

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗОДИОКСАНИЛТИЕНОПИРИМИДИНА

© 2022 г. С. О. Вартанян, А. А. Агекян, А. С. Авакян*, А. Б. Саргсян,
Г. А. Паносян, С. А. Арутюнян, Г. В. Гаспарян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
0014, Ереван, просп. Азатутян, 26
*e-mail: avagal@mail.ru

Поступила в редакцию 04.11.2021 г.
После доработки 26.11.2021 г.
Принята к публикации 01.12.2021 г.

Циклизацией ранее синтезированного этилового эфира 2-амино-4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)тиофен-3-карбоновой кислоты с формамидом получен 5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он, который действием хлорокиси фосфора переведен в хлорпроизводное. Его конденсацией с первичными и вторичными аминами получен ряд новых тиенопиримидинов с разнообразными фармакофорными фрагментами в положении 4. Взаимодействием с гидразингидратом получено соответствующее 4-гидразинилзамещенное соединение, которое действием муравьиной кислоты переведено в триазолотиенопиримидиновое производное. Изучены противогипоксические свойства синтезированных соединений.

Ключевые слова: 1,4-бензодиоксан, тиенопиримидинон, оксихлорид фосфора, 4-амино-1,4-бензодиоксанилтиенопиримидин, противогипоксические свойства

DOI: 10.31857/S0514749222070059, **EDN:** CZCSCS

ВВЕДЕНИЕ

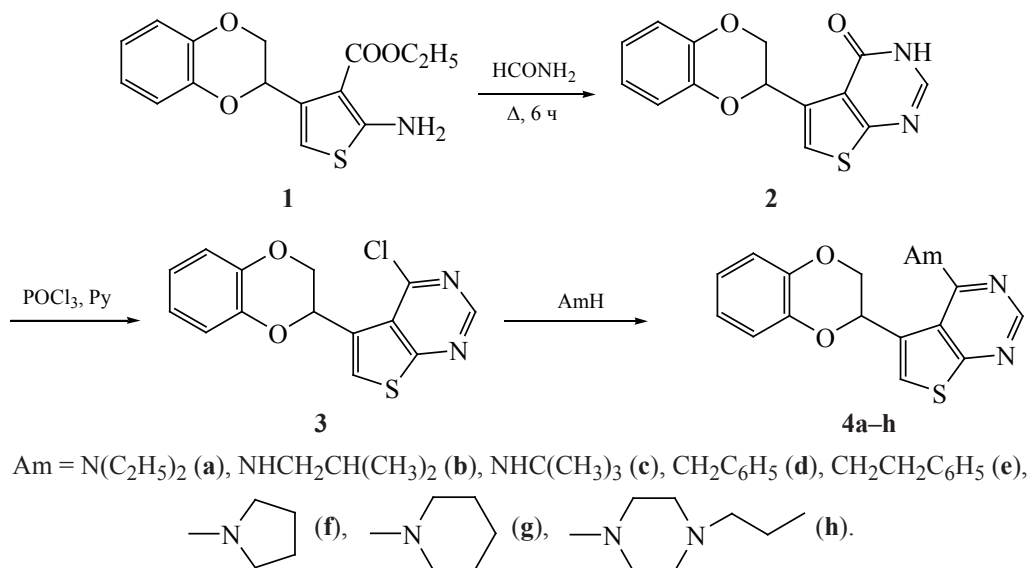
Сочетание фармакофорных гетероциклических фрагментов в одной молекуле может привести к новым соединениям с высокой биологической активностью. Так, наличие 1,4-бензодиоксанового кольца приводит к появлению выраженного действия на сердечно-сосудистую и центральную нервную системы, как и у большинства используемых в медицинской практике лекарственных препаратов этого ряда [1]. Тиофеновый цикл, как и конденсированный тиенопиримидиновый, входит в состав многих веществ, обладающих антибактериальной, противомикробной, противоопухолевой, противовоспалительной активностью [2–4]. В продолжение поиска новых биологически активных соединений с целью изучения фармакологических свойств нами синтезированы соединения, содержащие в своей структуре вышеуказанные гетероциклы, в частности, замещенные в положении 4 разнообразными аминными

фрагментами 1,4-бензодиоксанилтиенопиримидины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами по реакции Гевальда был синтезирован тиофенобензодиоксан **1**, содержащий 2 функциональные группы – аминную и сложноэфирную. На основе аминного фрагмента получены разнообразные амидоэфирные производные, включающие фармакофорные фрагменты у атома азота, которые проявили умеренную антигипоксическую активность [5]. В настоящей работе приведены результаты изучения реакции циклизации с участием уже обеих функциональных групп исходного аминоксифира **1**. Кипячением последнего с формамидом получено новое конденсированное гетероциклическое соединение – 1,4-бензодиоксанилтиенопиримидинон (**2**), которое действием хлорокиси фосфора переведено в соответствующее хлорпроизводное **3**. Взаимодействием со-

Схема 1



единения **3** с разнообразными как первичными (алкил- и арилалкил-), так и вторичными (диалкил- и циклическими) аминами синтезируются целевые тиенопиримидины **4a–h** (схема 1).

Реакцией хлорпроизводного **3** с гидразингидратом получено также гидразинильное производное **5**, которое под действием муравьиной кислоты в результате перегруппировки Димрота переведено в тетрациклическое аннелированное производное тиенотриазолопиримидина **6** (схема 2).

Чистота и строение всех синтезированных веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

Изучение противогипоксических свойств синтезированных соединений проводили на белых линейных крысах по методике [6]. В условиях недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе изучали влияние препаратов на выживаемость животных. Соединения вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг массы и сравнивали с лекарственным препаратом идазоксаном. Показано, что соединения **2**,

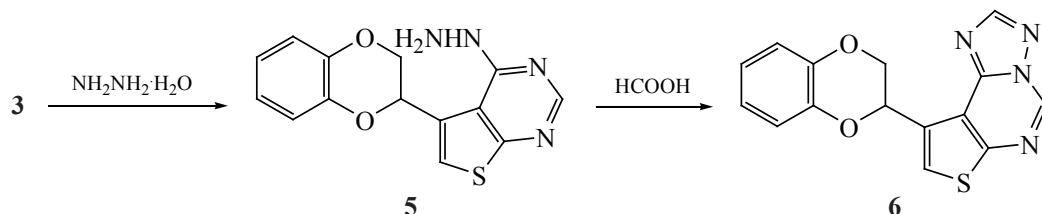
4b, f, h проявили выраженную антигипоксическую активность – 49, 53.6, 44 и 54% соответственно, не превышающую активность препарата сравнения идазоксана в тех же условиях (55%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на приборе Varian Mercury-300 (США) в ДМСО-*d*₆, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voëtius (Германия). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254, подвижная фаза – бензол–ацетон (3:1), проявитель – пары йода. Все использованные реагенты соответствуют стандарту «х.ч.».

Этил-2-амино-4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (**1**) получен по методу [5].

Схема 2



5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (2). Смесь 3.05 г (0.01 моль) соединения **1** и 30 мл формамида кипятили с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом и перекристаллизовывали из ДМФА. Выход 2.4 г (84%), т.пл. 220–221°C, R_f 0.45. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3250 (NH), 1664 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.94 д.д (1H, OCH_2CH , J 10.9, 7.4 Гц), 4.62 д.д (1H, OCH_2CH , J 10.9, 2.4 Гц), 5.77 д.д.д (1H, OCH, J 7.4, 2.4, 0.9 Гц), 6.77–6.94 м (4H, C_6H_4), 7.33 д (1H, =CH, J 0.9 Гц), 7.95 с (1H, N=CHN), 12.55 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 67.7 (OCH_2), 71.0 (OCH), 116.5 (CH), 116.6 (CH), 118.8 (CH), 120.8 (2CH), 121.0, 133.1, 142.8, 143.0, 144.7 (N=CH), 157.5, 165.1. Найдено, %: C 58.43; H 3.32; N 9.91. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 58.73; H 3.52; N 9.78.

4-Хлор-5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин (3). Смесь 2.9 г (0.01 моль) соединения **2**, 40 мл хлорокиси фосфора и 0.5 мл пиридина кипятили с обратным холодильником 2 ч. Избыток хлорокиси фосфора отгоняли, к остатку прибавляли 100 мл ледяной воды и нейтрализовали водным раствором аммиака. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

Выход 1.9 г (62%), т.пл. 123–124°C, R_f 0.47. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.11 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.4, 7.7 Гц), 4.70 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.4, 2.3 Гц), 5.92 д.д.д (1H, OCH, J 7.7, 2.3, 1.0 Гц), 6.82–6.96 м (4H, C_6H_4), 8.06 д (1H, SCH, J 1.0 Гц), 8.84 с (1H, N=CH). Найдено, %: C 55.31; H 3.12; N 9.42; Cl 11.41. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 55.18; H 2.97; N 9.19; Cl 11.63.

Соединения 4а–h (общая методика). К раствору 2.86 г (0.01 моль) соединения **3** в 40 мл абсолютного этанола прибавляли 0.02 моль амина (диэтиламин, *втор-* и *трет-*бутиламина, бензил- и фенэтиламина, пирролидин, пиперидин, *N*-пропилпиперазин) и смесь кипятили с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом и перекристаллизовывали из толуола.

5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-*N,N*-диэтилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (4а). Получен из 1.5 г

диэтиламина. Выход 2.2 г (64%), т.пл. 90–91°C, R_f 0.42. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.13 т (6H, 2CH_3 , J 7.0 Гц), 3.36 д.к (2H, NCH_2 , J 13.5, 7.0 Гц), 3.61 д.к (2H, NCH_2 , J 13.5, 7.0 Гц), 4.05 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.3, 8.3 Гц), 4.38 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.3, 2.3 Гц), 5.58 д.д.д (1H, OCH, J 8.3, 2.3, 0.7 Гц), 6.81–6.94 м (4H, C_6H_4), 7.75 д (1H, SCH, J 0.7 Гц), 8.52 с (1H, N=CHN). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.9 (2CH_3), 44.5 (2CH_2), 67.9 (OCH_2), 69.6 (OCH), 116.6 (CH), 116.7 (CH), 118.4, 120.9 (CH), 121.0 (CH), 123.4 (CH), 128.8, 142.4, 143.0, 151.3 (N=CH), 162.0, 168.8. Найдено, %: C 63.67; H 5.83; N 12.64. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.32; H 5.61; N 12.81.

5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-*N*-изобутилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (4б). Получен из 1.5 г *втор-*бутиламина. Выход 2.3 г (67%), т.пл. 101–102°C, R_f 0.51. Смесь 2 диастереоизомеров 40:60 (%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.88 т (1.2H, J 7.4 Гц) и 0.93 т (1.8H, SCH_2CH_2 , J 7.4 Гц), 1.13 д (1.8H, J 6.5 Гц) и 1.15 д (1.2H, SCH_2CH , J 6.5 Гц), 1.41–1.56 м (2H, CH_2CH_3), 4.23–4.50 м (3H, OCH_2 и CH), 5.56–5.61 м (1H, OCH), 6.69 уш.д (0.4H, J 7.6 Гц) и 6.73 уш.д (0.6H, NH, J 7.6 Гц), 6.83–6.95 м (4H, C_6H_4), 7.60 д (0.6H, J 0.7 Гц) и 7.61 д (0.4H, SCH, J 0.7 Гц), 8.26 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.9 и 10.0 (SCH_2CH_2), 19.6 и 19.7 (SCH_2CH), 28.7 и 28.8 (CH_2), 46.7 и 46.7 (NCH), 66.2 и 66.3 (OCH_2), 71.1 и 71.2 (OCH), 114.10 и 114.12, 116.6 (CH), 116.7 (CH), 120.99 и 121.00 (CH), 121.7 и 121.9 (CH), 122.2 (CH), 127.6, 140.76 и 140.79, 142.6, 153.0 (N=CH), 156.2, 167.4. Найдено, %: C 63.52; H 5.84; N 12.49. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.32; H 5.61; N 12.31.

5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-*N*-трет-бутилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (4с). Получен из 1.5 г *трет-*бутиламина. Выход 2.0 г (61%), т.пл. 172–173°C, R_f 0.53. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.43 с (9H, 3CH_3), 4.44 д (2H, OCH_2 , J 5.4 Гц), 5.53 уш.т (1H, OCH, J 5.4 Гц), 6.82–6.95 м (5H, C_6H_4 и NH), 7.60 уш.с (1H, SCH), 8.29 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.5 (3CH_3), 51.3 (CMe_3), 66.2 (OCH_2), 71.4 (OCH), 114.8, 116.88 (CH), 116.94 (CH), 120.9 (CH), 122.1 (CH), 122.2 (CH), 127.4, 140.9, 142.5, 152.3 (N=CH), 156.3, 167.3. Найдено, %: C 63.59; H 5.88; N 12.53. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.32; H 5.61; N 12.31.

***N*-Бензил-5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (4d).** Получен из 2.15 г бензиламина. Выход 2.4 г (65%), т.пл. 110–111°C, R_f 0.48. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.36 д.д (1H, OCH_2 , J 11.6, 7.5 Гц), 4.54 д.д (1H, OCH_2 , J 11.6, 2.5 Гц), 4.68 д.д (1H, NCH_2 , J 14.7, 5.0 Гц), 4.86 д.д (1H, NCH_2 , J 14.7, 6.0 Гц), 5.69 д.д.д (1H, OCH , J 7.5, 2.5, 0.8 Гц), 6.57–6.61 м (1H), 6.69–6.75 м (1H) и 6.80–6.88 м (2H, C_6H_4), 7.15–7.34 м (6H, C_6H_5 и NH), 7.57 д (1H, SCH, J 0.8 Гц), 8.32 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 44.1 (NCH_2), 66.4 (OCH_2), 70.2 (OCH), 114.1, 116.5 (CH), 116.7 (CH), 120.9 (CH), 121.0 (CH), 121.6 (CH), 126.4 (CH), 127.1 (2CH), 127.8 (2CH), 128.1, 138.5, 141.3, 142.5, 152.9 (N=CH), 156.4, 167.3. Найдено, %: C 67.41; H 4.74; N 11.39. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 67.18; H 4.56; N 11.19.

5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-*N*-фенэтилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (4e). Получен из 2.4 г фенэтиламина. Выход 2.45 г (63%), т.пл. 98–100°C, R_f 0.41. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.82–2.99 м (2H, CH_2Ph), 3.72–3.91 м (2H, NCH_2), 4.16 д.д (1H, OCH_2 , J 11.6, 7.7 Гц), 4.40 д.д (1H, OCH_2 , J 11.6, 2.5 Гц), 5.51 д.д.д (1H, OCH , J 7.7, 2.5, 0.7 Гц), 6.67–6.71 м (1H), 6.78–6.85 м (2H) и 6.87–6.93 м (3H, C_6H_4 и NH), 7.07–7.22 м (5H, C_6H_5), 7.53 д (1H, SCH, J 0.7 Гц), 8.33 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.5 (CH_2), 41.7 (NCH_2), 66.3 (OCH_2), 70.5 (OCH), 114.1, 116.72 (CH), 116.74 (CH), 120.95 (CH), 121.03 (CH), 121.8 (CH), 125.6 (CH), 127.8 (2CH), 127.9, 128.0 (2CH), 138.7, 141.3, 142.6, 152.9 (N=CH), 156.6, 167.2. Найдено, %: C 67.64; H 5.25; N 10.93. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 67.84; H 4.92; N 10.79.

5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин (4f). Получен из 1.5 г пирролидина. Выход 2.0 г (59%), т.пл. 166–167°C, R_f 0.50. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.79–2.02 м (4H, 2CH_2), 3.54–3.63 м (2H) и 3.73–3.83 м [2H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 4.16 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.5, 8.2 Гц), 4.43 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.5, 2.2 Гц), 5.53 д.д.д (1H, OCH , J 8.2, 2.2, 0.7 Гц), 6.79–6.92 м (4H, C_6H_4), 7.63 д (1H, SCH, J 0.7 Гц), 8.30 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.7 (2CH_2), 50.0 [$\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 67.5 (OCH_2), 69.7 (OCH), 114.8, 116.6 (CH), 116.7 (CH), 120.9 (CH), 121.1 (CH), 121.4 (CH), 128.9, 142.5, 142.9, 150.9 (N=CH), 159.2, 168.4. Найдено, %: C

63.88; H 5.32; N 12.54. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.70; H 5.05; N 12.38.

5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-(пиперидин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин (4g). Получен из 1.7 г пиперидина. Выход 2.1 г (60%), т.пл. 162–163°C, R_f 0.46. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.57–1.79 м (6H, $\beta,\gamma\text{-CH}_2$ пиперидина), 3.24–3.35 м (2H) и 3.41–3.52 м (2H, $\alpha,\alpha_1\text{-CH}_2$ пипер.), 4.14 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.3, 8.4 Гц), 4.42 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.3, 2.3 Гц), 5.57 д.д.д (1H, OCH , J 8.4, 2.3, 0.7 Гц), 6.80–6.92 м (4H, C_6H_4), 7.78 д (1H, SCH, J 0.7 Гц), 8.52 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.6 (CH_2), 25.0 (2CH_2), 51.1 [$\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 67.7 (OCH_2), 69.2 (OCH), 116.7 (2CH), 117.7, 120.9 (CH), 121.1 (CH), 123.7 (SCH), 128.7, 142.4, 143.1, 151.6 (N=CH), 162.8, 168.5. Найдено, %: C 64.70; H 5.68; N 12.13. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 64.57; H 5.42; N 11.89.

5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-(4-пропилпиперазин-1-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин (4h). Получен из 2.6 г пропилпиперазина. Выход 2.56 г (64%), т.пл. 123–124°C, R_f 0.44. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.38–1.51 м (2H, CH_2CH_3), 2.25 уш.т (2H, $\text{NCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$, J 6.9 Гц), 2.39–2.57 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.25–3.37 м (2H) и 3.50–3.61 м [2H, $(\text{CH}_2)_2\text{N-Ar}$], 4.16 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.0, 8.2 Гц), 4.41 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.0, 2.5 Гц), 5.58 уш.д.д (1H, OCH , J 8.2, 2.5 Гц), 6.80–6.93 м (4H, C_6H_4), 7.79 уш.с (1H, SCH), 8.53 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.4 (CH_3), 49.9 (NCH_2), 52.1 [$\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 59.5 (NCH_2), 67.6 (OCH_2), 69.2 (OCH), 116.6 (CH), 116.8 (CH), 117.6, 120.8 (CH), 121.1 (CH), 124.0 (CH), 128.5, 142.4, 142.9, 151.6 (N=CH), 162.2, 168.6. Найдено, %: C 63.94; H 5.87; N 14.38. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.61; H 6.10; N 14.13.

5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-гидразинилтиено[2,3-*d*]пиримидин (5). К раствору 0.9 г (0.003 моль) хлорида **3** в 20 мл этанола добавляли 6 мл гидразин гидрата и нагревали 4–5 ч при 70–75°C. Отгоняли растворитель, к остатку прибавляли воду. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, затем эфиром. Перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.65 г (72%), т.пл. 180–181°C, R_f 0.48 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3240, 3352 (NH, NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.95 ш (2H, NH_2), 4.28 д.д

(1H, OCH₂, *J* 11.6, 7.5 Гц), 4.59 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.6, 2.4 Гц), 5.75 д.д.д (1H, OCH, *J* 7.5, 2.4, 0.7 Гц), 6.71 уш.с (1H, NH), 6.81–6.94 м (4H, C₆H₄), 7.52 д (1H, SCH, *J* 0.7 Гц), 8.30 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 56.23; Н 4.36; N 18.84. C₁₄H₁₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 55.99; Н 4.03; N 18.65.

9-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)тиено[3,2-*e*][1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]пиримидин (6). Смесь 0.3 г (0.001 моль) соединения **5** и 4 мл муравьиной кислоты кипятили с обратным холодильником 2 ч. Отгоняли избыток муравьиной кислоты, прибавляли 10 мл 2%-ного раствора КОН. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.2 г (63%), т.пл. 162–163°C, *R*_f 0.47. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1610, 1583, 1574 (C=C_{Ar}, C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 4.38 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.4, 7.3 Гц), 4.75 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.4, 2.2 Гц), 6.00 д.д.д (1H, OCH, *J* 7.3, 2.2, 0.7 Гц), 6.84–7.04 м (4H, C₆H₄), 8.09 д (1H, SCH, *J* 0.7 Гц), 8.75 с (1H, N=CH), 9.79 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 58.28; Н 3.46; N 18.31. C₁₅H₁₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 58.05; Н 3.25; N 18.05.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате реакции циклизации тиофенового производного с 2 функциональными группами – аминной и карбэтоксильной – при кипячении с формамидом образуется замещенный тиенопиримидинон. Дальнейшее взаимодействие последнего с хлорокисью фосфора и последующее аминирование выделенного хлорпроизводного аминами приводит к целевым 4-замещенным аминотиенопиримидинам. Действием муравьиной кислоты из 4-гидразинильного производного получен 9-(1,4-бензодиоксан-2-ил)тиено[3,2-*e*][1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]пиримидин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вартанян Светлана Ониковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4582-7629>

Агемян Ася Агековна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6151-4951>

Авакян Алина Суменовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7148-3666>

Саргсян Амаля Багратовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-9164>

Паносян Генрих Агавардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

Арутюнян Седа Айрапетовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-6975>

Гаспарян Грачик Ваграмович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8555-3733>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances*, WHO, **2018**.
2. Shah R., Verma P.K. *Chem. Central J.* **2018**, *12*, 137–159. doi 10.1186/s13065-018-0511-5
3. Mishra R., Jha K.K., Kumar S., Tomer I. *Pharma Chem.* **2011**, *3*, 38–54. doi 10.18576/jpac/020301
4. Mohamed A.-M., Elmahdy K.M., Elkazak A.M., Seada M.H., Mohamed O.F. *J. Pharm. Appl. Chem.* **2016**, *2*, 1–11. doi 10.18576/jpac/020301
5. Вартанян С.О., Агемян А.А., Авакян А.С., Арутюнян С.А., Гаспарян Г.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 690–693. [Vardanyan S.O., Aghekyan A.A., Avagyan A.S., Harutyunyan S.A., Gasparyan H.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 598–601.] doi 10.1134/S1070428019050038
6. Ширинян Э.А., Мартиросян О.М., Арутюнян С.А., Атаян Т.К. *Физиол. ж. СССР.* **1990**, *76*, 1197–1202.

Synthesis of New Derivatives of the 1,4-Benzodioxanylthienopyrimidine

S. O. Vardanyan, A. A. Aghekyan, A. S. Avagyan*, A. B. Sargsyan,
H. A. Panosyan, S. A. Harutyunyan, and H. V. Gasparyan

*The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
ul. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia
e-mail: avagal@mail.ru

Received November 4, 2021; revised November 26, 2021; accepted December 1, 2021

By cyclization of early synthesized ethyl 2-amino-4-(1,4-benzodioxan-2-yl)thiophen-3-carboxylate with formamide the 5-(1,4-benzodioxan-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on has been obtained. The later by action of phosphoryl chloride was transformed to chloroderivative, by the condensation of which with primary and secondary amines the new derivatives of the thienopyrimidines, involved in C-4 pharmacofor aminofragments, have been synthesized. By interaction above mentioned chlorine with hydrazine hydrate hydrazinyl derivative was obtained, which by the cyclisation and Dimrot rearrangement was converted to 9-(1,4-benzodioxan-2-yl)-thieno[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine. The antihypoxic properties of all synthesized compounds have been investigated.

Keywords: 1,4-benzodioxane, thienopyrimidinon, phosphoryl chloride, substituted 4-amino-1,4-benzodioxanylthienopyrimidin, antihypoxic properties