

# СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТИОФЕНОВ

© 2020 г. Е. Г. Пароникян, А. С. Арутюнян\*, Р. Г. Пароникян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,  
0014, Республика Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26  
\*e-mail: Harutyunyan\_arpi@mail.ru

Поступила в редакцию 18 октября 2019 г.  
После доработки 16 января 2020 г.  
Принята к публикации 17 января 2020 г.

Оптимизированы условия синтеза и выходы тиено[2,3-*c*]пиранов. Разработан метод получения новых конденсированных производных пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинов. Изучена противосудорожная активность синтезированных соединений.

**Ключевые слова:** тиофен, тиено[2,3-*c*]пираны, новые конденсированные системы, тиено[2,3-*b*]пиридины, пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридины, противосудорожная активность.

**DOI:** 10.31857/S0514749220030106

Спектр биологической активности тиено[2,3-*b*]пиридинов и их производных довольно обширен [1–12]. Среди них выявлены вещества, проявляющие антибактериальную [5, 6], противоопухолевую [7,8], противосудорожную [9], противовоспалительную [10], антидепрессантную [11], противовирусную [12] активность. С этой точки зрения очевиден интерес к синтезу и изучению химических и биологических свойств новых конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов. Целью работы является разработка препаративных методов синтеза новых производных пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинов, изучение их физико-химических свойств, а также исследование противосудорожной активности синтезированных соединений.

В качестве исходных соединений использовали тиено[2,3-*c*]пираны **2a**, **b**. Синтез конденсированных тиофенов осуществлен по методу Гевальда взаимодействием 2,2-диметилтетрагидропиранона (**1**) с производными циануксусной кислоты и серой в основной среде [13–15]. Нужно отметить, что метод получения описанных в литературе тиено[2,3-*c*]пиранов **2a**, **b** не обеспечивает высокие выходы (40–60%) [14], а выделение продуктов является довольно трудоемким процессом. Нам удалось разработать оптимальные условия для

синтеза этих соединений. В частности, в качестве катализатора реакции была применена смесь морфолина с диэтиламином, реакция проводилась при более низкой температуре (40–41°C), что привело к увеличению выходов продуктов до 75–84% и к уменьшению осмоления (схема 1).

В продолжение наших исследований изучена реакция Торпа-Циглера аминотиофенов **2a**, **b** с циануксусным эфиром, малонитрилом и цианоацетамидом. Реакции протекают с образованием 2 интермедиатов **3 (A)** и **5 (B)** или их таутомерных структур. В результате реакции получены тиено[2,3-*b*]пиридины **4** и **6** (схема 2).

Для изучения реакционной способности аминотиофенов **2a**, **b** в реакциях с соединениями с активированными метиленовыми группами проведена их конденсация с этиловым эфиром фенилуксусной кислоты, ацетоуксусным эфиром и ацетил-ацетоном. Так, для получения конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов, содержащих в цикле фенильный заместитель, соединение **2a** введено во взаимодействие с этиловым эфиром фенилуксусной кислоты. Однако вместо циклического тиено[2,3-*b*]пиридина **4c** был получен лишь ацилированный продукт **3c**. Взаимодействием аминонитрила тиено[2,3-*c*]пиранового ряда **2b** с ацетоуксус-

Схема 1.

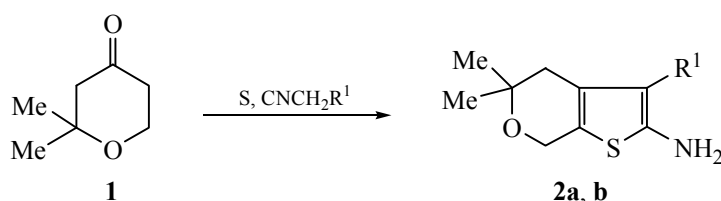
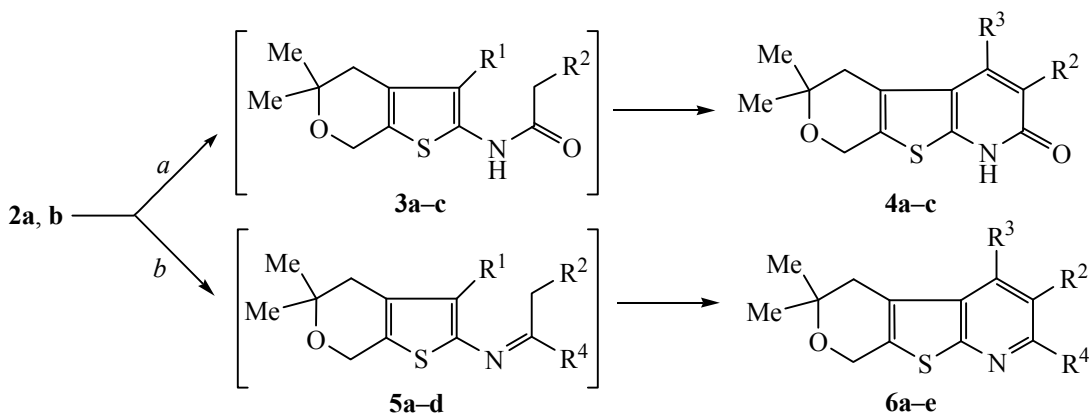


Схема 2.



**2a, 3a, c, 5a**,  $R^1 = \text{COOEt}$ ; **2b, 3b, 5b-d**,  $R^1 = \text{CN}$ ; **3a, b, 4a, b, 5b, 6b**,  $R^2 = \text{CN}$ ; **5a, d, 6a, d**,  $R^2 = \text{COOEt}$ ; **3c, 4c**,  $R^2 = \text{Ph}$ ; **5c, 6c**,  $R^2 = \text{CONH}_2$ ; **6e**,  $R^2 = \text{COOH}$ ; **4a, c, 6a, c**,  $R^3 = \text{OH}$ ; **4b, 6b-e**,  $R^3 = \text{NH}_2$ ; **5a, 5d, 6a, d, e**,  $R^4 = \text{Me}$ ; **5b, c, 6b, c**,  $R^4 = \text{NH}_2$ .

ным эфиром получено 3-этоксикарбонил-2-пропениламинопроизводное тиофена **5d** с выходом 40–45%. С целью увеличения выхода последнего проведена конденсация соединения **2b** с этиловым эфиром  $\beta$ -аминокротоновой кислоты, выход соединения **5d** составил 89–90%. Внутримолекулярной циклизацией последнего этилатом натрия синтезирован пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин **6d** с выходом 70%. При этом подкислением маточного раствора выделена аминокислота **6e**, которая получена также при кипячении соединения **6d** в 10%-ном водно-спиртовом растворе едкого натра (схема 2).

При взаимодействии аминоэфира **2a** с ацетоуксусным эфиром в присутствии уксусной кислоты получено 1-гидрокси-2-этоксикарбонильное производное тиено[2,3-*b*]пиридина **6a** с низким выходом (путь *b*) (схема 2). Реакция в щелочной среде привела к промежуточному соединению в виде 2

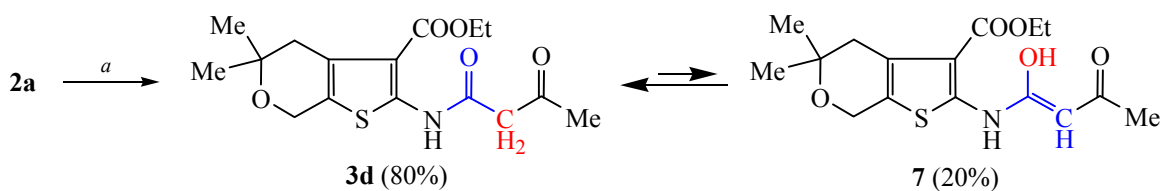
таутомерных форм (**3d, 7**) в соотношении 4:1 (кетоненол) (путь *a*). Циклизацию последних осуществить не удалось (схема 3).

Изучено взаимодействие аминонитрила **2b** с ацетилацетоном, в результате которого получен нециклический продукт **5f**. Попытка циклизации последнего метилатом натрия привела к образованию димера **8** (схема 4).

При конденсации аминонитрила **9** [16] с ацетоуксусным эфиром выделены и идентифицированы 2 вещества – нециклический аддукт **10** (40%) и его димер **11** (50%). Предполагается, что соединение **10** в реакционной среде димеризуется (схема 5).

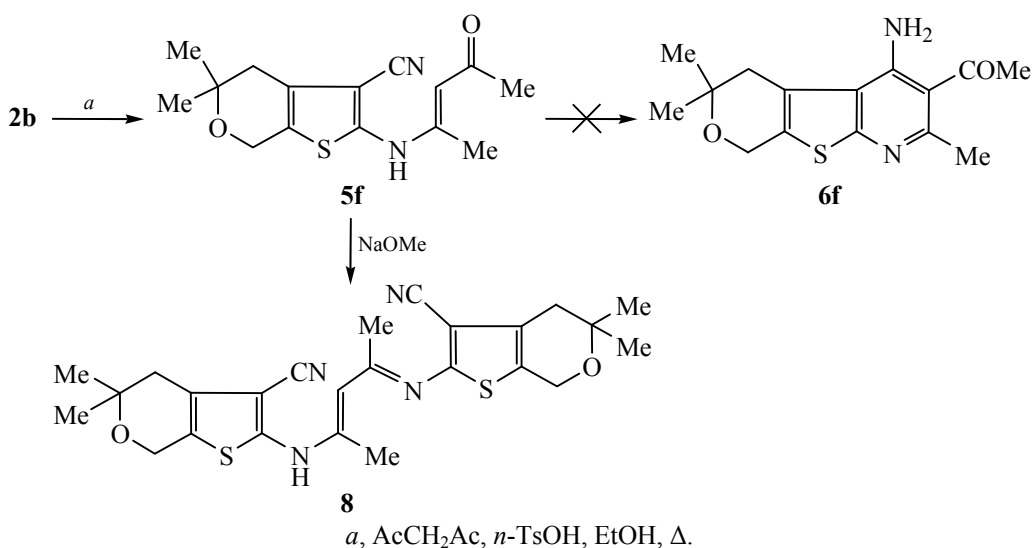
В отличие от соединения **11**, соединение **10** циклизуется в этиловый эфир 4-амино-2-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты [15].

Схема 3.



*a*,  $\text{AcCH}_2\text{COOEt}$ ,  $\text{NaOEt}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\Delta$ .

Схема 4.



Структуры полученных соединений подтверждены данными <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР, ИК и масс-спектров.

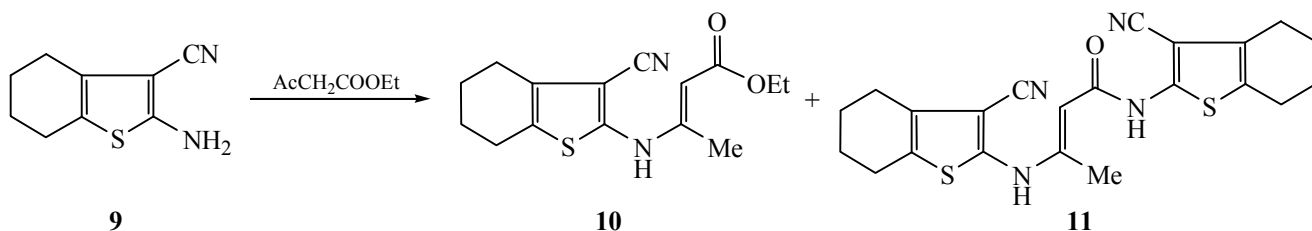
Противосудорожную активность соединений изучали по антагонизму с коразолом. Коразол вводили в дозе 90 мг/кг («Acros organics», New Jersey, USA) в виде суспензии с метилкарбоксилцеллюлозой («Виادي-Ингредиенты», Санкт-Петербург, Россия) и твин-80 («Ferak Berlin», Германия) подкожно белым мышам обоего пола массой 18–24 г. О противосудорожной активности судили по предотвращению клонических подергиваний и клонического компонента судорог. Как показали исследования, по тесту коразоловых судорог [17] производное тиено[2,3-*c*]пирана **5f** в дозе 50 мг/кг проявляет 60% противосудорожную активность (предупреждает коразоловые клонические судороги у 60% животных). В ряду тиено[2,3-*b*]пиридинов наиболее активны соединения **4a**, **b** и **6a–e**, остальные лишены противосудорожной активности. Из оксинитрилов более выраженное действие (40–60%) оказывают соединения **4a**, **b** и **6a**. Соединение **6d** со сложнойэфирной группой в дозе

50 мг/кг проявляет 60% антикоразоловое действие, как и соединение **5f**. Переход к соединению **6e** с карбоксильной группой приводит к уменьшению активности. Соединения **6b** и **6c**, содержащие аминные группы, обладают слабой противосудорожной активностью.

Изучение противотревожного, исследовательского и седативного эффекта соединений **4a**, **5f** и **6d** выявило наличие у них седативной активности.

Таким образом, разработаны оптимальные условия для синтеза исходных тиено[2,3-*c*]пиранов. Синтезированы новые производные конденсированных пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинов. Выявлено, что при конденсации 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиен-2-ил-3-карбонитрила с ацетоуксусным эфиром, кроме нециклического аддукта, получается и его димер. Сходный димер образовался и при попытке циклизации 5,5-диметил-2-[[*(1E)*-1-метил-3-оксобут-1-ен-1-ил]-амино]-4,7-дигидро-5*H*-тиено[2,3-*c*]пиран-3-карбонитрила. В результате исследования противосу-

Схема 5.



дорожной активности синтезированных веществ выявлены соединения **4a**, **5f**, **6d**, которые обладают выраженной активностью, малотоксичны и вызывают незначительные побочные эффекты.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле. Масс-спектры получены на приборе MX-1321A (СССР) с системой прямого ввода образца в область ионизации при ионизирующем напряжении 50 эВ и температуре напуска на 15–20°C ниже температуры плавления образца. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.; КССВ  $J$ , Гц) зарегистрированы на приборе Mercury 300 Vx (США) с частотой 300.08 и 75.462 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС в растворах ДМСО- $d_6$ , ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3, ДМСО- $d_6$ - $\text{CF}_3\text{COOD}$  и  $\text{CDCl}_3$ . Элементный анализ проводили на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000 (Германия) и на приборе Коршуна–Климовой (С и Н) (СССР) и методом Дюма–Прегля (N). ТСХ проведена на пластинах «Silufol UV-254», проявитель – пары йода. Температуру плавления определяли на микронагревательном столике Voëtius. В работе использовали коммерческие реактивы фирм «Fluka» (Германия), «Aldrich», «Sigma» (США). Растворители очищали по стандартным методикам.

**Общая методика получения соединений 2a, 2b.** Суспензию 12.8 г (10 ммоль) 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (**1**), 10 ммоль соответствующего нитрила малоновой кислоты и 3.2 г (10 ммоль) порошкообразной серы нагревали в 50 мл 96%-ного этанола до 30–40°C и при перемешивании добавляли в течение 30 мин по каплям 3 мл диэтиламина и 5 мл морфолина в 10 мл этанола. Реакционную смесь при 40–41°C перемешивали в течение 3 ч. Затем охлаждали ледяной водой и оставляли на ночь в холодильнике. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

**Этил-2-амино-5,5-диметил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-*c*]пиран-3-карбоксилат (2a).** Выход 21.5 г (84%) [14].

**2-Амино-5,5-диметил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-*c*]пиран-3-карбонитрил (2b).** Выход 15.7 г (76%) [14].

**Этил-5,5-диметил-2-[(фенилацетил)амино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-*c*]пиран-3-карбокси-**

**лат (3c).** К раствору этилата натрия, полученному из 0.46 г (20 ммоль) натрия и 10 мл абсолютного этанола, прибавляли 2.6 г (10 ммоль) соединения **2a** и 5.0 г (30 ммоль) этилового эфира фенилуксусной кислоты. Смесь кипятили с обратным холодильником 2 ч. После охлаждения выпавший осадок отделяли, промывали эфиром, водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 3.2 г (86%), т.пл. 105–107°C.  $R_f$  0.56 (ацетон–пентан, 1:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3285, 3200 ш (NH, OH), 1680, 1653 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.22 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.32 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 2.62 т (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  1.6 Гц), 3.81 с (6H, PhCH<sub>2</sub>), 4.23 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 4.58 т (2H, OCH<sub>2</sub>,  $J$  1.6 Гц), 7.41–7.21 м (5H, Ph), 11.00 уш.с (1H, NH). Масс спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 373 (97)  $[M]^+$ , 374 (23), 315 (29), 254 (56), 197 (47), 125 (31). Найдено, %: С 64.24; Н 6.12; N 3.87; S 8.65.  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 64.32; Н 6.21; N 3.75; S 8.59.

**Этил-2-(ацетоацетиламино)-5,5-диметил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-*c*]пиран-3-карбоксилат (3d).** К кипящему раствору 0.7 г (5.5 ммоль) ацетоацетата, 0.05 г триэтиламина и 5 мл ксилола по каплям добавляли 1.3 г (5 ммоль) соединения **2a**, растворенного в 5 мл ксилола. Реакционную смесь кипятили с дефлегматором 1 ч, затем температуру поднимали до 140°C и смесь охлаждали при перемешивании. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.1 г (65%), т.пл. 119–121°C.  $R_f$  0.60 (ацетон–пентан, 1:3). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3240, 3190 ш (NH, OH), 1730, 1680, 1650 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 80% кето форма соединение **3d**, 20% енол форма соединение **7**),  $\delta$ , м.д.: 1.25 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.39 т (0.6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.0 Гц, соединение **7**), 1.40 т (2.4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц, соединение **3d**), 2.00 с (0.6H, CH<sub>3</sub>, соединение **7**), 2.26 с (2.4H, CH<sub>3</sub>, соединение **3d**), 2.66 т (0.4H, CH<sub>2</sub>,  $J$  1.6 Гц, соединение **7**), 2.68 т (1.6H, CH<sub>2</sub>,  $J$  1.7 Гц, соединение **3d**), 3.77 с (1.6H, CH<sub>2</sub>Ac, соединение **3d**), 4.31 к (0.4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.0 Гц, соединение **7**), 4.36 к (1.6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц, соединение **3d**), 4.65 т (0.4H, OCH<sub>2</sub>,  $J$  1.6 Гц, соединение **7**), 4.65 т (1.6H, OCH<sub>2</sub>,  $J$  1.7 Гц, соединение **3d**), 5.23 с (0.2H, CH, соединение **7**), 11.04 уш.с (0.2H, NH, соединение **7**), 11.51 уш.с (0.8H, NH, соединение **3d**), 11.04 уш.с (0.2H, OH, соединение **7**). Найдено, %: С 56.75; Н 6.35; N 4.06; S 9.34.  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 56.62; Н 6.24; N 4.13; S 9.45.

**4-Гидрокси-6,6-диметил-2-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин-**

**3-карбонитрил (4a).** К раствору этилата натрия, полученному из 1 г (43 ммоль) натрия и 40 мл абсолютного этанола (99.95%), прибавляли 3.4 г (30 ммоль) этилового эфира циануксусной кислоты и 2.55 г (10 ммоль) аминоэфира **2a**. Смесь кипятили с обратным холодильником 1 ч, охлаждали и выливали в 150 мл холодной воды, подкисляли соляной кислотой до кислой реакции. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из ДМФА. Выход 2.5 г (89%), т.пл. 341–344°C.  $R_f$  0.64 (хлороформ–этанол–гексан, 1:1:3). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3390 ш (NH), 3480 ш (OH), 2230 о.с (C≡N), 1640 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.28 с [6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.80 т (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  1.9 Гц), 4.60 т (2H, OCH<sub>2</sub>,  $J$  1.9 Гц), 12.40 уш.с (2H, NH и OH). Найдено, %: C 56.07; H 4.49; N 10.22; S 12.06. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 56.51; H 4.38; N 10.14; S 11.6.

**4-Амино-6,6-диметил-2-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (4b).** К раствору этилата натрия, полученному из 0.8 г (35 ммоль) натрия и 25 мл абсолютного этанола, прибавляли 1.13 г (10 ммоль) этилового эфира циануксусной кислоты и 2.08 г (10 ммоль) аминонитрила **2b**. Смесь кипятили с обратным холодильником 2.5 ч. После охлаждения прибавляли 200 мл воды, раствор отфильтровывали, фильтрат подкисляли ледяной уксусной кислотой до кислой реакции. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из ДМФА. Выход 2.2 г (82%), т.пл. 346–350°C,  $R_f$  0.63 (ДМФА–этанол, 3:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3500 ш (NH), 3330, 3240 ш (NH<sub>2</sub>), 2206 о.с (C≡N), 1640 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ –CCl<sub>4</sub>, 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.28 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.82 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.60 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 6.48 с (2H, NH<sub>2</sub>), 11.95 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 56.61; H 4.59; N 15.37; S 11.71. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 56.72; H 4.76; N 15.26; S 11.65.

**Этиловый эфир (E)-3-(3-циано-5,5-диметил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-*c*]пиран-2-иламино)-2-бутеновой кислоты (5d).** *a.* Смесь 2.1 г (10 ммоль) 2-амино-5,5-диметил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-*c*]пиран-3-карбонитрила (**2b**), 1.3 г (10 ммоль) этилового эфира  $\beta$ -аминокротоновой кислоты и 0.1 г *n*-толуолсульфокислоты в 20 мл толуола кипятили с обратным холодильником 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, отфильтровывали, отгоняли избыток растворителя, к остатку прибавляли 10 мл этанола и оставляли в холодильнике на ночь. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали холодным

этанолом, водой, сушили и перекристаллизовывали из раствора этанол–вода, 3:1. Выход 2.23 г (89%).

*б.* Смесь 1.8 г (10 ммоль) 2-амино-5,5-диметил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-*c*]пиран-3-карбонитрила (**2b**), 1.3 г (10 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 0.1 г *n*-толуолсульфокислоты в 20 мл сухого бензола кипятили с обратным холодильником до окончания выделения воды. Растворитель отгоняли, к остатку прибавляли 10 мл этанола и оставляли в холодильнике на ночь. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали холодным этанолом, водой, сушили и перекристаллизовывали из раствора этанол–вода, 3:1. Выход 1.1 г (45%), т.пл. 125–127°C.  $R_f$  0.57 (хлороформ–этанол, 1:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3510, 3350 ш (NH<sub>2</sub>), 2200 о.с (C≡N), 1670 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.34 м (9H, 2CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.07 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.60 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.20 к (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.0 Гц), 4.65 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.90 с (1H, CH), 11.03 с (1H, NH). Найдено, %: C 60.08; H 6.17; N 8.68; S 10.13. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 59.98; H 6.29; N 8.74; S 10.01.

**5,5-Диметил-2-[(1E)-1-метил-3-оксобут-1-ен-1-ил]амино-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-*c*]пиран-3-карбонитрил (5f).** Смесь 2.1 г (10 ммоль) 2-амино-5,5-диметил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-*c*]пиран-3-карбонитрила (**2b**), 1.5 г (15 ммоль) ацетил-ацетона и 0.05 г *n*-толуолсульфокислоты в 10 мл сухого толуола кипятили с обратным холодильником до окончания выделения воды (2 ч). После охлаждения реакцию смесь оставляли в холодильнике на ночь, выпавший осадок отделяли, промывали этанолом, водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.9 г (82%), т.пл. 157–158°C,  $R_f$  0.59 (этилацетат–метанол, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3407, 3186 ш (NH), о.с 2202 (C≡N), 1615 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.29 м (6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.10 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.15 д (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  0.6 Гц), 2.55 т (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  1.7 Гц), 4.59 т (2H, OCH<sub>2</sub>,  $J$  1.9 Гц), 5.39 д (1H, CH,  $J$  0.6 Гц), 13.15 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 61.98; H 6.17; N 9.78; S 11.13. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 62.04; H 6.25; N 9.65; S 11.04.

**Этил-4-гидрокси-2,6,6-триметил-5,8-дигидро-6H-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксилат (6a).** Смесь 2.6 г (10 ммоль) соединения **2a** и 1.43 г (11 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты в 30 мл уксусной кислоты кипятили с обратным холодильником 2 ч. Растворитель отгоняли, к остатку прибавляли 10 мл

этанол и оставляли в холодильнике на ночь. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали холодным этанолом, водой. Выход 1.8 г (57%), т.пл. 293–295°C.  $R_f$  0.58 (ацетон–пентан, 1:3). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3970 ш (ОН), 1680 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.20 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.37 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 2.09 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.65 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.32 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.0 Гц), 4.53 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 14.04 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 59.6; Н 6.03; N 4.25; S 10.07. С<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 59.79; Н 5.96; N 4.36; S 9.98.

**Общая методика получения 4-амино-2-оксотиено[2,3-*b*]пирин-3-карбонитрилов 6b и 6с.** К раствору этилата натрия, полученному из 0.25 г (11 ммоль) натрия и 12 мл 99.9%-ного абсолютного этанола, прибавляли 2.1 г (10 ммоль) 2-амино-5,5-диметил-4,7-дигидро-5*H*-тиено[2,3-*c*]пирин-3-карбонитрила (2b) и 10 ммоль динитрила малоновой кислоты или цианацетамида. Смесь кипятили с обратным холодильником 3–4.5 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

**2,4-Диамино-6,6-диметил-5,8-дигидро-6*H*-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пирин-3-карбонитрил (6b).** Выход 1.7 г (63%), т.пл. 276–278°C,  $R_f$  0.62 (хлороформ–этанол, 2:3). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3454–3125 ш (NH<sub>2</sub>), 2260 о.с (C≡N), 1641 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ –CCl<sub>4</sub>, 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.30 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.89 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.94 с (2H, NH<sub>2</sub>), 4.72 т (2H, OCH<sub>2</sub>,  $J$  1.9 Гц), 6.90 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 56.76, Н 4.99, N 20.57, S 11.78. С<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 56.92, Н 5.14, N 20.42, S 11.69.

**2,4-Диамино-6,6-диметил-5,8-дигидро-6*H*-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пирин-3-карбоксамид (6с).** Выход 1.4 г (48%), т.пл. 234–235°C,  $R_f$  0.66 (хлороформ–этанол, 2:3). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3450–3125 ш (NH<sub>2</sub>), 2215 о.с (C≡N), 1650 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ –CCl<sub>4</sub>, 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.26 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.89 т (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  1.9 Гц), 3.48 с (2H, NH<sub>2</sub>), 4.73 т (2H, OCH<sub>2</sub>,  $J$  1.9 Гц), 6.83 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>), 6.93 и 7.43 оба уш.с (по 1H, CONH<sub>2</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 292 (36) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 249 (43), 234 (16), 192 (16), 191 (100), 151 (15), 150 (24). Найдено, %: С 53.61; Н 5.39; N 19.27; S 11.85. С<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 53.41; Н 5.52; N 19.16; S 10.97.

**Этиловый эфир 4-амино-2,6,6-триметил-5,8-дигидро-6*H*-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пирин-3-карбонитрила (6d).** К раствору

этилата натрия, полученному из 0.35 г (15 ммоль) натрия и 50 мл абсолютного этанола, прибавляли 3.2 г (10 ммоль) соединения 5d. Смесь оставляли на 12 ч при комнатной температуре, затем кипятили с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения смесь оставляли в холодильнике на 2 дня, выпавший осадок отделяли, промывали этанолом, водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.2 г (70%), т.пл. 160–161°C.  $R_f$  0.61 (этилацетат–хлороформ–пентан, 1:1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3510, 3350 ш (NH<sub>2</sub>), 1670 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.33 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.35 м (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.63 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.80 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.35 к (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  6.1 Гц), 4.70 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 6.77 с (2H, NH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 59.89; Н 6.39; N 8.85; S 9.92. С<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 59.98; Н 6.29; N 8.74; S 10.01.

**4-Амино-2,6,6-триметил-5,8-дигидро-6*H*-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пирин-3-карбонитрил (6e).** а. К свежеприготовленному раствору 0.68 г (10 ммоль) этилата натрия в 20 мл абсолютного этанола прибавляли 3.2 г (10 ммоль) соединения 2b. Смесь кипятили с обратным холодильником 8 ч и после охлаждения выливали в 50 мл холодной воды, подкисляли концентрированной соляной кислотой, затем оставляли в холодильнике на ночь. Выпавший осадок отделяли, промывали этанолом, водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.65 г (57%).

б. К раствору этилата натрия, полученному из 0.23 г (10 ммоль) натрия и 20 мл этанола, прибавляли 3.2 г (10 ммоль) соединения 6d. Смесь кипятили с обратным холодильником 3 ч. Далее опыт проводили как описано в методе а. Выход 2.25 г (78%), т.пл. 226–228°C.  $R_f$  0.68 (этилацетат–хлороформ–пентан, 1:1:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3500, 3350 ш (NH<sub>2</sub>), 3310 ш (ОН), 1660 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.33 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.62 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.95 т (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  1.9 Гц), 3.03 уш.с (1H, ОН), 4.71 т (2H, OCH<sub>2</sub>,  $J$  1.9 Гц), 6.80 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 292 (15) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 247 (13), 235 (15), 234 (76), 219 (32), 217 (21), 193 (31). Найдено, %: С 57.45; Н 5.60; N 9.47; S 17.06. С<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 57.52; Н 5.52; N 9.58; S 10.97.

**2-((1*E*,2*E*)-3-[(3-Циано-5,5-диметил-4,7-дигидро-5*H*-тиено[2,3-*c*]пирин-2-ил)амино]-1-метилбут-2-ен-1-илиден)амино)-5,5-диметил-4,7-дигидро-5*H*-тиено[2,3-*c*]пирин-3-карбонитрил (8).** К раствору метилата натрия, полученному из

0.25 г (11 ммоль) натрия и 25 мл абсолютного метанола, прибавляли 2.9 г (10 ммоль) соединения **2b**. Смесь кипятили с обратным холодильником 15 мин, затем оставляли на 12 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали холодным метанолом, водой, сушили и перекристаллизовывали из метанола. Выход 1.0 г (21%), т.пл. 259–260°C.  $R_f$  0.63 (этилацетат–метанол, 3:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3190 ш (NH), 2219, 2205 о.с (C≡N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.30 с (12H, 4CH<sub>3</sub>), 2.24 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.45–2.62 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.63 с (4H, 2OCH<sub>2</sub>), 5.27 с (1H, CH), 13.20 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 20.74; 25.68; 35.03; 58.83; 70.13; 101.35; 102.13; 113.25; 126.65; 130.04; 153.31; 159.64. Найдено, %: С 62.34; Н 5.76; N 11.75; S 13.22.  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 62.47; Н 5.87; N 11.66; S 13.34.

**Методика получения соединений 10 и 11.** Смесь 1.8 г (10 ммоль) соединения **9**, 1.3 г (10 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 0.1 г *n*-толуолсульфокислоты в 20 мл сухого бензола кипятили с обратным холодильником до прекращения выделения воды. Образовавшиеся кристаллы соединения **11** отфильтровывали, промывали этанолом, водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Затем растворитель из фильтрата отгоняли, к остатку прибавляли 10 мл этанола и помещали в холодильник на ночь. Образовавшиеся кристаллы соединения **10** отфильтровывали, промывали холодным этанолом, водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

**Этиловый эфир 4-амино-2-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты (10).** Выход 2.23 г (40%) [15].

**(2E)-N-(3-Циано-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиен-2-ил)-3-[(3-циано-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиен-2-ил)амино]бут-2-енамид (11).** Выход 2.13 г (50%), т.пл. 266–267°C.  $R_f$  0.68 (ацетон–пентан, 1:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3240, 3170 ш (NH), 2206 о.с (C≡N), 1680 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.78–1.91 м (8H, 4CH<sub>2</sub>), 2.16 д (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  0.8 Гц), 2.53–5.67 м (8H, 4CH<sub>2</sub>), 5.46 к (1H, CH,  $J$  0.8 Гц), 10.96 уш.с (1H, NH), 11.57 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 62.68; Н 5.17; N 13.17; S 15.23.  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 62.53; Н 5.25; N 13.26; S 15.18.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Naguib B.H., El-Nassan H.B. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 1718–1725. doi 10.3109/14756366.2016.1158711
2. Abdelaziz M.E., El-Miligy M.M.M., Fahmy S.M., Mahran M.A., Hazzaa A.A. *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, 674–692. doi 10.1016/j.bioorg.2018.07.024
3. Binsaleh N.K., Wigley C.A., Whitehead K.A., van Rensburg M., Reynisson J., Pilkington L.I., Barker D., Jones S., Dempsey-Hibbert N.C. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1997–2004. doi 10.1016/j.ejmech.2017.11.014
4. Buryi D.S., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G., Dyadyuchenko L.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 1575–1585. doi 10.1134/S1070363219080061
5. Kumar C.N.S.S.P., Srihari E., Ravinder M., Kumar K.P., Murthy U.S.N., Rao V.J. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, E131–E135. doi 10.1002/jhet.1091
6. Pinheiro L.C.S., Abreu P.A., Afonso I.F., Leal B., Corrêa L.C.D., Borges J.C., Marques I.P., Lourenço A.L., Sathler P., dos Santos A.L., Medeiros C.A., Cabral L.M., Júnior M.L.O., Romeiro G.A., Ferreira V.F., Rodrigues C.R., Castro H.C., Bernardino A.M.R. *Curr. Microbiol.* **2008**, *57*, 463–468. doi 10.1007/s00284-008-9234-5
7. Zeng X.X., Zheng R.L., Zhou T., He H.Y., Liu J.Y., Zheng Y., Tong A.P., Xiang M.L., Song X.R., Yang S.Y., Yu L.T., Wei Y.Q., Zhao Y.L., Yang L. *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6282–6285. doi 10.1016/j.bmcl.2010.08.088
8. Mohareb R.M., Abdallah A.E.M., Abdelaziz M.A. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 564–579. doi 10.1007/s00044-013-0664-7
9. Пароникян Е.Г., Оганисян А.В., Пароникян Р.Г., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Минасян Н.С., *Хим.-фарм. ж.* **2018**, *52*, 22–27. [Paronikyan E.G., Ogannisyan A.V., Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Minasyan N.S. *Pharm. Chem. J.* **2019**, *52*, 839–843.] doi 10.1007/s11094-019-1911-0
10. Pevet I., Brulé C., Tizot A., Gohier A., Cruzalegui F., Boutin J.A., Goldstein S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2517–2528. doi 10.1016/j.bmc.2011.03.021
11. Lockman J.W., Reeder M.D., Suzuki K., Ostanin K., Hoff R., Bhoite L., Austin H., Baichwal V., Willardsen J.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2283–2286. doi 10.1016/j.bmcl.2010.02.005
12. Pinheiro L.C.S., Borges J.C., Oliveira C.D., Ferreira V.F., Romeiro G.A., Marques I.P., Abreu P.A., Frugulheti I.C.P.P., Rodrigues C.R., Albuquerque M.G., Castro H.C., Bernardino A.M.R. *Arkivoc.* **2008**, *xiv*, 77–87. doi 10.3998/ark.5550190.0009.e09

13. Gewald K., Schinke E., Böttcher H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94–100. doi 10.1002/cber.19660990116
14. Норавян А.С., Мкртчян А.П., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян Н.Е., Варганян С.А. *Хим.-фарм. ж.* **1977**, *11*, 20–24. [Noravyan A.S., Mkrtychyan A.P., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan N.E., Vartanyan S.A. *Pharm. Chem. J.* **1977**, *11*, 839–841.] doi 10.1007/BF00778174
15. Schaefer H., Gewald K., Mueller H., Jescheke T. Пат. DD 285356 A5 (**1990**). ФРГ. *С.А.* **1991**, *114*, 228888d.
16. Lalezari I. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 603–604. doi 10.1002/jhet.5570160341
17. *Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays*. Eds. H.G. Vogel, W.H. Vogel. Berlin, N.-Y.: Springer. **1997**, 246–350.

## Synthesis of New Derivatives of Thieno[2,3-*b*]pyridines Based on Condensed Thiophenes

E. G. Paronikyan, A. S. Harutyunyan\*, and R. G. Paronikyan

*Scientific-Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry,  
0014, Republic of Armenia, Yerevan, pr. Azatutiana 26  
\*e-mail: Harutyunyan\_arpi@mail.ru*

Received October 18, 2019; revised January 16, 2020; accepted January 17, 2020

The synthesis conditions and yields of thieno[2,3-*c*]pyranes were optimized. The method for producing new condensed derivatives of pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-*b*]pyridines was developed. The anticonvulsant activity of the synthesized compounds were investigated.

**Keywords:** thiophene, thieno[2,3-*c*]pyranes, thieno[2,3-*b*]pyridines, pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-*b*]pyridines, new condensed systems, anticonvulsant activity