

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 4,6-ДИМЕТИЛ-5-ПЕНТИЛ-2-ТИОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛА И 3-АМИНО-4,6-ДИМЕТИЛ-5-ПЕНТИЛТИЕНО[2,3-*b*]-ПИРИДИНОВ

© 2019 г. Д. С. Бурый^{a,*}, В. В. Доценко^{a-с}, Н. А. Аксенов^b, И. В. Аксенова^b,
С. Г. Кривоколыско^{с, d}, Л. В. Дядюченко^e

^a Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия
*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

^b Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

^с Лаборатория «ХимЭкс», Луганский национальный университет имени В. Даля, Луганск, Украина

^d Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Украина

^e Всероссийский научно-исследовательский институт биологической защиты растений, Краснодар, Россия

Поступило в Редакцию 11 марта 2019 г.

После доработки 11 марта 2019 г.

Принято к печати 14 марта 2019 г.

Взаимодействием 3-пентил-2,4-пентандиона с цианотиоацетамидом был получен 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил. Алкилирование последнего приводит, в зависимости от строения исходных реагентов и условий, к 2-алкилтио-4,6-диметил-5-пентилпиридин-3-карбонитрилам или 3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридинам. Строение ключевых соединений доказано с привлечением методов 2D спектроскопии ЯМР и РСА. Проведен анализ биологической активности полученных соединений *in silico*. У некоторых из полученных соединений найден ростостимулирующий эффект в отношении проростков подсолнечника.

Ключевые слова: цианотиоацетамид, циклизация по Торпу–Циглеру, тиено[2,3-*b*]пиридины, липофильность, биоактивность *in silico*, 1,3,2λ⁵-диазафосфинины

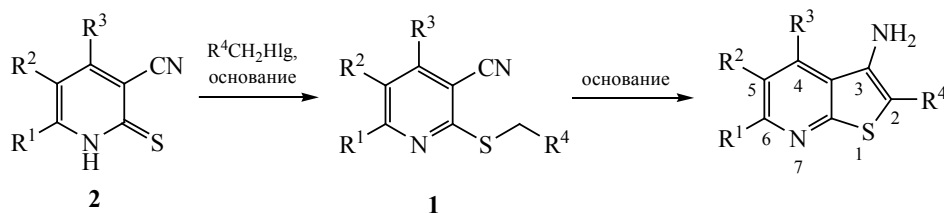
DOI: 10.1134/S0044460X19080067

2-Тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы [3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы] – легкодоступный класс соединений, представляющий интерес вследствие обширных возможностей использования в тонком органическом синтезе [1–5]. Эти соединения являются основными предшественниками для получения 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов – одной из наиболее перспективных групп гетероциклических соединений с широким спектром биологической активности [6–11]. Важным показателем, который необходимо учитывать при направленном синтезе производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина как биоактивных молекул, является липофильность, индикатор биодоступности и возможности проникновения через клеточную мембрану [12, 13]. По этой причине синтез новых

производных ряда 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина с регулируемой липофильностью представляется актуальной задачей.

Традиционным и наиболее популярным подходом к получению тиено[2,3-*b*]пиридинов является катализируемая основаниями циклизация по Торпу–Циглеру 2-(*R*-метилтио)пиридин-3-карбонитрилов **1**, образующихся при алкилировании 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **2** (схема 1) [6–10]. При таком подходе молекула полученного тиено[2,3-*b*]пиридина обязательно содержит аминогруппу в положении 3 и полярный электроноакцепторный заместитель R⁴ в положении 2, а липофильность молекулы может регулироваться преимущественно заместителями R^{1–3} в положениях 4, 5 и 6.

Схема 1.



В продолжение цикла наших исследований в области получения функциональных производных тиено[2,3-*b*]пиридина [14–20] мы изучили возможность получения и свойства тиенопиридинов, содержащих липофильные алкильные заместители в положениях 4–6. По нашему мнению, наиболее рациональным подходом к введению алкильных заместителей в положения 4–6 является классический способ конструирования пиридинового цикла по Гуарески–Торпу, исходя из циано-тиоацетамида [21, 22] и замещенных 1,3-дикетонатов, с последующим алкилированием 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов **2** и циклизацией по Торпу–Циглеру интермедиатов **1**.

В работах [23–27] на ограниченном числе примеров был продемонстрирован подход к получению тиено[2,3-*b*]пиридинов с варьируемым заместителем в положении 5, исходя из 3-замещенных ацетилацетонов (схема 2). Преимущества данного подхода заключаются, в первую очередь, в препаративном удобстве и доступности исходных производных ацетилацетона.

Предварительные расчеты *sLogP* (рассчитанный логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой для возможных продуктов с использованием программного продукта OSIRIS Property Explorer [28] показали, что предельным значением длины алкильной цепи заместителя в положении 5 для соответствия критерию пероральной биодоступности К. Липински (*sLogP* ≤

5.0, «правило пяти») [29–31] является C₅–C₆. В связи с этим представлялось целесообразным ограничить максимальную длину алкильной цепи до *n*-пентильной.

Исходя из 3-(*n*-пентил)пентан-2,4-диона и циано-тиоацетамида, нами был получен ранее не описанный 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил **3** (схема 3). Соединение **3** является удобным исходным реагентом для получения производных тиено[2,3-*b*]пиридина **4** с пентильным заместителем в положении 5. Однако, помимо ожидаемых тиенопиридинов **4a–e**, при обработке тиона **3** алкилирующими агентами в ДМФА в присутствии избытка КОН в одном случае был выделен только незащипывавшийся продукт S-алкилирования **5**.

Ранее в работе [32] был описан оригинальный способ получения бис(тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кетонатов реакцией 2-меркаптотинитрилов с 1,3-дихлорацетоном. Нами установлено, что взаимодействие 3-циано-1,2-дигидропиридин-2(1*H*)-тиона **3** с 1,3-дихлорацетоном в ДМФА даже в присутствии избытка КОН не дает бис(тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кетон **6** и останавливается на стадии образования 1,3-ди(пиридин-2-илтио)ацетона **7** (схема 3). Торможение каскадного процесса и выделение соединений **5** и **7** в качестве основных продуктов, предположительно, связано с низкой растворимостью последних в ДМФА и выведением из зоны реакции.

Схема 2.

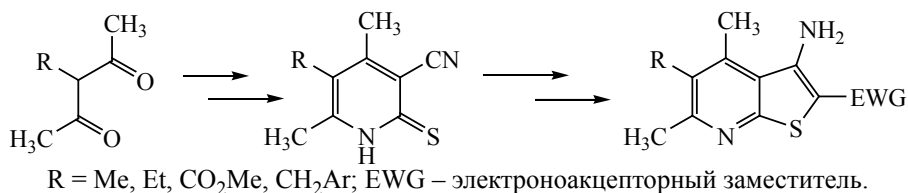
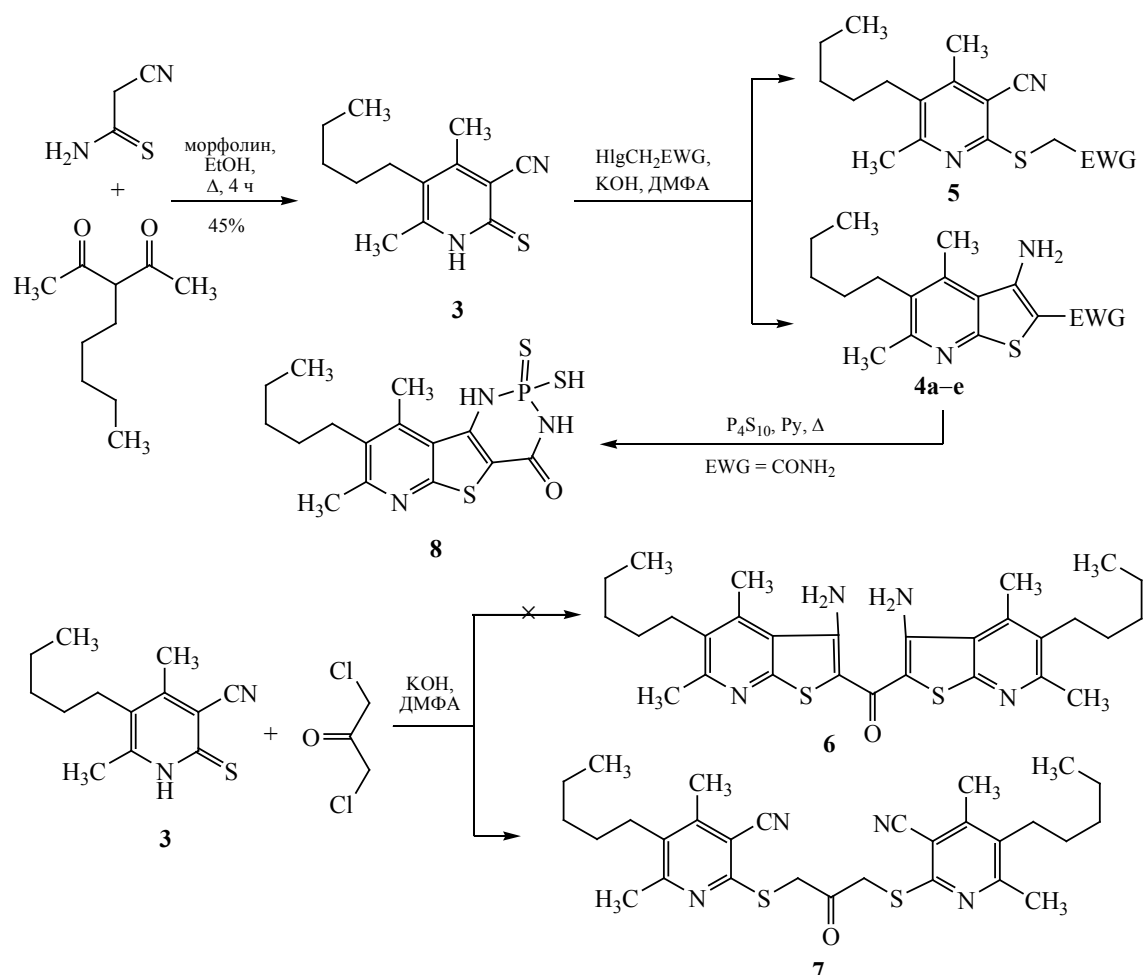


Схема 3.



EWG = CONH₂ (4a), CO₂Et (4b), CN (4c), 3-NO₂C₆H₃NHCO (4d), PhC(O) (4e), 4-BrC₆H₄C(O) (4f), 4-CH₃C₆H₃NHCO (5).

В литературе последних лет представлены единичные примеры фосфорилирования 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов, ведущего к образованию конденсированных производных 1,3,2λ⁵-диазафосфинина [33, 34]. При этом необходимо отметить, что 1,3,2-диазафосфинины представляют интерес вследствие наличия разноплановой биологической активности [35–39]. Установлено, что тиофосфорилирование тиенопиридина 4a (EWG = CONH₂) действием 1 экв. сульфида фосфора(V) в кипящем абсолютированном пиридине приводит к образованию пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*][1,3,2]диазафосфинина 8.

Синтезированные соединения 4a–e и 8 представляют собой мелкокристаллические порошкообразные вещества различных оттенков желтого

цвета, хорошо растворимые в ацетоне, этилацетате и бензоле. Строение полученных соединений доказано с привлечением методов спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C (DEPTQ), ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также рентгеноструктурного анализа. Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H всех полученных соединений является наличие сигналов пентильной и двух метильных групп в области сильного поля. В спектре ЯМР ¹H диазафосфинина 8 отсутствуют сигналы двух протонов NH₂-групп; самым слабopольным сигналом в спектре ЯМР ¹³C является сигнал при 167.0 м. д. (C=O), указывающий на отсутствие в структуре тиаомидного фрагмента. В ИК спектрах соединений 3, 5 и 7 обнаруживаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям сопряженной нитрильной груп-

Таблица 1. Основные корреляции в спектрах ЯМР HSQC и HMBC ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **3**^a

δ_{H} , м. д.	Корреляции в спектре ^1H - ^{13}C HSQC, δ_{C} , м. д.	Корреляции в спектре ^1H - ^{13}C HMBC, δ_{C} , м. д.	Корреляции в спектре ^1H - ^{15}N HSQC, δ_{N} , м. д.	Корреляции в спектре ^1H - ^{15}N HMBC, δ_{N} , м. д.
0.86 т (3H, CH ₃)	14.0 (CH ₃)	21.9* (CH ₂) 31.3* (CH ₂)	–	–
1.31–1.36 м [6H, (CH ₂) ₃]	21.9* (CH ₂) 27.8* (CH ₂) 31.3* (CH ₂)	14.0 (CH ₃) 21.9* (CH ₂) 27.1* (CH ₂) 27.8* (CH ₂) 31.3* (CH ₂)	–	–
2.38 с (3H, C ⁶ CH ₃)	17.1 (CH ₃)	114.5* (C ⁵) 155.6* (C ⁶)	–	202.8 (NH)
2.39 с (3H, C ⁴ CH ₃)	18.8 (CH ₃)	114.5* (C ⁵) 125.0* (C ³) 150.8* (C ⁴)	–	–
2.40–2.45 м (2H, CH ₂)	27.1* (CH ₂)	27.8* (CH ₂) 114.5* (C ⁵) 150.8* (C ⁴) 155.6* (C ⁶)	–	–
13.75 уш. с (1H, NH)	–	114.5* (C ⁵) 125.0* (C ³)	202.8 (NH)	–

^a Звездочкой обозначены сигналы атомов углерода, находящиеся в противофазе в спектре ЯМР ^{13}C DEPTQ (C_{четв}, CH₂).

пы (2216–2220 см⁻¹), тогда как в спектрах соединений **4а–е** такие полосы отсутствуют. Строение 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **3** изучено с привлечением методов двумерной спектроскопии ЯМР (^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HMBC) (рис. 1, табл. 1). Помимо этого, строение соединений **4в** и **5** было изучено с привлечением метода рентгеноструктурного анализа (рис. 2, 3).

Соединения **3**, **4а–е**, **5**, **7**, **8** были подвергнуты анализу *in silico* на сходство с лекарственными препаратами, спрогнозированы параметры ПРМВТ (ADMET) (Поступление, Распределение, Метаболизм, Выведение, Токсичность – Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity). Для прогнозирования использованы открытые программные продукты OSIRIS Property Explorer [28] и admetSAR [40, 41]. Прогнозирование био-

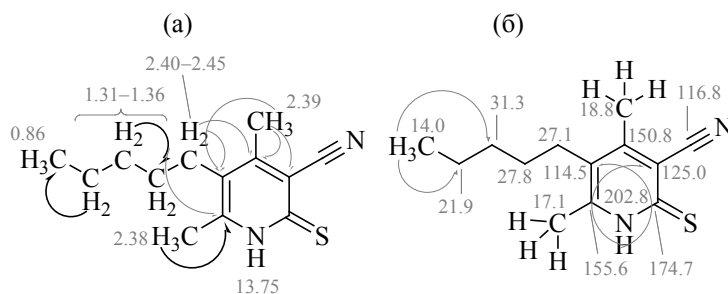
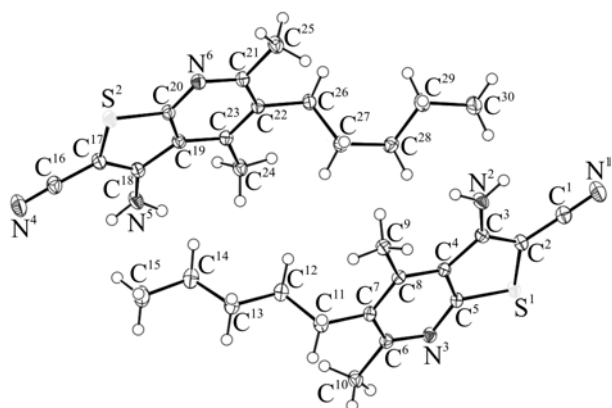
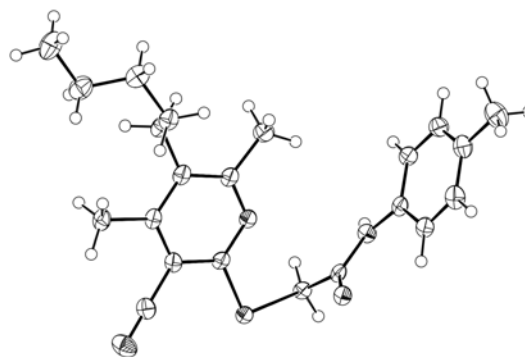


Рис. 1. Основные корреляции в спектрах ЯМР ^1H (а) и ^{13}C (б) 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **3**.

Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **4в** в кристалле.Рис. 3. Общий вид молекулы соединения **5** в кристалле.

логической активности осуществлялось с использованием программных сервисов PASS Online [42] и Molinspiration Property Calculation Service [43]. OSIRIS Property Explorer включает базу данных о свойствах 3300 лекарственных препаратов и 15000 коммерчески доступных соединениях (Fluka), которую можно использовать для оценки меры липофильности соединения $c\text{Log}P$, растворимости ($\log S$), площади топологи-

ческой полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), токсикологических параметров – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), сходство с лекарственными препаратами, а также общей оценки фармакологического потенциала соединения [28]. Данный программный продукт позволяет провести первичный анализ структуры на соответствие «правилу пяти» К. Липински

Таблица 2. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **3**, **4а–е**, **5**, **7**, **8**, спрогнозированные с помощью программного пакета OSIRIS Property Explorer

Соединение	Риск токсичности ^а				Физико-химические параметры					
	мутагенность	онкогенность	ирритант	репродуктивные эффекты	$c\text{Log}P$	$\log S$	MW	TPSA	drug likeness	drug score
3	–	–	–	–	2.91	–3.9	234.0	67.91	–13.08	0.405
4а	–	–	–	–	3.05	–5.09	291.0	110.2	–8.54	0.333
4б	–	–	–	–	4.28	–5.44	320.0	93.45	–12.53	0.275
4в	–	–	–	–	3.8	–5.77	273.0	90.94	–14.88	0.282
4г	–	–	–	–	4.19	–6.97	412.0	142.0	–12.32	0.206
4д	–	–	–	–	5.09	–7.1	352.0	84.22	–8.45	0.189
4е	–	–	–	–	5.82	–7.93	430.0	84.22	–10.97	0.145
5	–	–	–	–	5.16	–5.78	381.0	91.08	–13.73	0.216
7	–	–	–	–	7.28	–7.86	522.0	141.0	–14.26	0.103
8	+	+	±	+	4.55	–3.09	385.0	162.9	–12.4	0.058

^а «+» – высокий риск токсичности, «±» – умеренный риск, «–» – отсутствие токсичности.

Таблица 3. Параметры ПРМВТ (ADMET) и биологическая активность соединений **3**, **4a–e**, **5**, **7**, **8**, рассчитанные с помощью программного сервиса admetSAR

Соединение	Параметр HIA ^a	Параметр BBB ^a	Метаболизм		Токсичность Ames ^a	LD ₅₀ , моль/кг (крысы)
			ингибитор CYP450	субстрат для CYP450		
3	+ (0.9280)	+ (0.9622)	+	–	– (0.7131)	2.4633
4a	+ (0.9004)	+ (0.9406)	+	–	– (0.6693)	2.6092
4б	+ (0.9755)	+ (0.9679)	+	–	– (0.6874)	2.5456
4в	+ (0.9640)	+ (0.9503)	+	–	+ (0.6247)	2.7938
4г	+ (0.9860)	+ (0.8080)	+	–	+ (0.6620)	2.7431
4д	+ (0.9844)	+ (0.9714)	+	–	+ (0.5440)	2.7324
4e	+ (0.9809)	+ (0.9479)	+	–	– (0.5242)	2.7086
5	+ (0.9025)	+ (0.9615)	+	–	– (0.7356)	2.4791
7	+ (0.9434)	+ (0.9686)	+	–	– (0.7494)	2.5677
8	+ (0.5290)	+ (0.8432)	+	–	– (0.6342)	2.7179

^a «+» или «–» – наличие или отсутствие эффекта, в скобках указана вероятность в долях от единицы.

($c\text{Log}P \leq 5.0$, $MW \leq 500$, $\text{TPSA} \leq 140$, число акцепторов водородных связей ≤ 10 , доноров ≤ 5) [29–31]. Расчетные данные, полученные с помощью OSIRIS Property Explorer, представлены в табл. 2.

Как можно видеть из полученных данных, липофильность соединений **3**, **4a–e**, **5**, **7**, **8** варьируется в широких пределах, но для тиенопиридинов **4** значение $c\text{Log}P$ преимущественно не превышает 5.0, что указывает на вероятную хорошую абсорбцию и проницаемость [29–31]. Молекулярная масса всех исследуемых соединений [кроме 1,3-ди(пиридин-2-илтио)ацетона **7**] не превышает 430 Да, что соответствует критериям «правила пяти» Липински. Однако ни одно из соединений не показало положительных значений по критерию сходства с лекарством (drug-likeness) и высоких значений (>0.5) показателя фармакологического потенциала соединения (drug score). В то же время только для соединения **8** прогнозируется заметная токсичность, связанная с наличием фрагментов P=S и N–P=S.

Показатель $\log S$ характеризует растворимость; низкая растворимость, как правило, сопряжена с плохой абсорбцией и низкой биодоступностью.

Стоит отметить, что для 80% лекарственных препаратов на рынке рассчитанное с помощью OSIRIS Property Explorer значение $\log S > -4$ [28]. Параметр TPSA отражает площадь поверхности полярных частей молекулы. Как правило, увеличение TPSA связано с уменьшением проникающей способности при прохождении через клеточную мембрану, и в целом более низкое значение TPSA более благоприятно с позиций критерия сходства с лекарством. Параметры TPSA, наряду с молекулярной массой и липофильностью, являются ключевыми и влияют на проникновение молекул (в частности низкомолекулярных ингибиторов киназ) через гематоэнцефалический барьер [44]. Как показывает расчет, большинство исследуемых соединений (кроме производных **4г**, **7**, **8**) соответствуют критерию $\text{TPSA} \leq 140$.

Оценка параметров ПРМВТ (ADMET), проведенная с помощью программного сервиса admetSAR [40, 41], показывает (табл. 3), что все соединения соединения обладают хорошей проницаемостью через гематоэнцефалический барьер (параметр BBB, Blood-Brain Barrier) и кишечной абсорбцией при пероральном введении (параметр HIA – Human Intestinal Absorption). Прогноз показывает, что соединения не

Таблица 4. Результаты исследования росторегулирующей активности соединений **4б** и **4г**^а

№	Орган	Контроль L_k	Концентрация растворов, %							
			10 ⁻²		10 ⁻³		10 ⁻⁴		10 ⁻⁵	
			L_o	A	L_o	A	L_o	A	L_o	A
4б	Стебель	67	75	112 ^б	71	106	77	115 ^б	80	119 ^б
	Корень	102	109	107	119	117 ^б	117	115 ^б	124	122 ^б
4г	Стебель	67	81	120 ^б	82	122 ^б	74	105	85	127 ^б
	Корень	102	112	110 ^б	116	113 ^б	122	120 ^б	122	120 ^б

^а L_k – длина органа (мм) у контрольной группы проростков; L_o – длина органа (мм) у опытной группы проростков; A – росторегулирующий эффект, %. $A = (L_o/L_k) \times 100\%$. ^б Различия между вариантами достоверны при $p = 0.95$.

являются субстратами для системы цитохромов P450 (CYP450), но в той или иной степени являются ингибиторами CYP450, и могут влиять на метаболизм других препаратов. Тест на определение мутагенной активности по Амесу в основном дает отрицательные значения. Прогнозирование полулетальной дозы LD₅₀ (крысы) дает показатели, сопоставимые с таковыми для большинства лекарственных препаратов; по данным расчета, наиболее токсичными являются соединения **3** и **5**. По данным программного пакета PASS Online, соединение **3** с вероятностью 0.814 является субстратом Cyp2c12 цитохрома P450, а соединение **8** с вероятностью 0.964 является ингибитором дигидрооротазы. Расчет с использованием программного пакета Molinspiration Property Calculation Service указывает на возможную активность тиенопиридинов **4а**, **в–е** как ингибиторов киназ (индекс Molinspiration bioactivity score 0.08, –0.05, –0.09, –0.03 и –0.07 соответственно; чем выше значение индекса, тем выше вероятность активности).

Перспективность полученных образцов для агрохимии была исследована на базе Всероссийского научно-исследовательского института биологической защиты растений (Краснодар). Проведено изучение росторегулирующей активности ряда синтезированных соединений (**4а–е**) в лабораторном опыте на проростках подсолнечника сорта Флагман (табл. 4). В опыте семена подсолнечника были обработаны растворами исследуемых соединений различных концентраций (10⁻²–10⁻⁵%). Повторность опыта трехкратная, в каждой

повторности использовали по 100 штук семян. Эффект определяли по увеличению длины стебля и корня в группе обработанных веществами проростков относительно названных величин в контрольной группе (без обработки). Статистическая обработка экспериментальных данных проведена с использованием t -критерия Стьюдента при $p = 0.95$. В табл. 4 представлены соединения, проявившие ростостимулирующий эффект. Соединения **4б** и **4г** в условиях лабораторного опыта способствовали увеличению стебля проростков на 12–27% относительно контрольного варианта, а также стимулировали рост корня на 10–20% в зависимости от концентрации потенциального росторегулятора.

Таким образом, нами был предложен способ получения 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила по реакции Гуарески–Торпа; на основе полученного продукта синтезирован ряд новых производных 5-пентилпиридин-3-карбонитрила, 3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридина и пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*][1,3,2]диазафосфинина. Строение полученных соединений изучено с привлечением методов 2D спектроскопии ЯМР и РСА. Благодаря наличию пентильного заместителя, синтезированные соединения обладают более высокой липофильностью, нежели описанные в литературе структурные аналоги. Проведенный *in silico* анализ параметров биологической активности и фармакологического потенциала молекул указывают на перспективность дальнейших исследований в этом направлении. Изучена росторегулирующая активность 3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]-

пиридинов в условиях лабораторного опыта на семенах подсолнечника. Для двух образцов найден умеренный ростостимулирующий эффект.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz [400.17 (1H), 100.63 (13C), 40.55 МГц (15N)] в растворе ДМСО-*d*₆, в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя (для 15N – внешний стандарт нитрометан). ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО на кристалле алмаза, спектральное разрешение ±4 см⁻¹. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) получены на времяпролетном масс-спектрометре Bruker maXis (ионизация распылением в электрическом поле (ESI-TOF), растворитель – MeCN, калибровка по HCO₂Na–HCO₂H). Элементный анализ на C, H, N проводили на приборе Carlo Erba 1106. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А, элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Цианотиоацетамид получен пропусканьем тока сероводорода через спиртовой раствор малонитрила в присутствии триэтиламина [45].

3-(*n*-Пентил)пентан-2,4-дион был синтезирован по аналогии с патентной методикой для 3-метилпентан-2,4-диона [46]. Смесь 33.0 г (0.33 моль) свежеперегнанного ацетилацетона, 49.5 мл (60.4 г, 0.4 моль) свежеперегнанного 1-бромпентана, 42.0 г (0.3 моль) K₂CO₃, 6.6 г (0.04 моль) иодида калия и 70 мл безводного ацетона кипятили в течение 17 ч (контроль методом ГХ-МС). Осадок бромида калия отфильтровывали и промывали ацетоном. К фильтрату добавляли еще 8.4 г K₂CO₃ и 1.3 г иодида калия, смесь кипятили еще 6.5 ч. Осадок KBr отфильтровывали и отгоняли ацетон в вакууме. Остаток перегоняли в вакууме (10–12 мм рт. ст.), собирая фракцию, кипящую при 96–102°C. Получали продукт в виде бесцветного масла, чистого по данным ГХ-МС, выход 73%.

4,6-Диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (3). Смесь 8.4 г (0.049 моль) 3-(*n*-пентил)пентан-2,4-диона, 5.01 г (0.05 моль) цианотиоацетамида, 0.43 мл (0.005 моль) морфолина и 20 мл 96%-ного этанола кипятили

4 ч, затем охлаждали и добавляли 30 капель ледяной уксусной кислоты. Осадок отфильтровывали, промывали водным 50%-ным изопропанолом и петролейным эфиром, затем перекристаллизовывали из изопропанола. Выход 45%, желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3180 (N–H), 3059, 2955, 2910, 2876, 2804 (C–H), 2218 (C≡N), 1610, 1572 (C=C), 1229 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.86 т (3H, CH₃, ³J = 6.8 Гц), 1.31–1.36 м [6H, (CH₂)₃], 2.38 с (3H, C⁶CH₃), 2.39 с (3H, C⁴CH₃), 2.40–2.45 м (2H, CH₂), 13.75 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C, м. д.: 14.0 (CH₃), 17.1 (CH₃), 18.8 (CH₃), 21.9* (CH₂), 27.1* (CH₂), 27.8* (CH₂), 31.3* (CH₂), 114.5* (C⁵), 116.8* (C≡N), 125.0* (C³), 150.8* (C⁴), 155.6* (C⁶), 174.7* (C=S). *Сигналы в противофазе. Масс-спектр (ESI-TOF), *m/z*: 257.1083 [M + Na]⁺ (вычислено для C₁₃H₁₈N₂NaS: 257.1089).

3-Амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]-пиридина (4а-е) и пиридин-3-карбонитрил (5). К раствору 300 мг (1.28 ммоль) 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **3** в 2 мл ДМФА при перемешивании и нагревании добавляли 0.7 мл 10%-ного водного раствора KOH (*d* = 1.09 г/мл, 1.36 ммоль). К полученному раствору пиридин-2-тиолатата калия добавляли соответствующий алкилирующий агент (α-хлорацетамид, этил бромацетат, хлорацетонитрил, замещенный α-хлорацетанилид, α-бромацетофенон) в количестве 1.3 ммоль. Смесь перемешивали при 50–60°C 20 мин, затем добавляли еще 0.7 мл 10%-ного раствора KOH и перемешивали 10–15 мин при комнатной температуре. К смеси добавляли 5 мл водного EtOH (1:1), осадок отфильтровывали, промывали водой, водным EtOH и гексаном, затем сушили на воздухе при 60°C.

3-Амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксамид (4а). Выход 45%, желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.88 т (3H, CH₃, ³J = 6.8 Гц), 1.33–1.39 м [6H, (CH₂)₃], 2.53 с (3H, CH₃), 2.64–2.67 м (5H, CH₃ + Py-CH₂), 6.87 уш. с (2H, NH₂), 7.11 уш. с [2H, C(O)NH₂]. Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C, м. д.: 14.0 (CH₃), 15.1 (CH₃), 22.0* (CH₂), 23.3 (CH₃), 27.9* (CH₂), 28.8* (CH₂), 31.5* (CH₂), 97.6* (C²), 123.9* (C^{3a}), 130.7* (C⁵), 142.3* (Het), 148.5* (Het), 155.8* (Het), 157.4* (Het), 167.5* [C(O)NH₂]. Найдено, %:

C 61.77; H 7.37; N 14.40. C₁₅H₂₁N₃OS. Вычислено, %: C 61.82; H 7.26; N 14.42.

Этиловый эфир 3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (4б). Выход 52%, желтый порошок, т. пл. 170°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3433, 3331 (N–H), 2972, 2953, 2922, 2872, 2854 (C–H), 1668 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.88 т (3H, CH₃, ³J = 6.9 Гц), 1.27 т (3H, COOCH₂CH₃, ³J = 7.1 Гц), 1.32–1.43 м [6H, (CH₂)₃], 2.55 с (3H, CH₃), 2.65–2.71 м (5H, CH₃ + Py-CH₂), 4.24 к (2H, COOCH₂CH₃, ³J = 7.1 Гц), 6.86 уш. с (2H, NH₂). Масс-спектр (ESI-TOF), m/z : 321.1637 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₇H₂₅N₂O₂S: 321.1631).

3-Амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбонитрил (4в). Выход 67%, желтые кристаллы. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3344, 3230 (N–H), 2957, 2924, 2872, 2858 (C–H), 2193 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.87 т (3H, CH₃, ³J = 6.8 Гц), 1.32–1.40 м [6H, (CH₂)₃], 2.53 с (3H, CH₃), 2.63–2.69 м (5H, CH₃ + Py-CH₂), 6.46 уш. с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 13.9* (CH₃), 15.3* (CH₃), 21.9 (CH₂), 23.3* (CH₃), 27.8 (CH₂), 28.6 (CH₂), 31.5 (CH₂), 72.9 (C²), 116.0 (C≡N), 121.7 (C^{3a}), 131.4 (C⁵), 142.8 (Het), 152.3 (Het), 157.2 (Het), 158.7 (Het). Масс-спектр (ESI-TOF), m/z : 296.1193 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₉N₃NaS: 296.1192).

3-Амино-4,6-диметил-*N*-(3-нитрофенил)-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (4г). Выход 96%, желтый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3464, 3408, 3317 (N–H), 2955, 2927, 2870 (C–H), 1651 (C=O), 1524 [$\nu_{as}(\text{NO}_2)$], 1342 [$\nu_s(\text{NO}_2)$]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.86 т (3H, CH₃, ³J = 6.8 Гц), 1.29–1.38 м [6H, (CH₂)₃], 2.54 с (3H, CH₃), 2.62–2.65 м (3H, CH₂), 2.68 с (3H, CH₃), 7.15 уш. с (2H, NH₂), 7.55–7.59 м (1H, H⁵, Ar), 7.88 д. д (1H, H⁴, Ar, ³J = 8.1, ⁴J = 2.0 Гц), 8.12 д (1H, H⁶, Ar, ³J = 8.3 Гц), 8.72 д (1H, H², Ar, ⁴J = 2.0 Гц), 9.79 уш. с (CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 13.9* (CH₃), 15.3* (CH₃), 21.9 (CH₂), 23.3* (CH₃), 27.9 (CH₂), 28.7 (CH₂), 31.5 (CH₂), 95.9 (C²), 114.9* (Ar), 117.6* (Ar), 123.2 (C^{3a}), 126.7* (Ar), 129.7* (Ar), 131.0 (C⁵), 140.4 (C¹, Ar), 142.6 (Het), 147.8 (C–NO₂), 150.6 (Het), 156.3 (Het), 158.3 (Het), 164.7 (C=O). Найдено, %: C 61.17; H 5.97; N 13.54. C₂₁H₂₄N₄O₃S. Вычислено, %: C 61.14; H 5.86; N 13.58.

3-Амино-2-бензоил-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридин (4д). Выход 60%, желтые кристаллы, т. пл. 180–181°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3499, 3271 (N–H), 2960, 2949, 2920, 2895, 2864 (C–H), 1688 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.89 т (3H, CH₃, ³J = 6.8 Гц), 1.32–1.41 м [6H, (CH₂)₃], 2.55 с (3H, CH₃), 2.66–2.69 м (3H, CH₂), 2.71 с (3H, CH₃), 7.50–7.58 м (3H, Ar), 7.72 д (2H, H^{2,6}, Ph, ³J = 7.8 Гц), 8.17 уш. с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 14.0* (CH₃), 15.7* (CH₃), 21.9 (CH₂), 23.5* (CH₃), 27.9 (CH₂), 28.7 (CH₂), 31.5 (CH₂), 102.6 (C²), 122.2 (C^{3a}), 127.3* (Ph), 128.4* (Ph), 131.0* (Ph), 131.1 (C⁵), 141.1 (C¹, Ph), 143.8 (Het), 153.3 (Het), 158.8 (Het), 159.8 (Het), 189.0 (C=O). Масс-спектр (ESI-TOF), m/z : 353.1684 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₂₁H₂₅N₂O₂S: 353.1692).

3-Амино-2-(4-бромбензоил)-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридин (4е). Выход 54%, желто-оранжевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 163–164°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3495, 3292 (N–H), 2954, 2926, 2870 (C–H), 1682 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.89 т (3H, CH₃, ³J = 6.8 Гц), 1.32–1.44 м [6H, (CH₂)₃], 2.55 с (3H, CH₃), 2.66–2.75 м (5H, CH₂ + CH₃), 7.67 д (2H, H^{3,5}, Ar, ³J = 7.8 Гц), 7.72 д (2H, H^{2,6}, Ar, ³J = 7.8 Гц), 8.22 уш. с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 13.9* (CH₃), 15.7* (CH₃), 21.9 (CH₂), 23.5* (CH₃), 27.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 31.5 (CH₂), 102.2 (C²), 122.1 (C^{3a}), 124.5 (CBr), 129.4* (Ar), 131.2 (C⁵), 131.5* (Ar), 140.0 (C¹, Ar), 143.9 (Het), 153.6 (Het), 158.8 (Het), 160.0 (Het), 187.6 (C=O). Найдено, %: C 58.45; H 5.50; N 6.44. C₂₁H₂₃BrN₂O₂S. Вычислено, %: C 58.47; H 5.37; N 6.49.

2-[(4,6-Диметил-5-пентил-3-цианопиридин-2-ил)тио]-*N*-(4-метилфенил)ацетамид (5). Выход 96%, бежевый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3280, 3254, 3194, 3122 (N–H), 2957, 2914, 2868, 2845 (C–H), 2216 (C≡N), 1660 [C(O)NH]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.86 т (3H, CH₃, ³J = 6.7 Гц), 1.30–1.40 м [6H, (CH₂)₃], 2.23 с (3H, ArCH₃), 2.41 с (3H, CH₃), 2.45 с (3H, CH₃), 2.52–2.56 м (2H, CH₂), 4.10 с (2H, SCH₂), 7.09 д (2H, Ar, ³J = 8.2 Гц), 7.44 д (2H, Ar, ³J = 8.2 Гц), 10.18 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 13.9* (CH₃), 17.5* (C⁴CH₃), 20.5* (ArCH₃), 21.8 (CH₂), 22.8* (C⁶CH₃), 27.8 (CH₂), 27.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 34.7 (SCH₂), 104.7 (C³), 115.5 (C≡N), 119.1* (C²H, C⁶H, Ar), 129.1*

(C³H, C⁵H, Ar), 131.1 (C⁵), 132.2 (C⁴, Ar), 136.5 (C¹, Ar), 150.1 (C⁴), 156.8 (C²), 159.9 (C⁶), 165.9 (C=O). Масс-спектр (ESI-TOF), m/z : 404.1770 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₂₂H₂₇N₃NaOS: 404.1767).

1,3-Ди[(4,6-диметил-5-пентил-3-циано-пиридин-2-ил)тио]ацетон (7). К раствору 600 мг (2.56 ммоль) пиридин-2(1*H*)-тиона **3** в 2 мл ДМФА добавляли 1.3 мл 10%-ного водного раствора КОН ($d = 1.09$ г/мл, 2.56 ммоль) при перемешивании и нагревании. К полученному раствору добавляли 160 мг (1.26 ммоль) 1,3-дихлорацетона и еще 1.3 мл 10%-ного КОН. Наблюдалось образование бежевого осадка. К суспензии добавляли 5 мл водного EtOH (1:1), осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из ДМФА и сушили при 60°C. Выход 18%, бежевый порошок, т. пл. 110°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2957, 2920, 2872, 2856 (C–H), 2220 (C≡N), 1740 (C=O), 1548 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.86 т (6H, CH₃, ³J = 6.7 Гц), 1.30–1.37 м [12H, (CH₂)₃], 2.40 с (6H, CH₃), 2.43 с (6H, CH₃), 2.52–2.55 м (4H, CH₂), 4.37 с (4H, SCH₂). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 13.9* (CH₃), 17.5* (C⁴CH₃), 21.8 (CH₂), 22.6* (C⁶CH₃), 27.8 (CH₂), 27.9 (CH₂), 31.4 (CH₂), 38.7 (SCH₂), 104.8 (C³), 115.4 (C≡N), 131.2 (C⁵), 150.2 (C⁴), 156.0 (C²), 159.9 (C⁶), 198.6 (C=O). Масс-спектр (ESI-TOF), m/z : 545.2372 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₂₉H₃₈N₄NaOS₂: 545.2379).

2-Меркапто-7,9-диметил-8-пентил-2-тиоксо-2,3-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*][1,3,2]- λ^5 -диазафосфинин-4(1*H*)-он (8). В фарфоровой ступке растирали 300 мг (1.03 ммоль) кристаллического 3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксиамида **4a** до тонкорастертого порошка, который затем растворяли при нагревании в 4 мл абсолютного пиридина. К полученному раствору в один прием добавляли 114 мг (0.257 ммоль) P₄S₁₀, после чего смесь кипятили в течение 1 ч (контроль методом ТСХ). Реакционную смесь охлаждали, выливали в 15 мл холодного EtOH, аккуратно подкисляли HCl до pH = 3. Полученную смесь перемешивали 3 ч. Желтый осадок отфильтровывали, промывали EtOH и петролевым эфиром. Выход 65%, желтый порошок, т. пл. 218–220°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3396, 3325, 3256, 3211 (N–H), 2951, 2924, 2866, 2852 (C–H), 1661 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.88 т (3H,

CH₃, ³J = 6.8 Гц), 1.31–1.44 м [6H, (CH₂)₃], 2.63 с (3H, CH₃), 2.67–2.71 м (2H, CH₂), 2.75 с (3H, CH₃), 7.20–7.32* уш. с (1H, NH). *Участвует в частичном в дейтерообмене. Сигналы протонов SH и C(O)NH не наблюдаются, вероятно, вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 13.9* (CH₃), 15.7* (CH₃), 21.5* (CH₃), 21.9 (CH₂), 27.7 (CH₂), 28.4 (CH₂), 31.4 (CH₂), 98.4 (C^{4a}), 125.3 (C^{9a}), 131.7 (C⁸), 147.9 (C^{9b}), 155.5 (C⁹), 157.6 (C⁷), 167.0 (C(O)NH). Найдено, %: C 48.70; H 5.58; N 11.40. C₁₅H₂₀N₃PS₃. Вычислено, %: C 48.76; H 5.46; N 11.37.

Рентгеноструктурный анализ кристалла соединения **4b** (C₁₅H₁₉N₃S) выполняли на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent Super Nova, Dual, Cu at zero, Atlas S2 при 100.00(10) К. Структура расшифрована прямым методом в комплексе программ Olex2 [47] и ShelXD [48], и уточнена с помощью пакета SHELXL [49]. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F^2 . Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки: триклинная сингония, пространственная группа $P-1$, $M = 273.39$, $a = 7.7903(2)$ Å, $b = 12.1422(3)$ Å, $c = 15.2460(4)$ Å, $\alpha = 95.790(2)^\circ$, $\beta = 92.145(2)^\circ$, $\gamma = 102.757(2)^\circ$, $V = 1396.71(6)$ Å³, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.300$ г/см³, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 1.962$ мм⁻¹, $F(000) = 584.0$, область углов съемки $\theta = 7.512$ – 152.492° ; интервалы индексов отражений: $-9 \leq h \leq 9$, $-15 \leq k \leq 14$, $-19 \leq l \leq 19$, число измеренных отражений 28431, число независимых отражений 5803 ($R_{\text{int}} = 0.0399$, $R_{\text{sigma}} = 0.0242$), число отражений с $I > 2\sigma(I)$ 5803; число уточняемых параметров 365; R -факторы [$I > 2\sigma(I)$]: $R_1 = 0.0350$ ($wR_2 = 0.0963$), R -факторы по всем отражениям: $R_1 = 0.0373$ ($wR_2 = 0.0985$); GOOF по F^2 1.053, $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}} = 0.32/-0.31$ eÅ⁻³. Результаты PCA соединения **4b** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC 1900576).

Кристаллы соединения **5** (C₂₂H₂₇N₃OS) получены перекристаллизацией из ДМСО и исследованы на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent Super Nova, Dual, Cu at zero, Atlas S2 при 99.98(15) К. Структура расшифрована прямым методом в комплексе программ Olex2 [47] и ShelXD [48], и уточнена с помощью пакета SHELXL [49]. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных ато-

мов по F^2 . Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки: моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/n$, $M = 381.52$, $a = 9.1298(2)$ Å, $b = 19.3640(3)$ Å, $c = 23.3341(4)$ Å, $\beta = 95.378(2)^\circ$, $V = 4107.06(13)$ Å³, $Z = 8$, $d_{\text{выч}} = 1.234$ г/см³, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 1.517$ мм⁻¹, $F(000) = 1632.0$, $\theta = 7.61\text{--}136.498^\circ$, интервалы индексов отражений $-10 \leq h \leq 9$, $-23 \leq k \leq 23$, $-28 \leq l \leq 28$, число измеренных отражений 117536, число независимых отражений 7284 ($R_{\text{int}} = 0.1391$, $R_\sigma = 0.0411$), число отражений с $I > 2\sigma(I)$ 7284, число уточняемых параметров 499, R -факторы [$I > 2\sigma(I)$]: $R_1 = 0.0732$ ($wR_2 = 0.1906$), R -факторы по всем отражениям: $R_1 = 0.0857$ ($wR_2 = 0.2041$), GOOF по F^2 1.027, $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}} = 1.09\text{--}0.44$ еÅ⁻³. Результаты РСА соединения **5** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC 1900583).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проект МОН № 4.5547.2017/8.9, В.В. Доценко, И.В. Аксенова; проект № 4.1196.2017/4.6, Н.А. Аксенов). Биологические исследования выполнены в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (№ 075-00376-19-00) и научно-исследовательской работы по теме № 0686-2019-0013.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M., Senning A. // J. Sulfur Chem. 1992. Vol. 13. N 1. P. 1. doi 10.1080/01961779208048951
2. Litvinov V.P. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 74. N 1. P. 139. doi 10.1080/10426509308038105
3. Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 1998. № 11. С. 2123; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 1998. Vol. 47. N 11. P. 2053. doi https://doi.org/10.1007/BF02494257
4. Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // ХГС. 1999. № 5. С. 579; Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/BF02324634
5. Литвинов В.П. // Усп. хим. 2006. Т. 75. № 7. С. 645; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 2006. Vol. 75. N 7. P. 577. doi 10.1070/RC2006v075n07ABEH003619
6. Bakhite E.A.-G. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2003. Vol. 178. P. 929. doi 10.1080/10426500390208820
7. Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2005. № 4. С. 847; Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2005. Vol. 54. N 4. P. 864. doi 10.1007/s11172-005-0333-1
8. Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Adv. Heterocycl. Chem. 2007. Vol. 93. P. 117. doi 10.1016/S0065-2725(06)93003-7
9. Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Химия тиенопиридинов и родственных систем. М.: Наука, 2006. С. 6.
10. El-Sayed H. A. // J. Iran. Chem. Soc. 2014. Vol. 11. N 1. P. 131. doi 10.1007/s13738-013-0283-8
11. Eurtivong C., Semenov V., Semenova M., Konyushkin L., Atamanenko O., Reynisson J., Kiselyov A. // Bioorg. Med. Chem. 2017. Vol. 25. N 2. P. 658. doi 10.1016/j.bmc.2016.11.041
12. Krauze A., Grinberga S., Krasnova L., Adlere I., Sokolova E., Domracheva I., Shestakova I., Andzans Z., Duburs G. // Bioorg. Med. Chem. 2014. Vol. 22. P. 5860. doi 10.1016/j.bmc.2014.09.023
13. Wang N.Y., Zuo W.Q., Xu Y., Gao C., Zeng X.X., Zhang L.D., You X.Y., Peng C.T., Shen Y., Yang S.Y., Wei Y.Q. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. Vol. 24. N 6. P. 1581. doi 10.1016/j.bmcl.2014.01.075
14. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Кривоколыско Б.С., Фролов К.А. // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 4. С. 599; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Krivokolysko B.S., Frolov K.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 4. P. 682. doi 10.1134/S1070363218040114
15. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Mendeleev Commun. 2003. Vol. 13. N 6. P. 267. doi 10.1070/MC2003v013n06ABEH001851
16. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Mendeleev Commun. 2004. Vol. 143. N 1. P. 30. doi 10.1070/MC2004v014n01ABEH001882
17. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 8. С. 1432; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. N 8. P. 1556. doi 10.1023/A:1020939712830
18. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., Чернега А.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 2. С. 339; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P., Chernega A.N. // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. N 2. P. 362. doi 10.1023/A:1015436500899

19. Доценко В.В., Чигорина Е.А., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2017. Т. 53. № 5. С. 626; Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. N 5. P. 626. doi 10.1007/s10593-017-2103-z
20. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Monatsh. Chem. 2008. Vol. 139. N 3. P. 271. doi 10.1007/s00706-007-0784-1
21. Литвинов В.П. // Усп. хим. 1999. Т. 68. № 9. С. 817; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 1999. Vol. 68. N 9. P. 737. doi 10.1070/RC1999v068n09ABEH000533
22. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. // Усп. хим. 2018. Т. 87. № 1. С. 1; Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. // Russ. Chem. Rev. 2018. Vol. 87. N 1. P. 1. doi 10.1070/RCR4760
23. Elgemeie G.E.H., Ali H.A., Eid M.M. // J. Chem. Res. Synop. 1993. N 7. S 256.
24. Wagner G., Vieweg H., Leistner S., Böhm N., Krasselt U., Hanfeld V., Prantz J., Grupe R. // Pharmazie. 1990. Bd 45. S. 102.
25. Фролова Н.Г., Завьялова В.К., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 1996. № 11. С. 2719; Frolova N.G., Zav'yalova V.K., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 1996. Vol. 45. N 11. P. 2578. doi <https://doi.org/10.1007/BF01431119>
26. Reichelt C., Ludwig A., Schulze A., Daghish M., Leistner S. Pat. WO2006010568 (2006).
27. Shuttleworth S.J., Quimper M., Lee N., DeLuca J. // Mol. Divers. 1998. Vol. 4. N 3. P. 183. doi 10.1023/A:1009633311699
28. Sander T. OSIRIS Property Explorer. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peol/>.
29. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 1997. Vol. 23. N 1–3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
30. Lipinski C.A. // Drug Discov. Today Technol. 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
31. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 2012. Vol. 64. Suppl. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019
32. Leistner S., Dumke S. // Arch. Pharm. 1993. Bd 326. N 12. S. 959. doi 10.1002/ardp.19933261209
33. Редькин В.М., Стрганова Т.А., Василин В.К., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2012. № 11. С. 1817; Red'kin V.M., Stroganova T.A., Vasilin V.K., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. N 11. P. 1701. doi 10.1007/s10593-013-1196-2
34. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2012. № 12. С. 1987; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. N 12. P. 1863. doi 10.1007/s10593-013-1220-6
35. Frank E., Wölfling J. // Curr. Org. Chem. 2007. Vol. 11. N 18. P. 1610. doi 10.2174/138527207783221228
36. Gholivand K., Ghaziani F., Shariatinia Z., Dorosti N., Mirshahi M., Sarikhani S. // Med. Chem. Res. 2012. Vol. 21. N 9. P. 2185. doi 10.1007/s00044-011-9737-7
37. Huang J., Chen R. // Heteroatom Chem. 2001. Vol. 12. N 2. P. 97. doi 10.1002/hc.6
38. Нилов Д.Б., Соловьева Н.П., Николаева И.С., Петерс В.В., Крылова Л.Ю., Гуськова Т.А., Граник В.Г. // Хим.-фарм. ж. 1998. Т. 32. № 7. С. 16; Nilov D.B., Solov'eva N.P., Nikolaeva I.S., Peters V.V., Krylova L.Yu., Gus'kova T.A., Granik V.G. // Pharm. Chem. J. 1998. Vol. 32. N 7. P. 358. doi 10.1007/BF02645992
39. Bull E.O.J., Naidu M.S.R. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2000. Vol. 162. N 1. P. 231. doi 10.1080/10426500008045223
40. admetSAR. Laboratory of Molecular Modeling and Design, East China University of Science and Technology, PRC. <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar1/>.
41. Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y. // J. Chem. Inf. Model. 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099. doi 10.1021/ci300367a
42. PASS Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>.
43. Molinspiration Property Calculation Service. Molinspiration Cheminformatics, Slovak Republic, 2002. www.molinspiration.com.
44. Chico L.K., Van Eldik L.J., Watterson D.M. // Nature Rev. Drug Discov. 2009. Vol. 8. N 11. P. 892. doi 10.1038/nrd2999
45. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Литвинов В.П. // ХГС. 2012. № 2. С. 328; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. P. 309. doi 10.1007/s10593-012-0991-5
46. Одо Н., Оцука К., Маруяма Т. Пат. 60-146873 (1984). Япония // РЖХим. 1986. 12 0 97 П.
47. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
48. Sheldrick G. M. // Acta Cryst. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
49. Sheldrick G. M. // Acta Cryst. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis and Some Properties of 4,6-Dimethyl-5-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile and 3-Amino-4,6-dimethyl-5-pentylthieno[2,3-*b*]pyridines

D. S. Buryi^{a, *}, V. V. Dotsenko^{a-c}, N. A. Aksenov^b, I. V. Aksenova^b,
S. G. Krivokolysko^{c, d}, and L. V. Dyadyuchenko^e

^a Kuban State University, ul. Stavropol'skaya 149, Krasnodar, 350040 Russia
*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

^b North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

^c KhimEx Laboratory, V. Dal Lugansk National University, Lugansk, Ukraine

^d St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

^e All-Russian Research Institute of Biological Plant Protection, Krasnodar, Russia

Received March 11, 2019; revised March 11, 2019; accepted March 14, 2019

Reaction of 3-pentyl-2,4-pentanedione with cyanothioacetamide afforded 4,6-dimethyl-5-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile. Depending on the structure of the starting reagents and conditions, alkylation 4,6-dimethyl-5-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile leads to 2-alkylthio-4,6-dimethyl-5-pentylpyridine-3-carbonitrile or 3-amino-4,6-dimethyl-5-pentylthieno[2,3-*b*]pyridine. Structure of the key compounds was proved using the 2D NMR spectroscopy and X-ray diffraction methods. Biological activity of the compounds obtained was *in silico* evaluated. Some of the compounds obtained possess a growth-promoting effect in relation to sunflower seedlings.

Keywords: cyanothioacetamide, Thorpe–Ziegler cyclization, thieno[2,3-*b*]pyridines, lipophilicity, *in silico* bioactivity, 1,3,2λ⁵-diazaphosphine