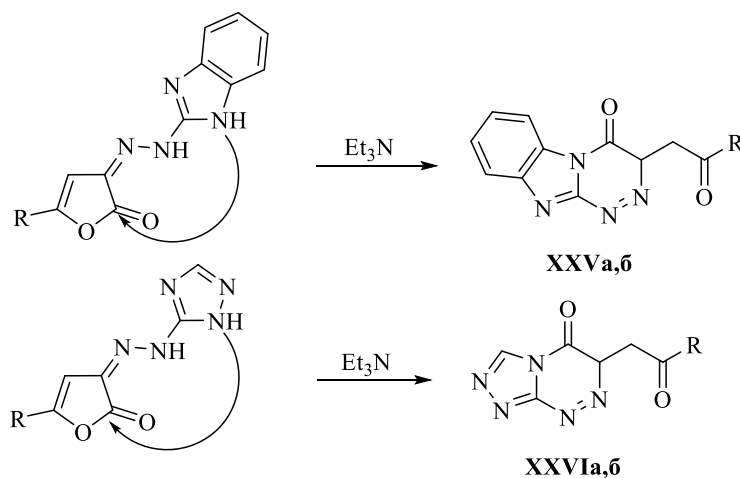


XXIII, **XXIV**: R=Ph(**a**), 4-MeC₆H₄(**б**).

Наличие в заместителе у гидразонофункции 5-арил-3-гидразоно-3H-фуран-2-она дополнительного нуклеофильного центра, в случае катализа триэтиламино, открывает возможность внутримолекулярной атаки нуклеофильной функции

заместителя по атом углерода лактонного карбонила, с образованием производных триазина **XXVa,б** и **XXVIa,б** (Схема 1.13).

Схема 1.13

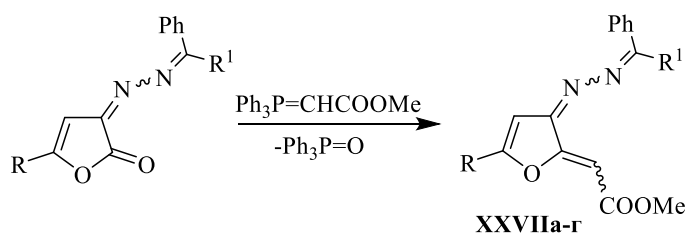


XXV, **XXVI**: R=Ph(**a**), 4-MeC₆H₄(**б**).

1.2.4. Взаимодействие *N*-замещенных 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов с трифенилфосфоранами

С трифенилфосфоранами 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-оны взаимодействуют с сохранением фуранового кольца, но направление реакции зависит от типа 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-она, вовлеченного в реакцию. Так, замещенные 5-арил-3-метиленидгидразоно-3*H*-фуран-2-оны вступают в реакцию Виттига с метоксикарбонилметилентрифенилфосфораном по лактонному карбонилу с образованием метиловых эфиров 2-[5-арил-3-(2-метиленидгидразоно)-2-фуранилиден]уксусной кислоты **XXVIIa-г**[28] (Схема 1.14).

Схема 1.14

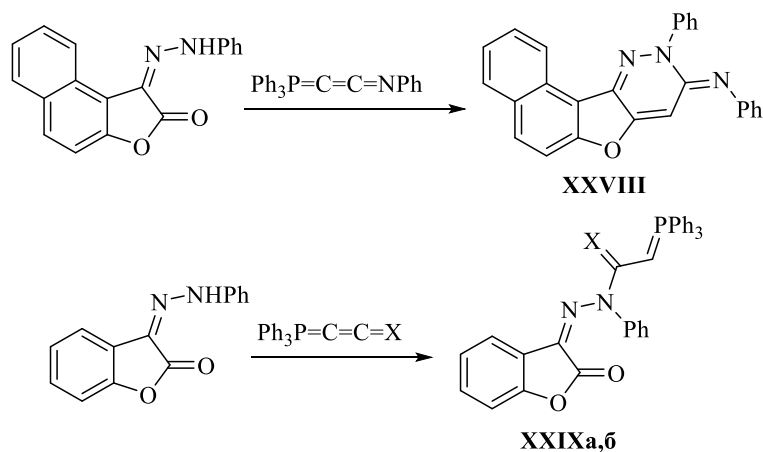


XXVII: R=4-MeC₆H₄, R¹=Ph(**a**), Bz(**б**); R=4-MeOC₆H₄, R¹=Ph(**в**), Bz(**г**).

3-Фенилгидразоно-3*H*-нафто[2,1-*b*]фуран-2-оны вступают в реакцию с *N*,3,3,3-тетрафенил-3λ⁵-прона-1,2-диен-1-имином с образованием *N*-[2-фенил[1]нафтофуоро[3,2-пиридазин-3(2*H*)]илиден]анилина **XXVIII**. Вовлечь в

реакцию Виттига лактонный карбонил 3-фенилгидразоно-3*H*-бензо[*b*]фуран-2-она не удастся, однако взаимодействие с фосфокумуленами протекает по заместителю в третьем положении фурана с образованием соединений **XXIX a,б**[12] (Схема 1.15).

Схема 1.15



XXIX: X=O(**a**), NPh(**б**)

Глава 2. Синтез и химические превращения 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов (обсуждение полученных результатов)

Анализ литературных данных показал (см. Глава 1), что 3-имино-3*H*-фуран-2-оны представляют собой класс уникальных соединений, на основе которых возможно построение различных систем, как ациклического строения, так и гетероциклического. А возможное разнообразие и доступность исходных соединений для их получения позволяет с лёгкостью удовлетворить любые потребности по составу в конечной структуре, в том числе и фармакофорных заместителей. В связи с этим, объектами исследования выбраны производные 3-имино-3*H*-фуран-2-онов (Рисунок 2.1).

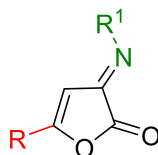


Рисунок 2.1

Благодаря наличию в молекуле 3-имино-3*H*-фуран-2-онов нескольких возможных центров для нуклеофильной атаки, на их основе можно синтезировать разнообразные структуры ациклического и гетероциклического строения с заданными свойствами, в ряде случаев сохраняя фрагмент структуры 2,4-диоксобутановых кислот, интерес к которым в настоящее время остается на высоком уровне в области медицинской химии[29-42]. Интерес к производным 2,4-диоксобутановых кислот первоначально был связан с обнаружением у данного класса соединений способностей к ингибированию интеграз РНК вирусов семейств: *Flaviviridae*[30, 43], *Orthomyxoviridae*[29, 34, 39, 40], *Retroviridae*[36, 38, 41, 44-75]. Следует отметить, что семейства этих вирусов приводят к таким социально значимым заболеваниям как грипп, СПИД, гепатит, энцефалит и др. Несколько препаратов показали неплохие результаты и дошли до клинических испытаний[76] (Рисунок 2.2).

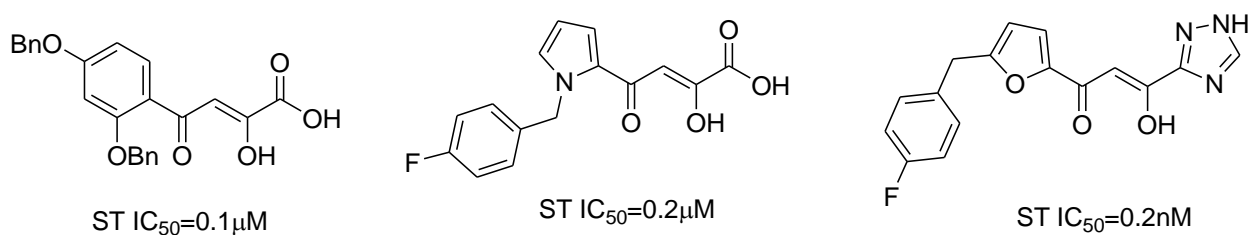


Рисунок 2.2

После активизации работ в этом направлении было показано, что замена атомов кислорода на другие атомы, способные быть донорами электронов (например, атом азота), зачастую приводит к увеличению эффекта связывания искомой молекулы с активным центром ферментов [77, 78] (Рисунок 2.3).

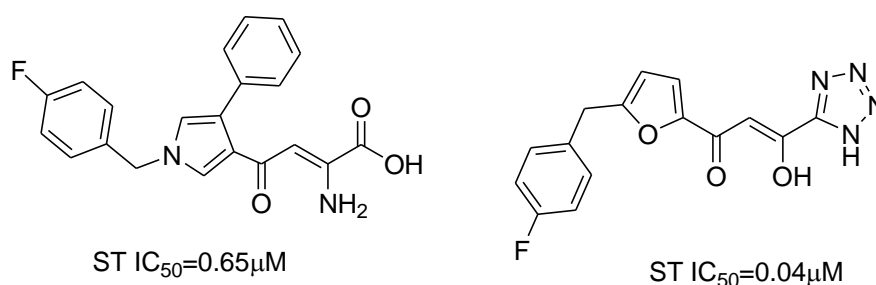


Рисунок 2.3

Были определены основные структурные особенности молекул для проявления активности, установлены фрагменты, способствующие значительному увеличению активности [79-83]. Так, если рассмотреть все изученные молекулы данного класса, то обязательным условием наличия активности было содержание в молекуле следующих фрагментов: а) углеродная цепь, состоящая из четырех атомов углерода; б) ароматический или гетероароматический заместитель в 4 положении; в) карбонильная группа в 4 положении; г) двойная связь между атомами C^2 и C^3 , д) заместитель у второго атома углерода, способный выступать донором электронов и координировать на себе атомы металлов; е) наличие двух атомов в первом положении способных быть донорами электронов.

В ряду 2-имино(гидразоно)производных 4-оксобут-2-еновых кислот были найдены вещества, обладающие противовоспалительной, антимикробной, анальгетической, гипогликемической, гепатопротекторной, цитотоксической и другими видами активности [84-90].

С целью поиска биологически активных веществ среди продуктов превращений иминофуранов в качестве иминокомпоненты в третьем положении исследуемых соединений были использованы аминотиофены Гевальда по нескольким причинам. Во-первых, существует больше тысячи оригинальных работ и более 700 патентов, по синтезу соединений содержащих в своей структуре фрагмент аминотиофена Гевальда, на различные виды биологической активности[91-98]. Во-вторых, простота и разнообразие методов получения таких соединений [92-105], а также доступность и дешевизна исходных соединений для их получения. В-третьих, наличие во-втором положении относительно аминогруппы в тиофене дополнительного центра для нуклеофильной атаки может приводить как к изменению направления реакции, так и к непосредственному участию данной группы в дополнительных превращениях.

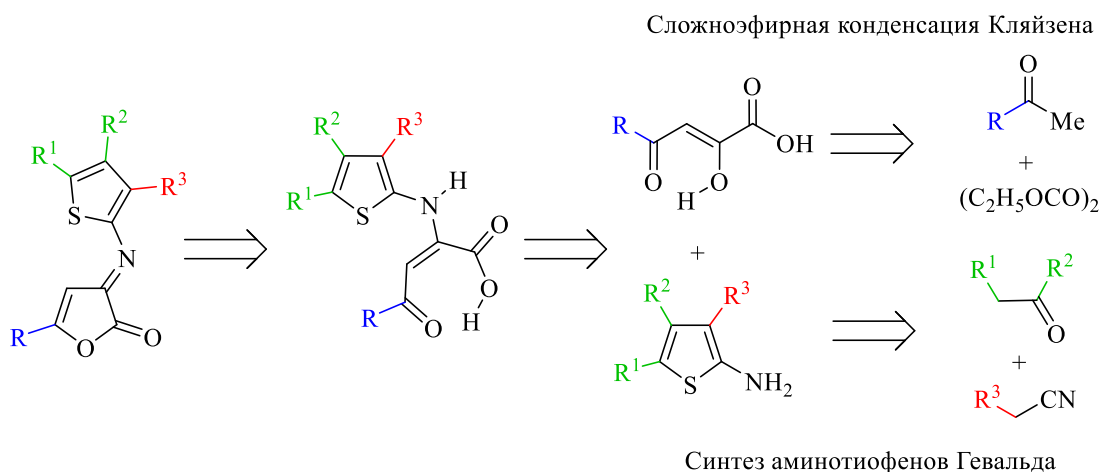
2. 1. Синтез исходных 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов

Как видно из литературного обзора (см. пункт 1. 1.) к настоящему времени разработано несколько подходов к синтезу 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов, отличающихся между собой, как различными способами модификации фуранового кольца (введением имино(гидразоно)функции), так и построением фурана с уже введенной в него имино(гидразоно)функцией в 3 положении. На наш взгляд наиболее универсальный способ, позволяющий варьировать заместители в пятом положении фуранового кольца и при иминном атоме азота, заключается в циклизации 2-иминопроизводных 2,4-диоксобутановых кислот (Схема 2.1). В рассматриваемом нами ретросинтетическом пути наблюдается возможность еще на стадии синтеза исходных веществ вводить в молекулу заданные заместители в пятом положении фуранового цикла, используя разнообразные метилкетоны в конденсации Кляйзена.

Варьирование заместителей при иминофункции также легко осуществляется на стадии взаимодействия 2,4-диоксобутановых кислот с соединениями, содержащими активную первичную аминогруппу, которых известно огромное

количество. Как следует из введения ко второй главе мы ограничились лишь аминотиофенами Гевальда. Тем не менее универсальность метода построения аминотиофенов разработанного Гевальдом открывает обширные возможности по использованию данной реакции для всевозможных модификаций тиофенового заместителя.

Схема 2.1

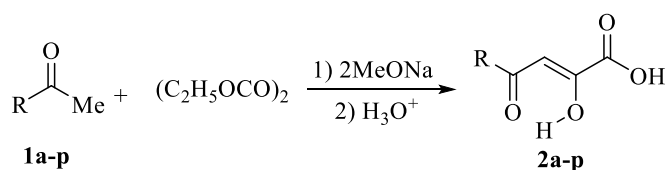


Для осуществления данного ретросинтетического пути по сборке 3-тиенилиминофуранонов нами, по известным методикам, были получены замещенные ацилпировиноградные кислоты **2а-р** и различные аминотиофены Гевальда **5а-к** используемые в дальнейшем как соединения с аминофункцией.

2.1.1. Синтез 2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот

Конденсацией Кляйзена при взаимодействии диэтилоксалата с замещенными метилкетонами в присутствии двухкратного количества метилата натрия в метаноле и последующим разложением промежуточной соли были получены 2-гидрокси-4-оксобут-2-еновые кислоты **2а-р** (Схема 2.2).

Схема 2.2



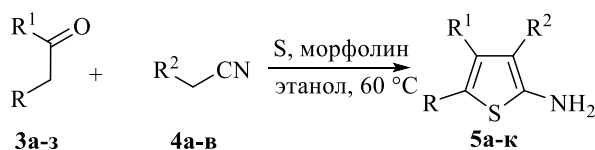
1,2: R=Ph(**а**), 4-MeC₆H₄(**б**), 4-MeOC₆H₄(**в**), 2,4-(MeO)₂C₆H₃(**г**), 4-BrC₆H₄(**д**), 3-ClC₆H₄(**е**), 4-ClC₆H₄(**ж**), 4-EtOC₆H₄(**з**), 4-FC₆H₄(**и**), 4-IC₆H₄(**к**), 4-NO₂C₆H₄(**л**), 2-нафтил(**м**), 2-фурил(**н**), 5-метилфуран-2-ил(**о**), 2-тиенил(**п**), стирил(**р**).

Кислоты **2** по своим спектральным и физико-химическим характеристикам соответствуют полученным ранее [106-110].

2.1.2. Синтез замещенных 2-аминотиофенов Гевальда

Для дальнейшего синтеза 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов нами был получен ряд 2-аминотиофенов **5а-к**, в одnoreакторном методе синтеза по Гевальду (Схема 2.3).

Схема 2.3



3: R+R¹=(CH₂)₄(**а**), R, R¹=Me(**б**), R+R¹=(CH₂)₃(**в**), R=Me, R¹=Ph(**г**), R=Ph, R¹=Me(**д**), R=H, R¹=Ph(**е**), R=Bz, R¹=Ph(**ж**), R, R¹=Ph(**з**).

4: R²=COOEt(**а**), CONH₂(**б**), CN(**в**).

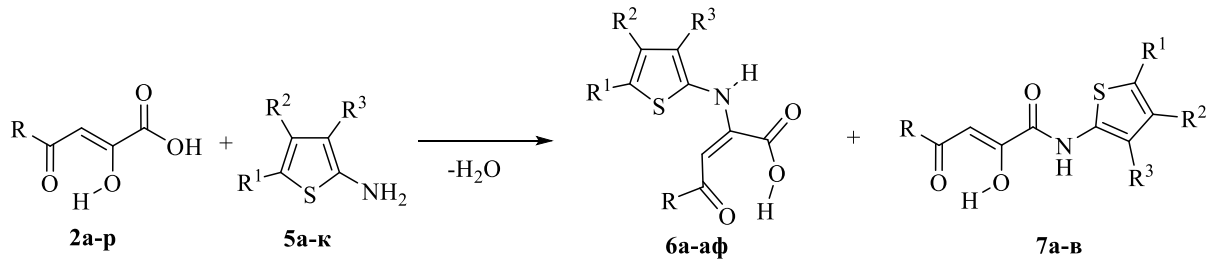
5: R²=COOEt, R+R¹=(CH₂)₄(**а**), R, R¹=Me(**б**), R+R¹=(CH₂)₃(**в**), R=Me, R¹=Ph(**г**), R=Ph, R¹=Me(**д**), R=H, R¹=Ph(**е**), R=Bz, R¹=Ph(**ж**), R, R¹=Ph(**з**); R²=CONH₂, R+R¹=(CH₂)₄(**и**); R²=CN, R+R¹=(CH₂)₄(**к**).

Аминотиофены **5** по своим спектральным и физико-химическим характеристикам соответствуют полученным ранее [111-115].

2.1.3. Синтез замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот

При изучении взаимодействия 2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот **2а-р** с замещенными 2-аминотиофенами Гевальда **5а-к** в этаноле при 80 °С нами были получены 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты **6а-ас** [116]. Однако в случае взаимодействия с 2-аминотиофеном **5к**, который содержит нитрильную группу в 3 положении гетероцикла в аналогичных условиях были выделены только соответствующие *N*-тиенил амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот **7а-в** [117]. Введение в реакцию каталитических количеств трифторуксусной кислоты и замена растворителя на толуол позволило с высоким выходом получить необходимые 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты **6ат-аф** (Схема 2.4).

Схема 2.4



- 2: R=Ph(**а**), 4-MeC₆H₄(**б**), 4-MeOC₆H₄(**в**), 2,4-(MeO)₂C₆H₃(**г**), 4-BrC₆H₄(**д**), 3-ClC₆H₄(**е**), 4-ClC₆H₄(**ж**), 4-EtOC₆H₄(**з**), 4-FC₆H₄(**и**), 4-IC₆H₄(**к**), 4-NO₂C₆H₄(**л**), 2-нафтил(**м**), 2-фурил(**н**), 5-метилфуран-2-ил(**о**), 2-тиенил(**п**), стирил(**р**).
- 5: R³=COOEt, R¹+R²=(CH₂)₄(**а**), R¹, R²=Me(**б**), R¹+R²=(CH₂)₃(**в**), R¹=Me, R²=Ph(**г**), R¹=Ph, R²=Me(**д**), R¹=H, R²=Ph(**е**), R¹=Bz, R²=Ph(**ж**), R¹, R²=Ph(**з**); R³=CONH₂, R¹+R²=(CH₂)₄(**и**); R³=CN, R¹+R²=(CH₂)₄(**к**).
- 6: R³=COOEt, R¹+R²=(CH₂)₄, R=Ph(**а**), 4-MeC₆H₄(**б**), 4-MeOC₆H₄(**в**), 2,4-(MeO)₂C₆H₃(**г**), 4-BrC₆H₄(**д**), 3-ClC₆H₄(**е**), 4-ClC₆H₄(**ж**), 4-EtOC₆H₄(**з**), 4-FC₆H₄(**и**), 4-IC₆H₄(**к**), 2-нафтил(**л**), 2-фурил(**м**), 5-метилфуран-2-ил(**н**), 2-тиенил(**о**), стирил(**п**); R¹, R²=Me, R=Ph(**р**), 4-MeC₆H₄(**с**), 4-MeOC₆H₄(**т**), 4,2-(MeO)₂C₆H₃(**у**), 4-BrC₆H₄(**ф**), 3-ClC₆H₄(**х**), 4-ClC₆H₄(**ц**), 4-IC₆H₄(**ч**), 4-NO₂C₆H₄(**ш**), 2-фурил(**щ**), 2-тиенил(**ы**); R¹+R²=(CH₂)₃, R=Ph(**э**), 4-MeC₆H₄(**ю**), 4-MeOC₆H₄(**я**); R¹=Me, R²=Ph, R=4-MeC₆H₄(**аа**), 4-MeOC₆H₄(**аб**), R¹=Ph, R²=Me, R=4-MeC₆H₄(**ав**), 4-MeOC₆H₄(**ар**); R¹=H, R²=Ph, R=Ph(**ад**), 4-MeC₆H₄(**ае**), 4-MeOC₆H₄(**аж**), 4-ClC₆H₄(**аз**), 4-BrC₆H₄(**аи**), 4-IC₆H₄(**ак**), 2-тиенил(**ал**); R¹=Bz, R²=Ph, R=4-MeOC₆H₄(**ам**); R¹, R²=Ph, R=Ph(**ан**); R³=CONH₂, R¹+R²=(CH₂)₄, R=Ph(**ао**), 4-MeC₆H₄(**ап**), 4-MeOC₆H₄(**ар**), 4-ClC₆H₄(**ас**); R³=CN, R¹+R²=(CH₂)₄, R=Ph(**ат**), 4-MeOC₆H₄(**ау**), 4-ClC₆H₄(**аф**).
- 7: R³=CN, R¹+R²=(CH₂)₄, R=Ph(**а**), 4-MeOC₆H₄(**б**), 4-ClOC₆H₄(**в**).

Соединения **6а-аф** красные кристаллические вещества, полученные с выходами 48-99 %, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, ацетонитриле, этаноле и не растворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах кислот **6а-ан** присутствует уширенная полоса поглощения в области 3369-3465 см⁻¹ характерная для аминогруппы тиофена, полоса поглощения в области 1668-1732 см⁻¹ характерная для карбонила сложноэфирной группы. Кислоты **6ао-ас** характеризуются уширенной полосой поглощения в области 3344-3400 см⁻¹ характерной для аминогруппы тиофена, полосой поглощения карбонила амидной группы в области 1634-1661 см⁻¹. Для ИК спектров кислот **6ат-аф** характерно наличие полосы поглощения амидной группы в области 3188-3196 см⁻¹ и нитрильной группы в области 2214-2217 см⁻¹.

По данным спектров ЯМР ¹H в DMSO_{d6} и CDCl₃ кислоты **6а-аф** существуют в растворах в форме Z-изомера. Кислоты **6а-ас** характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 12.04-12.88 м.д., вовлеченного в ВВС, синглетом протона СН-группы при 6.28-7.34 м.д.[116, 118]. Кислоты **6ат-аф** характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 9.09-12.18 м.д. и синглетом протона СН-группы при 6.44-6.89 м.д.

Спектры ЯМР ^{13}C бутеновых кислот **ба,в,ж,п,ш,ау,аф** записанные в растворе CDCl_3 , характеризуются наличием сигнала углерода C^4 при 186.2-189.6 м.д., сигналом углерода C^1 при 160.9-164.3 м.д., сигналом углерода C^2 при 131.3-134.8 м.д. и сигналом винильного углерода C^3 при 96.2-100.6 м.д.

Структура соединения **бж** подтверждена методом РСА (Рисунок 2.4).

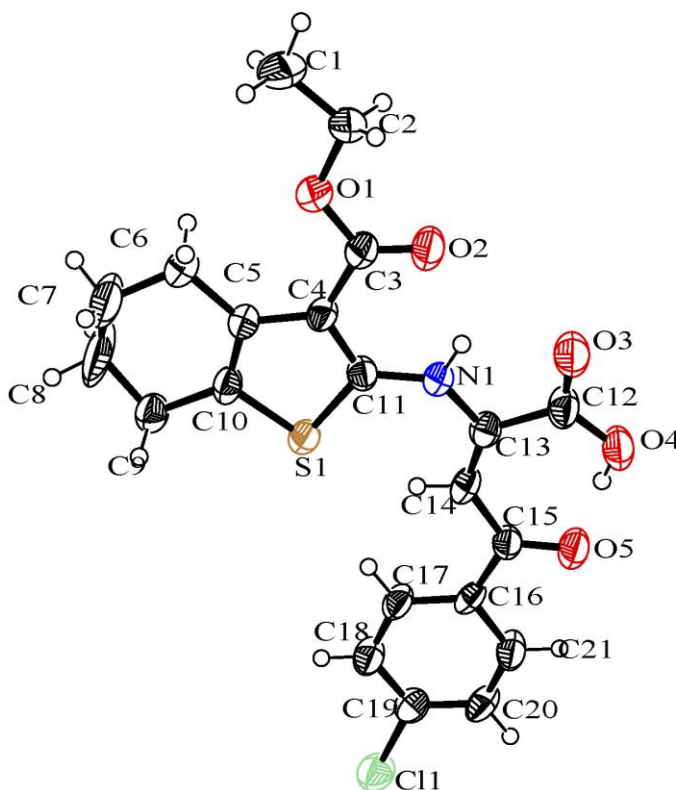


Рисунок 2.4 Соединение **бж** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Соединение **7б** получено впервые. Соединения **7а,в** были описаны ранее[119].

Известно, что реакция взаимодействия 2,4-диоксобутановых кислот с аминами протекает через двухстадийный механизм с образованием промежуточного тетраэдрического интермедиата с лимитирующей стадией атаки амином на атом углерода C^2 енолизованной формы кислоты[120-122]. Скорость реакции и переходное состояние для лимитирующей стадии во многом зависит от растворителя и наличия кислотно-основных катализаторов. Так, в апротонных неполярных растворителях неспособных к специфической сольватации, реакция происходит через циклическое переходное состояние, характеризующееся низкой

полярностью (Рисунок 2.5), в котором реализуется внутримолекулярный катализ карбонильной группой субстрата **ПС1** [120, 121].

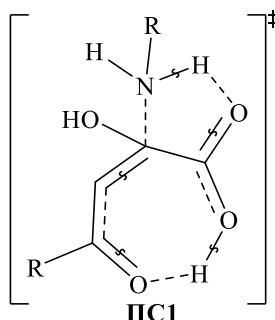


Рисунок 2.5

В то же время катализ реакции карбоновыми кислотами увеличивает скорость на 6-8 порядков, что сравнимо с ферментативным катализом [123, 124]. Карбоновые кислоты в данном случае выступают в качестве бифункционального катализатора и лимитирующая стадия протекает через **ПС2** (Рисунок 2.6).

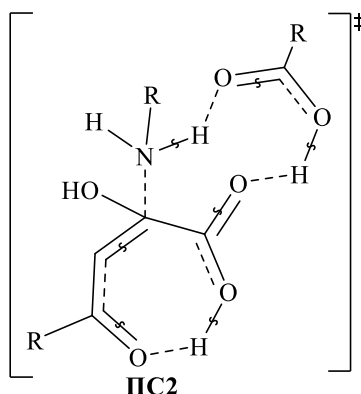


Рисунок 2.6

Механизм реакции в протонных полярных растворителях не так очевиден и зависит как от структуры субстрата, так и от природы растворителя по нескольким причинам [125]. Во-первых, 2,4-диоксобутановые кислоты являются сильными кислотами, их pK_a [124] превышают таковую у уксусной кислоты и реакция может протекать с ионизированной формой кислоты, где карбоксильный анион будет существенно снижать эффективный заряд на атоме C^2 . Во-вторых, добавление карбоновых кислот незначительно изменяет скорость реакции, в отличие от реакций в толуоле или реакции эфиров 2,4-диоксобутановых кислот с аминами [126-129]. В-третьих, скорость реакции существенно снижается при использовании электронодефицитных аминов. В-четвертых, лимитирующей

стадией в большинстве случаев является элиминирование из тетраэдрического интермедиата молекулы воды. В связи с вышесказанным можно предположить, что разное направление реакции аминотиофена **5к** с кислотами в различных условиях вызвано пониженной нуклеофильностью аминогруппы из-за введения в молекулу тиофена электроноакцепторного заместителя, также в отличие от нитрильной группы амидная и сложноэфирная группа, по-видимому, способны стабилизировать переходное состояние **ПС3** (Рисунок 2.7) за счет образования шестичленной ВВС.

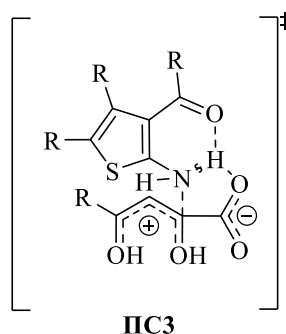


Рисунок 2.7

Образование же амидов кислот в случае нитрильного заместителя можно объяснить дополнительной возможностью нитрильной группы способствовать элиминированию гидроксильной группы из тетраэдрического интермедиата после атаки на карбоксильную группу **ПС4** (Рисунок 2.8).

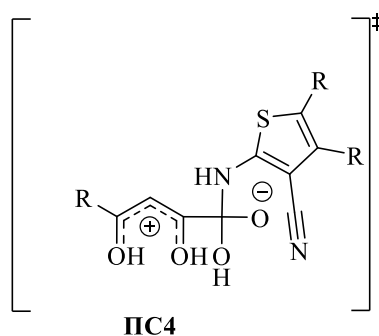
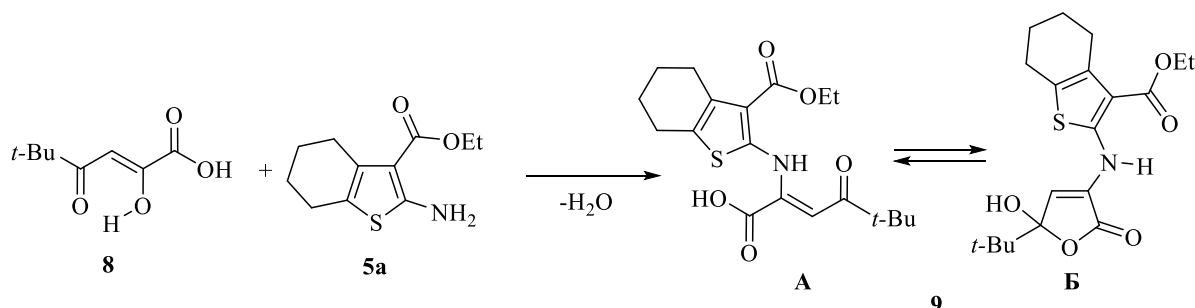


Рисунок 2.8

Ранее способность 2,4-дикетокислот выступать в качестве ацилирующих агентов была описана на примере взаимодействия 5,5-диметил-2,4-диоксогексановых кислот с арил- и гетариламинами [130].

С целью введения алифатического заместителя в пятое положение фуранового цикла было изучено взаимодействие 5,5-диметил-2,4-диоксогексановой кислоты **8** с аминотиофеном **5a** (Схема 2.5).

Схема 2.5



Данная реакция протекает по атому C^2 кислоты **8**, приводя к соединению **9**, которое существует по данным спектра ЯМР 1H в растворе $CDCl_3$ в двух формах **A** и **Б**, а в кристаллическом состоянии по данным РСА и спектра ИК в циклической форме **Б** 3-амино-5-гидрокси-5-(трет-бутил)-2,5-дигидрофуран-2-она. Ранее кольчатые формы для продуктов реакции кислоты **8** с ариламинами уже фиксировались в работе [131].

Соединение **9** желтое кристаллическое вещество, полученное с выходом 94 %, хорошо растворимое в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, ацетонитриле, этаноле и не растворимое в воде и алканах.

В ИК спектре соединения **9** присутствует уширенная полоса поглощения в области 3417 см^{-1} , характерная для аминогруппы тиофена, полоса поглощения в области 1756 см^{-1} , характерная для лактонного карбонила и полоса поглощения в области 1672 см^{-1} , характерная для карбонила сложноэфирной группы.

Спектр ЯМР 1H в $CDCl_3$ соединения **9** в форме **A** характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 11.93 м.д., вовлеченной в ВВС, синглетом протона СН-группы при 6.71 м.д, в форме **Б** синглет протона NH-группы смещен в область сильных полей вследствие ослабления прочности ВВС и находится при 10.24 м.д., а синглет протона СН-группы при 6.26 м.д.

Структура соединений **9** подтверждена методом РСА (Рисунок 2.9).

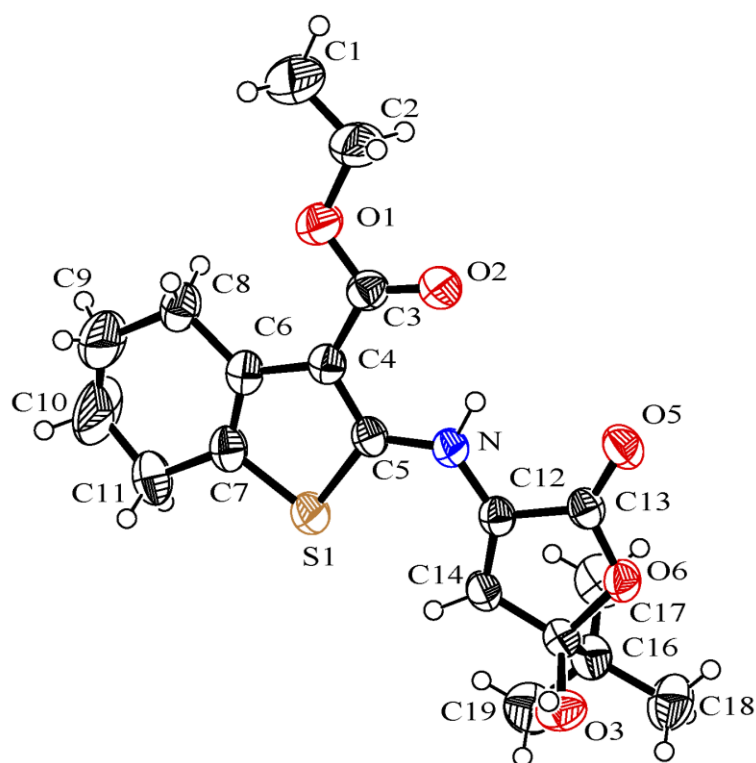
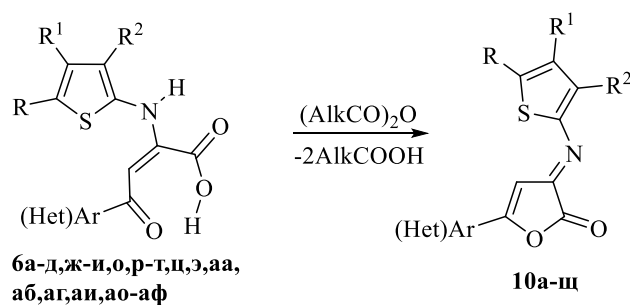


Рисунок 2.9 Соединение 9 в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

2.1.4. Синтез (E)-3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот

Внутримолекулярная циклизация замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **ба-д,ж-и,о,р-т,ц,э,аа,аб,аг,аи,ао-аф** протекает при медленном нагревании до 140 °С в уксусном или пропионовом ангидриде при перемешивании в течение 20-60 мин. [118] (Схема 2.6).

Схема 2.6



6: $R^2 = \text{COOEt}$, $R + R^1 = (\text{CH}_2)_4$, (Het)Ar = Ph(**а**), 4-MeC₆H₄(**б**), 4-MeOC₆H₄(**в**), 2,4-(MeO)₂C₆H₃(**г**), 4-BrC₆H₄(**д**), 4-ClC₆H₄(**ж**), 4-EtOC₆H₄(**з**), 4-FC₆H₄(**и**), 2-тиенил(**о**); R, R¹ = Me, (Het)Ar = Ph(**п**), 4-MeC₆H₄(**с**), 4-MeOC₆H₄(**т**), 4-ClC₆H₄(**и**); $R + R^1 = (\text{CH}_2)_3$, (Het)Ar = Ph(**э**); R = Me, R¹ = Ph, (Het)Ar = 4-MeC₆H₄(**аа**), 4-MeOC₆H₄(**аб**); R = Ph, R¹ = Me, (Het)Ar = 4-MeOC₆H₄(**ар**); R = H, R¹ = Ph, 4-BrC₆H₄(**аи**); $R^2 = \text{CONH}_2$, $R + R^1 = (\text{CH}_2)_4$, (Het)Ar = Ph(**ао**), 4-MeC₆H₄(**ан**), 4-MeOC₆H₄(**ап**), 4-ClC₆H₄(**ас**); $R^2 = \text{CN}$, $R + R^1 = (\text{CH}_2)_4$, (Het)Ar = Ph(**ат**), 4-MeOC₆H₄(**ау**), 4-ClC₆H₄(**аф**).

10: $R^2 = \text{COOEt}$, $R + R^1 = (\text{CH}_2)_4$, (Het)Ar = Ph(**а**), 4-MeC₆H₄(**б**), 4-MeOC₆H₄(**в**), 2,4-(MeO)₂C₆H₃(**г**), 4-BrC₆H₄(**д**), 4-ClC₆H₄(**е**), 4-EtOC₆H₄(**ж**), 4-FC₆H₄(**з**), 2-тиенил(**и**); R, R¹ = Me, (Het)Ar = Ph(**к**), 4-MeC₆H₄(**л**), 4-MeOC₆H₄(**м**), 4-ClC₆H₄(**н**); $R + R^1 = (\text{CH}_2)_3$, (Het)Ar = Ph(**о**); R = Me, R¹ = Ph, (Het)Ar = 4-MeC₆H₄(**п**), 4-MeOC₆H₄(**р**); R = Ph, R¹ = Me, (Het)Ar = 4-MeOC₆H₄(**с**); R = H, R¹ = Ph, (Het)Ar = 4-BrC₆H₄(**т**); $R^2 = \text{CONH}_2$, $R + R^1 = (\text{CH}_2)_4$, (Het)Ar = Ph(**у**), 4-MeC₆H₄(**ф**), 4-MeOC₆H₄(**х**), 4-ClC₆H₄(**и**); $R^2 = \text{CN}$, $R + R^1 = (\text{CH}_2)_4$, (Het)Ar = Ph(**ч**), 4-MeOC₆H₄(**ш**), 4-ClC₆H₄(**щ**).

Соединения **10a-ш** кристаллические вещества от красного до фиолетового цвета, полученные с выходами 42-98 %, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах фуранонов **10a-ш** присутствует полоса поглощения в области 1785-1812 см⁻¹, характерная для валентных колебаний лактонного карбонила фуранового цикла. А также полоса поглощения в области 2211-2217 см⁻¹, характерная для нитрильной группы соединения **10ч-щ**. Полосы поглощения в области 1694-1721 см⁻¹, характерная для валентных колебаний карбонила сложноэфирной группы **10a-т** и в области 1658-1669 см⁻¹, характерная для валентных колебаний карбонила амидной группы **10у-ц**.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **10a-ш** в растворе DMSO_{d6} или CDCl₃ отсутствуют сигналы протона аминогруппы, характерной для соединений **6a-д, ж-и, о, р-т, ц, э, аа, аб, аг, ай, ао-аф**, а синглет винильного протона C⁴H гетероцикла наблюдается в области слабых полей.

Спектры ЯМР ¹³C фуранонов **10a, в, е, и-н, ч** записанные в растворе DMSO_{d6} или CDCl₃ характеризуются наличием сигнала углерода C² при 162.0-167.6 м.д., сигналом углерода C⁵ при 160.6-163.6 м.д., сигналом углерода C³ при 146.0-149.7

м.д. и сигналом углерода C^4 при 96.4-98.8 м.д. Также в спектрах отсутствуют сигналы $C^4=O$, характерные для исходных бутеновых кислот **6**.

Структура соединения **10м** подтверждена методом РСА (Рисунок 2.10).

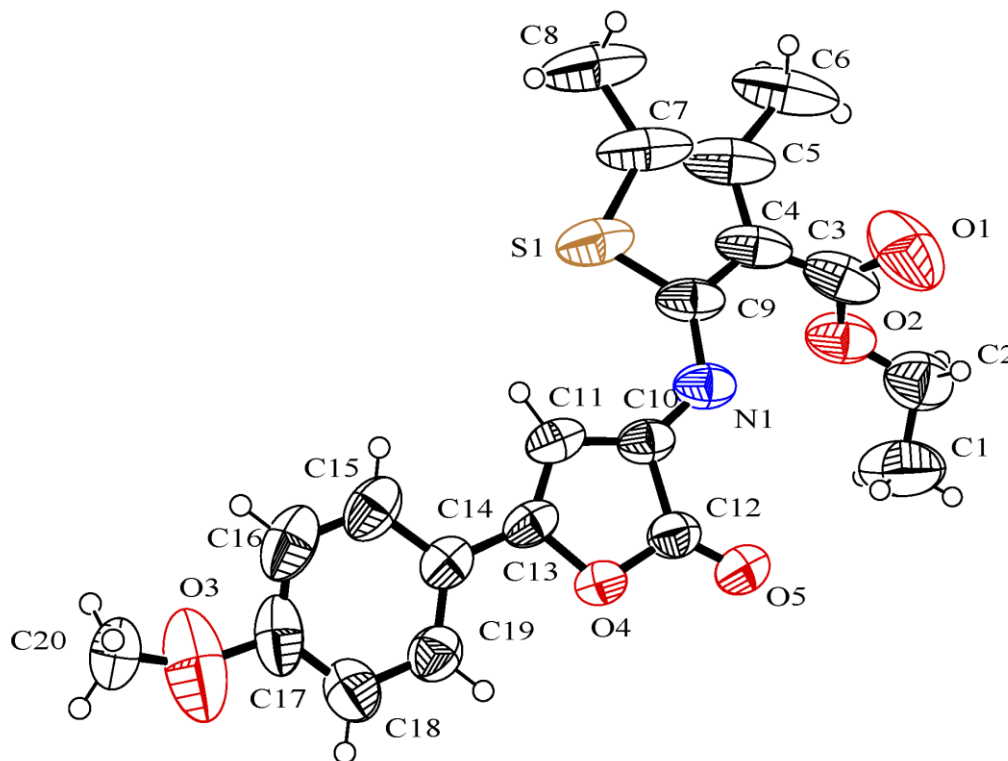


Рисунок 2.10 Соединение 10м в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

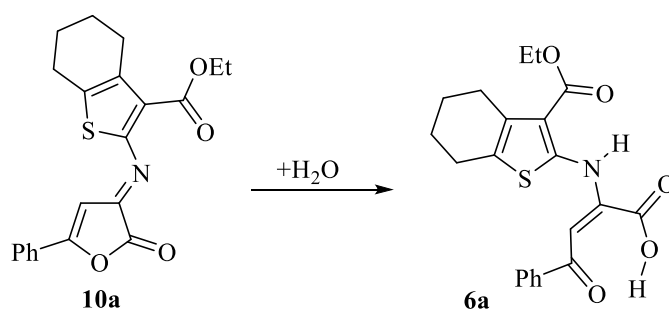
2. 2. Химические свойства 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов

Систематическое изучение реакционной способности 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов целесообразно было начать с изучения взаимодействия с моноклеофилами. Как следует из литературного обзора, данный тип реакций для 3-имино-3*H*-фуран-2-онов ранее был изучен в ряде работ (см. пункт 1. 2.), на примере замещенных 3-арилимино- и 3-(4-антипирил)имино-3*H*-фуран-2-онов. Однако введение тиофена в иминофункцию фурана может с высокой вероятностью изменить возможные пути направления реакции.

2.2.1. Гидролиз 3-тиенилимино-3H-фуран-2-она

3-Тиенилимино-3H-фуран-2-оны не устойчивы на воздухе и реагируют с влагой с раскрытием фуранового цикла и образованием исходных кислот. С этой целью нами был изучен гидролиз 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов на примере соединения **10a**. Установлено, что при кипячении фуранона **10a** в водном диоксане реакция протекает с образованием соответствующей кислоты **6a** (Схема 2.7).

Схема 2.7

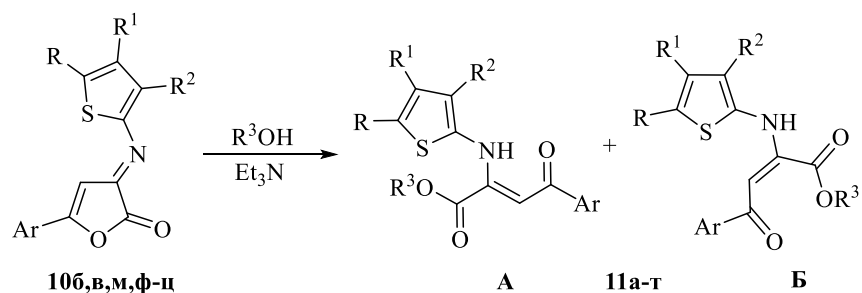


Кислота **6a** является единственным продуктом гидролиза фуранона **10a**.

2.2.2. Взаимодействие 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов с первичными и вторичными спиртами

3-Тиенилимино-3H-фуран-2-оны легко перекристаллизовываются из спирта, не вступая с ним в реакцию. Однако при добавлении каталитических количеств триэтиламина 3-тиенилимино-3H-фуран-2-оны **10б,в,м,ф-ц** с лёгкостью реагируют с первичными и вторичными спиртами в среде соответствующего спирта с образованием алкиловых эфиров 4-арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **11а-г** [132] (Схема 2.8).

Схема 2.8



10: $R^2 = \text{COOEt}$, $R + R^1 = (\text{CH}_2)_4$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**б**), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**в**); R , $R^1 = \text{Me}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**м**); $R^2 = \text{CONH}_2$, $R + R^1 = (\text{CH}_2)_4$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**ф**), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**х**), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**ц**).

11: $R^2 = \text{COOEt}$, $R + R^1 = (\text{CH}_2)_4$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{Me}$ (**а**), Pr (**б**), $i\text{-Pr}$ (**в**); $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{Me}$ (**г**), Et (**д**), Pr (**е**); $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{Me}$ (**ж**), Et (**з**); R , $R^1 = \text{Me}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{Me}$ (**и**); $R^2 = \text{CONH}_2$, $R + R^1 = (\text{CH}_2)_4$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{Pr}$ (**к**); $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{Me}$ (**л**), Et (**м**), Pr (**н**), $i\text{-Pr}$ (**о**); $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{Me}$ (**п**), Et (**р**), Pr (**с**), $i\text{-Pr}$ (**т**).

Соединения **11а-г** желтые или оранжевые кристаллические вещества, полученные с выходами 50-92 %, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, ацетонитриле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах эфиров **11а-г** присутствует уширенная полоса поглощения в области $3287\text{-}3406\text{ см}^{-1}$, характерная для аминогруппы тиофена, уширенное сигнала аминогруппы может свидетельствовать о возможном её вовлечении в ВВС. В карбонильной области спектров эфиров **11а-г** присутствует полоса поглощения в области $1724\text{-}1766\text{ см}^{-1}$, характерная для валентных колебаний карбонила C^1 .

Нами изучены спектры ЯМР ^1H соединений **11а-г** в растворе DMSO_{d6} или CDCl_3 . Форма **А** характеризуется уширенным синглетом протона NH-группы при 11.75-12.86 м.д. вовлеченного в ВВС и синглетом протона СН-группы при 6.39-6.62 м.д., а форма **Б** характеризуется синглетом протона NH-группы при 10.04-10.26 и синглетом протона СН-группы при 6.24-6.58 м.д. [132].

Спектры ЯМР ^{13}C эфиров бутеновых кислот **11а-ж,к,о-с**, записанные в растворе DMSO_{d6} или CDCl_3 , характеризуются наличием сигнала углерода C^4 при 186.8-189.7 м.д., сигналом углерода C^1 при 163.0-165.8 м.д. и сигналом винильного углерода C^3 при 95.0-99.1 м.д.

Структура соединения **11в** подтверждена методом РСА (Рисунок 2.11).

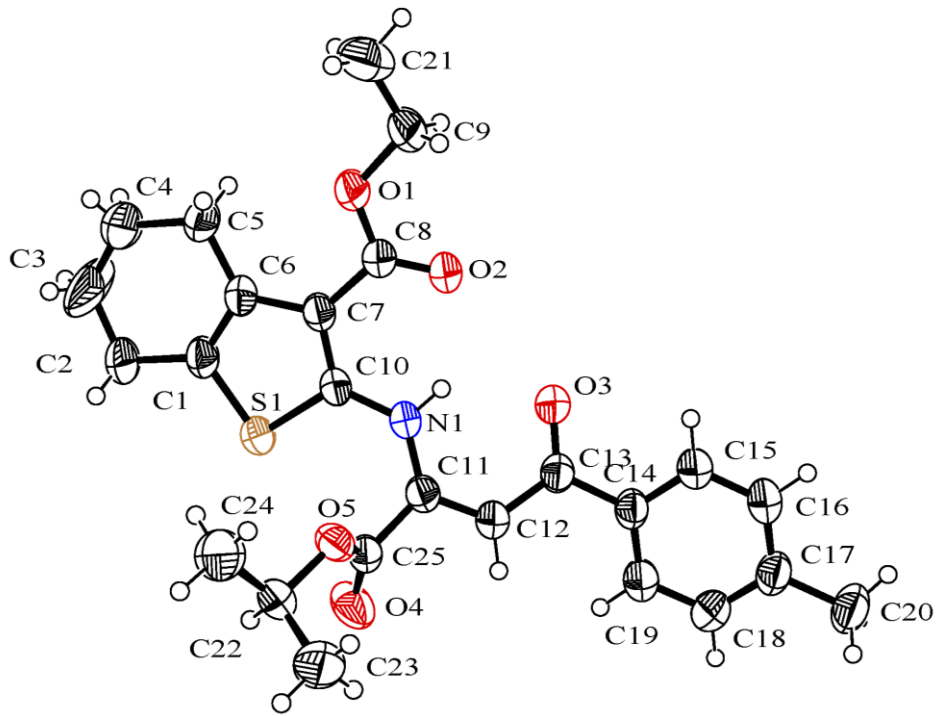
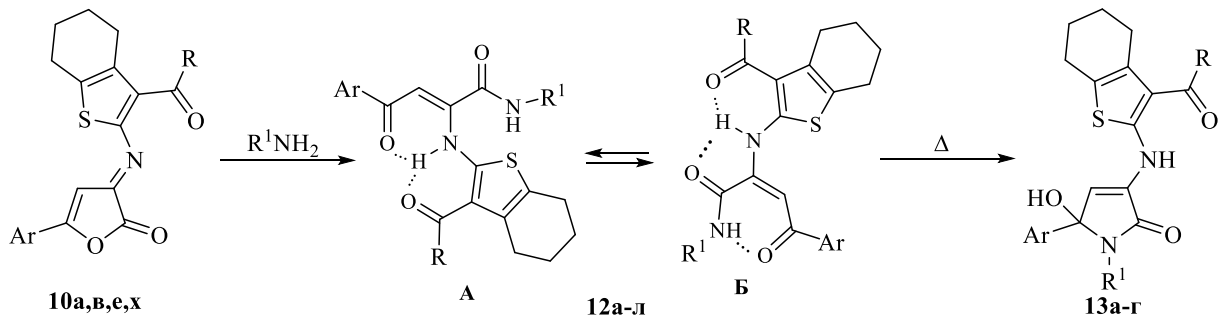


Рисунок 2.11 Соединение 11в в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

2.2.3. Взаимодействие 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов с первичными аминами

Взаимодействием 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов **10а,в,е,х** с алкил-, арил- и гетариламинами в среде инертного апротонного растворителя были получены соответствующие *N*-замещенные амиды бутеновых кислот **12а-л**[133] (Схема 2.9).

Схема 2.9



10: R=OEt, Ar=Ph(**а**), 4-MeOC₆H₄(**в**), 4-ClC₆H₄(**е**); R=NH₂, 4-MeOC₆H₄(**х**).

12: R=OEt, Ar=Ph, R¹=Et(**а**), Bn(**б**), Cy(**в**), Ad(**г**), Ph(**д**), 4-антипирил(**е**); Ar=4-MeOC₆H₄, R¹=Cy(**ж**), Ad(**з**); Ar=4-ClC₆H₄, R¹=Cy(**и**); R=NH₂, Ar=4-MeOC₆H₄, R¹=Bn(**к**), 4-BrC₆H₄(**л**).

13: R=OEt, Ar=Ph, R¹=Bn(**а**), Ph(**б**), 4-антипирил(**в**), 5-бромпиримидин-2-ил(**г**).

В результате изученного взаимодействия было установлено, что атака аминогруппы направлена на атом углерода лактонного карбонила соединения **10** и приводит к продуктам дециклизации фуранового цикла. Сложноэфирная группа в условиях проведения реакции не участвует во взаимодействии с аминами. Соединения **12а-л** представляют собой кристаллические вещества оранжевого или желтого цвета полученные с выходами 49-97 %, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, ацетонитриле, этаноле и не растворимые в воде и алканах.

Нами изучены спектры ЯМР ^1H соединений **12а-л** в DMCO_{d6} и CDCl_3 . Установлено, что соединения **12а-г,ж-л** в растворах DMCO_{d6} существуют в форме **А** и характеризуются синглетом протона группы NH, вовлеченной в прочную внутримолекулярную водородную связь ВВС, при 12.38-13.27 м.д., сигналами протона группы NHCO при 8.13-11.17 м.д. и синглетом протона группы CH при 6.12-6.37 м.д.

В растворах CDCl_3 соединения **12а-г** находятся в двух формах **А** и **Б**. Наличие двух форм в растворах дейтерированного хлороформа, по-видимому, связано с большей термодинамической стабильностью вследствие нескольких ВВС формы **Б**, которые разрушаются под действием более полярного DMCO_{d6} и выигрыш в энергии становится преобладающим для сольватированной формы **Б**. Ранее на примере производных 4-арил-4-оксо-2-ариламинобут-2-еновых кислот [20, 84, 131, 134, 135], было продемонстрировано наличие двух форм *Z*- и *E*- находящихся в растворе DMCO_{d6} и наличие преимущественно только формы *Z*- в растворе хлороформа за счет большей стабилизации 6-членной ВВС водорода аминогруппы во втором положении и карбонильной группы $\text{C}^4=\text{O}$. Форма **А** характеризуется синглетом протона группы NH, вовлеченной в прочную ВВС, при 13.14-13.38 м.д., синглетом протона группы CH при 6.17-7.11 м.д. и сигналом протона группы NHCO при 5.91-7.17 м.д. Форма **Б** характеризуется синглетом протона группы NH при 12.31-12.97 м.д., сигналом протона амидной группы при 12.22-12.32 м.д. и синглетом протона группы CH при 6.11-7.05 м.д. Такое слабopольное положение амидной группы, по-видимому, связано с уменьшением

прочности связи NH вследствие повышения ее кислого характера, связанного одновременно с двумя однонаправленными эффектами: оттягивания электронной плотности с атома кислорода амидного карбонила под влиянием водородной связи с атомом водорода аминогруппы у атома C² и вовлечении атома водорода амидной группы в водородную связь с карбонилом C⁴=O.

В случае соединения **12д** в CDCl₃ форма **А** характеризуется синглом протона группы NH, вовлеченной в прочную ВВС, при 14.86 м.д., сигналом протона группы NHCO при 9.73 м.д. и синглетом протона группы СН при 7.23 м.д., а формы **Б** характеризуется синглетом протона группы NH при 13.89 м.д., сигналом протона амидной группы при 12.41 м.д. и синглетом протона группы СН при 6.06 м.д.

Соединения **12е** в CDCl₃ характеризуются синглетом протона группы NH при 10.33 м.д., сигналом протона группы NHCO при 8.39 м.д. и синглетом протона группы СН при 6.27 м.д.

Структура соединения **12в** подтверждена методом РСА (Рисунок 2.12).

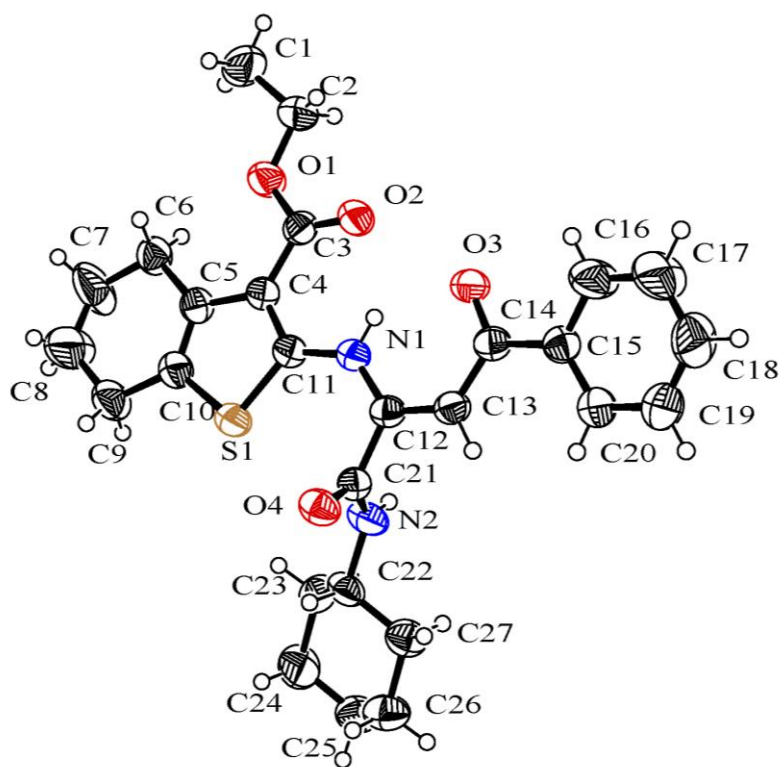


Рисунок 2.12 Соединение **12в** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Кроме этого, обнаружено, что при кипячении реакционной смеси на примере соединения **10a** и аминов в течение 2 часов реакция сопровождается последующей атакой NH-группы амида по атому $C^4=O$ с образованием гидроксипирролов **13a-г**.

Соединения **13a-г** оранжевые кристаллические вещества, полученные с выходами 59-73 %, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, ацетонитриле, этаноле и не растворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах соединений **13a-г** присутствует уширенная полоса поглощения в области $3329-3391\text{ см}^{-1}$, характерная для аминогруппы тиофена. Уширение сигнала аминогруппы может свидетельствовать о возможном её вовлечении в ВВС. В карбонильной области спектров пирролов **13a-г** присутствует полоса поглощения в области $1684-1740\text{ см}^{-1}$, характерная для валентных колебаний карбонила сложноэфирной группы и полоса поглощения в области $1665-1675\text{ см}^{-1}$, характерная для лактамного карбонила.

Спектры ЯМР ^1H соединений **13a-г** в растворе DMSO_{d6} характеризуются синглетом протона NH-группы при 10.14-10.49 м.д., вовлеченной в ВВС, сигналом протона OH-группы при 6.67-7.43 м.д. и синглетом протона CH-группы при 6.03-6.21 м.д.

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **13a-в** в растворе DMSO_{d6} характеризуются сигналом углерода C^1 при 164.9-166.0 м.д., сигналом углерода C^4 при 108.2-109.3 м.д. и сигналом углерода C^5 при 91.6-92.0 м.д.

Структура соединений **13a,б** подтверждена методом PCA (Рисунок 2.13, Рисунок 2.14).

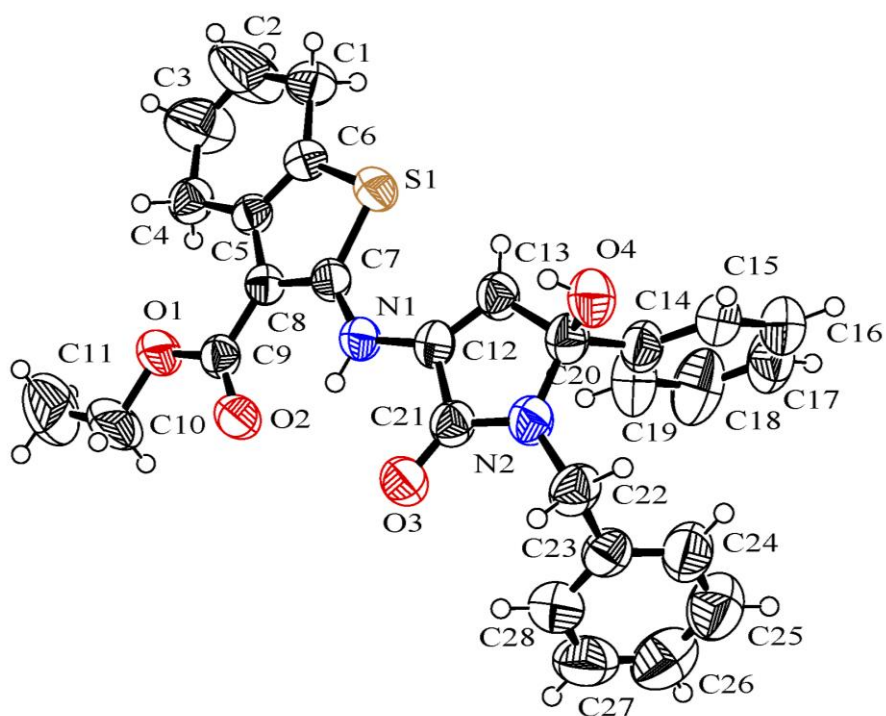


Рисунок 2.13 Соединение 13а в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

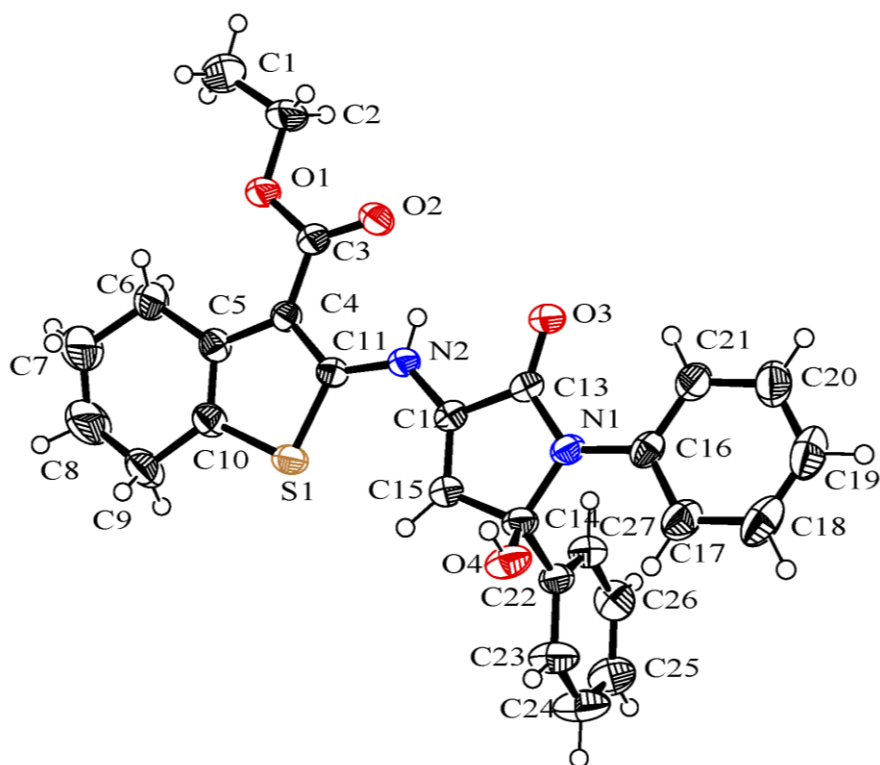


Рисунок 2.14 Соединение 13б в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **14б,в,д** в растворе DMSO_{d6} характеризуются наличием сигнала углерода C^4 при 187.8-188.9 м.д., сигнала углерода C^1 при 161.5-162.9 м.д., сигнала углерода C^2 при 130.8-132.2 м.д. и сигнала винильного углерода C^3 при 94.2-94.9 м.д.

По данным спектров ЯМР ^1H и ^{13}C в растворе DMSO_{d6} дизамещенные амиды **14а,г** существуют в двух конформациях, преимущественно в конформации с большей группой в трансoidalном положении по отношению к атому кислорода[136]. В спектрах ЯМР ^1H *Z*-конформация характеризуется синглетом протона NH-группы при 13.53-13.57 м.д. вовлеченной в ВВС и синглетом протона СН-группы при 6.21-6.24 м.д., а *E*-конформация синглетом протона NH-группы при 13.46-13.49 м.д., вовлеченной в ВВС, и синглетом протона СН-группы при 6.16-6.19 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **14а,г** в растворе DMSO_{d6} *Z*-конформация характеризуется наличием сигнала углерода C^4 при 187.9-189.0 м.д., сигналом углерода C^1 при 162.8-162.8 м.д. и сигналом винильного углерода C^3 при 94.2-94.2 м.д., а *E*-конформация характеризуется сигналом углерода C^4 при 187.8-188.9 м.д., сигналом углерода C^1 при 162.6-162.8 м.д. и сигналом винильного углерода C^3 при 94.7-94.7 м.д.

Структура соединения **14г** подтверждена методом РСА (*Рисунок 2.15*).

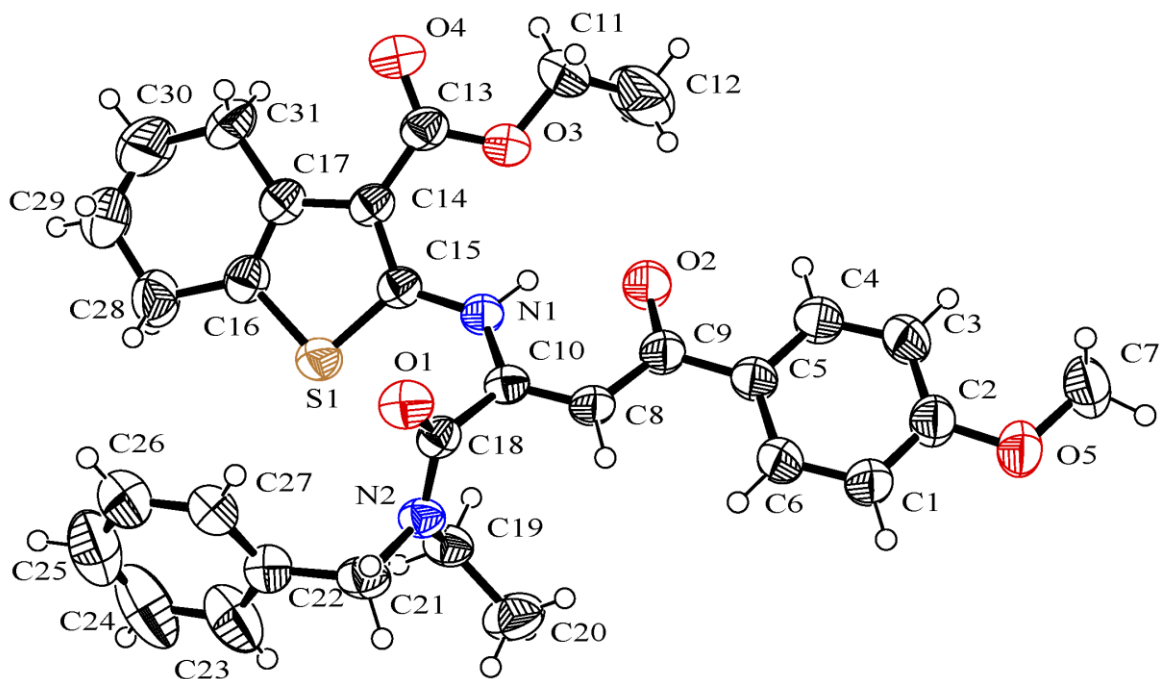
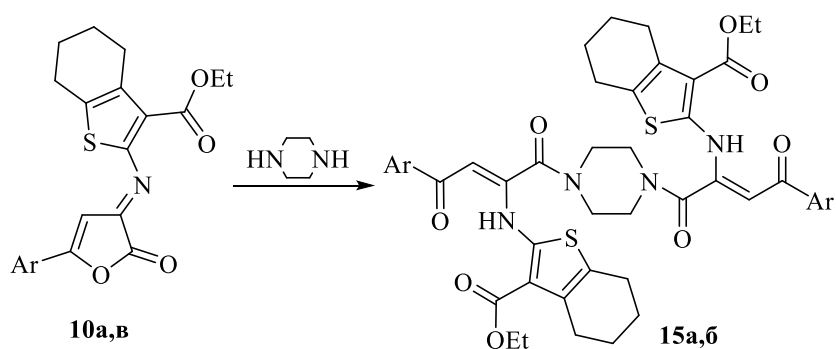


Рисунок 2.15 Соединение **14g** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

При введении в условия реакции пиперазина даже в эквимольном соотношении реагентов происходит образование лишь симметричных продуктов 1 к 2 соединений **15a,б**.

Схема 2.11



10, 15: Ar=Ph(**a**), 4-MeOC₆H₄(**б**).

Установлено, что реакция протекает аналогично первичным аминам атакой аминогруппы по атому C² фурана. Соединения **15a,б** желтые кристаллические вещества, полученные с выходами 70-85 %, хорошо растворимые в хлороформе,

ДМСО, при нагревании в толуоле, ацетонитриле, этаноле и не растворимые в воде и алканах.

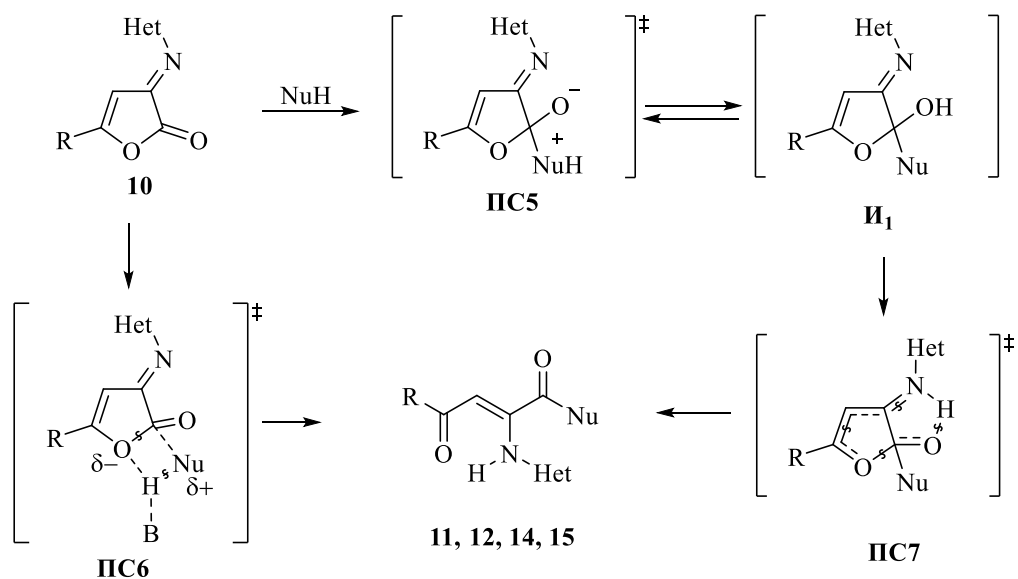
В ИК спектрах соединений **15a,б** присутствует уширенная полоса поглощения в области 3177-3394 см^{-1} , характерная для аминогруппы тиофена. Уширение сигнала аминогруппы может свидетельствовать о возможном её вовлечении в ВВС. В карбонильной области присутствуют полосы поглощения в области 1707-1713 см^{-1} , характерные для валентных колебаний карбонила сложноэфирной группы и в области 1677-1683 см^{-1} , характерная для валентных колебаний карбонила амидной группы.

Спектры ЯМР ^1H соединений **15a,б** в растворах DMSO_{d6} или CDCl_3 характеризуются наличием двух синглетов протонов NH-групп при 13.53-13.86 м.д. и 13.53-13.82 м.д., вовлеченных в ВВС, синглетов протонов СН-групп при 6.05-6.34 м.д. и при 6.01-6.28 м.д.

Спектр ЯМР ^{13}C в растворе DMSO_{d6} соединения **15б** характеризуется наличием сигналов углеродов $\text{C}^{4'}$ и C^4 при 188.0 и 187.9 м.д., сигналами углеродов $\text{C}^{1'}$ и C^1 при 162.3 и 162.6 м.д., сигналами углеродов $\text{C}^{2'}=\text{O}$ и $\text{C}^2=\text{O}$ при 130.8 и 130.9 м.д. и сигналом винильных углеродов $\text{C}^{3'}$ и C^3 при 95.0 м.д.

Исходя из данных по установлению механизма реакции дециклизации 3-оксоаналогов, изучаемых иминофуранонов 5-арилфуран-2,3-диононов под действием нуклеофильных реагентов, основанных на детальном широкомасштабном изучении кинетических данных[137-143] и квантово-химических расчетах[144], на основании допущения о схожести структур можно предположить следующий механизм реакции взаимодействия 3-иминофуранонов с моноклеофилами (Схема 2.12).

Схема 2.12

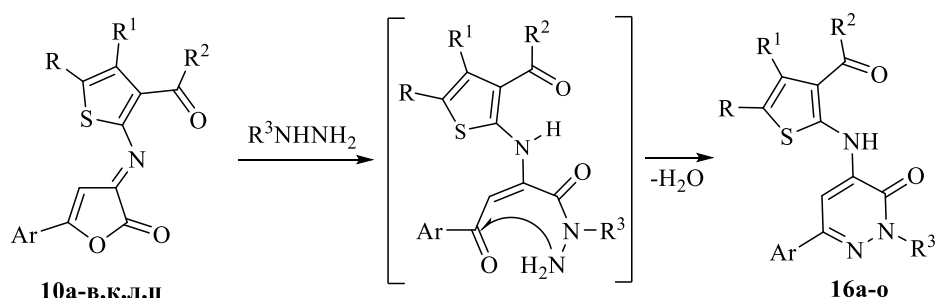


В апротонных неполярных или слабополярных растворителях, в которых отсутствует возможность растворителя быть донором или акцептором электронной пары, протекает некаталитическая реакция, проходящая через образование тетраэдрического интермедиата **И₁** и лимитирующую стадию процесса с образованием **ПС7**, где перенос протона осуществляется через более выгодное пятичленное переходное состояние, а цепь перераспределения связей составляет восьмичленный цикл. Использование неполярного растворителя способствует смещению равновесия от переходного состояния **ПС5** к интермедиату **И₁**, а также лучше сольватирует переходное состояние **ПС7**. При использовании полярного растворителя ДЭП/АЭП реакция, вероятно, протекает через согласованное переходное состояние **ПС6** с общим или специфическим основным катализом, где в качестве основного катализатора может выступать растворитель, вторая молекула нуклеофила или внесенное в реакционную среду основание. Полярное переходное состояние **ПС6** дополнительно стабилизируется за счет сольватации молекулами растворителя. Полученные данные по условиям протекания и продукты реакции исследуемых 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов хорошо согласуются с предложенными механизмами.

2.2.5. Взаимодействие 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с гидразинами

Ранее было показано, что 5-арилфуран-2,3-дионы взаимодействуют с гидразинами с образованием гидразидов 4-арил-2,4-диокособутановых кислот[145-147], однако введение заместителя в 4 положение фуранового цикла существенно меняет направление реакции и приводит к образованию циклических продуктов таких как, пиридазин-3-оны[148-154] и производные пиразолкарбоновых кислот[148-151, 154-156]. В то же время замена атома кислорода карбонильной группы в третьем положении на метиленовый фрагмент приводит к образованию как ациклических продуктов гидразидов акриловых кислот[157-159], так и к производных пиридазин-3-онов[157-160]. Ранее нами было показано, что направление реакции с 3-(4-антипирилимино)-3*H*-фуран-2-онами определяется природой заместителя в гидразине и приводит к образованию 3-антипирилиминопиррол-2-онов или пиридазин-3-онов[2, 161, 162], а 3-арилгидразано-3*H*-фуран-2-оны в реакциях с гидразинами приводят к трем разным продуктам реакции (см. пункт 1.2.2. и Схема 1.9). Интерес к данной реакции дополнительно обусловлен обнаружением среди продуктов превращений производных фуран-2-онов с гидразинами веществ, обладающих различными видами биологической активности[145, 146, 148, 155, 156, 159, 161]. Нами было изучено взаимодействие 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов **10а-в,к,л,ц** с алкил-, арил-, гетарилгидразинами при эквимольном соотношении реагентов в среде инертного апротонного растворителя, которое протекает с образованием пиридазин-3(2*H*)-онов **16а-о**[163] (Схема 2.13).

Схема 2.13



10: $\text{R}^2=\text{OEt}$, $\text{R}+\text{R}^1=(\text{CH}_2)_4$, $\text{Ar}=\text{Ph}$ (а), 4- MeC_6H_4 (б), 4- MeOC_6H_4 (в); R , $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{Ar}=\text{Ph}$ (к), 4- MeC_6H_4 (л); $\text{R}^2=\text{NH}_2$, $\text{R}+\text{R}^1=(\text{CH}_2)_4$, $\text{Ar}=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (и).

16: $\text{R}^2=\text{OEt}$, $\text{R}+\text{R}^1=(\text{CH}_2)_4$, $\text{Ar}=\text{Ph}$, $\text{R}^3=\text{H}$ (а), Me (б), Et (в), Ph (г); $\text{Ar}=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3=\text{H}$ (д), Ph (е), 2-метилхиноксалин-2-ил(ж); $\text{Ar}=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3=\text{H}$ (з), 2-метилхиноксалин-2-ил(и); R , $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{Ar}=\text{Ph}$, $\text{R}^3=\text{H}$ (к); $\text{Ar}=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3=\text{H}$ (л); $\text{R}^2=\text{NH}_2$, $\text{R}+\text{R}^1=(\text{CH}_2)_4$, $\text{Ar}=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3=\text{H}$ (м), Et (н), Ph (о).

Соединения **16а-о** желтые или оранжевые кристаллические вещества, полученные с выходами 64-94 %, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, ацетонитриле, этаноле и не растворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах соединений **16а-о** присутствует уширенная полоса поглощения в области $3132\text{-}3476\text{ см}^{-1}$, характерная для аминогруппы тиофена. Уширенный сигнал аминогруппы может свидетельствовать о возможном её вовлечении в ВВС. В карбонильной области спектров соединений **16а-о** присутствуют полосы поглощения в области $1699\text{-}1716\text{ см}^{-1}$, характерные для валентных колебаний карбонила сложноэфирной группы и области $1648\text{-}1674\text{ см}^{-1}$, характерные для валентных колебаний лактамного карбонила.

Спектры ЯМР ^1H соединений **16а-о** в растворе DMSO_{d_6} характеризуются уширенным синглетом протона NH-группы при 10.60-11.09 м.д., вовлеченного в ВВС, синглетом протона CH-группы при 6.95-7.54 м.д. [163].

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **16а-н** в растворе DMSO_{d_6} характеризуются наличием сигнала углерода C^3 при 148.7-155.8 м.д., сигнала углерода C^6 при 136.9-139.0 м.д., сигнала углерода C^4 при 132.7-135.9 м.д. и сигнала винильного углерода C^5 при 99.0-101.6 м.д.

Структура соединения **16б** подтверждена методом РСА (*Рисунок 2.16*).

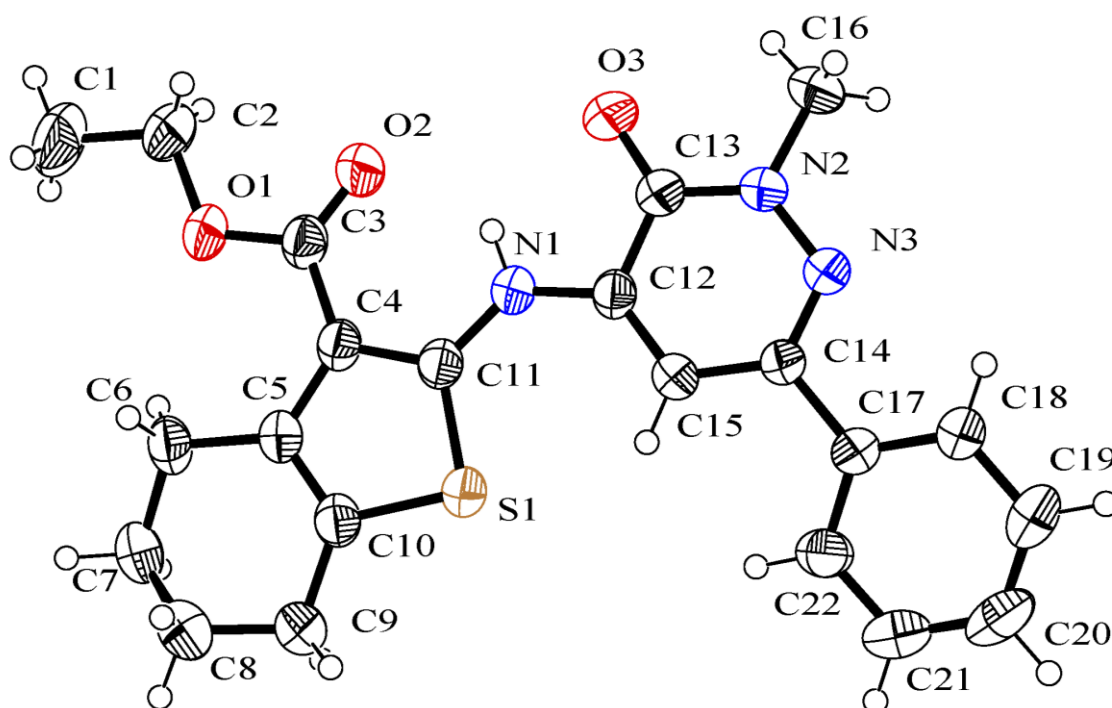


Рисунок 2.16 Соединение 166 в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

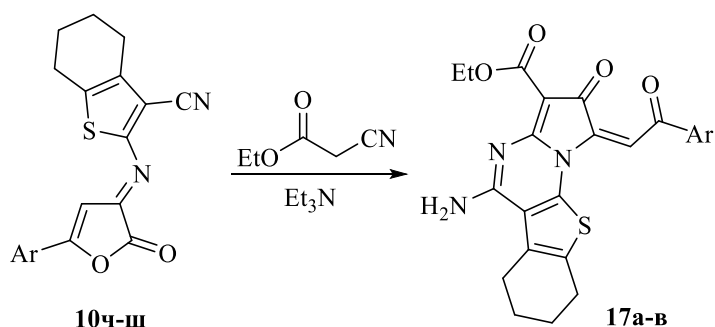
2.3. Взаимодействие 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов с производными цианоксусной кислоты

По литературным данным производные цианоксусной кислоты как пример СН нуклеофилов, изучались в реакциях с различными четырех-[164, 165], пяти-[166-171] и шестичленными[172] оксогетероциклами, которые как правило, протекают с образованием продуктов рециклизации или новых гетероциклических систем. Ранее было показано, что в реакциях с 5-арил-3-арилимино-3H-фуран-2-онами производные цианоксусной кислоты выступают как бифункциональные реагенты, а в реакциях с 5-арил-3-арилгидразоно-3H-фуран-2-онами как моно СН нуклеофилы (см. пункт 1.2.2.). Наличие в изучаемых 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онах дополнительных реакционных центров может привести к изменению направления реакций.

2.3.1. Изучение взаимодействия 5-арил-3-(3-цианотиофен-2-ил)имино-3H-фуран-2-онов с этиловым эфиром цианоуксусной кислоты

Взаимодействие 5-арил-3-(3-цианотиофен-2-ил)имино-3H-фуран-2-онов **10ч-щ** с этиловым эфиром цианоуксусной кислоты в диоксане в присутствии триэтиламина при нагревании до 80 °С протекает с образованием этилового эфира пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е]пиримидин-6-карбоновой кислоты **17а-в**.

Схема 2.14



10: Ar=Ph(**ч**), 4-MeOC₆H₄(**ш**), 4-ClC₆H₄(**щ**).

17: Ar=Ph(**а**), 4-MeOC₆H₄(**б**), 4-ClC₆H₄(**в**).

Соединения **17а-в** желтые кристаллические вещества, полученные с выходами 85-91 %, малорастворимые в хлороформе, ДМСО, толуоле, ацетонитриле, этаноле и не растворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах соединений **17а-в** присутствуют полосы поглощения в области 3471-3476 см⁻¹ и 3149-3155 см⁻¹, характерные для аминогруппы, а также полоса поглощения в области 1692-1695 см⁻¹, характерная для валентных колебаний сложноэфирного карбонила.

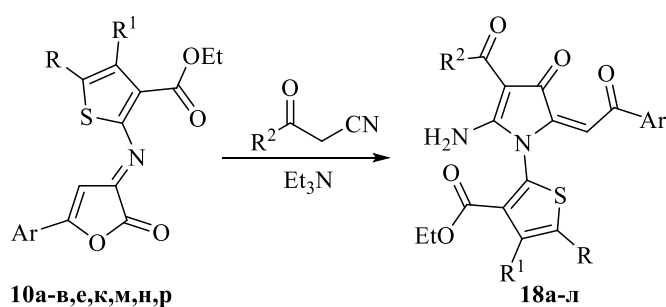
Спектры ЯМР ¹H соединений **17а-в** в растворе DMSO_{d6}:CF₃COOD (4:1) характеризуются наличием уширенного сигнала протонов группы NH₂ при 12.24-13.49 м.д. и синглета винильного протона при 7.15-7.27 м.д.

Спектры ЯМР ¹³C соединений **17а,в** в растворе DMSO_{d6}:CF₃COOD (4:1) характеризуются наличием сигнала углерода ароматического карбонила при 190.7-191.3 м.д., сигналом углерода C² при 162.4-163.3 м.д., сигналом углерода C⁵ при 150.6-151.2 м.д. и сигналом винильного углерода C¹=CH при 90.4-90.5 м.д.

2.3.2. Изучение взаимодействия 5-арил-3-(3-этоксикарбонилтиофен-2-ил)имино-3H-фуран-2-онов с этиловым эфиром и амидом цианоуксусной кислоты

Взаимодействие 5-арил-3-(3-этоксикарбонилтиофен-2-ил)имино-3H-фуран-2-онов **10а-в,е,к,м,н,р** с этиловым эфиром или амидом цианоуксусной кислоты в аналогичных условиях приводит к образованию эфиров или амидов пирролкарбонновых кислот **18а-л** (Схема 2.15).

Схема 2.15



10: R²=OEt, R+R¹=(CH₂)₄, Ar=Ph(**а**), 4-MeC₆H₄(**б**), 4-MeOC₆H₄(**в**), 4-ClC₆H₄(**е**); R, R¹=Me, Ar=Ph(**к**), 4-MeOC₆H₄(**м**), 4-ClC₆H₄(**н**); R=Me, R¹=Ph, 4-MeOC₆H₄(**р**).

18: R²=OEt, R+R¹=(CH₂)₄, Ar=Ph(**а**), 4-MeC₆H₄(**б**), 4-MeOC₆H₄(**в**), 4-ClC₆H₄(**г**); R, R¹=Me, Ar=Ph(**д**), 4-MeOC₆H₄(**е**), 4-ClC₆H₄(**ж**); R²=NH₂, R+R¹=(CH₂)₄, Ar=Ph(**з**), 4-MeOC₆H₄(**и**); R, R¹=Me, Ar=4-MeOC₆H₄(**к**); R=Me, R¹=Ph, Ar=4-MeOC₆H₄(**л**).

Соединения **18а-л** желтые или белые кристаллические вещества, полученные с выходами 71-89 %, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, ацетонитриле, диоксане, этаноле и не растворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах соединений **18а-л** присутствует полоса поглощения в области 3114-3348 см⁻¹, характерная для аминогруппы. В карбонильной области спектров соединений **18а-л** присутствует полоса поглощения в области 1705-1720 см⁻¹, характерная для валентных колебаний карбонила сложноэфирной группы.

Спектры ЯМР ¹H соединений **18а-л** в растворе DMSO_{d6} или CDCl₃ характеризуются синглетом протонов NH₂-группы при 8.27-8.70 м.д. и 5.57-6.92 м.д., синглетом протона СН-группы при 5.64-6.83 м.д.

Спектры ЯМР ¹³C соединений **18а-в,е-з** в растворе DMSO_{d6} или CDCl₃ характеризуются наличием сигнала углерода ароилкарбонильной группы C=O при 189.0-193.1 м.д., сигналом углерода C⁴ при 171.8-175.9 м.д., сигналом

углерода C^2 при 166.2-167.3 м.д, сигналом винильного углерода $C^2=CH$ при 109.5-111.2 м.д. и сигналом углерода C^3 при 77.2-89.2 м.д.

2.3.3. Синтез тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидинов

Тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидины являются потенциальными ингибиторами поли(АДФ-рибоза)полимеразы-1 (PARP-1) [173-175]. Наиболее известным представителем суперсемейства PARP является фермент PARP-1, участвующий в репарации повреждений ДНК и ремоделировании хроматина за счет поли-АДФ-рибозилирования гистонов. Подавление активности PARP-1 при химиотерапии ведет к апоптозу клеток, ДНК которых повреждена цитостатическими препаратами, а также он активирует разрывы в ДНК, возникающие в процессе воспаления, ишемии, нейродегенерации. Наличие дополнительных сложноэфирной, ароилметиленовой и карбонильной группы в структуре тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидина позволяет использовать их в качестве «скаффолдов» для построения больших библиотек потенциальных PARP ингибиторов. С целью получения в качестве конечных продуктов тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидинов при взаимодействии 5-арил-3-(3-этоксикарбонилтиофен-2-илимино)-3*H*-фуран-2-онов с этиловым эфиром или амидом циануксусной нами были оптимизированы условия реакции на примере соединения **10a** (Таблица 2.1)

Схема 2.16

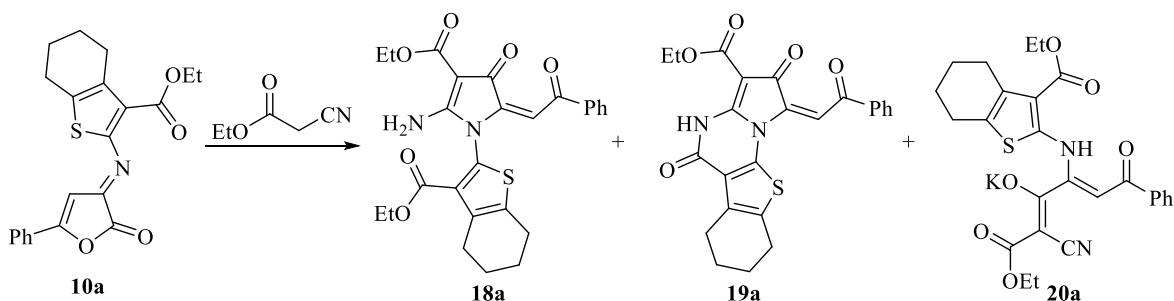


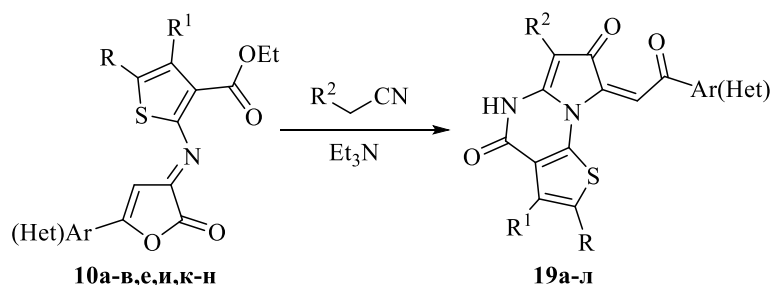
Таблица 2.1

№	Основание (С, mol/l)	Растворитель	Время, ч	T, °C	выход 19a , %	выход 18a , %	выход 20a , %
1	Et ₃ N (0.004)	диоксан	3	50	0	18	0
2	Et ₃ N (0.004)	диоксан	24	50	5	92	0
3	<i>t</i> -BuOK (0.004)	диоксан	0.5	50	0	0	98
4	Pу (0.004)	диоксан	24	50	0	0	0
5	DMAP (0.004)	диоксан	24	50	0	68	0
6	Et ₃ N (0.004)	ДМСО	12	100	16	31	0
7	Et ₃ N (0.004)	толуол	2	100	0	72	0
8	Et ₃ N (0.004)	толуол	12	100	14	63	0
9	Et ₃ N (0.3)	диоксан	6	100	25	45	0
10	Et ₃ N (0.4)	DCM	1	40	0	99	0
11	Et ₃ N (0.4)	хлороформ	1	60	0	99	0
12	Et ₃ N (0.3)	толуол	0.3	100	0	90	0
13	Et ₃ N (0.3)	толуол	6	100	99	0	0
14	Et₃N (0.4)	толуол	1	100	99	0	0
15	Et ₃ N (1)	толуол	1	100	43	18	0

Исследование реакции было начато с подборки основания в диоксане при 50 °C в соотношении реагент:основание 1:1. Установлено, что пиридин не катализирует реакцию даже за 24 часа, использование DMAP дает только 68% выход соединения **18a**, а введение *t*-BuOK сразу же приводит к соединению **20a**, увеличение времени реакции в случае *t*-BuOK не приводит к образованию других продуктов. Использование же Et₃N приводит к образованию соединения **18a** с выходом 92%, а соединения **19a** с выходом 5%, поэтому Et₃N был выбран в качестве основания, в продолжение изучения условий реакции, нами были испробованы такие растворители, как: ДМСО, диоксан, толуол, DCM, хлороформ. Наилучший выход соединения **19a** был достигнут при проведении реакции в ДМСО, однако минусом в этом случае была низкая селективность, что приводило к смеси большого количества трудноразделимых продуктов реакции по данным УВЭЖХ-УФ-МС. В связи с вышеизложенным в качестве растворителя нами был выбран толуол. Однако выход необходимого продукта оставлял желать лучшего. Для увеличения выхода реакции нами было изучено влияние концентрации основания. Установлено, что наилучшим результатом получения соединения **19a** с выходом 99 % по данным УВЖХ-УФ-МС является: толуол в качестве

растворителя, триэтиламин в концентрации 0.4 моль/л, температура 100 °С и время реакции 1 час (см. *Таблица 2.1*, строка 14). После оптимизации условий реакции на примере соединения **10а** нами был получен ряд соединений **19** с различными заместителями (Схема 2.17).

Схема 2.17



10: R²=COOEt, R+R¹=(CH₂)₄, Ar=Ph(**а**), 4-MeC₆H₄(**б**), 4-MeOC₆H₄(**в**), 4-ClC₆H₄(**е**), 2-тиенил(**и**); R, R¹=Me, Ar=Ph(**к**), 4-MeC₆H₄(**л**), 4-MeOC₆H₄(**м**), 4-ClC₆H₄(**н**).

19: R²=COOEt, R+R¹=(CH₂)₄, Ar=Ph(**а**), 4-MeC₆H₄(**б**), 4-MeOC₆H₄(**в**), 4-ClC₆H₄(**г**), 2-тиенил(**д**); R, R¹=Me, Ar=Ph(**е**), 4-MeC₆H₄(**ж**), 4-MeOC₆H₄(**з**), 4-ClC₆H₄(**и**); R²=CONH₂, R+R¹=(CH₂)₄, Ar=Ph(**к**), 4-MeOC₆H₄(**л**).

Соединения **19а-л** желтые кристаллические вещества, полученные с выходами 67-97%, при нагревании растворимы в хлороформе, ДМСО, мало растворимые в толуоле, ацетонитриле, этаноле и не растворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах соединений **19а-л** присутствуют полосы поглощения в области 3188-3230 см⁻¹, характерная для амидной группы NH. В карбонильной области спектров соединений **19а-л** присутствует полоса поглощения в области 1711-1718 см⁻¹, характерная для валентных колебаний карбонила сложноэфирной группы и полоса поглощения в области 1662-1698 см⁻¹, характерная для валентных колебаний амидного карбонила.

Спектры ЯМР ¹H соединений **19а-л** в растворе DMSO_{d6}, DMSO_{d6}:CCl₄(4:1) или CDCl₃ характеризуются синглетом протонов CONH при 10.27-11.53 м.д., синглетом протона СН-группы при 6.75-7.05 м.д.

Спектры ЯМР ¹³C соединений **19а-в,е,ж** в растворе DMSO_{d6}, DMSO_{d6}:CCl₄(4:1) или CDCl₃ характеризуются наличием сигнала углерода ароилкарбонильной группы C=O при 189.7-193.2 м.д., сигналом углерода C⁷ при

173.6-174.0 м.д, сигналом углерода C^4 при 153.9-154.6 м.д., сигналом винильного углерода $C^{\delta}=\text{CH}$ при 114.1-116.6 м.д. и сигналом углерода C^6 при 86.8-88.3 м.д.

Структура соединения **19a** подтверждена методом РСА (*Рисунок 2.17*).

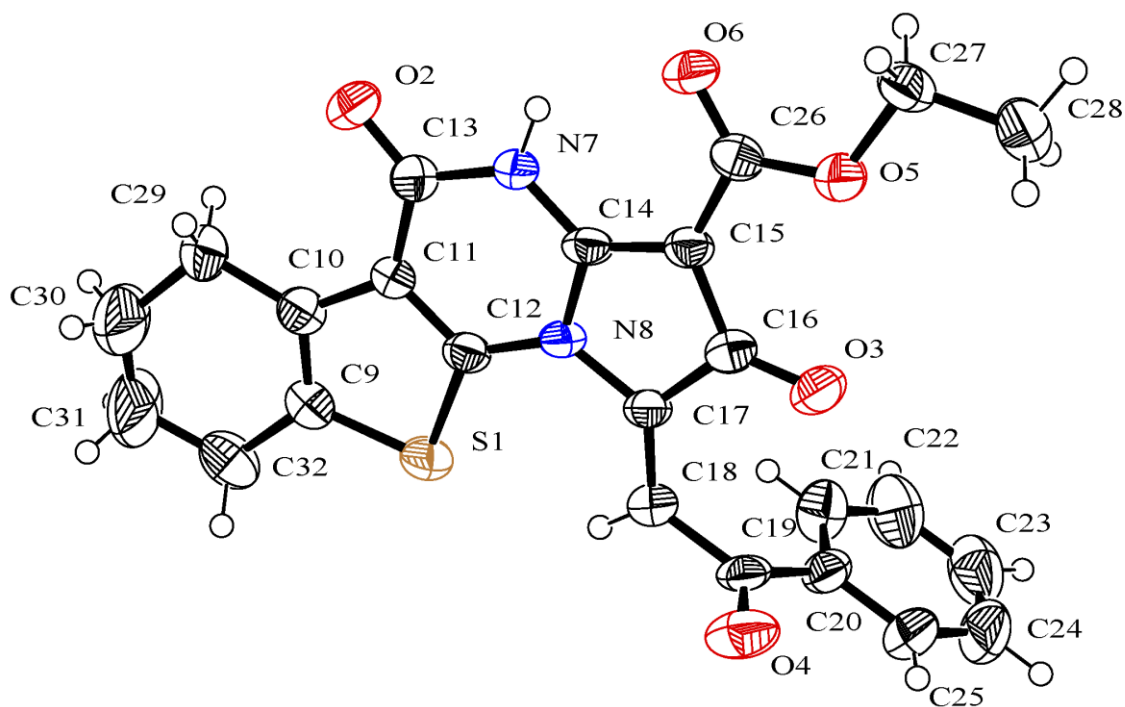
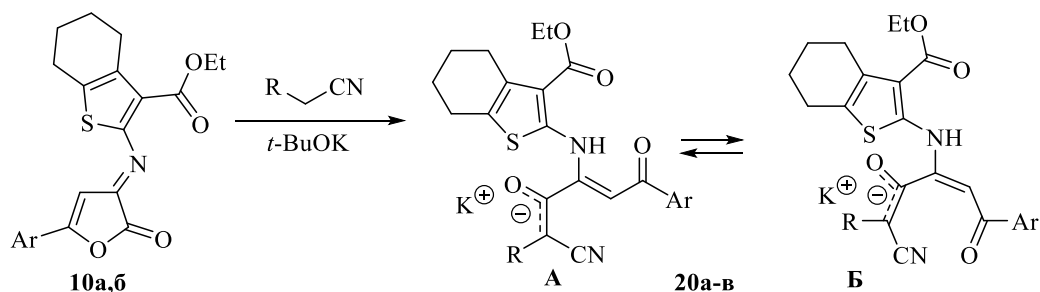


Рисунок 2.17 Соединение **19a** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Для детального установления механизма реакции нами были проведены дополнительные эксперименты с целью получения соединений **20** на примере этилового эфира, амида и нитрила цианоксусной кислоты.



10: Ar=Ph(**a**), 4-MeOC₆H₄(**в**).

20: R=COOEt, Ar=Ph(**a**); 4-MeOC₆H₄, R=CN(**б**), R=CONH₂(**в**).

Соединения **20a-в** желтые кристаллические вещества, полученные с выходами 82-90 %, хорошо растворимые в воде и ДМСО, мало растворимые в хлороформе, толуоле, ацетонитриле и не растворимые в алканах.

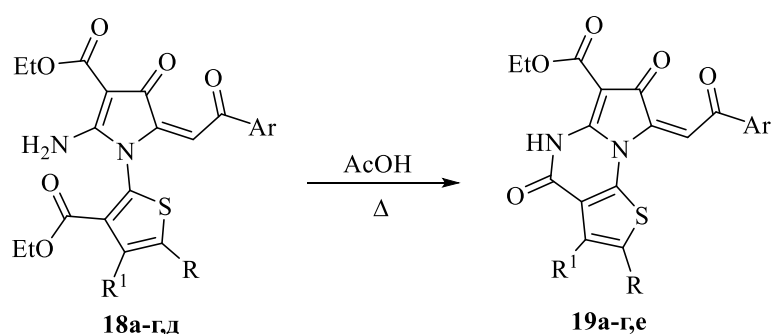
В ИК спектрах соединений **20а-в** присутствует уширенная полоса поглощения в области 3337-3452 см⁻¹, характерная для аминогруппы тиофена. Уширенный сигнал аминогруппы может свидетельствовать о возможном её вовлечении в ВВС. В области 2185-2206 см⁻¹ присутствует полоса поглощения нитрильной группы. В карбонильной области спектров соединений **20а-в** присутствует полоса поглощения в области 1666-1700 см⁻¹, характерная для валентных колебаний карбонила сложноэфирной группы.

По данным спектров ЯМР ¹H в DMSO_{d6} соединения **20а-в** существуют в двух формах. Форма **А** характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 13.34-13.68 м.д., вовлеченной в ВВС, синглетом протона СН-группы при 5.78-5.89 м.д. Форма **Б** характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 13.26-13.46 м.д., вовлеченной в ВВС, синглетом протона СН-группы при 6.03-6.10 м.д.

Спектр ЯМР ¹³C соединения **20а**, записанный в растворе DMSO_{d6}, характеризуется наличием сигнала углерода C⁶ при 188.0 м.д., сигналом углерода C³ при 182.8 м.д., сигналом углерода C¹ при 166.7 м.д., сигналом винильного углерода C⁵ при 112.5 м.д. и сигналом углерода C² при 92.6 м.д.

Как было показано ранее, внутримолекулярная циклизация 2-аминопирролов катализируется основанием, однако на ряде примеров нами было показано, что реакция может также хорошо идти при кислотном катализе (Схема 2.18).

Схема 2.18



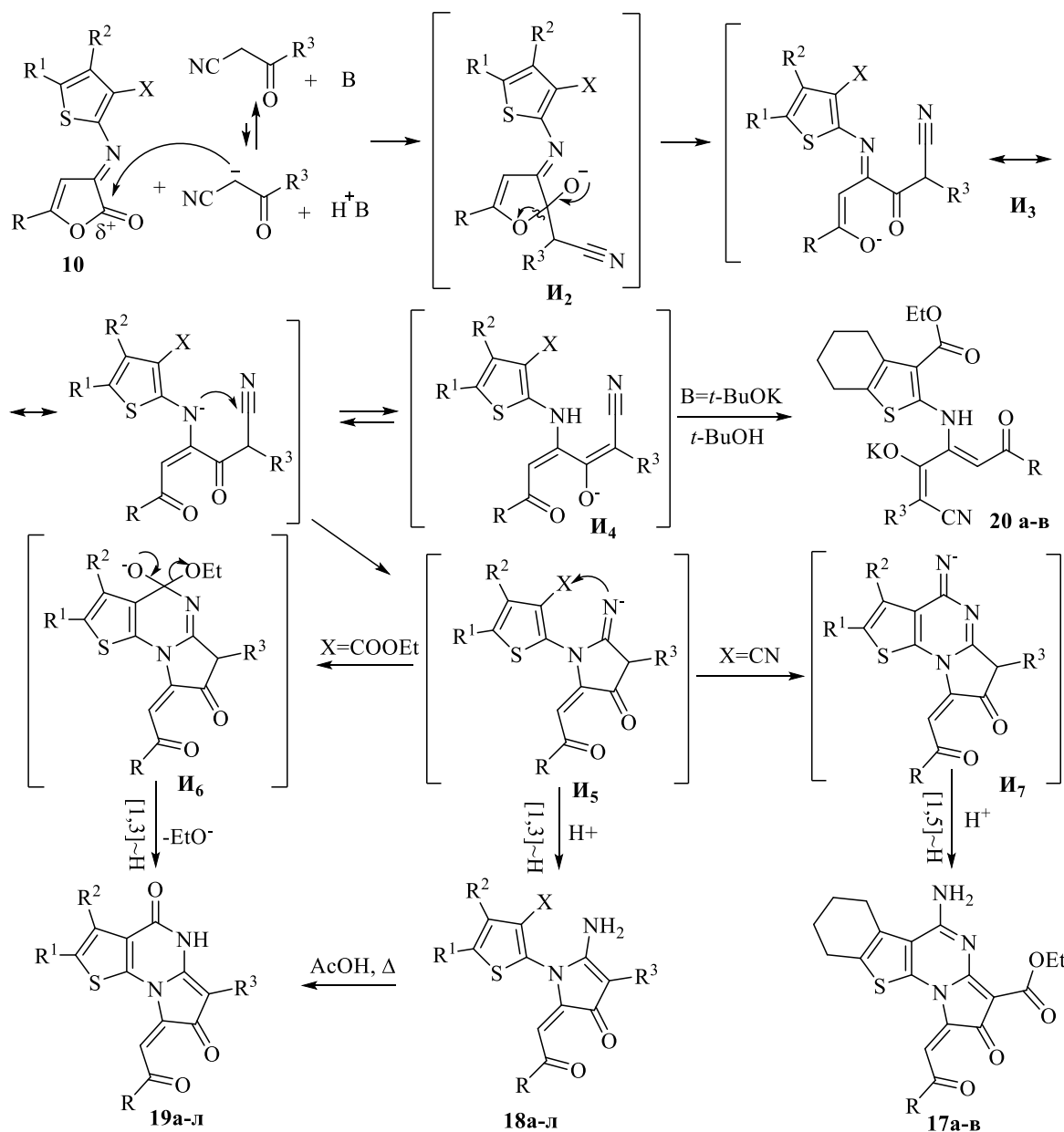
18: R+R¹=(CH₂)₄, Ar=Ph(**a**), 4-MeC₆H₄(**б**), 4-MeOC₆H₄(**в**), 4-ClC₆H₄(**г**); R, R¹=Me, Ar=Ph(**д**).

19: R+R¹=(CH₂)₄, Ar=Ph(**a**), 4-MeC₆H₄(**б**), 4-MeOC₆H₄(**в**), 4-ClC₆H₄(**г**); R, R¹=Me, Ar=Ph(**е**).

Образование соединений **17**, **18**, **19**, **20** на наш взгляд начинается с активации метиленовой компоненты основанием (**B**) и последующей атакой по атому C² фуранона с образованием тетраэдрического интермедиата **И₂** (см. Схема 2.19).

Последующее раскрытие цикла приводит к образованию ациклического интермедиата **I₃**, который после перехода в таутомерную форму **I₄** может стабилизироваться, в случае использования *t*-BuOK в качестве основания, в виде калиевой соли **20**. Интермедиат **I₃** в условиях реакции способен атаковать нитрильную группу фрагмента цианоуксусной кислоты с образованием циклического интермедиата **I₅**, который в слабоосновной среде может стабилизироваться после возврата протона при [1,3]-прототропном сдвиге в виде соединений **18**. В случае реакции с нитрильным заместителем в третьем положении тиофена происходит внутримолекулярная атака атомом азота во втором положении пиррола по нитрильной группе тиофена, приводя через стадию образования интермедиата **I₇** к соединениям **17**. При вовлечении в реакцию в сильноосновной среде иминофуранонов, содержащих в третьем положении тиофенового заместителя этоксикарбонильную группу на нее происходит атака атомом азота во втором положении пиррольного цикла **I₅**, приводящая к образованию тетраэдрического интермедиата **I₆**, который стабилизируется выбросом этоксианиона и после [1,3]-прототропного сдвига приводит к соединениям **19**. Соединения **19** также возможно получить при нагревании соединений **18** или **20** в ледяной уксусной кислоте.

Схема 2.19

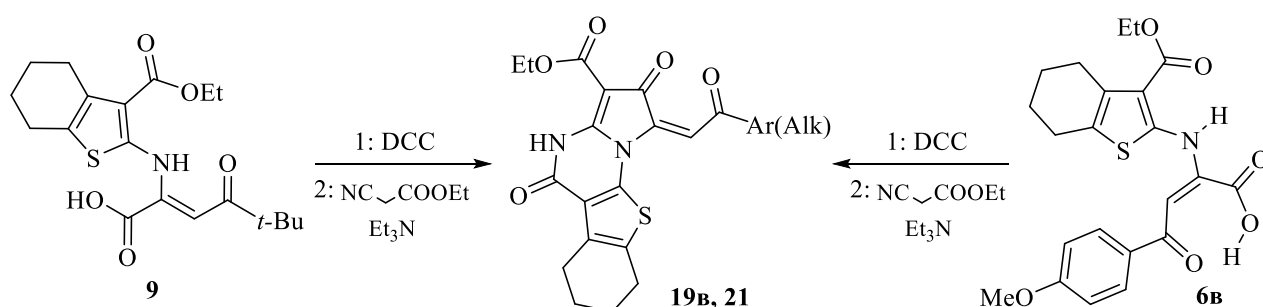


2.3.4. Однореакторный синтез пирроло[1,2-а]тиено[3,2-е]пиримидонов из 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот

С целью увеличения разнообразия возможных модификаций структуры, в положение С⁵ фурана была предпринята попытка ввести алкильный (*трет*-бутильный) заместитель. Однако получить необходимый 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-он, разработанными ранее методами не удалось. Решить данную проблему стало возможным при использовании DCC в качестве водоотнимающего средства, так как образующаяся в условии реакции

дициклогексилмочевина не должна мешать дальнейшему взаимодействию, при использовании толуола в качестве растворителя, возможно получение пирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидинонов без выделения 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов. Образование 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов на первой стадии реакции было подтверждено методами *ультра*-ВЭЖХ-МС. Также была показана возможность данного одnoreакторного метода сборки 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов из кислоты **6в**.

Схема 2.20

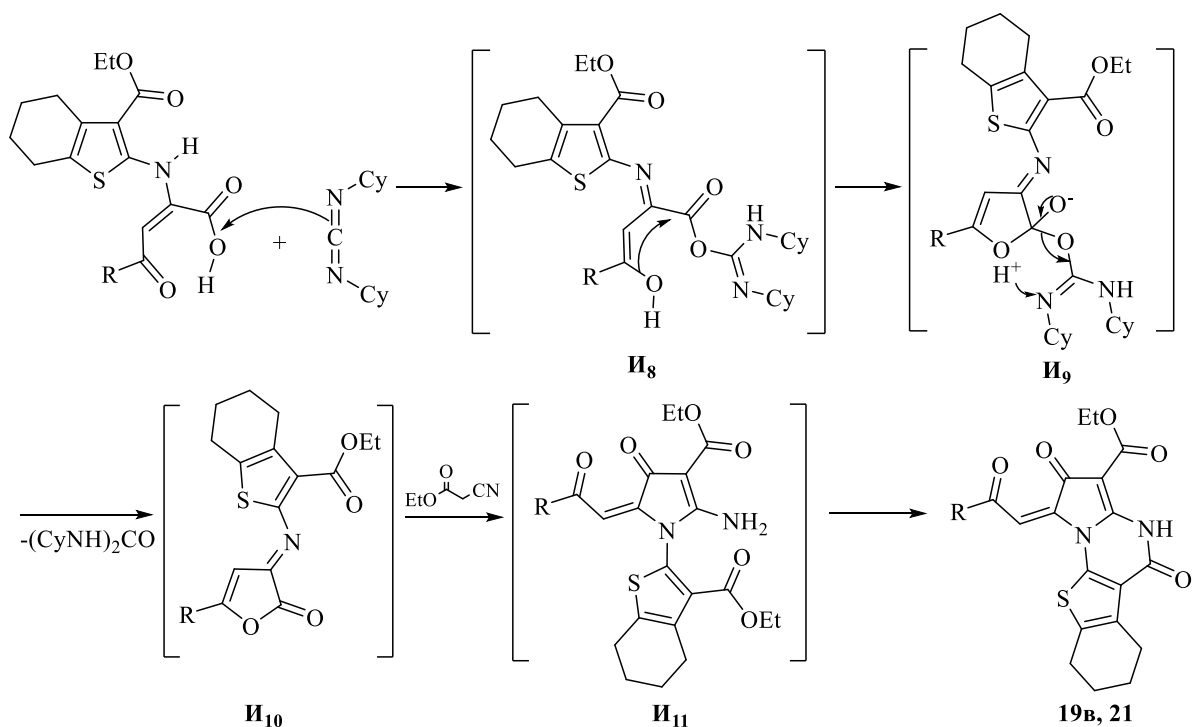


19b: Ar(Alk)=4-MeOC₆H₄.

21: Ar(Alk)=*t*-Bu.

Для этого на первой стадии к раствору соединения **9** или **6в** добавляли дициклогексилкарбодиимид и после непродолжительного нагревания отфильтровывали образовавшуюся дициклогексилмочевину. Полученный раствор 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-она вводили в реакцию с цианоуксусным эфиром в оптимизированных условиях. Образование соединений **19в** и **21**, по-видимому, начинается с образования интермедиата **И₈**, который после атаки гидроксильной группой в четвертом положении производного бутеновой кислоты **И₈** на атом углерода сложноэфирного карбонила C¹ приводит к тетраэдрическому интермедиату **И₉**, элиминирование из которого дициклогексилмочевины приводит к 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онам **И₁₀** (Схема 2.21). Дальнейшие превращения происходят через образование аминопиррола **И₁₁**, описанные ранее (см. Схема 2.19).

Схема 2.21



2.3.5. Изучение химических свойств производных 2-амино-1-(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидро[*b*]тиофен-2-ил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновых кислот

Наличие нескольких реакционных центров у 2-аминопирролов и обнаружение биологической активности в ряду производных **18** показывает перспективность изучения химических свойств данных соединений с целью поиска новых биологически активных веществ. Виртуально молекулу можно разделить на несколько электрофильных и нуклеофильных направлений атаки, среди которых можно выделить 6 основных возможных направлений модификации изучаемого соединения. Это изучение реакционных возможностей сложноэфирной группы тиофена (направление 1); изучение препаративных возможностей аминогруппы (направление 2); изучение сложноэфирной, нитрильной и амидной группы пиррола (направление 3); изучение реакций, позволяющих одновременно вовлекать amino- и сложноэфирную, нитрильную, амидную группу, позволяющее синтезировать преимущественно конденсированные производные пиррола (направление 4); изучение реакций, позволяющих использовать пиррол как 1,4-

дикетонное производное (направление 5) и изучение взаимодействий по халконовой системе (направление 6) (Рисунок 2.18).

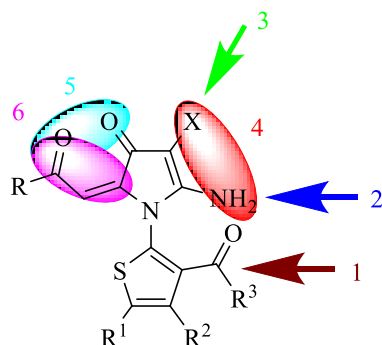
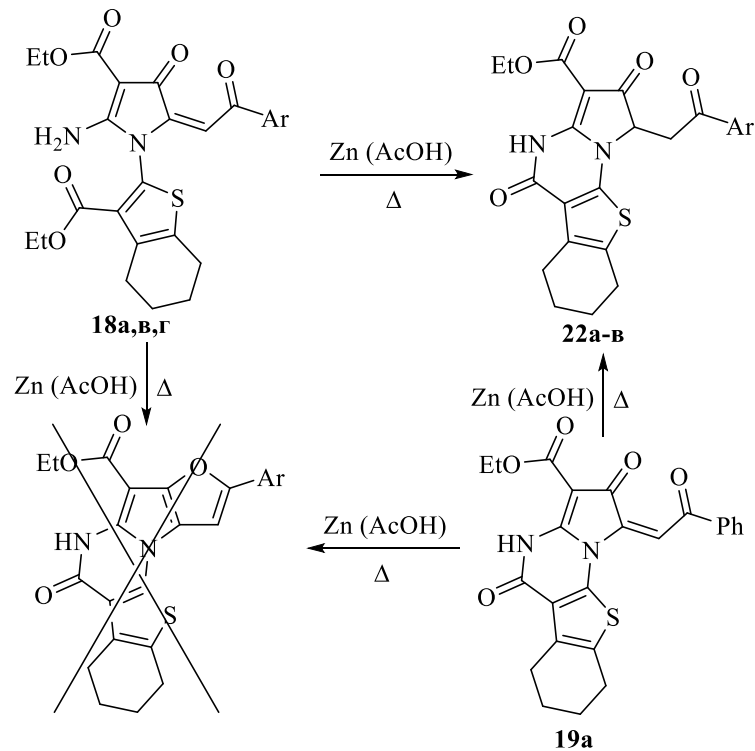


Рисунок 2.18

2. 3. 5. 1. Восстановление эфиров 2-амино-1-(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидро[b]тиофен-2-ил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновых кислот

С целью изучения возможностей 1,4-дикетонного фрагмента (направление 5) в реакциях Пааль-Кнорра для получения фуоро[3,2-*b*]пиррола или пирроло[3,2-*b*]пиррола, нами было проведено восстановление экзоциклической двойной связи цинком в уксусной кислоте. Однако реакция восстановления в кислой среде, дополнительно сопровождается внутримолекулярной циклизацией, приводящей к пирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидинонам **22а-в**, которые также могут быть получены при восстановлении в аналогичных условиях соединений **19** (Схема 2.22).

Схема 2.22



18: Ar=Ph(**a**), 4-MeOC₆H₄(**b**), 4-ClC₆H₄(**г**).

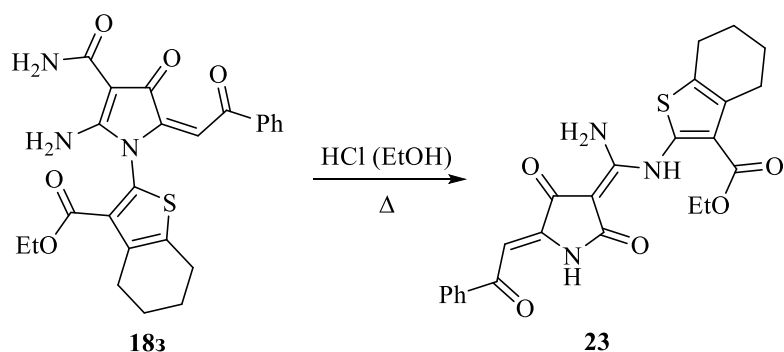
22: Ar=Ph(**a**), 4-MeOC₆H₄(**б**), 4-ClC₆H₄(**в**).

К сожалению, вовлечь в реакцию Пааль-Кнорра соединения **22a-b** в наиболее общих классических условиях реакции не удастся, также не получается синтезировать иминопредельные соединения **22a-b**, необходимые для получения пирроло[3,2-*b*]пирролов в условиях реакции Пааль-Кнорра.

2. 3. 5. 2. Внутримолекулярная рециклизация амидов 2-амино-1-(3-этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидро[b]тиофен-2-ил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновых кислот

При нагревании амида **18з** в смеси этанол и соляная кислота происходит рециклизация в производные пирролидин-2,4-диона **23**.

Схема 2.23



Соединение **23** светло-желтое кристаллическое вещество, полученное с выходом 75%, хорошо растворимое в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, ацетонитриле, этаноле и не растворимое в воде и алканах.

Структура соединения **23** подтверждена методом РСА (*Рисунок 2.19*).

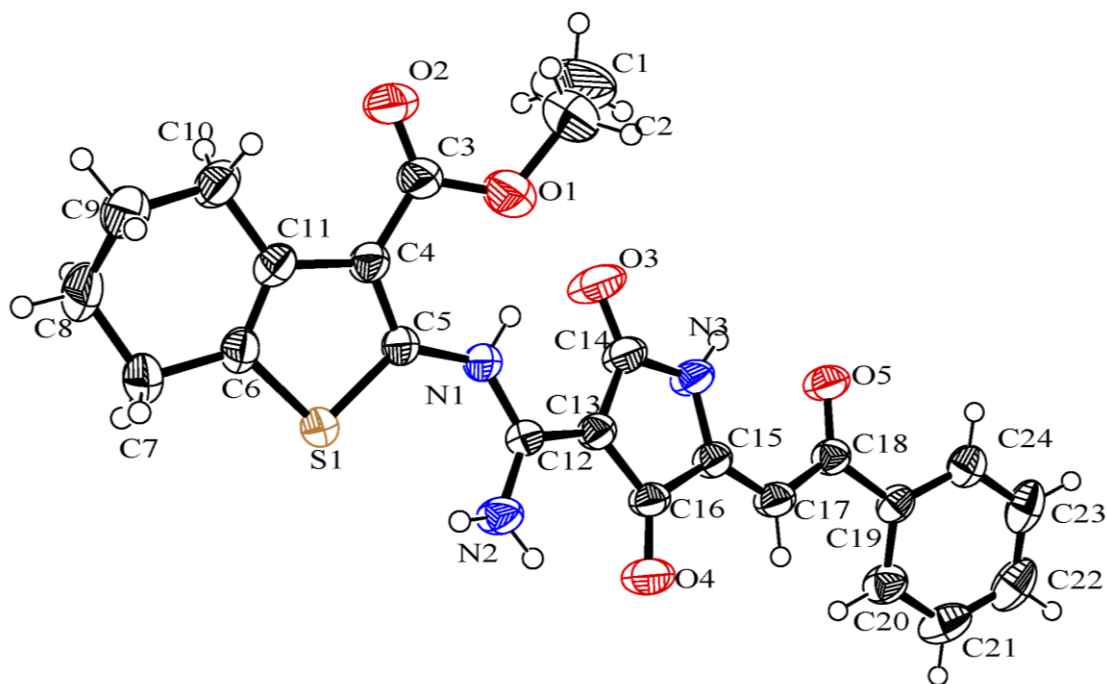
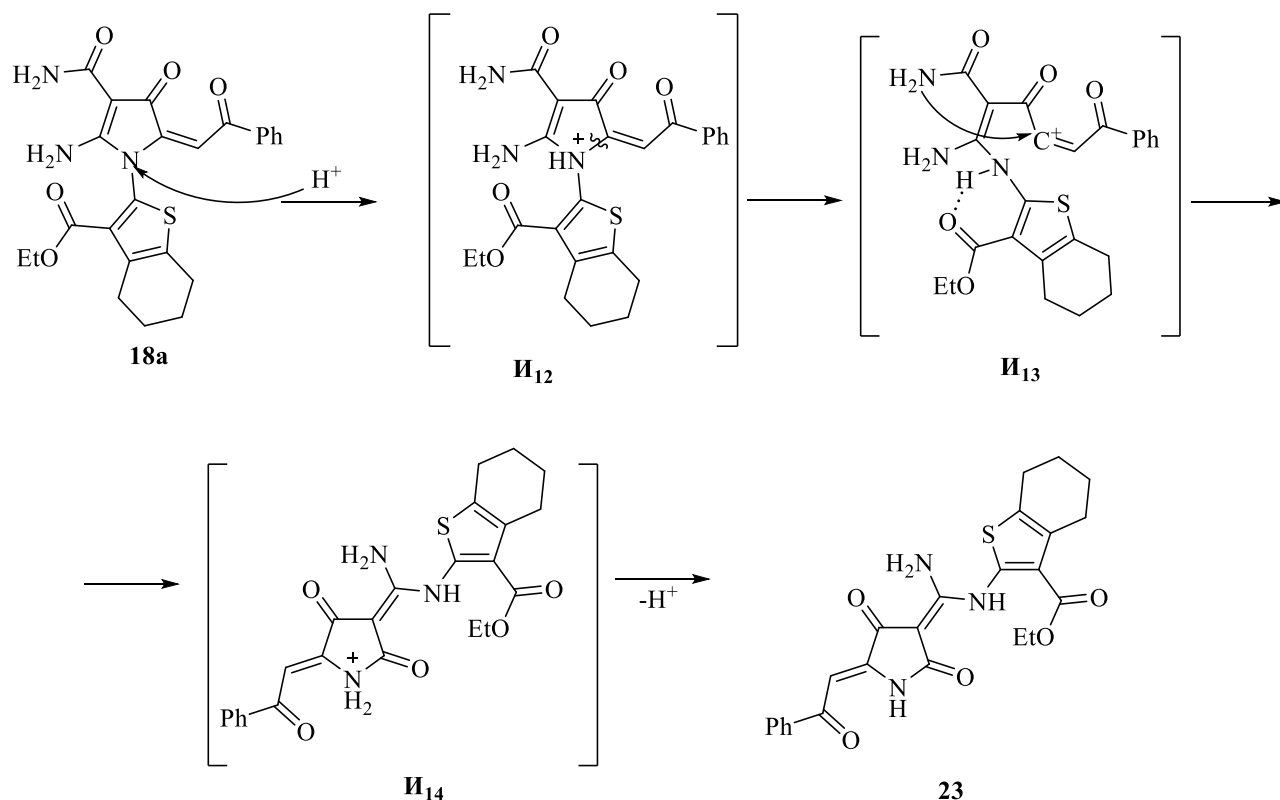


Рисунок 2.19 Соединение **23** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

На наш взгляд образование соединения **23** происходит вследствие первоначальной атаки протона по атому азота пиррола N^1 с образованием протонированной формы **И₁₂** и последующим разрывом связи N^1-C^5 , которому дополнительно стабилизирует образование шестичленной ВВС с карбоксильной

функцией тиофенового заместителя, а компенсация положительного заряда на атоме углерода C^5 происходит за счет карбонильных групп в соседних положениях интермедиат **И₁₃**. Атака амидной аминогруппой на карбокатионный атом приводит к образованию интермедиата **И₁₄**, который стабилизируется вследствие элиминирования протона, приводя к пирролидиндиону **23**.

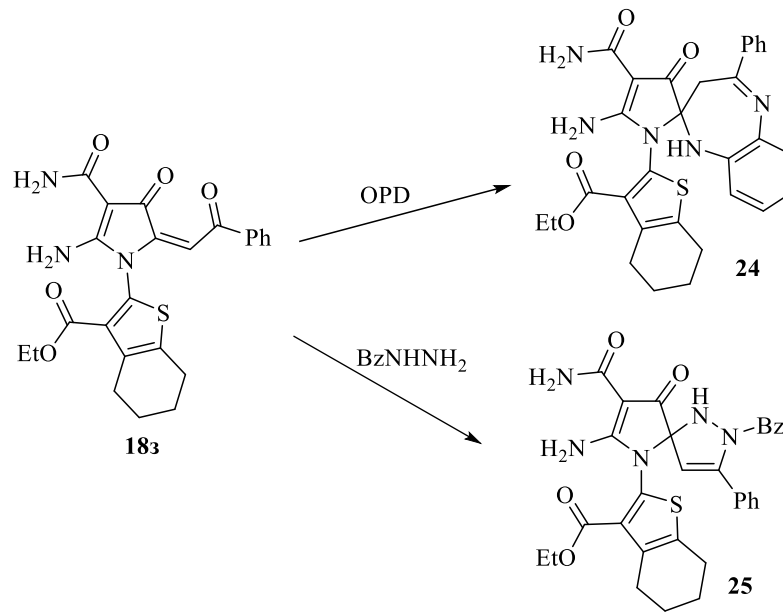
Схема 2.24



2. 3. 5. 3. Взаимодействие 2-аминопиррола с бинуклеофилами

Нами изучена возможность взаимодействия 2-аминопиррола **18з** с бинуклеофильными реагентами на примере OPD и бензоилгидразида. Установлено, что взаимодействие протекает по халконовой системе, а не по дикетонной, как возможно было ожидать (Схема 2.25).

Схема 2.25



Соединение **24** желтое кристаллическое вещество, соединение **25** белое кристаллическое вещество, полученные с выходами 79 и 82%, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, ацетонитриле, этаноле и не растворимые в воде и алканах.

Структура соединения **24** подтверждена методом РСА (*Рисунок 2.20*).

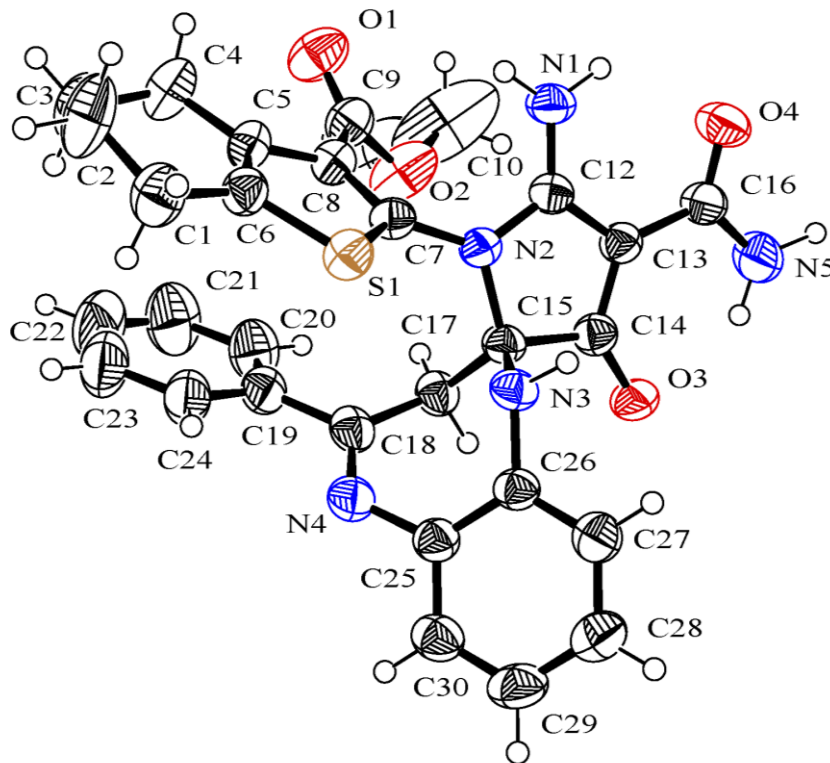


Рисунок 2.20 Соединение **24** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

2. 4. Биологическая активность полученных соединений

Как было сказано ранее, соединения, содержащие аминотиофен Гевальда, обладают широким спектром биологической активности[91-98], кроме этого, в литературе описаны примеры обнаружения биологической активности среди производных ароилпировиноградных кислот[29-42], что также повышает перспективность изучения биологической активности полученных соединений.

С целью поиска новых биологически активных веществ, нами был проведен первичный биологический скрининг представителей почти всех рядов полученных соединений на такие виды активности как: анальгетическая, противовоспалительная, противомикробная и гипогликемическая. Для всех исследуемых соединений была определена острая токсичность, которая составляет > 1500 мг/кг. Согласно классификации токсичности препаратов все исследуемые соединения относятся к V классу практически нетоксичных веществ[176].

Анальгетическая и противовоспалительная активность синтезированных соединений была исследована Васильевой А.Ю. и Махмудовым Р.Р. на базе кафедры природных и биологически активных соединений ПГНИУ.

2.4.1. Анальгетическая активность

Анальгетическая активность была изучена для 126 соединений[116] по методу горячей пластинки при внутрибрюшинном введении[176]. Все исследованные соединения оказались значительно менее токсичными, чем Ортофен. Наиболее активными соединениями оказались исходные кислоты **6**, эфиры **11** и аминопирролы **18** (Таблица 2.2).

Таблица 2.2

Соединения	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
6д	50	>1500	25.80
6ф	50	>1500	29.50
6ас	50	>1500	26.00

11в	50	>1500	28.80
11к	50	>1500	26.60
11н	50	>1500	28.20
18д	50	>1500	28.00
18и	50	>1500	28.10
Контроль	-	-	10.0
Ортофен	10[ЕД ₅₀]	74	26.2
Метамизол натрия	93[ЕД ₅₀]	3300	16.33

С целью поиска наиболее активных соединений в ряду кислот **6**, Бабушкиной Е.В. на базе кафедры высшей математики ПГНИУ была исследована математическая зависимость величины биологического отклика (латентный период оборонительного рефлекса в секундах) от дескрипторов молекулярной структуры соединений **6**.

При проведении исследования была построена модель множественной линейной регрессии, описывающая зависимость анальгетической активности Y от более чем 3000 дескрипторов молекулярной структуры, которые были рассчитаны в программе DRAGON[®] для оптимизированных геометрий полуэмпирическим методом AM1 [177]. При построении регрессии использовалось программное приложение, специально разработанное на языке C# в среде Microsoft[®] Visual Studio[®] 2010. При построении модели применен подход пошаговой восходящей регрессии, на каждом шаге которой в модель включается новый дескриптор либо его преобразованное значение. Модель, которая объясняет большую долю дисперсии отклика, имеет вид:

$$\frac{1}{Y} = 0,00004 \cdot V(A)_{Approx} + 0,035 \cdot \frac{1}{ZM1V} - 0,726 \cdot Jhetp^3 - 0,124 \cdot IC_0 + 0,528 \cdot BIC_0 + 0,054$$

$ZM1V$ - первый индекс загребской группы по всем валентностям вершин, $Jhetp$ - индекс Балабана, IC_0 - информационное содержание графа относительно окрестностей 0-го порядка, BIC_0 - информационное содержание связывания относительно окрестностей 0-го порядка.

Модель является значимой при уровне $p \leq 0,5$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,6$. Построенная модель верифицирована с помощью статистического пакета Statistica[®] 10 for Windows[®].

2.4.2. Противовоспалительная активность

Противовоспалительная активность изучена для 8 соединений на модели каррагенинового отека[178]. Наибольшую активность показали 3 соединения(*Таблица 2.3*).

Таблица 2.3

Соединение	Доза, мг/кг	ЛД50 мг/кг	% торможения* каррагенинового отека
			4 часа
Конт-роль	-	-	0.00
6с	50	>1500	35.27
6ю	50	>1500	39.95
6ф	50	>1500	44.00
Ортофен	10	74	61.00

Исследованные соединения показали выраженную противовоспалительную активность и более чем в 20 раз меньшую токсичность, чем препарат сравнения Ортофен.

2.4.3. Противомикробная активность

Противомикробная активность синтезированных соединений была исследована Баландиной С.Ю. в лаборатории «Бактерицид» на базе кафедры природных и биологически активных соединений ПГНИУ.

Противомикробную активность исследовали для 22 соединений по отношению к тест-культурам микроорганизмов *St. aureus* ATCC 906 и *E. coli* ATCC 1257, определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде[179].

Наибольшую активность показали 2 соединения в ряду кислот **6** (см. *Таблица 2.4*).

Таблица 2.4

Соединение	Противомикробная активность (мкг/мл)	
	<i>St. aureus</i> (906)	<i>E. coli</i> (1257)
	МИК	МИК
6ае	125	125
6аж	250	250

На основании исследований выборки соединений из каждого ряда можно сделать вывод о бесперспективности поиска данного вида активности у получаемых соединений.

2.4.4. Гипогликемическая активность

Гипогликемическая активность была изучена на кафедре фармакологии ПГФА минздравсоцразвития РФ под руководством профессора, д.м.н. Юшковой Т.А.

Гипогликемическая активность была исследована для 2 соединений на модели аллоксанового диабета[180]. Как видно из результата (см. **Таблица 2.5**), исследованные соединения обладают выраженной гипогликемической активностью, что показывает перспективность поиска более активных веществ в ряду кислот **6**.

Таблица 2.5

Соединение	Доза, мг/кг	% торможения гипергликемии
		120 мин
бд	50.0	23.1
баб	50.0	13.6
Метформин	50.0	54.5

Таким образом, результаты биологических испытаний показали перспективность поиска новых веществ с высокой анальгетической, противовоспалительной и гипогликемической активностью среди синтезированных соединений. Полученные данные по первичному биологическому скринингу выявили необходимость более глубоких фармакологических исследований соединений, показавших высокую анальгетическую, противовоспалительную активность и низкую токсичность с целью изучения возможности использования их в медицинской практике.

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

ИК спектры записаны на приборе ФСМ–1202 для пасты в вазелиновом масле и в таблетках KBr.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker AV500 (500 и 125 МГц), Varian-MERCURYplus300 (300 и 75 МГц) внутренний стандарт - ГМДС, Bruker Avance III (400 и 100 МГц) внутренний стандарт - остаточный сигнал от дейтерорастворителя.

Элементный анализ проводили на приборе Leco CHNS-932 и Vario EL Cube(CHNS).

Масс-спектры записаны на спектрометре Kratos MS-30, ионизация ЭУ (70 эВ, температура камеры ионизации 200 °С) и на Waters ACQUITY UPLC I-Class с детектором Xevo TQD, ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных ионов, температура источника 150°С, напряжение на капилляре 3500–4000 В, напряжение на конусе 20–70 В, температура испарения 150–300°С, методом прямого ввода в масс-детектор прибора.

Оптимизацию условий реакций проводили методами *ультра*-ВЭЖХ-МС (на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class, колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижные фазы: ацетонитрил-вода, скорость потока 0.3–0.6 мл/мин, масс-детектор Xevo TQD, УФ-детектор ACQUITY UPLC PDA el Detector).

Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ П-А-УФ-254 в системе эфир-бензол-ацетон, 10:9:1, детектирование проводили в УФ свете и парами йода.

Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

4-Фенил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновая кислота 2a.

К теплому раствору (0.4 моль) метилата натрия в 100 мл метанола медленно приливали при перемешивании охлажденную смесь 29.2 г (0.2 моль) диэтилоксалата и 24.0 г (0.2 моль) ацетофенона, через сутки выпавший осадок растворяли в теплой воде (60 °С) и подкисляли раствор концентрированной соляной кислотой до pH=3. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила [106-110].

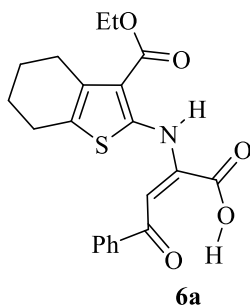
Аналогично были получены соединения **2б-р**.

Этиловый эфир 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 5а.

В трехгорлой колбе емкостью 100 мл, снабженной обратным холодильником, капельной воронкой, внутренним термометром и магнитной мешалкой, помещенной в водяную баню, готовили раствор 9.8 г (0.1 моль) циклогексанона и 11.3 г (0.1 моль) этилцианоацетата в 40 мл этанола. К полученному раствору прибавляли 3.2 г (0.1 моль) тонко растертой серы. При перемешивании к полученной смеси прибавляли по каплям 4 мл морфолина, следя за тем, чтобы реакционная смесь не перегревалась. После окончания экзотермической реакции смесь нагревали на водяной бане до полного растворения серы. После охлаждения раствора до 0 °С выпадает этиловый эфир 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты в виде желтых кристаллов. Полученный продукт отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола [111-115].

Аналогично были получены соединения **5б-к**.

4-Оксо-4-фенил-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота 6а.

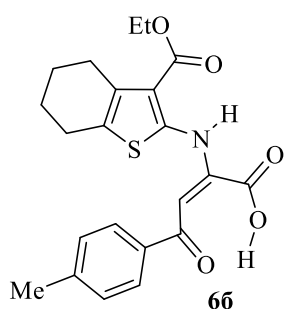


Метод А: к раствору 1.92 г (0.01 моль) соединения **2а** в этаноле (10 мл) прибавили 2.25 г (0.01 моль) раствора этилового эфира 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты **5а** в этаноле (10 мл) и нагревали до кипения. Полученный насыщенно-красный раствор выдерживали 24 часа при -18 °С, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола [116]. Выход 89%; Метод Б: Раствор 3.81 г (0.01 моль) соединения **10 а** кипятили в смеси диоксан:вода 4:1 в течение 1 ч, полученный раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 95%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 189-190$ °С (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1708 (COOEt), 3431 (NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.41 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.83 (м, 2H, CH_2), 1.88 (м, 2H, CH_2), 2.78 (м, 2H, CH_2), 2.84 (м, 2H, CH_2),

4.41 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 7.16 (с, 1H, C=CH), 7.54 (м, J 7.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.64 (м, J 7.4 Гц, 1H, H_{Ar}), 8.05 (м, J 7.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.30 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14.3, 22.4, 22.7, 24.9, 26.5, 61.4, 96.6, 118.3, 128.7, 129.0, 129.4, 133.7, 134.7, 137.5, 144.1, 146.1, 162.2, 164.3, 189.5. Найдено, %: С 63.10, Н 5.32, N 3.51, S 8.04. C₂₁H₂₁NO₅S. Вычислено, %: С 63.14, Н 5.30, N 3.51, S 8.03.

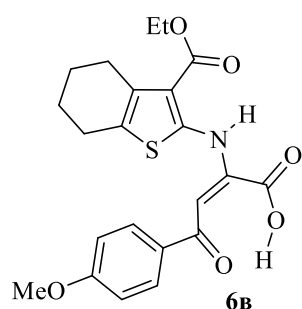
Аналогично, по методу А были получены соответствующие кислоты **6б-ас**, амиды **7а-в** и соединение **9**.

4-(4-Метилфенил)-4-оксо-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота **6б.**



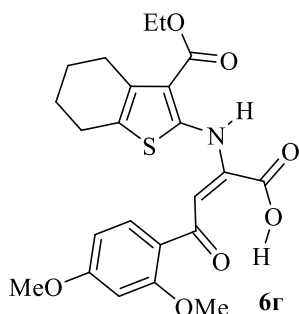
Выход 73%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 188-190$ °С (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1715 (COOEt), 3442 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 1.33 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.39 (с, 3H, Me), 2.60 (м, 2H, CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂), 4.32 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH₂O), 6.51 (с, 1H, C=CH), 7.33 (м, J 7.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.90 (м, J 7.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.75 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 63.92, Н 5.66, N 3.35, S 7.77. C₂₂H₂₃NO₅S. Вычислено, %: С 63.91, Н 5.61, N 3.39, S 7.75.

4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота **6в.**



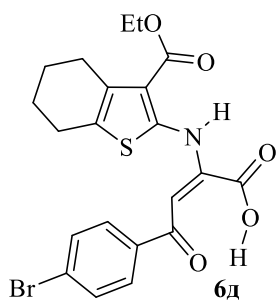
Выход 86%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 186-187$ °С (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1712 (COOEt), 3412 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.40 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.82 (м, 2H, CH₂), 1.88 (м, 2H, CH₂), 2.77 (м, 2H, CH₂), 2.81 (м, 2H, CH₂), 3.91 (с, 3H, OMe), 4.38 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 7.01 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.08 (с, 1H, C=CH), 8.03 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.19 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14.2, 22.4, 22.7, 24.9, 26.5, 55.7, 61.3, 96.5, 114.3, 117.6, 128.7, 129.6, 131.2, 134.6, 144.5, 145.5, 162.4, 164.3, 164.4, 187.7. Масс-спектр, m/z : 429 [M]⁺. Найдено, %: С 61.50, Н 5.44, N 3.25, S 7.43. C₂₂H₂₃NO₆S. Вычислено, %: С 61.52, Н 5.40, N 3.26, S 7.47.

4-(2,4-Диметоксифенил)-4-оксо-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бг.



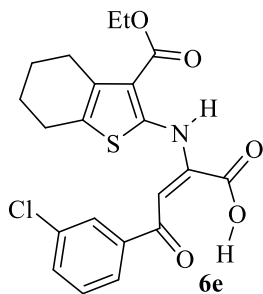
Выход 87%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 183-184 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 уш. (COOEt), 3392 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.32 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.65 (м, 4H, 2CH_2), 2.53 (м, 2H, CH_2), 2.76 (м, 2H, CH_2), 3.85 (с, 3H, OMe), 3.89 (с, 3H, OMe), 4.31 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.58 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.62-7.71 (м, 3H, H_{Ar}), 12.58 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 60.09, H 5.45, N 3.04, S 7.01. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 60.12, H 5.48, N 3.05, S 6.98.

4-(4-Бромфенил)-4-оксо-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бд.



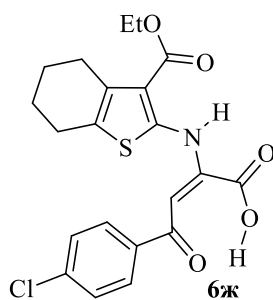
Выход 82%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 171-172 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1701 (COOEt), 3402 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.33 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 1.73 (м, 4H, 2CH_2), 2.60 (м, 2H, CH_2), 2.71 (м, 2H, CH_2), 4.32 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH_2O), 6.49 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.73 (м, J 8.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.93 (м, J 8.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.79 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 52.70, H 4.22, N 2.90, S 6.71. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 52.73, H 4.21, N 2.93, S 6.70.

4-Оксо-4-(3-хлорфенил)-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бе.



Выход 65%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 154-155 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1673 уш. (COOEt), 3438 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.41 (т, J 6.9 Гц, 3H, Me), 1.84 (м, 4H, 2CH_2), 2.78 (м, 2H, CH_2), 2.85 (м, 2H, CH_2), 4.32 (кв, J 6.9 Гц, 2H, CH_2O), 7.07 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.40-8.02 (м, 4H, H_{Ar}), 12.34 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 58.14, H 4.62, N 3.25, S 7.40. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 58.13, H 4.65, N 3.23, S 7.39.

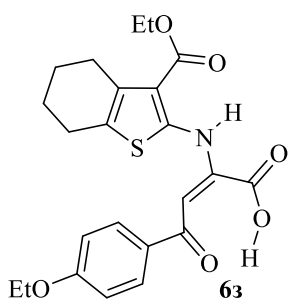
4-Оксо-4-(4-хлорфенил)-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бж.



Выход 83%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 176-177\text{ }^{\circ}\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1701 (COOEt), 3412 (NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.33 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.90 (м, 4H, 2CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂) 2.8 (м, 2H, CH₂) 4.32 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.51 (с, 1H, C=CH), 7.58 (м, J 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.02 (м, J 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.79 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14.3, 22.4, 22.7, 24.9, 26.5, 61.5, 96.2, 118.6, 129.3, 129.7, 130.0, 134.8, 135.9, 140.2, 143.8, 146.3, 162.0, 164.3, 188.1. Найдено, %: C 58.15, H 4.67, N 3.22, S 7.39. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 58.13, H 4.65, N 3.23, S 7.39.

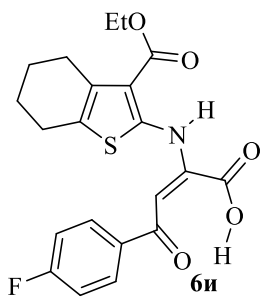
Рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 293(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1 $^{\circ}$] [181]. Для анализа использован обломок красного призматического кристалла (0.5 \times 0.4 \times 0.4 мм). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [181]. Сингония кристалла триклинная, пространственная группа P -1, a 10.7560(13) b 17.5501(14) c 22.6669(16) Å, α 107.324(7) β 96.819(8) γ 98.708(9) $^{\circ}$, V 3976.31 Å³. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5\text{S}$. Z 8. Всего измерено 44014 отражения, из них независимых 18668, 7327 отражение с $I > 2\sigma(I)$. Полнота сбора данных для $\theta < 26.00^{\circ}$ 99.9%. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELX97 [182]. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0639 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_2 0.1350, wR_2 0.2348 (для всех отражений), $Goof$ 1.0832.

4-Оксо-4-(4-этоксифенил)-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бз.



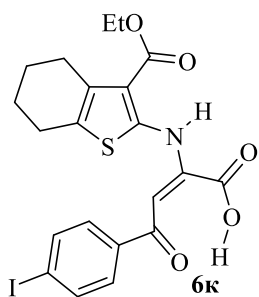
Выход 90%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 172-173 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1701 (COOEt), 3416 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.33 (м, 6H, Me), 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.59 (м, 2H, CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂), 4.17 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH₂O), 4.31 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH₂O), 6.51 (с, 1H, C=CH), 7.05 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.97 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.70 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.25, Н 5.69, N 3.18, S 7.25. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 62.29, Н 5.68, N 3.16, S 7.23.

4-Оксо-4-(4-фторфенил)-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота би.



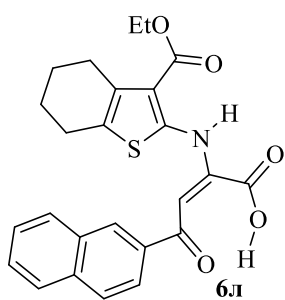
Выход 85%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 181-182 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (COOEt), 3412 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.33 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.73 (м, 4H, 2CH₂), 2.60 (м, 2H, CH₂), 2.70 (м, 2H, CH₂), 4.31 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.52 (с, 1H, C=CH), 7.33 (м, J_{HH} 8.7 Гц, J_{HF} 6.0 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.02 (м, J_{HH} 8.6 Гц, J_{HF} 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.79 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 60.40, Н 4.85, N 3.33, S 7.69. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 60.42, Н 4.83, N 3.36, S 7.68.

4-(4-Йодфенил)-4-оксо-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бк.



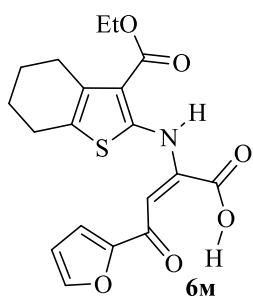
Выход 92%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 90-91 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 уш. (COOEt), 3402 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.31 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.48 (м, 2H, CH₂), 2.68 (м, 2H, CH₂), 4.24 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH₂O), 7.08 (с, 1H, C=CH), 7.10 (м, J 8.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.90 (м, J 8.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.33 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 48.05, Н 3.82, N 2.70, S 6.06. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{INO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 48.01, Н 3.84, N 2.67, S 6.10.

4-(2-Нафтил)-4-оксо-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бл.



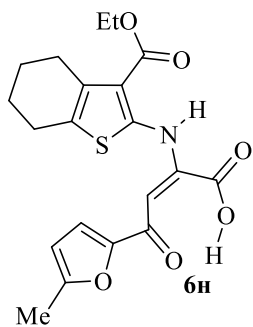
Выход 58%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 116-118$ °C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1671 уш. (COOEt), 3403 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.32 (т, J 6.9 Гц, 3H, Me), 1.71 (м, 4H, 2CH_2), 2.49 (м, 2H, CH_2), 2.68 (м, 2H, CH_2), 4.24 (кв, J 6.9 Гц, 2H, CH_2O), 7.34 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.56-8.09 (м, 7H, H_{Ar}), 12.28 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 66.75, H 5.11, N 3.13, S 7.13. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 66.80, H 5.16, N 3.12, S 7.13.

4-Оксо-4-(фуран-2-ил)-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бм.



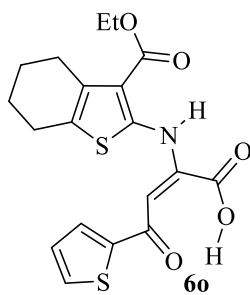
Выход 67%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 188-190$ °C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1707 (COOEt), 3444 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.41 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.85 (м, 4H, 2CH_2), 2.80 (м, 4H, 2CH_2), 4.41 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.66 (дд, J 3.6, 1.7 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.13 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.42 (д, J 3.6 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.77 (м, 1H, H_{Ar}), 12.27 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 58.61, H 4.90, N 3.62, S 8.25. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 58.60, H 4.92, N 3.60, S 8.23.

4-(5-Метилфуран-2-ил)-4-оксо-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бн.



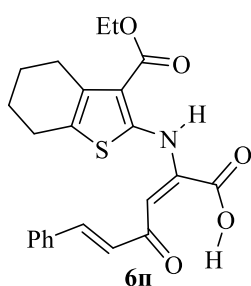
Выход 97%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 192-194$ °C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1674 уш. (COOEt), 3375 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.32 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 1.73 (м, 4H, 2CH_2), 2.39 (с, 3H, Me), 2.59 (м, 2H, CH_2), 2.70 (м, 2H, CH_2), 4.30 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH_2O), 6.28 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.36 (уш. д, J 3.9 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.38 (уш. д, J 3.9 Гц, 1H, H_{Ar}), 12.42 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 59.50, H 5.22, N 3.44, S 7.95. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 59.54, H 5.25, N 3.47, S 7.95.

4-Оксо-4-(тиофен-2-ил)-2-[3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бо.



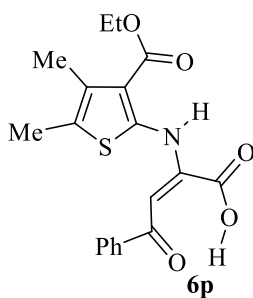
Выход 93%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 158-160 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1671 уш. (COOEt), 3410 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.41 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 1.74 (м, 4H, 2CH_2), 2.75 (м, 2H, CH_2), 2.85 (м, 2H, CH_2), 4.41 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH_2O), 7.10 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.23 (м, 1H, H_{Ar}), 7.76 (дд, J 4.9, 1.0 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.90 (дд, J 3.9, 1.0 Гц, 1H, H_{Ar}), 12.16 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 56.27, H 4.70, N 3.47, S 15.80. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: C 56.28, H 4.72, N 3.45, S 15.81.

4-Оксо-6-фенил-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]гекс-2,5-диеновая кислота бп.



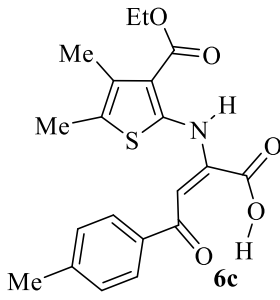
Выход 88%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 162-163 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1705 (COOEt), 3415 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.43 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.88 (м, 4H, 2CH_2), 2.80 (м, 2H, CH_2), 2.87 (м, 2H, CH_2), 4.42 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.58 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.89 (д, J 15.5 Гц, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.45 (м, 3H, H_{Ar}), 7.65 (м, 2H, H_{Ar}), 7.89 (д, J 15.5 Гц, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 12.14 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.7, 21.9, 22.2, 24.3, 25.9, 60.8, 100.6, 118.0, 125.7, 128.3, 128.5, 129.1, 130.7, 133.8, 134.2, 143.4, 145.2, 146.1, 161.6, 163.5, 186.2. Найдено, %: C 64.90, H 5.47, N 3.26, S 7.52. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 64.92, H 5.45, N 3.29, S 7.53.

2-[(4,5-Диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-оксо-4-фенилбут-2-еновая кислота бр.



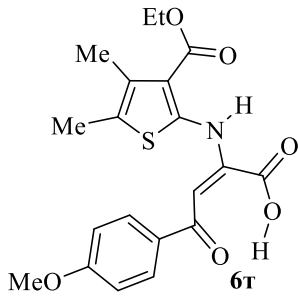
Выход 85%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 181-182 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1709 (COOEt), 3385 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34 (т, J 6.9 Гц, 3H, Me), 2.19 (с, 3H, Me), 2.24 (с, 3H, Me), 4.32 (кв, J 6.9 Гц, 2H, CH_2O), 6.52 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.52 (м, J 7.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.61 (м, J 7.2 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.99 (м, J 6.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.76 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 61.10, H 5.12, N 3.77, S 8.60. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 61.11, H 5.13, N 3.75, S 8.59.

2-[(4,5-Диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-(4-метилфенил)-4-оксобут-2-еновая кислота бс.



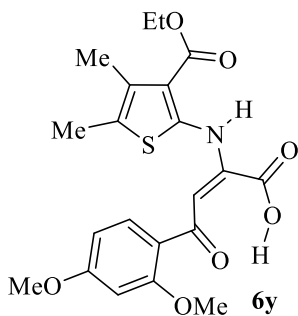
Выход 87%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 187-188 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1711 (COOEt), 3389 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.43 (м, J 6.9 Гц, 3H, Me), 2.18 (с, 3H, Me), 2.23 (с, 3H, Me), 2.37 (с, 3H, Me), 4.45 (кв, J 6.9 Гц, 2H, CH₂O), 7.08 (с, 1H, C=CH), 7.32 (м, J 9.0 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.87 (м, J 9.0 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.66 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 62.03, Н 5.48, N 3.61, S 8.25. C₂₀H₂₁NO₅S. Вычислено, %: С 62.00, Н 5.46, N 3.62, S 8.28.

2-[(4,5-Диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-(2-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновая кислота бт.



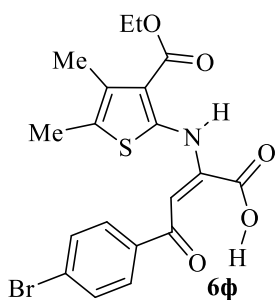
Выход 88%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 180-181 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1720 (COOEt), 3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.34 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 2.18 (с, 3H, Me), 2.23 (с, 3H, Me), 3.84 (с, 3H, MeO), 4.32 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH₂O), 6.50 (с, 1H, C=CH), 7.05 (м, J 9.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.99 (м, J 9.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.70 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 59.55, Н 5.23, N 3.50, S 7.99. C₂₀H₂₁NO₆S. Вычислено, %: С 59.54, Н 5.25, N 3.47, S 7.95.

2-[(4,5-Диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-(2,4-диметоксифенил)-4-оксобут-2-еновая кислота бу.



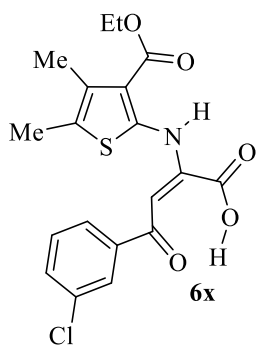
Выход 84%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 188-190 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1668 уш. (COOEt), 3369 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.34 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 2.18 (с, 3H, Me), 2.23 (с, 3H, Me), 3.82 (с, 3H, OMe), 3.88 (с, 3H, OMe), 4.32 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH₂O), 6.55 (с, 1H, C=CH), 6.66 (м, 2H, H_{Ar}), 7.68 (м, J 9.1 Гц, 1H, H_{Ar}), 12.52 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 58.19, Н 5.37, N 3.22, S 7.45. C₂₁H₂₃NO₇S. Вычислено, %: С 58.19, Н 5.35, N 3.23, S 7.40.

4-(4-Бромфенил)-2-[(4,5-диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-оксобут-2-еновая кислота бф.



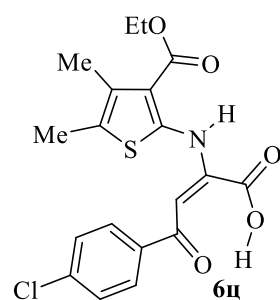
Выход 92%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 179-180 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1676 уш. (COOEt), 3189 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.33 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me). 2.19 (с, 3H, Me), 2.24 (с, 3H, Me), 4.33 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH_2O), 6.47 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.72 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.43 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.71 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 50.40, H 4.01, N 3.12, S 7.11. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrNO}_5\text{S}$. Вычислено, %: 50.45, H 4.01, N 3.10, S 7.09.

2-[(4,5-Диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-оксо-4-(3-хлорфенил)бут-2-еновая кислота бх.



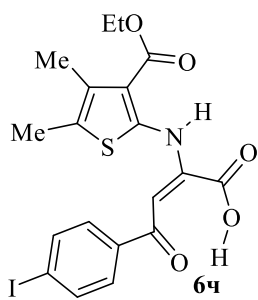
Выход 70%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 154-155 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1671 уш. (COOEt), 3425 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.45 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me). 2.32 (с, 3H, Me), 2.42 (с, 3H, Me), 4.45 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH_2O), 6.79 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.08 (м, 1H, H_{Ar}), 7.51 (м, 2H, H_{Ar}), 8.02 (м, 2H, H_{Ar}), 12.22 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 56.00, H 4.44, N 3.44, S 7.89. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 55.95, H 4.45, N 3.43, S 7.86.

2-[(4,5-Диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-оксо-4-(4-хлорфенил)бут-2-еновая кислота бц.



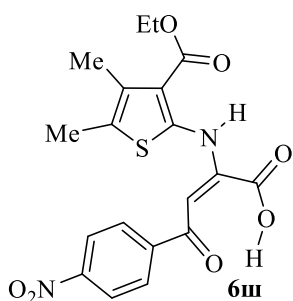
Выход 89%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 155-158 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1732 (COOEt), 3397 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.33 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.19 (с, 3H, Me), 2.25 (с, 3H, Me), 4.33 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.49 (с, 1H $\text{C}=\text{CH}$), 7.63 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.01 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.71 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 55.97, H 4.43, N 3.45, S 7.82. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 55.95, H 4.45, N 3.43, S 7.86.

2-[(4,5-Диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-(4-йодфенил)-4-оксобут-2-еновая кислота бч.



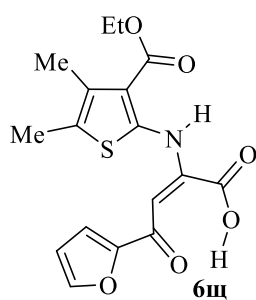
Выход 90%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 177-178 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1721 (COOEt), 3390 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.43 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.32 (с, 3H, Me), 2.41 (с, 3H, Me), 4.44 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 7.08 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.74 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.90 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.17 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 45.72, H 3.65, N 2.77, S 6.46. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{INO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 45.70, H 3.63, N 2.81, S 6.42.

2-[(4,5-Диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-(4-нитрофенил)-4-оксобут-2-еновая кислота бш.



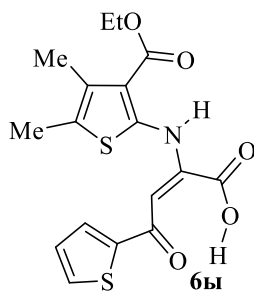
Выход 78%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 175-176 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1681 (COOEt), 3388 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.34 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.21 (с, 3H, Me), 2.26 (с, 3H, Me), 4.35 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.53 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 8.23 (м, J 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.32 (м, J 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.88 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д.: 12.3, 13.8, 14.1, 60.4, 96.8, 117.8, 123.8, 124.6, 128.8, 131.3, 142.8, 145.4, 149.4, 150.0, 162.8, 164.4, 187.8. Найдено, %: C 54.50, H 4.32, N 6.73, S 7.69. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 54.54, H 4.34, N 6.70, S 7.66.

2-[(4,5-Диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-оксо-4-(фуран-2-ил)бут-2-еновая кислота бщ.



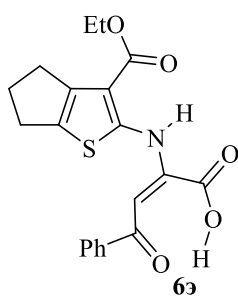
Выход 48%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 189-190 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1669 уш. (COOEt), 3465 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.43 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.32 (с, 3H, Me), 2.41 (с, 3H, Me), 4.44 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.66 (дд, J 3.6, 1.7 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.16 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.43 (дд, J 3.6, 0.7 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.43 (дд, J 1.7, 0.7 Гц, 1H, H_{Ar}), 12.12 (с 1H, NH). Найдено, %: C 56.15, H 4.76, N 3.90, S 8.80. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 56.19, H 4.72, N 3.85, S 8.82.

2-[(4,5-Диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бут-2-еновая кислота бь.



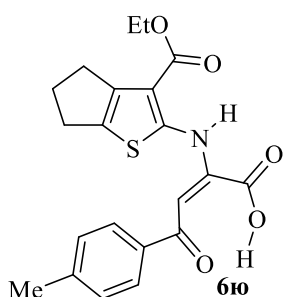
Выход 74%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 186-187 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1668 (COOEt), 3451 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.43 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.32 (с, 3H, Me), 2.1 (с, 3H, Me), 4.44 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 7.08 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.24 (м, 1H, H_{Ar}), 7.77 (уш. д, J 4.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.89 (уш. д, J 3.2 Гц, 1H, H_{Ar}), 12.04 с (1H, NH). Найдено, %: С 53.85, Н 4.50, N 3.73, S 16.93. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 53.81, Н 4.52, N 3.69, S 16.90.

4-Оксо-4-фенил-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бэ.



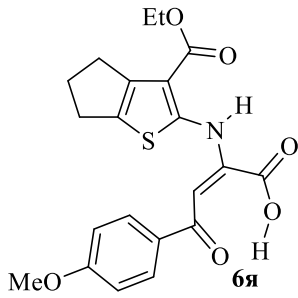
Выход 78%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 183-184 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1678 уш. (COOEt), 3424 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.31 (т, J 7.5 Гц, 3H, Me), 2.30 (м, 2H, CH_2), 2.82 (м, 4H, 2CH_2), 4.30 (кв, J 7.5 Гц, 2H, CH_2O), 6.54 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.52 (м, J 7.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.63 (м, J 7.2 Гц, 1H, H_{Ar}), 8.01 (м, J 7.2 Гц, 2H, H_{Ar}) 12.84 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 62.30, Н 4.95, N 3.62, S 8.33. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 62.32, Н 4.97, N 3.63, S 8.32.

4-(4-Метилфенил)-4-оксо-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бю.



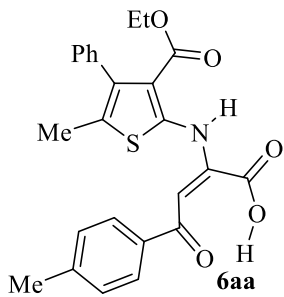
Выход 95%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 180-181 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1678 (COOEt), 3405 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d_6}), δ , м.д.: 1.30 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 2.29 (м, 2H, CH_2), 2.37 (с, 3H, Me), 2.83 (м, 4H, 2CH_2), 4.27 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH_2O), 6.50 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.32 (м, J 7.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.89 (м, J 7.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.72 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 63.15, Н 5.33, N 3.52, S 8.02. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 63.14, Н 5.30, N 3.51, S 8.03.

4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бя.



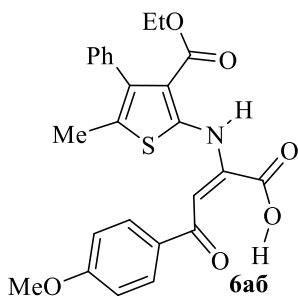
Выход 90%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 189-190 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1678 уш. (COOEt), 3405 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.35 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 2.34 (м, 2H, CH_2), 2.86 (м, 4H, 2CH_2), 3.89 (с, 3H, MeO), 4.32 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH_2O), 6.58 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.08 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.04 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.82 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 60.70, H 5.13, N 3.36, S 7.71. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 60.71, H 5.10, N 3.37, S 7.72.

2-[(5-Метил-4-фенил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-(4-метилфенил)-4-оксобут-2-еновая кислота баа.



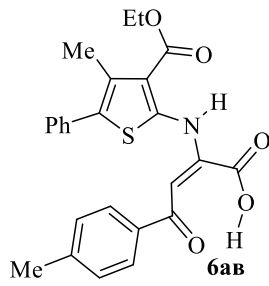
Выход 82%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 171-172 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1674 уш. (COOEt), 3403(NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 0.87 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 2.13 (с, 3H, Me), 2.39 (с, 3H, Me), 4.00 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH_2O), 6.58 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.20 (м, J 7.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.36 (м, 5H, H_{Ar}), 7.92 (м, J 8.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.74 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 66.84, H 5.21, N 3.10, S 7.15. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 66.80, H 5.16, N 3.12, S 7.13.

2-[(5-Метил-4-фенил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновая кислота баб.



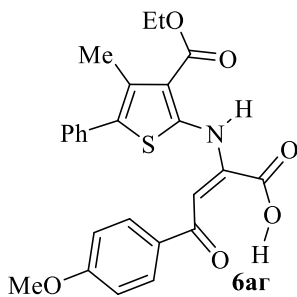
Выход 84%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 169-172 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1668 уш. (COOEt), 3415 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 0.87 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.13 (с, 3H, Me), 3.85 (с, 3H, MeO), 3.99 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.59 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.06 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.19 (м J 6.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.38 (м, 3H, H_{Ar}), 8.02 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.74 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 64.54, H 4.99, N 2.98, S 6.85. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 64.50, H 4.98, N 3.01, S 6.89.

2-[(4-Метил-5-фенил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-(4-метилфенил)-4-оксобут-2-еновая кислота бав.



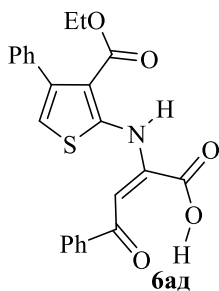
Выход 73%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 189-172 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1673 уш. (COOEt), 3401 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.28 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 2.25 (с, 3H, Me), 2.39 (с, 3H, Me), 4.21 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH_2O), 6.61 (с, 1H, C=CH), 7.38 (м, 7H, H_{Ar}), 7.98 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.83 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 66.82, H 5.13, N 3.10, S 7.15. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 66.80, H 5.16, N 3.12, S 7.13.

2-[(4-Метил-5-фенил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновая кислота баг.



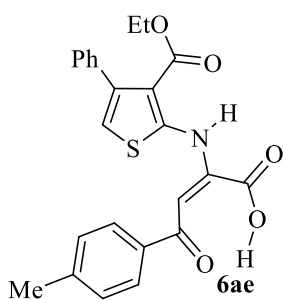
Выход 73%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 189-172 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1673 уш. (COOEt), 3454 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.38 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.33 (с, 3H, Me), 3.85 (с, 3H, MeO), 4.38 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.62 (с, 1H, C=CH), 7.09-8.03 (м, 9H, H_{Ar}), 12.80 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 64.52, H 4.96, N 3.03, S 6.89. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 64.50, H 4.98, N 3.01, S 6.89.

4-Оксо-4-фенил-2-[(4-фенил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бад.



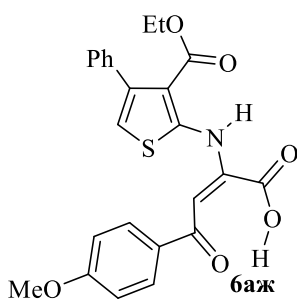
Выход 99%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 176-177 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1673 уш. (COOEt), 3384 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.38 (т, J 6.9 Гц, 3H, Me), 4.12 (кв, J 6.9 Гц, 2H, CH_2O), 6.61 (с, 1H, C=CH), 7.04 (с, 1H, H_{Ar}), 7.64 (м, 10H, H_{Ar}), 12.66 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 65.57, H 4.57, N 3.32, S 7.60. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 65.54, H 4.54, N 3.32, S 7.61.

4-(4-Метилфенил)-4-оксо-2-[(4-фенил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бае.



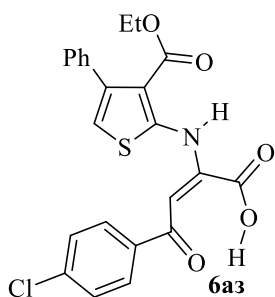
Выход 91%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 183-184 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1672 уш. (COOEt), 3385 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.06 (т, J 6.9 Гц, 3H, Me), 2.43 (с, 3H, Me), 4.16 (кв, J 6.9 Гц, 2H, CH_2O), 6.64 (с, 1H, C=CH), 7.07 (с, 1H, H_{Ar}), 7.63 (м, 9H, H_{Ar}), 12.69 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 66.22, Н 4.85, N 3.19, S 7.39. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 66.19, Н 4.86, N 3.22, S 7.36.

4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-[(4-фенил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота баж.



Выход 88%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 186-187 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1674 уш. (COOEt), 3384 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 0.99 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 3.84 (с, 3H, MeO), 4.11 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH_2O), 6.59 (с, 1H, C=CH), 7.00 (с, 1H, H_{Ar}), 7.52 (м, 9H, H_{Ar}), 12.61 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 63.87, Н 4.69, N 3.15, S 7.08. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 63.85, Н 4.69, N 3.10, S 7.10.

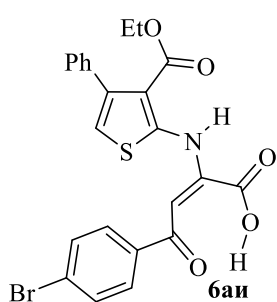
4-Оксо-2-[(4-фенил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-(4-хлорфенил)бут-2-еновая кислота баз.



Выход 85%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 160-163 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1672 уш. (COOEt), 3403 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.02 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 4.13 (кв, J 7.1 Гц 2H, CH_2O), 6.60 с (1H, C=CH), 7.07 (с, 1H, H_{Ar}), 7.33 (м, 5H, H_{Ar}), 7.59 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.04 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.68 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 60.61, Н 3.99, N 3.03, S 7.05. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 60.59, Н 3.98, N 3.07, S 7.03.

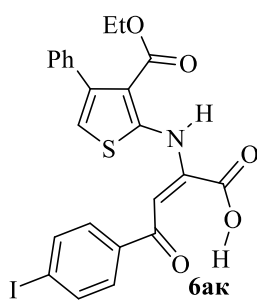
4-(4-Бромфенил)-4-оксо-2-[(4-фенил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота баи.

Выход 86%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 186-188 \text{ } ^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1709 (COOEt), 3406 уш. (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.02



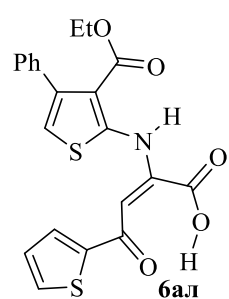
(т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 4.12 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.58 (с, 1H, C=CH), 7.07 (с, 1H, H_{Ar}), 7.34 (м, 5H, H_{Ar}), 7.73 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.96 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.70 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 55.22, Н 3.66, N 2.79, S 6.39. C₂₃H₁₈BrNO₅S. Вычислено, %: С 55.21, Н 3.63, N 2.80, S 6.41.

4-(4-Йодфенил)-4-оксо-2-[(4-фенил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бак.



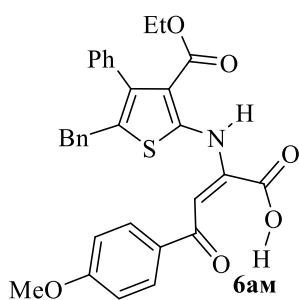
Выход 79%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 137-140$ °С (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1703 (COOEt), 3381 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.02 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 4.20 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.92 (с, 1H, C=CH), 7.12 (с, 1H, H_{Ar}), 7.64 (м, 9H, H_{Ar}), 12.19 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 50.45, Н 3.30, N 2.55, S 5.89. C₂₃H₁₈I₂NO₅S. Вычислено, %: С 50.47, Н 3.31, N 2.56, S 5.86.

4-Оксо-4-(тиофен-2-ил)-2-[(4-фенил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бал.



Выход 91%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 196-198$ °С (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1669 уш. (COOEt), 3438 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.01 (т, J 7.5 Гц, 3H, Me), 4.20 (кв, J 7.5 Гц, 2H, CH₂O), 6.89 (с, 1H, C=CH), 7.30 (м, 7H, H_{Ar}), 7.80 (уш. д, J 4.9 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.95 (уш. д, J 3.9 Гц, 1H, H_{Ar}), 12.09 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 59.05, Н 3.99, N 3.25, S 15.01. C₂₁H₁₇NO₅S₂. Вычислено, %: С 59.00, Н 4.01, N 3.28, S 15.00.

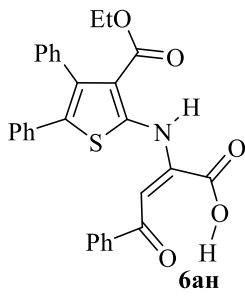
2-[(5-Бензил-4-фенил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновая кислота бам.



Выход 66%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 158-160$ °С (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1707 (COOEt), 3325 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.10 (т, J 7.0 Гц, 3H, Me), 3.90 (с, 3H, MeO), 4.17 (кв, J 7.0 Гц, 2H, CH₂O), 4.24 (с, 2H, CH₂Ph), 6.69 (с, 1H, C=CH), 7.04 (м, J 7.5 Гц, 2H, H_{Ar}),

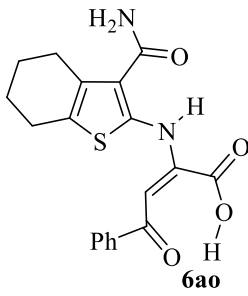
7.11 (м, J 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.34 (м, 8H, H_{Ar}), 8.06 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.87 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 68.70, Н 5.02, N 2.63, S 5.92. $C_{31}H_{27}NO_6S$. Вычислено, %: С 68.74, Н 5.02, N 2.59, S 5.92.

2-[(4,5-Дифенил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)амино]-4-оксо-4-фенилбут-2-еновая кислота бан.



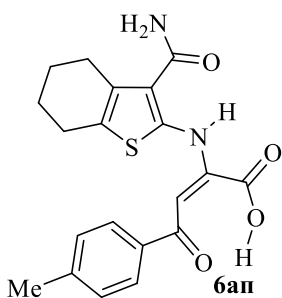
Выход 77%. Красные кристаллы. $T_{разл.} = 180-181$ °С (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1704 (COOEt), 3404 (NH). Спектр ЯМР 1H , (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.97 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 4.16 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 7.26 (м, 1H, $C=CH$, 10H, H_{Ar}), 7.57 (м, J 7.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.67 (м, J 7.4 Гц, 1H, H_{Ar}), 8.12 (м, J 7.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.31 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 12.9, 60.8, 97.4, 119.6, 126.9, 127.3, 127.6, 128.0, 128.2, 128.6, 128.9, 129.5, 131.4, 131.7, 133.4, 135.2, 137.0, 137.1, 144.8, 145.8, 161.5, 163.6, 189.6. Найдено, %: С 70.02, Н 4.65, N 2.81, S 6.49. $C_{29}H_{23}NO_5S$. Вычислено, %: С 70.00, Н 4.66, N 2.82, S 6.44.

2-[(3-(Аминокарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]-4-оксо-4-фенилбут-2-еновая кислота бао.



Выход 90%. Красные кристаллы. $T_{разл.} = 166-167$ °С (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (CONH₂), 1706 (COOEt), 3184, 3400 (NH₂). Спектр ЯМР 1H , (300 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 1.79 (м, 4H, 2CH₂), 2.66 (м, 4H, 2CH₂), 6.41 (с, 1H, $C=CH$), 7.47 (уш. с, 2H, NH₂), 7.82 (м, 5H, H_{Ar}), 12.33 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 61.60, Н 4.93, N 7.58, S 8.64. $C_{19}H_{18}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 61.61, Н 4.90, N 7.56, S 8.66.

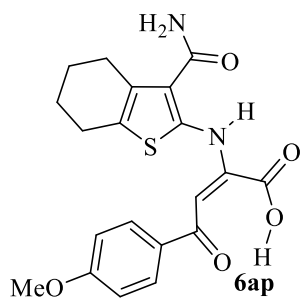
2-[(3-(Аминокарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]-4-(4-метилфенил)-4-оксобут-2-еновая кислота бап.



Выход 80%. Красные кристаллы. $T_{разл.} = 150-151$ °С (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1634 (CONH₂), 3189, 3396 (NH₂). Спектр ЯМР 1H , (300 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 1.57 (м, 2H, CH₂), 1.91 (м, 2H, CH₂), 2.45 (с, 3H, Me), 2.79 (м, 4H, 2CH₂), 5.89

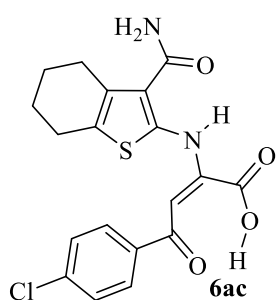
(уш. с, 2H, NH₂), 7.01 (с, 1H, C=CH), 7.33 (м, *J* 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.94 (м, *J* 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.65 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 62.45, Н 5.25, N 7.31, S 8.36 C₂₀H₂₀N₂O₄S. Вычислено, %: С 62.48, Н 5.24, N 7.29, S 8.34.

2-[(3-(Аминокарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновая кислота бар.



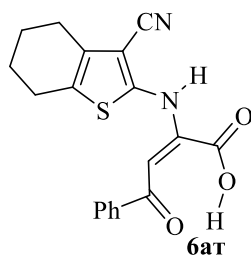
Выход 79%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 172-174$ °С (диоксан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1661 (CONH₂), 3187, 3344 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.78 (м, 4H, 2CH₂), 2.54 (м, 2H, CH₂), 2.65 (м, 2H, CH₂), 3.88 (с, 3H, MeO), 6.42 (с, 1H, C=CH), 7.08 (м, *J* 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.42 (уш. с, 2H, NH₂), 8.00 (м, *J* 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.22 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 59.96, Н 5.01, N 7.00, S 8.02 C₂₀H₂₀N₂O₅S. Вычислено, %: С 59.99, Н 5.03, N 7.00, S 8.01.

2-[(3-(Аминокарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]-4-оксо-4-(4-хлорфенил)бут-2-еновая кислота бас.



Выход 91%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 183-184$ °С (диоксан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1636 (CONH₂), 3186, 3390 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.78 (м, 4H, CH₂), 2.66 (м, 4H, CH₂), 6.44 (с, 1H, C=CH), 7.46 (уш. с, 2H, NH₂), 7.57 (м, *J* 7.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.01 (м, *J* 7.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.31 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 56.37, Н 4.22, N 6.91, S 7.90. C₁₉H₁₇ClN₂O₄S. Вычислено, %: С 56.37, Н 4.23, N 6.92, S 7.92.

4-Оксо-4-фенил-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бат.

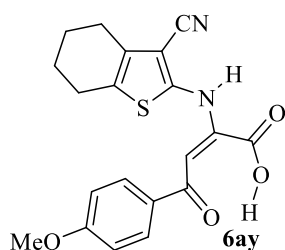


Смесь 1.92 г (0.01 моль) соединения **2а** и 1.78 г (0.01 моль) соединения **5к** в 20 мл безводного толуола в присутствии 5 молярных процентов трифторуксусной кислоты перемешивали при 100 °С в течении часа. Полученный насыщенно-красный раствор выдерживали 24 часа при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход

76% (2.68 г). Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 165-166 \text{ }^\circ\text{C}$ (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2214 (CN), 3188 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д.: *Z*-изомер (80 %): 1.79 (м, 4Н, 2CH_2), 2.51 (м, 2Н, CH_2), 2.64 (м, 2Н, CH_2), 6.70 (с, 1Н, $\text{C}=\text{CH}$), 7.55 (м, J 7.6 Гц, 2Н, H_{Ar}), 7.64 (м, J 7.3 Гц, 1Н, H_{Ar}), 8.01 (м, J 7.5 Гц, 2Н, H_{Ar}), 12.13 (с, 1Н, NH); *E*-изомер (20 %): 1.79 (м, 4Н, 2CH_2), 2.51 (м, 2Н, CH_2), 2.64 (м, 2Н, CH_2), 6.44 (с, 1Н, $\text{C}=\text{CH}$), 7.55 (м, 3Н, H_{Ar}), 7.83 (м, 2Н, H_{Ar}), 10.35 (уш. с, 1Н, NH). Найдено, %: С 64.77, Н 4.59, N 7.90, S 9.12. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 64.76, Н 4.58, N 7.95, S 9.10.

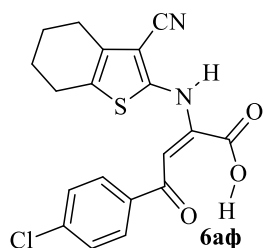
Аналогично при взаимодействии кислот **2б,в,ж** с замещенным 2-аминотиофеном Гевальда **5к** были получены соответствующие кислоты **баг-аф**.

4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота бау.



Выход 85%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 177-178 \text{ }^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2214 (CN), 3188 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.78 (м, 4Н, 2CH_2), 2.53 (м, 2Н, CH_2), 2.62 (м, 2Н, CH_2), 6.69 (с, 1Н, $\text{C}=\text{CH}$), 7.06 (м, J 8.9 Гц, 2Н, H_{Ar}), 8.02 (м, J 8.9 Гц, 2Н, H_{Ar}), 12.18 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 21.4, 22.4, 23.7, 23.8, 55.5, 98.3, 100.5, 113.6, 114.0, 130.0, 130.1, 130.2, 132.7, 148.4, 150.2, 163.1, 163.9, 189.4. Найдено, %: С 62.80, Н 4.77, N 7.32, S 8.38. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 62.81, Н 4.74, N 7.33, S 8.38.

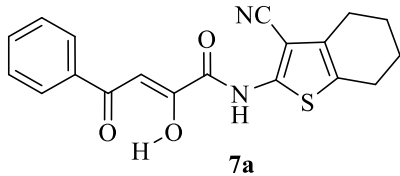
4-Оксо-4-(4-хлорфенил)-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота баф.



Выход 82 %. Оранжевые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 196-197 \text{ }^\circ\text{C}$ (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2217 (CN), 3196 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.94 (м, 4Н, 2CH_2), 2.72 (м, 2Н, CH_2), 2.79 (м, 2Н, CH_2), 6.89 (с, 1Н, $\text{C}=\text{CH}$), 7.52 (м, J 8.8 Гц, 2Н, H_{Ar}), 7.94 (м, J 8.8 Гц, 2Н, H_{Ar}), 9.09 (уш. с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 21.2, 22.3, 23.8, 24.2, 96.6, 104.6, 111.9, 128.8, 129.5, 133.2,

134.4, 135.1, 140.3, 143.2, 148.0, 160.9, 188.9. Найдено, %: С 59.02, Н 3.90, N 7.26, S 8.30. C₁₉H₁₅ClN₂O₃S. Вычислено, %: С 58.99, Н 3.91, N 7.24, S 8.29.

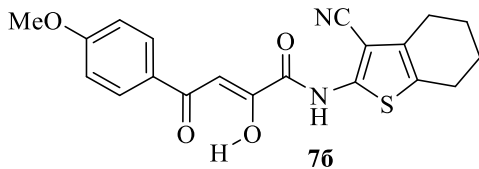
***N*-(3-Циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амид (Z)-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-еновой кислоты 7а.**



Выход 60%. Оранжевые кристаллы. T_{пл.} = 214-215 °С (этанол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1701 (CONH), 2218 (CN), 3405 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.85 (м, 4Н, 2CH₂), 2.66 (м, 4Н, 2CH₂), 7.25 (с, 1Н, C=CH), 7.51 (м, J 7.5 Гц, 2Н, H_{Ar}), 7.61 (м, J 7.4 Гц, 1Н, H_{Ar}), 8.01 (м, J 7.5 Гц, 2Н, H_{Ar}), 9.88 с (1Н, NH). Масс-спектр, m/z: 352 [M]⁺. Найдено, %: С 64.77, Н 4.59, N 7.93, S 9.09. C₁₉H₁₆N₂O₃S. Вычислено, %: С 64.76, Н 4.58, N 7.95, S 9.10.

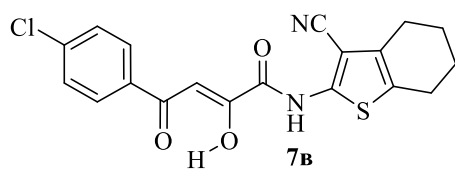
Аналогично при взаимодействии кислот **2в,ж** с замещенным 2-аминотиофеном Гевальда **5к** были получены соответствующие амиды **7б,в**.

***N*-(3-Циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амид (Z)-2-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновой кислоты 7б.**



Выход 58%. Оранжевые кристаллы. T_{пл.} = 153-155 °С (этанол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1686 (CONH), 2198 (CN), 3331 (CONH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.84 (м, 4Н, 2CH₂), 2.49 (м, 4Н, 2CH₂), 3.90 (с, 3Н, OMe), 6.98 (м, J 9.0 Гц, 2Н, H_{Ar}), 7.09 (с, 1Н, C=CH), 7.99 (м, J 9.0 Гц, 2Н, H_{Ar}), 9.02 (с, 1Н, CONH). Найдено, %: С 62.80, Н 4.77, N 7.33, S 8.39. C₂₀H₁₈N₂O₄S. Вычислено, %: С 62.81, Н 4.74, N 7.33, S 8.38.

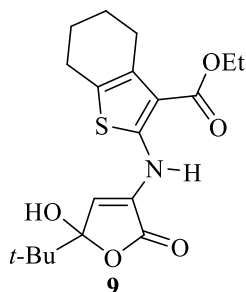
***N*-(3-Циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амид (Z)-2-гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-бут-2-еновой кислоты 7в.**



Выход 70%. Желтые кристаллы. T_{пл.} = 225-226 °С (этанол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1688 (CONH), 2211 (CN), 3356 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.85 (м, 4Н, 2CH₂), 2.63 (м, 2Н, CH₂), 2.68 (м, 2Н, CH₂), 7.20 (с, 1Н, C=CH), 7.48 (м, J 8.7 Гц, 2Н, H_{Ar}), 7.95 (м, J 8.7 Гц, 2Н, H_{Ar}), 9.85 (с, 1Н, CONH). Масс-

спектр, m/z : 386 $[M]^+$. Найдено, %: С 58.97, Н 3.90, N 7.24, S 8.32. $C_{19}H_{15}ClN_2O_3S$.
Вычислено, %: С 58.99, Н 3.91, N 7.24, S 8.29.

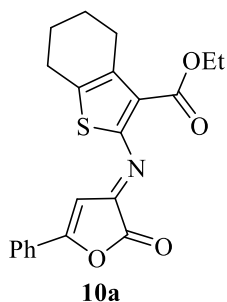
Этиловый эфир (5-гидрокси-2-оксо-5-(*трет*-бутил)-2,5-дигидрофуран-3-ил)амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 9.



Выход 94%. Желтые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 140-141$ °С (этанол).
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1672 (COOEt), 1756 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 3417 (NH).
Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: форма А (75 %): 1.34 (с, 9H, Me), 1.42 (м, 3H, Me), 1.88 (м, 4H, 2CH_2), 2.77 (м, 2H, CH_2), 2.87 (м, 2H, CH_2), 4.44 (кв. J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.71 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 11.93 (с, 1H, NH); форма Б (25 %): 1.11 (с, 9H, Me), 1.42 (м, 3H, Me), 1.88 (м, 4H, 2CH_2), 2.67 (м, 2H, CH_2), 2.81 (м, 2H, CH_2), 4.37 (кв. J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.26 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 10.24 (с, 1H, NH). Масс-спектр, m/z : 380.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 60.13, Н 6.62, N 3.68, S 8.40. $C_{19}H_{25}NO_5S$. Вычислено, %: С 60.14, Н 6.64, N 3.69, S 8.45.

Рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 293(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°] [181]. Для анализа использован обломок желтого призматического кристалла (0.7×0.5×0.6 мм). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [181]. Сингония кристалла моноклинная, пространственная группа $P 2_1/n$, a 9.8069(12) b 8.5530(11) c 23.885(3) Å, β 1 95.702(12)°, V 1993.52 Å³. $C_{19}H_{25}NO_5S$. Z 4. Всего измерено 10805 отражения, из них независимых 4692, 3637 отражение с $I > 2\sigma(I)$. Полнота сбора данных для $\theta < 26.00^\circ$ 99.9%. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELX97 [182]. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.061, wR_2 0.165 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.079, wR_2 0.178 (для всех отражений), $Goof$ 1.059.

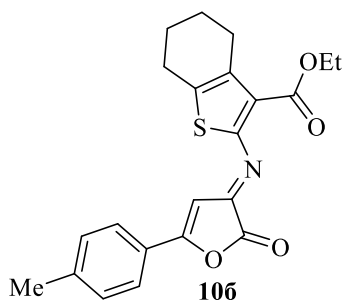
Этиловый эфир (E)-2-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10a.



3.99 г (0.01 моль) кислоты **6a** в уксусном (пропионовом) ангидриде (10(8) мл) медленно нагревали до 140 °С и перемешивали в течение 20(60) мин. Полученный раствор охлаждали, выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и промывали безводным диэтиловым эфиром[118]. Выход 3.30 г (87%). Насыщенно-фиолетовые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 168-170$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1607 (C=N), 1715 (COOEt), 1796 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.40 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.82 (м, 2H, CH_2), 1.88 (м, 2H, CH_2), 2.75 (м, 2H, CH_2), 2.81 (м, 2H, CH_2), 4.39 (кв, J 7.1, 2H Гц, CH_2O), 6.90 (с, 1H, H_{Ar}), 7.51 (м, J 7.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.56 (м, J 7.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.85 (м, J 7.2 Гц, 2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14.3, 22.3, 22.8, 25.1, 25.8, 61.3, 98.0, 126.6, 127.2, 129.2, 131.7, 132.9, 136.3, 139.3, 145.7, 149.1, 163.0, 164.0, 166.4. Масс-спектр, m/z : 381 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: С 66.10, Н 5.03, N 3.67, S 8.44. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 66.12, Н 5.02, N 3.67, S 8.41.

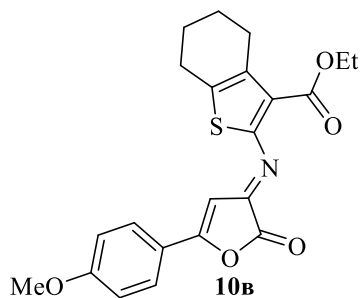
Аналогично из соответствующих кислот **6б-д,ж-и,о,р-т,ц,э,аа,аб,аг,аи,ао-аф** были получены фураноны **10б-щ**.

Этиловый эфир (E)-2-[(5-(4-метилфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10б.



Выход 63%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 154-156$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1607 (C=N), 1716 (COOEt), 1794 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.31 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 1.78 (м, 4H, 2CH_2), 2.42 (с, 3H, Me), 2.62 (м, 2H, CH_2), 2.82 (м, 2H, CH_2), 4.29 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH_2O), 7.20 (с, 1H, H_{Ar}), 7.40 (м, J 7.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.93 (м, J 7.5 Гц, 2H, H_{Ar}). Найдено, %: С 66.80, Н 5.35, N 3.54, S 8.07. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 66.82, Н 5.35, N 3.54, S 8.11.

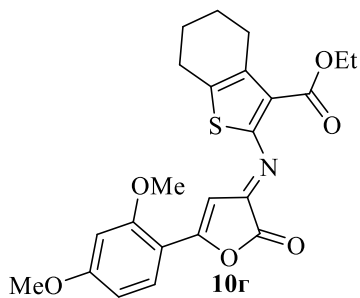
Этиловый эфир (E)-2-[(5-(4-метоксифенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10в.



Выход 92%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 146-147\text{ }^{\circ}\text{C}$ (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=N), 1697 (COOEt), 1797 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.40 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.82 (м, 2H, CH_2), 1.87 (м, 2H, CH_2), 2.75 (м, 2H, CH_2), 2.79 (м, 2H, CH_2), 3.90 (с, 3H, OMe), 4.38 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.77 (с, 1H, H_{Ar}), 7.00 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.80 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14.3, 22.3, 22.9, 25.2, 25.7, 55.9, 61.2, 96.4, 114.8, 119.5, 128.7, 131.6, 136.0, 138.2, 146.2, 149.7, 161.3, 163.6, 164.1, 166.5. Масс-спектр, m/z : 411 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 64.25, H 5.19, N 3.37, S 7.77. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 64.22, H 5.14, N 3.40, S 7.79.

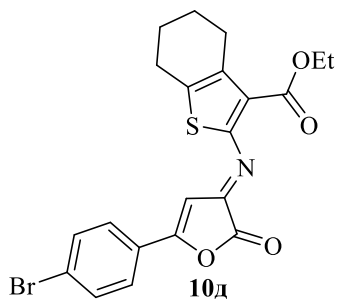
Рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 293(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°] [182]. Для анализа использовался темно-красный призматический кристалл (0.5×0.6×0.4 мм). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [182]. Сингония кристалла триклинная, пространственная группа $P\ -1$, a 9.542(2) \AA , b 10.834(2) \AA , c 11.608(2) \AA , α 100.768(17) $^{\circ}$, β 110.333(18) $^{\circ}$, γ 114.08(2) $^{\circ}$, V 948.62 \AA^3 . $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$. Z 2. Всего измерено 7537 отражения, из них независимых 4391, 2539 отражение с $I > 2\sigma(I)$. Полнота сбора данных для $\theta < 26.00^{\circ}$ 99.9%. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELX97 [182]. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.069, wR_2 0.181 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.117, wR_2 0.213 (для всех отражений), $Goof$ 1.049.

Этиловый эфир (E)-2-[(5-(2,4-диметоксифенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10г.



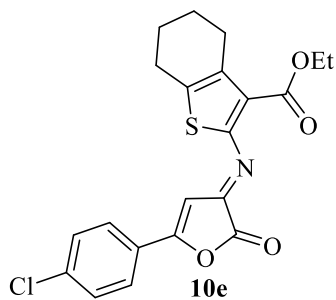
Выход 74%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 161-164$ °C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1609 (C=N), 1719 (COOEt), 1785 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.27 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.59 (м, 2H, CH₂), 2.80 (м, 2H, CH₂), 3.89 (с, 3H, OMe), 4.02 (с, 3H, OMe), 4.26 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.76 (м, 2H, H_{Ar}), 7.03 (с, 1H, H_{Ar}), 7.74 (д, J 8.8 Гц, 1H, H_{Ar}). Найдено, %: C 62.57, H 5.29, N 3.15, S 7.25. C₂₃H₂₃NO₆S. Вычислено, %: C 62.57, H 5.25, N 3.17, S 7.26.

Этиловый эфир (E)-2-[(5-(4-бромфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10д.



Выход 63%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 165-167$ °C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1611 (C=N), 1711 (COOEt), 1796 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.29 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.80 (м, 4H, 2CH₂), 2.62 (м, 2H, CH₂), 2.82 (м, 2H, CH₂), 4.28 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 7.30 (с, 1H, H_{Ar}), 7.64 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.05 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}). Найдено, %: C 54.75, H 3.98, N 3.00, S 6.95. C₂₁H₁₈BrNO₄S. Вычислено, %: C 54.79, H 3.94, N 3.04, S 6.97.

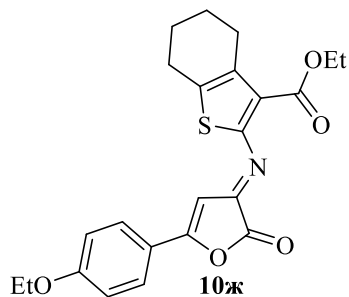
Этиловый эфир (E)-2-[(2-оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10е.



Выход 70%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 155-157$ °C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1607 (C=N), 1711 (COOEt), 1793 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.40 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.82 (м, 2H, CH₂), 1.87 (м, 2H, CH₂), 2.74 (м, 2H, CH₂), 2.80 (м, 2H, CH₂), 4.38 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.88 (с, 1H, H_{Ar}), 7.48 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.78 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 14.3, 22.2, 22.8, 25.1, 25.8, 61.4,

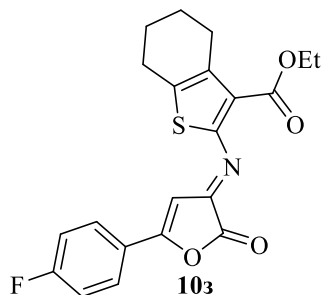
98.2, 125.7, 127.7, 129.6, 133.2, 136.4, 139.1, 139.8, 145.1, 148.8, 162.7, 163.9, 165.1. Масс-спектр, m/z : 415 $[M]^+$. Найдено, %: С 60.66, Н 4.37, N 3.33, S 7.70. $C_{21}H_{18}ClNO_4S$. Вычислено, %: С 60.65, Н 4.36, N 3.37, S 7.71.

Этиловый эфир (E)-2-[(2-оксо-5-(4-этоксифенил)фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10ж.



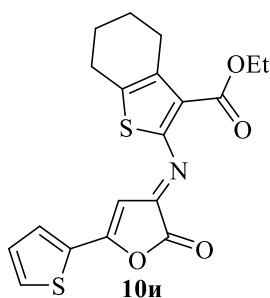
Выход 42%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 177-180$ °С (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1609 (C=N), 1694 (COOEt), 1800 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.29 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.37 (т, J 6.9 Гц, 3H, Me), 1.80 (м, 4H, 2CH₂), 2.62 (м, 2H, CH₂), 2.81 (м, 2H, CH₂), 4.17 (кв, J 6.9 Гц, 2H, CH₂O), 4.27 (кв, 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 7.12 (м, 3H, H_{Ar}), 7.98 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}). Найдено, %: С 64.90, Н 5.45, N 3.32, S 7.57. $C_{23}H_{23}NO_5S$. Вычислено, %: С 64.92, Н 5.45, N 3.29, S 7.54.

Этиловый эфир (E)-2-[(2-оксо-5-(4-фторфенил)фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10з.



Выход 49%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 186-187$ °С (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=N), 1707 (COOEt), 1804 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.29 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.80 (м, 4H, 2CH₂), 2.62 (м, 2H, CH₂), 2.81 (м, 2H, CH₂), 4.28 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 7.26 (с, 1H, H_{Ar}), 7.98 (м, J 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.10 (м, J 15.4, 7.7 Гц, 2H, H_{Ar}). Найдено, %: С 63.19, Н 4.55, N 3.55, S 8.04. $C_{21}H_{18}FNO_4S$. Вычислено, %: С 63.15, Н 4.54, N 3.51, S 8.03.

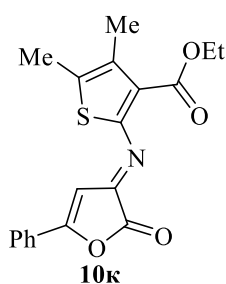
Этиловый эфир (E)-2-[(2-оксо-5-(тиофен-2-ил)фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10и.



Выход 82%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 173-174$ °С (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1714 (COOEt), 1794 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.42 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.87 (м, 4H, 2CH₂), 2.76 (м, 2H, CH₂), 2.81 (м,

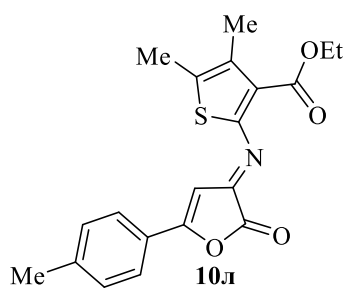
2H, CH₂), 4.40 (кв, 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.71 (с, 1H, H_{Ar}), 7.23 (дд, *J* 4.8, 3.8 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.68 (д, *J* 4.8 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.74 (д, *J* 3.8 Гц, 1H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 13.7, 21.8, 22.3, 24.6, 25.2, 60.6, 96.6, 128.5, 130.0, 130.2, 131.8, 131.8, 135.6, 138.3, 144.5, 148.7, 160.6, 162.0, 163.4. Найдено, %: С 58.92, Н 4.43, N 3.60, S 16.59. C₁₉H₁₇NO₄S₂. Вычислено, %: С 58.90, Н 4.42, N 3.61, S 16.55.

Этиловый эфир (E)-4,5-диметил-2-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2H)-илиден)амино]тиофен-3-карбоновой кислоты 10к.



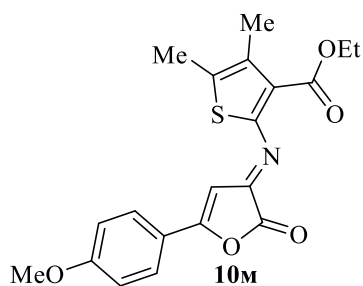
Выход 82%. Малиновые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 169-170$ °C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1606 (C=N), 1715 (COOEt), 1794 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 1.31 (т, *J* 6.6 Гц, 3H, Me), 2.13 (с, 3H, Me), 2.44 (с, 3H, Me), 4.31 (кв, *J* 6.6 Гц, 2H, CH₂O), 7.23 (с, 1H, H_{Ar}), 7.61 (м, 3H, H_{Ar}), 8.02 (м, *J* 7.1 Гц, 2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 12.1, 13.6, 14.1, 60.9, 98.3, 126.6, 126.7, 129.2, 132.5, 132.9, 135.3, 137.4, 145.2, 146.1, 162.6, 164.1, 165.6. Найдено, %: С 64.20, Н 4.85, N 3.93, S 9.00. C₁₉H₁₇NO₄S. Вычислено, %: 64.21, Н 4.82, N 3.94, S 9.02.

Этиловый эфир (E)-4,5-диметил-2-[(5-(4-метилфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]тиофен-3-карбоновой кислоты 10л.



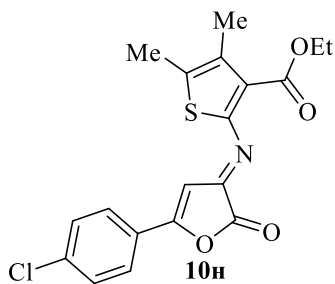
Выход 98 %. Малиновые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 174-175$ °C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1713 (COOEt), 1798 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 1.32 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 2.12 (с, 3H, Me), 2.41 (с, 3H, Me), 2.43 (с, 3H, Me), 4.31 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 7.13 (с, 1H, H_{Ar}), 7.39 (м, *J* 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.89 (м, *J* 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 12.1, 13.6, 14.0, 21.2, 60.8, 97.6, 123.9, 126.7, 129.8, 132.4, 134.9, 137.0, 143.7, 145.2, 146.3, 162.7, 164.1, 165.8. Найдено, %: С 65.00, Н 5.18, N 3.78, S 8.65. C₂₀H₁₉NO₄S. Вычислено, %: С 65.02, Н 5.18, N 3.79, S 8.68.

Этиловый эфир (E)-4,5-диметил-2-[(5-(4-метоксифенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]тиофен-3-карбоновой кислоты 10м.



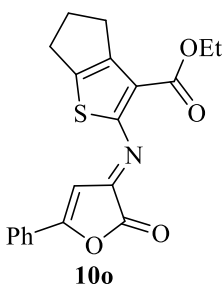
Выход 87 %. Малиновые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 172-173$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1713 (COOEt), 1798 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.31 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.11 (с, 3H, Me), 2.42 (с, 3H, Me), 3.87 (с, 3H, OMe), 4.30 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 7.06 (с, 1H, H_{Ar}), 7.12 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.96 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 12.1, 13.5, 14.0, 55.7, 60.8, 96.6, 114.9, 118.9, 128.9, 132.3, 134.4, 136.2, 145.3, 146.5, 162.8, 163.2, 164.2, 165.8. Найдено, %: 62.30, Н 5.00, N 3.66, S 8.32. C₂₀H₁₉NO₅S. Вычислено, %: С 62.32, Н 4.97, N 3.63, S 8.32.

Этиловый эфир (E)-4,5-диметил-2-[(2-оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2H)-илиден)амино]тиофен-3-карбоновой кислоты 10н.



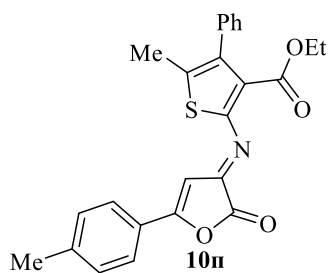
Выход 87 %. Малиновые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 159-161$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1705 (COOEt), 1800 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.32 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.13 (с, 3H, Me), 2.44 (с, 3H, Me), 4.32 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 7.26 (с, 1H, H_{Ar}), 7.63 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.03 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 12.0, 13.7, 14.0, 60.9, 98.8, 125.6, 128.3, 129.3, 132.6, 135.6, 137.5, 137.8, 144.9, 146.0, 162.4, 164.1, 164.4. Найдено, %: 58.50, Н 4.12, N 3.58, S 8.25. C₁₉H₁₆ClNO₄S. Вычислено, %: С 58.54, Н 4.14, N 3.59, S 8.22.

Этиловый эфир (E)-2-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2H)-илиден)амино]-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10o.



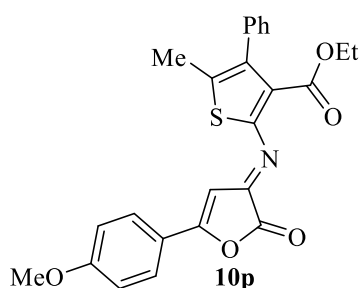
Выход 74%. Темно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 187-188$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C=N), 1719 (COOEt), 1797 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.32 (т, J 6.9 Гц, 3H, Me), 2.41 (м, 2H, CH₂), 2.93 (м, 2H, CH₂), 3.04 (м, 2H, CH₂), 4.28 (кв, J 6.9 Гц, 2H, CH₂O), 7.37 (с, 1H, H_{Ar}), 7.66 (м, 3H, H_{Ar}), 8.08 (м, J 6.9 Гц, 2H, H_{Ar}). Найдено, %: С 65.36, Н 4.68, N 3.80, S 8.72. C₂₀H₁₇NO₄S. Вычислено, %: С 65.38, Н 4.66, N 3.81, S 8.73.

Этиловый эфир (*E*)-5-метил-2-[(5-(4-метилфенил)-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)амино]-4-фенилтиофен-3-карбоновой кислоты 10п.



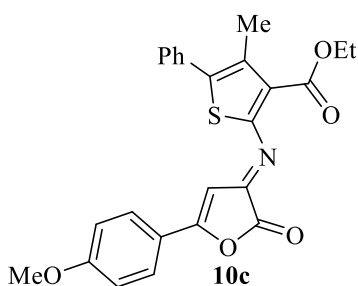
Выход 77%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 142-143$ °C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1721 (COOEt), 1801 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 0.97 (т, J 6.9 Гц, 3H, Me), 2.42 (с, 3H, Me), 2.43 (с, 3H, Me), 4.07 (кв, J 6.9 Гц, 2H, CH₂O), 7.35 (м, 8H, H_{Ar}), 8.05 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}). Найдено, %: C 69.58, H 4.94, N 3.24, S 7.40. C₂₅H₂₁NO₄S. Вычислено, %: C 69.59, H 4.91, N 3.25, S 7.43.

Этиловый эфир (*E*)-5-метил-2-[(5-(4-метоксифенил)-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)амино]-4-фенилтиофен-3-карбоновой кислоты 10р.



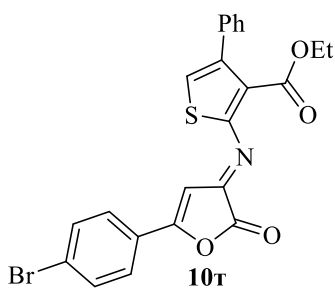
Выход 73%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 170-172$ °C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1604 (C=N), 1715 (COOEt), 1794 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 0.97 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.43 (с, 3H, Me), 3.89 (с, 3H, MeO), 4.07 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 7.16 (м, J 9.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.23 (с, 1H, H_{Ar}), 7.44 (м, 5H, H_{Ar}), 8.05 (м, J 9.1 Гц, 2H, H_{Ar}). Найдено, %: C 67.15, H 4.78, N 3.16, S 7.15. C₂₅H₂₁NO₅S. Вычислено, %: C 67.10, H 4.73, N 3.13, S 7.17.

Этиловый эфир (*E*)-4-метил-2-[(5-(4-метоксифенил)-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)амино]-5-фенилтиофен-3-карбоновой кислоты 10с.



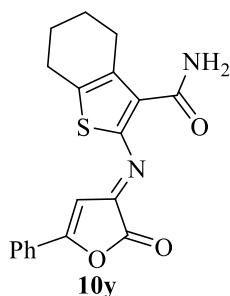
Выход 67%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 157-160$ °C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1607 (C=N), 1717 (COOEt), 1803 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.32 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.28 (с, 3H, Me), 3.89 (с, 3H, MeO), 4.33 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 7.15 (м, J 9.0 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.27 (с, 1H, H_{Ar}), 7.54 (м, 5H, H_{Ar}), 8.06 (м, J 9.0 Гц, 2H, H_{Ar}). Найдено, %: C 67.11, H 4.77, N 3.13, S 7.15. C₂₅H₂₁NO₅S. Вычислено, %: C 67.10, H 4.73, N 3.13, S 7.17.

Этиловый эфир (E)-2-[(5-(4-бромфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4-фенилтиофен-3-карбоновой кислоты 10т.



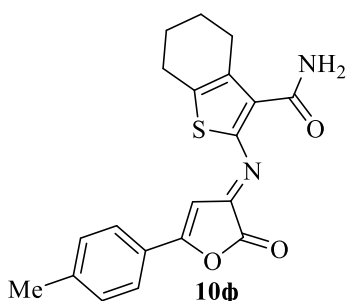
Выход 78%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 184-185$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1612 (C=N), 1721 (COOEt), 1812 (CO_{лакт}). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.14 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 4.23 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 7.23 (с, 1H, H_{Ar}), 7.44 (м, 4H, H_{Ar}), 7.83 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.04 (м, 3H, H_{Ar}). Найдено, %: С 57.25, Н 3.38, N 2.92, S 6.65. C₂₃H₁₆BrNO₄S. Вычислено, %: С 57.27, Н 3.34, N 2.90, S 6.65.

Амид (E)-2-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 10у.



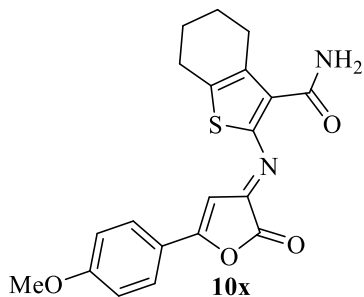
Выход 89%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 203-204$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1614 (C=N), 1670 (CONH₂), 1795 (CO_{лакт}), 3158, 3352 (NH₂). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.74 (м, 2H, CH₂), 1.80 (м, 2H, CH₂), 2.79 (м, 2H, CH₂), 2.82 (м, 2H, CH₂), 7.30 (с, 1H, H_{Ar}), 7.53 (уш. с, 1H, NH₂), 7.59 (м, J 7.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.62 (м, 1H, H_{Ar}), 8.03 (м, J 7.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.17 (уш. с, 1H, NH₂). Найдено, %: С 64.77, Н 4.53, N 7.92, S 9.11. C₁₉H₁₆N₂O₃S. Вычислено, %: С 64.76, Н 4.58, N 7.95, S 9.10.

Амид (E)-2-[(5-(4-метилфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 10ф.



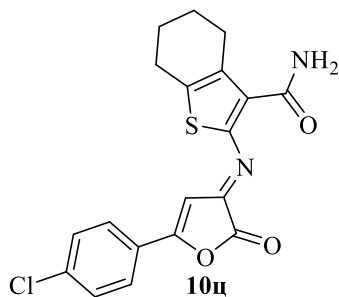
Выход 84%. Красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 231-232$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1599 (C=N), 1658 (CONH₂), 1791 (CO_{лакт}), 3165, 3348 (NH₂). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.78 (м, 2H, CH₂), 1.84 (м, 2H, CH₂), 2.44 (с, 3H, Me), 2.84 (м, 4H, 2CH₂), 7.22 (с, 1H, H_{Ar}), 7.31 (уш. с, 1H, NH₂), 7.42 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.92 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.08 (уш. с, 1H, NH₂). Найдено, %: С 65.57, Н 4.97, N 7.63, S 8.75. C₂₀H₁₈N₂O₃S. Вычислено, %: С 65.55, Н 4.95, N 7.64, S 8.75.

Амид (E)-2-[(5-(4-метоксифенил)-2-оксо-фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10x.



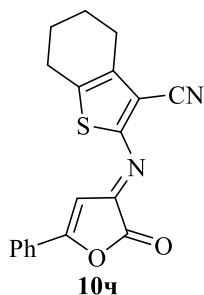
Выход 81%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 203-205$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C=N), 1668 (CONH₂), 1795 (CO_{лакт}), 3180, 3340 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: δ , м.д.: 1.79 (м, 4H, 2CH₂), 2.69 (м, 2H, CH₂), 2.72 (м, 2H, CH₂), 3.90 (с, 3H, MeO), 7.09 (уш. с, 1H, NH₂), 7.16 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.21 (с, 1H, H_{Ar}), 8.04 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.29 (уш. с, 1H, NH₂). Найдено, %: С 62.80, Н 4.75, N 7.35, S 8.36. C₂₀H₁₈N₂O₄S. Вычислено, %: С 62.81, Н 4.74, N 7.33, S 8.38.

Амид (E)-2-[(2-оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10ц.



Выход 92%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 219-220$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1607 (C=N), 1665 (CONH₂), 1797 (CO_{лакт}), 3179, 3363 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.84 (м, 4H, 2CH₂), 2.83 (м, 2H, CH₂), 3.05 (м, 2H, CH₂), 5.69 (уш. с, 1H, NH₂), 6.93 (с, 1H, H_{Ar}), 7.51 (м, J 7.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.81 (м, J 7.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.95 (уш. с, 1H, NH₂). Найдено, %: С 58.98, Н 3.93, N 7.26, S 8.26. C₁₉H₁₅ClN₂O₃S. Вычислено, %: С 58.99, Н 3.91, N 7.24, S 8.29.

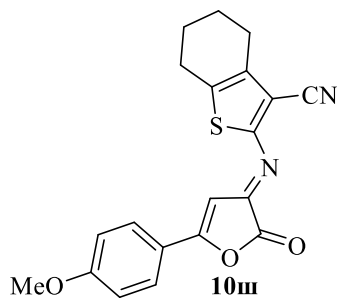
Нитрил (E)-2-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10ч.



Выход 90 %. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 216-217$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1799 (CO_{лакт}), 2217 (CN). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.86 (м, 4H, 2CH₂), 2.68 (м, 2H, CH₂), 2.84 (м, 2H, CH₂), 7.29 (с, 1H, H_{Ar}), 7.51 (м, J 7.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.68 (м, J 6.8 Гц, 1H, H_{Ar}), 8.05 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}). Спектр

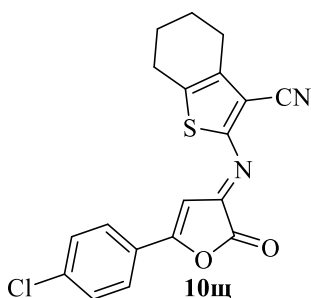
ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 21.3, 22.3, 23.7, 25.0, 98.8, 107.2, 113.6, 126.6, 127.1, 128.6, 129.2, 133.5, 136.3, 140.4, 154.4, 162.2, 167.6. Найдено, %: С 68.23, Н 4.20, N 8.35, S 9.57. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 68.24, Н 4.22, N 8.38, S 9.59.

Нитрил (E)-2-[(5-(4-метоксифенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10ш.



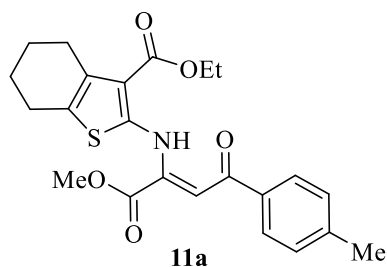
Выход 74 %. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 238\text{-}239$ °С (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1799 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 2211 (CN). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.86 (м, 4Н, 2 CH_2), 2.67 (м, 2Н, CH_2), 2.83 (м, 2Н, CH_2), 3.93 (с, 3Н, MeO), 7.16 (с, 1Н, H_{Ar}), 7.17 (м, J 9.0 Гц, 2Н, H_{Ar}), 8.04 (м, J 9.0 Гц, 2Н, H_{Ar}). Найдено, %: С 65.90, Н 4.40, N 7.68, S 8.82. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 65.92, Н 4.43, N 7.69, S 8.80.

Нитрил (E)-2-[(2-оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 10щ.



Выход 92%. Насыщенно-красные кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 239\text{-}240$ °С (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1796 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.85 (м, 4Н, 2 CH_2), 2.68 (м, 2Н, CH_2), 2.85 (м, 2Н, CH_2), 7.34 (с, 1Н, H_{Ar}), 7.66 (м, J 8.6 Гц, 2Н, H_{Ar}), 8.07 (м, J 8.6 Гц, 2Н, H_{Ar}). Найдено, %: С 61.88, Н 3.53, N 7.62, S 8.69. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 61.87, Н 3.55, N 7.60, S 8.69.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-4-(4-метилфенил)-1-метоксибут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 11а.

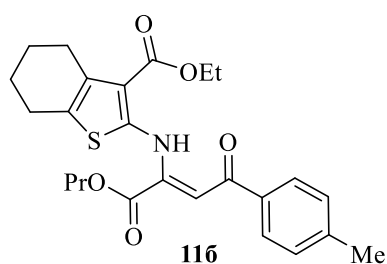


К суспензии 3.95 г (0.1 моль) 3-тиенилимино-3H-фуран-2-она **10б** в 20 мл соответствующего спирта прибавляли 0.01 г (0.1 ммоль) Et_3N и выдерживали при температуре кипения спирта в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до -25°C , выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из толуола[132]. Получали

эфир **11a** с выходом 67 %. Оранжевые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 87-89$ °C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1678 (COOEt), 1739 ($\text{C}^{\text{I}}=\text{O}$), 3386 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: форма А (90 %): 1.34 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.73 (м, 4H, 2 CH_2), 2.38 (с, 3H, Me), 2.59 (м, 2H, CH_2), 2.71 (м, 2H, CH_2), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.33 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.58 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.34 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.91 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.81 (с, 1H, NH); форма Б (10 %): 1.27 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.73 (м, 4H, 2 CH_2), 2.36 (с, 3H, Me), 2.59 (м, 2H, CH_2), 2.71 (м, 2H, CH_2), 3.80 (с, 3H, OMe), 4.23 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.54 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.30 (м, 2H, H_{Ar}), 7.73 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.18 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: форма А: 14.0, 21.0, 21.9, 22.3, 24.0, 25.9, 53.4, 60.2, 98.8, 114.9, 126.4, 127.6, 129.3, 133.1, 135.1, 143.2, 145.7, 147.6, 162.8, 163.7, 189.4; форма Б: 13.8, 21.0, 21.9, 22.3, 24.0, 25.9, 52.7, 60.4, 98.8, 114.9, 126.4, 127.5, 129.1, 132.9, 135.1, 143.2, 145.7, 147.6, 162.8, 163.7, 189.4. Найдено, %: С 64.60, Н 5.88, N 3.25, S 7.50. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 64.62, Н 5.89, N 3.28, S 7.50.

Аналогично были получены соединения **11б-г**.

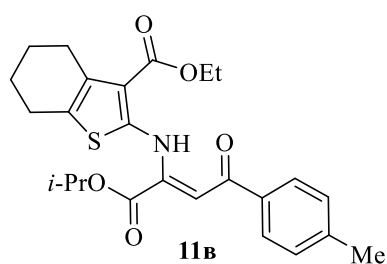
Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-4-(4-метилфенил)-1-пропоксибут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11б.



Выход 64 %. Оранжевые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 65-67$ °C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1689 (COOEt), 1727 ($\text{C}^{\text{I}}=\text{O}$), 3375 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: форма А (88 %): 0.86 (т, J 7.4 Гц, 3H, Me), 1.33 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.65 (м, 2H, CH_2), 1.72 (м, 4H, 2 CH_2), 2.39 (с, 3H, Me), 2.59 (м, 2H, CH_2), 2.70 (м, 2H, CH_2), 4.21 (т, J 6.5 Гц, 2H, CH_2), 4.32 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.55 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.34 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.91 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.72 (с, 1H, NH); форма Б (12 %): 0.90 (м, 3H, Me), 1.28 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.65 (м, 2H, CH_2), 1.72 (м, 4H, 2 CH_2), 2.37 (с, 3H, Me), 2.59 (м, 2H, CH_2), 2.70 (м, 2H, CH_2), 4.17 (м, 2H, CH_2), 4.32 (м, 2H, CH_2O), 6.56 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.31 (м, 2H, H_{Ar}), 7.75 (м, J 8.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.23 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: форма А: 10.0, 14.0, 21.0, 21.0, 22.0, 22.4, 24.0, 25.9,

60.2, 68.0, 98.5, 115.6, 126.7, 127.6, 129.3, 133.2, 135.2, 143.1, 146.5, 147.5, 162.8, 163.3, 189.5; форма Б: 10.1, 13.8, 21.0, 21.0, 22.0, 22.4, 25.4, 25.7, 60.3, 67.3, 97.9, 117.9, 126.7, 127.7, 129.1, 133.9, 135.2, 142.6, 146.1, 147.5, 163.9, 164.8, 186.8. Найдено, %: С 65.88, Н 6.44, N 3.03, S 7.03. C₂₅H₂₉NO₅S. Вычислено, %: С 65.91, Н 6.42, N 3.07, S 7.04.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-1-изопропокси-4-(4-метилфенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11в.

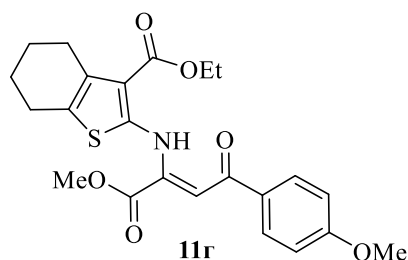


Выход 76 %. Желтые кристаллы. T_{пл.} = 97-99 °С (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680 (COOEt), 1730 (C^l=O), 3358 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.32 (д, *J* 6.2 Гц, 6H, 2Me), 1.40 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.81 (м, 4H, 2CH₂), 2.43 (с, 3H, Me), 2.62 (м, 2H, CH₂), 2.80 (м, 2H, CH₂), 4.41 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 5.20 (м, *J* 6.2 Гц, 1H, CH), 6.43 (с, 1H, C=CH), 7.27 (м, *J* 8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.91 (м, *J* 8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.86 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 13.8, 20.9, 21.0, 22.1, 22.4, 24.3, 25.9, 59.9, 70.1, 98.4, 116.1, 126.1, 127.3, 128.6, 133.4, 135.5, 142.4, 146.7, 163.1, 163.3, 189.7. Найдено, %: С 65.93, Н 6.46, N 3.03, S 7.05. C₂₅H₂₉NO₅S. Вычислено, %: С 65.91, Н 6.42, N 3.07, S 7.04.

Рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 293(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°] [181]. Для анализа использован обломок желтого призматического кристалла (0.6×0.4×0.4 мм). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [181]. Сингония кристалла триклинная, пространственная группа P -1, *a* 9.4655(12) *b* 11.6774(13) *c* 11.9686(16) Å, *a* 92.594(10) *b* 106.099(11) *g* 109.579(11) °, *V* 1183.51(77) Å³. C₂₅H₂₉NO₅S. *Z* 2. Всего измерено 9616 отражения, из них независимых 5455, 4100 отражение с *I* > 2 σ (*I*). Полнота сбора данных для θ < 26.00° 99.9%. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по *F*² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели

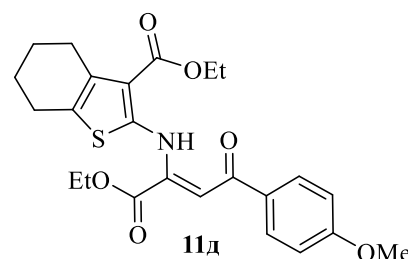
наездника в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELX97 [182]. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.059, wR_2 0.169 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.077, wR_2 0.184 (для всех отражений), $Goof$ 1.083.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-1-метокси-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11г.



Выход 73 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 75-77$ °С (изопропанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1687 (COOEt), 1733 ($\text{C}^1=\text{O}$), 3358 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: форма А (86 %): 1.35 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.73 (м, 4H, 2 CH_2), 2.59 (м, 2H, CH_2), 2.72 (м, 2H, CH_2), 3.86 (с, 3H, OMe), 3.87 (с, 3H, OMe), 4.33 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.59 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.06 (м, J 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.01 (м, J 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.79 (с, 1H, NH); форма Б (14 %): 1.28 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.73 (м, 4H, 2 CH_2), 2.59 (м, 2H, CH_2), 2.72 (м, 2H, CH_2), 3.80 (с, 3H, OMe), 3.84 (с, 3H, OMe), 4.24 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.57 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.03 (м, 2H, H_{Ar}), 7.83 (м, J 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.17 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 14.1, 21.9, 22.3, 24.0, 25.9, 53.4, 55.5, 60.2, 99.1, 114.1, 114.6, 126.1, 129.7, 129.8, 130.4, 133.1, 145.3, 147.9, 162.9, 163.0, 163.8, 188.5. Найдено, %: C 62.30, H 5.66, N 3.14, S 7.27. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 62.29, H 5.68, N 3.16, S 7.23.

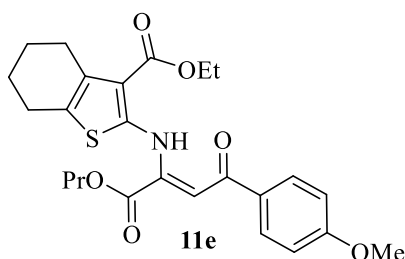
Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)-1-этоксидбут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11д.



Выход 50 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 129-131$ °С (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1732 (COOEt, $\text{C}^1=\text{O}$), 3358 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: форма А (93 %): 1.27 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.33 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.73 (м, 4H, 2 CH_2), 2.59 (м, 2H, CH_2), 2.70 (м, 2H, CH_2), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.32 (м, 4H, CH_2O), 6.57 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.06 (м, J 9.0 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.01 (м, J 9.0 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.76 (с, 1H, NH); форма Б (7 %): 1.27 (м, 3H, Me), 1.33 (м,

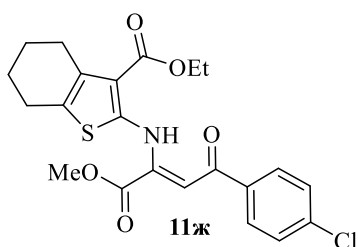
3H, Me), 1.73 (м, 4H, 2CH₂), 2.59 (м, 2H, CH₂), 2.70 (м, 2H, CH₂), 3.83 (с, 3H, OMe), 4.25 (м, 4H, CH₂O), 6.56 (с, 1H, C=CH), 7.03 (м, 2H, H_{Ar}), 7.83 (м, *J* 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.21 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 13.5, 14.0, 21.9, 22.3, 24.0, 25.9, 55.5, 60.2, 32.6, 98.8, 114.0, 114.9, 126.2, 129.9, 130.4, 133.1, 145.9, 147.8, 162.9, 163.0, 163.2, 188.5. Найдено, %: С 63.01, Н 5.94, N 3.04, S 7.04. C₂₄H₂₇NO₆S. Вычислено, %: С 63.00, Н 5.95, N 3.06, S 7.01.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)-1-пропоксибут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11е.



Выход 58 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 71-73$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1689 (COOEt), 1724 (C^l=O), 3371 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: форма А (92 %): 0.85 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.33 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.64 (м, 2H, CH₂), 1.71 (м, 4H, 2CH₂), 2.59 (м, 2H, CH₂), 2.70 (м, 2H, CH₂), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.21 (т, *J* 6.5 Гц, 2H, CH₂O), 4.31 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.56 (с, 1H, C=CH), 7.05 (м, *J* 9.0 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.00 (м, *J* 9.0 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.72 (с, 1H, NH); форма Б (8 %): 0.85 (м, 3H, Me), 1.28 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.64 (м, 2H, CH₂), 1.71 (м, 4H, 2CH₂), 2.59 (м, 2H, CH₂), 2.70 (м, 2H, CH₂), 3.84 (с, 3H, OMe), 4.17 (м, 2H, CH₂O), 4.31 (м, 2H, CH₂O), 6.58 (с, 1H, C=CH), 7.04 (м, 2H, H_{Ar}), 7.84 (м, *J* 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.24 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 10.0, 14.02, 21.0, 22.0, 22.3, 24.0, 25.9, 55.4, 60.2, 67.9, 98.8, 114.0, 115.1, 126.4, 129.8, 130.4, 133.1, 145.9, 147.8, 162.9, 163.0, 163.4, 188.5. Найдено, %: С 63.67, Н 6.22, N 3.03, S 6.77. C₂₅H₂₉NO₆S. Вычислено, %: С 63.67, Н 6.20, N 2.97, S 6.80.

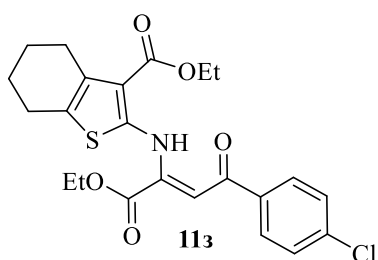
Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-1-метокси-4-(4-хлорфенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11ж.



Выход 65 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 96-98$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1687 (COOEt), 1733 (C^l=O), 3375 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: форма А (89 %): 1.34 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.74 (м,

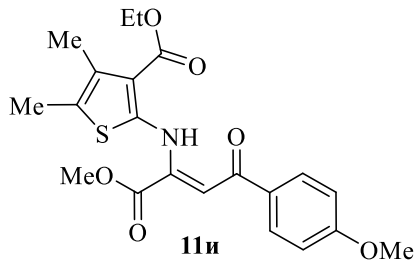
4H, 2CH₂), 2.60 (м, 2H, CH₂), 2.72 (м, 2H, CH₂), 3.88 (с, 3H, OMe), 4.34 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.58 (с, 1H, C=CH), 7.59 (м, *J* 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.03 (м, *J* 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.85 (с, 1H, NH); форма Б (11 %): 1.27 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.60 (м, 2H, CH₂), 2.72 (м, 2H, CH₂), 3.82 (с, 3H, OMe), 4.23 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.48 (с, 1H, C=CH), 7.55 (м, *J* 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.83 (м, *J* 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.25 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: форма А: 14.0, 21.9, 22.3, 24.0, 25.9, 53.5, 60.3, 98.2, 115.3, 126.8, 128.8, 129.4, 133.2, 136.3, 137.7, 146.4, 147.1, 162.8, 163.5, 188.4; форма Б: 13.8, 21.9, 22.3, 24.1, 25.6, 53.8, 60.4, 98.2, 115.3, 126.8, 128.7, 129.3, 133.1, 136.3, 137.7, 146.4, 147.1, 162.8, 163.5, 188.4. Найдено, %: С 58.97, Н 4.96, N 3.13, S 7.20. C₂₂H₂₂ClNO₅S. Вычислено, %: С 58.99, Н 4.95, N 3.13, S 7.16.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-4-(4-хлорфенил)-1-этоксипут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11з.



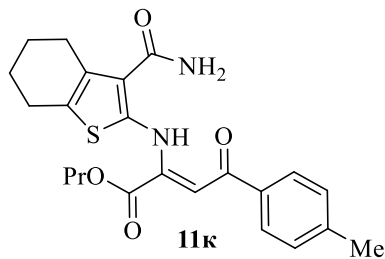
Выход 86 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 83-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1688 (COOEt), 1727 (C^I=O), 3397 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: форма А (88 %): 1.28 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me); 1.33 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.61 (м, 2H, CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂), 4.33 (м, 4H, CH₂O), 6.56 (с, 1H, C=CH), 7.59 (м, *J* 8.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.03 (м, *J* 8.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.78 (с, 1H, NH); форма Б (12 %): 1.28 (м, 3H, Me), 1.33 (м, 3H, Me), 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.61 (м, 2H, CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂), 4.24 (м, 4H, CH₂O), 6.47 (с, 1H, C=CH), 7.55 (м, 2H, H_{Ar}), 7.83 (м, *J* 8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.25 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: форма А: 13.5, 14.0, 21.9, 22.3, 24.0, 25.9, 60.3, 62.6, 97.9, 115.9, 127.1, 128.8, 129.4, 133.2, 136.4, 137.6, 147.0, 147.1, 162.8, 163.0, 188.5; форма Б: 13.4, 19.8, 21.9, 22.3, 24.1, 25.6, 60.4, 61.8, 96.3, 115.9, 127.1, 128.7, 129.3, 133.2, 136.4, 137.6, 147.0, 147.1, 162.8, 163.0, 188.5. Найдено, %: С 59.77, Н 5.25, N 2.99, S 6.91. C₂₃H₂₄ClNO₅S. Вычислено, %: С 59.80, Н 5.24, N 3.03, S 6.94.

Этиловый эфир (Z)-4,5-диметил-2-[(1,4-диоксо-1-метокси-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]тиофен-3-карбоновой кислоты 11и.



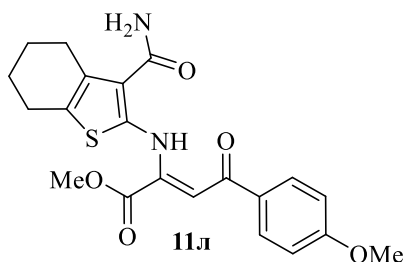
Выход 73 %. Оранжевые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 154\text{--}155\text{ }^{\circ}\text{C}$ (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1766 (COOEt , $\text{C}^{\text{I}}=\text{O}$), 3323 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.32 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.21 (с, 3H, Me), 2.25 (с, 3H, Me), 3.27 (с, 3H, OMe), 3.32 (с, 3H, OMe), 4.29 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.62 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.96 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.46 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.24 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 60.40, H 5.52, N 3.35, S 7.63. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 60.42, H 5.55, N 3.36, S 7.68.

Амид (Z)-2-[(1,4-диоксо-4-(4-метилфенил)-1-пропоксибут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11к.



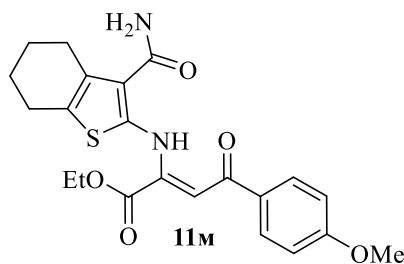
Выход 79 %. Желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 175\text{--}176\text{ }^{\circ}\text{C}$ (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1652 (CONH_2), 1734 ($\text{C}^{\text{I}}=\text{O}$), 3177, 3247, 3386 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: форма А (81 %): 0.86 (т, J 7.4 Гц, 3H, Me), 1.61 (м, 2H, CH_2), 1.73 (м, 4H, 2CH_2), 2.39 (с, 3H, Me), 2.62 (м, 4H, 2CH_2), 4.15 (т, J 6.5 Гц, 2H, CH_2O), 6.43 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.33 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.43 (уш. с, 2H, NH_2), 7.88 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.23 (с, 1H, NH); форма Б (19 %): 0.91 (т, J 7.4 Гц, 3H, Me), 1.61 (м, 2H, CH_2), 1.73 (м, 4H, 2CH_2), 2.36 (с, 3H, Me), 2.68 (м, 4H, 2CH_2), 4.15 (м, 2H, CH_2O), 6.33 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.29 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.43 (уш. с, 2H, NH_2), 7.77 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.12 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: форма А: 10.0, 21.0, 21.0, 22.0, 22.6, 24.1, 24.82, 67.7, 96.3, 125.7, 127.4, 128.4, 129.3, 131.9, 135.3, 139.7, 142.8, 148.4, 163.3, 165.0, 189.1; форма Б: 10.2, 21.0, 21.0, 22.0, 22.6, 24.1, 24.82, 67.7, 96.3, 125.7, 127.5, 128.4, 129.0, 131.9, 135.3, 139.7, 142.8, 148.4, 163.3, 165.0, 189.1. Найдено, %: C 64.75, H 6.17, N 6.56, S 7.49. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 64.77, H 6.14, N 6.57, S 7.52.

Амид (Z)-2-[(1,4-диоксо-1-метокси-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11л.



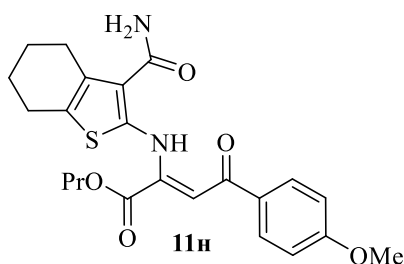
Выход 83 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 186-187$ °С (метанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1648 (CONH_2), 1734 ($\text{C}^I=\text{O}$), 3284, 3328, 3406 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.80 (м, 4H, 2CH_2), 2.62 (м, 2H, CH_2), 2.72 (м, 2H, CH_2), 3.85 (с, 3H, OMe), 3.87 (с, 3H, OMe), 5.75 (уш. с, 1H, NH_2), 6.22 (уш. с, 1H, NH_2), 6.52 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.93 (м, J 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.95 (м, J 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 11.89 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 60.82, Н 5.33, N 6.72, S 7.77. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 60.85, Н 5.35, N 6.76, S 7.74.

Амид (Z)-2-[(1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)-1-этоксипут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11м.



Выход 60 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 129-130$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1641 (CONH_2), 1730 ($\text{C}^I=\text{O}$), 3236, 3327, 3397 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.25 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.80 (м, 4H, 2CH_2), 2.62 (м, 2H, CH_2), 2.73 (м, 2H, CH_2), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.28 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 5.67 (уш. с, 1H, NH_2), 5.90 (уш. с, 1H, NH_2), 6.52 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.94 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.95 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 11.75 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 61.66, Н 5.69, N 6.51, S 7.45. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 61.67, Н 5.65, N 6.54, S 7.48.

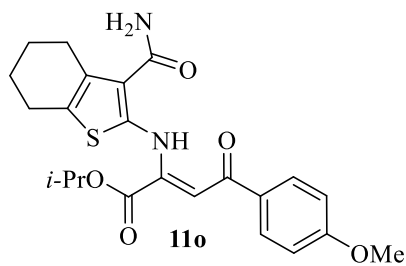
Амид (Z)-2-[(1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)-1-пропоксибут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11н.



Выход 61 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 146-147$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1653 (CONH_2), 1736 ($\text{C}^I=\text{O}$), 3284, 3328, 3406 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.89 (т, J 7.4 Гц, 3H, Me), 1.63 (м, 2H, CH_2), 1.79 (м, 4H, 2CH_2), 2.62 (м, 2H, CH_2), 2.73 (м, 2H, CH_2), 3.86 (с, 3H, MeO), 4.18 (т, J 5.3 Гц, 2H, CH_2O), 5.65 (уш. с, 1H, NH_2), 5.90

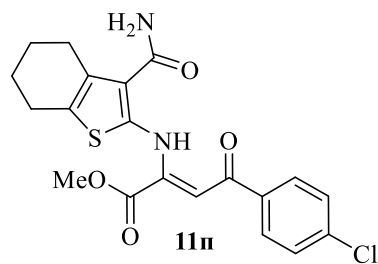
(уш. с, 1H, NH₂), 6.53 (с, 1H, C=CH), 6.94 (м, *J* 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.95 (м, *J* 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 11.75 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 62.40, Н 5.95, N 6.32, S 7.26. С₂₃Н₂₆Н₂О₅С. Вычислено, %: С 62.42, Н 5.92, N 6.33, S 7.25.

Амид (Z)-2-[(1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)-1-изопропоксибут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11о.



Выход 80 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 159-160$ °С (изопропанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1659 (CONH₂), 1736 (C^I=O), 3201, 3386 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: форма А (84 %): 1.20 (д, *J* 6.3 Гц, 6H, 2Me), 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.62 (м, 4H, 2CH₂), 3.86 (с, 3H, MeO), 5.01 (м, 1H, CH), 6.39 (с, 1H, C=CH), 7.05 (м, *J* 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.32 (уш. с, 2H, NH₂), 7.97 (м, *J* 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 11.98 (с, 1H, NH); форма Б (16 %): 1.28 (д, *J* 6.3 Гц, 6H, 2Me), 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.67 (м, 4H, 2CH₂), 3.89 (с, 3H, MeO), 5.11 (м, 1H, CH), 6.33 (с, 1H, C=CH), 7.02 (м, 2H, H_{Ar}), 7.19 (с, 1H, NH₂), 7.25 (с, 1H, NH₂), 7.80 (м, *J* 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.10 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: форма А: 20.9, 22.0, 22.6, 24.1, 24.8, 55.4, 70.2, 96.2, 113.9, 126.8, 128.1, 128.7, 129.6, 130.7, 132.1, 139.4, 149.0, 162.7, 164.9, 188.4; форма Б: 21.1, 22.0, 22.5, 24.1, 24.8, 55.3, 69.2, 95.0, 113.7, 126.8, 128.1, 128.8, 129.6, 130.6, 131.2, 139.4, 149.0, 162.3, 164.6, 188.4. Найдено, %: С 62.43, Н 5.90, N 6.33, S 7.22. С₂₃Н₂₆Н₂О₅С. Вычислено, %: С 62.42, Н 5.92, N 6.33, S 7.25.

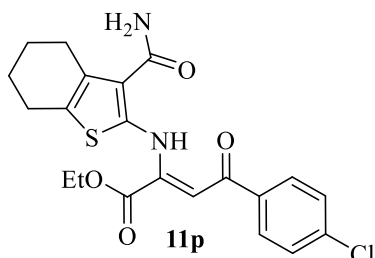
Амид (Z)-2-[(1,4-диоксо-1-метокси-4-(4-хлорфенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11п.



Выход 92 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 186-187$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1636 (CONH₂), 1738 (C^I=O), 3237, 3331, 3411 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.81 (м, 4H, 2CH₂), 2.64 (м, 2H, CH₂), 2.72 (м, 2H, CH₂), 3.87 (с, 3H, OMe), 5.90 (уш. с, 1H, NH₂), 6.18 (уш. с, 1H, NH₂), 6.44 (с, 1H, C=CH), 7.43 (м, *J* 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.91 (м, *J* 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.16 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ , м.д.:

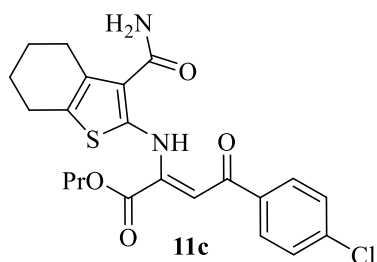
22.5, 22.8, 24.8, 25.8, 53.4, 98.3, 124.9, 128.8, 129.2, 130.7, 132.7, 136.7, 138.9, 141.5, 148.6, 164.5, 165.8, 189.5. Найдено, %: С 57.31, Н 4.55, N 6.63, S 7.66. $C_{20}H_{19}ClN_2O_4S$. Вычислено, %: С 57.34, Н 4.57, N 6.69, S 7.65.

Амид (Z)-2-[(1,4-диоксо-4-(4-хлорфенил)-1-этоксипут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11р.



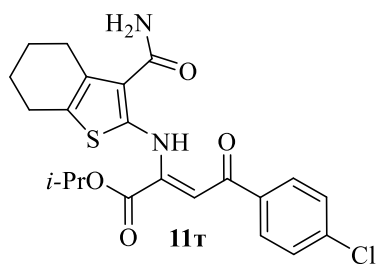
Выход 85 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 172-174$ °С (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1633 ($CONH_2$), 1731 ($C^I=O$), 3242, 3329, 3411 (NH). Спектр ЯМР 1H , (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.28 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.81 (м, 4H, $2CH_2$), 2.64 (м, 2H, CH_2), 2.72 (м, 2H, CH_2), 4.31 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 5.99 (уш. с, 1H, NH_2), 6.27 (уш. с, 1H, NH_2), 6.44 (с, 1H, $C=CH$), 7.42 (м, J 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.90 (м, J 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.00 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 13.8, 22.5, 22.9, 24.8, 25.8, 62.8, 98.0, 125.8, 128.8, 129.1, 131.0, 133.1, 136.7, 138.8, 142.0, 149.5, 163.8, 165.7, 189.7. Найдено, %: С 58.29, Н 4.87, N 6.51, S 7.43. $C_{21}H_{21}ClN_2O_4S$. Вычислено, %: С 58.26, Н 4.89, N 6.47, S 7.41.

Амид (Z)-2-[(1,4-диоксо-1-пропокси-4-(4-хлорфенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11с.



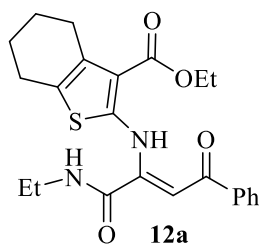
Выход 73 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 176-178$ °С (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1636 ($CONH_2$), 1733 ($C^I=O$), 3242, 3333, 3414 (NH). Спектр ЯМР 1H , (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.92 (т, J 7.3 Гц, 3H, Me), 1.67 (м, 2H, CH_2), 1.81 (м, 4H, $2CH_2$), 2.64 (м, 2H, CH_2), 2.72 (м, 2H, CH_2), 4.20 (т, J 6.6 Гц, 2H, CH_2O), 5.79 (уш. с, 1H, NH_2), 6.29 (уш. с, 1H, NH_2), 6.45 (с, 1H, $C=CH$), 7.43 (м, J 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.90 (м, J 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.00 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 10.3, 21.7, 22.5, 22.9, 24.9, 25.8, 68.4, 98.1, 125.8, 128.9, 129.1, 131.1, 133.1, 136.7, 138.9, 141.1, 149.5, 164.0, 165.6, 189.7. Найдено, %: С 59.15, Н 5.22, N 6.31, S 7.13. $C_{22}H_{23}ClN_2O_4S$. Вычислено, %: С 59.12, Н 5.19, N 6.27, S 7.17.

Амид (Z)-2-[(1,4-диоксо-1-изопропокси-4-(4-хлорфенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 11т.



Выход 70 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 171-173$ °С (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1652 (CONH₂), 1727 (C^I=O), 3177, 3287, 3425 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: форма А (76%): 1.19 (д, *J* 6.2 Гц, 6H, 2Me), 1.73 (м, 4H, 2CH₂), 2.60 (м, 4H, 2CH₂), 5.00 (дт, *J* 12.6, 6.2 Гц, 1H, CH), 6.39 (с, 1H, C=CH), 7.44 (уш. с, 2H, NH₂), 7.58 (м, *J* 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.00 (м, *J* 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.10 (с, 1 H, NH); форма Б (24%): 1.28 (д, *J* 6.3 Гц, 6H, 2Me), 1.73 (м, 4H, 2CH₂), 2.67 (м, 4H, 2CH₂), 5.11 (дт, *J* 13.3, 6.3 Гц, 1H, CH), 6.24 (с, 1H, C=CH), 7.27 (уш. с, 2H, NH₂), 7.53 (м, *J* 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.81 (м, *J* 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.14 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 59.12, Н 5.22, N 6.25, S 7.16. C₂₂H₂₃ClN₂O₄S. Вычислено, %: С 59.12, Н 5.19, N 6.27, S 7.17.

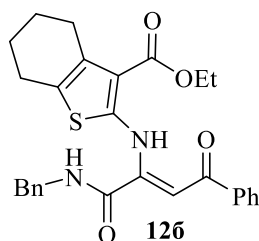
Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-4-фенил-1-(этиламино)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 12а.



К суспензии 3.81 г (0.01 моль) соединения **10а** в толуоле (30 мл) прибавляли водный раствор 0.81 г (0.01 моль) гидрохлорида этиламина и 0.4 г NaOH, полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропанола[133]. Выход 75 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 155-156$ °С (изопропанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1664 уш. (CONH, COOEt), 3182, 3332(NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.19 (т, *J* 6.9, 3H, Me), 1.39 (т, *J* 7.2 Гц, 3H, Me), 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.61 (м, 2H, CH₂), 2.74 (м, 2H, CH₂), 3.30 (кв. д, *J* 6.9, 5.7, 2H, CH₂N), 4.39 (кв, *J* 7.2 Гц, 2H, CH₂O), 6.30 (с, 1H, C=CH), 7.62 (м, 3H, H_{Ar}) 8.06 (м, *J* 7.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 9.09 (т, *J* 5.7 Гц, 1H, NH), 13.24 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: форма А (47 %): 1.29 (м, 3H, Me), 1.38 (м, 3H, Me), 1.74-2.84 м (8H, 4CH₂), 3.15 (м, 2H, CH₂N), 4.39 (м, 2H, CH₂O), 6.81 (м, 1H, NH), 7.09 (с, 1H, C=CH), 7.52 (м, 3H, H_{Ar}), 7.87 (м, *J* 7.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.38 (с, 1H,

NH); форма Б (53 %) 1.29 (м, 3H, Me), 1.38 (м, 3H, Me), 1.74-2.84 м (8H, 4CH₂), 3.15 (м, 2H, CH₂N), 4.39 (м, 2H, CH₂O), 6.11 (с, 1H, C=CH), 7.52 (м, 3H, H_{Ar}), 7.98 (м, *J* 7.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.29 (с, 1H, NH), 12.46 (м, 1H, NH). Найдено, %: С 64.74, Н 6.10, N 6.57, S 7.50. C₂₃H₂₆N₂O₄S. Вычислено, %: С 64.77, Н 6.14, N 6.57, S 7.52.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1-(бензиламино)-1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 12б.



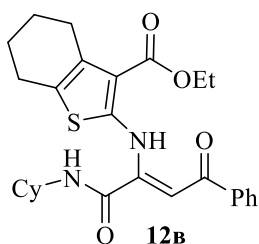
Смесь 3.81 г (0.01 моль) соединения **10а** и 1.07 г (0.01 моль) бензиламина в сухом толуоле (30 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 ч, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропанола. Выход 64 %.

Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 176-177^{\circ}\text{C}$ (изопропанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1662 уш. (CONH, COOEt), 3188, 3341(NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.39 (т, *J* 6.9 Гц, 3H, Me), 1.75 (м, 4H, 2CH₂), 2.51 (м, 2H, CH₂), 2.73 (м, 2H, CH₂), 4.39 (кв, *J* 6.9 Гц, 2H, CH₂O), 4.46 (д, *J* 6.0 Гц, 2H, CH₂N), 6.35 (с, 1H, C=CH), 7.37 (м, 5H, H_{Ar}), 7.59 (м, 3H, H_{Ar}), 8.05 (м, *J* 6.9, 2H, H_{Ar}), 9.62 (т, *J* 6.0 Гц, 1H, NH), 13.19 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: форма А (54%): 1.34 (т, *J* 7.5 Гц, 3H, Me), 1.72 (м, 4H, 2CH₂), 2.48 (м, 2H, CH₂), 2.65 (м, 2H, CH₂), 4.32 (кв, *J* 7.5 Гц, 2H, CH₂O), 4.61 (д, *J* 5.4 Гц, 2H, CH₂N), 7.11 (с, 1H, C=CH), 7.17 (уш. т, 1H, NH), 7.37 (м, 5H, H_{Ar}), 7.35 м (3H, H_{Ar}), 7.77 (м, *J* 7.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.25 (с, 1H, NH); форма Б (46%): 1.39 (т, *J* 7.5 Гц, 3H, Me), 1.82 (м, 4H, 2CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂), 2.82 (м, 2H, CH₂), 4.42 (кв, *J* 7.5, 2H, CH₂O), 4.71 (д, *J* 5.4 Гц, 2H, CH₂N), 6.15 (с, 1H, C=CH), 7.37 (м, 5H, H_{Ar}), 7.35 (м, 3H, H_{Ar}) 7.77 (м, *J* 7.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.32 (с, 1H, NH). 12.97 (уш. т, 1H, NH). Найдено, %: С 68.84, Н 5.80, N 5.77, S 6.55. C₂₈H₂₈N₂O₄S. Вычислено, %: С 68.83, Н 5.78, N 5.73, S 6.56.

Аналогично были получены соединения **12в-м**, **14а-е** и **15а,б**.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-4-фенил-1-(циклогексиламино)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 12в.

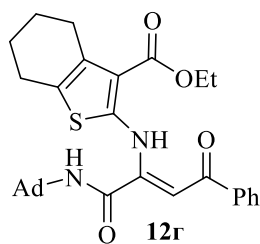
Выход 49%. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 193-194^{\circ}\text{C}$ (изопропанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1667 (CONH), 1708 (COOEt), 3190, 3258 (NH). Спектр ЯМР ¹H,



(400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.37 (м, 4H, 2CH₂), 1.39 (т, J 7.4 Гц, 3H, Me), 1.73 (м, 8H, 4CH₂), 2.63 (м, 2H, CH₂), 2.75 (м, 2H, CH₂), 3.72 (м, 1H, CHN), 4.41 (кв, J 7.4 Гц, 2H, CH₂O), 6.25 (с, 1H, C=CH), 7.62 (м, 3H, H_{Ar}), 8.03 (м, J 7.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.99 (д, J 7.5 Гц, 1H, NH), 13.25 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: форма А (49 %): 1.17-2.84 м (21H, 9CH₂, Me), 3.94 (м, 1H, CHN), 4.18 (м, 2H, CH₂O), 6.26 (м, 1H, NH), 7.07 (с, 1H, C=CH), 7.52 (м, 3H, H_{Ar}), 7.99 (м, J 6.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.15 (с, 1H, NH); форма Б (51 %): 1.17-2.84 м (21H, 9CH₂, Me), 3.94 (м, 1H, CHN), 4.18 (м, 2H, CH₂O), 6.18 (с, 1H, C=CH), 7.52 (м, 3H, H_{Ar}), 7.93 (м, J 6.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.29 (с, 1H, NH), 12.43 (д, J 6.6 Гц, 1H, NH). Найдено, %: С 67.44, Н 6.70, N 5.87, S 6.63. C₂₇H₃₂N₂O₄S. Вычислено, %: С 67.47, Н 6.71, N 5.83, S 6.67.

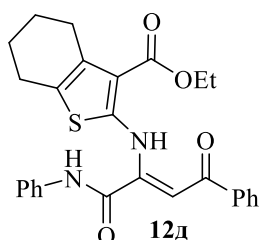
Рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 293(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°] [181]. Для анализа использовался желтый призматический кристалл (0.7×0.6×0.5 мм). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [181]. Сингония кристалла моноклинная, пространственная группа P 2₁/n, a 14.1964(17) b 23.913(4) c 14.8948(18) Å, β 92.715(12)°, V 5050.79 Å³. C₂₄H₂₈N₂O₄S. Z 8. Всего измерено 28961 отражения, из них независимых 11956, 7270 отражение с $I > 2\sigma(I)$. Полнота сбора данных для $\theta < 26.00^\circ$ 99.9%. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELX97 [182]. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.068, wR_2 0.171 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.115, wR_2 0.202 (для всех отражений), $Goof$ 1.071.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1-(адамантиламино)-1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 12г.



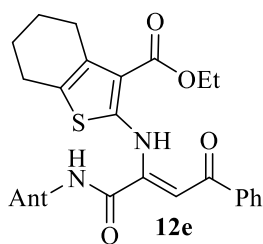
Выход 97%. Оранжевые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 200-201 \text{ } ^\circ\text{C}$ (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1665 уш. (CONH, COOEt), 3179, 3280 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.39 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.70 (м, 6H, 3CH₂), 1.74 (м, 7H, 2CH₂, 3CH), 2.11 (м, 6H, 3CH₂), 2.63 (м, 2H, CH₂), 2.75 (м, 2H, CH₂), 4.39 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.20 (с, 1H, C=CH), 7.57 (м, 2H, H_{Ar}), 7.65 (м, 1H, H_{Ar}), 8.03 (м, J 7.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.58 (с, 1H, NH), 13.27 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: форма А (46 %): 1.38 (м, 3H, Me), 1.78 (м, 6H, 3CH₂), 2.10 (м, 7H, 2CH₂, 3CH), 2.23 (м, 6H, 3CH₂), 2.72 (м, 4H, 2CH₂), 4.40 (м, 2H, CH₂O), 5.91 (с, 1H, NH), 6.17 (с, 1H, C=CH), 7.48 (м, 3H, H_{Ar}), 7.96 (м, 2H, H_{Ar}), 13.14 (с, 1H, NH); форма Б (54 %): 1.38 (м, 3H, Me), 1.78 (м, 6H, 3CH₂), 2.10 (м, 7H, 2CH₂, 3CH), 2.23 (м, 6H, 3CH₂), 2.72 (м, 4H, 2CH₂), 4.40 (м, 2H, OCH₂), 7.05 (с, 1H, C=CH), 7.48 (м, 3H, H_{Ar}), 7.96 (м, 2H, H_{Ar}), 12.22 (с, 1H, NH), 12.31 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 69.93, Н 6.80, N 5.22, S 6.07. $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 69.90, Н 6.81, N 5.26, S 6.02.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-1-(фениламино)-4-фенилбут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 12д.



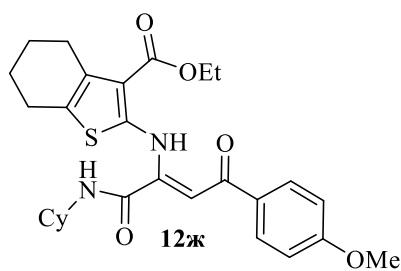
Выход 89 %. Оранжевые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 188-190 \text{ } ^\circ\text{C}$ (изопропанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1675 уш. (CONH, COOEt), 3188, 3312 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: форма А (50 %): 1.25 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.66 (м, 4H, 2CH₂), 2.37 (м, 2H, CH₂), 2.54 (м, 2H, CH₂), 4.15 (м, 2H, CH₂O), 7.23 (м, 1H, C=CH, 2H, H_{Ar}), 7.52 (м, 4H, H_{Ar}), 7.84 (м, 2H, H_{Ar}), 8.08 (м, 2H, H_{Ar}), 9.73 (с, 1H, NH), 14.86 (с, 1H, NH); форма Б (50 %): 1.44 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.87 (м, 4H, 2CH₂), 2.75 (м, 2H, CH₂), 2.87 (м, 2H, CH₂), 4.45 (м, 2H, CH₂O), 6.06 (с, 1H, C=CH), 7.23 (м, 2H, H_{Ar}), 7.52 (м, 4H, H_{Ar}), 7.84 (м, 2H, H_{Ar}), 8.08 (м, 2H, H_{Ar}), 12.41 (с, 1H, NH), 13.89 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 68.30, Н 5.56, N 5.92, S 6.75. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 68.33, Н 5.52, N 5.90, S 6.76.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-1-(4-антипириламино)-4-фенилбут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 12е.



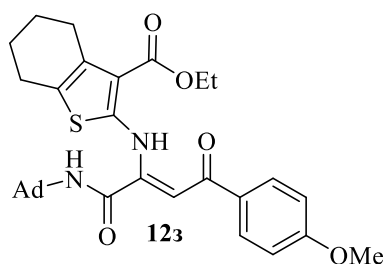
Выход 70 %. Оранжевые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 203\text{-}204\text{ }^{\circ}\text{C}$ (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1664 (CONH), 1712 (COOEt), 3123, 3236 уш. (NH). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.40 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.78 (м, 4H, 2CH_2), 2.08 (с, 3H, Me), 2.59 (м, 2H, CH_2), 2.79 (м, 2H, CH_2), 3.06 (с, 3H, Me), 4.36 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.27 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.37 (м, 10H, H_{Ar}), 8.39 (с, 1H, NH), 10.33 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 65.70, H 5.53, N 9.55, S 5.47. $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 65.73, H 5.52, N 9.58, S 5.48.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)-1-(циклогексиламино)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 12ж.



Выход 70 %. Желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 177\text{-}179\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (CONH), 1719 (COOEt), 3270 уш. (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.26 (м, 6H, 3CH_2), 1.36 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 1.73 (м, 8H, 4CH_2), 2.58 (м, 2H, CH_2), 2.71 (м, 2H, CH_2), 3.69 (м, 1H, CH), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.36 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH_2O), 6.18 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.06 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.99 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.85 (д, J 7.7 Гц, 1H, NH), 13.13 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д.: 14.2, 22.1, 22.4, 24.0, 24.4, 25.1, 25.9, 31.5, 48.2, 55.4, 60.0, 96.6, 113.9, 125.8, 129.6, 130.9, 132.4, 148.1, 150.5, 162.2, 162.6, 163.1, 188.3. Найдено, %: C 65.90, H 6.76, N 5.47, S 6.28. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 65.86, H 6.71, N 5.49, S 6.28.

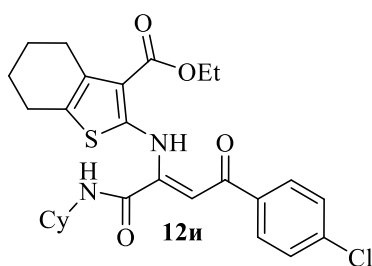
Этиловый эфир (Z)-2-[(1-(адамантиламино)-1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 12з.



Выход 83%. Оранжевые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 200\text{-}202\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1686 уш. (CONH, COOEt), 3311 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.37 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.69 (м, 6H,

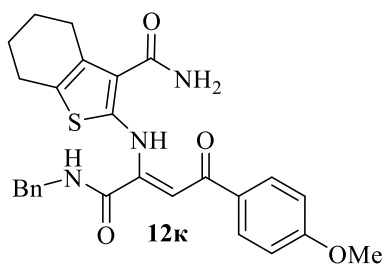
3CH₂), 1.76 (м, 7H, 2CH₂, 3CH), 2.09 (м, 6H, 3CH₂), 2.59 (м, 2H, CH₂), 2.73 (м, 2H, CH₂), 3.87 (с, 3H, OMe), 4.37 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.12 (с, 1H, C=CH), 7.05 (м, J 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.97 (м, J 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.13 (с, 1H, NH), 13.00 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 14.1, 22.1, 22.5, 24.1, 25.9, 28.9, 36.0, 40.5, 113.9, 114.3, 126.9, 129.5, 131.3, 132.5, 148.0, 151.3, 162.4, 162.6, 163.0, 188.4. Найдено, %: С 68.33, Н 6.80, N 4.95, S 5.72. C₃₂H₃₈N₂O₅S. Вычислено, %: С 68.30, Н 6.81, N 4.98, S 5.70.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-4-(4-хлорфенил)-1-(циклогексиламино)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 12и.



Выход 53%. Темно-оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 164-166$ °С (изопропанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1679 (CONH), 1708 (COOEt), 3310 уш. (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 1.32 (м, 6H, 3CH₂), 1.37 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.73 (м, 8H, 4CH₂), 2.59 (м, 2H, CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂), 3.69 (м, 1H, CH), 4.36 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.19 (с, 1H, C=CH), 7.59 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.02 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.89 (д, J 7.7 Гц, 1H, NH), 13.20 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 14.1, 22.0, 22.4, 24.0, 24.37, 25.1, 25.90, 31.5, 48.3, 60.1, 96.2, 114.4, 126.6, 128.7, 129.2, 132.5, 136.9, 137.2, 147.4, 151.6, 161.9, 163.0, 188.0. Найдено, %: С 62.92, Н 6.10, N 5.41, S 6.24. C₂₇H₃₁ClN₂O₄S. Вычислено, %: С 62.96, Н 6.07, N 5.44, S 6.22.

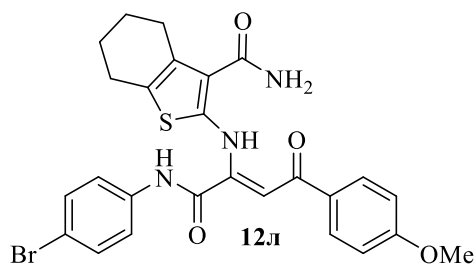
Амид (Z)-2-[(1-(бензиламино)-1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 12к.



Выход 87 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 215-217$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1652 (CONH₂, CONH), 3191 уш. (NH), 3291, 3373 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 1.71 (м, 4H, 2CH₂), 2.50 (м, 2H, CH₂), 2.57 (м, 2H, CH₂), 3.82 (с, 3H, OMe), 4.37 (д, J 5.8 Гц, 2H, CH₂N), 6.19 (с, 1H, C=CH), 7.01 (м, 2H, H_{Ar}), 7.59 (м, 5H, H_{Ar}), 7.44 (уш. с, 2H,

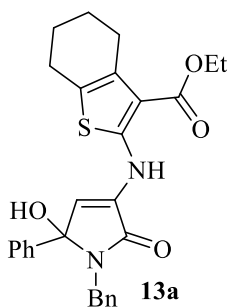
NH₂), 7.96 (м, *J* 6.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 9.55 (т, *J* 5.8 Гц, 1H, NH), 12.38 (с, 1H, NH).
Найдено, %: С 66.25, Н 5.53, N 8.59, S 6.52. C₂₇H₂₇N₃O₄S. Вычислено, %: С 66.24, Н 5.56, N 8.58, S 6.55.

Амид (Z)-2-[(1-((4-бромфенил)амино)-1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 12л.



Выход 84 %. Оранжевые кристаллы. T_{пл.}= 193-195 °С (изопропанол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1666, 1686 (CONH, CONH₂), 3294 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 1.69 (м, 4H, CH₂), 2.50 (м, 2H, CH₂), 2.58 (м, 2H, CH₂), 3.84 (с, 3H, OMe), 6.37 (с, 1H, C=CH), 7.04 (м, *J* 7.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.47 (м, 2H, NH₂; 4H, H_{Ar}), 8.02 (м, *J* 7.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 11.17 (с, 1H, NH), 12.67 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 56.30, Н 4.35, N 7.53, S 5.77. C₂₆H₂₄N₃O₄S. Вычислено, %: С 56.32, Н 4.36, N 7.58, S 5.78.

Этиловый эфир 2-[(1-бензил-5-гидрокси-2-оксо-5-фенил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 13а.



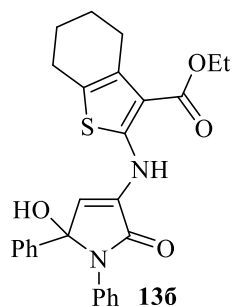
Смесь 3.81 г (0.01 моль) соединения **10а** и 1.07 г (0.01 моль) бензиламина в сухом толуоле (10 мл) кипятили в течение 2 ч, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из толуола. Выход 73%. Оранжевые кристаллы. T_{пл.}= 140-142 °С (толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1665 (CON), 1687 (COOEt), 3329 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 1.41 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.78 (м, 4H, 2CH₂), 2.55 (м, 2H, CH₂), 2.77 (м, 2H, CH₂), 4.13 (д, *J* 15.0 Гц, 1H, CH₂), 4.35 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 4.63 (д, *J* 15.0 Гц, 1H, CH₂), 6.03 (с, 1H, C=CH), 6.93 (с, 1H, OH), 7.17 (м, 5H, H_{Ar}), 7.27 (м, 3H, H_{Ar}), 7.38 (м, 2H, H_{Ar}), 10.33 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14.5, 22.7, 23.1, 24.6, 26.6, 43.3, 60.3, 91.6, 109.3, 113.3, 122.0, 126.2, 127.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.8, 131.9, 133.3, 137.5,

138.1, 152.5, 165.2, 166.0. Найдено, %: С 68.80, Н 5.79, N 5.72, S 6.57. $C_{28}H_{28}N_2O_4S$.
Вычислено, %: С 68.83, Н 5.78, N 5.73, S 6.56.

Рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 293(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°] [181]. Для анализа использован обломок оранжевого призматического кристалла (0.4×0.4×0.3 мм). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [181]. Сингония кристалла моноклинная, пространственная группа P 21/n, a 13.8304(26) b 26.0268(49) c 14.3861(30) Å, β 105.476(21) °, V 4990.68(302) Å³. $C_{28}H_{28}N_2O_4S$. Z 8. Всего измерено 33290 отражения, из них независимых 11956, 5627 отражение с $I > 2\sigma(I)$. Полнота сбора данных для $\theta < 26.00^\circ$ 99.9%. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELX97 [182]. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.074 wR_2 0.197 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.153, wR_2 0.238 (для всех отражений), $Goof$ 1.011.

Аналогично были получены соединения **136-г**.

Этиловый эфир 2-[(5-гидрокси-1,5-дифенил-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты **136.**

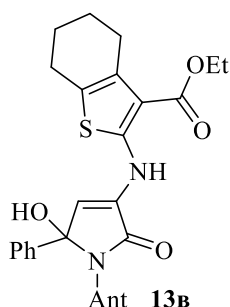


Выход 59%. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 173-174$ °C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (CON), 1684 (COOEt), 3391 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.35 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.60 (м, 2H, CH₂) 2.75 (м, 2H, CH₂), 4.32 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.11 (уш. с, 1H, C=CH), 7.11 (м, J 7.4 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.26 (м, 5H, H_{Ar}), 7.38 (с, 1H, OH), 7.41 (м, J 7.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.41 (м, J 7.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.32 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}),

δ , м.д.: 14.1, 22.1, 22.5, 23.9, 26.1, 60.0, 92.0, 108.2, 115.7, 121.8, 123.6, 125.3, 125.7, 127.8, 128.3, 128.3, 129.8, 132.3, 136.1, 139.6, 152.4, 164.8, 164.9. Найдено, %: С 68.30, Н 5.50, N 5.93, S 6.77. $C_{27}H_{26}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 68.33, Н 5.52, N 5.90, S 6.76.

Рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 293(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°] [181]. Для анализа использован обломок оранжевого призматического кристалла (0.5×0.3×0.4 мм). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [181]. Сингония кристалла триклинная, пространственная группа $P \bar{1}$, a 10.1968(15) b 11.6876(15) c 11.7344(16) Å, α 88.866(11) β 65.188(14) γ 71.991(12)°, V 1197.35 Å³. $C_{27}H_{26}N_2O_4S$. Z 2. Всего измерено 9393 отражения, из них независимых 5496, 4371 отражение с $I > 2\sigma(I)$. Полнота сбора данных для $\theta < 26.00^\circ$ 99.9%. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELX97 [182]. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.055, wR_2 0.146 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.069, wR_2 0.157 (для всех отражений), $Goof$ 1.105.

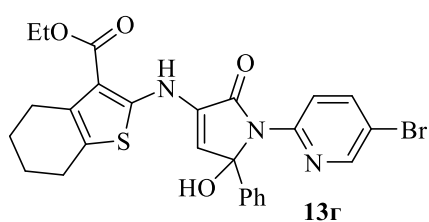
Этиловый эфир 2-[(1-антипирил-5-гидрокси-2-оксо-5-фенил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 13в.



Выход 62%. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 168-170$ °С (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1675 (CON), 1687 (COOEt), 3380 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.36 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.77 (м, 4H, 2CH₂), 1.99 (с, 3H, Me), 2.63 (м, 2H, CH₂), 2.78 (м, 2H, CH₂), 3.07 (с, 3H, Me), 4.33 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.21 (с, 1H, C=CH), 7.29 (м, 5H, H_{Ar}), 7.36 (м, 1H, H_{Ar}), 7.43 (с, 1H, OH), 7.52 (м,

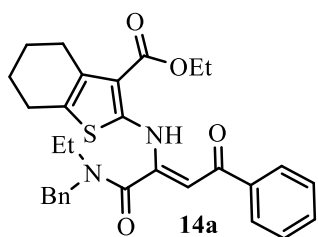
4H, H_{Ar}), 10.14 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 10.8, 14.0, 22.1, 22.5, 23.9, 26.1, 35.1, 59.9, 91.9, 103.8, 108.6, 115.7, 121.8, 124.7, 126.0, 127.7, 127.9, 127.9, 129.0, 130.3, 132.8, 134.5, 139.8, 152.5, 153.4, 161.8, 164.8, 164.8, 164.9. Найдено, %: С 65.70, Н 5.53, N 9.57, S 5.46. C₃₂H₃₂N₄O₅S. Вычислено, %: С 65.74, Н 5.52, N 9.58, S 5.48.

Этиловый эфир 2-[(1-(5-бромпиридин-2-ил)-5-гидрокси-2-оксо-5-фенил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 13г.



Выход 73%. Оранжевые кристаллы. T_{пл.} = 188-189 °С (изопропанол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1670 (CON), 1740 (COOEt), 3352 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 1.40 (т, J 6.9 Гц, 3H, Me), 1.76 (м, 4H, 2CH₂), 2.58 (м, 2H, CH₂), 2.77 (м, 2H, CH₂), 4.36 (кв, J 6.9 Гц, 2H, CH₂O), 6.17 (с, 1H, C=CH), 6.67 (с, 1H, OH), 7.22-8.39 (м, 8H, H_{Ar}), 10.49 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 56.30, Н 4.37, N 7.55, S 5.80. C₂₆H₂₄BrN₃O₄S. Вычислено, %: С 56.32, Н 4.36, N 7.58, S 5.78.

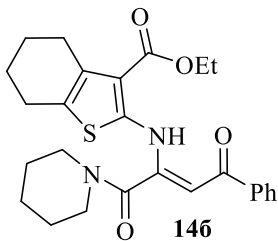
Этиловый эфир (Z)-2-[(1-((бензил(этил)амино)-1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-2-ил)амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 14а.



Выход 62%. Желтые кристаллы. T_{разл.} = 199-120 °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1652 (CON), 1715 (COOEt), 3380 уш. (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: Z-конформация (57 %): 1.13 (м, 3H, Me), 1.33 (м, 3H, Me), 1.73 (м, 4H, 2CH₂), 2.48 (м, 2H, CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂), 3.32 (м, 2H, CH₂N), 4.36 (м, 2H, CH₂O), 4.61 (м, 2H, CH₂Ph), 6.24 (с, 1H, C=CH), 7.37 (м, 5H, H_{Ar}), 7.57 (м, 3H, H_{Ar}), 8.02 (м, J 7.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.57 (с, 1H, NH); E-конформация (43 %): 1.13 (м, 3H, Me), 1.33 (м, 3H, Me), 1.73 (м, 4H, 2CH₂), 2.48 (м, 2H, CH₂), 2.62 (м, 2H, CH₂), 3.25 (м, 2H, CH₂N), 4.36 (м, 2H, CH₂O), 4.71 (м, 2H, CH₂Ph), 6.19 (с, 1H, C=CH), 7.37 (м, 5H, H_{Ar}), 7.57 (м, 3H, H_{Ar}), 7.76 (м, J 7.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.49 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: Z-

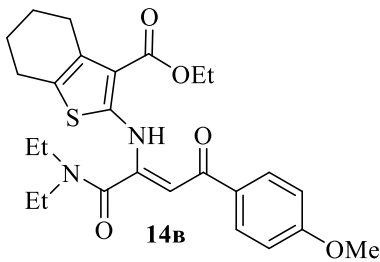
конформация: 12.6, 14.1, 22.0, 22.3, 23.9, 25.9, 42.6, 46.5, 51.0, 60.2, 94.2, 114.9, 126.8, 127.1, 127.4, 128.2, 128.5, 129.0, 132.2, 132.9, 135.8, 138.1, 146.4, 151.0, 162.8, 163.3, 189.0; *E*-конформация: 10.9, 14.1, 22.0, 22.4, 24.0, 25.9, 42.6, 46.5, 51.0, 60.1, 94.7, 114.9, 126.6, 127.2, 127.3, 127.3, 128.5, 128.6, 132.2, 133.0, 135.9, 138.0, 146.6, 150.5, 162.8, 163.7, 188.9. Найдено, %: С 69.72, Н 6.23, N 5.45, S 6.22. $C_{30}H_{32}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 69.74, Н 6.24, N 5.42, S 6.21.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-1-(пиридин-1-ил)-4-фенилбут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 14б.



Выход 67%. Оранжевые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 128-129$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1681 (CON), 1726 (COOEt), 3370 уш. (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d_6}), δ , м.д.: 1.36 (м, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.56 (м, 6H, 3CH₂), 1.73 (м, 4H, 2CH₂), 2.60 (м, 2H, CH₂), 2.72 (м, 2H, CH₂), 3.61 (м, 4H, 2CH₂), 4.39 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.22 (с, 1H, C=CH), 7.52 (м, J 7.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.60 (м, J 7.2 Гц, 1H, H_{Ar}), 8.01 (м, J 7.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.61 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO_{d_6}), δ , м.д.: 14.1, 22.0, 22.3, 23.7, 23.9, 24.3, 24.8, 25.9, 41.7, 47.3, 60.2, 94.2, 114.3, 126.5, 127.3, 128.6, 132.2, 132.8, 138.1, 146.8, 150.5, 161.5, 162.9, 188.9. Найдено, %: С 66.95, Н 6.51, N 6.01, S 6.85. $C_{26}H_{30}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 66.93, Н 6.48, N 6.00, S 6.87.

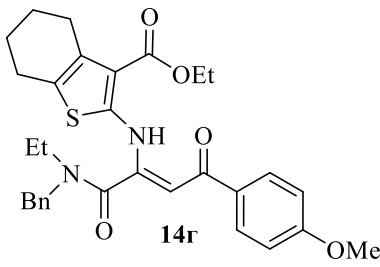
Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-1-(диэтиламино)-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 14в.



Выход 62%. Оранжевые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 99-101$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1677 уш. (CON), 1710 (COOEt), 3368 уш. (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d_6}), δ , м.д.: 1.13 (т, J 7.0 Гц, 3H, Me), 1.20 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.36 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.73 (м, 4H, 2CH₂), 2.58 (м, 2H, CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂), 3.35 (кв, J 7.0 Гц, 2H, CH₂N), 3.46 (м, 2H, CH₂N), 3.85 (с, 3H, MeO), 4.38 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.13 (с, 1H, C=CH),

7.04 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.00 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.58 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 11.6, 13.0, 14.1, 22.0, 22.3, 23.9, 25.9, 38.6, 42.7, 55.4, 60.1, 94.2, 113.9, 114.0, 126.1, 129.5, 130.8, 132.8, 147.1, 150.2, 162.6, 162.9, 163.0, 187.8. Найдено, %: С 64.44, Н 6.68, N 5.81, S 6.65. $C_{26}H_{32}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 64.44, Н 6.66, N 5.78, S 6.62.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1-(бензил(этил)амино)-1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 14г.

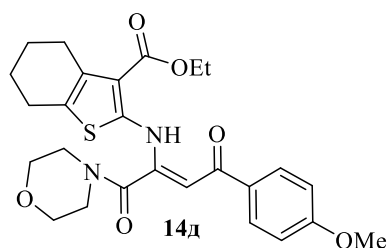


Выход 97%. Желтые кристаллы. $T_{разл.} = 113-115$ °C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1694 уш. (CON, COOEt), 3370 уш. (NH). Спектр ЯМР 1H , (400 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д: *Z*-конформация (57%): 1.13 (м, 3H, Me), 1.33 (м, 3H, Me), 1.72 (м, 4H, 2CH₂), 2.46 (м, 2H, CH₂), 2.69 (м, 2H, CH₂), 3.31 (м, 2H, CH₂N), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.35 (м, 2H, CH₂O), 4.65 (м, 2H, CH₂Ph), 6.21 (с, 1H, C=CH), 7.05 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.36 (м, 5H, H_{Ar}), 8.01 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.53 (с, 1H, NH); *E*-конформация (43 %): 1.13 (м, 3H, Me), 1.33 (м, 3H, Me), 1.72 (м, 4H, 2CH₂), 2.61 (м, 2H, CH₂), 2.69 (м, 2H, CH₂), 3.31(м, 2H, CH₂N), 3.84 (с, 3H, OMe), 4.35 (м, 2H, CH₂O), 4.65 (м, 2H, CH₂Ph), 6.16 (с, 1H, C=CH), 6.97 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.36 (м, 5H, H_{Ar}), 7.77 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.46 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: *Z*-конформация: 12.6, 14.1, 22.0, 22.3, 23.9, 25.9, 46.5, 55.4, 60.1, 94.2, 113.9, 114.5, 126.3, 127.4, 128.2, 129.0, 129.5, 130.8, 132.8, 135.8, 146.8, 150.3, 162.6, 162.8, 163.5, 187.9; *E*-конформация: 10.9, 14.1, 22.0, 22.4, 24.0, 26.0, 42.6, 50.1, 60.1, 94.7, 113.8, 114.4, 126.2, 127.1, 127.3, 128.2, 129.4, 130.7, 132.9, 135.9, 146.9, 159.8, 162.6, 162.8, 163.8, 187.8. Найдено, %: С 68.10, Н 6.30, N 5.15, S 5.83. $C_{31}H_{34}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 68.11, Н 6.27, N 5.12, S 5.86.

Рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 293(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°]

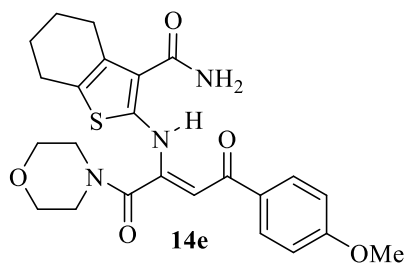
[181]. Для анализа использовался желтый призматический кристалл (0.7×0.5×0.5 мм). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [181]. Сингония кристалла триклинная, пространственная группа $P-1$, a 11.9628(16) b 12.2931(15) c 13.7779(18) Å, α 94.101(11) β 112.855(13) γ 116.098(13)°, V 1603.21 Å³. $C_{33}H_{37}N_3O_5S$ ($C_{31}H_{34}N_2O_5S \cdot C_2H_3N$). Z 2. Всего измерено 13914 отражения, из них независимых 7469, 4739 отражение с $I > 2\sigma(I)$. Полнота сбора данных для $\theta < 26.00^\circ$ 99.9%. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELX97 [182]. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.066, wR_2 0.170 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.106, wR_2 0.194 (для всех отражений), $Goof$ 1.045.

Этиловый эфир (Z)-2-[(1,4-диоксо-1-морфолино-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 14д.



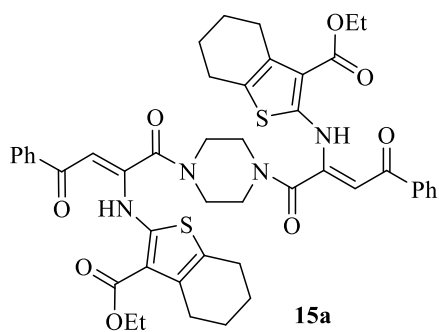
Выход 67%. Желтые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 104-106^\circ \text{C}$ (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1679 (CON), 1712 (COOEt), 3395 уш. (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.36 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me). 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.60 (м, 2H, CH₂), 2.70 (м, 2H, CH₂), 3.60 (м, 8H, 4CH₂), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.38 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.25 (с, 1H, C=CH), 7.04 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.01 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.53 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 14.1, 22.0, 22.4, 23.9, 26.0, 41.5, 46.8, 55.4, 60.1, 65.1, 65.2, 94.9, 113.8, 113.9, 126.0, 129.7, 130.8, 132.8, 148.8, 147.1, 162.1, 162.6, 163.0, 187.9. Найдено, %: C 62.60, H 6.04, N 5.66, S 6.44. $C_{26}H_{30}N_2O_6S$. Вычислено, %: C 62.63, H 6.07, N 5.62, S 6.43.

Амид (Z)-2-[(1,4-диоксо-1-морфолино-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 14e.



Выход 87 %. Желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 146-148\text{ }^{\circ}\text{C}$ (изопропанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1658 (CON, CONH₂), 3169, 3344 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.73 (м, 4H, 2CH₂), 2.62 (м, 4H, 2CH₂), 3.48 (м, 8H, 4CH₂), 3.83 (с, 3H, OMe), 6.14 (с, 1H, C=CH), 7.00 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.40 (уш. с, 1H, NH₂), 7.49 (уш. с, 1H, NH₂), 7.97 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.94 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 61.35, H 5.82, N 8.96, S 6.80. C₂₄H₂₇N₃O₅S. Вычислено, %: C 61.39, H 5.80, N 8.95, S 6.83.

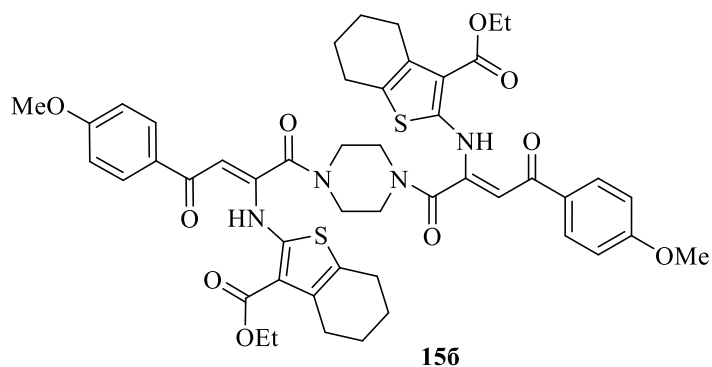
Диэтил 2,2'--[(2Z,2'Z)пиперазин-1,4-диилбис(1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-1,2-диил)]бис(азанедиил)}бис(4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат) 15a.



Выход 70%. Желтые кристаллы. $T_{\text{раз.}} = 234-235\text{ }^{\circ}\text{C}$ (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1677 (CON), 1713 (COOEt), 3177 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.37 (м, 6H, Me), 1.78 (м, 8H, 4CH₂), 2.58 (м, 4H, 2CH₂), 2.76 (м, 4H, 2CH₂), 3.68 (м, 8H, 4CH₂), 4.36 (м, 4H, CH₂O), 6.01 (с, 1H, C=CH), 6.05 (с, 1H, C=CH), 7.45 (м, 6H, H_{Ar}), 7.94 (м, 4H, H_{Ar}), 13.82 (с, 1H, NH), 13.86 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 65.05, H 5.72, N 6.61, S 7.57. C₄₆H₄₈N₄O₈S₂. Вычислено, %: C 65.07, H 5.70, N 6.60, S 7.55.

Диэтил 2,2'--[(2Z,2'Z)пиперазин-1,4-диилбис(1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-1,2-диил)]бис(азанедиил)}бис(4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилат) 15б.

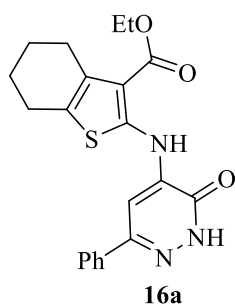
Выход 85%. Желтые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 151-152\text{ }^{\circ}\text{C}$ (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1677, 1683 (CON), 1707, 1712 (COOEt), 3394 уш. (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.33 (т, J 7.0 Гц, 3H, Me), 1.37 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.74 (м, 8H, 4CH₂), 2.61 (м, 4H, 2CH₂), 2.73 (м, 4H, 2CH₂), 3.61 (м, 8H, 4CH₂), 3.83 (с, 3H,



OMe), 3.87 (с, 3H, OMe), 4.37 (м, 4H, CH₂O), 6.28 (с, 1H, C=CH), 6.34 (с, 1H, C=CH), 7.00 (м, *J* 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.06 (м, *J* 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.97 (м, *J* 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.03 (м, *J* 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.53 уш. (с, 2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц,

DMSO_{d6}), δ, м.д.: 14.1, 14.2, 22.0, 22.4, 24.0, 26.0, 45.3, 45.6, 55.4, 55.5, 60.1, 60.2, 95.0, 113.8, 113.9, 125.8, 125.9, 129.6, 129.7, 130.8, 130.9, 132.9, 147.1, 148.5, 148.6, 162.3, 162.6, 162.7, 162.9, 163.0, 187.9, 188.0. Найдено, %: С 63.40, Н 5.75, N 6.13, S 7.02. С₄₈Н₅₂Н₄О₁₀С₂. Вычислено, %: С 63.42, Н 5.77, N 6.16, S 7.05.

Этиловый эфир 2-[(3-оксо-6-фенил-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 16а.

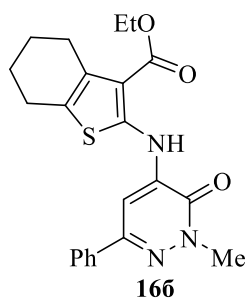


К раствору 0.381 г (1 ммоль) соединения **10а** в 3 мл безводного толуола прибавляли 0.05 г (1 ммоль) гидразингидрата, нагревали в течении 30 минут до кипения. Выпавший после охлаждения до -25 °С осадок отфильтровали и перекристаллизовывали из ацетонирила[163]. Выход 84 %.

Желтые кристаллы. *T*_{пл.} = 266-268 °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1671 (CONH, COOEt), 3132 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 1.35 (т, *J* 6.9 Гц, 3H, Me), 1.78 (м, 4H, 2CH₂), 2.70 (м, 2H, CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂), 4.32 (кв, *J* 6.9 Гц, 2H, CH₂O), 7.36 (с, 1H, C=CH), 7.50 (м, 3H, H_{Ar}) 7.81 (м, *J* 6.9 Гц, 2H, H_{Ar}) 10.92 (с, 1H, NH), 13.11 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 13.6, 21.7, 22.1, 23.7, 25.7, 59.8, 101.2, 123.5, 125.4, 128.4, 128.6, 132.3, 135.5, 137.0, 145.1, 148.6, 155.4, 163.9. Найдено, %: С 63.74, Н 5.32, N 10.59. С₂₁Н₂₁Н₃О₃С. Вычислено, %: С 63.78, Н 5.35, N 10.63.

Аналогично были получены соединения **16б-о**.

Этиловый эфир 2-[(2-метил-3-оксо-6-фенил-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 16б.

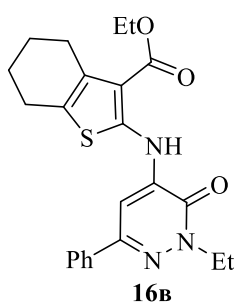


Выход 80 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 196-197$ °C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (CON, COOEt), 3139 (NH). Спектр ЯМР 1H , (400 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 1.37 (т, J 6.9 Гц, 3H, Me), 1.79 (м, 4H, $2CH_2$), 2.71 (м, 2H, CH_2), 2.78 (м, 2H, CH_2), 3.83 (с, 3H, NMe), 4.35 (кв, J 6.9 Гц, 2H, CH_2O), 7.38 (с, 1H, C=CH), 7.52 (м, 3H, H_{Ar}) 7.84 (м, J 6.9 Гц, 2H, H_{Ar}) 10.99 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 14.0, 22.1, 22.5, 24.0, 26.1, 60.2, 101.1, 112.3, 124.0, 125.8, 128.8, 129.1, 132.8, 135.5, 136.9, 144.6, 148.8, 154.8, 164.2. Найдено, %: C 64.54, H 5.68, N 10.24. $C_{22}H_{23}N_3O_3S$. Вычислено, %: C 64.53, H 5.66, N 10.26.

Рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 293(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°] [181]. Для анализа использован желтый призматичный кристалл (0.4×0.5×0.3 мм). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [181]. Сингония кристалла триклинная, пространственная группа $P 1$, a 11.4807(13) Å , b 11.7482(11) Å , c 16.3361(16) Å , V 2059.7(4) Å^3 . $C_{22}H_{23}N_3O_3S$. Z 2. Всего измерено 16537 отражения, из них независимых 9510. Полнота сбора данных для $\theta < 26.00^\circ$ 99.9%. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELX97 [182]. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0576 wR_2 0.1482 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.0880, wR_2 0.16716 (для всех отражений), $GoodF$ 1.028.

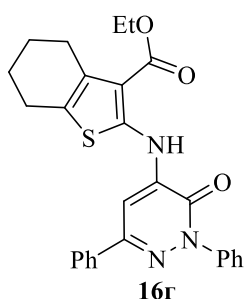
Этиловый эфир 2-[(3-оксо-6-фенил-2-этил-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 16в.

Выход 73 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 166-167$ °C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1666 (CON, COOEt), 3156 (NH). Спектр ЯМР 1H , (400 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 1.35 (т, J 6.9 Гц, 3H, Me), 1.39 (т, J 6.9 Гц, 3H, Me), 1.78 (м, 4H,



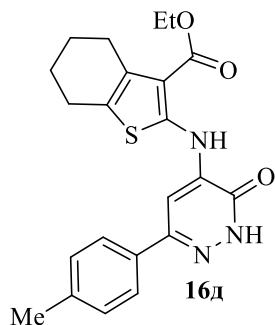
2CH₂), 2.70 (м, 2H, CH₂), 2.77 (м, 2H, CH₂), 4.24 (кв, *J* 6.9 Гц, 2H, CH₂N), 4.32 (кв, *J* 6.9 Гц, 2H, CH₂O), 7.36 (с, 1H, C=CH), 7.50 (м, 3H, H_{Ar}) 7.84 (м, *J* 6.9 Гц, 2H, H_{Ar}) 10.98 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 13.1, 14.0, 22.1, 22.5, 24.0, 26.1, 46.8, 60.1, 100.9, 123.9, 125.9, 128.8, 129.1, 132.7, 135.7, 137.0, 144.7, 148.9, 154.3, 164.3. Найдено, %: С 65.24, Н 5.98, N 9.97. C₂₃H₂₅N₃O₃S. Вычислено, %: С 65.23, Н 5.95, N 9.92.

Этиловый эфир 2-[(2,6-дифенил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 16б.



Выход 77 %. Желтые кристаллы. *T*_{пл.} = 190-191 °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1664 (CON, COOEt), 3134 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 1.33 (т, *J* 6.9 Гц, 3H, Me), 1.78 (м, 4H, 2CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂), 2.78 (м, 2H, CH₂), 4.31 (кв, *J* 6.9 Гц, 2H, CH₂O), 7.43 (с, 1H, C=CH), 7.55 (м, 6H, H_{Ar}) 7.84 (м, *J* 6.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.72 (м, *J* 7.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.98 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 13.6, 21.7, 22.1, 23.7, 25.7, 59.8, 100.4, 123.9, 125.1, 125.7, 127.5, 128.1, 128.4, 128.9, 132.4, 135.1, 137.4, 141.5, 145.0, 148.2, 154.4, 163.9. Найдено, %: С 68.75, Н 5.38, N 8.94. C₂₇H₂₅N₃O₃S. Вычислено, %: С 68.77, Н 5.34, N 8.91.

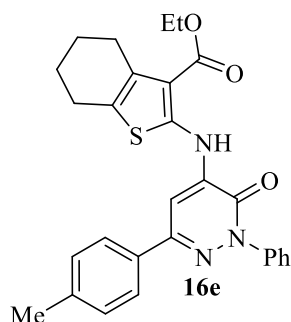
Этиловый эфир 2-[(6-(4-метилфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 16д.



Выход 78 %. Желтые кристаллы. *T*_{пл.} = 265-267 °С (диоксан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1671 (CONH), 1706 (COOEt), 3476 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 1.37 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.80 (м, 4H, 2CH₂), 2.38 (с, 3H, Me), 2.72 (м, 2H, CH₂), 2.79 (м, 2H, CH₂), 4.34 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 7.32 (м, *J* 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.36 (с, 1H, C=CH), 7.72 (м, *J* 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}) 10.92 (с, 1H, NH), 13.06 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 14.0, 20.6, 22.1, 22.5, 24.0, 26.1, 60.1, 101.5, 112.0, 123.8, 125.7, 129.3, 132.7, 133.1, 137.3,

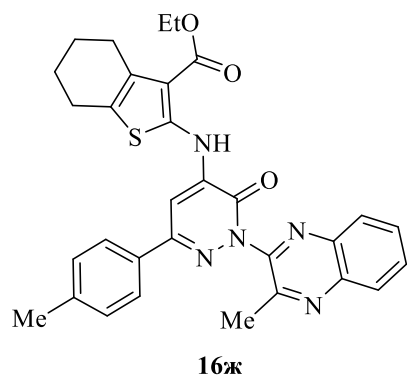
138.6, 145.4, 149.0, 155.8, 164.3. Найдено, %: С 64.50, Н 5.65, N 10.28, S 7.80. $C_{22}H_{23}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 64.53, Н 5.66, N 10.26, S 7.83.

Этиловый эфир 2-[(6-(4-метилфенил)-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 16е.



Выход 82 %. желтые кристаллы. $T_{пл.} = 231-233$ °С (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (CON), 1699 (COOEt), 3418 уш. (NH). Спектр ЯМР 1H , (400 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 1.35 (т, J 6.9 Гц, 3H, Me), 1.81 (м, 4H, $2CH_2$), 2.39 (с, 3H, Me), 2.74 (м, 2H, CH_2), 2.79 (м, 2H, CH_2), 4.34 (кв, J 6.9 Гц, 2H, CH_2O), 7.34 (м, J 7.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.46 (м, 1H, $C=CH$, 1H, H_{Ar}), 7.55 (м, 2H, H_{Ar}), 7.76 (м, 4H, H_{Ar}), 11.09 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 14.0, 20.7, 22.1, 22.5, 24.1, 26.1, 60.2, 100.8, 112.5, 124.2, 125.5, 126.0, 127.9, 128.5, 129.4, 132.7, 132.8, 137.8, 139.1, 141.9, 145.4, 148.7, 164.3. Найдено, %: С 69.20, Н 5.63, N 8.60, S 6.61. $C_{28}H_{27}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 69.25, Н 5.60, N 8.65, S 6.60.

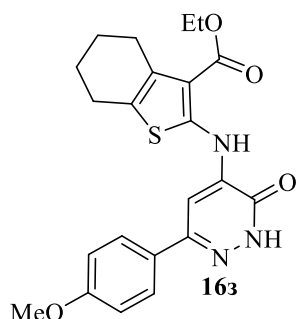
Этиловый эфир 2-[(6-(4-метилфенил)-2-(2-метилхиноксалин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 16ж.



Выход 74 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 227-229$ °С (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1669 (CON), 1708 (COOEt), 3396 (NH). Спектр ЯМР 1H , (400 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 1.33 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.82 (м, 4H, $2CH_2$), 2.38 (с, 3H, Me), 2.64 (с, 3H, Me), 2.77 (м, 2H, CH_2), 2.81 (м, 2H, CH_2), 4.32 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 7.33 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.54 (с, 1H, $C=CH$), 7.77 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.97 (м, 2H, H_{Ar}), 8.17 (дд, J 7.8, 22.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 11.06 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 14.0, 20.5, 20.7, 22.1, 22.5, 24.1, 26.1, 60.3, 101.6, 113.2, 126.1, 128.2, 128.7, 129.5, 130.3, 131.3, 132.3, 132.9, 137.8, 139.5, 139.6, 141.9,

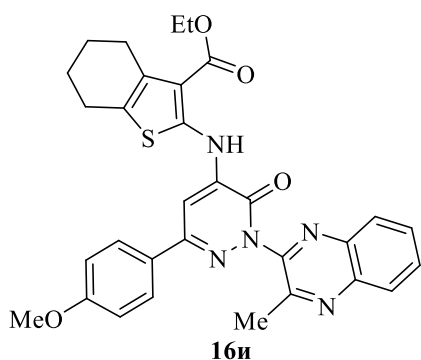
146.5, 147.8, 148.1, 149.8, 151.5, 155.2, 164.3. Найдено, %: С 67.45, Н 5.33, N 12.72, S 5.80. $C_{31}H_{29}N_5O_3S$. Вычислено, %: С 67.49, Н 5.30, N 12.70, S 5.81.

Этиловый эфир 2-[(6-(4-метилфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 16з.



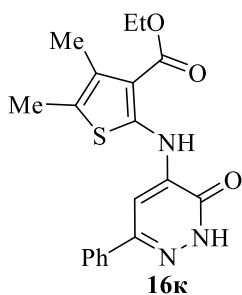
Выход 68 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 239-240$ °С (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1667 (CONH), 1706 (COOEt), 3256 (NH). Спектр ЯМР 1H , (400 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 1.37 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.80 (м, 4H, $2CH_2$), 2.71 (м, 2H, CH_2), 2.79 (м, 2H, CH_2), 3.84 (с, 3H, OMe), 4.34 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 7.07 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.34 (с, 1H, $C=CH$), 7.77 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.92 (с, 1H, NH), 13.01 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 14.0, 22.1, 22.5, 24.0, 26.1, 55.3, 60.1, 101.5, 111.9, 114.4, 123.7, 127.1, 128.4, 132.7, 137.2, 145.2, 149.1, 155.7, 160.2, 164.3. Найдено, %: С 62.15, Н 5.43, N 9.87, S 7.55. $C_{22}H_{23}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 62.10, Н 5.45, N 9.88, S 7.54.

Этиловый эфир 2-[(2-(2-метилхиноксалин-3-ил)-6-(4-метоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 16и.



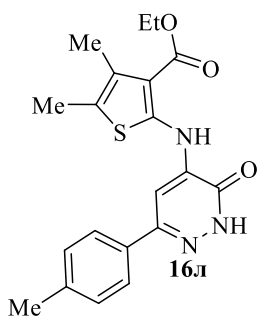
Выход 65 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 233-235$ °С (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1669 (CON), 1716 (COOEt), 3401 (NH). Спектр ЯМР 1H , (400 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 1.33 (т, J 6.8 Гц, 3H, Me), 1.82 (м, 4H, $2CH_2$), 2.64 (с, 3H, Me), 2.76 (м, 2H, CH_2), 2.81 (м, 2H, CH_2), 3.83 (с, 3H, OMe), 4.32 (кв, J 6.8 Гц, 2H, CH_2O), 7.07 (м, J 8.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.52 (с, 1H, $C=CH$), 7.82 (м, J 8.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.95 (м, J 7.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.16 (м, J 8.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 11.05 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 14.0, 20.5, 22.1, 22.5, 24.1, 26.1, 55.3, 60.1, 101.6, 113.2, 114.5, 124.8, 127.5, 127.7, 128.2, 128.6, 130.3, 131.3, 132.9, 137.7, 137.6, 141.9, 146.5, 147.8, 148.2, 151.5, 155.1, 160.7, 164.3. Найдено, %: С 65.55, Н 5.13, N 12.36, S 5.62. $C_{31}H_{29}N_5O_4S$. Вычислено, %: С 65.59, Н 5.15, N 12.34, S 5.65.

Этиловый эфир 4,5-диметил-2-[(3-оксо-6-фенил-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]тиофен-3-карбоновой кислоты 16к.



Выход 78 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 267-269$ °C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1651 (CONH), 1699 (COOEt), 3258 (NH). Спектр ЯМР 1H , (400 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 1.37 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.25 (с, 3H, Me), 2.33 (с, 3H, Me), 4.34 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 7.34 (с, 1H, C=CH), 7.48 (м, 3H, H_{Ar}), 7.83 (м, J 7.0 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.84 (с, 1H, NH), 13.09 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 12.1, 13.8, 13.9, 60.2, 101.4, 113.4, 120.6, 125.7, 128.7, 128.9, 130.8, 135.9, 137.4, 145.4, 148.0, 155.8, 164.2. Найдено, %: C 61.75, H 5.15, N 11.36, S 8.69. $C_{19}H_{19}N_3O_3S$. Вычислено, %: C 61.77, H 5.18, N 11.37, S 8.68.

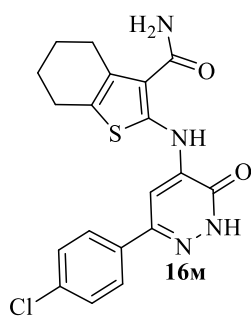
Этиловый эфир 4,5-диметил-2-[(6-(4-метилфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]тиофен-3-карбоновой кислоты 16л.



Выход 64 %. Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 267-268$ °C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1668 уш. (CONH, COOEt), 3146, 3432 (NH). Спектр ЯМР 1H , (300 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 1.38 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.27 (с, 3H, Me), 2.35 (с, 3H, Me), 2.38 (с, 3H, Me), 4.35 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 7.32 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.34 (с, 1H, C=CH), 7.71 (м, J 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.83 (с, 1H, NH), 13.06 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 12.1, 13.8, 13.9, 20.6, 60.2, 101.4, 113.4, 120.6, 125.7, 129.3, 130.8, 133.1, 137.4, 138.6, 145.4, 148.0, 155.8, 164.3. Найдено, %: C 62.64, H 5.52, N 10.96, S 8.36. $C_{20}H_{21}N_3O_3S$. Вычислено, %: C 62.64, H 5.52, N 10.96, S 8.36.

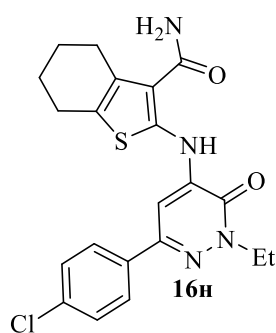
Амид 2-[(3-оксо-6-(4-хлорфенил)-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 16м.

Выход 67 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 278-279$ °C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1648 (CONH, $CONH_2$), 3201, 3333, 3507 (NH, NH_2). Спектр ЯМР 1H , (300 МГц, $DMSO_{d6}$), δ , м.д.: 1.74 (м, 4H, $2CH_2$), 2.66 (м, 4H, $2CH_2$), 7.08 (с, 1H, C=CH), 7.12 (уш. с, 2H, NH_2), 7.50 (м, J 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.76 (м, J 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.60 (уш. с,



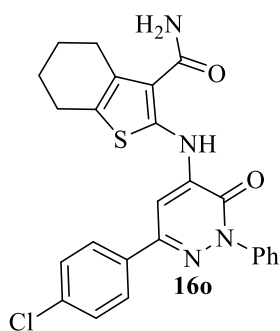
Амид

2-[(3-оксо-6-(4-хлорфенил)-2-этил-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 16м.



Амид

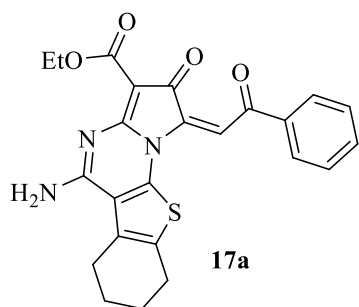
2-[(3-оксо-2-фенил-6-(4-хлорфенил)-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 16о.



Выход 75 %. Желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 236-237$ °C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1648 (CON, CONH₂), 3177, 3388 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.35 (т, J 7.2 Гц, 3H, Me), 1.77 (м, 4H, 2CH₂), 2.70 (м, 4H, 2CH₂), 4.21 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH₂O), 7.12 (с, 1H, C=CH), 7.24 (уш. с, 2H, NH₂), 7.54 (м, J 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.82 (м, J 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.66 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 13.3, 22.1, 22.5, 24.1, 25.1, 47.0, 99.0, 121.3, 126.1, 127.6, 128.8, 131.4, 133.8, 134.5, 138.7, 141.9, 143.6, 154.1, 166.3. Найдено, %: С 58.82, Н 4.90, N 13.05, S 7.46. C₂₁H₂₁ClN₄O₂S. Вычислено, %: С 58.80, Н 4.93, N 13.06, S 7.48.

Выход 94 %. Желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 194-195$ °C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1674 (CON, CONH₂), 3095, 3250, 3504 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.63 (м, 2H, CH₂), 2.72 (м, 2H, CH₂), 6.95 (с, 1H, C=CH), 6.75 (м, 3H, H_{Ar}), 7.06 (м, J 7.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.12 (уш. с, 1H, NH₂), 7.38 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.46 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.85 (уш. с, 1H, NH), 10.77 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 62.92, Н 4.43, N 11.77, S 6.73. C₂₅H₂₁ClN₄O₂S. Вычислено, %: С 62.95, Н 4.44, N 11.75, S 6.72.

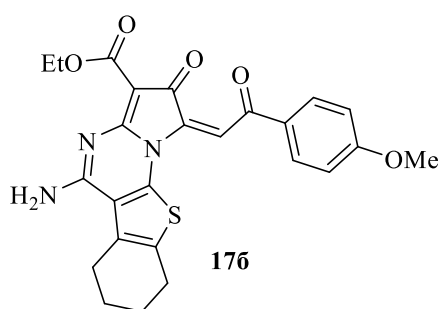
Этиловый эфир (E)-5-амино-2-оксо-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-1,2,6,7,8,9-гексагидробензо[4,5]тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты 17а.



К раствору 3.34 г (0.01 моль) соединения **10ч** в 50 мл безводного диоксана прибавляли 1.13 г. этилового эфира цианоуксусной кислоты, с последующим добавлением 1.01 г. триэтиламина. Полученный раствор перемешивали при 80 °С в течение 30 мин. Через 30 мин выпадал желтый осадок по всему объему. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 91 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 268-269$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1692 (COOEt), 3155, 3471 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}:CF₃COOD (4:1)), δ , м.д.: 1.01 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.70 (м, 4H, 2CH₂), 2.59 (м, 2H, CH₂), 2.68 (м, 2H, CH₂), 4.36 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 7.15 (с, 1H, C=CH), 7.25 (м, *J* 7.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.41 (м, *J* 7.4 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.75 (м, *J* 7.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.49 (с, 2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}:CF₃COOD (4:1)), δ , м.д.: 12.2, 20.1, 20.5, 23.1, 23.8, 60.3, 65.5, 90.5, 109.7, 121.9, 128.0, 128.6, 133.1, 133.9, 134.2, 134.6, 147.0, 151.2, 156.9, 162.4, 173.3, 190.7. Найдено, %: С 64.44, Н 4.70, N 9.38, S 7.15. С₂₄H₂₁N₃O₄S. Вычислено, %: С 64.41, Н 4.73, N 9.39, S 7.17.

Аналогично были получены соединения **17б,в**.

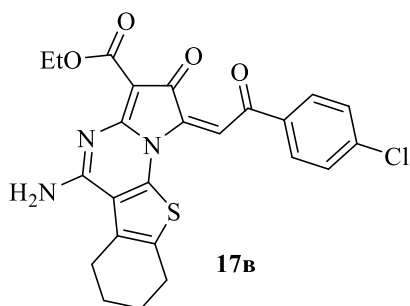
Этиловый эфир (E)-5-амино-2-оксо-1-(2-оксо-2-(4-метоксифенил)этилиден)-1,2,6,7,8,9-гексагидробензо[4,5]тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты 17б.



Выход 85 %. Желтые кристаллы, $T_{пл.} = 273-274$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (COOEt), 3149, 3476 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}:CF₃COOD (4:1)), δ , м.д.: 1.03 (т, *J* 6.8 Гц, 3H, Me), 1.70 (м, 4H, 2CH₂), 2.59 (м, 2H, CH₂), 2.68 (м, 2H, CH₂), 3.61 (с, 3H, OMe), 4.06 (кв, *J* 6.8 Гц, 2H, CH₂O), 6.76 (м, *J* 8.3 Гц, 2H,

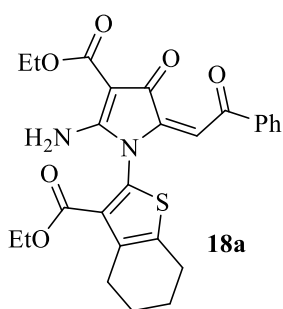
H_{Ar}), 7.27 (с, 1H, C=CH), 7.76 (м, J 8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.40 (с, 2H, NH_2). Найдено, %: С 62.85, Н 4.80, N 8.82, S 6.70. $C_{25}H_{23}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 62.88, Н 4.85, N 8.80, S 6.71.

Этиловый эфир (*E*)-5-амино-2-оксо-1-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)этилиден)-1,2,6,7,8,9-гексагидробензо[4,5]тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты 17в.



Выход 88 %. Желтые кристаллы, $T_{пл.} = 293-294$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1692 (COOEt), 3168, 3476 (NH_2). Спектр ЯМР 1H , (400 МГц, $DMSO_{d_6}:CF_3COOD$ (4:1)), δ , м.д.: 0.94 (т, J 7.0 Гц, 3H, Me), 1.64 (м, 4H, 2CH₂), 2.52 (м, 2H, CH₂), 2.61 (м, 2H, CH₂), 4.00 (кв, J 7.0 Гц, 2H, CH₂O), 7.14 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.17 (с, 1H, C=CH), 7.62 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.24 (с, 2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMSO_{d_6}:CF_3COOD$ (4:1)), δ , м.д.: 11.4, 19.7, 20.1, 23.0, 23.6, 61.8, 65.3, 90.4, 110.0, 122.0, 128.3, 128.5, 129.5, 132.2, 134.5, 141.7, 147.3, 150.6, 156.7, 163.3, 173.6, 191.3. Найдено, %: С 59.80, Н 4.18, N 8.76, S 6.62. $C_{24}H_{20}ClN_3O_4S$. Вычислено, %: С 59.81, Н 4.18, N 8.72, S 6.65.

Этиловый эфир (*E*)-2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-1-(3-этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты 18а.

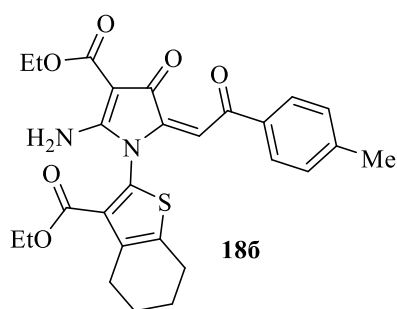


К раствору 3.81 г (0.01 моль) соединения **10а** в 50 мл безводного диоксана прибавляли 1.13 г этилового эфира цианоуксусной кислоты, с последующим добавлением 1.01 г триэтиламина. Полученный раствор перемешивали при 50 °С в течении 10 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила или диоксана. Выход 75 %. Белые кристаллы. $T_{пл.} = 216-217$ °С (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1712 (COOEt), 3247 (NH_2). Спектр ЯМР 1H , (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.25 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.27 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.84 (м,

4H, 2CH₂), 2.76 (м, 2H, CH₂), 2.88 (м, 2H, CH₂), 4.25 (м, 4H, CH₂O), 5.67 (с, 1H, C=CH), 5.94 (с, 1H, NH₂), 7.39 (м, *J* 7.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.51 (м, *J* 7.4 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.90 (м, *J* 7.4, 2H, H_{Ar}), 8.29 (с, 1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14.0, 14.5, 22.12, 22.5, 25.3, 25.9, 59.8, 61.3, 88.1, 110.6, 128.3, 128.8, 130.9, 132.3, 133.2, 136.7, 137.1, 138.7, 142.2, 161.2, 165.7, 167.3, 175.1, 193.1. Масс-спектр, *m/z*: 494 [M]⁺. Масс-спектр, *m/z*: 495.29 [M+H]⁺. Найдено, %: С 63.10, Н 5.31, N 5.66, S 6.47. C₂₆H₂₆N₂O₆S. Вычислено, %: С 63.14, Н 5.30, N 5.66, S 6.48.

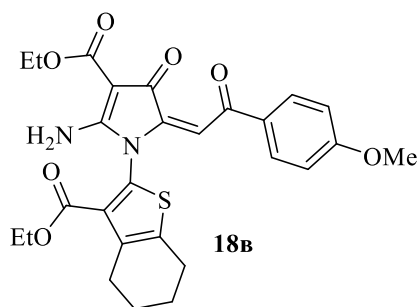
Аналогично были получены соединения **18б-л**.

Этиловый эфир (E)-2-амино-5-(2-(4-метилфенил)-2-оксоэтилиден)-4-оксо-1-(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты 18б.



Выход 71 %. Белые кристаллы. T_{пл.} = 240-241 °С (диоксан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1711 (COOEt), 3348 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.25 (м, 6H, Me), 1.85 (м, 4H, 2CH₂), 2.36 (с, 3H, Me), 2.77 (м, 2H, CH₂), 2.84 (м, 2H, CH₂), 4.24 (м, 4H, CH₂O), 5.66 (с, 1H, C=CH), 5.79 (уш. с, 1H, NH₂), 7.17 (м, *J* 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.78 (м, *J* 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.27 (уш. с, 1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14, 15, 21, 22, 23, 25, 26, 60, 61, 88, 111, 128, 129, 131, 132, 135, 137, 139, 142, 144, 161, 167, 175, 192. Найдено, %: С 63.75, Н 5.53, N 5.50, S 6.32. C₂₇H₂₈N₂O₆S. Вычислено, %: С 63.76, Н 5.55, N 5.51, S 6.30.

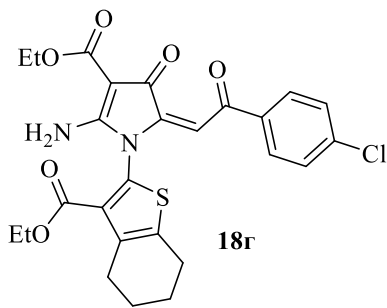
Этиловый эфир (E)-2-амино-5-(2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтилиден)-4-оксо-1-(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты 18в.



Выход 72 %. Белые кристаллы. T_{пл.} = 250-251 °С (диоксан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1712 (COOEt), 3114, 3332 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.26 (м, 6H, Me), 1.86 (м, 4H, 2CH₂), 2.77 (м, 2H, CH₂), 2.87 (м, 2H, CH₂), 3.84 (с, 3H, OMe), 4.26 (м, 4H,

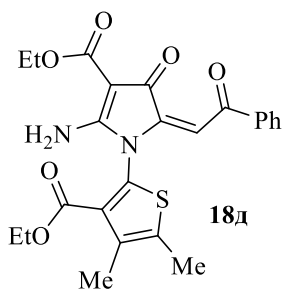
CH₂O), 5.60 (уш. с, 1H, NH₂), 5.67 (с, 1H, C=CH), 6.87 (м, *J* 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.88 (м, *J* 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.30 (уш. с, 1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14.1, 14.5, 22.2, 22.6, 25.3, 26.0, 55.5, 59.8, 61.4, 77.2, 88.2, 111.2, 113.7, 130.1, 131.0, 131.2, 132.3, 136.7, 138.8, 141.8, 161.3, 163.7, 165.9, 167.3, 175.1, 191.5. Масс-спектр, *m/z*: 524 [M]⁺. Найдено, %: С 61.80, Н 5.40, N 5.34, S 6.07. C₂₇H₂₈N₂O₇S. Вычислено, %: С 61.82, Н 5.38, N 5.34, S 6.11.

Этиловый эфир (*E*)-2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)этилиден)-1-(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты 18г.



Выход 89 %. Белые кристаллы. T_{пл.} = 242-244 °С (диоксан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1711 (COOEt), 3342 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.26 (т, *J* 7.2 Гц, 3H, Me), 1.29 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.87 (м, 4H, 2CH₂), 2.77 (м, 2H, CH₂), 2.87 (м, 2H, CH₂), 4.28 (м, 4H, CH₂O), 5.57 (уш. с, 1H, NH₂), 5.64 (с, 1H, C=CH), 7.37 (м, *J* 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.85 (м, *J* 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.35 (уш. с, 1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14.1, 14.5, 22.2, 22.6, 25.37, 26.0, 60.0, 61.5, 77.2, 110.1, 128.8, 130.2, 131.1, 132.0, 135.7, 136.8, 139.0, 139.6, 142.5, 161.2, 165.8, 167.5, 175.1, 192.1. Найдено, %: С 58.98, Н 4.72, N 5.31, S 6.04. C₂₆H₂₅ClN₂O₆S. Масс-спектр, *m/z*: 529 [M]⁺. Вычислено, %: С 59.03, Н 4.76, N 5.30, S 6.06.

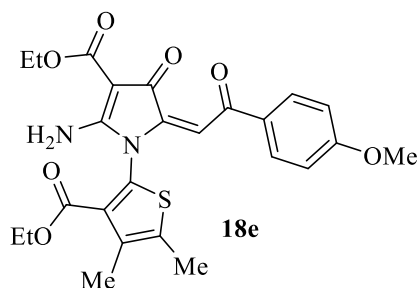
Этиловый эфир (*E*)-2-амино-1-(4,5-диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты 18д.



Выход 88 %. Желтые кристаллы. T_{пл.} = 229-230 °С (диоксан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1705 уш. (COOEt), 3291, 3347 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.18 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.38 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 2.10 (с, 3H, Me), 2.25 (с, 3H, Me), 4.13 (м, 2H, CH₂O), 4.13 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 5.77 (уш. с, 1H, NH₂), 6.83 (с, 1H, C=CH), 7.34 (т, *J* 7.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.53 (м, 1H, H_{Ar}),

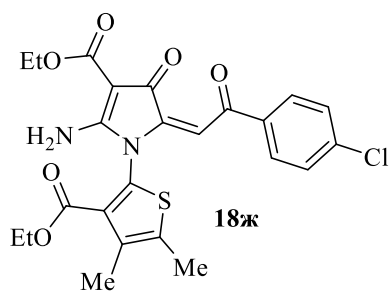
7.66 (м, 2H, H_{Ar}), 8.40 (уш. с, 1H, NH₂). Найдено, %: С 61.50, Н 5.13, N 5.94, S 6.87. C₂₄H₂₄N₂O₆S. Вычислено, %: С 61.52, Н 5.16, N 5.98, S 6.84.

Этиловый эфир (*E*)-2-амино-1-(4,5-диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)-5-(2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты 18е.



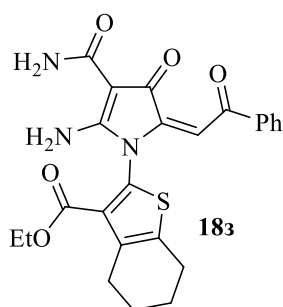
Выход 83 %. Желтые кристаллы. T_{пл.} = 224-225 °С (диоксан). ИК спектр, ν, см⁻¹: уш. 1720 (COOEt), 3292, 3327 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.27 (м, 6H, Me), 2.34 (с, 3H, Me), 2.41 (с, 3H, Me), 4.27 (м, 4H, CH₂O), 5.64 (уш. с, 1H, NH₂), 5.65 (с, 1H, C=CH), 6.87 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.87 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.29 (уш. с, 1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 13.5, 13.6, 14.1, 14.5, 55.5, 59.8, 61.6, 88.2, 111.2, 113.7, 130.4, 130.9, 131.2, 132.5, 134.8, 135.8, 141.78, 163.0, 163.4, 166.2, 171.8, 181.7, 189.0. Найдено, %: С 60.20, Н 5.28, N 5.63, S 6.45. C₂₅H₂₆N₂O₇S. Вычислено, %: С 60.23, Н 5.26, N 5.62, S 6.43.

Этиловый эфир (*E*)-2-амино-1-(4,5-диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)этилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты 18ж.



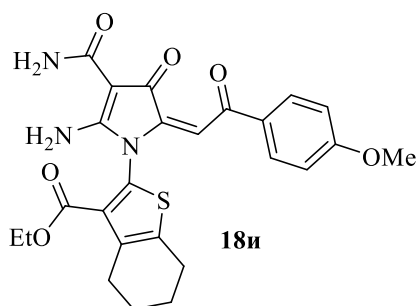
Выход 81 %. Белые кристаллы. T_{пл.} = 228-229 °С (диоксан). ИК спектр, ν, см⁻¹: уш. 1711 (COOEt), 3340 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.29 (м, 6H, Me), 2.36 (с, 3H, Me), 2.44 (с, 3H, Me), 4.28 (м, 4H, CH₂O), 5.63 (с, 1H, C=CH), 5.65 (уш. с, 1H, NH₂), 7.38 (м, J 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.86 (м, J 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.35 (уш. с, 1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 13.0, 13.1, 13.5, 14.0, 59.4, 61.0, 87.6, 109.5, 128.2, 129.6, 130.1, 132.0, 134.3, 135.1, 135.4, 139.0, 142.0, 163.4, 166.2, 171.8, 181.7, 189.2. Найдено, %: С 57.30, Н 4.62, N 5.53, S 6.36. C₂₄H₂₃ClN₂O₆S. Вычислено, %: С 57.31, Н 4.61, N 5.57, S 6.38.

Амид **(E)-2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-1-(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты 18з.**



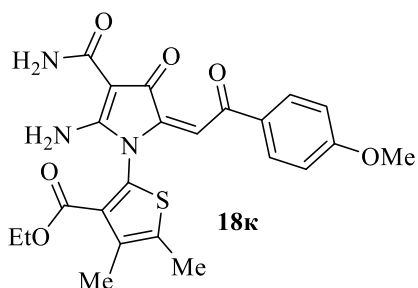
Выход 87%. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 234-235$ °C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1664 (CONH₂), 1711 (COOEt), 3208, 3359 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.13 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.81 (м, 4H, 2CH₂), 2.82 (м, 4H, 2CH₂), 4.20 (м, 2H, CH₂O), 5.79 (с, 1H, C=CH), 6.89 (с, 1H, NH₂), 7.11 (с, 1H, NH₂), 7.50 (м, 2H, H_{Ar}), 7.60 (м, 1H, H_{Ar}), 7.82 (м, J 7.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.60 (с, 1H, NH₂), 8.64 (с, 1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 13.56, 21.81, 22.16, 24.65, 25.69, 60.41, 66.20, 89.16, 109.60, 128.31, 128.37, 129.70, 133.11, 133.91, 135.39, 136.96, 137.35, 142.50, 160.91, 165.86, 166.16, 175.9, 192.83. Найдено, %: C 61.90, H 4.98, N 9.00, S 6.89. C₂₄H₂₃N₃O₅S. Вычислено, %: C 61.92, H 4.98, N 9.03, S 6.89.

Амид **(E)-2-амино-5-(2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтилиден)-4-оксо-1-(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты 18и.**



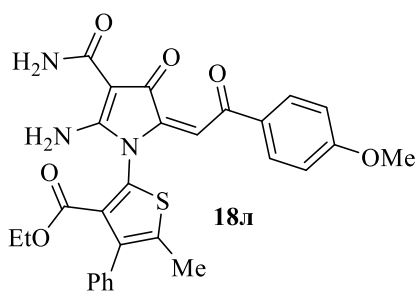
Выход 89 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 252-253$ °C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1715 уш. (CONH₂, COOEt), 3278 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.13 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.79 (м, 4H, 2CH₂), 3.81 (с, 3H, OMe), 4.19 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 5.69 (с, 1H, C=CH), 6.92 (уш. с, 1H, NH₂), 7.02 (м, J 9.0 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.16 (уш. с, 1H, NH₂), 7.77 (м, J 9.0 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.57 (уш. с, 1H, NH₂), 8.63 (уш. с, 1H, NH₂). Найдено, %: C 60.57, H 5.09, N 8.52, S 6.48. C₂₅H₂₅N₃O₆S. Вычислено, %: C 60.59, H 5.09, N 8.48, S 6.47.

Амид **(E)-2-амино-1-(4,5-диметил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты 18к.**



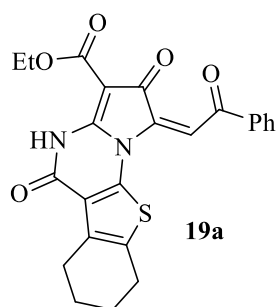
Выход 81 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 164-166\text{ }^{\circ}\text{C}$ (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1662 (CONH_2), 1707 (COOEt), 3321, 3461 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.23 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.32 (с, 3H, Me), 2.39 (с, 3H, Me), 3.84 (с, 3H, OMe), 4.27 (м, 2H, CH_2O), 5.19 (с, 1H, NH_2), 5.76 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 5.96 (с, 1H, NH_2), 6.90 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.55 (с, 1H, NH_2), 7.89 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.60 (с, 1H, NH_2). Найдено, %: C 58.83, H 4.90, N 8.97, S 6.80. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 58.84, H 4.94, N 8.95, S 6.83.

Амид (E)-2-амино-1-(5-метил-4-фенил-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты 18л.



Выход 50%. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 136-138\text{ }^{\circ}\text{C}$ (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1677 (CONH_2), 1720 (COOEt), 3172, 3291, 3405 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.98 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.35 (с, 3H, Me), 3.84 (с, 3H, OMe), 4.08 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 5.15 (с, 1H, NH_2), 5.91 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 5.96 (с, 1H, NH_2), 6.91 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.30 (м, 5H, H_{Ar}), 7.55 (с, 1H, NH_2), 7.94 (м, J 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.70 (с, 1H, NH_2). Найдено, %: C 63.23, H 4.75, N 7.92, S 6.00. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 63.26, H 4.74, N 7.90, S 6.03.

Этиловый эфир (E)-2,5-диоксо-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-1,2,4,5,6,7,8,9-октагидробензо[4,5]тиено[3,2-e]пирроло[1,2-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты 19а.



Метод А: к раствору 3.81 г (0.01 моль) соединения **10а** в 80 мл 0.4 мол/л раствора триэтиламина в безводном толуоле прибавляли 1.13 г этилового эфира цианоуксусной кислоты. Полученный раствор нагревали до $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ и выдерживали при этой температуре в течение часа. Раствор охлаждали до

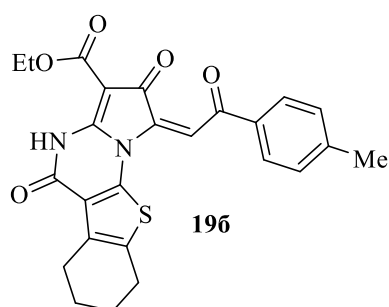
комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 78 %. Метод Б: 4.95 г соединения **18a** растворили в 30 мл уксусной кислоты, полученный раствор кипятили в течении 2 часов. Раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 68 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 253-255$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1664 (CONH), 1711 (COOEt), 3211 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (500 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.29 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.87 (м, 2H, CH_2), 1.91 (м, 2H, CH_2), 2.77 (м, 2H, CH_2), 3.00 (м, 2H, CH_2), 4.29 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.82 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.45 (м, J 7.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.59 (м, J 7.4 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.98 (м, J 7.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.82 (с, 1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 14.4, 21.8, 22.8, 24.5, 25.3, 60.8, 87.8, 116.7, 117.8, 128.8, 128.9, 129.3, 133.5, 134.0, 134.7, 136.1, 143.5, 153.8, 161.0, 164.5, 173.9, 191.3. Масс-спектр, m/z : 448 $[\text{M}]^+$. Масс-спектр, m/z 449.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 64.30, Н 4.50, N 6.25, S 7.10. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 64.27, Н 4.50, N 6.25, S 7.15.

Рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 293(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°] [181]. Для анализа использован обломок бледно-желтого призматического кристалла (0.4×0.5×0.4 мм). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [181]. Сингония кристалла орторомбическая, пространственная группа $Pn2_1$, a 24.3035(79) b 16.9930(40) c 5.0535(14) Å, V 2087.04(10) Å³. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Z 4. Всего измерено 11445 отражения, из них независимых 4568, 2892 отражение с $I > 2\sigma(I)$. Полнота сбора данных для $\theta < 26.00^\circ$ 99.9%. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELX97 [182].

Окончательные параметры уточнения: R_1 0.065, wR_2 0.133 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.112, wR_2 0.153 (для всех отражений), $Goof$ 1.005.

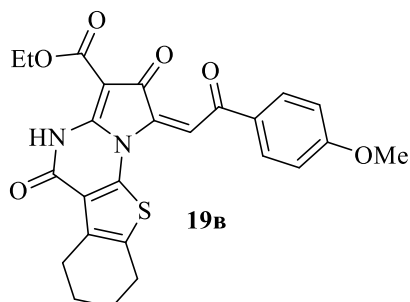
Аналогично по методу А были получены соединения **19б-л**, а по методу Б соединения **19б-г,е**.

Этиловый эфир (E)-2,5-диоксо-1-(2-(4-метилфенил)-2-оксоэтилиден)-1,2,4,5,6,7,8,9-октагидробензо[4,5]тиено[3,2-е]пирроло[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 19б.



Выход: метод А(Б) 81(90) %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 258-259$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1698 (CONH), 1715 (COOEt), 3209 (NH). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO_{d_6}:CCl_4(4:1)$), δ , м.д.: 1.23 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.88 (м, 4H, $2CH_2$), 2.24 (с, 3H, Me), 2.80 (м, 2H, CH_2), 2.90 (м, 2H, CH_2), 4.20 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.97 (с, 1H, $C=CH$), 7.32 (м, J 8.1 Гц, 2H H_{Ar}), 7.84 (м, J 8.1 Гц, 2H H_{Ar}) 10.27 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 14.1, 21.1, 21.4, 22.3, 23.8, 24.8, 59.4, 86.9, 115.9, 117.5, 128.5, 128.7, 129.0, 132.0, 133.9, 134.0, 143.9, 153.9, 160.6, 163.2, 170.6, 173.6, 190.8. Масс-спектр: m/z : 479.27 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 64.90, Н 4.77, N 6.05, S 6.94. $C_{25}H_{22}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 64.92, Н 4.79, N 6.06, S 6.93.

Этиловый эфир (E)-2,5-диоксо-1-(2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтилиден)-1,2,4,5,6,7,8,9-октагидробензо[4,5]тиено[3,2-е]пирроло[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 19в.

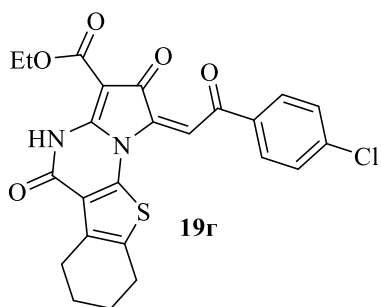


Выход: метод А(Б) 69(84) %. Метод В: к раствору 4.29 г (0.01 моль) соединения **6в** в 50 мл сухого толуола прибавляли 2.06 г DCC. Раствор нагревали до 100 °С и выдерживали при этой температуре в течение часа, образование 3-иминофуранона контролировали по ТСХ. Раствор охлаждали и отфильтровывали выпавший осадок дициклогексилмочивины. К фильтрату добавляли 1.13 г (0.01 моль) этилового эфира цианоуксусной кислоты и 2.02 г триэтиламина до концентрации 0.4 моль/л. Раствор выдерживали в течение 2 ч при температуре кипения толуола. Выпавший

осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 55 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 253-254$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1694 (CONH), 1715 (COOEt), 3202 (NH). Спектр ЯМР 1H , (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.30 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.86 (м, 2H, CH_2), 1.92 (м, 2H, CH_2), 2.77 (м, 2H, CH_2), 2.99 (м, 2H, CH_2), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.29 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.81 (с, 1H, $C=CH$), 6.93 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.95 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.81 (с, 1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 14.5, 21.2, 22.4, 25.7, 26.3, 55.3, 57.9, 87.8, 114.1, 116.7, 118.1, 129.2, 129.3, 131.3, 133.4, 134.3, 143.6, 153.9, 160.8, 164.3, 164.5, 174.0, 189.7. Масс-спектр, m/z : 478 $[M]^+$. Найдено, %: С 62.79, Н 4.60, N 5.83, S 6.71. $C_{25}H_{22}N_2O_6S$. Вычислено, %: С 62.75, Н 4.63, N 5.85, S 6.70.

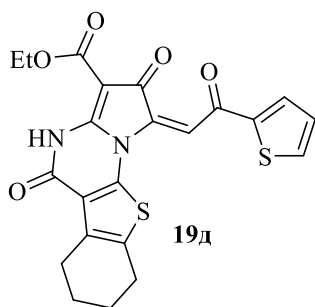
Аналогичнов по методу В было получено соединение **21**.

Этиловый эфир (E)-2,5-диоксо-1-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)этилиден)-1,2,4,5,6,7,8,9-октагидробензо[4,5]тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты 19г.



Выход: метод А(Б) 70(86) %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 265-265$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1697 (CONH), 1717 (COOEt), 3198 (NH). Спектр ЯМР 1H , (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.30 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.87 (м, 2H, CH_2), 1.93 (м, 2H, CH_2), 2.78 (м, 2H, CH_2), 2.99 (м, 2H, CH_2), 4.29 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.75 (с, 1H, $C=CH$), 7.48 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.91 (м, J 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.82 (с, 1H, NH_2). Найдено, %: С 59.65, Н 3.98, N 5.82, S 6.61. $C_{24}H_{19}ClN_2O_5S$. Вычислено, %: С 59.69, Н 3.97, N 5.80, S 6.64.

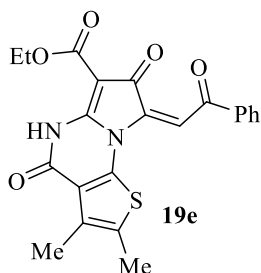
Этиловый эфир (E)-2,5-диоксо-1-(2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этилиден)-1,2,4,5,6,7,8,9-октагидробензо[4,5]тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты 19д.



Выход 82 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 256-259$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (CONH), 1716 (COOEt), 3201 (NH). Спектр ЯМР 1H , (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.д.: 1.20 (м, 3H, Me), 1.24 (м, 4H, $2CH_2$), 1.89 (м, 4H, $2CH_2$),

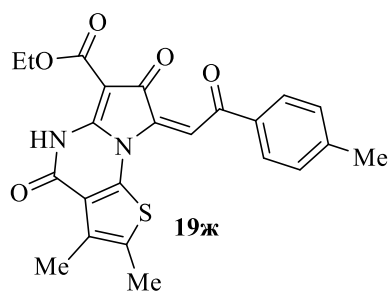
4.19 (м, 2H, CH₂O), 6.77 (с, 1H, C=CH), 7.48 (дд, *J* 4.6, 3.9 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.74 (м, 1H, H_{Ar}), 7.96 (м, 1H, H_{Ar}), 11.53 (с, 1H, NH₂) Найдено, %: С 58.10, Н 3.97, N 6.18, S 14.14. C₂₄H₁₉ClN₂O₅S. Вычислено, %: С 58.14, Н 3.99, N 6.16, S 14.11.

Этиловый эфир 2,5-диметил-4,7-диоксо-8-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4,5,7,8-тетрагидропирроло[1,2-а]тиено[3,2-е]пиримидин-6-карбоновой кислоты 19е.



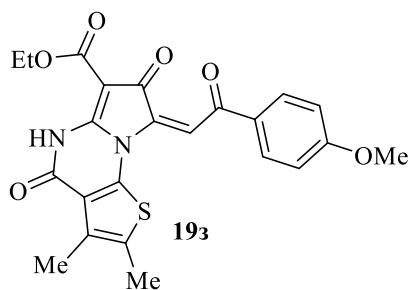
Выход: метод А(Б) 83(98) %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 242-243$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1662 (CONH), 1718 (COOEt), 3230 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.22 (т, *J* 7.0 Гц, 3H, Me), 1.41 (с, 6H, Me), 4.19 (кв, 7.0 Гц, 2H, CH₂O), 7.03 (с, 1H, C=CH), 7.52 (м, *J* 7.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.65 (м, *J* 7.3 Гц, 1H H_{Ar}), 7.96 (м, *J* 7.5 Гц, 2H H_{Ar}), 10.69 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 11.8, 12.3, 14.1, 59.4, 86.8, 116.6, 117.4, 125.8, 128.4, 128.5, 130.0, 133.4, 134.2, 136.3, 143.4, 154.2, 160.5, 163.2, 173.7, 191.5. Найдено, %: С 62.50, Н 4.27, N 6.62, S 7.56. C₂₂H₁₈N₂O₅S. Вычислено, %: С 62.55, Н 4.29, N 6.63, S 7.59.

Этиловый эфир 2,5-диметил-4,7-диоксо-8-(2-(4-метилфенил)-2-оксоэтилиден)-4,5,7,8-тетрагидропирроло[1,2-а]тиено[3,2-е]пиримидин-6-карбоновой кислоты 19ж.



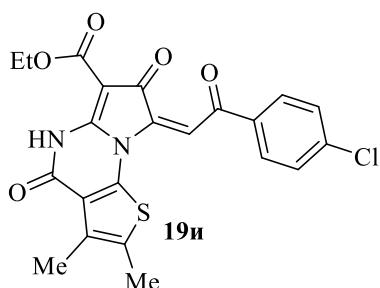
Выход 80 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 246-247$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1697 (CONH), 1714 (COOEt), 3209 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.22 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 2.40 (с, 3H, Me), 2.41 (с, 6H, Me), 4.19 (кв, 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.99 (с, 1H, C=CH), 7.32 (м, *J* 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.85 (м, *J* 8.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.75 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 11.8, 12.3, 14.1, 21.1, 59.4, 86.8, 116.6, 117.6, 125.8, 128.5, 129.1, 130.0, 134.0, 134.1, 143.4, 144.0, 154.2, 160.4, 163.2, 173.7, 190.9. Найдено, %: С 63.25, Н 4.60, N 6.46, S 7.37. C₂₃H₂₀N₂O₅S. Вычислено, %: С 63.29, Н 4.62, N 6.42, S 7.35.

Этиловый эфир 2,5-диметил-4,7-диоксо-8-(2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтилиден)-4,5,7,8-тетрагидропирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-6-карбоновой кислоты 19з.



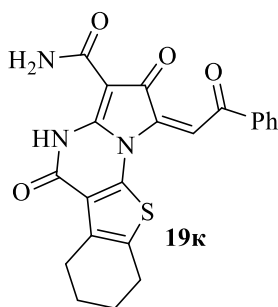
Выход 69 %. Желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 253-254$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1695 (CONH), 1715 (COOEt), 3198 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.30 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.41 (с, 3H, Me), 2.46 (с, 3H, Me), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.28 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 6.81 (с, 1H, C=CH), 6.92 (м, J 8.8 Гц, 2H H_{Ar}), 7.94 (м, J 8.8 Гц, 2H H_{Ar}) 10.97 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 61.02, H 4.43, N 6.18, S 7.05. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 61.05, H 4.46, N 6.19, S 7.09.

Этиловый эфир 2,5-диметил-4,7-диоксо-8-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)этилиден)-4,5,7,8-тетрагидропирроло[1,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-6-карбоновой кислоты 19и.



Выход 67 %. Желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 250-251$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1697 (CONH), 1718 (COOEt), 3188 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, $\text{DMSO}_{\text{d}_6}:\text{CCl}_4(4:1)$), δ , м.д.: 1.20 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 2.39 (с, 3H, Me), 2.40 (с, 3H, Me), 4.17 (кв, 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 7.05 (с, 1H, C=CH), 7.60 (м, J 8.5 Гц, 2H H_{Ar}), 7.97 (м, J 8.5 Гц, 2H H_{Ar}) 10.82 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 57.80, H 3.70, N 6.12, S 7.06. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 57.83, H 3.75, N 6.13, S 7.02.

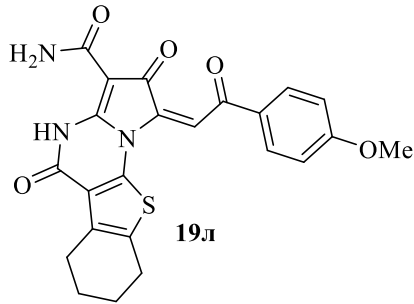
Амид (*E*)-2,5-диоксо-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-1,2,4,5,6,7,8,9-октагидробензо[4,5]тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты 19к.



Выход 97 %. Желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 283-285$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1662, 1709 (CONH, CONH_2), 3201 (NH). Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO_{d_6}), δ , м.д.: 1.84 (м, 4H, 2CH_2), 2.78 (м, 2H, CH_2), 2.89 (м, 2H, CH_2), 6.96 (уш. с,

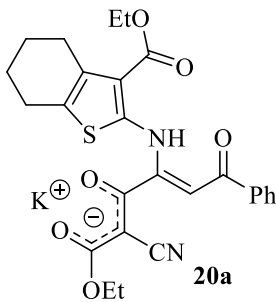
2H, NH₂), 7.09 (с, 1H, C=CH), 7.54 (м, *J* 7.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.67 (м, *J* 7.2 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.98 (м, *J* 8.0 Гц, 2H, H_{Ar}). Найдено, %: С 63.01, Н 4.07, N 10.00, S 7.62. C₂₂H₁₇N₃O₄S. Вычислено, %: С 63.00, Н 4.09, N 10.02, S 7.64.

Амид **(*E*)-2,5-диоксо-1-(2-(4-метоксифенил)этилиден)-2-оксо-1,2,4,5,6,7,8,9-октагидробензо[4,5]тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты 19л.**



Выход 78 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 287-288$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670, 1713 (CONH, CONH₂), 3134, 3376 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}:CCl₄(4:1)), δ , м.д.: 1.85 (м, 4H, 2CH₂), 2.79 (м, 2H, CH₂), 2.90 (м, 2H, CH₂), 2.88 (с, 3H, OMe), 7.04 (м, 1H, C=CH, 2H, H_{Ar}, 3H, NH, NH₂), 7.94 (м, *J* 8.7 Гц, 2H, H_{Ar}). Найдено, %: С 61.42, Н 4.24, N 9.33, S 7.10. C₂₃H₁₉N₃O₅S. Вычислено, %: С 61.46, Н 4.26, N 9.35, S 7.13.

1,6-Диоксо-6-фенил-2-циано-2-этокси-4-(((3-этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)гекса-2,4-диен-3-олат калия 20а.

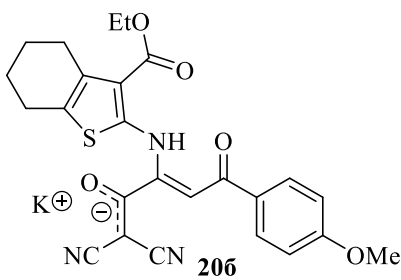


К раствору 3.81 г соединения **10а** в 80 мл безводного диоксана прибавляли 1.13 г этилового эфира цианоуксусной кислоты, к послеченной смеси добавлением 1.12 г *t*-BuOK, полученный раствор нагревали до 50 °С и выдерживали в течение 10 мин, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана. Выход 82 %. Желтые кристаллы. $T_{разл.} = 215-216$ °С (диоксан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1700 уш. (COOEt), 2202 (CN), 3377 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: *Z* изомер (92%): 1.04 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.38 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.73 (м, 4H, 2CH₂), 2.57 (м, 2H, CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂), 3.87 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 4.40 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 5.78 (с, 1H, C=CH), 7.52 (м, 3H, H_{Ar}), 7.90 (м, *J* 7.1 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.68 (с, 1H, NH); *E* изомер (8%): 1.19 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.38 (м, 3H, Me), 1.73 (м, 4H, 2CH₂), 2.57 (м, 2H, CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂), 4.08 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 4.40 (м, 2H, CH₂O), 6.04 (с,

1H, C=CH), 7.52 (м, 3H, H_{Ar}), 7.94 (м, *J* 7.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.45 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 14.3, 22.2, 22.5, 23.9, 26.0, 57.7, 59.9, 74.9, 92.6, 112.5, 121.3, 126.0, 126.9, 128.4, 131.3, 131.9, 139.1, 148.4, 159.7, 163.1, 166.7, 182.8, 188.0. Найдено, %: С 58.60, Н 4.70, N 5.28, S 6.04. C₂₆H₂₅KN₂O₆S. Вычислено, %: С 58.63, Н 4.73, N 5.26, S 6.02.

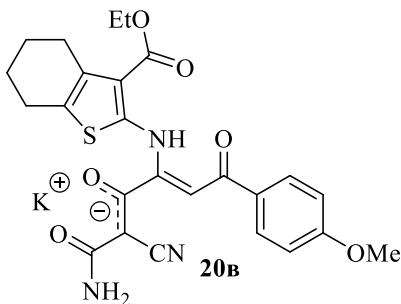
Аналогично были получены соединения **206,в**.

1,1-Дициано-5-(4-метоксифенил)-5-оксо-3-[[3-этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]пента-1,3-диен-2-олат калия **206.**



Выход 85 %. Желтые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 234-235$ °С (диоксан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1683 уш. (COOEt), 2185, 2206 (CN), 3377 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: *Z* изомер (9%): 1.35 (м, 3H, Me), 1.72 (м, 4H, 2CH₂), 2.59 (м, 2H, CH₂), 2.70 (м, 2H, CH₂), 3.82 (с, 3H, OMe), 4.35 (м, 2H, CH₂O), 5.87 (с, 1H, C=CH), 6.99 (м, 2H, H_{Ar}), 7.86 (м, *J* 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.34 (с, 1H, NH); *E* изомер (91%): 1.35 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.72 (м, 4H, 2CH₂), 2.59 (м, 2H, CH₂), 2.70 (м, 2H, CH₂), 3.84 (с, 3H, OMe), 4.35 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.10 (с, 1H, C=CH), 7.03 (м, *J* 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.86 (м, *J* 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 13.26 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 58.20, Н 4.31, N 8.19, S 6.20. C₂₅H₂₂KN₃O₅S. Вычислено, %: С 58.23, Н 4.30, N 8.15, S 6.22.

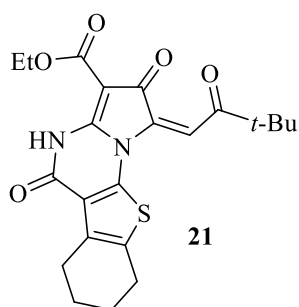
1-Амино-1,6-диоксо-6-(4-метоксифенил)-2-циано-4-[[3-этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]гекс-4-ен-3-олат калия **20в.**



Выход 90 %. Желтые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 201-202$ °С (диоксан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1666 уш. (CONH₂, COOEt), 2190 (CN), 3266, 3452 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: *Z* изомер (21%): 1.36 (м, 3H, Me), 1.72 (м, 4H, 2CH₂), 2.56 (м, 2H, CH₂), 2.70 (м, 2H, CH₂), 3.83 (с, 3H, OMe), 4.32 (м, 2H, CH₂O), 5.89 (с, 1H, C=CH), 6.34 (уш. с, 1H, NH₂), 7.00 (м, 2H, H_{Ar}), 7.87 (м, *J* 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.55 (уш. с, 1H, NH₂), 13.35 (с, 1H, NH); *E* изомер (79%): 1.36 (м, 3H, Me), 1.72 (м, 4H, 2CH₂), 2.56 (м, 2H,

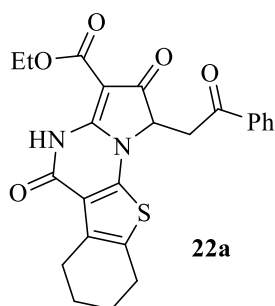
CH₂), 2.70 (м, 2H, CH₂), 3.84 (с, 3H, OMe), 4.39 (кв, *J* 6.9 Гц, 2H, CH₂O), 6.03 (с, 1H, C=CH), 6.34 (уш. с, 1H, NH₂), 7.03 (м, *J* 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.94 (м, *J* 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.55 (уш. с, 1H, NH₂), 13.46 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 56.02, Н 4.86, N 7.87, S 6.00. C₂₅H₂₆KN₃O₆S. Вычислено, %: С 56.06, Н 4.89, N 7.84, S 5.99.

Этиловый эфир (E)-1-(3,3-диметил-2-оксобутилен)-2,5-диоксо-1,2,4,5,6,7,8,9-октагидробензо[*b*]тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты 21.



Соединения **21** дополнительно очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле: элюент (этилацетат/гексан 1:10). Выход 45 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 223-224$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: уш. 1705 (CONH, COOEt), 3201 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.31 (с, 9H, 3Me), 1.37 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.89 (м, 4H, 2CH₂), 2.77 (м, 2H, CH₂), 2.98 (м, 2H, CH₂), 4.37 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.69 (с, 1H, C=CH), 10.81 (с, 1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 14.0, 21.2, 22.2, 23.9, 24.7, 25.8, 44.6, 60.2, 87.3, 116.1, 117.9, 128.5, 132.9, 133.3, 142.9, 153.3, 160.0, 163.9, 173.4, 206.3. Масс-спектр, *m/z*: 429.17 [M+H]⁺. Найдено, %: С 61.65, Н 5.69, N 6.57, S 7.47. C₂₂H₂₄N₂O₅S. Вычислено, %: С 61.67, Н 5.65, N 6.54, S 7.48.

Этиловый эфир 2,5-диоксо-1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1,2,4,5,6,7,8,9-октагидробензо[*b*]тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты 22а.

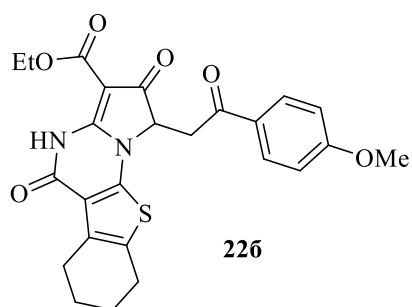


К раствору 4.95 г (0.01 моль) соединения **18а** или 4.49 г (0.01 моль) соединения **19а** в 30 мл уксусной кислоты добавляли 3-5 кратный избыток цинковой пыли. Полученный раствор выдерживали в течение 2 ч при температуре кипения кислоты, полученный раствор высаживали дистеллированной водой, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 84(82) %. Белые кристаллы. $T_{пл.} = 211-213$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1685 (CONH), 1740 (COOEt), 3185, 3263 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, CDCl₃),

δ , м.д.: 1.40 (т, J 7.1, 3H, Me), 1.82 (м, 4H, 2CH₂), 2.65 (м, 2H, CH₂), 2.94 (м, 2H, CH₂), 3.78 (дд, J 18.5, 4.2 Гц, 1H, CH₂), 3.91 (дд, J 18.5, 4.2 Гц, 1H, CH₂), 4.37 (м, 2H, CH₂O), 4.80 (т, J 4.2, 1H, CH), 7.49 (м, J 7.5, 2H, H_{Ar}), 7.61 (м, J 7.4, 1H, H_{Ar}), 7.95 (м, J 7.4, 2H, H_{Ar}), 10.78 (с, 1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 14.5, 21.7, 22.7, 24.5, 25.3, 37.3, 60.5, 62.4, 88.2, 116.2, 128.2, 128.8, 133.7, 133.9, 135.6, 147.2, 154.6, 162.6, 164.8, 168.6, 187.0, 194.3. Масс-спектр, m/z : 450 [M]⁺. Найдено, %: С 64.00, Н 4.93, N 6.20, S 7.12. C₂₄H₂₂N₂O₅S. Вычислено, %: С 63.98, Н 4.92, N 6.22, S 7.12.

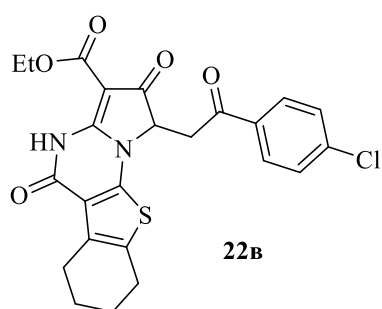
Аналогично были получены соединения **23б,в**.

Этиловый эфир 2,5-диоксо-1-(2-(4-метокифенил)-2-оксоэтил)-1,2,4,5,6,7,8,9-октагидробензо[*b*]тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты 22б.



Выход 62(70) %. Белые кристаллы. $T_{пл.} = 206-208$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1678 (CONH), 1709 (COOEt), 3183, 3236 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.38 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.79 (м, 4H, 2CH₂), 2.61 (м, 2H, CH₂), 2.90 (м, 2H, CH₂), 3.74 (дд, J 18.5, 4.2 Гц, 1H, CH₂), 3.86 (дд, J 18.5, 4.2 Гц, 1H, CH₂), 3.87 (с, 3H, OMe), 4.35 (м, 2H, CH₂O), 4.78 (уш. т, 1H, CH), 6.93 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.90 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.75 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 62.50, Н 5.00, N 5.85, S 6.67. C₂₅H₂₄N₂O₆S. Вычислено, %: С 62.49, Н 5.03, N 5.83, S 6.67.

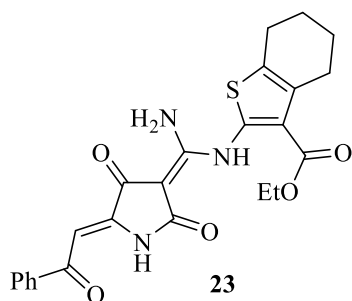
Этиловый эфир 2,5-диоксо-1-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)этил)-1,2,4,5,6,7,8,9-октагидробензо[*b*]тиено[3,2-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты 22в.



Выход 68(75) %. Белые кристаллы. $T_{пл.} = 203-204$ °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1639 (CONH), 1737 (COOEt), 3261, 3426 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (500 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.38 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.81 (м, 4H, 2CH₂), 2.63 (м, 2H, CH₂), 2.92 (м, 2H, CH₂), 3.75 (дд, J

18.5, 4.1, 1H, CH₂), 3.86 (дд, *J* 18.5, 4.1 Гц, 1H, CH₂), 4.36 (м, 2H, CH₂O), 4.77 (т, *J* 4.4, 1H, CH), 7.45 (м, *J* 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.87 (м, *J* 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.78 (с, 1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 14.5, 21.7, 22.8, 24.5, 25.3, 37.2, 60.6, 62.4, 88.3, 116.3, 128.2, 129.2, 129.6, 133.9, 140.0, 140.6, 147.1, 154.6, 162.7, 164.7, 186.9, 193.2. Найдено, %: С 59.40, Н 4.38, N 5.75, S 6.61. C₂₄H₂₁ClN₂O₅S. Вычислено, %: С 59.44, Н 4.36, N 5.78, S 6.61.

Этиловый эфир 2-[[*(Z)*-амино(*(Z)*-2,4-диоксо-5-(2-оксо-2-фенилэтилиден)пирролидин-3-илиден)метил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 23.

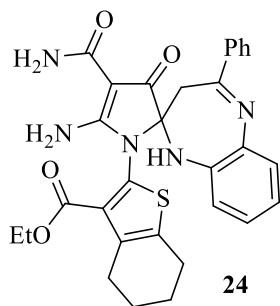


К раствору 4.95 г. (0.01 моль) соединения **18a** в 50 мл этилового спирта прибавляли 1 мл концентрированной соляной кислоты. Полученный раствор выдерживали 30 мин при температуре кипения спирта. Раствор охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана. Выход 75%. Светло-желтые кристаллы. $T_{пл.} > 300$ °С (диоксан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1697 (COOEt), 3191, 3333, 3369 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.37 (т, *J* 7.1 Гц, 3H, Me), 1.84 (м, 4H, 2CH₂), 2.71 (м, 2H, CH₂), 2.83 (м, 2H, CH₂), 4.41 (кв, *J* 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.83 (с, 0.5H, C=CH), 6.88 (с, 0.5H, C=CH), 7.50 (м, *J* 7.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.52 (уш. с, 2H, NH₂), 7.58 (м, *J* 7.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 8.05 (м, *J* 7.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 9.72 (с, 1H, NH), 11.10 (с, 0.5H, NH), 11.66 (с, 0.5H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO_{d6}), δ, м.д.: 13.72, 21.8, 22.2, 24.3, 25.7, 60.6, 83.6, 92.9, 122.2, 127.5, 128.1, 132.3, 134.6, 137.9, 146.3, 147.7, 155.7, 171.8, 172.4, 181.1, 191.2, 191.3. Масс-спектр, *m/z*: 466.03 [M+H]⁺. Найдено, %: С 61.90, Н 4.99, N 9.04, S 6.85. C₂₄H₂₃N₃O₅S. Вычислено, %: 61.92, Н 4.98, N 9.03, S 6.89.

Рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 293(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°] [181]. Для анализа использован обломок бледно-желтого призматического

кристалла (0.6×0.4×0.4 мм). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [181]. Сингония кристалла триклинная, пространственная группа $P -1$, a 7.4722(19) b 10.100(2) c 15.0008(18) Å, α 90.839(14) β 93.241(15) γ 106.50(2) ° V 183.18(75) Å³. C₂₄H₂₃N₃O₅S. Z 2. Всего измерено 8669 отражения, из них независимых 5017, 3265 отражение с $I > 2\sigma(I)$. Полнота сбора данных для $\theta < 26.00^\circ$ 99.9%. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELX97 [182]. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.083, wR_2 0.229 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.12, wR_2 0.262 (для всех отражений), $Goof$ 1.045.

Этиловый эфир 2-(5'-амино-4'-карбомоил-3'-оксо-4-фенил-1,3-дигидроспиро(бензо[*b*][1,4]дiazепин-2,2'-пиррол)-1'(3'*H*)-ил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 24.



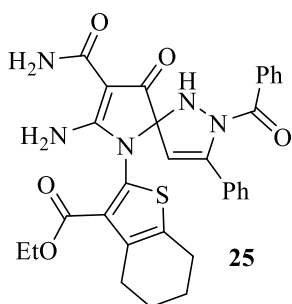
К раствору 4.95 г (0.01 моль) соединения **18a** в 50 мл сухого диоксана прибавляли 1.08 г OPD с последующим добавлением 50 мкл трифторуксусной кислоты. Полученный раствор выдерживали сутки при 50 °С, охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана. Выход 79 %. Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 187-189$ °С (диоксан). ИК спектр, ν , см⁻¹: уш. 1648 (CONH₂), 1705 (COOEt), 3188, 3270, 3316, 3433 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.20 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.63 (м, 4H, 2CH₂), 2.65 (м, 4H, 2CH₂), 2.96 (д, J 13.8 Гц, 1H, CH₂), 3.25 (д, J 13.8 Гц, 1H, CH₂), 4.10 (м, 2H, CH₂O), 6.37 (с, 1H, NH₂), 6.85 (с, 1H, NH₂), 6.98 (м, 4H, H_{Ar}), 7.26 (м, J 7.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.33 (м, 1H, NH, 1H, H_{Ar}), 7.47 (м, J 7.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.89 (с, 1H, NH₂), 8.49 (с, 1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 13.7, 21.8, 22.0, 24.4, 25.2, 33.7, 59.7, 83.9, 96.8, 121.2, 122.3, 125.9, 126.3, 127.2, 127.6, 128.3, 129.3, 133.4, 135.3, 136.4, 136.7, 138.7, 139.3, 160.8, 164.9,

166.4, 167.1, 186.6. Масс-спектр, m/z : 556.06 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 64.80, Н 5.22, N 12.63, S 5.75. $C_{30}H_{29}N_5O_4S$. Вычислено, %: С 64.85, Н 5.26, N 12.60, S 5.77.

Рентгеноструктурный анализ соединения выполнен на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 293(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°] [181]. Для анализа использован обломок бледно-желтого призматического кристалла (0.5×0.5×0.4 мм). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [181]. Сингония кристалла моноклинная, пространственная группа $P 2_1/c1$, a 11.630(3) b 21.130(3) c 14.732(2) Å, β 106.26(2)°, V 3475.46 Å³. $C_{36}H_{41}N_5O_7S$ ($C_{30}H_{29}N_5O_4S \cdot 1.5C_4H_8O_2$). Z 4. Всего измерено 22194 отражения, из них независимых 8247, 4116 отражение с $I > 2\sigma(I)$. Полнота сбора данных для $\theta < 26.00^\circ$ 99.9%. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELX97 [182]. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.113, wR_2 0.319 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.189, wR_2 0.382 (для всех отражений), $Goof$ 1.152.

Аналогично было получено соединения **26**.

Этиловый эфир 2-(7-амино-2-бензоил-8-карбомоил-9-оксо-3-фенил-1,2,6-триазаспиро[4.4]нона-3,7-диен-6-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 25.



Выход 82 %. Белые кристаллы. $T_{пл.} = 180-182$ °С (толуол).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1656 (CONH, CONH₂), 1718 (COOEt), 3173, 3291, 3473 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.09 (т, J 6.9 Гц, 3H, Me), 1.81 (м, 4H, 2CH₂), 2.82 (м, 4H, 2CH₂), 4.17 (м, 2H, CH₂O), 5.64 (с, 1H, C=CH), 6.84 (с, 1H, NH₂), 7.25 (с, 1H, NH₂), 7.37 (м, 3H, H_{Ar}), 7.50 (м, J 7.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.59 (м, 1H, H_{Ar}), 7.65 (м, 2H, H_{Ar}), 7.80 (м, J 7.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.55 (с, 1H, NH₂), 8.58 (с, 1H,

NH₂), 10.39 (с, 1H, NH). Масс-спектр, m/z : 584.28 [M+H]⁺. Найдено, %: С 63.75, Н 5.03, N 12.03, S 5.46. C₃₁H₂₉N₅O₅S. Вычислено, %: С 63.79, Н 5.01, N 12.00, S 5.49.

Выводы

1. Разработан метод синтеза неописанных ранее 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с высокими выходами из замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот под действием таких водоотнимающих средств, как уксусный или пропионовый ангидрид, а также дициклогексилкарбодиимид.

2. Установлено, что атака мононуклеофилов из всех возможных вариантов направления реакции направлена исключительно на атом углерода лактонного карбонила и сопровождается дециклизацией фуранового цикла с образованием производных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот или их циклических лактамов, вследствие последующей внутримолекулярной циклизации для монозамещенных амидов.

3. Установлено, что взаимодействие 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с гидразинами приводит к продуктам рециклизации фуранового цикла с образованием 6-арил-4-(тиофен-2-иламино)пиридазин-3(2*H*)-онов, реакция протекает не затрагивая карбонильную функцию в третьем положении тиофена.

4. Показана принципиальная возможность дальнейшей модификации производных 2-амино-4-оксо-1-(тиофен-2-ил)пиррол-3-карбоновых кислот, образующихся в зависимости от условий реакции в качестве одного из трех продуктов взаимодействия производных цианоуксусной кислоты с 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онами.

5. Из более чем 160 полученных в ходе работы новых неописанных ранее соединений, на основании 158 исследований биологической активности, обнаружены вещества, обладающие такими видами биологической активности как: антицицептивная, противовоспалительная, гипогликемическая, антибактериальная на уровне или превышающей таковой у препаратов сравнения, а также установлена математическая зависимость между антицицептивной активностью и структурой замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ad	– Адамантил
Ant	– 4-антипирил (1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)
Ar	– Арил
Bn	– Бензил
Bz	– Бензоил
Cy	– Циклогексил
DCC	– 1,3-Дициклогексилкарбодиимид
DCM	– Дихлорметан
DMAP	– 4-Диметиламинопиридин
DMSO _{d6}	– Дейтерированный диметилсульфоксид
Et	– Этил
Het	– Гетарил
<i>i</i> -Pr	– Изопропил
Me	– Метил
Nu	– Нуклеофил
OEt	– Этокси
OMe	– Метокси
OPD	– <i>орто</i> -Фенилендиамин
PARP	– Поли(АДФ-рибоза)полимераза
Ph	– Фенил
Pr	– Пропил
Pu	– Пиридин
<i>t</i> -Bu	– <i>трет</i> -Бутил
TEA	– Триэтиламин
TFA	– Трифторуксусная кислота

АДФ	– Аденозиндифосфат
АЭП	– Акцептор электронной пары
ВВС	– Внутримолекулярная водородная связь
ДНК	– Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭП	– Донор электронной пары
д	– Дублет
дд	– Дублет дублетов
ДМСО	– Диметилсульфоксид
ЕД ₅₀	– Эффективная доза, которая обеспечивает требуемый результат у 50% испытуемых
И	– Интермедиат
ИК спектр	– Инфракрасный спектр поглощения
кв	– Квадруплет
ЛД ₅₀	– Летальная доза вещества вызывающая гибель 50% испытуемых
м	– Мультиплет
ПС	– Переходное состояние
РСА	– Рентгеноструктурный анализ
ТСХ	– Тонкослойная хроматография
УВЭЖХ- УФ-МС	– <i>Ультра</i> -высокоэффективная жидкостная хромато- масс-спектрометрия
ЯМР	– Ядерный магнитный резонанс

Список литературы

1. Wolff I. Ueber ein neues Condensationsproduct der Brenztraubensäure // Justus Liebigs Annalen der Chemie. 1901. P. 1-22.
2. Zalesov V.V., Rubtsov A.E. Synthesis, Structure, and Chemical Properties of N-Substituted 2(3)-Imino-2,3-dihydrofuran-3(2)-ones. (Review) // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2004. № 2. P. 133-152.
3. Mayorova O.A., Yegorova A.Y. ¹³C and ¹H NMR study of azo coupling products from diazonium salts and furan-2-(3H)-ones // Magnetic Resonance in Chemistry. 2015. № 10. P. 853-856.
4. Maiorova O.A., Grinev V.S., Yegorova A.Y. Crystal structure of 3-(2-(2-nitrophenyl)hydrazono)-5-phenyl-3H-furan-2-one // Journal of Structural Chemistry. 2015. № 4. P. 803-805.
5. Gavkus D.N., Maiorova O.A., Borisov M.Y., Egorova A.Y. Azo coupling of 5-substituted furan-2(3H)-ones and 1H-pyrrol-2(3H)-ones with arene(hetarene)diazonium salts // Russian Journal of Organic Chemistry. 2012. № 9. P. 1229-1232.
6. Sayed H.H., Hashem A.I., Yousif N.M., El-Sayed W.A. Conversion of 3-aryldiazo-5-phenyl-2(3H)-furanones into other heterocycles of anticipated biological activity // Archiv der Pharmazie. 2007. № 6. P. 315-319.
7. Elkholy Y.M., Ali K.A., Farag A.M. Studies with pyrazol-3-carboxylic acid hydrazide: the synthesis of new pyrazolyloxadiazole and pyrazolyltriazole derivatives // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2006. № 9. P. 2037-2049.
8. Elkholy Y.M., Ali K.A., Farag A.M. Convenient synthesis of some new substituted pyrazolyl-1,3,4-oxadiazoles and pyrazolyl-1,2,4-triazoles // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2006. № 5. P. 1183-1188.
9. El-Kousy S.M., Hashem A.I., El-Torgoman A.M., Salama G.M. Reactions of some (arylhydrazono)furanones with amino acids and malononitrile // Afinidad. 2003. № 503. P. 61-64.
10. Benzofuran-2-ones as colorants for organic materials: пат. EP1159276. № EP00909294.1; заявл. 02.03.00; опубл. 22.10.03, Bull. 2003/43. 81 p.

11. Patel R.N., Patel P.V., Desai K.R., Nimavat K.S., Vyas K.B. Study and synthesis of some organic spiro derivatives using Schiff base reaction // *Heterocyclic Letters*. 2012. № 3. P. 327-332.
12. Maigali S.S., El-Hussieny M., Soliman F.M. Chemistry of phosphorus ylides. Part 37. The reaction of phosphonium ylides with indoles and naphthofurans. Synthesis of phosphanylidenes, pyrans, cyclobutenes, and pyridazine as antitumor agents // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2015. № 1. P. 15 - 23.
13. Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Rubtsov A.E. Chemistry of iminofurans: IX. Synthesis and cyclization of (2Z)-2-[(2Z)-2-[2-(3-R-adamantan-1-yl)-2-oxoethylidene]hydrazinyl]-4-(het)aryl-4-oxobut-2-enoic acids // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2015. № 7. P. 967-971.
14. Kharitonova S.S., Igidov N.M., Zakhmatov A.V., Rubtsov A.E. Chemistry of iminofuran: VIII. Recyclization of 5-aryl-3-arylimino-3H-furan-2-ones effected by cyanoacetic acid derivatives // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2013. № 2. P. 243-252.
15. Tyuneva A.V., Igidov N.M., Koryagina N.N., Borodin A.Y., Zakhmatov A.V., Makarov A.S., Toksarova Y.C., Rubtsov A.E. Iminofuran chemistry: VII. Intramolecular cyclization of 2-N-aryl-substituted derivatives of 2-amino-4-aryl-4-oxobut-2-enoic and 2-amino-5,5-dimethyl-4-oxohex-2-enoic acids // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2011. № 2. P. 258-264.
16. Komarova O.A., Igidov N.M., Rubtsov A.E., Zalesov V.V., Makarov A.S., Toksarova Y.S. Chemistry of iminofurans: V. Synthesis, structure, and cyclization of 4-R-4-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-diphenylethylidene)hydrazino]but-2-enoic acids // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2010. № 2. P. 236-240.
17. Рубцов А.Е., Залесов В.В. Синтез и биологическая активность соединений продуктов превращений 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидропиразол-3-она // *Башкирский Химический Журнал*. 2009. № 1. P. 49-51.
18. Pulina N.A., Zalesov V.V., Kataev S.S. Synthesis of 3-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]furan-3-ylidenehydrazono)-2,3-dihydrobenzo[b]furan-2-one // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2007. № 6. P. 861-863.

19. Pulina N.A., Zalesov V.V., Bystritskaya O.A., Rubtsov A.E., Kutkovaya N.V. Synthesis and biological activity of substituted 4-aryl-2-methylenehydrazino-4-oxobut-2-enoic acids and their derivatives // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2009. № 8. С. 444-447.
20. Rubtsov A.E., Zalesov V.V. Iminofuran chemistry: I. Decyclization of N-substituted 5-aryl-3-imino-3H-furan-2-ones by the action of OH- and NH-nucleophiles // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2007. № 5. P. 735-741.
21. N-(1,3-тиазол-2-ил)амиды 2-дифенилметиленигидразоно-5,5-диметил-2,4-диоксогексановой кислоты, проявляющие противовоспалительную и анальгетическую активность, и способ получения: пат. 2345072 Рос. Федерация. № 2007128279/04; заявл. 23.07.07; опубл. 27.01.09, Бюл. № 3. 5 p.
22. Pulina N.A., Sobin F.V., Kozhukhar V.Y., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E., Naugol'nykh E.A. Synthesis and analgesic activity of 4-aryl-2-arylamino-4-oxo-2-butenic acid hetaryl amides // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2014. № 1. P. 11-14.
23. Verfahren zur Herstellung von (2E)-2-(Hydroxyphenyl)-2-(alkoxyimino)-N-methylacetamiden: пат. DE 101 37 728 ФРГ. № 10137728.2; заявл. 01.08.01; опубл. 13.02.03. 6 p.
24. Maiorova O.A., Babkina N.V., Egorova A.Y. Studies of Stereochemistry of 3-(Arylhyaazono)Furan-2(3H)-Ones, Synthesis of 4-(Arylhyaazono)Pyridazin-3(1H)-Ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2015. № 6. P. 514-517.
25. Maiorova O.A., Egorova A.Y. Reaction of 3-arylhyaazono-3H-furan-2-ones with o-phenylenediamine // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2013. № 9. P. 1348-1351.
26. Rubtsov A.E., Aliev Z.G., Maiorova O.A. Chemistry of iminofurans. Unusual reaction of 3-(4-bromophenylimino)-5-phenyl-2,3-dihydrofuran-2-one with malononitrile and ethyl cyanoacetate // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2010. № 6. P. 933-935.
27. Maksimov E.A., Mayorova O.A., Yegorova A.Y. Acid- and base-catalyzed modifications of 3-[aryl(hetaryl)hydrazinylidene]-3H-furan-2-ones // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2015. № 9. P. 1305-1307.

28. Zalesov V.V., Rubtsov A.E., Bystritskaya O.A. Chemistry of iminofurans. Wittig reaction of 5-aryl-3-methylidenehydrazono-2,3-dihydrofuran-2-ones // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2007. № 9. P. 1415-1416.
29. Dias A., Bouvier D., Crepin T., McCarthy A.A., Hart D.J., Baudin F., Cusack S., Ruigrok R.W.H. The cap-snatching endonuclease of influenza virus polymerase resides in the PA subunit // *Nature*. 2009. № 7240. P. 914-918.
30. Tavis J.E., Lomonosova E. The hepatitis B virus ribonuclease H as a drug target // *Antiviral Research*. 2015. P. 132-138.
31. Narang B.K., Singh V., Gupta M.K., Rawal R.K. 3D-QSAR analysis on 6-(1-benzyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,4-dioxo-5-hexenoic acid derivatives as recombinant HIV-1 integrase inhibitors // *Der Pharma Chemica*. 2014. № 4. P. 80-89.
32. Sharma H., Sanchez T.W., Neamati N., Detorio M., Schinazi R.F., Cheng X., Buolamwini J.K. Synthesis, docking, and biological studies of phenanthrene β -diketo acids as novel HIV-1 integrase inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2013. № 22. P. 6146-6151.
33. Zhang X., Choi F.F.K., Zhou Y., Leung F.P., Tan S., Lin S., Xu H., Jia W., Sung J.J.Y., Cai Z., Bian Z. Metabolite profiling of plasma and urine from rats with TNBS-induced acute colitis using UPLC-ESI-QTOF-MS-based metabonomics - A pilot study // *FEBS Journal*. 2012. № 13. P. 2322-2338.
34. Kowalinski E., Zubieta C., Wolkerstorfer A., Szolar O.H.J., Ruigrok R.W.H., Cusack S. Structural Analysis of Specific Metal Chelating Inhibitor Binding to the Endonuclease Domain of Influenza pH1N1 (2009) Polymerase // *PLoS Pathogens*. 2012. № 8.
35. Jain S.V., Sonawane L.V., Patil R.R., Bari S.B. Pharmacophore modeling of some novel indole β -diketo acid and coumarin-based derivatives as HIV integrase inhibitors // *Medicinal Chemistry Research*. 2012. № 2. P. 165-173.
36. Hu L., Zhang S., He X., Luo Z., Wang X., Liu W., Qin X. Design and synthesis of novel β -diketo derivatives as HIV-1 integrase inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2012. № 1. P. 177-182.

37. Deore R.R., Chen G.S., Chen C.S., Chang P.T., Chuang M.H., Chern T.R., Wang H.C., Chern J.W. 2-Hydroxy-1-oxo-1,2-dihydroisoquinoline-3-carboxylic Acid with Inbuilt β -NHydroxy- γ -keto-Acid pharmacophore as HCV NS5B polymerase inhibitors // *Current Medicinal Chemistry*. 2012. № 4. P. 613-624.
38. De Melo E.B., Ferreira M.M.C. Four-dimensional structure-activity relationship model to predict HIV-1 integrase strand transfer inhibition using LQTA-QSAR methodology // *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2012. № 7. P. 1722-1732.
39. Das K. Antivirals targeting influenza a virus // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012. № 14. P. 6263-6277.
40. Baughman B.M., Jake Slavish P., Dubois R.M., Boyd V.A., White S.W., Webb T.R. Identification of influenza endonuclease inhibitors using a novel fluorescence polarization assay // *ACS Chemical Biology*. 2012. № 3. P. 526-534.
41. Micheli Z., Galluzzo C.M., Negri D.R.M., Leone P., Amici R., Bona R., Summa V., Di Santo R., Costi R., Pommier Y., Marchand C., Palmisano L., Vella S., Cara A. Evaluation of HIV-1 integrase inhibitors on human primary macrophages using a luciferase-based single-cycle phenotypic assay // *Journal of Virological Methods*. 2010. № 1-2. P. 272-276.
42. Crosby D.C., Lei X., Gibbs C.G., McDougall B.R., Robinson W.E., Reinecke M.G. Design, synthesis, and biological evaluation of novel hybrid dicaffeoyltartaric/diketo acid and tetrazole-substituted 1-chicoric acid analogue inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 integrase // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010. № 22. P. 8161-8175.
43. Summa V., Petrocchi A., Pace P., Matassa V.G., De Francesco R., Altamura S., Tomei L., Koch U., Neuner P. Discovery of alpha,gamma-Diketo Acids as Potent Selective and Reversible Inhibitors of Hepatitis C Virus NS5b RNA-Dependent RNA Polymerase // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004. № 1. P. 14 - 17.
44. Corona A., Masaoka T., Tocco G., Tramontano E., Le Grice S.F. Active site and allosteric inhibitors of the ribonuclease H activity of HIV reverse transcriptase // *Future Medicinal Chemistry*. 2013. № 18. P. 2127-2139.

45. Chung S., Rausch J.W., Le Crice S.F.J. Targeting HIV-1 reverse transcriptase: A coat with many pockets // *Innovations in Pharmaceutical Technology*. 2009. № 31. P. 48-51.
46. Zeng L.-F., Jiang X.-H., Sanchez T., Zhang H.-S., Dayam R., Neamati N., Long Y.-Q. Novel dimeric aryldiketo containing inhibitors of HIV-1 integrase: Effects of the phenyl substituent and the linker orientation // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2008. № 16. P. 7777 - 7787.
47. Uchil V., Seo B., Nair V. A novel strategy to assemble the β -diketo acid pharmacophore of HIV integrase inhibitors on purine nucleobase scaffolds // *Journal of Organic Chemistry*. 2007. № 22. C. 8577-8579.
48. Deng J., Dayam R., Al-Mawsawi L.Q., Neamati N. Design of second generation HIV-1 integrase inhibitors // *Current Pharmaceutical Design*. 2007. № 2. P. 129-141.
49. Barreca M.L., Ortuso F., Iraci N., De Luca L., Alcaro S., Chimirri A. Tn5 transposase as a useful platform to simulate HIV-1 integrase inhibitor binding mode // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007. № 3. P. 554-560.
50. Zhao X.Z., Semenova E.A., Liao C., Nicklaus M., Pommier Y., Burke Jr T.R. Biotinylated biphenyl ketone-containing 2,4-dioxobutanoic acids designed as HIV-1 integrase photoaffinity ligands // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2006. № 23. P. 7816-7825.
51. Sechi M., Bacchi A., Carcelli M., Compari C., Duce E., Fiscaro E., Rogolino D., Gates P., Derudas M., Al-Mawsawi L.Q., Neamati N. From ligand to complexes: Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 integrase by β -diketo acid metal complexes // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006. № 14. P. 4248-4260.
52. Nair V., Chi G., Ptak R., Neamati N. HIV integrase inhibitors with nucleobase scaffolds: Discovery of a highly potent anti-HIV agent // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006. № 2. P. 445-447.
53. Di Santo R., Costi R., Roux A., Artico M., Lavecchia A., Marinelli L., Novellino E., Palmisano L., Andreotti M., Amici R., Galluzzo C.M., Nencioni L., Palamara A.T., Pommier Y., Marchand C. Novel bifunctional quinolonyl diketo acid

derivatives as HIV-1 integrase inhibitors: Design, synthesis, biological activities, and mechanism of action // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006. № 6. P. 1939-1945.

54. Barreca M.L., De Luca L., Ferro S., Rao A., Monforte A.M., Chimirri A. Computational and synthetic approaches for the discovery of HIV-1 integrase inhibitors // *Arkivoc*. 2006. № 7. P. 224-244.

55. Sechi M., Sannia L., Carta F., Palomba M., Dallochio R., Dessì A., Derudas M., Zawahir Z., Neamati N. Design of novel bioisosteres of β -diketo acid inhibitors of HIV-1 integrase // *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. 2005. № 1. P. 41-61.

56. Dayam R., Sanchez T., Neamati N. Diketo acid pharmacophore. 2. Discovery of structurally diverse inhibitors of HIV-1 integrase // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2005. № 25. P. 8009-8015.

57. Dayam R., Sanchez T., Clement O., Shoemaker R., Sei S., Neamati N. β -Diketo acid pharmacophore hypothesis. 1. Discovery of a novel class of HIV-1 integrase inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2005. № 1. P. 111-120.

58. Brigo A., Lee K.W., Fogolari F., Mustata G.I., Briggs J.M. Comparative molecular dynamics simulations of HIV-1 integrase and the T66I/M154I mutant: Binding modes and drug resistance to a diketo acid inhibitor // *Proteins: Structure, Function and Genetics*. 2005. № 4. P. 723-741.

59. Sugeac E., Fossey C., Ladurée D., Schmidt S., Laumond G., Aubertin A.M. Synthesis and anti-HIV activity of some [Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor]-C5'-linker-[Integrase Inhibitor] heterodimers as inhibitors of HIV replication // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2004. № 6. P. 497-509.

60. Sechi M., Derudas M., Dallochio R., Dessì A., Bacchi A., Sannia L., Carta F., Palomba M., Ragab O., Chan C., Shoemaker R., Sei S., Dayam R., Neamati N. Design and synthesis of novel indole β -diketo acid derivatives as HIV-1 integrase inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004. № 21. P. 5298-5310.

61. Jiang X.H., Long Y.Q. Structurally diverse HIV-1 integrase inhibitors: Past, present and perspective // *Chinese Journal of Organic Chemistry*. 2004. № 11. P. 1380-1388.

62. Zhang X., Pais G.C.G., Svarovskaia E.S., Marchand C., Johnson A.A., Karki R.G., Nicklaus M.C., Pathak V.K., Pommier Y., Burke Jr T.R. Azido-containing aryl beta-diketo acid HIV-1 integrase inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2003. № 6. P. 1215 - 1219.
63. New Anti-HIV Agents in Preclinical or Clinical Development // *Advances in Antiviral Drug Design / De Clercq E.* 1st Edition, Leuven, 2003. P. 1-62.
64. Pais G.C.G., Zhang X., Marchand C., Neamati N., Cowansage K., Svarovskaia E.S., Pathak V.K., Tang Y., Nicklaus M., Pommier Y., Burke Jr T.R. Structure activity of 3-Aryl-1,3-diketo-containing compounds as HIV-1 integrase inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002. № 15. P. 3184-3194.
65. Marchand C., Zhang X., Pais G.C.G., Cowansage K., Neamati N., Burke Jr T.R., Pommier Y. Structural determinants for HIV-1 integrase inhibition by β -diketo acids // *Journal of Biological Chemistry*. 2002. № 15. P. 12596-12603.
66. De Clercq E. New developments in anti-HIV chemotherapy // *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2002. № 2-3. P. 258-275.
67. De Clercq E. New anti-HIV agents and targets // *Medicinal Research Reviews*. 2002. № 6. P. 531-565.
68. HIV integrase inhibitors: пат. US 6380249 США. 09/323417; заявл. 01.09.99; опубл. 30.04.02. 89 с.
69. HIV integrase inhibitors: пат.US6262055 США. 09/323457; заявл. 03.06.98; опубл. 17.07.01. 59 с.
70. Wai J.S., Egbertson M.S., Payne L.S., T.E. Fisher, Embrey M.W., Tran L.O., Melamed J.Y., Langford H.M., Guare J.P., Zhuang L., Grey V.E., Vacca J.P., Holloway M.K., Naylor-Olsen A.M., Hazuda D.J., Felock P.J., Wolfe A.L., Stillmock K.A., Schleif W.A, Gabryelski L.J., Young S.D. 4-Aryl-2,4-dioxobutanoic acid inhibitors of HIV-1 integrase and viral replication in cells // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2000. № 26. P. 4923 - 4926.
71. Sharma H., Sanchez T.W., Neamati N., Detorio M., Schinazi R.F., Cheng X., Buolamwini J.K. Synthesis, docking, and biological studies of phenanthrene beta-

diketo acids as novel HIV-1 integrase inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2013. № 22. P. 6146 - 6151.

72. Crosby D.C., Lei X., Gibbs C.G., McDougall B.R., Robinson W.E., Reinecke M.G. Design, synthesis, and biological evaluation of novel hybrid dicaffeoyltartaric/diketo acid and tetrazole-substituted 1-chicoric acid analogue inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 integrase // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010. № 22. P. 8161 - 8175.

73. Vandurm P., Cauvin C., Guiguen A., Georges B., Van K.L., Martinelli V., Cardona C., Mbemba G., Mouscadet J.-F., Hevesi L., Lint C.V., Wouters J. Structural and theoretical studies of [6-bromo-1-(4-fluorophenylmethyl)-4(1H)-quinolinon-3-yl]-4-hydroxy-2-oxo-3-butenic acid as HIV-1 integrase inhibitor // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2009. № 16. P. 4806 - 4809.

74. Patil S., Kamath S., Sanchez T., Neamati N., Schinazi R.F., Buolamwini J.K. Synthesis and biological evaluation of novel 5(H)-phenanthridin-6-ones, 5(H)-phenanthridin-6-one diketo acid, and polycyclic aromatic diketo acid analogs as new HIV-1 integrase inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2007. № 3. P. 1212 - 1228.

75. Long Y.Q., Jiang X.H., Dayam R., Sanchez T., Shoemaker R., Sei S., Neamati N. Rational Design and Synthesis of Novel Dimeric Diketoacid-Containing Inhibitors of HIV-1 Integrase: Implication for Binding to Two Metal Ions on the Active Site of Integrase // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004. № 10. P. 2561 - 2573.

76. Hazuda D.J. Inhibitors of Strand Transfer That Prevent Integration and Inhibit HIV-1 Replication in Cells // *Science*. 2000. № 5453. P. 646-650.

77. Goldgur Y., Craigie R., Cohen G.H., Fujiwara T., Yoshinaga T., Fujishita T., Sugimoto H., Endo T., Murai H., Davies D.R. Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with an inhibitor: A platform for antiviral drug design // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999. № 23. P. 13040-13043.

78. Di Santo R., Costi R., Artico M., Ragno R., Greco G., Novellino E., Marchand C., Pommier Y. Design, synthesis and biological evaluation of heteroaryl

diketohehexenoic and diketobutanoic acids as HIV-1 integrase inhibitors endowed with antiretroviral activity // *Farmaco*. 2005. № 5. P. 409-17.

79. Shi F., Xie Y., Shi L., Xu W. Viral RNA Polymerase: A Promising Antiviral Target for Influenza A Virus // *Current Medicinal Chemistry*. 2013. № 31. P. 3923-3934.

80. Beare D.K., Coster J.M., Rutledge J.P. Diketoacid Inhibitors of HIV-1 Integrase: From L-708,906 to Raltegravir and Beyond // *Current Medicinal Chemistry*. 2012. № 8. P. 1177-1192.

81. Gordon C., Griffith R., Keller P. Control of HIV Through the Inhibition of HIV-1 Integrase: A Medicinal Chemistry Perspective // *Medicinal Chemistry*. 2007. № 2. P. 199-220.

82. de Melo E.B., Ferreira M.M. Four-dimensional structure-activity relationship model to predict HIV-1 integrase strand transfer inhibition using LQTA-QSAR methodology // *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2012. № 7. P. 1722-32.

83. Di Santo R. Diketo Acids Derivatives as Dual Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase and the Reverse Transcriptase RNase H Domain // *Current Medicinal Chemistry*. 2011. № 22. P. 3335-3342.

84. Koz'minykh V.O., Koz'minykh E.N. Synthesis, Structure, and Biological Activity of Acylpyruvic Acids and Related 2-Imino Derivatives (Review) // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2004. № 2. P. 67-77.

85. Дioxobutanioc acid derivatives as inhibitors of influenza endonuclease: пат. GB2294264 Великобритания. 9520625.6; заявл. 09.10.95; опубл. 24.04.96. 45 р.

86. 4-Оxocarboxylic acid derivative and antiulcer agent: пат. JPS61134346 Япония. 59-255965; заявл. 03.12.84; опубл. 21.06.86. 21 р.

87. Methyl esters of substituted 4-oxo-2-butenoic acid for treatment of tuberculosis: пат. US6683110 США. 10/153092; заявл. 22.05.02; опубл. 27.01.04. 21 р.

88. Treatment of myeloma: пат. US6686496 США. 10/165027; заявл. 07.06.02; опубл. 03.02.04. 9 р.

89. Treatment of colon cancer: пат. US6852876 США. 10/164879; заявл. 07.06.02; опубл. 08.02.04. 6 р.
90. Treatment of leukemia: пат. US7049461 США. 10/164857; заявл. 07.06.02; опубл. 23.05.06. 6 р.
91. Filippakopoulos P., Qi J., Picaud S., Shen Y., Smith W.B., Fedorov O., Morse E.M., Keates T., Hickman T.T., Felletar I., Philpott M., Munro S., McKeown M.R., Wang Y., Christie A.L., West N., Cameron M.J., Schwartz B., Heightman T.D., La Thangue N., French C., Wiest O., Kung A.L., Knapp S., Bradner J.E. Selective inhibition of BET bromodomains // *Nature* (London, U. K.). 2010. № 7327. P. 1067-1073.
92. Bao-zi Z., Yang L., Ling W. Gewald reaction and apply in drug synthesis // *Chinese Journal of Antibiotics*. 2012. № 8. P. 579-586.
93. Huang Y., Dömling A. The Gewald multicomponent reaction // *Molecular Diversity*. 2011. № 1. P. 3-33.
94. Multicomponent Reactions // *Applications of Multicomponent Reactions in Drug Discovery - Lead Generation to Process Development* / C. Hulme Weinheim, 2005. P. 311-341.
95. Substituted 2-aminothiophenes: Synthesis, properties and applications // *Heterocyclic compounds : synthesis, properties and applications* Z. Puterová, A. Krutošíková New York. 2010. P. 1-46.
96. Puterová Z., Krutošíková A., Véghe D. Gewald reaction: Synthesis, properties and applications of substituted 2-aminothiophenes // *Arkivoc*. 2010. № 1. P. 209-246.
97. Unverferth K. Active agents using Gewald-reactions // *Pharmazie*. 1990. № 8. P. 545-548.
98. Bello Forero J.S., Jones J., Da Silva F.M. The synthetic potential and chemical aspects of the gewald reaction: Application in the preparation of 2-aminothiophenes and related heterocycles // *Current Organic Synthesis*. 2013. № 3. P. 347-365.

99. El-Mekabaty A. Chemistry of 2-Amino-3-carbethoxythiophene and related compounds // *Synthetic Communications*. 2014. № 1. P. 1-31.
100. Gewald K. Zur reaktion von α -oxo-mercaptanen mit nitrilen // *Angewandte Chemie*. 1961. № 3. S. 144.
101. Gewald K. Methods for the synthesis of 2-aminothiophenes and their reactions (review) // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1977. № 10. P. 1077-1090.
102. Sabnis R.W. The Gewald synthesis // *Sulfur Report*. 1994. № 1. P. 1-17.
103. Sabnis R.W., Rangnekar D.W., Sonawane N.D. 2-aminothiophenes by the gewald reaction // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1999. № 2. P. 333-345.
104. Gewald aminothiophene synthesis // *Name reactions in heterocyclic chemistry* / Tinsley J.M. New York, 2005. P. 193-198.
105. Sabnis R.W. The Gewald reaction in dye chemistry // *Coloration Technology*. 2016. № 1. P. 49-82.
106. Shurov S.N., Porvintsev I.B., Kosvintseva L.S., Andreichikov Yu.S. Five-membered 2,3-Dioxoheterocycles. XLIV. Synthesis and Nucleophilic Reactions of 5-(beta-Styryl)-2,3-dihydro-2,3-furandione // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 1997. № 8. P. 1116 - 1124.
107. Tumej L.N., Huck B., Gleason E., Wang J., Silver D., Brunden K., Boozer S., Rundlett S., Sherf B., Murphy S., Bailey A., Dent T., Leventhal C., Harrington J., Bennani Y.L. The identification and optimization of 2,4-diketobutyric acids as flap endonuclease 1 inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004. № 19. P. 4915-4918.
108. Verbic T., Drakulic B., Zloh M., Pecelj J., Popovic G., Juranic I. An LFER study of the protolytic equilibria of 4-aryl-2,4-dioxobutanoic acids in aqueous solutions // *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2007. № 12. P. 1201-1216.
109. Williams H.W.R., Eichler E., Randall W.C., Rooney C.S., Cragoe E.J., Streeter K.B., Schwam H., Michelson S.R., Patchett A.A., Taub D. Inhibitors of glycolic acid oxidase. 4-Substituted-2,4-dioxobutanoic acid derivatives // *Journal of Medicinal Chemistry*. 1983. № 8. C. 1196-1200.

110. Yanborisov T.N., Zhikina I.A., Andreichikov Yu.S., Milyutin A.V., Plaksina A.N. Synthesis and pharmacological characterization of heteroalpyruvic acids and their derivatives // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1998. № 9. P. 480-482.
111. Amide compound: пат. EP1845081. 06713085.6; заявл. 31.01.06; опубл. 17.10.07. Bull. 2007/42. 173 с.
112. Briel D., Rybak A., Kronbach C., Unverferth K. Substituted 2-aminothiopen-derivatives: a potential new class of GluR6-antagonists // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010. № 1. P. 69-77.
113. Gewalt K., Schinke E., Böttcher H. Heterocyclen aus CH-aciden Nitrilen, VIII. 2-Amino-thiophene aus methylenaktiven Nitrilen, Carbonylverbindungen und Schwefel // *Chemische Berichte*. 1966. № 1. P. 94-100.
114. Lutjens H., Zickgraf A., Figler H., Linden J., Olsson R.A., Scammells P.J. 2-Amino-3-benzoylthiophene allosteric enhancers of A1 adenosine agonist binding: new 3, 4-, and 5-modifications // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2003. № 10. P. 1870-1877.
115. Maurin C., Bailly F., Cotel P. Improved preparation and structural investigation of 4-aryl-4-oxo-2-hydroxy-2-butenic acids and methyl esters // *Tetrahedron*. 2004. № 31. P. 6479-6486.
116. Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Lupach D.Y., Pavlov P.T., Babushkina E.V., Rubtsov A.E. Synthesis and Analgesic Activity of Substituted 4-(Het)aryl-4-oxo-2-thienylaminobut-2-enoic Acids // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2013. № 7. P. 366-370.
117. Панченко А.О., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. Химия иминофуранов. X. Синтез 5-(гет)арил-2-[(4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)имино]-2H-фуран-3-онов и их гидролиз // *Журнал органической химии*. 2016. № 2. С. 364-369.
118. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E., Zalesov V.V. Chemistry of iminofurans 3. Synthesis and intramolecular cyclization of (Z)-4-aryl- 2-[3-(ethoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetra- hydrobenzo[*b*]thiophen-2-ylamino]-4-oxobuten-2-oic acids // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2009. № 6. P. 658-661.

119. Nekrasov D.D., Kol'tsova S.V., Andreichikov Y.S. Synthesis of N-aroilpyruvoyl- and N-aroilacetyl-hetarylaminonitriles // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1994. № 2. P. 154-159.

120. Козлов А.П., Рябова В., В., Андрейчиков Ю.С. Исследование механизмов реакции 1,3-дикарбоновых соединений с нуклеофильными реагентами. III. Кинетика реакции ароилпировиноградных кислот с анилином в толуоле. // Журнал органической химии. 1987. № 8. С. 1665-1670.

121. Козлов А.П., Рябова В., В., Козлова Г.А., Андрейчиков Ю.С. Исследование механизмов реакции 1,3-дикарбоновых соединений с нуклеофильными реагентами. XII. Влияние растворителя на кинетику реакции ароилпировиноградных кислот с анилином. // Журнал органической химии. 1997. № 3. С. 413-417.

122. Козлов А.П., Рябова В., В., Козлова Г.А., Андрейчиков Ю.С. Исследование механизмов реакции 1,3-дикарбоновых соединений с нуклеофильными реагентами. XI. Влияние характера заместителей в нуклеофиле на кинетику реакции ароилпировиноградных кислот с ариламинами в толуоле. // Журнал органической химии. 1997. № 3. С. 406-411.

123. Литвиненко Л.М., Олейник Н.М. Бифункциональный катализ // Успехи химии. 1978. № 5. С. 777-803.

124. Андрейчиков Ю.С., Сараева Р.Ф., Налимова Ю.А., Тендрякова С.П., Лебедев Н.И. Химия оксалильных производных метилкетона. XII. Передача влияния N-хелатным циклом б-дикарбонильных соединениях // Журнал органической химии. 1978. № 2. С. 371-373.

125. Андрейчиков Ю.С., Воронова Л.А., Козлов А.П. Химия оксалильных производных метилкетонов. XVIII. Кинетика взаимодействия бензоилпировиноградных кислот с анилином // Журнал органической химии. 1979. № 12. С. 2559-2564.

126. Андрейчиков Ю.С., Козлов А.П., Тендрякова С.П., Налимова Ю.А. Химия оксалильных производных метилкетонов. V. Кинетика взаимодействия

метиловых эфиров бнзоилпировиноградных кислот с анилином // Журнал органической химии. 1977. № 12. С. 2559-2564.

127. Козлов А.П., Варкентин Л.И., Андрейчиков Ю.С. Исследование механизмов реакции 1,3-дикарбоновых соединений с нуклеофильными реагентами. IX. Влияние характера растворителя на особенности механизма катализируемой кислотой реакции эфиров ароилпировиноградных кислот с анилином. // Журнал органической химии. 1989. № 9. С. 1991-1995.

128. Козлов А.П., Варкентин Л.И., Андрейчиков Ю.С. Исследование Механизмов реакций 1,3-дикарбонильных соединений с нуклеофильными реагентами. // Журнал органической химии. 1984. № 10. С. 2198-2203.

129. Козлов А.П., Варкентин Л.И., Андрейчиков Ю.С. Исследование Механизмов реакций 1,3-дикарбонильных соединений с нуклеофильными реагентами. // Журнал органической химии. 1986. № 2. С. 354-359.

130. Koz'minykh V.O., Igidov N.M., Berezina E.S., Koz'minykh E.N., Kasatkina Y.S. Pivaloylpyruvic acid as a new acylating reagent for amines // Russian Chemical Bulletin. 2000. № 9. P. 1552-1556.

131. Igidov N.M., Rubtsov A.E., Tyuneva A.V., Zalesov V.V., Borodin A.Y., Bukanova E.V. Iminofurans chemistry: IV. Synthesis and structure of 2-N-aryl-substituted derivatives of 2-amino-4-aryl-4-oxobut-2-enoic and 2-amino-5,5-dimethyl-4-oxohex-2-enoic acids // Russian Journal of Organic Chemistry. 2009. № 5. P. 698-704.

132. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. Decyclization of 2-[5-(4-chlorophenyl)-2-oxofuran-3(2H)-ylideneamino]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxamide upon treatment with aliphatic alcohols // Russian Chemical Bulletin. 2015. № 9. P. 2205-2207.

133. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. Iminofurans chemistry. Decyclization of ethyl 2-[2-oxo-5-phenylfuran-3(2H)-ylideneamino]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylate under the action of aliphatic amines // Russian Journal of Organic Chemistry. 2014. № 2. P. 298-300.

134. Rubtsov A.E., Zalesov V.V. Synthesis and Intramolecular Cyclization of N-Substituted 2-Amino-4-aryl-4-oxo-2-butenic Acids // Russian Journal of Organic Chemistry. 2003. № 6. P. 869-874.

135. Шапетько Н.Н., Хатилов С.А., Андречиков Ю.С. Исследование структуры 2-фениламино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот методом ЯМР ^1H , ^2H , ^{13}C // Журнал общей химии. 1985. № 3. С. 661-667.

136. Stewart W.E., Siddall T.H. Nuclear magnetic resonance studies of amides // Chemical Reviews. 1970. № 5. P. 517-551.

137. Козлов А.П., Сычев Д.И., Химия оксалильных производных метилкетонов. 45. Влияние специфической сольватации на кинетику реакции 5-Арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионон с ароматическими аминами в диоксане // Журнал органической химии. 1986. № 8. С. 1756-1762.

138. Козлов А.П., Сычев Д.И. Бифункциональный катализ карбоновыми кислотами раскрытия цикла 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионон под действием анилина и N-метиланилина. Влияние на скорости реакции заместителей в катализаторе и субстрате. // Журнал органической химии. 1986. № 1. С. 188-196.

139. Козлов А.П., Сычев Д.И., Андрейчиков Ю.С. Химия оксалильных производных метилкетонов. 42. Раскрытие цикла 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионон под действием ароматических аминов в толуоле. Влияние заместителей в нуклеофильных реагентах и субстрате на скорость некаталитической реакции // Журнал органической химии. 1985. № 10. С. 2147-2154.

140. Козлов А. П. Закономерности нуклеофильных реакций 2,4-дикетокислот и их производных : дис. ... д-ра хим. наук. Пермь, 1996. 357 с.

141. Kozlov A.P., Sazhnev S.S., Kozlova G.A., Andreichikov Y.S. Effect of the solvent and substituent in the nucleophile on the kinetics of noncatalytic and acetic or diphenylphosphinic acid-catalyzed reaction of 4-methyl-5-phenyl-2,3-dihydrofuran-2,3-dione with aromatic amines // Russian Journal of Organic Chemistry. 2000. № 3. P. 417-421.

142. Kozlov A.P., Sazhnev S.S., Kozlova G.A., Andreichikov Y.S. Five-Membered 2,3-Dioxoheterocycles. XLII. Bifunctional Catalysis with Phosphinic Acids

of Decyclization of 5-Aryl-2,3-Dihydro-2,3-Furandiones under the Action of Arylamines // Russian Journal of Organic Chemistry. 1996. № 10. P. 1523-1528.

143. Andreichikov Yu.S., Nalimova Yu.A., Vakhrin M.I., Tendryakova S.P., Kozlov A.P. Kinetics of opening of the ring of 5-aryl-2,3-dihydrofuran-2,3-diones under the influence of methanol // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1982. № 6. P. 560-562.

144. Shurov S.N., Porvintsev I.B., Kosvintseva L.S., Andreichikov Y.S. Five-membered 2,3-Dioxoheterocycles. XLIV. Synthesis and Nucleophilic Reactions of 5-(β -Styryl)-2,3-dihydro-2,3-furandione // Russian Journal of Organic Chemistry. 1997. № 8. P. 1116-1124.

145. Зверева О.В., Милютин А.В., Бобровская О.В., Одегова Т.Ф. Синтез, противовосполительная и антибактериальная активность β -N-(галогенбензоил)- и β -N-(4-метилфенилсульфонил)-гидразидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот // Химико-фармацевтический журнал. 2004. № 2. С. 32.

146. Зверева О.В., Милютин А.В., Бобровская О.В., Одегова Т.Ф. Синтез и антимикробная активность β -N-ацилгидразидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот // Химико-фармацевтический журнал. 2005. № 3. С. 32.

147. Масливец А.Н., Тарасова О.П., Бердинский И.С., Андрейчиков Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез и химические превращения β -ароилгидразидов ароилпировиноградных кислот // Журнал органической химии. 1989. С. 1039-1045.

148. Bildirici İ., Şener A., Atalan E., Battal A., Genç H. Synthesis and antibacterial activity of 4-benzoyl-1-(4-carboxy-phenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid and derivatives // Medicinal Chemistry Research. 2008. № 5. P. 327-340.

149. İlhan I.Ö., Saripinar E., Akçamur Y. Synthesis of some pyrazole-3-carboxylic acid-hydrazide and pyrazolopyridazine compounds // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2005. № 1. P. 117-120.

150. Şener A., Kasim Şener M., Bildmci I., Kasimogullari R., Akçamur Y. Studies on the reactions of cyclic oxalyl compounds with hydrazines or hydrazones : Synthesis and reactions of 4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2002. № 5. P. 869-875.
151. Akbaş E., Aslanoglu F. Syntheses of some new 1H-pyrazole, pyridazin-3(2H)-one, and oxazin-4-one derivatives // *Heteroatom Chemistry*. 2006. № 1. С. 8-12.
152. Genç H. Reaction of 4-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-2,3-dihydro-2,3-furandione with Some Hydrazine Nucleophiles // *Asian Journal of Chemistry*. 2009. № 1. P. 299.
153. Масливец А.Н., Тарасова О.П., Андрейчиков Ю.С. . Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. 4,5-дифенил-2,3-дигидро-2,3-фурандион: синтез и реакции с аминосоединениями // *Журнал органической химии*. 1992. С. 1287-1295.
154. Akcamur Y., Penn G., Ziegler E., Sterk H., Kollenz G., Peters K., Peters E.-M., von Schnering H.G. Reaktionen mit cyclischen Oxalylverbindungen, XXIV. Zur Reaktion von 4-Benzoyl-5-phenyl-furan-2,3-dion mit Phenylhydrazonen bzw. Phenylhydrazin // *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*. 1986. № 2. P. 231-245.
155. Akbas E., Berber I. Antibacterial and antifungal activities of new pyrazolo[3,4-d]pyridazin derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2005. № 4. P. 401-5.
156. Myatt J.W., Healy M.P., Bravi G.S., Billinton A., Johnson C.N., Matthews K.L., Jandu K.S., Meng W., Hersey A., Livermore D.G., Douault C.B., Witherington J., Bit R.A., Rowedder J.E., Brown J.D., Clayton N.M. Pyrazolopyridazine alpha-2-delta-1 ligands for the treatment of neuropathic pain // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010. № 15. P. 4683-8.
157. Mustafa A., Khattab S.A., Asker W. Behavior of the Hetero-Ring in γ -Phenyl- $\Delta\beta,\gamma$ -Butenolide Derivatives toward Hydrazines. Acid Rearrangement of 4-Phenylazo-2-Phenyloxazolin-5-One // *Canadian Journal of Chemistry*. 1963. № 7. P. 1813-1818.

158. Hashem A.I., Shaban M.E. Preparation and Reactions of Some Derivatives of Acrylic Acid Hydrazides and Amides // *Journal fur Praktische Chemie*. 1981. № 1. S. 164-168.
159. Hashem A.I., Youssef A.S., Kandeel K.A., Abou-Elmagd W.S. Conversion of some 2(3H)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2007. № 7. P. 934-9.
160. Nour T.A., Baddar F.G., Fateen A. 1015. Pyridazines. Part I. The synthesis of 6-aryl-4,5-dihydro-3-hydroxy-4-pyridazinylidene-glycol-hydrazides // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1964. P. 5302.
161. Rubtsov A.E., Kovylyaeva N.V., Zalesov V.V. Synthesis and Antiinflammatory and Analgesic Activity of the Products of 3-Imino-(3H)-Furan-2-One Recyclization under the Action of Substituted Hydrazines // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2005. № 1. P. 11-14.
162. Rubtsov A.E., Zalesov V.V. Synthesis of 4-(1,5-Dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-ylimino)-6-phenyl-1,4-dihydro-2H-pyridazin-3-ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2003. № 4. P. 541-542.
163. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. Chemistry of iminofurans. Recyclization of ethyl 2-[2-oxo-5-phenylfuran-3(2H)-ylideneamino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxylate by the action of hydrazines // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2015. № 12. P. 1853-1855.
164. Kato T., Katagiri N., Sato R. Ring transformation of 5-oxo-4-oxaspiro(2.3)hexanes // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 1981. № 8. P. 2361-2366.
165. Kato T., Kubota Y., Tanaka M., Takahashi H., Chiba T. Studies on Ketene and Its Derivatives (XC). Reaction of Diketene with Ethyl Cyanoacetate and Malononitrile // *Heterocycles*. 1978. № 7. P. 841.
166. Stachel H.D., Harigel K.K. Die Umsetzung von Azlactonen mit CH-Aziden Verbindungen I. Malonitril // *Archiv der Pharmazie*. 1969. № 9. S. 654-664.
167. Martin D., Tittelbach F. Exchange, elimination, and ring opening reactions of 2,3-dihydrobenzimidazo[1,2-d][1,2,4]thiadiazoles and 3H-benzimidazo[2,1-

c][1,2,4]dithiazoles // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. 1985. P. 1007.

168. Takase K., Nakazawa T., Nozoe T. The Formation of Azuleno[2,1-d]pyrimidine Derivatives by the Reaction of 2-Acetylimino-2H-cyclohepta[b]furan Derivatives with Active Methylene Compounds // Heterocycles. 1981. № 2. P. 839.

169. Nozoe T., Takase K., Nakazawa T., Fukuda S. The formation of azulene derivatives from 2H-cyclohepta[b]furan-2-one derivatives // Tetrahedron. 1971. № 15. P. 3357-3368.

170. Mochalin V.B., Porshnev Y.N. Advances in the Chemistry of Azulene // Russian Chemical Reviews. 1977. № 6. P. 530-547.

171. Nozoe T. Recent advances in the chemistry of troponoids and related compounds in Japan // Pure and Applied Chemistry. 1971. № 2-3. P. 239-280.

172. Junek H., Sterk H. Zum Problem der Michael-Addition an Cumarin // Monatshefte für Chemie. 1967. № 1. C. 144-150.

173. Sonnenblick A., de Azambuja E., Azim H.A., Jr., Piccart M. An update on PARP inhibitors-moving to the adjuvant setting // Nature Reviews Clinical Oncology. 2015. № 1. P. 27-41.

174. Ryu K.W., Kim D.S., Kraus W.L. New facets in the regulation of gene expression by ADP-ribosylation and poly(ADP-ribose) polymerases // Chemical Reviews. 2015. № 6. P. 2453-81.

175. Cortes J., Calvo E., Vivancos A., Perez-Garcia J., Recio J.A., Seoane J. New approach to cancer therapy based on a molecularly defined cancer classification // CA: A Cancer Journal For Clinicians. 2014. № 1. P. 70-4.

176. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. / Н.Ф. Измеров, И.В. Саноцкий, К.К.Сидоров. Москва : Медицина 1977. 196 с.

177. Прикладная статистика и основы эконометрики / С.А. Айвазян, Мхитарян В.С. Москва : ЮНИТИ. 1998. с.

178. Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных веществ, фармакологический комитет МЗ СССР. протокол №22 от 11 ноября 1982. Москва., 1982. с.

179. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологически активных веществ / В.П. Фисенко М.: Ремедиум, 2000. 398 с.

180. Функциональные методы исследования в эндокринологии : справочное издание / З.И. Цюхно, В.Н. Славнов, Н.И. Панченко. Киев: Здоровье, 1981. 238 с.

181. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171. NET).

182. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // Acta Crystallogr C Struct Chem. 2015. № Pt 1. P. 3-8.