

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНА

2019 г. © Д. С. Бурый^a, В. В. Доценко^{a, b, *}, Н. А. Аксенов^b, И. В. Аксенова^b

^a Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

*e-mail: victor_dotsenko@mail.ru

^b Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

Поступило в Редакцию 21 марта 2019 г.

После доработки 21 марта 2019 г.

Принято к печати 27 марта 2019 г.

Цианотиоацетамид реагирует с 1,1,5,5-тетрафторацетилацетоном с образованием 4,6-бис(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила, алкилирование которого α -хлорацетамидами приводит к 3-амино-4,6-бис(дифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидам. Строение ключевых соединений доказано с привлечением методов спектроскопии 2D ЯМР. Проведен анализ биологической активности и биодоступности полученных соединений *in silico*.

Ключевые слова: цианотиоацетамид, реакция Гуарески–Торпа, циклизация по Торпу–Циглеру, тиено[2,3-*b*]пиридины, биоактивность *in silico*, органические фториды

DOI: 10.1134/S0044460X19090038

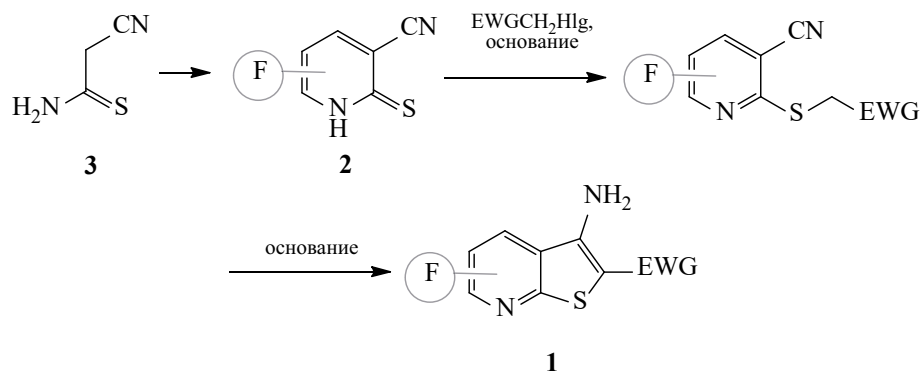
Одной из наиболее приоритетных задач, находящихся в постоянном фокусе внимания химиков, является поиск реагентов со специфическими особенностями поведения. С этой точки зрения, фторорганические соединения представляются особенно перспективными объектами вследствие относительной синтетической доступности на базе стандартных методов, с одной стороны, и наличием специфических свойств, обусловленных наличием атомов фтора – с другой. Замена атома водорода на фтор не приводит к существенному искажению геометрии системы, но дает существенное изменение физико-химических свойств и биологической активности [1–4]. Благодаря комплексу практически полезных свойств и специфике химического поведения, химия фторпроизводных азаетероциклов стала предметом пристального внимания (см. обзорные работы [5–12]).

В продолжение наших работ в области химии функционально замещенных производных тиено[2,3-*b*]пиридина [13–19] мы решили изучить возможность получения новых фторзамещенных тиенопиридинов и провести анализ *in silico* биологической активности и параметров биодоступности молекул.

Описанные в литературе достаточно многочисленные [20–35] примеры получения фторированных производных тиено[2,3-*b*]пиридина **1** основываются на tandemной реакции S-алкилирования/циклизации по Торпу–Циглеру фторированных 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **2**. Последние, в свою очередь, получают реакцией цианотиоацетамида **3** [36] со фторсодержащими 1,3-дieleктрофильными реагентами – непредельными кетонами, β -кетозфирами либо 1,3-дикетонами (схема 1).

Стоит отметить, что в подавляющем большинстве случаев исходными реагентами для синтеза соединений **2** являются наиболее доступные соединения с трифторацетильным фрагментом, и разнообразие вводимых в структуру фторированных фрагментов за редкими исключениями [25, 31] ограничивается только трифторметильной группой. Необходимо также указать на широкий спектр биологической активности фторсодержащих производных тиено[2,3-*b*]пиридина. Так, соединения **4** [22] и **5** [27] (схема 2) обнаруживают активность *in vitro* против вируса гепатита С. Пиридотиенопиримидин **6** обладает противодиабетическими свойствами [24, 37]. Тиенопиридины **7** [38, 39] и **8** [40] являются мощными ингибито-

Схема 1.



EWG – электроноакцепторный заместитель,

– фторсодержащий заместитель.

рами IκB киназы-β с перспективой использования для лечения аутоиммунных заболеваний. Согласно патентным данным, амиды **9** являются ингибиторами цитокина TNF-α с широким спектром действия [41], а трициклические соединения **10** обнаруживают свойства ингибиторов фосфодиэстеразы-4 [42]. Актуальность исследований в данном направлении обуславливается также весьма перспективным фармакологическим профилем самого 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинового фрагмента [43–45].

Ранее нами был описан способ получения 4,6-бис(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **11**, перспективного предшественника для получения фторсодержащих производных тиенопиридина, из цианотиоацетамида **3** и тетрафторацетилацетона по реакции Гуарески–Торпа [46]. В связи с невысоким выходом соединения **11** по представленной в работе [46] процедуре, мы решили усовершенствовать методику получения пиридина **11** и изучить его трансформации в производные тиенопиридина. Обработкой

Схема 2.

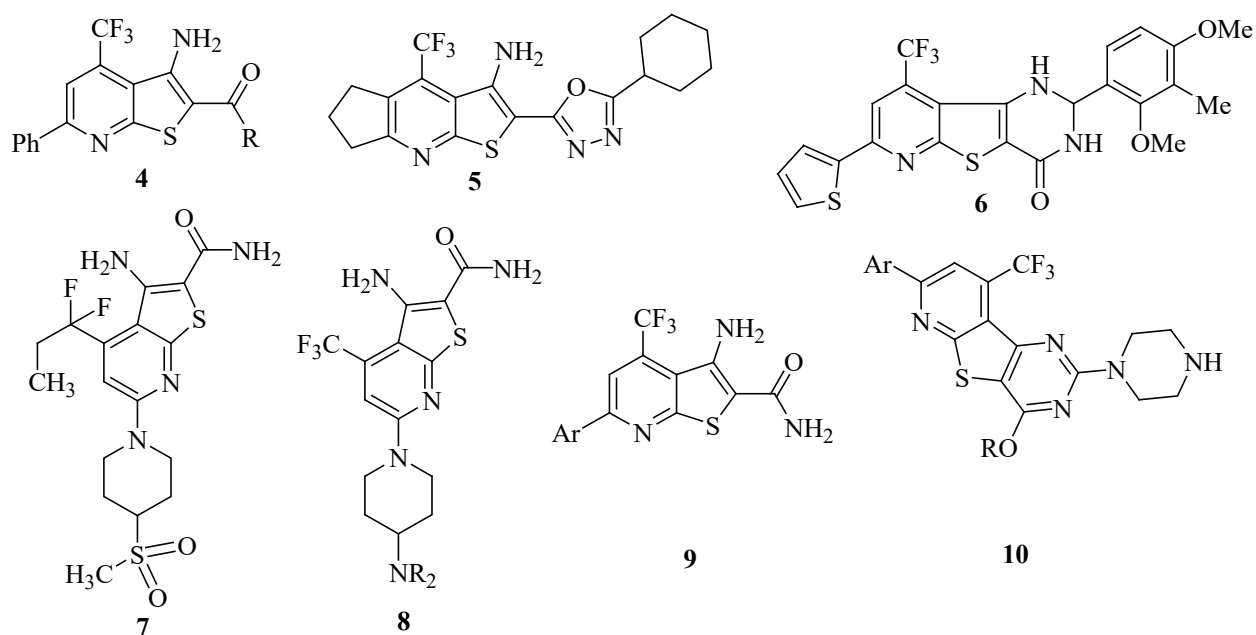
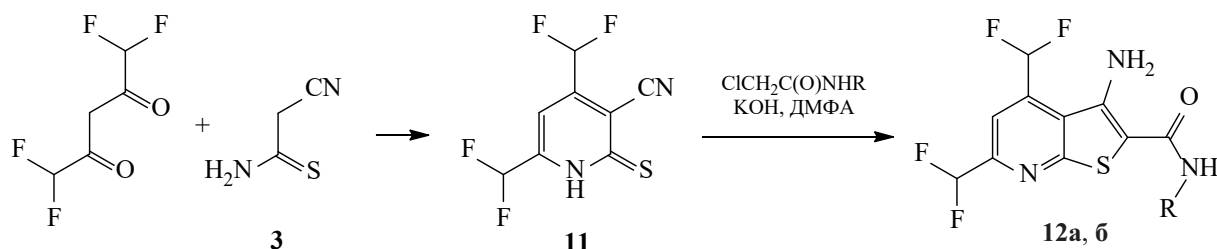


Схема 3.



R = CONH₂ (**a**), 2-CH₃C₆H₃NHCO (**б**).

тиона **11** хлорацетамидами в присутствии избытка щелочи были получены ранее не описанные 3-амино-4,6-бис(дифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды **12a, б** (схема 3).

Синтезированные соединения **12a** и **12б** представляют собой порошкообразные вещества желтого цвета, легко растворимые в ацетоне или EtOAc. Строение полученных соединений доказано с привлечением методов спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C (DEPTQ), ¹⁹F, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также методами двумерной спектроскопии ЯМР (¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹⁵N HSQC, ¹H–¹⁵N HMBC) на примере 3-амино-4,6-бис(дифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды **12a** (схема 4, табл. 1). Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H соединений **12a, б** является наличие двух триплетов дифторметильных групп в области

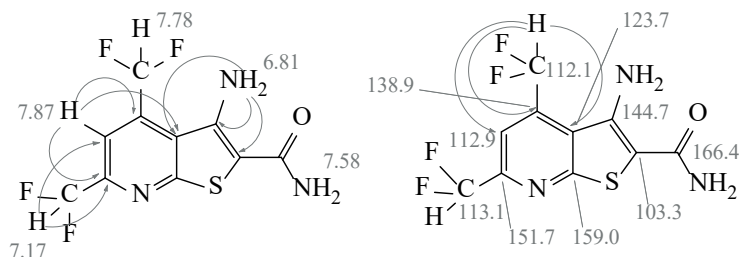
7.07–7.81 м. д. (²J_{HF} = 53.6–54.4 Гц). Смещение сигналов протонов групп NH₂ и C⁴CHF₂ в область слабого поля (относительно сигналов водородных аналогов соединений **12** и сигнала C⁶CHF₂-группы) может быть объяснено наличием водородной связи C⁴CHF₂···H–NH. В спектрах ЯМР ¹³C наблюдаются характерные триплеты углеродов C⁴ (138.9–139.0 м. д., ²J_{CF} = 22.8–23.5 Гц), C⁶ (151.7–152.0 м. д., ²J_{CF} = 25.7 Гц), CHF₂ (112.1–113.1 м. д., ¹J_{CF} = 238.4–239.2 Гц) и квинтет (мультиплет) атома C⁵ при 112.9–113.2 м. д. В спектрах ЯМР ¹⁹F обнаруживаются два дублета при –111.7 и –115.6 м. д., что хорошо коррелирует с литературными данными для других пиридинов с фрагментом CHF₂ [25]. В ИК спектрах полученных соединений обнаруживаются характерные полосы поглощения функциональных групп, а также очень сильная полоса в области 1043–1034 см^{–1} (C–F).

Таблица 1. Основные корреляции в спектрах 2D ЯМР HSQC и HMBC ¹H–¹³C и ¹H–¹⁵N 3-амино-4,6-бис(дифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды **12a**^a

δ _H , м. д.	δ, м. д.			
	¹ H– ¹³ C HSQC	¹ H– ¹³ C HMBC	¹ H– ¹⁵ N HSQC	¹ H– ¹⁵ N HMBC
6.81 с (2H, NH ₂)	–	103.3 (C ²), 123.7 (C ^{3a}), 144.7 (C ³)	64.6 (NH ₂)	–
7.17 т (1H, C ⁶ CHF ₂)	113.1* (C ⁶ CHF ₂)	112.9* (C ⁵), 151.7 (C ⁶)	–	–
7.58 уш. с (2H, CONH ₂)	–	–	107.7 (CONH ₂)	–
7.78 т (1H, C ⁴ CHF ₂)	112.1* (C ⁴ CHF ₂)	112.9* (C ⁵), 123.7 (C ^{3a}), 138.9 (C ⁴)	–	–
7.87 с (1H, C ⁵ CH)	112.9* (C ⁵)	112.1* (C ⁴ CHF ₂), 113.1* (C ⁶ CHF ₂), 123.7 (C ^{3a}), 138.9 (C ⁴), 151.7 (C ⁶)	–	301.3 (N _{Py})

^a Звездочкой обозначены сигналы атомов углерода, находящиеся в противофазе в спектре ЯМР ¹³C DEPTQ (CH).

Схема 4.



Известно, что замена атомов водорода на атомы фтора приводит к увеличению липофильности соединения и существенному изменению взаимодействий протеин–лиганд [4]. Нами был проведен сравнительный анализ *in silico* биологической активности и параметров биодоступности молекул фторпроизводных **11**, **12a**, **б** и их водородных аналогов.

Параметры *cLogP* [рассчитанный логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой $\log(c_{\text{octanol}}/c_{\text{water}})$], растворимости ($\log S$), площади топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), токсикологических параметров – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общей оценки фармакологического потенциала соединения (drug score) рассчитаны с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [47]. Данный программный продукт позволяет провести первичный анализ структуры на соответствие «правилу пяти» К. Липински ($cLogP \leq 5.0$, молекулярная масса (MW) ≤ 500 , TPSA ≤ 140 , число акцепторов водородных связей ≤ 10 , доноров ≤ 5) [48–50]. Расчетные данные, полученные с помощью OSIRIS Property Explorer, представлены в табл. 2.

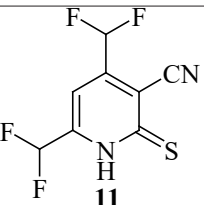
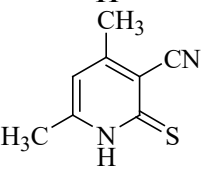
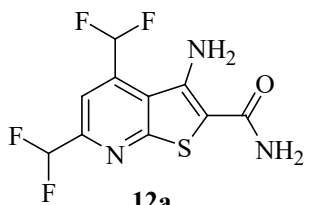
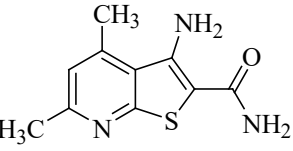
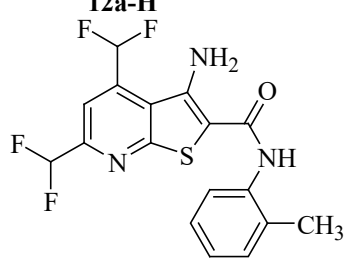
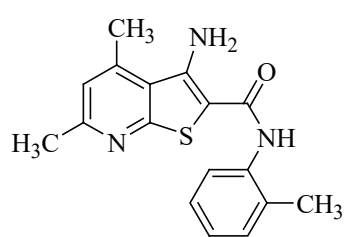
Как можно заметить, для соединений **12a**, **б** в сравнении с водородными аналогами прогнозируется заметно более высокая липофильность, тогда как в случае соединения **11** наблюдается обратная картина. Во всех случаях значение *cLogP* не превышает 5.0, что указывает на вероятную хорошую абсорбцию и проницаемость [48–50]. Молекулярная масса всех исследуемых соединений не превышает 400 Да, что соответствует крите-

риям «правила пяти» Липински. Ни одно из фторпроизводных не показало положительных значений по критерию сходства с лекарством и высоких (>0.5) значений показателя фармакологического потенциала соединения. В то же время расчеты указывают на низкую вероятность токсичности для соединений **11** и **12a**, **б**. Значение показателя $\log S$ указывает на умеренную растворимость соединений (табл. 2). При этом соединение **12б** ожидаемо имеет наихудший показатель.

Параметр TPSA отражает площадь поверхности полярных частей молекулы. Увеличение TPSA связано с уменьшением проникающей способности при прохождении через клеточную мембрану или гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и в целом более низкое значение TPSA более благоприятно с позиций сходства с лекарственным средством. Как показывает расчет, все соединения соответствуют критерию TPSA ≤ 140 (табл. 2).

Для прогнозирования биологической активности, вероятных мишеней и параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) использовали программные продукты SwissADME [51], SwissTargetPrediction [52], PASS Online [53] и Molinspiration Property Calculation Service [54]. По данным программного пакета PASS Online, для соединений **11** и **12a**, **б** с вероятностью >0.8 ожидается противоартритное, антиаллергенное действие, а также активность в отношении аутоиммунных процессов. Для соединений **12a**, **б** дополнительно прогнозируется анальгетический эффект. Расчет с использованием пакета Molinspiration Property Calculation Service указывает на наиболее вероятную активность тизенопиридинов **12a**, **б** в качестве ингибиторов киназ (индекс Molinspiration bioactivity score -0.32 и -0.26 соответственно).

Таблица 2. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **11**, **12a**, **б** и их водородных аналогов **11-Н**, **12a-Н**, **126-Н**, спрогнозированные с помощью программы OSIRIS Property Explorer

Соединение	Риск токсичности ^a				Физико-химические параметры					
	A	B	C	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug likeness	drug Score
 <p>11</p>	-	-	-	-	0.19	-3.63	236	67.91	-7.03	0.438
 <p>11-Н</p>	-	-	-	-	0.65	-2.69	164	67.91	-3.26	0.487
 <p>12a</p>	-	-	-	-	1.64	-4.54	293	110.2	-1.6	0.445
 <p>12a-Н</p>	-	-	-	-	0.93	-3.77	221	110.2	1.39	0.78
 <p>126</p>	-	-	±	-	4.04	-6.31	383	96.25	-0.01	0.28
 <p>126-Н</p>	-	-	±	-	3.33	-5.54	311	96.25	3.03	0.47

^a «+» – высокий риск токсичности, «±» – умеренный риск, «-» – отсутствие токсичности; А – мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

Таблица 3. Параметры ADMET и биологическая активность для соединений **11**, **12a**, **б**, рассчитанные с помощью программных сервисов SwissADME и SwissTargetPrediction

№	Гастроинтестинальная абсорбция ^a	Проникновение через ГЭБ ^a	Ингибирование цитохромов P450					Вероятные мишени	Индекс биодоступности
			CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4		
11	высокая	+	+	-	-	-	-	-	0.55
12a	высокая	-	+	-	-	-	-	МАРТ	0.55
12б	низкая	-	+	+	+	-	+	МАРТ, MBNL1, MBNL2, MBNL3	0.55

^a Знаком «+» или «-» показано наличие или отсутствие эффекта.

Для соединений **11** и **12a** прогнозируется высокая гастроинтестинальная абсорбция, только для соединения **11** – возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер (табл. 3). По данным расчетов с использованием SwissTargetPrediction, наиболее вероятными мишенями для тиенопиридина **12a** являются тау-белок (Microtubule-associated protein tau, МАРТ), для тиенопиридина **12б** – тау-белок МАРТ и семейство белков MBNL (Muscleblind like splicing regulator). Индекс биодоступности составляет 0.55 для всех соединений, что указывает на соответствие критериям Липински [55].

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что предложенный в настоящей работе подход может быть использован для получения новых производных тиено[2,3-*b*]пиридина, содержащих фрагмент CHF₂. Строение полученных соединений детально изучено с привлечением комплекса спектральных методов. Проведенный *in silico* анализ параметров биологической активности и фармакологического потенциала молекул указывает на существенные отличия фторсодержащих продуктов от водородных аналогов – в первую очередь, по растворимости и липофильности, и позволяет оценивать дальнейшие исследования в этой области как перспективные.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на прибо-

ре Bruker Avance III HD 400MHz [400.17 (¹H), 100.63 (¹³C), 40.55 (¹⁵N), 376.50 (¹⁹F)] в растворе DMSO-*d*₆. В качестве стандарта использовали ТМС и остаточные сигналы растворителя (для спектров ¹⁵N – внешний стандарт CH₃NO₂, для спектров ¹⁹F сигналы даны относительно CFC1₃). ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Bruker Vertex 70 с приставкой НРВО 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. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А, элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Цианотиоацетамид **3** получен пропусканьем тока сероводорода через спиртовой раствор малонитрила в присутствии триэтиламина [56]. 1,1,5,5-Тетрафторацетилацетон был предоставлен фирмой НПК «ПиМ Инвест» (<http://fluorine1.ru>).

4,6-Бис(диформетил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (11) получен по модифицированной процедуре [46]. К раствору 1,1,5,5-тетрафторацетилацетона (5.00 г, 29.06 ммоль) в 13 мл EtOH при интенсивном перемешивании в токе азота добавляли цианотиоацетамид **3** (2.9 г, 29.06 ммоль) и затем по каплям каталитическое количество морфолина (0.3 мл). После раство-

рения тиоамида **3** раствор перемешивали 6 ч в атмосфере азота и оставляли на 72 ч при 4°C. Кристаллический осадок отфильтровывали, промывали эфиром. Из маточного раствора при дальнейшем выдерживании получали дополнительное количество продукта реакции. Суммарный выход 4.80 г (70%). Спектральные характеристики идентичны представленным в работе [46].

3-Амино-4,6-бис(дифторметил)тиено[2,3-*b*]-пиридины (12а, б) (общая методика). Раствор 1.00 г 4,6-бис(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **11** (4.23 ммоль) в 4 мл ДМФА при перемешивании и нагревании последовательно обрабатывали 10%-ным водным раствором КОН (2.2 мл, 4.25 ммоль), и затем 4.25 ммоль соответствующего α -хлорацетамида. Смесь перемешивали 0.5 ч при 70°C, затем добавляли еще 2.2 мл 10%-ного КОН, перемешивали еще 0.5 ч при 70°C и охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали EtOH и сушили. Получали соединения **12а, б** в аналитически чистом виде.

3-Амино-4,6-бис(дифторметил)тиено[2,3-*b*]-пиридин-2-карбоксамид (12а). Выход 72%, светло-желтый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3427, 3392 с, 3346, 3294, 3149 ш (N–H), 1684 с (C=O), 1043 с (C–F). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.81 уш. с (2H, NH₂), 7.17 т (1H, C⁶CHF₂, ²J_{HF} = 54.4 Гц), 7.58 уш. с (2H, CONH₂), 7.78 т (1H, C⁴CHF₂, ²J_{HF} = 53.6 Гц), 7.87 с (1H, C⁵CH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ _C, м. д.: 103.3 (C²), 112.1* т (C⁴CHF₂, ¹J_{CF} = 238.5 Гц), 112.9* квинтет (C⁵, ³J_{CF} = 4.4 Гц), 113.1* т (C⁶CHF₂, ¹J_{CF} = 239.2 Гц), 123.7 уш. с (C^{3a}), 138.9 (C⁴, ²J_{CF} = 22.8 Гц), 144.7 (C³), 151.7 (C⁶, ²J_{CF} = 25.7 Гц), 159.0 (C^{7a}), 166.4 (C=O). *Сигналы в противофазе. Спектр ЯМР ¹⁵N, δ _N, м. д.: 64.6 (NH₂), 107.7 (CONH₂), 301.3 (N_{py}). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ _F, м. д.: -115.6 д (C⁶CHF₂, ²J_{HF} = 54.5 Гц), -111.7 д (C⁴CHF₂, ²J_{HF} = 53.1 Гц). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 316.0140 [M + Na]⁺ (вычислено для C₁₀H₇F₄N₃NaOS: 316.0138).

3-Амино-*N*-(2-метилфенил)-4,6-бис(дифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (12б). Выход 62%, желтый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3445, 3418, 3331 уш. (N–H), 1657 (C=O), 1034 с (C–F). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.22 с (3H, Me), 6.84 уш. с (2H, NH₂), 7.07–7.34 м (5H, C⁶CHF₂ + H_{Ar}), 7.81 т (1H, C⁴CHF₂, ²J_{HF} = 53.6 Гц),

7.91 с (1H, C⁵CH), 9.67 уш. с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ _C, м. д.: 17.9* (Me), 103.2 (C²), 112.2* т (C⁴CHF₂, ¹J_{CF} = 238.4 Гц), 113.1* т (C⁶CHF₂, ¹J_{CF} = 239.2 Гц), 113.2* м (C⁵), 123.6 уш. с (C^{3a}), 126.1* (CH_{Ar}), 126.4* (CH_{Ar}), 127.2* (CH_{Ar}), 130.3* (CH_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 139.0 (C⁴, ²J_{CF} = 23.5 Гц), 145.2 (C³), 152.0 (C⁶, ²J_{CF} = 25.7 Гц), 159.3 (C^{7a}), 163.4 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ _F, м. д.: -115.6 д (C⁶CHF₂, ²J_{HF} = 54.5 Гц), -111.7 д (C⁴CHF₂, ²J_{HF} = 53.1 Гц). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 406.0598 [M + Na]⁺ (вычислено для C₁₇H₁₃F₄N₃NaOS: 406.0608).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (проект № 4.5547.2017/8.9, В.В. Доценко, И.В. Аксенова; проект № 4.1196.2017/4.6, Н.А. Аксенов), а также Российского фонда фундаментальных исследований (проект 19-43-230007 p_a, Д.С. Бурый).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology / Ed. I. Ojima. Chichester: John Wiley & Sons, 2009. 624 p.
2. Bégue J.P., Bonnet-Delpon D. Bioorganic and medicinal chemistry of fluorine. Hoboken: John Wiley & Sons, 2008. 365 p.
3. Chambers R.D. Fluorine in organic chemistry. Oxford: Blackwell Publ. Ltd., 2004. 406 p.
4. Böhm H.J., Banner D., Bendels S., Kansy M., Kuhn B., Müller K., Obst-Sander U., Stahl M. // ChemBioChem. 2004. Vol. 5. N 5. P. 637. doi 10.1002/cbic.200301023
5. 5-Membered Heterocycles and Macrocycles. In: Fluorine in Heterocyclic Chemistry / Ed. V. Nenajdenko. Cham: Springer, 2014. Vol. 1. 681 p. doi 10.1007/978-3-319-04346-3
6. 6-Membered Heterocycles. In: Fluorine in Heterocyclic Chemistry / Ed. V. Nenajdenko. Cham: Springer, 2014. Vol. 2. 760 p. doi 10.1007/978-3-319-04435-4
7. Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications / Ed. V.A. Petrov. Hoboken: John Wiley & Sons, 2009. 515 p.
8. Nenajdenko V.G., Balenkova E.S. // Arkivoc. 2011. Pt (i).

- P. 246. doi 10.3998/ark.5550190.0012.104
9. *Nepajdenko V.G., Sanin A.V., Balenkova, E.S.* // *Molecules*. 1997. Vol. 2. N 12. P. 186. doi 10.3390/21200186
 10. *Фурин Г.Г.* // *ХГС*. 2006. № 3. С. 323; *Furin G.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2006. Vol. 42. N 3. P. 285. doi 10.1007/s10593-006-0087-1
 11. *Фурин Г.Г., Жужгов Э.Л.* // *ХГС*. 2002. № 2. С. 147; *Furin G.G., Zhuzhgov E.L.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2002. Vol. 38. N 2. P. 129. doi 10.1023/A:1015320822860
 12. *Elwahi A.H., Shaaban M.R.* // *Curr. Org. Synth.* 2010. Vol. 7. N 5. P. 433. doi 10.2174/157017910792246117
 13. *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
 14. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // *Mendeleev Commun.* 2003. Vol. 13. N 6. P. 267. doi 10.1070/MC2003v013n06ABEH001851
 15. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // *Mendeleev Commun.* 2004. Vol. 143. N 1. P. 30. doi 10.1070/MC2004v014n01ABEH001882
 16. *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
 17. *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
 18. *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
 19. *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
 20. *Kumar G.S., Poornachandra Y., Reddy K.R., Kumar C.G., Narsaiah B.* // *Synth. Commun.* 2017. Vol. 47. N 20. P. 1864. doi 10.1080/00397911.2017.1354379
 21. *Bakhite E.A., Abdel-Rahman A.E., Al-Taifi E.A.* // *Arab. J. Chem.* 2014. Vol. 7. N 6. P. 936. doi 10.1016/j.arabjc.2014.05.035
 22. *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., Yu L.T.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24. N 6. P. 1581. doi 10.1016/j.bmcl.2014.01.075
 23. *Ho Y.W., Yao W.H.* // *Dyes and Pigments*. 2006. Vol. 70. N 1. P. 60. doi 10.1016/j.dyepig.2005.04.009
 24. *Ma F., Liu J., Zhou T., Lei M., Chen J., Wang X., Zhang Y., Shen X., Hu L.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 152. P. 307. doi 10.1016/j.ejmech.2018.04.028
 25. *Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M., Gromova A.V., Shestopalov A.A.* // *J. Comb. Chem.* 2008. Vol. 10. N 2. P. 313. doi 10.1021/cc7001793
 26. *Rateb N.M.* // *J. Sulfur Chem.* 2011. Vol. 32. N 6. P. 611. doi 10.1080/17415993.2011.628994
 27. *Zuo W.Q., Wang N.Y., Zhu Y.X., Liu L., Xiao K.J., Zhang L.D., Gao C., Liu Z.H., You X.Y., Shi Y.J., Peng C.T., Ran K., Tang H., Yu L.T.* // *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. N 46. P. 40277. doi 10.1039/C6RA01179A
 28. *Дяченко В.Д., Ткачев Р.П., Дяченко А.Д.* // *ЖОХ*. 2009. Т. 79. № 1. С. 124; *Dyachenko V.D., Tkachev R.P., Dyachenko A.D.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2009. Vol. 79. N 1. P. 121. doi 10.1134/S1070363209010186
 29. *Никишин К.Г., Кислый В.П., Нестеров В.Н., Шестопалов А.М., Стручков Ю.Т., Семенов В.В.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 1998. № 3. С. 482; *Nikishin K.G., Kislyi V.P., Nesterov V.N., Shestopalov A.M., Struchkov Y.T., Semenov V.V.* // *Russ. Chem. Bull.* 1998. Vol. 47. N 3. P. 465. doi 10.1007/BF02495655
 30. *Никишин К.Г., Нестеров В.Н., Кислый В.П., Шестопалов А.М., Стручков Ю.Т., Семенов В.В.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 1998. № 4. С. 701; *Nikishin K.G., Nesterov V.N., Kislyi V.P., Shestopalov A.M., Struchkov Y.T., Semenov V.V.* // *Russ. Chem. Bull.* 1998. Vol. 47. N 4. P. 698. doi 10.1007/BF02495978
 31. *Родиновская Л.А., Федоров А.Е., Шестопалов А.М., Беляков П.А., Никишин К.Г.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2013. № 10. С. 2214; *Rodinovskaya L.A., Fedorov A.E., Shestopalov A.M., Belyakov P.A., Nikishin K.G.* // *Russ. Chem. Bull.* 2013. Vol. 62. N 10. P. 2214. doi 10.1007/s11172-013-0321-9
 32. *Родиновская Л.А., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., Шестопалов А.М., Промоненков В.К., Золотарев Б.М., Мортиков В.Ю.* // *ЖОрХ*. 1985. Т. 21. № 11. С. 2439; *Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A., Litvinov V.P., Shestopalov A.M., Promonenkov V.K., Zolotarev B.M., Mortikov V.Yu.* // *J. Org. Chem. USSR*. 1985. Vol. 21. N 11. P. 2230.

33. *Artyomov V.A., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M., Litvinov V.P.* // *Tetrahedron*. 1996. Vol. 52. N 3. P. 1011. doi 10.1016/0040-4020(95)00935-3
34. *Kislyi V.P., Nikishin K.G., Kruglova E.Y., Shestopalov A.M., Semenov V.V., Gakh A.A., Buchanan A.C.* // *Tetrahedron*. 1996. Vol. 52. N 33. P. 10841. doi 10.1016/0040-4020(96)00632-1
35. *Shestopalov A.M., Kislyi V.P., Kruglova E.Y., Nikishin K.G., Semenov V.V., Buchanan A.C., Gakh A.A.* // *J. Comb. Chem.* 2000. Vol. 2. N 1. P. 24. doi 10.1021/cc990036r
36. *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
37. *Zhou T.T., Ma F., Shi X.F., Xu X., Du T., Guo X.D., Wang G.H., Yu L., Rukachaisirikul V., Hu L.H., Chen J., Shen X.* // *J. Mol. Endocrin.* 2017. Vol. 59. N 2. P. 151. doi 10.1530/JME-17-0121
38. *Latli B., Eriksson M., Hrapchak M., Busacca C.A., Senanayake C.H.* // *J. Label. Comp. Radiopharm.* 2016. Vol. 59. N 8. P. 300. doi 10.1002/jlcr.3398
39. *Ginn J.D., Sorcek R.J., Turner M.R., Young E.R.R.* Pat. US 2007293533 (2007).
40. *Chen Z., Cirillo P.F., Disalvo D., Liu W., Marshall D.R., Wu L., Young E.R.R.* Pat. WO 2005056562 (2005).
41. *Reichelt C., Ludwig A., Leistner S.* Pat. EP 1683799 (2006).
42. *Reichelt C., Ludwig A., Schulze A., Daghish M., Leistner S., Kroedel A., Heinicke J.* Pat. WO 2006010567 (2006).
43. *Лутвинов 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
44. *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
45. *Лутвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* *Химия тиенопиридинов и родственных систем.* М.: Наука, 2006. С. 6.
46. *Бурый Д.С., Аксенов Н.А., Доценко В.В.* // *Фторные заметки.* 2018. № 4(119); *Buryi D.S., Aksenov N.A., Dotsenko V.V.* // *Fluorine Notes.* 2018. N 4(119). doi 10.17677/fn20714807.2018.04.02
47. *Sander T.* OSIRIS Property Explorer, Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
48. *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
49. *Lipinski C.A.* // *Drug Discov. Today: Technologies.* 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
50. *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
51. *Daina A., Michielin O., Zoete V.* // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article no. 42717. doi 10.1038/srep42717
52. *Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M., Daina A., Michielin O., Zoete V.* // *Nucl. Acids Res.* 2014. Vol. 42. N W1. P. W32. doi 10.1093/nar/gku293
53. PASS Online, Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>
54. Molinspiration Property Calculation Service, Molinspiration Cheminformatics, Slovak Republic, 2002. www.molinspiration.com
55. *Martin Y.C.* // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. N 9. P. 3164. doi 10.1021/jm0492002
56. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Лутвинов 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

Synthesis and Properties of New Fluorine-Containing Thieno[2,3-*b*]pyridine Derivatives

D. S. Buryi^a, V. V. Dotsenko^{a, b, *}, N. A. Aksenov^b, and I. V. Aksenova^b

^a *Kuban State University, ul. Stavropolskaya 149, Krasnodar, 350040 Russia*

**e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru*

^b *North Caucasian University, Stavropol, Russia*

Received March 21, 2019; revised March 21, 2019; accepted March 27, 2019

Cyanothioacetamide reacts with 1,1,5,5-tetrafluoroacetylacetone to form 4,6-bis(difluoromethyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile, the alkylation of which with α -chloroacetamides leads to 3-amino-4,6-bis(difluoromethyl)thieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamides. Structure of the key compounds was proven using 2D NMR spectroscopy methods. Analysis of the *in silico* biological activity and bioavailability of the obtained compounds was performed.

Keywords: cyanothioacetamide, Guareschi–Thorpe reaction, Thorpe–Ziegler cyclization, thieno[2,3-*b*]pyridines, *in silico* bioactivity, organic fluorides