

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ 3(4)-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 11-ФУРИЛТИЕНО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНОВ

© 2023 г. В. В. Дабаяева^{1,*}, М. Р. Багдасарян¹, И. М. Бархударянц¹,
Е. Г. Пароникян¹, Ш. Ш. Дашян¹

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
*e-mail: valyadabayeva@mail.ru

Поступило в редакцию 12 июня 2023 г.
После доработки 24 июля 2023 г.
Принято к печати 2 августа 2023 г.

Разработан метод синтеза новых конденсированных 3-алкилзамещенных производных тиено[3,2-*d*]-пиримидин-4(3*H*)-онов на основе 11-(2-фурил)-8,8-диметил-7,10-дигидро-8*H*-пирано[3'',4'':5',6']пиримидо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она нуклеофильным замещением в пиримидиновом кольце. Синтезирован также ряд конденсированных 4-аминозамещенных производных 11-фурилтиено[3,2-*d*]-пиримидинов из соответствующего 4-хлорпроизводного.

Ключевые слова: тиофен, фуран, пирано[4,3-*b*]пиридин, тиено[3,2-*d*]пиримидин, нуклеофильное замещение

DOI: 10.31857/S0044460X23090056, **EDN:** WWEFRF

Основными биологически активными компонентами огромного множества лекарственных препаратов, применяемых в настоящее время для лечения различных заболеваний, являются конден-

сированные гетероциклические системы, содержащие пиридиновое и пиримидиновое кольца [1–5]. Например, тровафлоксацин (схема 1), содержащий пиридиновое кольцо, – синтетический антибиотик

Схема 1.

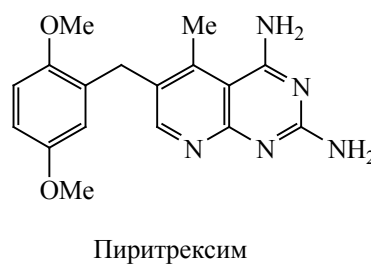
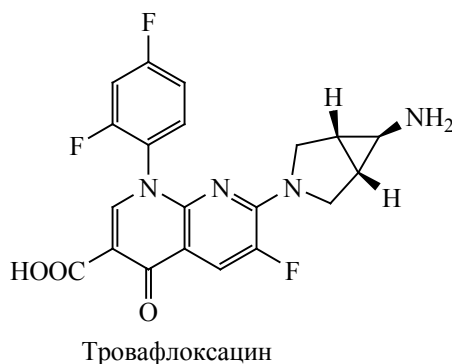


Схема 2.

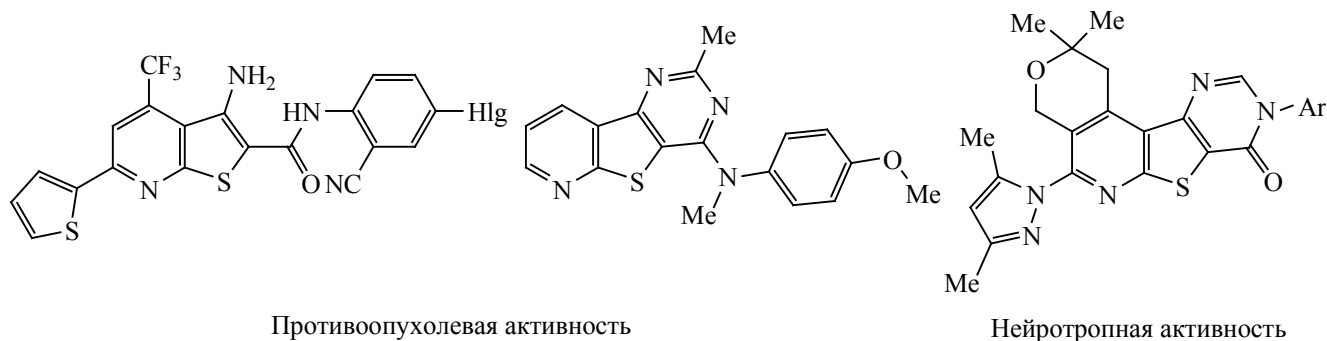
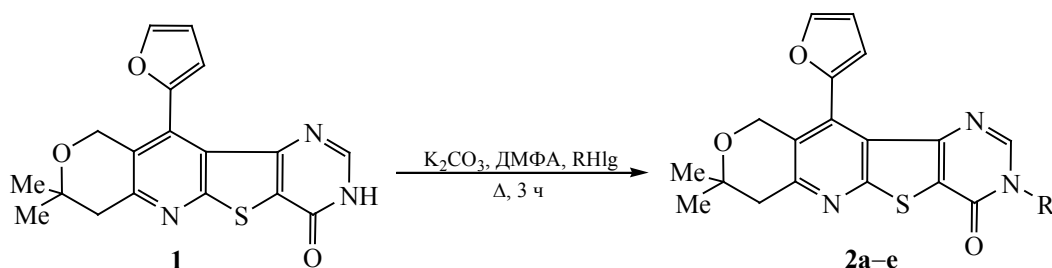


Схема 3.



R = CH₂CONH₂ (**2a**), 3-Me-C₆H₄NHCOCH₂ (**2б**), 2-Cl-C₆H₄CH₂ (**2в**), 4-Cl-C₆H₄CH₂ (**2г**), 2,2'-Cl₂-C₆H₃CH₂ (**2д**), 4-Me-C₆H₄NHCOCH₂ (**2е**).

широкого спектра действия, который, ингибируя разматывание суперспиральной ДНК у различных бактерий и блокируя активность ДНК-гиразы и топоизомеразы, проявляет антибактериальную активность [3]. Пиритрексим, содержащий в своей структуре пиримидиновое кольцо, – синтетический антифолат с антипаразитарными, антипсоритическими и противоопухолевыми свойствами, ингибирующий фермент дигидрофолатредуктазу, тем самым нарушая метаболизм фолиевой кислоты, синтез ДНК и деление клеток [4].

Интерес химиков-синтетиков к химии тиено[2,3-*b*]пиридиновиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов обусловлен, в свою очередь, выявлением в их рядах множества соединений с высокой и разнообразной фармакологической активностью (схема 2) [6–11].

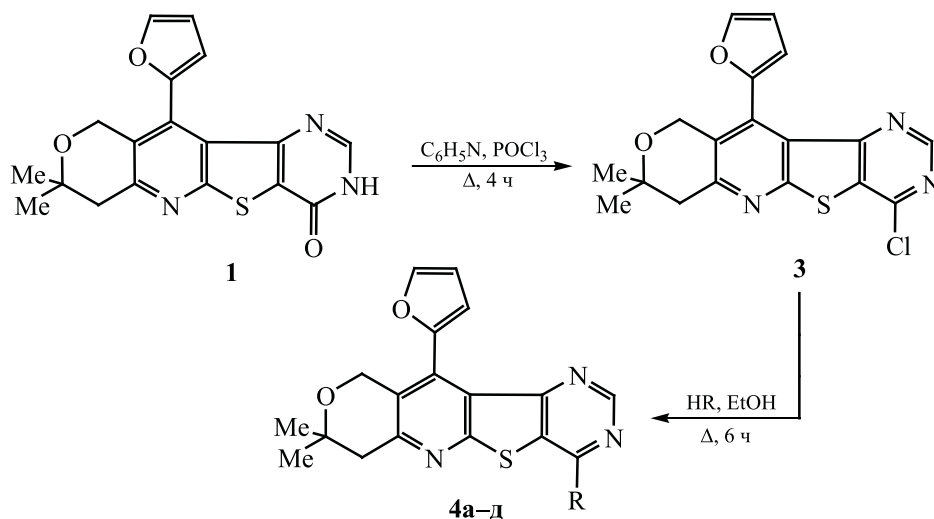
Учитывая вышеизложенное, становится очевидной целесообразность систематического изучения этих соединений, нацеленного на выявление наиболее активных структур.

В продолжение работ по изучению свойств этого класса соединений на основе 8,8-диметил-11-(фур-2-ил)-7,10-дигидро-8*H*-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-3(4*H*)-она **1** [12] осуществлено N³-алкилирование в пиримидиновом кольце с образованием ряда N-замещенных производных **2a–e** (схема 3).

Обращает на себя внимание легкость N³-алкилирования в пиримидиновом кольце. Принимая во внимание наличие в молекуле соединения **1** двух реакционных центров, естественным было предположить образование N- или O-производных. Однако установлено, что замещение осуществляется лишь по положению 3 пиримидинового кольца, о чем свидетельствуют данные ИК спектроскопии: сохраняется полоса, присущая группе C=O при 1655–1683 см^{–1}, и отсутствует полоса поглощения, соответствующая сигналу группы NH.

Далее была проведена реакция хлордегидроксилирования пиримидинона **1** под действием хлорокси фосфора. Установлено, что присутствие

Схема 4.



R = пиперидин-1-ил (**4a**), морфолин-4-ил (**4б**), пирролидин-4-ил (**4в**), $N(C_3H_7)_2$ (**4г**), $NH(CH_2)_2C_6H_5$ (**4д**).

пиридина значительно повышает выход соответствующего хлорпроизводного **3**. Дальнейшее замещение атома хлора под действием различных аминов позволило получить целевые аминопроизводные **4a–д** с высокими выходами (схема 4).

Таким образом, разработан метод синтеза новых представителей конденсированных 3-алкилзамещенных производных тиено[3,2-*d*]-пиридин-4(3*H*)-онов. Изучено направление алкилирования в пиридиноловом кольце, приводящего к соответствующим 3-замещенным продуктам. На основе 4-хлор-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*]пиридина получен ряд соответствующих аминопроизводных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерческие реактивы фирм «Fluka» (Германия), «Aldrich», «Sigma» (США). Растворители очищали по стандартным методикам.

ИК спектры регистрировали на спектрометре NicoletAvatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C (ДМСО-*d*₆–CCl₄, 1:3) регистрировали на приборе Mercury 300 Vx (США) с частотой 300.077 и 75.462 МГц соот-

ветственно, внутренний стандарт – ТМС. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C использовали метод DEPT. Элементный анализ выполняли на приборе ElementalAnalyzerEuro EA3000 (Германия). Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Voetius (Германия). Чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах этилацетат–петролейный эфир, 4:1 (**2a–в**, **3**, **4a**), пиридин–бутанол, 1:1 (**2г–е**), этилацетат–петролейный эфир, 1:1 (**4б–д**).

Общая методика получения соединений **2a–е**.

Смесь 3.5 г (0.01 моль) соединения **1**, 1.7 г (0.012 моль) K_2CO_3 и 10 мл абсолютного ДМФА кипятили в течение 1 ч. После охлаждения к смеси добавляли 0.012 моля соответствующего галогенпроизводного и кипятили в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали и добавляли ледяную воду. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из этанола.

2-[11-(2-Фурил)-8,8-диметил-4-оксо-7,10-дигидро-8*H*-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиридин-3(4*H*)-ил]ацетамид (2a**).** Выход 3.2 г (78%), т. пл. 298–299°C, R_f 0.52 (этилацетат–петролейный эфир, 4:1). ИК спектр, ν , см^{–1}:

1668–1675 (2C=O), 3458, 3337, 3201 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.29 с (6H, CH₃), 3.04 с (2H, 7-CH₂), 4.67 с (2H, 10-CH₂), 4.75 уш. с (2H, NCH₂), 6.72 д. д (1H, CH⁴_{фурил}, *J* 3.3, 1.9 Гц), 6.91 д (1H, CH³_{фурил}, *J* 3.3 Гц), 7.33 уш. с (1H, NH₂), 7.77 уш. с (1H, NH₂), 7.91 д (1H, CH⁵_{фурил}, *J* 1.9 Гц), 8.29 с (1H, 2-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 26.2 (2CH₃), 43.1 (7-CH₂), 47.7 (NCH₂), 60.4 (10-CH₂), 70.9 (C⁸), 111.3 (CH_{фурил}), 113.4 (CH_{фурил}), 121.5, 123.6, 126.1, 132.4, 144.1 (CH_{фурил}), 144.6, 149.9 (2-CH), 150.6, 156.4, 156.7, 160.4, 167.9. Найдено, %: C 58.60; H 4.39; N 13.58; S 7.92. C₂₀H₁₈N₄O₄S. Вычислено, %: C 58.52; H 4.42; N 13.65; S 7.81.

2-[11-(2-Фурил)-8,8-диметил-4-оксо-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидин-3(4H)-ил]-N-(3-метил-фенил)ацетамид (2б). Выход 3.6 г (72%), т. пл. 218–219°C, *R*_f 0.54 (этилацетат–петролейный эфир, 4:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1665, 1613 (2C=O), 3275 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.34 с (6H, CH₃), 2.32 с (3H, CH₃), 3.01 уш. с (2H, 7-CH₂), 4.76 с (2H, NCH₂), 4.88 уш. с (2H, 10-CH₂), 6.64 д. д (1H, CH⁴_{фурил}, *J* 3.4, 1.8 Гц), 6.79 д. д (1H, CH³_{фурил}, *J* 3.4, 0.6 Гц), 6.81 уш. д (1H, CH_{Аг}), 7.12 д. д (1H, CH_{Аг}, *J* 8.3, 7.3 Гц), 7.36 уш. д (1H, CH_{Аг}), 7.43 уш. с (1H, CH_{Аг}), 7.73 д. д (1H, CH⁵_{фурил}, *J* 1.8, 0.6 Гц), 8.27 с (1H, 2-CH), 10.17 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 21.0 (CH₃), 26.1 (2CH₃), 43.2 (7-CH₂), 48.1 (NCH₂), 60.4 (10-CH₂), 70.4 (C⁸), 110.6 (CH_{фурил}), 113.1 (CH_{фурил}), 116.1 (CH_{Аг}), 119.5 (CH_{Аг}), 121.8, 123.5, 123.6, 125.7 (CH_{Аг}), 127.9 (CH_{Аг}), 132.2, 137.4, 138.3, 142.9, 144.9 (CH_{фурил}), 148.9, 150.3 (2-CH), 155.5, 156.4, 160.8, 164.0. Найдено, %: C 64.90; H 4.80; N 11.25; S 6.48. C₂₇H₂₄N₄O₄S. Вычислено, %: C 64.78; H 4.83; N 11.19; S 6.41.

3-(2-Хлорбензил)-11-(2-фурил)-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3H)-он (2в). Выход 3.2 г (68%), т. пл. 238–239°C, *R*_f 0.59 (этилацетат–петролейный эфир, 4:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1683 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.34 с (6H, 2CH₃), 3.01 уш. с (2H, 7-CH₂), 4.75 уш. с (2H, 10-CH₂), 5.33 с (2H, NCH₂), 6.61 д. д (1H, CH⁴_{фурил}, *J* 3.4, 1.8 Гц), 6.76 д. д (1H, CH³_{фурил}, *J* 3.4, 0.7 Гц), 7.23–7.32 м (3H, CH_{Аг}), 7.39–7.44 м (1H, CH_{Аг}), 7.69 д. д (1H, CH⁵_{фурил}, *J* 1.8, 0.7 Гц), 8.29 с (1H, 2-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 26.1 (2CH₃),

43.2 (7-CH₂), 46.6 (NCH₂), 60.3 (10-CH₂), 70.3 (C⁸), 110.6 (CH_{фурил}), 113.1 (CH_{фурил}), 122.4, 123.3, 125.8, 126.7 (CH_{Аг}), 128.9 (CH_{Аг}), 129.1 (CH_{Аг}), 129.5 (CH_{Аг}), 132.1, 132.4, 132.9, 142.9 (CH_{фурил}), 144.8, 147.8 (2-CH), 150.0, 155.6, 156.3, 160.8. Найдено, %: C 62.71; H 4.16; N 8.83; S 6.67. C₂₅H₂₀ClN₃O₃S. Вычислено, %: C 62.82; H 4.22; N 8.79; S 6.71.

3-(4-Хлорбензил)-11-(2-фурил)-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3H)-он (2г). Выход 3.3 г (70%), т. пл. 228–229°C, *R*_f 0.60 (пиридин–бутанол, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1655 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.33 с (6H, CH₃), 3.00 уш. с (2H, 7-CH₂), 4.73 уш. с (2H, 10-CH₂), 5.22 с (2H, NCH₂), 6.61 д. д (1H, CH⁴_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 6.73 д. д (1H, CH³_{фурил}, *J* 3.3, 0.6 Гц), 7.27–7.32 м (2H, CH_{Аг}), 7.43–7.48 м (2H, CH_{Аг}), 7.69 д. д (1H, CH⁵_{фурил}, *J* 1.8, 0.6 Гц), 8.48 с (1H, 2-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 26.1 (2CH₃), 43.1 (7-CH₂), 47.8 (NCH₂), 60.3 (10-CH₂), 70.3 (C⁸), 110.6 (CH_{фурил}), 112.9 (CH_{фурил}), 122.3, 123.3, 128.8, 128.2 (2CH_{Аг}), 129.8 (2CH_{Аг}), 132.0, 133.0, 134.6, 142.8 (CH_{фурил}), 144.8, 147.8 (2-CH), 150.0, 155.5, 156.3, 160.7. Найдено, %: C 62.90; H 4.18; N 8.82; S 6.65. C₂₅H₂₀ClN₃O₃S. Вычислено, %: C 62.82; H 4.22; N 8.79; S 6.71.

3-(2,6-Дихлорбензил)-11-(2-фурил)-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3H)-он (2д). Выход 3.7 г (72%), т. пл. 256–257°C, *R*_f 0.56 (пиридин–бутанол, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1667 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.33 с (6H, CH₃), 3.00 с (2H, 7-CH₂), 4.72 с (2H, 10-CH₂), 5.47 с (2H, NCH₂), 6.57 д. д (1H, CH⁴_{фурил}, *J* 3.4, 1.8 Гц), 6.72 д. д (1H, CH³_{фурил}, *J* 3.4, 0.7 Гц), 7.36–7.47 м (3H, CH_{Аг}), 7.66 д. д (1H, CH⁵_{фурил}, *J* 1.8, 0.7 Гц), 7.84 с (1H, 2-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 26.1 (2CH₃), 43.2 (7-CH₂), 44.5 (NCH₂), 60.4 (10-CH₂), 70.3 (C⁸), 110.6 (CH_{фурил}), 113.2 (CH_{фурил}), 122.3, 123.1, 125.8, 128.5 (2CH_{Аг}), 129.8, 130.6 (CH_{Аг}), 132.1, 136.1 (2C), 142.8 (CH_{фурил}), 144.7, 145.9 (2-CH), 149.5, 155.5, 156.0, 160.8. Найдено, %: C 58.49; H 3.81; N 8.25; S 5.99. C₂₅H₁₉Cl₂N₃O₃S. Вычислено, %: C 58.60; H 3.74; N 8.20; S 6.26.

2-[11-(2-Фурил)-8,8-диметил-4-оксо-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидин-3(4H)-ил]-N-(4-метил-

фенил)ацетамид (2е). Выход 3.5 г (70%), т. пл. $>300^{\circ}\text{C}$, R_f 0.53 (пиридин–бутанол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1662, 1610 ($2\text{C}=\text{O}$), 3271 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34 с (6H, CH_3), 2.30 с (3H, CH_3), 3.01 уш. с (2H, 7- CH_2), 4.76 уш. с (2H, 10- CH_2), 4.87 с (2H, NCH_2), 6.63 д. д (1H, $\text{CH}^4_{\text{фурил}}$, J 3.4, 1.8 Гц), 6.79 уш. д (1H, $\text{CH}^3_{\text{фурил}}$, J 3.4 Гц), 7.01–7.07 м (2H, CH_{Ar}), 7.43–7.49 м (2H, CH_{Ar}), 7.73 уш. д (1H, $\text{CH}^5_{\text{фурил}}$, J 1.8 Гц), 8.26 с (1H, 2-CH), 10.17 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 20.13 (CH_3), 26.1 (2CH_3), 43.2 (7- CH_2), 48.0 (NCH_2), 60.4 (10- CH_2), 70.3 (C^8), 110.6 ($\text{CH}_{\text{фурил}}$), 113.1 ($\text{CH}_{\text{фурил}}$), 118.6 (2CH_{Ar}), 121.8, 123.5, 125.7, 128.5 (2CH_{Ar}), 131.8, 132.2, 135.9, 142.9 ($\text{CH}_{\text{фурил}}$), 144.9, 148.9 (2-CH), 150.3, 155.4, 156.4, 160.8, 163.8. Найдено, %: C 64.69; H 4.90; N 11.10; S 6.45. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 64.78; H 4.83; N 11.19; S 6.41.

4-Хлор-11-(2-фурил)-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-d]пиримидин (3). Смесь 3.5 г (0.01 моль) соединения 1, 2 мл абсолютного пиридина и 30 мл хлорокиси фосфора нагревали в течение 4 ч при 105°C . Избыток хлорокиси фосфора отгоняли в вакууме, к остатку при охлаждении льдом и солью добавляли 20 мл ледяной воды, затем смесь нейтрализовали 25%-ным водным раствором аммиака. Кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.5 г (67%), т. пл. $242\text{--}243^{\circ}\text{C}$, R_f 0.64 (этилацетат–петролейный эфир, 4:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600, 1560, 1520 (Ar, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{сопр}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.35 с (6H, CH_3), 3.05 уш. с (2H, 7- CH_2), 4.81 уш. с (2H, 10- CH_2), 6.68 д. д (1H, $\text{CH}^4_{\text{фурил}}$, J 3.4, 1.8 Гц), 6.92 д. д (1H, $\text{CH}^3_{\text{фурил}}$, J 3.4, 0.6 Гц), 7.74 д. д (1H, $\text{CH}^5_{\text{фурил}}$, J 1.8, 0.6 Гц), 8.87 с (1H, 2-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 26.1 (2CH_3), 43.4 (7- CH_2), 60.4 (10- CH_2), 70.3 (C^8), 110.9 ($\text{CH}_{\text{фурил}}$), 114.0 ($\text{CH}_{\text{фурил}}$), 121.8, 126.3, 129.3, 133.2, 143.3 ($\text{CH}_{\text{фурил}}$), 144.3, 153.3 (2-CH), 156.4, 158.1, 160.8. Найдено, %: C 58.23; H 3.75; N 11.25; S 8.60. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 58.14; H 3.79; N 11.30; S 8.62.

Общая методика получения аминов 4а–д. Смесь 3.7 г (0.01 моль) соединения 3 и 0.012 моля соответствующего амина в 10 мл абсолютного этанола кипятили в течение 6 ч. После отгонки растворителя остаток обрабатывали холодной водой

и диэтиловым эфиром. Кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси CHCl_3 –EtOH (3:1).

11-(2-Фурил)-8,8-диметил-4-пиперидин-1-ил-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-d]пиримидин (4а). Выход 2.9 г (69%), т. пл. $169\text{--}170^{\circ}\text{C}$, R_f 0.59 (этилацетат–петролейный эфир, 4:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.33 с (6H, CH_3), 1.67–1.82 м (6H, CH_2 , пиперидин), 3.00 уш. с (2H, 7- CH_2), 3.88–3.95 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, пиперидин], 4.73 уш. с (2H, 10- CH_2), 6.61 д. д (1H, $\text{CH}^4_{\text{фурил}}$, J 3.3, 1.8 Гц), 6.74 уш. д (1H, $\text{CH}^3_{\text{фурил}}$, J 3.3 Гц), 7.66 уш. д (1H, $\text{CH}^5_{\text{фурил}}$, J 1.8 Гц), 8.34 с (1H, 2-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 24.2 (CH_2 , пиперидин), 25.5 (2CH_2 , пиперидин), 26.1 (2CH_3), 43.2 (7- CH_2), 46.9 [$\text{N}(\text{CH}_2)_2$, пиперидин], 60.4 (10- CH_2), 70.3 (C^8), 110.5 ($\text{CH}_{\text{фурил}}$), 112.6, 112.8 ($\text{CH}_{\text{фурил}}$), 122.6, 125.7, 132.1, 142.5 ($\text{CH}_{\text{фурил}}$), 145.2 (2-CH), 153.2, 155.1, 155.8, 157.4, 159.4. Найдено, %: C 65.62; H 5.78; N 13.30; S 7.68. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 65.69; H 5.75; N 13.32; S 7.63.

11-(2-Фурил)-8,8-диметил-4-морфолин-4-ил-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-d]пиримидин (4б). Выход 2.9 г (70%), т. пл. $176\text{--}177^{\circ}\text{C}$, R_f 0.56 (этилацетат–петролейный эфир, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34 с (6H, CH_3), 3.01 уш. с (2H, 7- CH_2), 3.78–3.83 м [4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, морфолин], 3.90–3.95 [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, морфолин], 4.74 уш. с (2H, 10- CH_2), 6.62 д. д (1H, $\text{CH}^4_{\text{фурил}}$, J 3.3, 1.8 Гц), 6.76 уш. д (1H, $\text{CH}^3_{\text{фурил}}$, J 3.3 Гц), 7.68 уш. д (1H, $\text{CH}^5_{\text{фурил}}$, J 1.8 Гц), 8.40 с (1H, 2-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 26.1 (2CH_3), 43.2 (7- CH_2), 46.1 [$\text{N}(\text{CH}_2)_2$, морфолин], 60.4 (10- CH_2), 65.8 [$\text{O}(\text{CH}_2)_2$, морфолин], 70.3 (C^8), 110.6 ($\text{CH}_{\text{фурил}}$), 112.9 ($\text{CH}_{\text{фурил}}$), 113.0, 122.4, 125.8, 132.3, 142.6 ($\text{CH}_{\text{фурил}}$), 145.0 (2-CH), 153.1, 155.4, 156.2, 157.7, 159.4. Найдено, %: C 62.50; H 5.19; N 13.32; S 7.63. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 62.54; H 5.25; N 13.26; S 7.59.

11-(2-Фурил)-8,8-диметил-4-пирролидин-4-ил-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-d]пиримидин (4в). Выход 2.9 г (71%), т. пл. $210\text{--}211^{\circ}\text{C}$, R_f 0.58 (этилацетат–петролейный эфир, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.33 с (6H, CH_3), 2.04–2.12 м (4H, CH_2 , пирролидин), 2.99 уш. с (2H, 7- CH_2), 3.85–3.94 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, пирролидин], 4.73 уш. с (2H,

10-CH₂), 6.61 д. д (1H, CH⁴_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 6.76 уш. д (1H, CH³_{фурил}, *J* 3.3 Гц), 7.67 (1H, CH⁵_{фурил}, *J* 1.8 Гц), 8.24 с (1H, 2-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 24.8 (2CH₂, пирролидин), 26.1 (2CH₃), 43.2 (7-CH₂), 47.2 [N(CH₂)₂, пирролидин], 60.4 (10-CH₂), 70.2 (C⁸), 110.5 (CH_{фурил}), 112.5, 112.9 (CH_{фурил}), 122.5, 125.5, 132.1, 142.4 (CH_{фурил}), 145.2 (2-CH), 153.5, 153.8, 155.4, 155.8, 159.8. Найдено, %: С 65.10; Н 5.48; N 13.71; S 7.88. Вычислено, %: С 65.00; Н 5.46; N 13.78; S 7.89.

11-(2-Фурил)-8,8-диметил-N,N-дипропил-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пириндо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (4г). Выход 3.0 г (69%), т. пл. 182–183°C, *R*_f 0.62 (этилацетат–петролейный эфир, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.02 т (6H, *J* 7.3, CH₂CH₃, пропил), 1.33 с (6H, CH₃), 1.69–1.82 м (4H, CH₂CH₃, пропил), 2.99 уш. с (2H, 7-CH₂), 3.65–3.73 м [4H, N(CH₂)₂, пропил], 4.72 уш. с (2H, 10-CH₂), 6.61 д. д (1H, CH⁴_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 6.72 д. д (1H, CH³_{фурил}, *J* 3.3, 0.7 Гц), 7.66 д. д (1H, CH⁵_{фурил}, *J* 1.8, 0.7 Гц), 8.27 с (1H, 2-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 10.6 (2CH₃, пропил), 24.1 (2CH₂, пропил), 26.1 (2CH₃), 43.2 (7-CH₂), 50.5 [N(CH₂)₂, пропил], 60.4 (10-CH₂), 70.3 (C⁸), 110.5 (CH_{фурил}), 111.0, 112.6 (CH_{фурил}), 122.6, 125.7, 132.1, 142.4 (CH_{фурил}), 145.2 (2-CH), 153.1, 154.7, 155.6, 156.7, 159.4. Найдено, %: С 65.87; Н 6.52; N 12.99; S 7.40. C₂₄H₂₈N₄O₂S. Вычислено, %: С 66.03; Н 6.46; N 12.83; S 7.34.

11-(2-Фурил)-8,8-диметил-N-(2-фенилэтил)-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пириндо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (4д). Выход 3.2 г (71%), т. пл. 205–206°C, *R*_f 0.59 (этилацетат–петролейный эфир, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.34 с (6H, CH₃), 2.97 т (2H, CH₂C₆H₅, *J* 7.4 Гц), 2.99 уш. с (2H, 7-CH₂), 3.72–3.80 м (2H, NHCH₂), 4.74 уш. с (2H, 10-CH₂), 6.62 д. д (1H, CH⁴_{фурил}, *J* 3.4, 1.8 Гц), 6.82 д. д (1H, CH³_{фурил}, *J* 3.4, 0.7 Гц), 7.11–7.19 м (1H, CH_{Ar}), 7.21–7.28 м (4H, CH_{Ar}), 7.57 уш. т (1H, NH, *J* 5.6 Гц), 7.69 д. д (1H, CH⁵_{фурил}, *J* 1.8, 0.7 Гц), 8.34 с (1H, 2-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 26.1 (2CH₃), 34.9 (CH₂C₆H₅), 41.8 (NHCH₂), 43.1 (7-CH₂), 60.5 (10-CH₂), 70.2 (C⁸), 110.6 (CH_{фурил}), 113.3 (CH_{фурил}), 113.4, 123.2, 125.3, 125.4 (CH_{Ar}), 127.7 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 132.0, 139.1, 142.5 (CH_{фурил}), 145.2 (2-CH), 152.7, 153.9, 155.0, 156.5, 160.0. Найдено, %: С 68.42; Н 5.25; N 12.30; S 7.10. C₂₆H₂₄N₄O₂S. Вычислено, %: С 68.40; Н 5.30; N 12.27; S 7.02.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wójcicka A., Redzicka A. // *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 14. N 4. P. 354. doi 10.3390/ph14040354
2. Pavlinac I. B., Zlatić K., Persoons L., Daelemans D., Banjanac M., Radovanović V., Butković K., Kralj M., Hranjec M. // *Molecules*. 2023. Vol. 28. P. 34. doi 10.3390/molecules28010034
3. Aronson J.K. In: *Meyler's Side Effects of Drugs*. Elsevier, 2016. Vol. 7. P. 99. doi 10.1016/B978-0-444-53717-1.00234-1
4. Aronson J.K. In: *Meyler's Side Effects of Drugs*, Elsevier, 2016. Vol. 7. P. 793. doi 10.1016/B978-0-444-53717-1.01296-8
5. Kumar A., Kumar Bhagat K., Kumar Singh A., Singh H., Angre T., Verma A., Khalilullah H., Jaremko M., Emwase A.-H., Kumar P. // *RSC Adv*. 2023. Vol. 13. P. 6872. doi 10.1039/D3RA00056G
6. Huerta-García C.S., Pérez D.J., Velázquez-Martínez C.A., Tabatabaei Dakhili S.A., Romo-Mancillas A., Castillo R., Hernández-Campos A. // *Pharmaceuticals*. 2022. Vol. 15. N 3. P. 283. doi 10.3390/ph15030283
7. Al-Trawneh S.A., Tarawneh A.H., Gadetskaya A.V., Seo E.-J., Al-Ta'ani M.R., Al-Taweel S.A., El-Abadelah M.M. // *Acta Chim. Slov*. 2021. Vol. 68. P. 458. doi 10.17344/acs.2020.6609
8. Dashyan Sh.Sh., Babaev E.V., Paronikyan E.G., Ayvazyan A.G., Paronikyan R.G., Hunanyan L.S. // *Molecules*. 2022. Vol. 27. N 11. P. 3380. doi 10.3390/molecules27113380
9. Loidreau Y., Nourrisson M.-R., Fruit C., Corbière C., Marchand P., Besson T. // *Pharmaceuticals*. 2020. Vol. 13. N 9. P. 202. doi 10.3390/ph13090202
10. Дабеева В.В., Багдасарян М.Р., Дашян Ш.Ш., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Пароникян Р.Г. // *Хим.-фарм. ж.* 2019. Т. 52. № 10. С. 28; Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Dashyan Sh.Sh., Dzaghatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Paronikyan R.G. // *Pharm. Chem. J.* 2019. Vol. 52. P. 844. doi 10.1007/s11094-019-1912-z

11. Дабеева В.В., Багдасарян М.Р., Пароникян Е.Г., Бархударянц И.М., Паносян Г.А., Степанян Г.М., Дашиян Ш.Ш. // ЖОрХ. 2023. Т. 59. Вып. 1. С. 119; *Dabayeva V.V., Baghdasaryan M.R., Paronikyan E.G., Barkhudaryants I.M., Panosyan H.A., Stepanyan H.M., Dashyan Sh.Sh.* // Russ. J. Organic Chem. 2023. Vol. 59. P. 78. doi 10.1134/S1070428023010086
12. Дабеева В.В., Багдасарян М.Р., Пароникян Е.Г., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Дашиян Ш.Ш. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 12. С. 1842; *Dabayeva V.V., Baghdasaryan M.R., Paronikyan E.G., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Dashyan Sh.Sh.* // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. P. 2364. doi 10.1134/S1070363219120065

Synthesis of New Fused 3(4)-Substituted 11-Furylthieno[3,2-*d*]pyrimidine Derivatives

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

^a *Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Science
of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia*

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

Received June 12, 2023; revised July 24, 2023; accepted August 2, 2023

A method was developed for the synthesis of new fused 3-alkyl-substituted derivatives of thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones based on 11-(2-furyl)-8,8-dimethyl-7,10-dihydro-8*H*-pyrano[3'',4'':5',6']pyrido[3',2':4,5]-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one via nucleophilic substitution in the pyrimidine ring. A series of fused 4-amino-substituted 11-furylthieno[3,2-*d*]pyrimidine derivatives was also synthesized from the corresponding 4-chloro derivative.

Keywords: thiophene, furan, pyrano[4,3-*b*]pyridine, thieno[3,2-*d*]pyrimidine, nucleophilic substitution