

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНОВ НА ОСНОВЕ 7,7- ДИМЕТИЛ-2-МЕРКАПТО-4-(2-ФУРИЛ)-3-ЦИАНО-7,8- ДИГИДРО-5*H*-ПИРАНО[4,3-*b*]ПИРИДИНА

© 2025 г. В. В. Дабаева*, И. М. Бархударянц, Е. Г. Пароникян,
Ш. Ш. Дасян, М. Р. Багдасарян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

*e-mail: valya.dabayeva@mail.ru

Поступила в редакцию 02.07.2024 г.

После доработки 22.07.2024 г.

Принята к публикации 26.07.2024 г.

Разработаны методы синтеза новых конденсированных тиено[3,2-*e*]пиридинов и тиено[3,2-*d*]пиридинов. Установлено 2 пути реакции 7,7-диметил-2-меркапто-4-(2-фурил)-3-циано-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]пиридина с амидами хлоруксусной кислоты в зависимости от температуры. Показано, что при высокой температуре происходит алкилирование и внутримолекулярная циклизация (*one pot* реакция) с образованием пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридинов, в то время как при комнатной температуре образуются соответствующие тиоацетамиды. Конденсацией пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридинкарбоксамидов с триэтиловым эфиром ортомуравыной кислоты синтезированы новые производные конденсированных тетрациклических тиено[3,2-*d*]пиридинов.

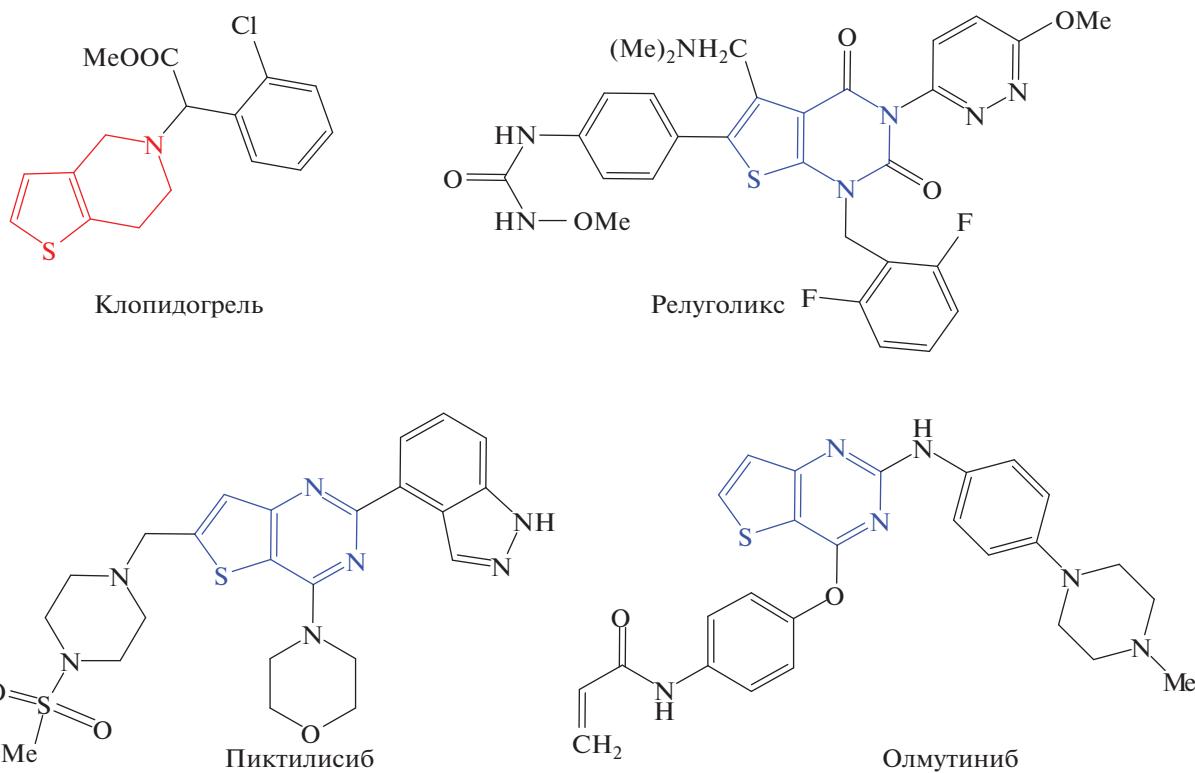
Ключевые слова: алкилирование, *one pot* реакция, тиено[3,2-*e*]пиридин, тиено[3,2-*d*]пиридин

DOI: 10.31857/S0514749225010086 **EDN:** AFKMTG

ВВЕДЕНИЕ

В арсенале широко применяемых лекарственных препаратов особое место занимают соединения, содержащие пиридиновое или пиридиновое кольца [1]. Конденсированные пиридин- или пиридиносодержащие системы оказались наиболее интересными с точки зрения их биологической активности по сравнению с моноциклическими соединениями. Особое место среди них занимают производные тиенопиридинов и тиенопиридинов, причем наиболее изученными являются химические и биологические свойства тиено[2,3-*b*]пиридинов, а также тиено[2,3-*d*]- и [3,2-*d*]пиридинов. Интерес к данным гетеросистемам обусловлен их большой практической значимостью, так как многие их производные проявляют широкий спектр биологической активности, включая антиоксидант-

ную, противовоспалительную [2, 3], антибактериальную, противоопухолевую [4–6] и др. Более того, соединения на основе тиенопиридина играют важную роль в качестве антитромбоцитарных препаратов, например, препарат клопидогрель используется для предотвращения тромбов у пациентов, страдающих острым коронарным синдромом или находящихся в группе риска инсульта [7]. Препарат релуголикс (ТАК-385) представляет собой производное тиено[2,3-*d*]-пиридинина и в настоящее время изучается возможность его применения в терапии эндометриоза и карциномы простаты в качестве антагониста рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRHR) [8]. Кроме того, препарат пиктилисеб (GDC-0941), представляющий собой производное тиено[3,2-*d*]пиридинина, ингибирует фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), применяется для лечения запущенных форм опухолей [9].



Тиено[3,2-*d*]пиrimидин (препарат олмутиниб) ингибирует receptor эпидермального фактора роста (EGFR) и используется в терапии рака легких [10].

Исходя из вышеизложенного, проводимая работа по синтезу тиенопиридинов и тиенопириимидинов является современной и интересной с точки зрения, как химии, так и биологии. Поэтому целью данной работы являлся синтез новых производных тиенопиридинов и тиенопириимидинов, разработка оптимальных условий их получения, а также исследование структуры и чистоты конечных продуктов, полученных в результате реакции, физико-химическими методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Принимая во внимание исключительную биологическую важность производных тиено[2,3-*b*]пиридинов и тиено[3,2-*d*]пиrimидинов осуществлено их дальнейшее исследование на базе 7,7-диметил-2-меркапто-4-(2-фурил)-3-циано-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]пиридины (1) [11]. Изучение взаимодействия 1 с амидами хлоруксусной кислоты показало, что в зависимости от условий проведения реакции могут быть получены различные продукты (схема 1). Так, например, перемешивание соединения 1 с амидами хлоруксусной кислоты в ДМФА в присутствии гидроксида калия при ком-

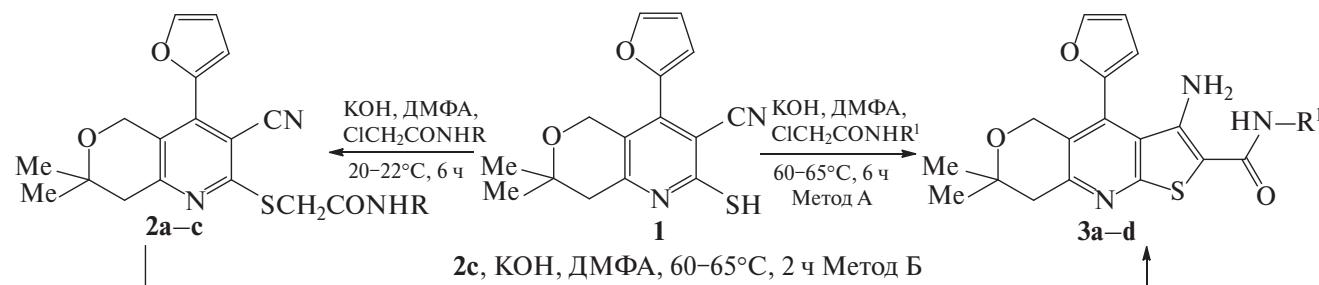
натной температуре приводит к алкилированию с образованием тиоацетамидов 2а–с.

В ИК спектрах последних присутствовали полосы поглощения CN группы при 2216–2222 см^{−1}. В спектре ЯМР ¹Н сигналы протонов SCH₂ группы наблюдались при 3.99–4.08 м.д., а в спектре ЯМР ¹³С сигналы CN группы – при 114.7 м.д. Иная картина наблюдалась при нагревании тех же реагентов при 60–65°C в течение 6 ч. Реакция сопровождалась алкилированием соединения 1 и внутримолекулярной циклизацией (метод А) с образованием соответствующих производных тиено[2,3-*b*]пиридинов 3а–д. Доказательством того, что синтез циклических продуктов 3а–д идет через промежуточное образование соответствующих алкилированных продуктов, явился синтез циклического продукта 3д из алкилированного производного 2с при его нагревании в смеси с ДМФА и KOH в течение 2 ч (схема 1).

В ИК спектрах соединений 3а–д присутствовали полосы поглощения NH₂ групп при 3311–3479 см^{−1} и отсутствовали полосы поглощения характерные для CN группы. В спектрах ЯМР ¹Н соединений 3а–д наблюдались уширенные сигналы протонов NH₂ групп при 5.97–6.15 м.д.

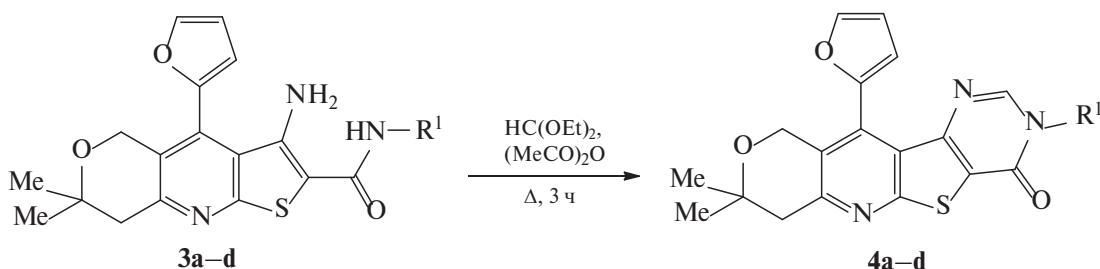
Полученные таким образом тиенопиридины 3а–д введены в реакцию конденсации с триэтиловым эфиром ортомуравиной кислоты в присут-

Схема 1



2a–c: R = C₆H₄-4-Cl (2a); R = CH(C₆H₅)₂ (2b); R = C₆H₄-4-Me (2c); **3a–d:** R¹ = CH₂C₆H₅ (3a); R¹ = C₆H₄-3-Me (3b); R¹ = C₆H₄-3-Cl (3c); R¹ = C₆H₄-4-Me (3d)

Схема 2



3a–d, 4a–d: R¹ = CH₂C₆H₅ (3a, 4a); R¹ = C₆H₄-3-Me (3b, 4b); R¹ = C₆H₄-3-Cl (3c, 4c); R¹ = C₆H₄-4-Me (3d, 4d)

ствии уксусного ангидрида с образованием тиено[3,2-*d*]пиридинов **4a–d** (схема 2).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **4a–d** присутствуют сигналы СН групп пиридиновых циклов при 8.12–8.43 м.д. и отсутствуют сигналы протонов NH₂ групп.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерческие реактивы фирм “Fluka” (Германия), “Aldrich”, “Sigma” (США). ИК-спектры регистрировали на спектрометре NicoletAvatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (δ, м.д.; KCCB J, Гц) зарегистрированы на приборе Mercury 300 Vx (США) с частотой 300 и 75.462 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C использован метод DEPT. Масс-спектры записаны на спектрометре QToF XEVO G3 (Милфорд, Массачусетс). Элементный анализ выполнен на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000 (Германия). Температуры плавления определены на микронагревательном столике Boetius (Германия).

Ациетамиды 2a–c. *Общая методика.* Смесь 2.9 г (0.01 моль) соединения 1, раствора KOH, получен-

ного растворением 0.56 г (0.01 моль) KOH в 5 мл воды, и 20 мл абсолютного ДМФА перемешивали при комнатной температуре 15 мин. Затем добавляли 0.01 моль соответствующего галогенида и продолжали перемешивание в течение 6 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, перекристаллизовывали из этанола.

ИК спектр соединений **2a–c**, ν, см⁻¹: 1648–1653 (C=O), 2216–2222 (CN), 3235–3250 (NH).

N-(4-Хлорфенил)-2-{[3-циано-4-(2-фурил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]пиридин-2-ил]тио}ациетамид (2a). Взято 2.0 г (0.01 моль) 2-хлор-N-(4-хлорфенил)ациетамида. Выход 3.3 г (72%), кремовые кристаллы, т.пл. 208–209°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1 : 3), δ, м.д.: 1.26 с (6H, C(CH₃)₂), 2.81 уш.с (2H, 8-CH₂), 4.08 с (2H, SCH₂), 4.76 уш.с (2H, 5-CH₂), 6.70 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.6, 1.8 Гц), 7.18 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.6, 0.6 Гц), 7.19–7.25 м (2H, 2CH_{Ar}), 7.56–7.62 м (2H, 2CH_{Ar}), 7.83 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 1.8, 0.6 Гц), 10.10 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1 : 3), δ, м.д.: 25.9 (C(CH₃)₂), 34.5 (SCH₂), 43.0 (8-CH₂),

60.2 (5-CH₂), 70.0 (C⁷), 100.4 (C³), 111.8 (CH_{фурил}), 114.7 (CN), 115.2 (CH_{фурил}), 120.2 (2CH_{Ar}), 122.2 (C), 127.0 (C), 127.9 (2CH_{Ar}), 136.8 (C), 137.5 (C), 144.8 (CH_{фурил}), 145.8 (C), 157.1 (C), 160.0 (C), 165.2 (CO). Найдено, %: C 60.91; H 4.50; N 9.28; S 7.02. C₂₃H₂₀CIN₃O₃S. Вычислено, %: C 60.85; H 4.44; N 9.26; S 7.06.

2-{[3-Циано-4-(2-фурил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-2-ил]тио}-N-(дифенилметил)ацетамид (2b). Взято 2.6 г (0.01 моль) 2-хлор-N-(дифенилметил)ацетамида. Выход 3.7 г (73%), желтые кристаллы, т.пл. 164–165°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1 : 3), δ, м.д.: 1.22 с (6H, C(CH₃)₂), 2.61 уш.с (2H, 8-CH₂), 3.99 с (2H, SCH₂), 4.74 уш. с (2H, 5-CH₂), 6.13 д (1H, NHCH, *J* 8.5 Гц), 6.70 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.6, 1.8 Гц), 7.17 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.6, 0.6 Гц), 7.19–7.31 м (10H, 10CH_{Ar}), 7.83 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 1.8, 0.6 Гц), 8.73 уш.д (1H, NHCH, *J* 8.5, 0.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_c, м.д.: 25.9 (C(CH₃)₂), 33.5 (SCH₂), 42.8 (8-CH₂), 55.0 (NHCH), 60.1 (5-CH₂), 69.9 (C⁷), 100.5 (C³), 111.1 (CH_{фурил}), 114.7 (CN), 115.2 (CH_{фурил}), 122.1 (C), 126.4 (2CH_{Ar}), 127.1 (4CH_{Ar}), 127.7 (4CH_{Ar}), 136.7 (C), 141.8 (2C), 144.7 (CH_{фурил}), 145.8 (C), 157.2 (C), 160.2 (C), 165.6 (CO). Найдено, %: C 70.65; H 5.38; N 8.27; S 6.27. C₃₀H₂₇N₃O₃S. Вычислено, %: C 70.70; H 5.34; N 8.25; S 6.29.

2-{[3-Циано-4-(2-фурил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]пиридин-2-ил]тио}-N-(4-метилфенил)ацетамид (2c). Взято 1.8 г (0.01 моль) 2-хлор-N-(4-метилфенил)ацетамида. Выход 3.1 г (71%), кремовые кристаллы, т.пл. 192–193°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.27 с (6H, C(CH₃)₂), 2.30 с (3H, CH₃), 2.83 уш.с (2H, 8-CH₂), 4.07 с (2H, SCH₂), 4.76 уш.с (2H, 5-CH₂), 6.69 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.5, 1.8 Гц), 7.00–7.05 м (2H, 2CH_{Ar}), 7.18 уш.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.5 Гц), 7.40–7.45 м (2H, 2CH_{Ar}), 7.83 уш.с (1H, CH_{фурил}), 9.83 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1 : 3), δ_c, м.д.: 20.3 (CH₃), 25.9 (C(CH₃)₂), 34.4 (SCH₂), 43.0 (8-CH₂), 60.2 (5-CH₂), 70.0 (C⁷), 95.5 (C³), 111.8 (CH_{фурил}), 114.7 (CN), 115.2 (CH_{фурил}), 118.9 (2CH_{Ar}), 122.2 (C), 128.4 (2CH_{Ar}), 131.6 (C), 136.2 (C), 136.8 (C), 144.7 (CH_{фурил}), 145.8 (C), 157.1 (C), 160.1 (C), 160.9 (C), 164.8 (CO). Масс-спектр (TOF MS ES⁺ [MH]⁺): *m/z* 434.1545 вычислено для C₂₄H₂₃N₃O₃S 434.1538. Найдено, %: C 66.53; H 5.40; N 9.62; S 7.43. C₂₄H₂₃N₃O₃S. Вычислено, %: C 66.49; H 5.35; N 9.69; S 7.40.

Тиено[3,2-*e*]пиридины 3a–d. *Общая методика* (метод А). Смесь 2.9 г (0.01 моль) соединения 1, раствора KOH, полученного растворением 0.56 г (0.01 моль) KOH в 5 мл воды и 30 мл абсолютного ДМФА перемешивали при комнатной температуре 10 мин. Затем добавляли 0.01 моль соответствующего галогенида и продолжали перемешивание в течение 6 ч при 60–65°C. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из этанола.

ИК спектр соединений 3a–d, ν, см⁻¹: 1629–1649 (C=O), 3311–3479 (NH, NH₂).

3-Амино-N-бензил-4-(2-фурил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксамид (3a). Взято 1.8 г (0.01 моль) N-бензил-2-хлорацетамида. Выход 3.0 г (69%), кремовые кристаллы, т.пл. 204–205°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ, м.д.: 1.31 с (6H, C(CH₃)₂), 2.94 уш.с (2H, 8-CH₂), 4.44 д (2H, NHCH₂, *J* 6.0 Гц), 4.59 уш.с (2H, 5-CH₂), 5.97 уш.с (2H, NH₂), 6.67–6.72 м (2H, CH_{фурил}), 7.15–7.34 м (5H, 5CH_{Ar}), 7.81 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 1.8, 0.7 Гц), 8.00 уш.т (1H, NH, *J* 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_c, м.д.: 26.1 (C(CH₃)₂), 42.2 (8-CH₂), 42.8 (NHCH₂), 60.0 (5-CH₂), 70.4 (C⁷), 99.1 (C), 111.0 (CH_{фурил}), 111.9 (CH_{фурил}), 121.4 (C), 125.0 (C), 126.0 (CH_{Ar}), 127.1 (2CH_{Ar}), 127.5 (2CH_{Ar}), 129.8 (C), 139.6 (C), 143.7 (CH_{фурил}), 144.7 (C), 144.8 (C), 153.7 (C), 157.5 (C), 164.5 (C). Масс-спектр (TOF MS ES⁺ [MH]⁺): *m/z* 434.1545 вычислено для C₂₄H₂₃N₃O₃S 434.1538. Найдено, %: C 66.53; H 5.40; N 9.62; S 7.43. C₂₄H₂₃N₃O₃S. Вычислено, %: C 66.49; H 5.35; N 9.69; S 7.40.

3-Амино-4-(2-фурил)-7,7-диметил-N-(3-метилфенил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксамид (3b). Взято 1.8 г (0.01 моль) N-(3-метилфенил)глицилхлорида. Выход 2.9 г (68%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 215–216°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1 : 3), δ, м.д.: 1.32 с (6H, C(CH₃)₂), 2.35 с (3H, CH₃), 2.96 уш.с (2H, 8-CH₂), 4.60 уш.с (2H, 5-CH₂), 6.08 уш.с (2H NH₂), 6.70 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 6.75 уш.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.3 Гц), 6.82 уш.д (1H, CH_{Ar}, *J* 7.5 Гц), 7.12 д.д (1H, CH_{Ar}, *J* 8.0, 7.5 Гц), 7.47 уш.д (1H, CH_{Ar}, *J* 8.0 Гц), 7.52 уш.с (1H, CH_{Ar}), 7.83 уш.д (1H, CH_{фурил}, *J* 1.8 Гц), 9.05 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_c, м.д.: 21.0 (CH₃), 26.1 (C(CH₃)₂), 42.9 (8-CH₂), 60.0 (5-CH₂), 70.5 (C⁷), 98.9 (C), 111.1 (CH_{фурил}), 112.0 (CH_{фурил}), 117.9 (CH_{Ar}), 121.2

(C), 121.4 (CH_{Ar}), 123.5 (CH_{Ar}), 125.2 (C), 127.5 (CH_{Ar}), 130.0 (C), 136.8 (C), 138.5 (C), 143.9 (CH_{фурил}), 144.7 (C), 145.7 (C), 154.2 (C), 157.8 (C), 163.3 (C). Масс-спектр (TOF MS ES⁺ [MH]⁺): *m/z* 434.1545 вычислено для C₂₄H₂₃N₃O₃S 434.1538. Найдено, %: C 66.52; H 5.39; N 9.73; S 7.44. C₂₄H₂₃N₃O₃S. Вычислено, %: C 66.49; H 5.35; N 9.69; S 7.40.

3-Амино-*N*-(3-хлорфенил)-4-(2-фурил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]-пиридин-2-карбоксамид (3с). Взято 2.0 г (0.01 моль) N-(3-хлорфенил)хлорида. Выход 3.2 г (70%), кремовые кристаллы, т.пл. 220–221°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1 : 3), δ, м.д.: 1.32 с (6H, C(CH₃)₂), 2.96 уш.с (2H, 8-CH₂), 4.60 уш.с (2H, 5-CH₂), 6.15 уш.с (2H, NH₂), 6.71 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.3, 1.9 Гц), 6.75 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.3, 0.8 Гц), 6.99 д.д (1H, CH_{Ar}, *J* 8.0, 2.1, 0.9 Гц), 7.22 д.д (1H, CH_{Ar}, *J* 8.3, 8.0 Гц), 7.67 д.д.д (1H, CH_{Ar}, *J* 8.3, 2.0, 0.9 Гц), 7.84 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 1.9, 0.8 Гц), 7.87 т (1H, CH_{Ar}, *J* 2.0 Гц), 9.37 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1 : 3), δ_c, м.д.: 26.1 (C(CH₃)₂), 42.9 (8-CH₂), 60.0 (5-CH₂), 70.5 (C⁷), 98.2 (C), 111.1 (CH_{фурил}), 112.1 (CH_{фурил}), 118.6 (CH_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 121.0 (C), 122.3 (CH_{Ar}), 125.3 (C), 128.8 (CH_{Ar}), 130.1 (C), 132.8 (C), 140.2 (C), 143.9 (CH_{фурил}), 144.6 (C), 146.3 (C), 154.5 (C), 157.9 (C), 163.6 (C). Найдено, %: C 60.90; H 4.47; N 9.33; S 7.12. C₂₃H₂₀ClN₃O₃S. Вычислено, %: C 60.85; H 4.44; N 9.26; S 7.06.

3-Амино-4-(2-фурил)-7,7-диметил-*N*-(4-метилфенил)-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]-пиридин-2-карбоксамид (3д) (метод А). Взято 1.8 г (0.01 моль) 2-хлор-*N*-(4-метилфенил)ацетамида. Выход 3.0 г (70%), кремовые кристаллы, т.пл. 162–163°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1 : 3), δ, м.д.: 1.32 с (6H, C(CH₃)₂), 2.32 с (3H, CH₃), 2.96 уш.с (2H, 8-CH₂), 4.60 уш.с (2H, 5-CH₂), 6.08 уш.с (2H, NH₂), 6.70 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.3, 1.9 Гц), 6.74 уш.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.3 Гц), 7.02–7.07 м (2H, CH_{Ar}), 7.53–7.58 м (2H, CH_{Ar}), 7.83 уш.д (1H, CH_{фурил}, *J* 1.9 Гц), 9.07 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_c, м.д.: 20.3 (CH₃), 26.1 (C(CH₃)₂), 42.9 (8-CH₂), 60.0 (5-CH₂), 70.5 (C⁷), 98.9 (C), 111.1 (CH_{фурил}), 112.0 (CH_{фурил}), 120.8 (2CH_{Ar}), 121.2 (C), 125.2 (C), 128.1 (2CH_{Ar}), 129.9 (C), 131.7 (C), 136.0 (C), 143.8 (CH_{фурил}), 144.7 (C), 145.6 (C), 154.1 (C), 157.7 (C), 163.3 (C). Найдено, %: C 66.42; H 5.32; N 9.73; S 7.43. C₂₄H₂₃N₃O₃S. Вычислено, %: C 66.49; H 5.35; N 9.69; S 7.40.

Синтез соединения 3д по методу Б. Смесь 4.3 г (0.01 моль) соединения 2с, раствора KOH, полученного растворением 0.28 г (0.005 моль) KOH в 3.0 мл воды, в 20 мл абсолютного ДМФА перемешивали при температуре 60–65°C в течение 2 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из этанола. Выход 3.2 г (75%), физико-химические характеристики совпадают с таковыми соединения 3д, полученного по методу А.

Производные тиено[3,2-*d*]пиримидинов 4а–д. *Общая методика.* Смесь 0.01 моль соединения 3а–д, 15 мл триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты и 15 мл уксусного ангидрида кипятили в течение 3 ч. Избыток растворителей отгоняли, к остатку добавляли 10 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, перекристаллизовывали из этанола.

ИК спектр соединений 4а–д, ν, см⁻¹: 1672–1684 (C=O), 1587–1594 (C=C_{Ar}).

3-Бензил-11-(2-фурил)-8,8-диметил-7,10-дигидро-8*H*-пирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (4а). Взято 1.8 г (0.01 моль) соединения 3а. Выход 3.2 г (75%), кремовые кристаллы, т.пл. 182–183°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1 : 3), δ, м.д.: 1.32 с (6H, C(CH₃)₂), 3.01 с (2H, 7-CH₂), 4.72 с (2H, 10-CH₂), 5.23 с (2H, NCH₂), 6.60 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 6.72 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.3, 0.8 Гц), 7.21–7.33 м (3H, 3CH_{Ar}), 7.38–7.43 м (2H, CH_{Ar}), 7.68 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 1.8, 0.8 Гц), 8.43 с (1H, 2-CH). Найдено, %: C 67.69; H 4.78; N 9.42; S 7.33. C₂₅H₂₁N₃O₃S. Вычислено, %: C 67.70; H 4.77; N 9.47; S 7.23.

11-(2-Фурил)-8,8-диметил-3-(3-метилфенил)-7,10-дигидро-8*H*-пирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (4б). Взято 1.8 г (0.01 моль) соединения 3б. Выход 3.4 г (78%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 175–176°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.34 с (6H, C(CH₃)₂), 2.44 с (3H, CH₃), 3.02 с (2H, 7-CH₂), 4.76 с (2H, 10-CH₂), 6.60 д.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 6.76 уш.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.3 Гц), 7.23–7.31 м (3H, 3CH_{Ar}), 7.38–7.45 м (1H, CH_{Ar}), 7.68 уш.д (1H, CH_{фурил}, *J* 1.8 Гц), 8.13 с (1H, 2-CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_c, м.д.: 20.7 (CH₃), 26.2 (C(CH₃)₂), 43.2 (7-CH₂), 60.4 (10-CH₂), 70.4 (C⁸), 110.7 (CH_{фурил}), 113.1 (CH_{фурил}), 122.8 (C), 123.3 (C), 123.7 (CH_{Ar}), 125.9 (C), 127.2 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 132.1 (C), 136.3 (C), 138.5 (C), 142.9

(CH_{фурил}), 144.8 (C), 147.0 (2-CH), 149.7 (C), 155.7 (C), 155.9 (C), 160.8 (CO). Масс-спектр (TOF MS ES⁺ [MH]⁺): *m/z* 444.1386 вычислено для C₂₅H₂₁N₃O₃S 444.1382. Найдено, %: C 67.75; H 4.71; N 9.44; S 7.30. C₂₅H₂₁N₃O₃S. Вычислено, %: C 67.70; H 4.77; N 9.47; S 7.23.

3-(3-Хлорфенил)-11-(2-фурил)-8,8-диметил-3-(3-метилфенил)-7,10-дигидро-8Н-пирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]-пиридин-4(3Н)-он (4c). Взято 2.0 г (0.01 моль) соединения 3c. Выход 3.7 г (79%), кремовые кристаллы, т.пл. 223–224°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1 : 3), δ, м.д.: 1.34 с (6H, C(CH₃)₂), 3.02 с (2H, 7-CH₂), 4.76 с (2H, 10-CH₂), 6.61 д.д. (1H, CH_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 6.77 д.д. (1H, CH_{фурил}, *J* 3.3, 0.8 Гц), 7.43–7.60 м (4H, 4CH_{Ar}), 7.69 уш.с (1H, CH_{фурил}), 8.18 с (1H, 2-CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1 : 3), δ_c, м.д.: 26.2 (C(CH₃)₂), 43.3 (7-CH₂), 60.4 (10-CH₂), 70.5 (C⁸), 110.8 (CH_{фурил}), 113.3 (CH_{фурил}), 122.7 (C), 123.3 (C), 125.4 (CH_{Ar}), 126.0 (C), 127.1 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 132.2 (C), 133.7 (C), 137.5 (C), 143.0 (CH_{фурил}), 144.8 (C), 146.8 (2-CH), 149.7 (C), 155.8 (C), 155.9 (C), 160.8 (CO). Масс-спектр (TOF MS ES⁺ [MH]⁺): *m/z* 464.0843 вычислено для C₂₄H₁₈ClN₃O₃S 464.0836. Найдено, %: C 62.09; H 3.95; N 9.11; S 6.95. C₂₄H₁₈ClN₃O₃S. Вычислено, %: C 62.13; H 3.91; N 9.06; S 6.91.

11-(2-Фенил)-8,8-диметил-3-(4-метилфенил)-7,10-дигидро-8Н-пирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]-пиридин-4(3Н)-он (4d). Взято 1.8 г (0.01 моль) соединения 3d. Выход 3.4 г (77%), кремовые кристаллы, т.пл. 227–228°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1 : 3), δ, м.д.: 1.35 с (6H, C(CH₃)₂), 2.45 с (3H, CH₃), 3.02 с (2H, 7-CH₂), 4.76 с (2H, 10-CH₂), 6.61 д.д. (1H, CH_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 6.77 уш.д (1H, CH_{фурил}, *J* 3.3 Гц), 7.34 с (4H, 4CH_{Ar}), 7.70 уш.д (1H, CH_{фурил}, *J* 1.8 Гц), 8.12 с (1H, 2-CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3), δ_c, м.д.: 20.6 (CH₃), 26.2 (C(CH₃)₂), 43.2 (7-CH₂), 60.4 (10-CH₂), 70.4 (C⁸), 110.7 (CH_{фурил}), 113.1 (CH_{фурил}), 122.9 (C), 123.3 (C), 125.9 (C), 126.4 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 132.1 (C), 133.9 (C), 138.2 (C), 142.9 (CH_{фурил}), 144.8 (C), 147.0 (2-CH), 149.7 (C), 155.7 (C), 160.0 (C), 160.8 (CO). Масс-спектр (TOF MS ES⁺ [MH]⁺): *m/z* 444.1388 вычислено для C₂₅H₂₁N₃O₃S 444.1382. Найдено, %: C 67.75; H 4.71; N 9.45; S 7.30. C₂₅H₂₁N₃O₃S. Вычислено, %: C 67.70; H 4.77; N 9.47; S 7.23.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе 7,7-диметил-2-меркапто-4-(2-фурил)-3-циано-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридина разработан метод синтеза новых конденсированных тиено[3,2-*d*]пиридинов и тиено[3,2-*d*]пиридинов. Причем оказалось, что тип продуктов синтеза зависит от условий реакции, а именно при комнатной температуре образуются *S*-алкилированные пирано[4,3-*b*]пиридины, а при нагревании в результате внутримолекулярной циклизации – пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридины. Осуществлен также синтез новых производных конденсированных тиено[3,2-*d*]пиридинов конденсацией соответствующих тиенопиридинов с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дабаева Валя Вардановна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2980-2552>

Пароникян Ерванд Гарникович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6048-3599>

Бархударянц Ирен Михаеловна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4620-6034>

Дашян Шушаник Шамировна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6365-3725>

Багдасарян Мери Рафаэловна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7092-0556>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chiacchio M. A., Iannazzo D., Romeo R., Giofrè S. V., Legnani, L. *Curr. Med. Chem.*, **2019**, 26 (40), 7166–7195. doi 10.2174/0929867325666180904125400
2. El-Mekabaty A., Fouda A.E.A.S., Shaaban I.E. *J. Heterocycl. Chem.*, **2020**, 57 (7), 2928–2935. doi 10.1002/jhet.4002
3. Zaki R.M., Kamal El-Dean A.M., Radwan S.M., Ammar M.A. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **2022**, 48 (Suppl 1), S121–S135. doi 10.1134/S1068162023010314
4. Alenazi N.A., Alharbi H., Qarah A.F., Alsoliemy A., Abualnaja M.M., Karkashan A., Abbas B., El-Metwally N.M. *Arab. J. Chem.*, **2023**, 16 (11), 105226. doi 10.1016/j.arabjc.2023.105226
5. Mohi El-Deen E.M., El-Gwaad A., Amina A., Anwar M.M. *Egypt. J. Chem.*, **2023**, 66 (2), 231–242. doi 10.21608/EJCHEM.2022.136967.6042

6. Saber A.F., Kamal El-Dean A.M., Redwan S.M., Zaki R.M. *J. Chinese Chem. Soc.*, **2020**, 67(7), 1239–1246. doi 10.1002/jccs.201900374
7. Binsaleh N.K., Wigley C.A., Whitehead K.A., van Rensburg M., Reynisson J., Pilkington L.I., Barker D., Jones S., Dempsey-Hibbert N.C. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 143, 1997–2004. doi 10.1016/j.ejmech.2017.11.014
8. Liu Y.F., Fu S.Q., Yan Y.C., Gong B.B., Xie W.J., Yang X.R., Sun T., Ma M. *Drug Des. Devel. Ther.* **2021**, 15, 639–649. doi 10.2147/DDDT.S291369
9. Sarker D., Ang J.E., Baird R., Kristeleit R., Shah K., Moreno V., Clarke P.A., Raynaud F.I., Levy G., Ware J.A., Mazina K., Lin R., Wu J., Fredrickson J., Spoerke J.M., Lackner M.R., Yan Y., Friedman L.S., Kaye S.B., Derynck M.K., Workman P., de Bonoet J.S. *Clin. Cancer Res.* **2015**, 21, 77–86. doi 10.1158/1078-0432.CCR-14-0947
10. Kim D.W., Lee D.H., Han J.Y., Lee J., Cho B.C., Kang J.H., Lee K. H., Cho E. K., Kim J.-S., Min Y. J., Cho J.Y., An H.J., Kim H.-G., Lee K.H., Kim B.-S., Jang I.-J., Yoon S., Han O.P., Noh Y.S., Hong K.Y., Park K. *Lung Cancer*. **2019**, 135, 66–72. doi 10.1016/j.lungcan.2019.07.007
11. Дабаева В.В., Багдасарян М.Р., Бархударянц И.М., Пароникян Е.Г., Паносян Г.А., Дашян Ш.Ш. *ЖОХ*, **2022**, 92 (9), 1442–1448. [Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Barkhudaryants I.M., Paronikyan E.G., Panosyan G.A., Dashyan Sh.Sh. *Russ. J. Gen. Chem.*, **2022**, 92, 1686–1691. doi: 10.1134/S1070363222090109]

Synthesis of New Condensed Derivatives of Thieno[3,2-*d*]-pyrimidines Based on 7,7-Dimethyl-2-mercaptop-4-(2-furyl)-3-cyano-7,8-dihydro-5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyridine

**V. V. Dabaeva*, I. M. Barkhudaryants, E. G. Paronikyan,
Sh. Sh. Dashyan, and M. R. Baghdasaryan**

The Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Science of the Republic of Armenia, prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: valya.dabayeva@mail.ru

Received July 2, 2024; revised July 22, 2024; accepted July 26, 2024

Methods for the synthesis of new condensed thieno[3,2-*e*]pyridines and thieno[3,2-*d*]pyrimidines have been developed. The reaction of 7,7-dimethyl-2-mercaptop-4-(2-furyl)-3-cyano-7,8-dihydro-5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyridine with chloroacetic acid amides has been established depending on temperature. It has been shown that at high temperatures alkylation and intramolecular cyclization (*one pot* reaction) occur with the formation of pyrano[4,3-*b*]thieno[3,2-*e*]pyridines. New derivatives of condensed tetracyclic thieno[3,2-*d*]pyrimidines were synthesized by condensation of pyrano[4,3-*b*]thieno[3,2-*e*]pyridine carboxamides with orthoformic acid triethyl ester.

Keywords: alkylation, one pot reaction, thieno[3,2-*e*]pyridine, thieno[3,2-*d*]pyrimidine