

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУБАНСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

*На правах рукописи*

**Бурый Дмитрий Сергеевич**

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНА**

(02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук,  
Доценко В. В.

Краснодар – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Введение .....	10
1.2 Построение тиенопиридиновой системы через замыкание тиофенового цикла .....	12
1.3 Построение тиенопиридиновой системы через формирование пиридинового цикла .....	35
1.4 Построение тиенопиридиновой системы с одновременным формированием пиридинового и тиофенового циклов .....	52
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	58
2.1 Синтез 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов.....	58
2.2. Синтез, строение и биологическая активность полиалкил- и полифторзамещенных тиено[2,3- <i>b</i> ]пиридинов.....	66
2.3 Функционализация 3-аминотиено[2,3- <i>b</i> ]пиридинов по аминогруппе .....	86
Глава 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	97
ВЫВОДЫ .....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125
Приложение А. Спектральные данные синтезированных соединений.....	165
Приложение Б. Данные о биологической активности синтезированных соединений .....	174

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Тиено[2,3-*b*]пиридины – класс соединений, обладающих широчайшим спектром практического применения. Это обусловлено в равной степени как уникальными химическими свойствами этих веществ, так и возможностью непосредственного применения данных соединений в различных областях хозяйственной деятельности. Тиено[2,3-*b*]пиридин представляет собой так называемый привилегированный скаффолд; многие соединения, содержащие тиенопиридиновый скаффолд в качестве ключевой структуры, известны как модуляторы самых разнообразных биологических мишеней. В литературе описаны вещества данного класса, обладающие фунгицидным, противовирусным (в т.ч. антиретровирусным), бактерицидным, кардиотоническим, нейротропным, противосудорожным и многими другими видами действия. Не менее важным аспектом практического использования является пока еще не раскрытый в полной мере агрохимический потенциал, особенно важный для аграрных регионов страны – многие тиено[2,3-*b*]пиридины представляют интерес в качестве антидотов гербицидов (в частности, 2,4-Д) и регуляторов роста растений.

Известно несколько различных стратегий построения тиено[2,3-*b*]пиридиновой системы – выделяют группу методов, основанных на одновременном формировании обоих циклов, а также методы, предполагающие создание пиридинового либо тиофенового циклов. Методы аннелирования тиофенового цикла представляются наиболее удобными и рациональными ввиду доступности и вариабельности предшественников – 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов (2-тиоксоникотинонитрилов). В то же время, несмотря на обширные исследования в данной области химии, практически не изучены направления синтеза тиенопиридинов с использованием ацетиленовых кетонов в качестве

исходных реагентов. Малоизученными остаются вопросы направленного синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов с липофильными свойствами, а также вопросы функционализации 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов по аминогруппе.

В свете вышесказанного, разработка новых синтетических подходов к тиено[2,3-*b*]пиридинам и дизайн новых производных данного ряда с потенциальной биологической активностью видятся актуальной задачей.

**Степень разработанности темы.** Работа выполнялась в соответствии с тематическим планом научной работы кафедры органической химии и технологий ФГБОУ ВО «КубГУ» и в рамках реализации базовой части государственного задания Минобрнауки РФ (проект № 4.4892.2017/БЧ) и гранта РФФИ и Краснодарского края № 19-43-230007 р\_а.

**Цели и задачи работы.** Цель работы – дизайн новых соединений ряда тиено[2,3-*b*]пиридина, разработка новых эффективных методов их синтеза, а также изучение строения и свойств данных соединений. Достижение поставленной цели потребовало решения следующих задач:

- Разработка методов синтеза соединений ряда 3-цианопиридин-2(1H)-тионов взаимодействием цианотиоацетамида с ацетиленовыми кетонами и замещенными 1,3-дикетонами;
- Исследование особенностей синтеза производных тиено[2,3-*b*]пиридина на основе полученных 3-цианопиридин-2(1H)-тионов.
- Разработка методов функционализации 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов по аминогруппе.
- Установление структуры полученных соединений с применением комплекса физико-химических методов анализа.
- Изучение биологического действия полученных тиенопиридинов.

**Научная новизна.**

- Разработан и оптимизирован метод синтеза новых 4,6-дизамещенных 3-цианопиридин-2(1H)-тионов на основе цианотиоацетамида и ацетиленовых кетонов, методом РСА установлена регионаправленность реакции, выявлены ограничения метода, связанные с невозможностью введения заместителя в положение 5 тиенопиридиновой системы, а также необходимостью введения реагентов в строгой последовательности.

- Разработан метод синтеза ранее не описанных 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксопиридин-3-карбонитрила и 4,6-бис-(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила на основе цианотиоацетамида и замещенных 1,3-дикетонов.

- Разработаны синтетические подходы к ранее неизвестным полифторзамещенным и полиалкилзамещенным 3-аминотиено[2,3-b]пиридинам на основе реакции Торпа-Циглера новых 3-цианопиридин-2(1H)-тионов с алкилирующими агентами.

- Разработаны новые способы функционализации 3-аминотиено[2,3-b]пиридинов по аминогруппе путем введения азидацетильного и монодиооксиамидного фрагментов.

- Впервые обнаружено рострегулирующее действие этилового эфира 3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты и 3-амино-4,6-диметил-N-(3-нитрофенил)-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида в отношении проростков подсолнечника, а также гербицид-антидотный эффект в отношении гербицида 2,4-Д у 3-(2-азидоацетамидо)-4,6-диметил-N-фенилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида, 3-(2-азидоацетамидо)-N-(2-метил-4-хлорфенил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамида и 3-

(2-азидоацетамидо)-N,4,6-трифенилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в лабораторных экспериментах на проростках подсолнечника.

**Теоретическая и практическая значимость работы** заключается в молекулярном дизайне и разработке простых в реализации региоселективных методов синтеза исходных реагентов для получения тиенопиридинов – новых 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов на основе ацетиленовых кетонов, 3-пентилпентан-2,4-диона и 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-диона. Разработаны методы синтеза новых липофильные полифторзамещенные и полиалкилзамещенные тиено[2,3-b]пиридины, получены новые функционализированные тиенопиридины с азидацетамидным и монотиооксамидным фрагментами в положении 3. С использованием расчетных методов спрогнозированы параметры биодоступности, токсичности и биологического действия полученных соединений. В результате изучения рострегулирующей активности и гербицид-антидотного действия обнаружены соединения с умеренным рострегулирующим и высоким антидотным эффектом относительно гербицида 2,4-Д в лабораторных экспериментах на проростках подсолнечника.

**Соответствие паспорту научной специальности.** Диссертация соответствует паспорту научной специальности 02.00.03 – Органическая химия (химические науки) в пунктах: п.1. «Выделение и очистка новых соединений», п.2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», п. 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

**Методология и методы диссертационного исследования.** Для установления структуры полученных в ходе работы соединений использованы современные физико-химические методы исследования – ИК-спектрофотометрия, одномерная и двумерная ЯМР-спектроскопия  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  (DEPTQ,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC), масс-

спектрометрия высокого разрешения (HRMS), элементный анализ. Контроль за ходом реакции осуществляли методами тонкослойной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Структуры некоторых новых соединений подтверждены данными рентгеноструктурного анализа. Для оценки вероятной биологической активности и параметров биодоступности соединений использовали расчетные методы (SwissADME, SwissTargetPrediction, PASS Online, Molinspiration Property Calculation Service, OSIRIS Property Explorer).

### **Положения, выносимые на защиту**

-эффективный метод получения предшественников тиенопиридинов – соединений ряда 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила – реакцией цианотиоацетамида с ацетиленовыми кетонами и замещенными 1,3-дикетонами;

-метод синтеза полифторзамещенных и полиалкилзамещенных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинам по реакции Торпа-Циглера новых 3-цианопиридин-2(1H)-тионов с алкилирующими агентами.

- способ функционализации производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина, основанный на последовательной обработке хлорацетилхлоридом и далее азидом натрия, либо серой и морфолином.

- особенности проявления рострегулирующего действия и гербицид-антидотной активности в отношении гербицида 2,4-Д у ряда синтезированных тиено[2,3-*b*]пиридинов в лабораторных экспериментах на проростках подсолнечника.

**Личный вклад автора.** Автор принимал непосредственное участие в определении целей и приоритетных задач исследования, поиске и критическом анализе литературных данных по химии тиено[2,3-*b*]пиридина, осуществлении дизайна и синтеза соединений, установлении их структуры физико-химическими методами анализа, обработке и обобщении полученных результатов, а также в

установлении на основе полученных данных дальнейших направлений исследования. Автором проведена работа по публикации результатов исследований в виде статей в отечественных и международных журналах, а также в обсуждении данных в виде докладов на международных и всероссийских конференциях.

**Степень достоверности результатов работы.** Достоверность методик синтеза новых соединений подтверждается многократным воспроизведением. Достоверность строения полученных продуктов обеспечена тщательностью проведения экспериментов, а также использованием современных физико-химических методов анализа для подтверждения структуры синтезированных соединений (ЯМР-, ИК-, масс-спектрометрия, элементный и рентгеноструктурный анализы).

**Апробация работы.** Результаты исследования были представлены на: Всероссийской конференции «Химия и технология гетероциклических соединений» (Уфа, 2017), 22nd International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (online, 2018), XII International Scientific Conference of postgraduates, masters and young researchers on “Actual problems of chemistry” (Baku, 2018), V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018), Международной научно-практической конференции «Химия, химические технологии и экология: наука, производство, образование» (Махачкала, 2018), XVI Международной конференции «Спектрометрия координационных соединений» (Туапсе, 2019).

### **Публикации.**

По результатам диссертационной работы опубликовано 6 статей в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях, 6 тезисов и материалов конференций.



**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 174 стр., содержит 18 таблиц, 86 схем, 15 рисунков, 325 библиографических ссылок. Работа состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Главы 2), экспериментальной части (Глава 3), заключения, списка литературы и приложений. Первая глава представляет собой литературный обзор последних достижений в области синтеза производных тиено[2,3-*b*]пиридина. Вторая глава посвящена обсуждению полученных данных, третья глава включает описание экспериментов.

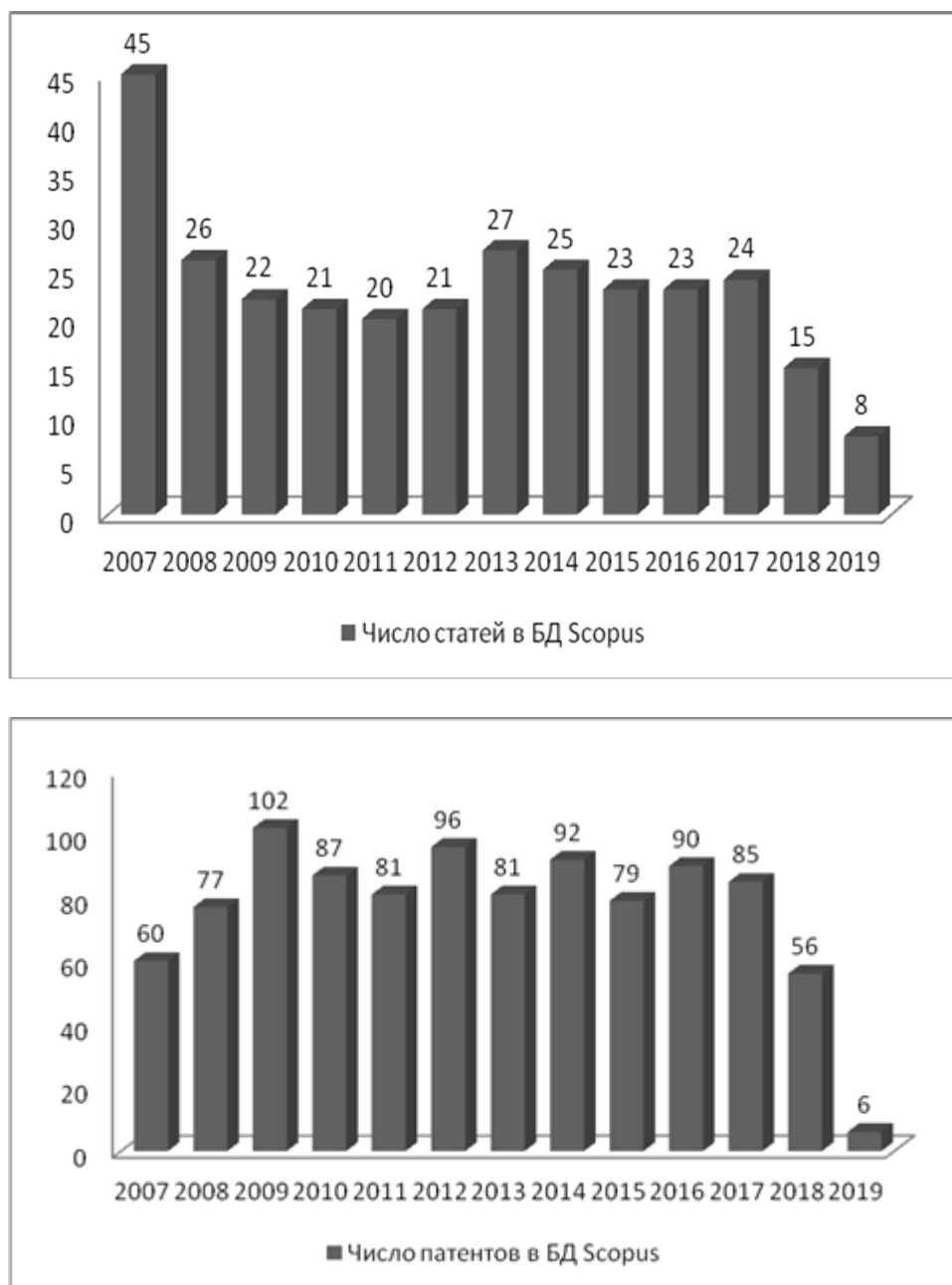
**Работа выполнена** на кафедре органической химии и технологий ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» (г. Краснодар). Работа выполнялась в соответствии с тематическим планом научной работы кафедры органической химии и технологий ФГБОУ ВО «КубГУ» и в рамках реализации базовой части государственного задания Минобрнауки РФ (проект № 4.4892.2017/БЧ), а также при финансовой поддержке РФФИ и Краснодарского края в рамках научного проекта № 19-43-230007 р\_а.

Автор выражает огромную благодарность своему научному руководителю д.х.н. Доценко Виктору Викторовичу за идею работы, неоценимую помощь в ее выполнении и обсуждении полученных результатов. Также автор выражает глубокую признательность к.х.н. Левашову А. С. и к.х.н. Лукиной Д.Ю. (КубГУ) за поддержку и помощь в выполнении эксперимента, к.х.н., доц. Коншину В. В. (КубГУ) за научную консультацию при выполнении диссертационной работы и к.х.н. Аксенову Н. А. (СКФУ) за проведение спектральных и рентгеноструктурных исследований. Автор также благодарен д.х.н. Стрелкову В.Д. (КубГУ) и коллективу сотрудников Всероссийского научно-исследовательского института биологической защиты растений (ВНИИБЗР, г. Краснодар) под руководством к.х.н. Дядюченко Л.В. за организацию и проведение испытаний биологической активности соединений.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Введение

С момента появления первых серийных работ в середине XX века и по настоящий момент химия производных тиено[2,3-*b*]пиридина остается бурно развивающимся направлением исследований, неоднократно становившимся предметом детального рассмотрения в ряде монографий, обзоров и диссертаций [1-18]. Последняя работа, посвященная обобщению и систематизации данных по химии тиено[2,3-*b*]пиридинов в целом, вышла в 2007 г. [8]. Между тем, за последние годы в данной области гетероциклической химии был достигнут заметный прогресс, что нашло отражение в заметном числе новых публикаций, касающихся методов получения, модификации, и особенно вопросов биологической активности производных тиено[2,3-*b*]пиридина. Поиск в БД Scopus по ключевому термину «thieno[2,3-*b*]pyridine» в названии, реферате и ключевых словах за период с 2007 года включительно по 2019 (по состоянию на 01.04.2019) обнаруживает более 300 статей и около 1000 патентов (Рис. 1). Эти данные побудили нас обобщить и систематизировать данные по химии тиено[2,3-*b*]пиридина за период, прошедший с момента публикации последней обзорной работы (с 2007 г. включительно по начало 2019 г.). Материал систематизирован по типу построения тиенопиридиновой системы. Ввиду большого объема материала, внимание в данной работе сфокусировано на наиболее значимых, на наш взгляд, работах; патенты и рутинные работы, не содержащие принципиально новых данных – цитируются ограниченно.



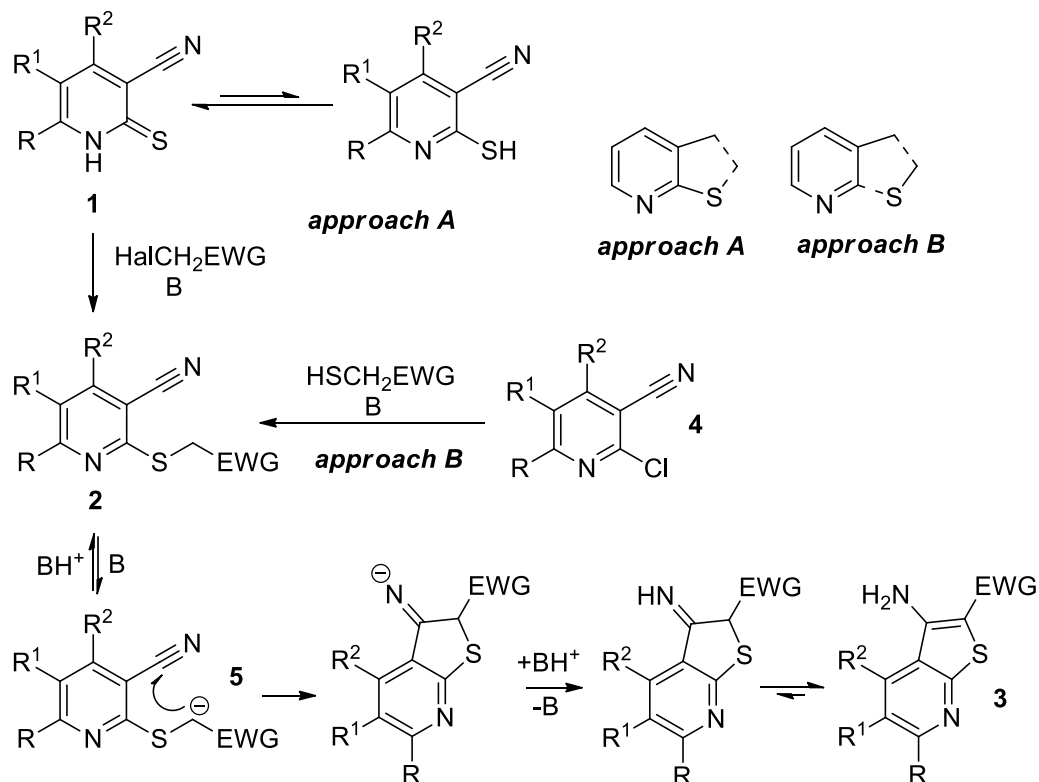
Риунок. 1. Число публикаций в БД Scopus с ключевым термином «thieno[2,3-b]pyridine» (по состоянию на 01.04.2019).

## 1.2 Построение тиенопиридиновой системы через замыкание тиофенового цикла

Среди множества синтетических вариантов аннелирования тиофенового цикла к пиридиновому наиболее популярными являются два подхода (схема 1). Первый (подход А) основан на S-алкилировании доступных [19-24] 3-цианопиридин-2(1H)-тионов **1** или таутомерных 2-меркаптопиридинов с последующей циклизацией интермедиатов **2** по Торпу-Циглеру. Продуктами циклизации в таком случае являются тиенопиридины **3**, несущие в положении 3 аминогруппу и, как правило, сильный электроноакцепторный заместитель (EWG) в положении 2. 2-(EWG-метилтио)никотинитрилы **2** не представляет труда выделить в индивидуальном виде, но, как правило, выходы тиенопиридинов **3** несколько выше при проведении синтеза в *one-pot* варианте без выделения интермедиатов.

Исходными реагентами при реализации подхода В (схема 1) служат 2-хлорникотинитрилы **4** и различные меркаптаны с электроноакцепторной группой в  $\alpha$ -положении, обычно – производные меркаптоуксусной кислоты. При конденсации образуются те же 2-(EWG-метилтио)никотинитрилы **2**, которые в условиях синтеза претерпевают изомеризацию в тиенопиридины **3**. Принципиально подходы А и В отличаются способами и очередностью формирования связей фрагмента C–S–C в тиофеновом цикле.

Схема 1

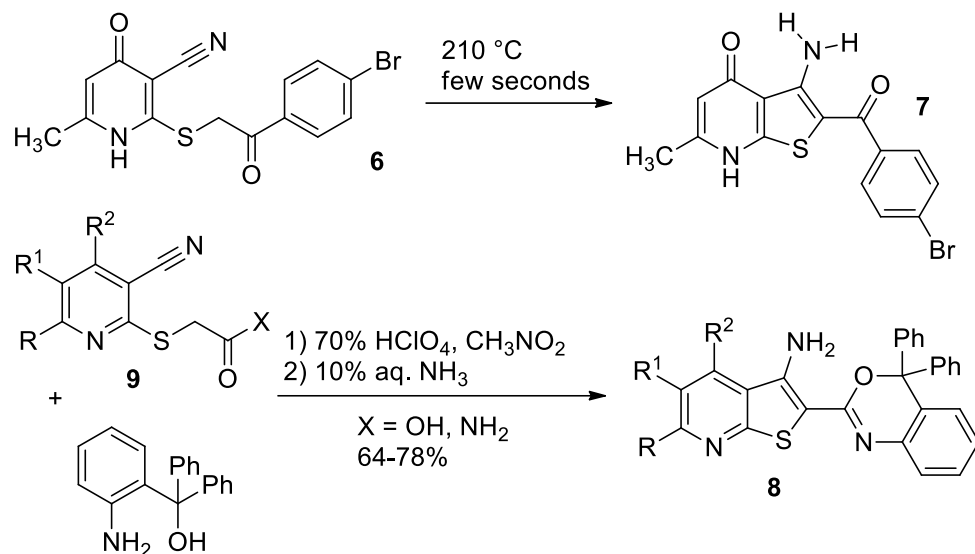


B = основание.

Рассмотрим особенности реализации подходов А и В в свете последних литературных данных. В рамках подхода А построение тиенопиридиновой системы может быть выполнено как в одnoreакторном варианте, без выделения соединений **2**, так и с выделением последних. Основность катализатора и температура также играют важную роль, хотя и варьируют в широких пределах. Так, обработка тионов **1** алкилирующими агентами в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в кипящем ацетоне, [25,26] диоксане при 25 °С [27] или в ДМФА при 60 °С [28], AcONa в спирте при кипячении [29,30] или при комнатной температуре [31,32], AcONa/ДМФА [33], Et<sub>3</sub>N [34] или пиперидина [35] в кипящем спирте, MeONa/MeOH [36-39] или KOH/EtOH–H<sub>2</sub>O [40-43] при комнатной температуре, NaOH/EtOH при 10 °С [44], или 1 экв. водного KOH в ДМФА при комнатной температуре [45-53] – как правило, останавливает процесс на стадии образования

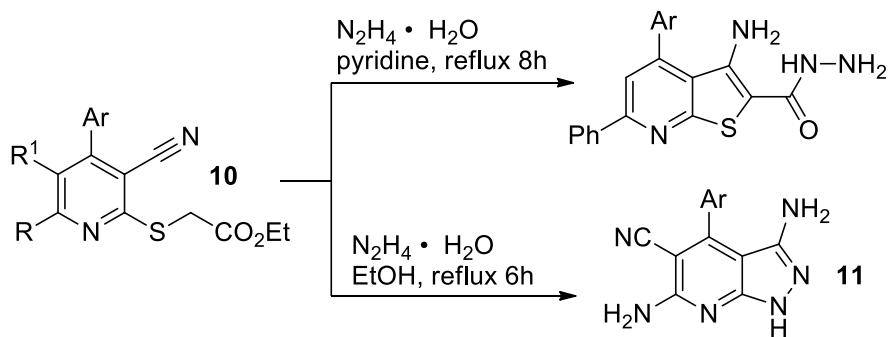
2-(EWG-метилтио)никотинитрилов **2**. Генерирование карбанионов **5**, необходимых интермедиатов в ходе циклизации по Торпу-Циглеру – требует более сильных оснований и более жестких условий. Так, дальнейшее превращение сульфидов **2** в тиенопиридины **3** легко протекает под действием EtONa в абсолютном этаноле при нагревании, [25,31,34-38,42,44,45] CaO в ДМФА при 80 °С [26], системы K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Bu<sub>4</sub>NBr/диоксан при 60-70 °С [27], MeONa/MeOH при кипячении [28-30,32], КОН в кипящем EtOH [33,39-41], водного КОН в ДМФА [43,46,48,50,52], пиперидина в кипящем EtOH [47]. Известен пример некатализируемой циклизации по Торпу-Циглеру соединения **6** (схема 2) с количественным образованием тиенопиридина **7** [41]. Очевидно, успех реакции предопределен строением субстрата – высокой электрофильностью нитрильной группы и сильным акцепторным действием ароильного заместителя. Редкий пример кислотно-катализируемого синтеза тиенопиридинов **8**, представленный в работе [54], основывается на специфическом характере взаимодействия никотинитрилов **9** с *орто*-аминофенил(дифенил)карбинолом. Доказано, что формирование бензоксазинового цикла предшествует формированию тиенопиридиновой системы, при этом в отсутствие триарилкарбинола соединения **9** в аналогичных условиях в циклизацию по Торпу-Циглеру не вступают. Таким образом, данное превращение носит частный характер.

Схема 2



Спонтанная циклизация наблюдается [36] при попытке гидразинолиза эфиров **10** в кипящем пиридине (схема 3). При этом отмечается, что при замене пиридина спиртом может реализоваться альтернативное направление реакции, связанное с нуклеофильным замещением серосодержащего фрагмента и образованием пиразолопиридина **11**.

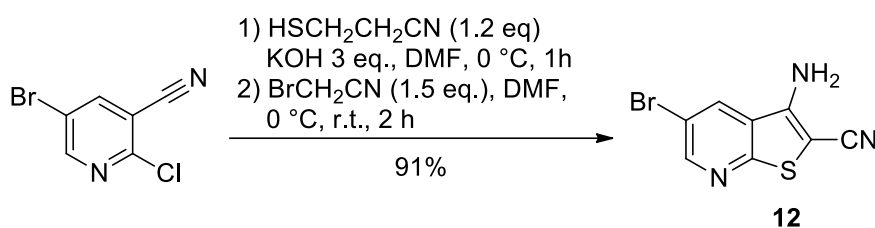
Схема 3



Однореакторный вариант реализации подхода А (схема 1) позволяет получать тиенопиридины **3** напрямую из тионов **1**, минуя стадию выделения никотинонитрилов **2**. Такой путь предполагает обработку тионов **1** алкилирующими агентами и избытком основания изначально в более жестких условиях – недавние примеры описывают синтез тиенопиридинов **3** под

действием  $K_2CO_3$  в кипящем этаноле [31,55] или в присутствии  $Bu_4NBr$  в диоксане при 60-70 °C [27], в кипящих растворах  $MeONa$  в  $MeOH$  [29,30,32,38,39],  $EtONa$  в  $EtOH$  [33-35,56-61],  $KOH$  в  $EtOH$  [40,62] или  $MeOH$  [63], под действием избытка водного  $KOH$  в ДМФА [46,48-51,53,64-73], механохимической обработкой в присутствии  $K_2CO_3$  в ДМФА [72]. Исходные тионы **1**, в свою очередь, также могут быть генерированы *in situ* из 2-хлорникотинитрилов и 3-меркаптопропионитрила в условиях однореакторного подхода, как показано в работах [74,75] на примере получения тиено[2,3-b]пиридина **12** (схема 4):

Схема 4



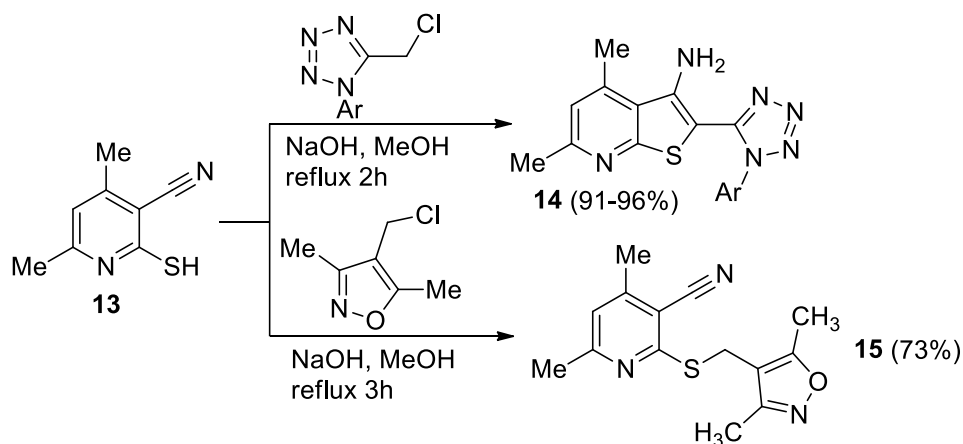
Легкость протекания циклизации по Торпу-Циглеру коррелирует с легкостью генерирования и стабилизации карбанионного интермедиата **5** (схема 1), и, соответственно, с электроноакцепторностью заместителя EWG. Известна [4,5] эмпирическая закономерность, описывающая стабилизирующий эффект электроноакцепторного заместителя:  $NO_2 > ArC(O) > CN > COOR > C(O)NH_2$ .

В последние годы ассортимент алкилирующих агентов, используемых для реакции с тионами **3**, существенно расширился за счет использования хлорметильных производных гетероциклов – 2-хлорметил-4H-1,3-бензоксазина [54], 3-хлорметилизоксазола [62], 5-хлорметил-1H-тетразола [76], 8-хлорметилксантина [77], 6-хлорметил-1-фенилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-она [78]. Для успешного протекания таких реакций необходимо, чтобы гетероциклический заместитель обладал достаточными акцепторными свойствами и был способен к резонансной стабилизации карбаниона **5**. Так, из 5-



хлорметилтетразолов и 2-меркаптотиазопиридина **13** соответствующие тиенопиридины **14** образуются с почти количественными выходами, тогда как реакция с 3,5-диметил-4-(хлорметил)изоксазолом останавливается на стадии *S*-алкилпроизводного **15**, которое не циклизуется даже при длительной обработке MeONa [76] (схема 5):

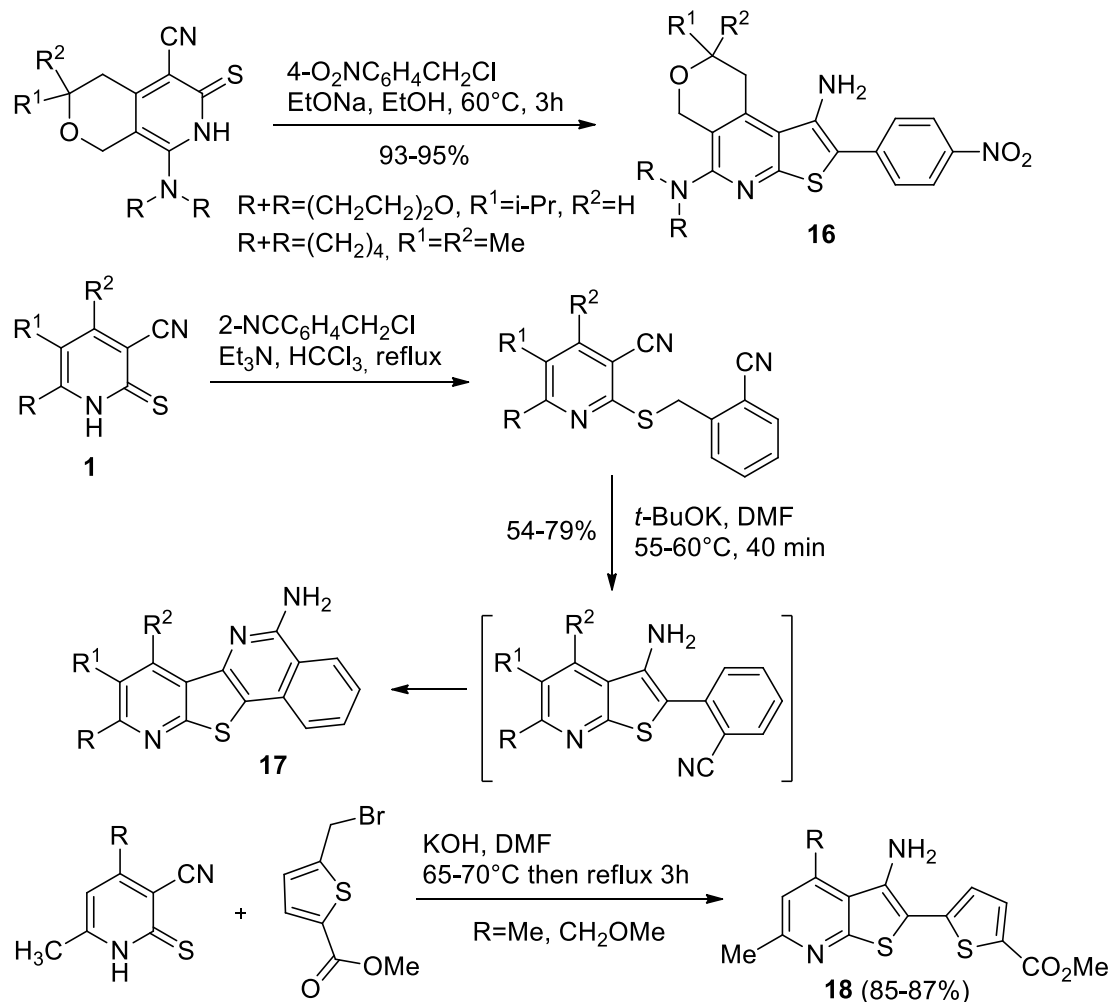
Схема 5



В случае галогенидов бензильного типа циклизация Торпа-Циглера протекает только в том случае, если в фенильном кольце есть достаточно сильные акцепторные заместители: 4-нитро- [79], 2-CO<sub>2</sub>Me [80], 2-CONH<sub>2</sub> [81], 2-C≡N [82]. При этом отмечено [79], что наличии в ароматическом заместителе алкилирующего агента двух атомов хлора в различных положениях циклизация требует присутствия пятикратного избытка EtONa, при наличии атома хлора в *орто*- или *пара*-положении циклизация происходит только в первом случае; при наличии нитрогруппы в *пара*-положении циклизация происходит спонтанно, с образованием соединений **16** (схема 6). Наличие функциональных заместителей с *орто*-положении [80-82] благоприятствует запуску каскадного процесса и приводит к образованию полициклических продуктов – например, пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-с]изохинолинов **17** [82]. Гетероароматические алкилирующие агенты, имеющие акцепторные заместители, также легко

реагируют с выделением продуктов циклизации по Торпу-Циглеру. Примером превращения такого рода может служить синтез [83] 5-(тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-тиофенкарбоксилатов **18** (схема 6).

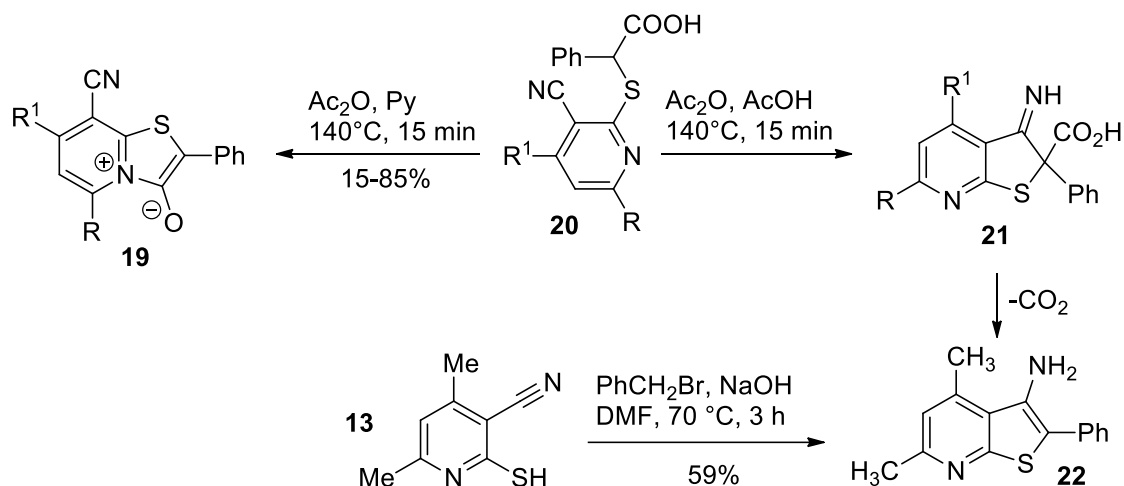
Схема 6



В работе [84] сообщается, что направление циклизации соединений **19** существенным образом зависит от условий, и приводит либо к мезоионным соединениям **20**, либо к кислотам **21**, которые могут быть легко декарбоксилированы – например, с образованием 3-амино-2-фенилтиенопиридина **22** (схема 7). Для последнего также был предложен встречный путь получения из 2-меркаптоникотинитрила **13** и бензилбромида в условиях катализа NaOH. Однако, вследствие недостаточности приводимых в

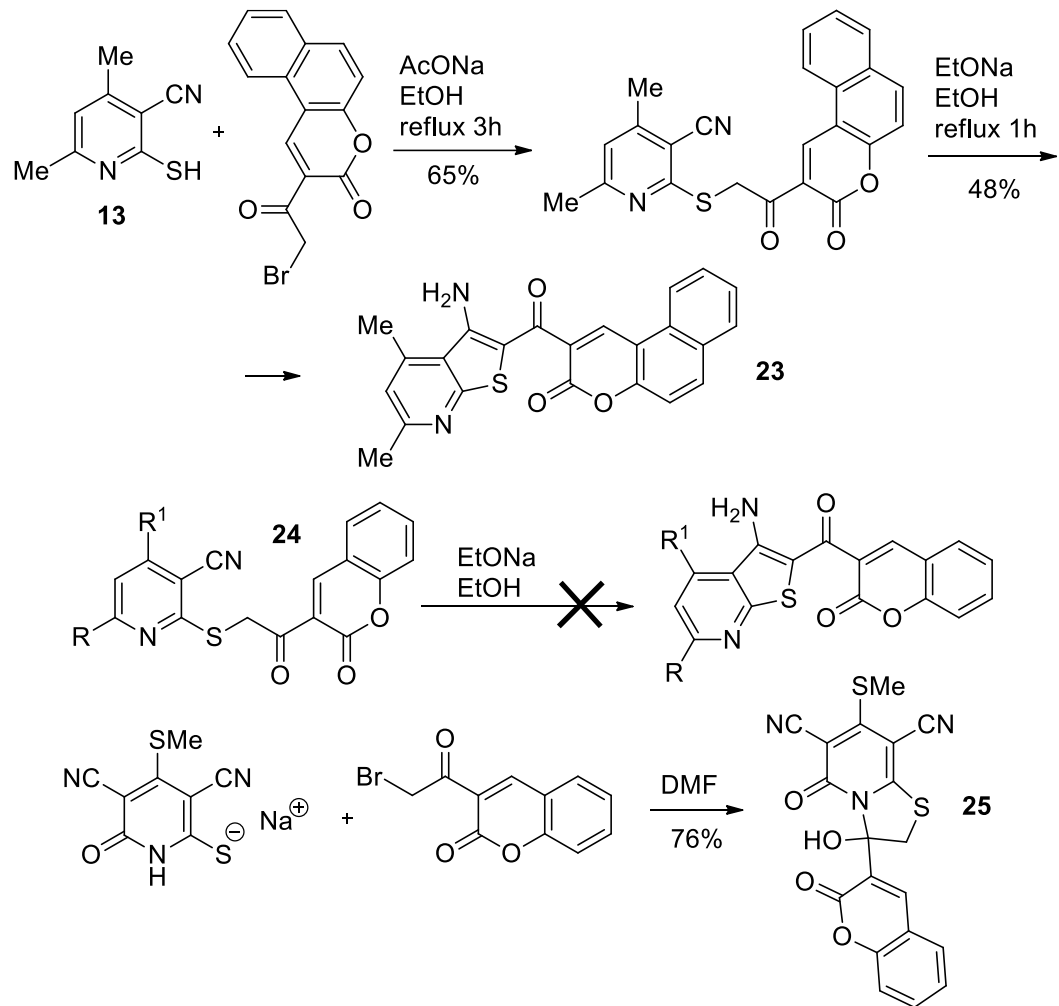
работе спектральных доказательств строения соединения **22**, а также ввиду общих представлений о реакционной способности 2-(бензилтио)никотинонитрилов – данные сведения представляются сомнительными и подлежат более тщательной проверке.

Схема 7



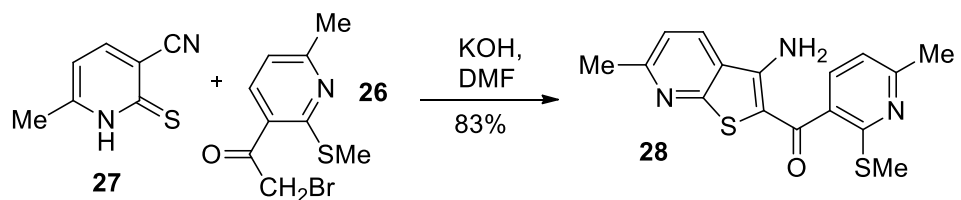
В литературе имеются противоречивые сведения относительно результатов взаимодействия 3-(бромацетил)кумарина с 3-цианопиридин-2(1H)-тионами. Так, по данным работы [85], реакция 3-(бромацетил)бензо[f]кумарина с меркаптотинотинонитрилом **13** с последующей циклизацией дает продукт, которому приписано строение тиенопиридина **23** (схема 8). С другой стороны, сообщается [35,59], что все попытки подвергнуть циклизации в аналогичных условиях соединения **24** не увенчались успехом и привели к образованию сложных смесей продуктов – очевидно, вследствие раскрытия кумаринового цикла в условиях синтеза. Также описан [86] процесс альтернативной циклизации с участием 3-(бромацетил)кумарина, ведущий к производному тиазоло[3,2-а]пиридина **25**. В ряде случаев подобные конкурирующие процессы также могут затруднять формирование тиенопиридиновой системы.

Схема 8



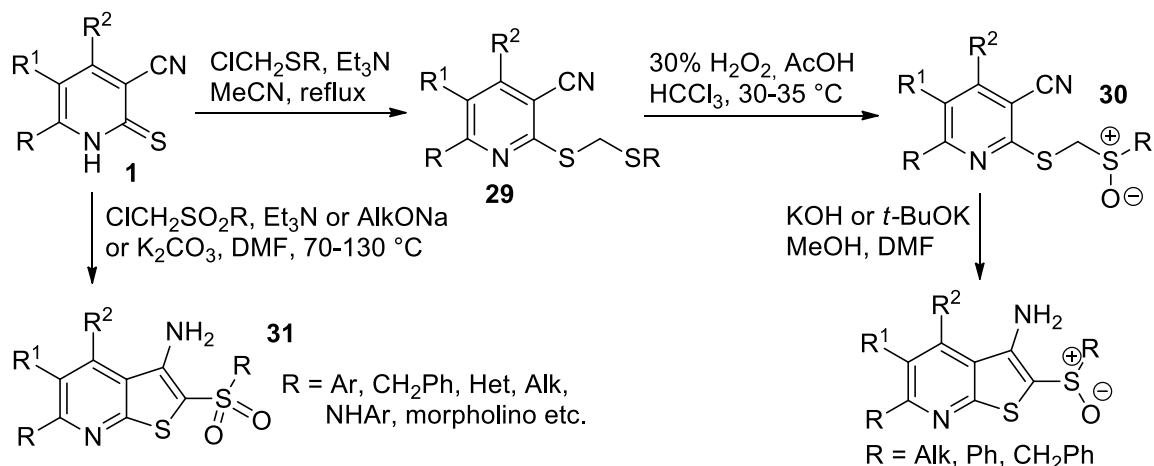
В то же время, несмотря на наличие нуклеофугной метилтиогруппы, взаимодействие бромкетона **26** с пиридин-2(1H)-тионом **27** не приводит к дальнейшей циклоконденсации и останавливается на стадии образования тиенопиридина **28** [87] (схема 9):

Схема 9



В контексте обнаруженной биологической активности ряда замещенных тиенопиридинов [88, 89] в последние годы получили развитие подходы к получению (3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)сульфоксидов, -сульфонов и сульфонамидов. Такие соединения могут быть получены двумя путями: через селективное окисление дитиометанов **29** с последующей циклизацией полученных сульфоксидов **30** по Торпу-Циглеру [89, 90], или прямым алкилированием 3-цианопиридин-2(1H)-тионов хлорметилсульфонами [89-91] и хлорметилсульфонамидами [58,91] в присутствии избытка основания (схема 10). Отмечается [91], что выходы сульфонов **31** существенно зависят от строения заместителя R, которое определяет возможность протекания побочной реакции разложения исходного хлорметилсульфона в щелочной среде по Рамбергу-Бэклунду; выходы сульфонамидов (32-46%) в целом ниже, чем выходы сульфонов (31-78%), что можно объяснить разным акцепторным действием заместителей.

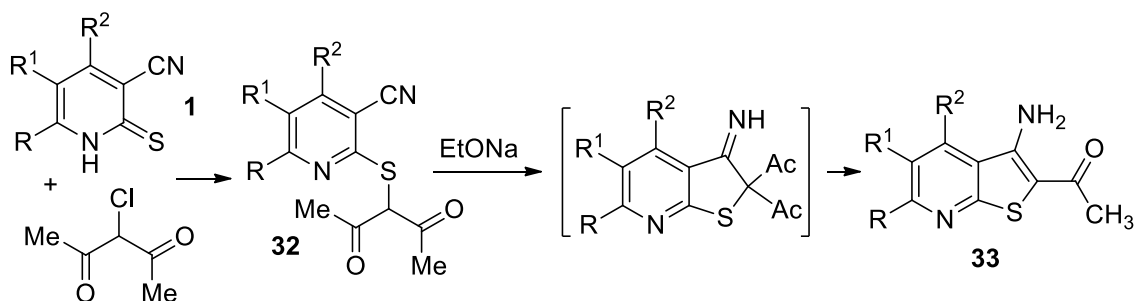
Схема 10



Из литературных данных известно [5], что реакции 3-цианопиридин-2(1H)-тионов **1** с 2-хлорпентан-2,4-дионом приводят к образованию соединений **32**. Последние под действием сильных оснований подвергаются циклизации и кетонному расщеплению, и дают 2-ацетил-3-аминотиенопиридины **33**. Недавние

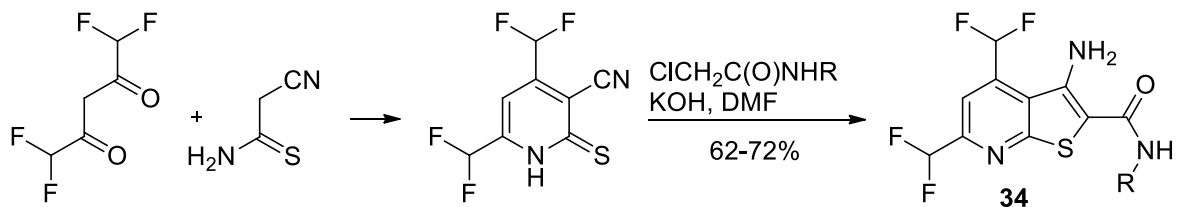
примеры реализации подобной схемы представлены в работах [37, 38, 92-94] (схема 11). Данный подход может быть использован как альтернатива обычному синтезу тиенопиридинов из тионов **1** и  $\alpha$ -галогенкетонов в тех случаях, когда кетон труднодоступен или неудобен в работе (например, в случае бромацетона из-за его сильного лакриматорного эффекта).

Схема 11



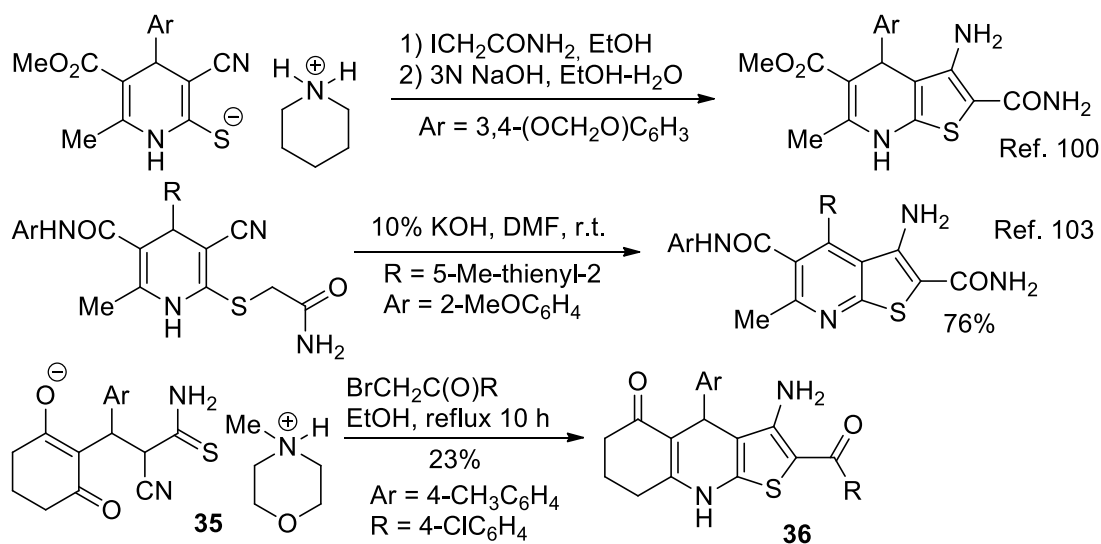
Реакция Торпа-Циглера толерантна к широкому кругу заместителей и функциональных групп, включая те, которые традиционно считаются подверженными щелочному гидролизу. Причина заключается в быстроте протекания реакции и широких возможностях подбора условий. Вариабельность возможных алкилирующих агентов и заместителей в положениях 4-6 2-тиоксоникотинонитрилов **1** создают основу для создания комбинаторных библиотек – например, фторированных тиенопиридинов [95, 96], а также для функционально-ориентированного дизайна молекул. В качестве одного из недавних примеров можно привести получение [97, 98] новых фторированных тиенопиридинов **34** с заданной липофильностью (схема 12).

Схема 12



3-Циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолаты алкилируются по атому серы и далее циклизируются по Торпу-Циглеру, как правило, с сохранением частично насыщенной пиридиновой системы [99-102], хотя известны и примеры спонтанного окисления дигидропиридиновой системы кислородом воздуха в ходе реакции [103]. Как было показано ранее [4, 5, 8, 9], устойчивость дигидропиридинового фрагмента к окислению существенным образом зависит от строения заместителей в пиридиновом цикле (особенно в положении 4), а также от условий реакции. Недавние иллюстративные примеры превращений, протекающих как с сохранением дигидропиридинового фрагмента, так и с ароматизацией – представлены на Схеме 13. Вместо 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатов в ряде случаев в реакцию могут быть введены их предшественники, как показано на примере превращения аддукта Михаэля **35** в тиенохинолин **36** [104].

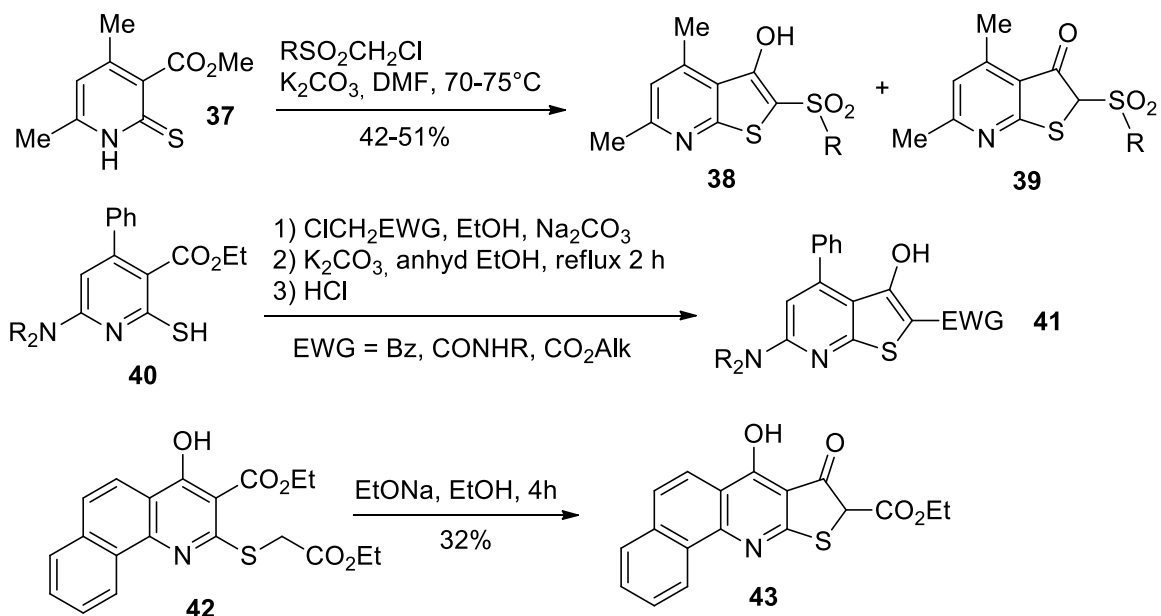
Схема 13



Помимо 2-тиоксо(меркапто)никотинитрилов, для построения тиенопиридиновой системы могут быть использованы и другие производные никотиновой кислоты. Так, в последнее время появился ряд работ с использованием 2-меркаптоникотинатов как исходных реагентов [91,105-107].

Взаимодействие последних с алкилирующими агентами сопровождается циклизацией по Дикману, которое в целом протекает в более жестких условиях, нежели циклизация по Торпу-Циглеру с участием никотинитрилов. Продуктами являются 3-гидрокситиено[2,3-*b*]пиридины и/или их 3-оксотаутомеры. Так, эфир **37** реагирует с хлорметилсульфонами с образованием смесей таутомеров **38** и **39** в соотношениях от 90:10 до 40:60 (схема 14) [91]. В то же время, из меркаптоникотинатов **40** были получены только 3-гидрокситиенопиридины **41** [107], тогда как продукту циклизации соединения **42** приписано строение 8-оксо-8,9-дигидробензо[*h*]тиено[2,3-*b*]хинолина **43** [106]. Очевидно, вклад кетонной и енольной форм существенным образом зависит от электроноакцепторных свойств группы в положении 2 тиофенового цикла.

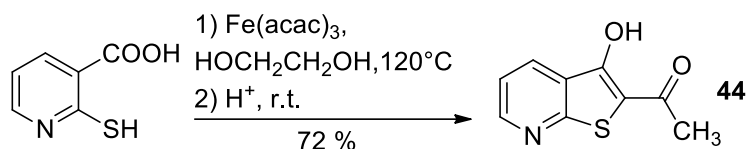
Схема 14



В работе [108] описана конденсация ацетилацетоната железа (III) с 2-меркаптоникотиновой кислотой, приводящая к образованию тиенопиридина **44** (схема 15). Предполагается, что механизм этой тандемной реакции носит радикальный характер, и промотируется следовыми количествами пероксида в растворителе.

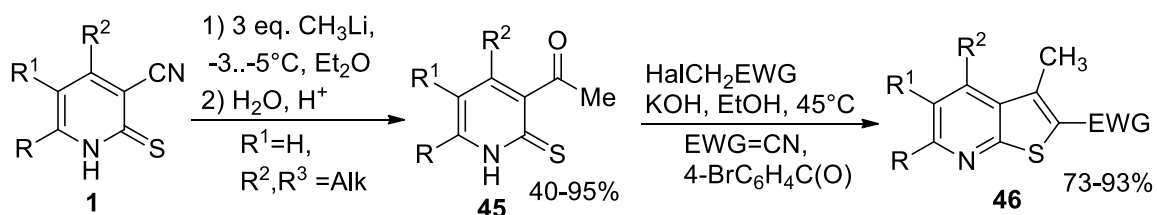


Схема 15



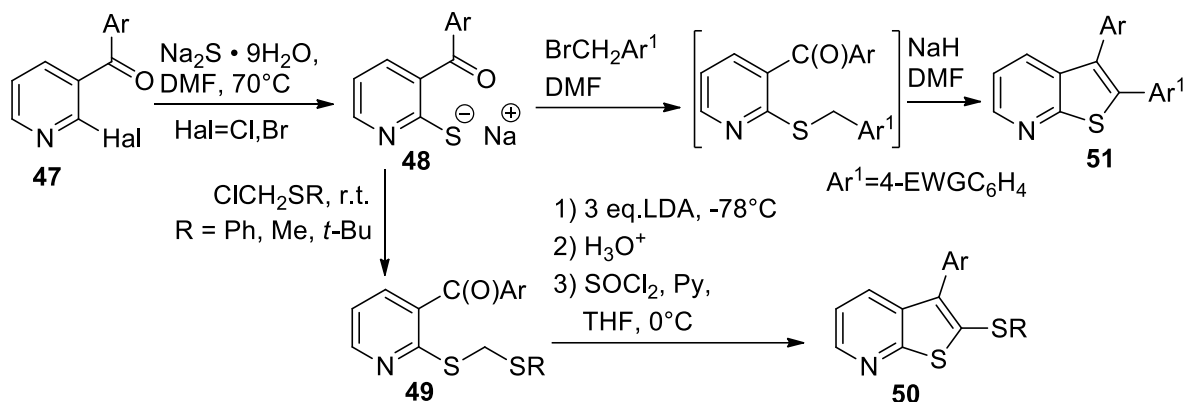
3-Ацетилпиридин-2(1H)-тионы **45**, получаемые при обработке тионов **1** метиллитием, реагируют с хлорацетонитрилом или 4-бромфенацилбромидом в мягких условиях в присутствии избытка щелочи с образованием 3-метилтиенопиридинов **46** [109] (схема 16):

Схема 16



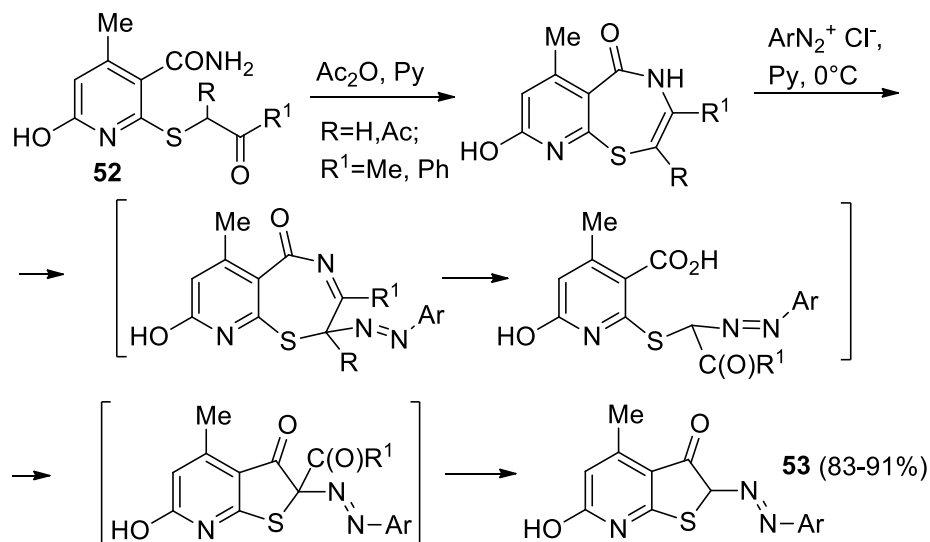
Тиенопиридины с арильным заместителем в положении 3 могут быть получены с использованием подхода, описанного в работах [110,111]. Так, обработкой сульфидом натрия 2-галогенпиридины **47** превращаются в тиолаты **48**, которые и алкилируются хлорметилсульфидами с образованием дитиоацетали **49**. Литирование последних сопровождается внутримолекулярной циклизацией, и после последующей дегидратации дает тиенопиридины **50** с выходами 47-54% (схема 17) [110]. Алкилирование тиолатов **48** бензилбромидом и последующая циклизация под действием  $\text{NaN}$  приводит к 3-арилтиенопиридинам **51** (выходы 46-79%) [111].

Схема 17



Предложен [112] необычный способ превращения никотинамидов **52** в производные тиено[2,3-*b*]пиридина **53**. Реакция протекает через образование изолируемого 1,4-тиазепинового интермедиата, который в условиях азосочетания претерпевает каскад превращений с раскрытием цикла и деацилированием по Яппу-Клингеманну (схема 18).

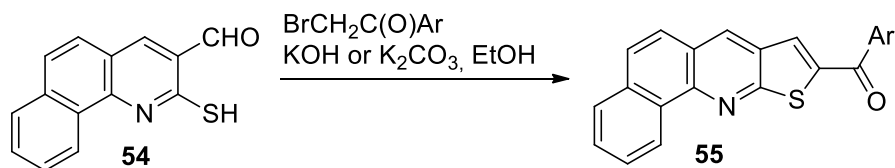
Схема 18



2-Меркаптобензо[*h*]хинолин-3-карбальдегид **54** легко реагирует с  $\alpha$ -бромкетонами в присутствии оснований по схеме S-алкилирование-внутримолекулярная конденсация по Кнёвенагелю [113] (схема 19). Отмечено, что КОН является более предпочтительным основанием, нежели поташ, так как

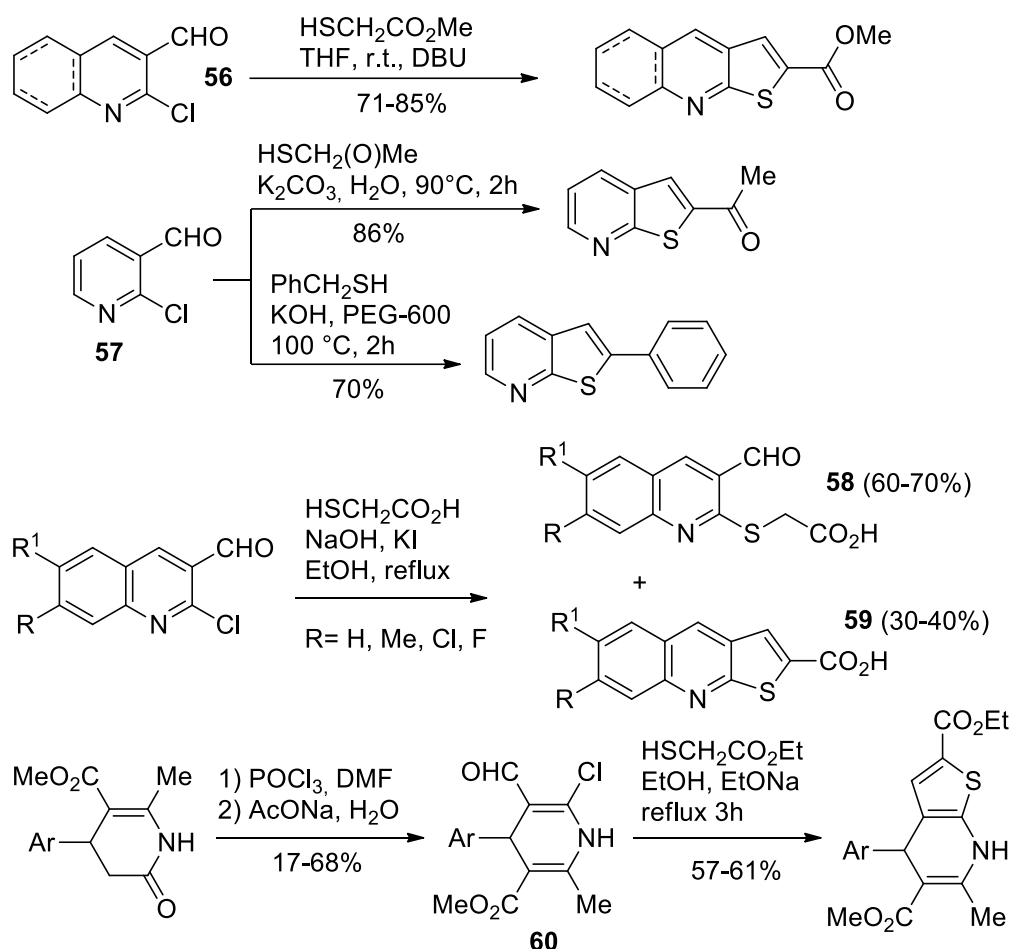
дает при сокращении времени реакции несколько бóльшие выходы целевых тиенохинолинов **55** (55-81% против 54-78%).

Схема 19



Описываемый выше синтез 3-незамещенных тиеноазинов фактически очень близок к альтернативному способу получения тиено[2,3-*b*]хинолинов, подобных соединениям **55** – через взаимодействие легко доступных [114-117] 2-хлорхинолин-3-карбальдегидов с эфирами тиогликолевой кислоты. Из недавних примеров таких реакций стоит упомянуть протекающую в мягких условиях и катализируемую 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU) реакцию 2-хлорпиридин(хинолин)-3-карбальдегидов **56** с метилтиогликолятом (схема 20) [118], взаимодействие пиридина **57** с меркаптоацетоном [115] и бензилмеркаптаном [116], или приводящую к образованию смеси хинолина **58** и тиенохинолина **59** конденсацию с участием тиогликолевой кислоты [117]. Реакция соединений **60** с этилтиогликолятом протекает аналогичным образом, и приводит к формированию тиено[2,3-*b*]пиридиновой системы с сохранением фрагмента 1,4-дигидропиридина [118].

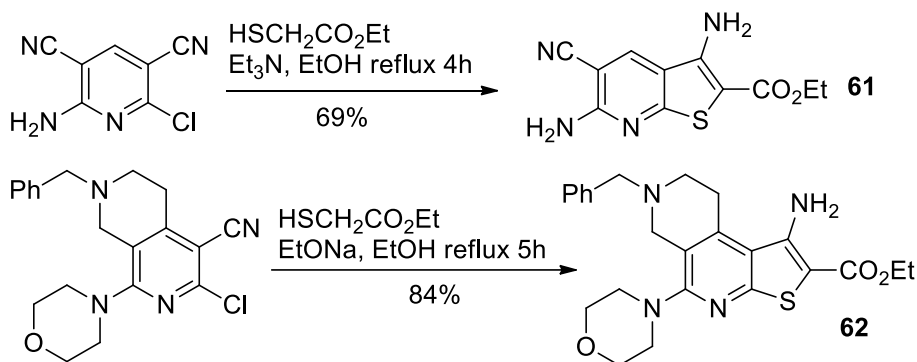
Схема 20



Такой подход к построению тиофенового цикла идеологически является родственным подходу В (см. схему 1), который предполагает альтернативную подходу А стратегию формирования фрагмента С–S–С, и основывается на взаимодействии 2-хлорникотинитрилов с производными тиогликолевой кислоты. Примеры реализации подхода В более редки, чем синтезы на основе стратегии А (схема 1). Очевидно, это можно объяснить меньшей доступностью и вариабельностью исходных реагентов, а также относительными неудобствами работы с меркаптокарбонильными соединениями из-за присущего им неприятного запаха. Взаимодействие 2-хлорникотинитрилов с эфирами тиогликолевой кислоты проводят в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  [123] или  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  [124,125] в кипящем EtOH, EtONa в ДМФА при  $70^\circ\text{C}$  [126], MeONa/MeOH и

EtONa/EtOH [127-129], *t*-BuOK в ДМФА при 0 °С [130], Et<sub>3</sub>N в кипящем EtOH [131], Et<sub>3</sub>N в ДМСО при 130 °С в условиях микроволнового облучения [132]. В качестве иллюстративных примеров можно привести синтеза тиенопиридина **61** [131] и тиенонафтиридина **62** [129] (схема 21):

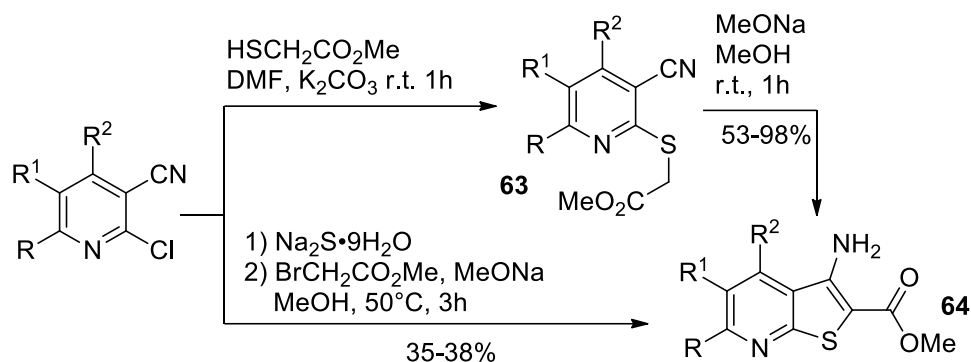
Схема 21



Природа основания и условия реакции оказывают решающее влияние на ход реакции. Еще в первых работах, посвященных получению тиенопиридинов подобным способом [133,134], отмечалось, что реакция протекает гладко с этилатом натрия, но существенно хуже с более слабыми основаниями –  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  или  $\text{Et}_3\text{N}$ . В этом случае циклизация по Торпу-Циглеру либо не протекает вовсе, либо образуются сложные смеси продуктов, и выходы целевых тиенопиридинов неудовлетворительны. Недостатком реакции с использованием EtONa является протекание побочной реакции сольволиза, приводящей к образованию 2-этоксиникотинонитрилов. В литературе есть указания, что в мягких условиях реакция останавливается только на стадии образования продукта нуклеофильного замещения атома хлора **63**, и циклизация в тиенопиридины **64** требует введения более сильного основания [135] (схема 22). В работе [135] также проведен сравнительный анализ эффективности описанного выше двустадийного метода получения соединений **64** и одnoreакторного подхода, основанного на последовательной обработке исходного хлорпиридина сульфидом натрия и

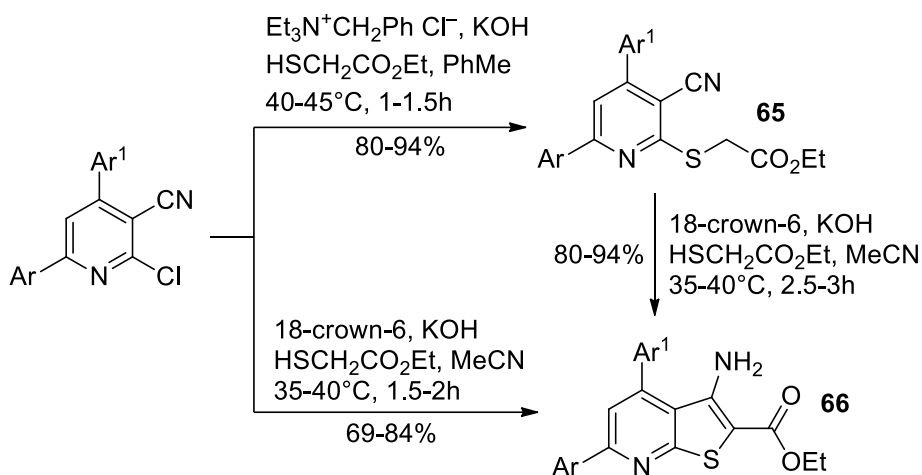
этилбромацетатом; показано, что в последнем случае выходы продуктов заметно ниже.

Схема 22



Изучена [136] циклоконденсация 2-хлорникотинонитрилов с этилтиогликолятом в присутствии тонкорастертого KOH в условиях межфазного катализа. Показано, что в случае ТЭБАХ реакция останавливается на стадии никотинонитрилов **65**, тогда как в присутствии 18-краун-6 образуются продукты циклизации **66** (схема 23).

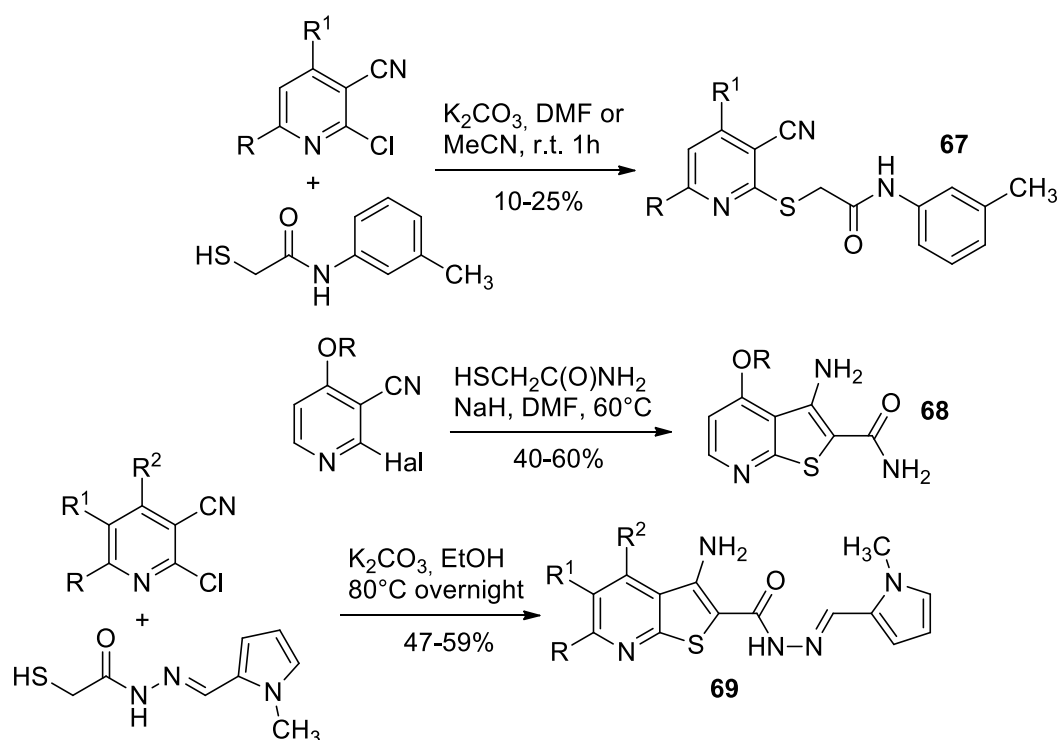
Схема 23



Меркаптоацетамиды реагируют аналогично эфирам тиогликолевой кислоты (схема 24). В качестве оснований используются NaN в ДМФА [137],  $\text{K}_2\text{CO}_3$  [55,138] и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  [139] в кипящем спирте,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в ДМСО при  $80^\circ\text{C}$  [140].

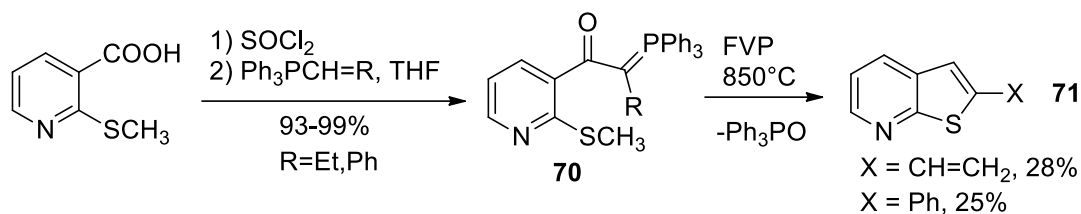
Как и в случае эфиров, проведение реакции в мягких условиях останавливает процесс на стадии образования продуктов нуклеофильного замещения, как показано [141] на примере синтеза соединений **67**. Примером успешного использования меркаптоацетамидов в синтезе тиенопиридинов может служить получение соединений **68** [137] и гидразонов **69** [138].

Схема 24



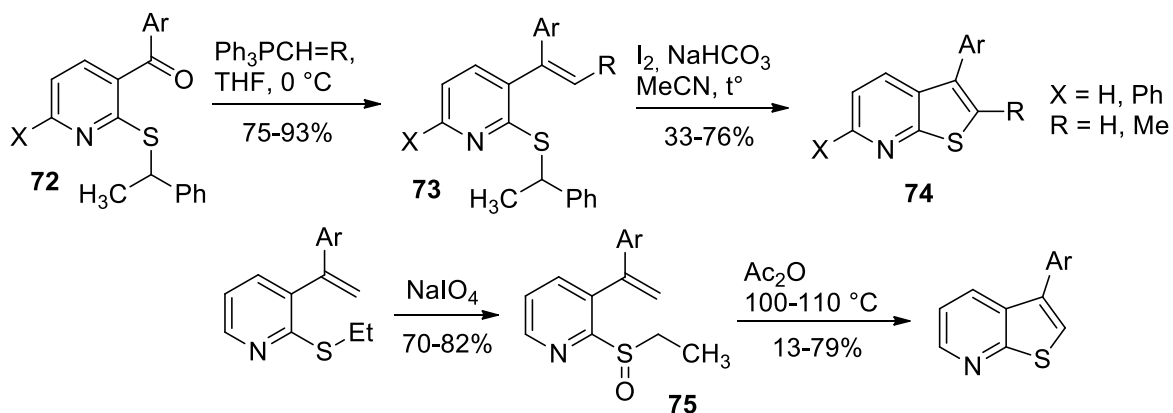
В последние годы появилось некоторое количество работ, авторы которых предлагают принципиально иные синтетические решения для построения тиенопиридиновой системы, отличные от рассмотренных выше (схема 1) основных подходов через циклизацию Торпа-Циглера. Так, илиды фосфония **70**, доступные из 2-(метилтио)никотиновой кислоты, в условиях флэш-вакуумного пиролиза дают монозамещенные тиенопиридины **71** с невысокими выходами (схема 25) [142].

Схема 25



Оригинальный способ получения 3-арилтиенопиридинов описан в работе Кобаяши и сотрудников [143]. Кетоны **72** реагируют с илидами фосфония по Виттигу с образованием соединений **73**, которые под действием йода в мягких условиях превращаются в целевые продукты **74** с хорошими выходами (схема 26). Реакция не носит общего характера – так, не удалось ввести в положение 3 алкильный заместитель; также было показано, что выходы существенно снижаются при переходе от  $\text{R} = \text{H}$  (67-76%) к  $\text{R} = \text{CH}_3$  (33-40%). Другой подход к 3-арилтиенопиридинам предполагает в качестве ключевой стадии перегруппировку Пуммерера с участием сульфоксидов **75** [144]. Выход целевых продуктов и продолжительность процесса критически зависят от строения заместителя Ar: выход минимален (13%) при  $\text{Ar} = \text{Ph}$  и возрастает при введении электронодонорных заместителей при одновременном сокращении времени реакции.

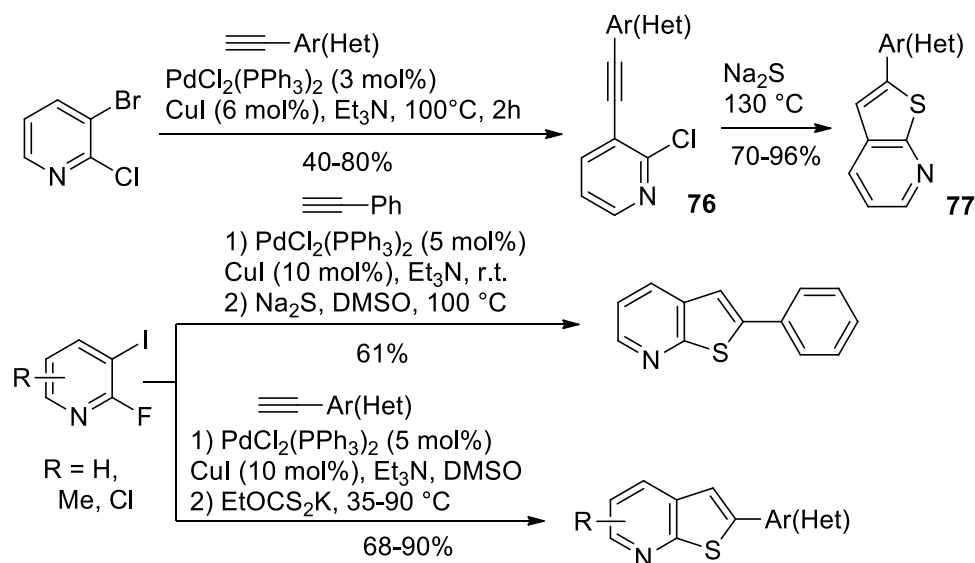
Схема 26





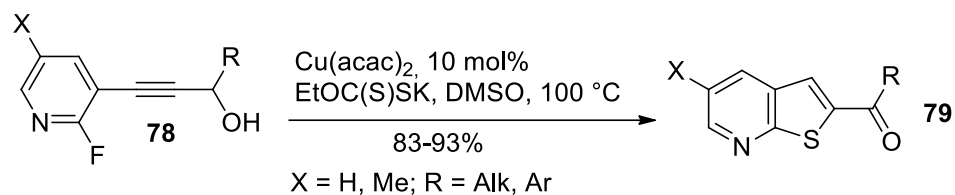
2-Арилтиенопиридины могут быть получены с высокими выходами, исходя из 3-бром-2-хлорпиридина. Последний вступает в реакцию кросс-сочетания Соногаширы с терминальными алкинами региоселективно по положению С-3 с образованием соединений **76**, тиолиз которых сульфидом натрия приводит к тиенопиридинам **77** [145] (схема 27). В качестве пиридинового субстрата также может быть использован 3-йод-2-фторпиридин [146], который в сходных условиях дает 2-фенилтиенопиридин с выходом 61%. Замена сульфида натрия этилксантогенатом калия в качестве источника серы позволяет существенно поднять выходы целевых соединений до почти количественных [147].

Схема 27



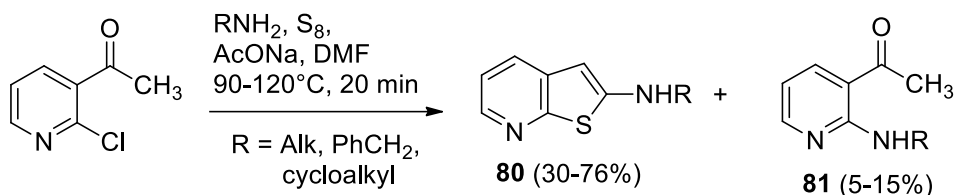
Взаимодействие пропаргиловых спиртов **78** и этилксантогената калия в присутствии медь-содержащего катализатора приводит к кетонам **79** с высокими выходами (схема 28) [148]. Как отмечают авторы работы, механизм окисления спиртовой группы до кетонной пока остается неясным.

Схема 28



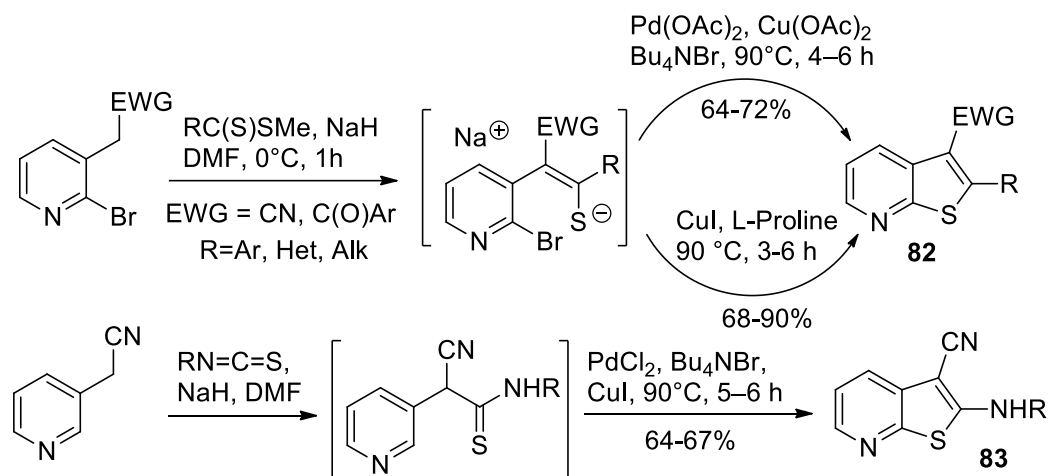
3-Ацетил-2-хлорпиридин вступает в реакцию Вильгеродта-Киндлера с первичными аминами и серой с образованием соединений **80** [149]. Данная реакция может считаться удобным способом получения (2-*R*-амино)тиенопиридинов; в числе недостатков предложенной процедуры можно отметить практически неизбежное образование продуктов нуклеофильного замещения **81** (схема 29):

Схема 29



В ряде недавних работ [150-152] описано получение функционально замещенных тиенопиридинов **82,83** реакцией (пирид-3-ил)ацетонитрилов и родственных метленактивных соединений с дитиокарбосилатами или изотиоцианатами, с последующим внутримолекулярным арилтиолированием в присутствии катализаторов на основе Pd или Cu (схема 30).

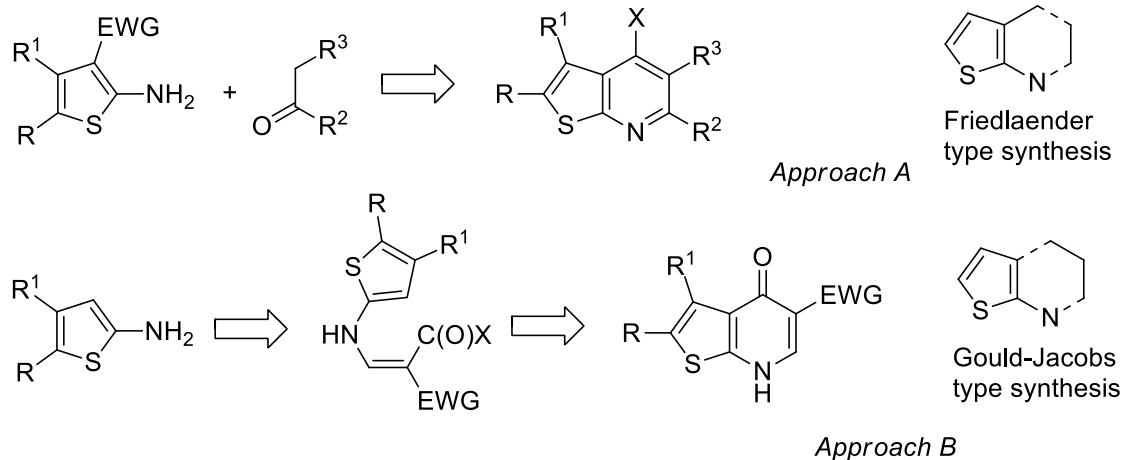
Схема 30



### 1.3 Построение тиенопиридиновой системы через формирование пиридинового цикла

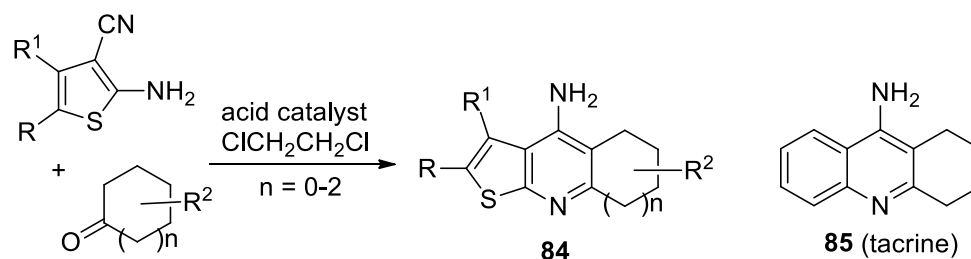
Интерес к методам построения тиено[2,3-*b*]пиридиновой системы на основе производных тиофена обусловлен доступностью исходных реагентов – производных 2-аминотиофена, а также интересным профилем биологической активности, который обнаруживают многие из полученных соединений. Исходные 2-аминотиофены легко могут быть получены из карбонильных соединений, элементарной серы и метиленактивных нитрилов по реакции Гевальда. Некоторые аспекты превращений 2-аминотиофенов в тиенопиридины рассмотрены в недавних обзорных работах, посвященных химии тиофенов Гевальда [153-155]. Синтезы тиенопиридинов с использованием 2-аминотиофенов в большинстве случаев реализуются двумя принципиальными путями, которые сводятся к конструированию пиридинового цикла по реакции Фридлендера и родственными превращениям (подход А, схема 31), либо по реакции Гульда-Джейкобса (подход В).

Схема 31



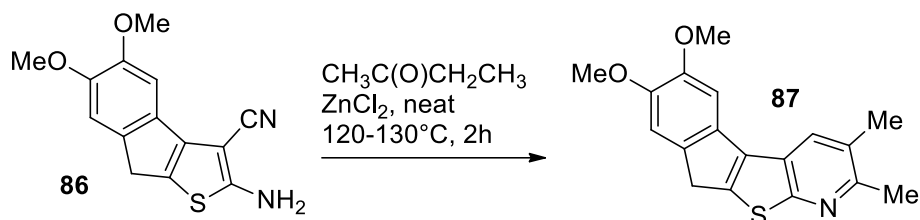
Синтез Фридлиндера использовался авторами работ [156-161] для получения тиенопиридинов **84** (схема 32) – аналогов такрина **85**, ингибитора ацетилхолинэстеразы и одного из немногих препаратов, эффективных при лечении терапии болезни Альцгеймера, который, однако, обладает гепатотоксичным действием [162]. Для катализа обычно используются кислотные катализаторы – TsOH и AlCl<sub>3</sub> [156,157,160], Yb(OTf)<sub>3</sub> [158], VF<sub>3</sub>×Et<sub>2</sub>O и ZnCl<sub>2</sub> [159], POCl<sub>3</sub> [161]. Следует отметить, что для тиофеновых аналогов такрина отмечается незначительный ингибирующий эффект [161] или даже полное отсутствие активности [157]. Результаты молекулярного моделирования показывают, что неподеленные электронные пары атома серы препятствуют хорошему взаимодействию со связывающим сайтом ацетилхолинэстеразы. [157]

Схема 32



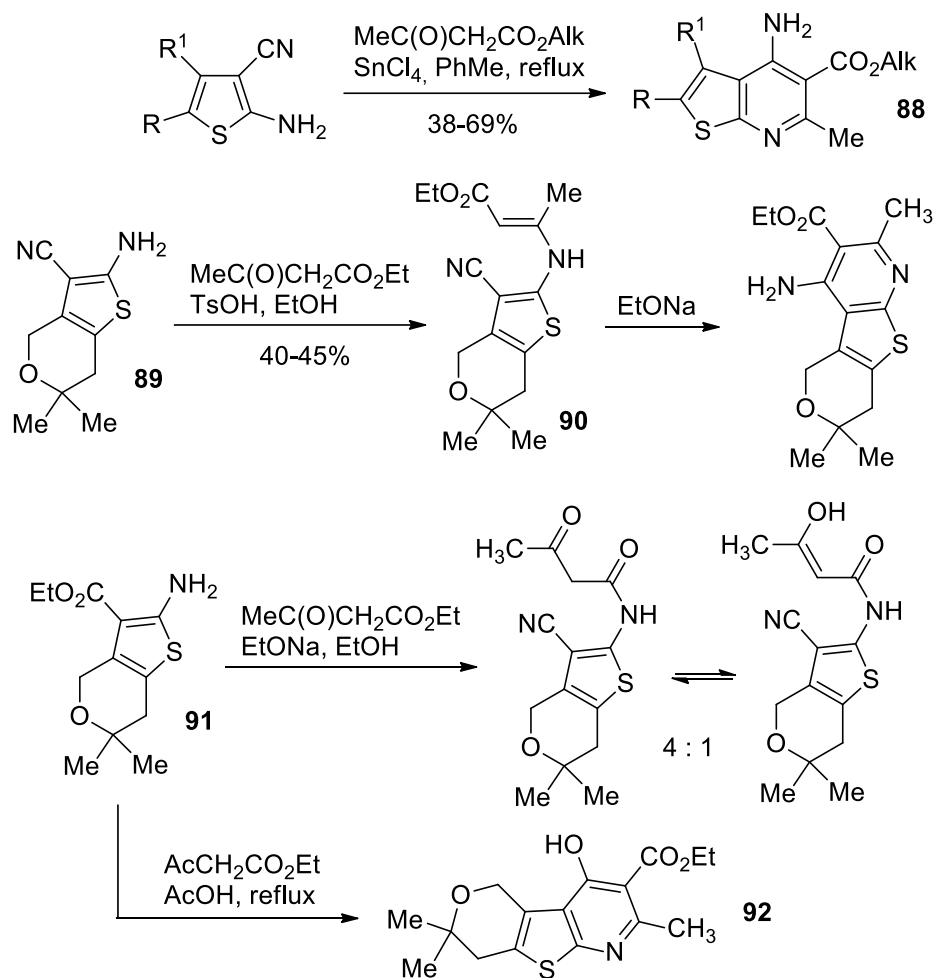
Данная реакция осуществима в достаточно широком диапазоне условий. Так, тиофен **86** реагирует с различными кетонами в отсутствие растворителей (в расплаве) в присутствии безводного хлорида цинка [163]. Таким способом был получен тетрациклический продукт **87** с выходом 51% (схема 33).

Схема 33



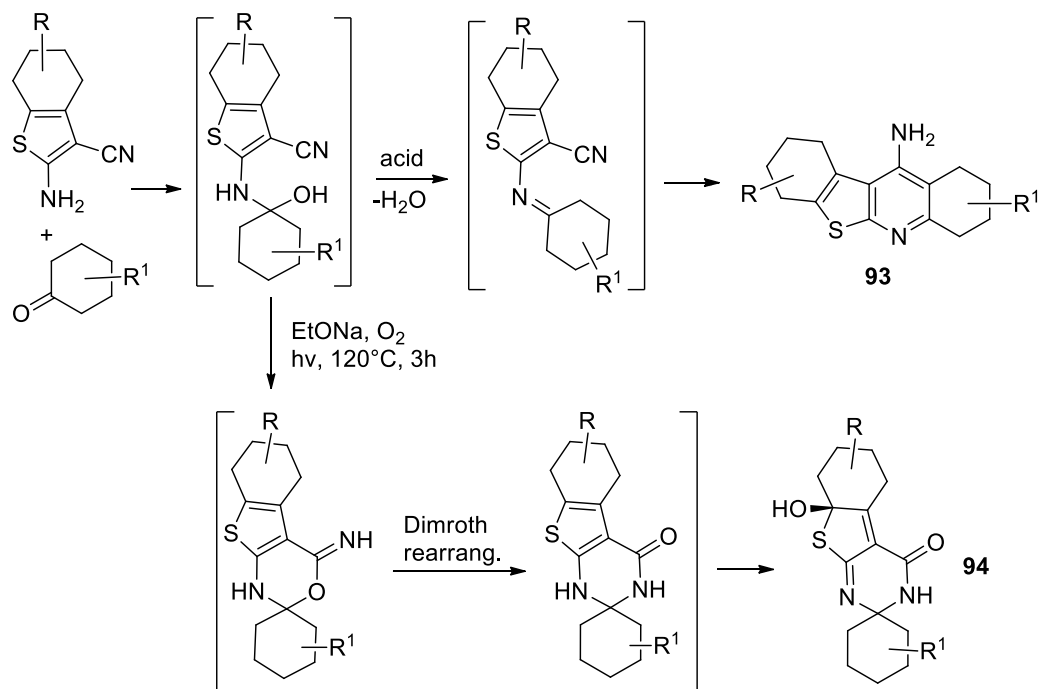
Менее однозначно реагируют 2-аминотиофены Гевальда с ацетоуксусным эфиром. Известно [164-168], что при катализе тетрахлоридом олова образуются тиенопиридины **88** с умеренными выходами (схема 34). Однако в присутствии *p*-толуолсульфокислоты из тиенопирана **89** образуется только  $\beta$ -енаминоэфир **90**, циклизация которого достигается последующей обработкой  $\text{EtONa}$  [18]. Интересно отметить, что эфирный аналог **91** ведет себя иначе – в основной среде образуются только линейные продукты конденсации в виде смеси таутомеров, которые не удается ввести в реакцию циклизации даже в жестких условиях. Тиенопиридин **92** образуется с низким выходом из эфира **91** в кипящей уксусной кислоте [18].

Схема 34



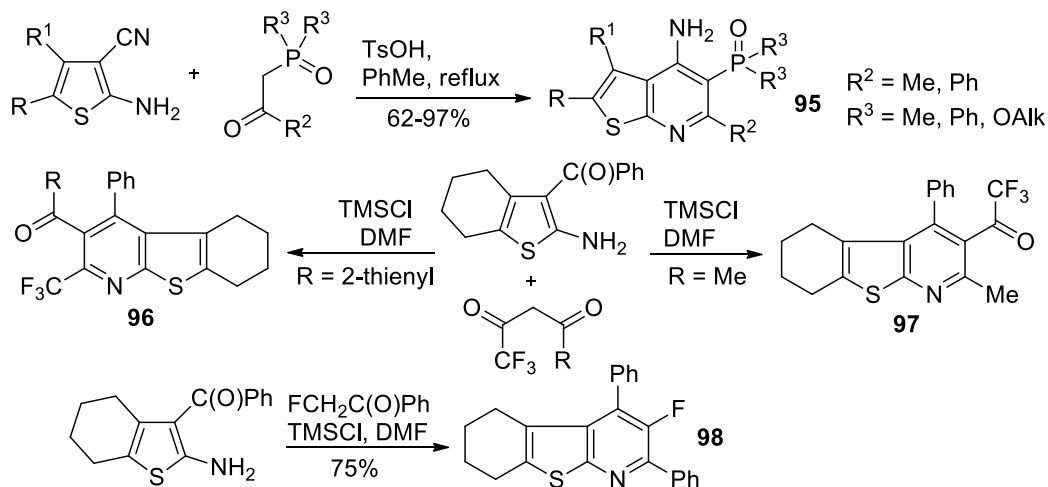
В работе [169] показано, что выбор катализатора играет решающую роль в выборе маршрута реакции 2-аминотиофен-3-карбонитрилов с кетонами. Так, в присутствии кислот Брэнстеда ( $\text{TsOH}$  или полифосфорная кислота) образуются только продукты Фридендера **93**, при использовании  $\text{AlCl}_3$  или  $\text{ZnCl}_2$  обнаруживаются следовые количества тиенопиримидинов **94**. Последние являются продуктами конкурирующей тандемной реакции Пиннера-Димрота с последующим фотоокислением, и образуются с выходами 58-80% при катализе этилатом натрия (схема 35).

Схема 35



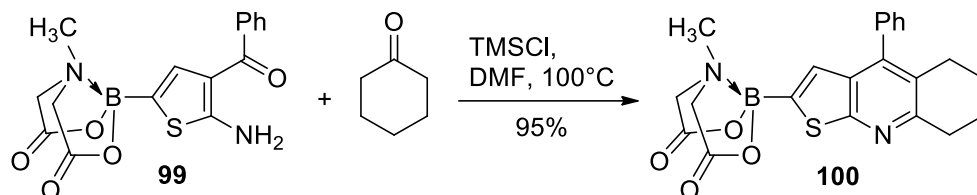
Вместо кетонов и ацетоуксусного эфира в реакцию Фридлиндера с 2-аминотиофенами Гевальда могут быть введены кетофосфонаты [170,171], гетероциклические кетоны и 1,3-дикетоны [172], метиленактивные нитрилы в условиях основного катализа [173,174],  $\alpha$ -галогенкетоны [175]. В качестве иллюстрирующих примеров можно привести реакции получения фосфонатов **95** [170], фторсодержащих тиенопиридинов **96,97** [172] и **98** [175] (схема 36).

Схема 36



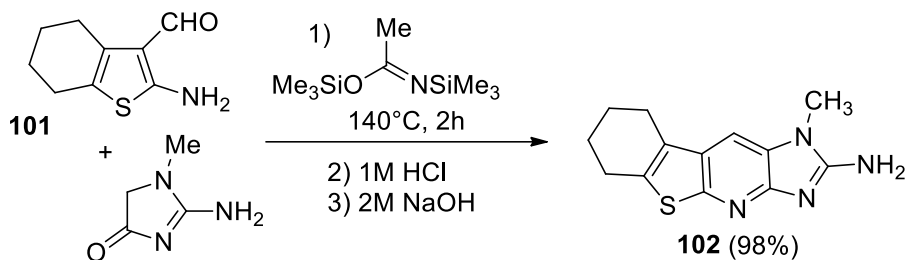
Реакция толерантна к широкому кругу заместителей в структуре 2-аминотиофена и карбонильного компонента. Так, взаимодействие тиенилборната **99** и циклогексанона с почти количественным выходом дает тиенохинолин **100** [176] (схема 37).

Схема 37



2-Аминотиофены могут реагировать по данной схеме и с менее активными карбонильными соединениями. Так, альдегид **101** количественно реагирует с креатинином с образованием соединения **102** [177]. Для активации креатинина путем его превращения в соответствующий О-силиленолят был использован бис(триметилсилил)ацетамид, который также оказался подходящим растворителем (схема 38).

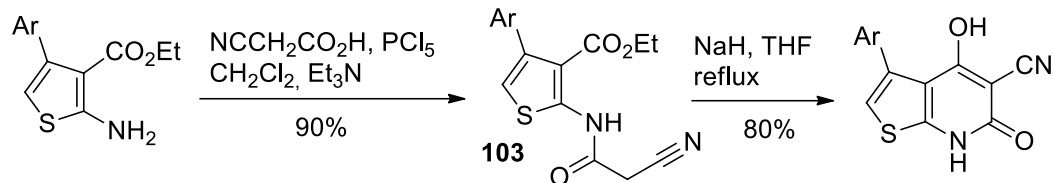
Схема 38



Удобной модификацией реакции Фридлендера оказался подход, основанный на предварительном ацилировании 2-аминотиофенов с последующей обработкой полученных N-(2-тиенил)ацетамидов (например, **103**) [178] сильными основаниями (схема 39) [18,178-183]. В качестве оснований для циклизации на последней стадии используют Et<sub>3</sub>N [183], NaN [178], KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и *i*PrNLi [179], EtONa [18,180-182].

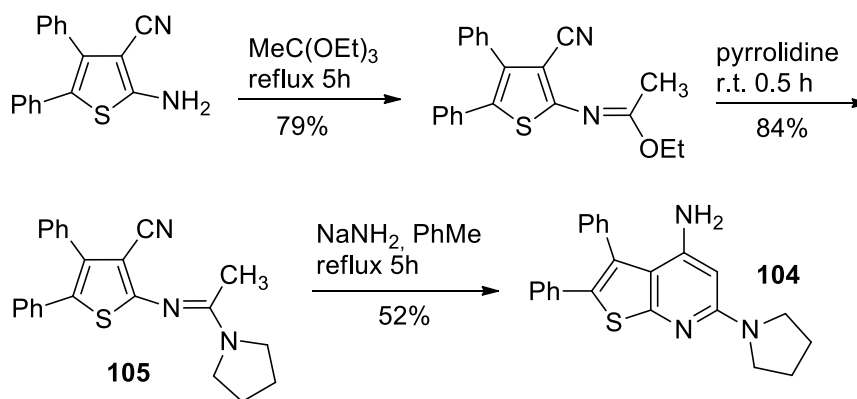


Схема 39



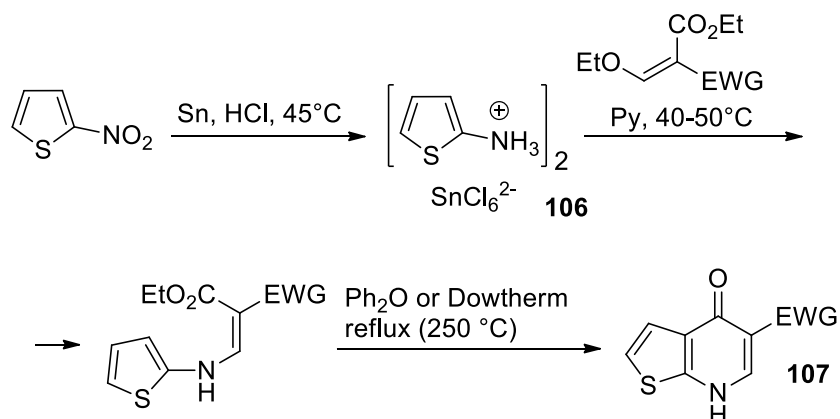
Близкий подход использован авторами работы [184] для получения тиенопиридина **104**, обладающего умеренной цитотоксичностью. Ключевым этапом синтеза является внутримолекулярная циклизация ацетамидина **105** под действием амида натрия (схема 40).

Схема 40



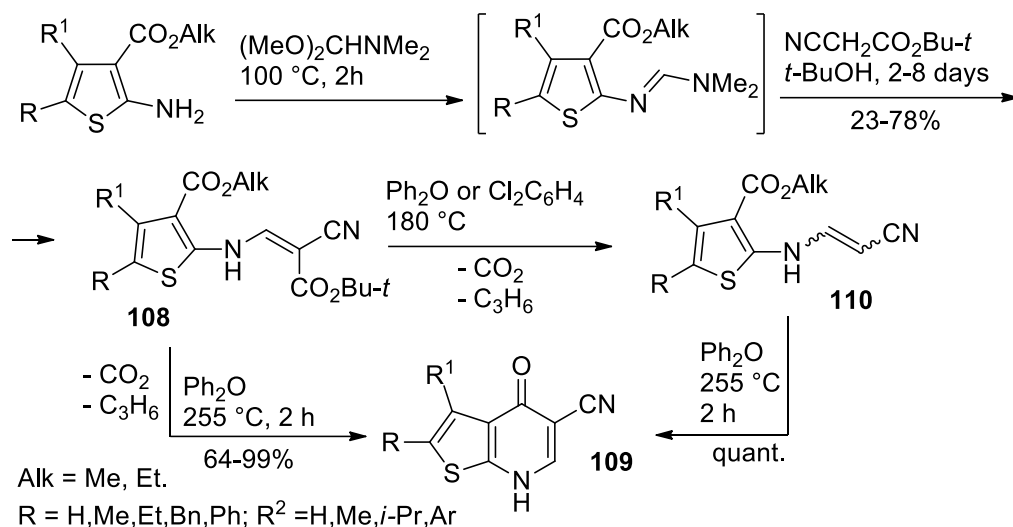
Способы получения тиенопиридинов по реакции Гульда-Джейкобса (схема 31, подход В) восходят к процедуре, описанной в 1977 Ханом и Гуарсони [185], которая заключается в восстановлении 2-нитротиофена оловом в соляной кислоты, с последующим взаимодействием гексахлорстанната бис(2-тиениламмония) **106** с этоксиметилиденовыми производными метиленактивных эфиров и термической циклизацией продуктов. С незначительными вариациями этот подход используется и по сей день [186-189]. Продукты реакции, 4,7-дигидротиенопиридин-4-оны **107** (схема 41) являются важными промежуточными продуктами в синтезе биологически активных тиенопиридинов широкого спектра действия.

Схема 41



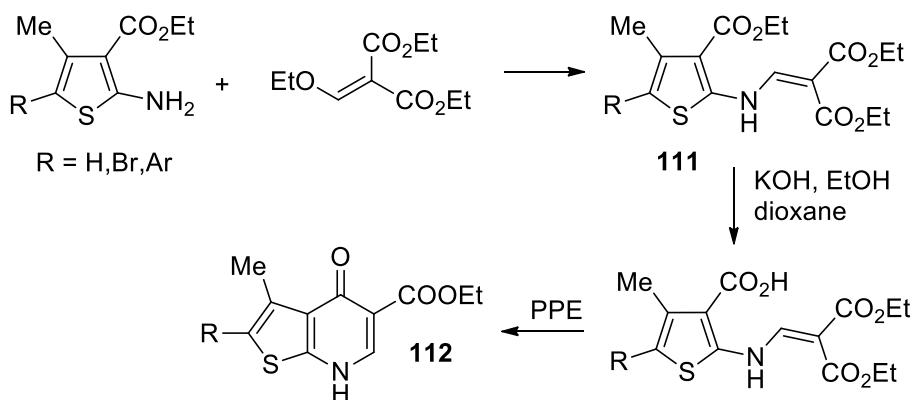
Описываемый подход имеет ряд существенных недостатков. Коммерческий 2-нитротиофен практически всегда содержит примесь 3-нитротиофена (~10-20%), что приводит к необходимости дополнительной очистки; замещенные 2-нитротиофены коммерчески недоступны, что существенно ограничивает варибельность возможных продуктов, а сам метод не является атом-экономным и дает большой объем оловосодержащих отходов [190]. Кроме того, выход гексахлорстанната невысок, а свободный 2-аминотиофен нестабилен, и после подщелачивания соли **106** его следует вводить в реакцию незамедлительно [185]. В связи с этим был разработан [190, 191] альтернативный подход, предполагающий использование 2-аминотиофенов Гевальда в качестве исходных соединений. На ключевом этапе предполагается термолиз *трет*-бутиловых эфиров **108**, который сопровождается элиминированием изобутилена и циклизацией с образованием тиено[2,3-*b*]пиридинов **109** с высокими выходами; проведение реакции в более мягких условиях позволяет выделить промежуточные енаминонитрилы **110** в виде смеси (*E*)/(*Z*)-изомеров (1:1) (схема 42).

Схема 42



Другими авторами [192] был предложен еще один альтернативный подход к 4,7-дигидротиенопиридин-4-онам. Аминометилиденмалонат **111** может быть подвергнут селективному гидролизу сложноэфирной группы, связанной с кольцом. В условиях реакции Гульда-Джейкобса происходит декарбоксилирование с образованием соединений **112** (схема 43).

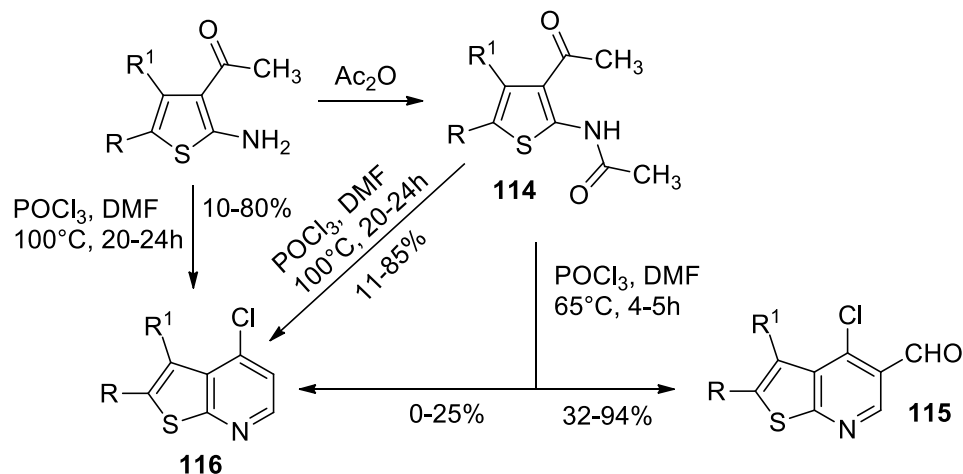
Схема 43



Помимо вышеуказанных подходов, в литературе описан ряд методов, имеющих менее общий характер. Так, в ряде работ предложен синтез функционализированных тиенопиридинов на основе реакции Вильсмайера-Хаака. Установлено, что продукты ацилирования 2-амино-3-ацетилтиофенов **114**

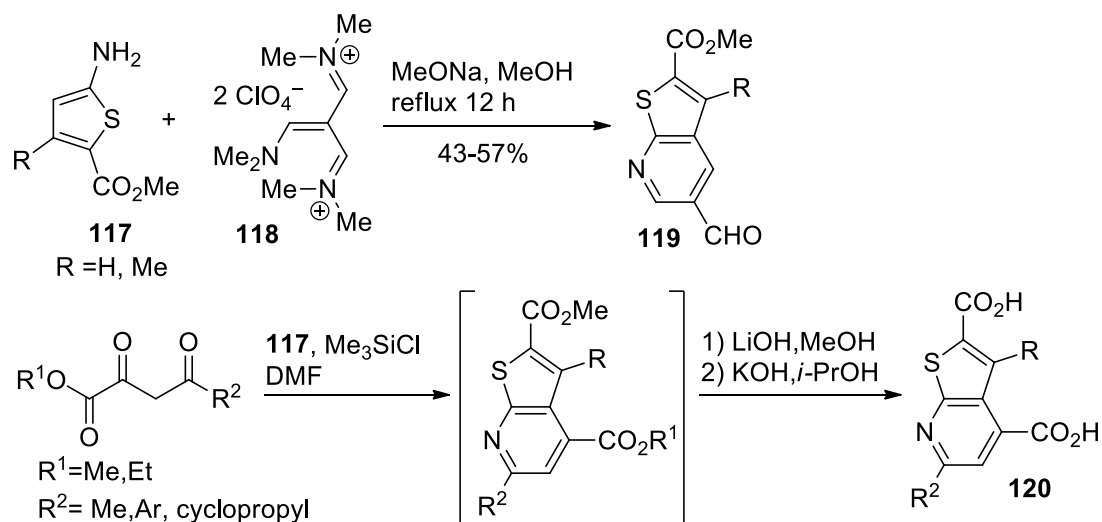
при обработке реагентом Вильсмайера при 65 °С превращаются в 3-формил-4-хлортиенопиридины **115** с колеблющимися выходами (32-94%), наряду с примесью продуктов деформилирования **116** (0-25%) [193]. Проведение реакции при более высокой температуре и увеличение продолжительности процесса смещает соотношение продуктов в сторону преимущественного образования соединений **116**. Последние также могут быть получены прямым формилированием 2-амино-3-ацетилтиофенов в аналогичных условиях [194] (схема 44).

Схема 44



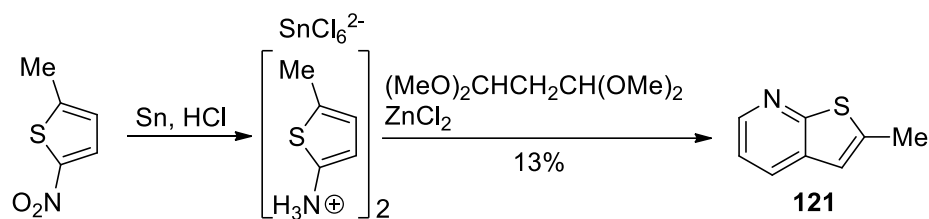
В основе ряда способов построения тиенопиридинового скаффолда лежит методология, близкая к реакции Комба – взаимодействие 3-незамещенных 2-аминотиофенов с 1,3-дикарбонильными реагентами или их предшественниками. Так, тиофены **117** реагируют [195] с винамидиниевой солью **118** с образованием альдегидов **119**, а с ацилпируватами [196] с последующим щелочным гидролизом – с образованием дикарбоновых кислот **120** (схема 45).

Схема 45



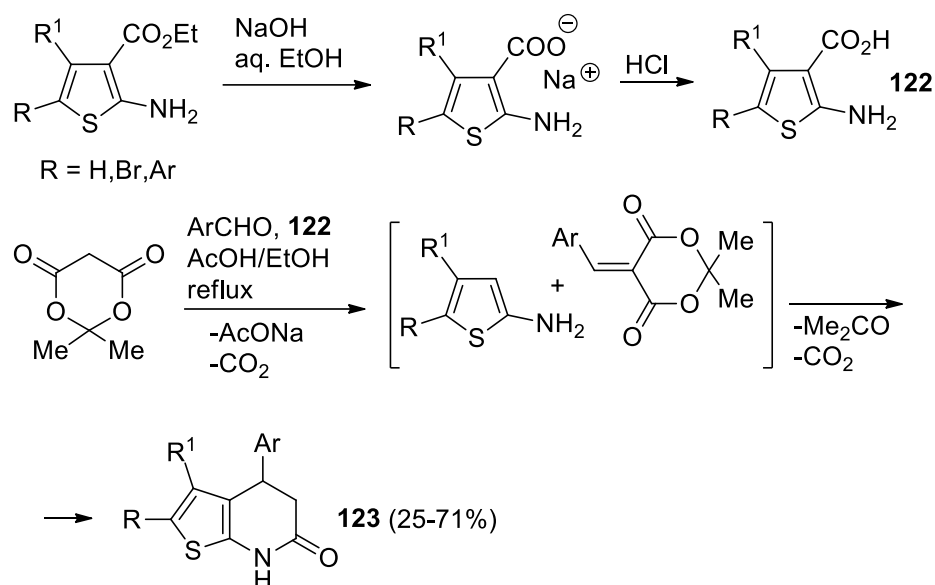
2-Амино-5-метилтиофен взаимодействует [197] с диацеталем малонового диальдегида в присутствии хлорида цинка, образуя с низким выходом 2-метилтиено[2,3-*b*]пиридин **121** (схема 46):

Схема 46



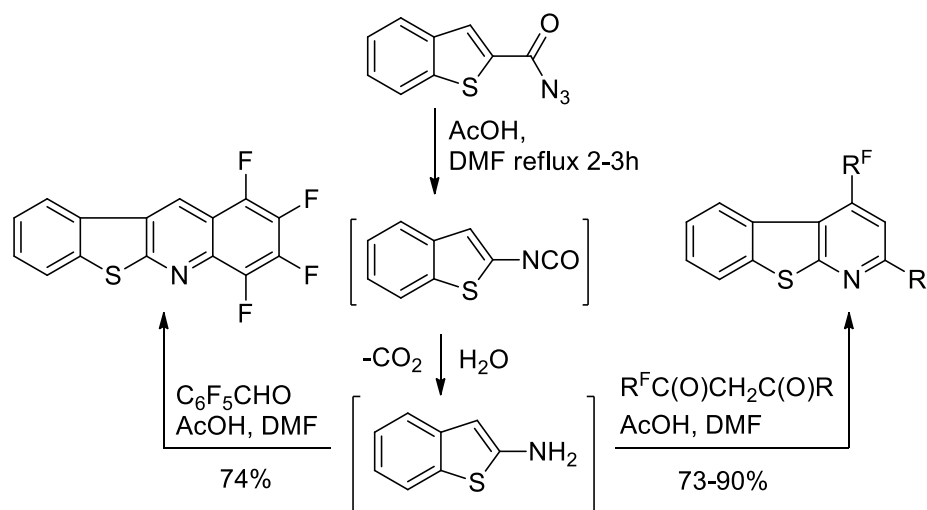
Очевидно, что возможности синтеза по схеме 1,3-динуклеофил C–C–N + 1,3-С<sub>3</sub>-диэлектрофил ограничены доступностью 3-незамещенных 2-аминотиофенов. Последние можно генерировать *in situ* декарбоксилированием 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот **122**, легко доступных из тиофенов Гевальда. Примером использования подобного приема может служить синтез [198,199] тетрагидротиенопиридинов **123** (схема 47).

Схема 47



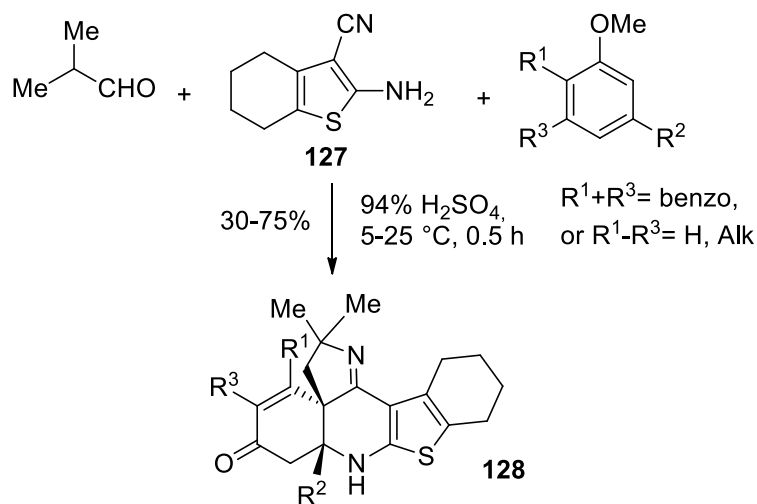
2-Аминобензо[b]тиофены **124** могут быть получены через перегруппировку Курциуса соответствующих коммерчески доступных ацилазидов, с последующим гидролизом. Соединения **124** вступают в реакцию с 1,3-дизэлектрофилами – фторсодержащими 1,3-дикетонами или перфторбензальдегидом – с образованием конденсированных тиенопиридинов **125** и **126** [200] (схема 48).

Схема 48



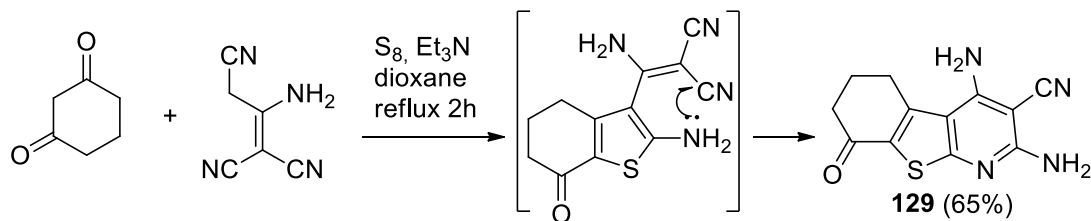
В недавней работе [201] описана необычная конденсация 1-метоксинафталина (или замещенных анизолов) с изобутиралем и 2-аминотиофен-3-карбонитрилом **127** в серной кислоте. Продуктами этой каскадной реакции являются поликонденсированные тиенопиридины **128** (схема 49).

Схема 49



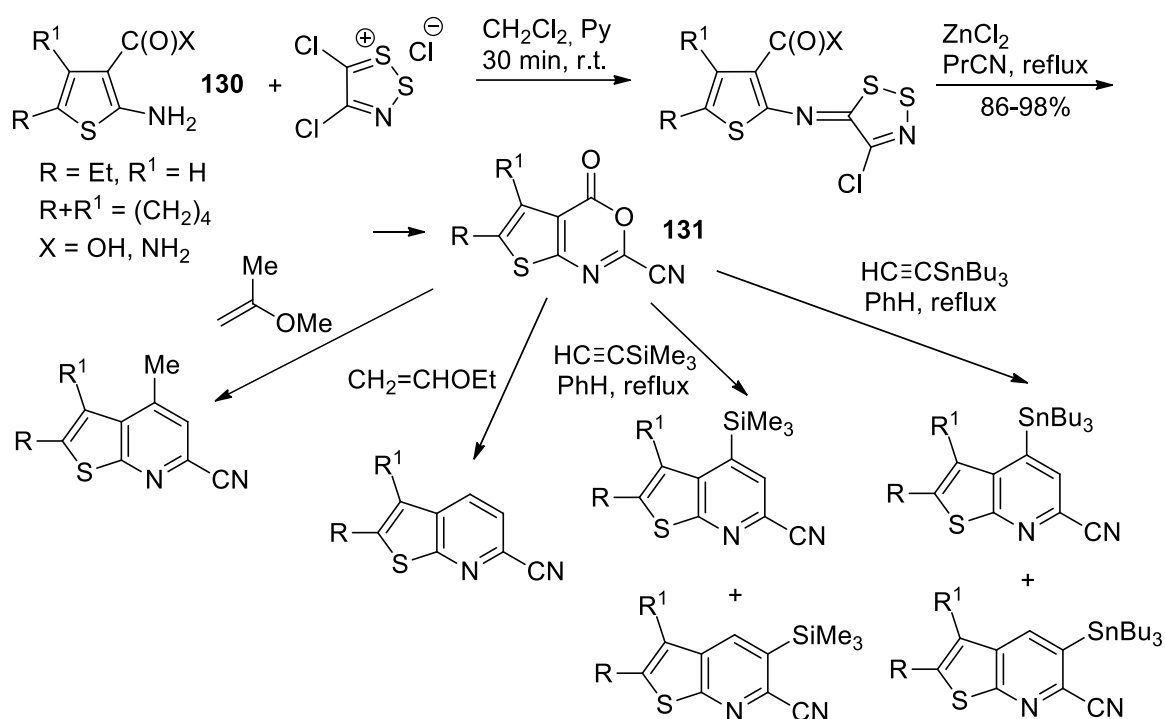
При проведении реакции Гевальда с использованием димера малонитрила в качестве метиленактивного соединения [202] могут быть выделены соответствующие 2-аминотиофены. Однако в ряде случаев процесс протекает более глубоко, с образованием продуктов дальнейшей внутримолекулярной 6-экзо-диг-циклизации, как было показано [203] на примере получения соединения **129** (схема 50).

Схема 50



Предложен [204] интересный способ получения труднодоступных тиено[2,3-*b*]пиридин-6-карбонитрилов с вариабельностью заместителей по положениям 4 и 5. Так, аминотиофены Гевальда **130** вводятся в реакцию с солью Аппеля, что приводит к образованию 2-цианотиено[2,3-*d*]-1,3-оксазин-4-онов **131**. Последние гладко реагируют с донорными диенофилами с отщеплением CO<sub>2</sub> и замыканием пиридинового цикла (схема 51):

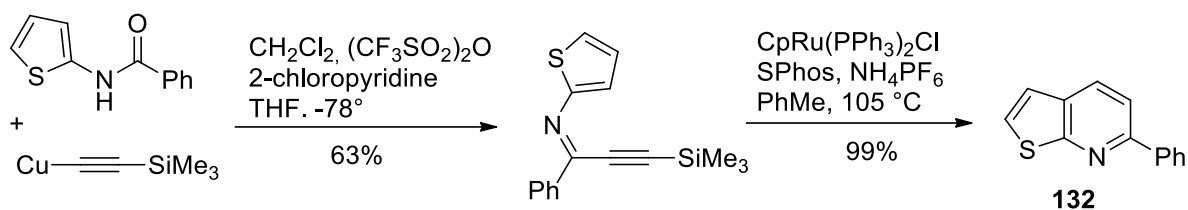
Схема 51



Как показано [205] на примере получения соединения **132**, для синтеза простых производных тиено[2,3-*b*]пиридина может быть использован подход, основанный на превращении N-(2-тиенил)амидов карбоновых кислот в N-(2-тиенил) алкинилимину и дальнейшей тандемной реакции десилилирования/циклоизомеризации в присутствии хлор(циклопентадиенил)-бис(трифенилфлсфин)рутениевого комплекса (схема 52).

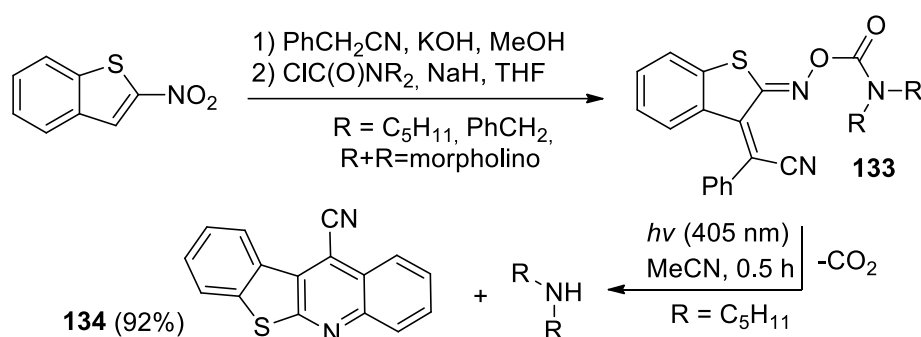


Схема 52



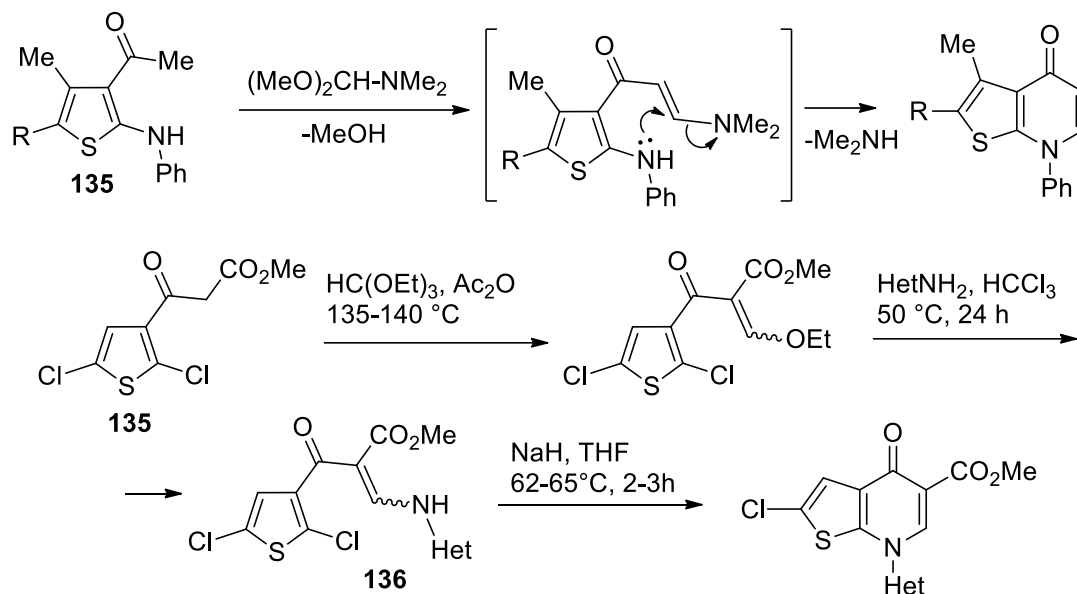
Соединения **133**, доступные из 2-нитробензотиофена, представляют собой фотоосновные генераторы аминов (Amine photobase generators), и под действием видимого света (405 нм) распадаются с выделением свободного амина [206]; побочным продуктом, образующимся из защитной группы при фотолизе, является бензо[4,5]тиено[2,3-b]хинолин-11-карбонитрил **134** (схема 53).

Схема 53



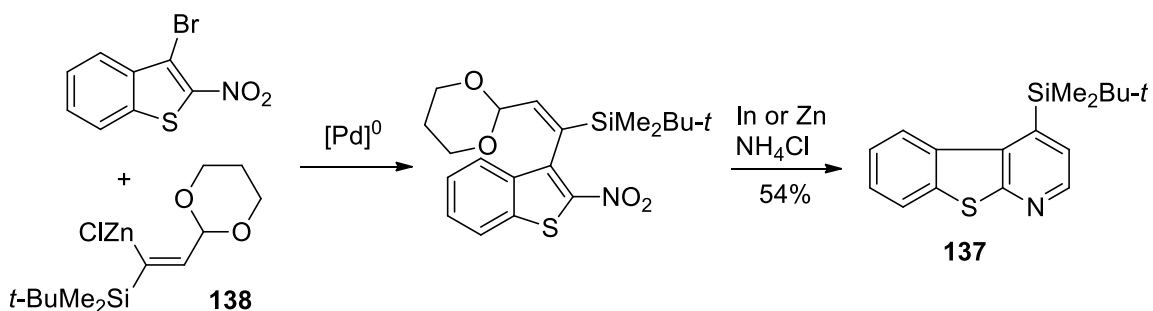
3-Ацетил-2-(фениламино)тиофены **135** действием диметилацеталя ДМФА могут быть превращены в соответствующие енаминокетоны (схема 54), которые в условиях синтеза вступают во внутримолекулярную реакцию  $\text{S}_\text{N}\text{Vin}$  с замыканием тиенопиридинового цикла. [207,208] Альтернативный подход к построению системы 4-оксо-4,7-дигидротиено[2,3-b]пиридина предложен в работе [209] – ключевым этапом формирования цикла является нуклеофильное замещение атома галогена в положении 2 тиофенового цикла при нуклеофильной атаке анионом, полученным из енаминокетона **136** при обработке гидридом натрия.

Схема 54



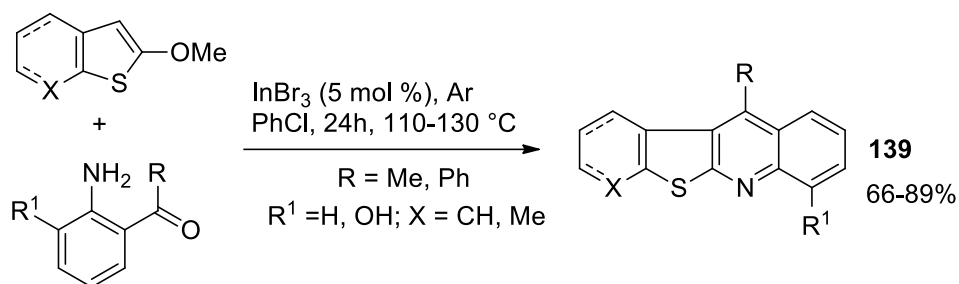
Недавно группой Кнохеля была показана возможность получения производных бензотиенопиридина **137**, исходя из 3-бром-2-нитротиофена [210]. Реакция включает стадию кросс-сочетания по Негиши с алкенилцинкхлоридом **138** и дальнейшую восстановительную циклоконденсацию (схема 55).

Схема 55



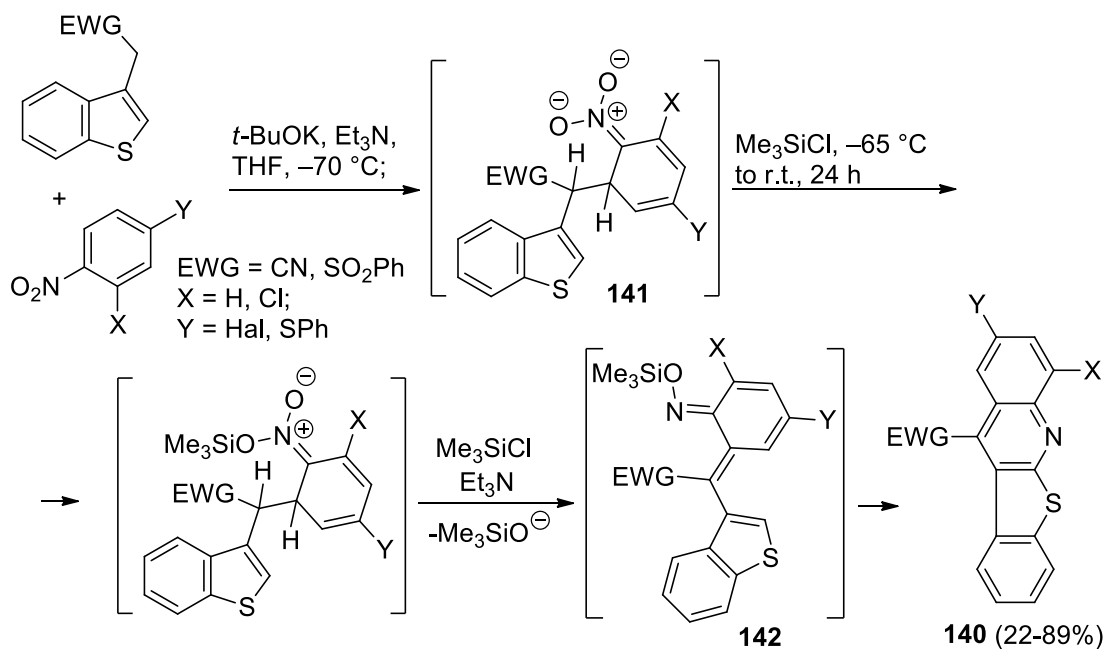
Конденсированные тиенопиридины **139** могут быть получены через катализируемое  $\text{InBr}_3$  сочетание 2-(метокси)тиофенов или -бензотиофенов с *орто*-аминокетонами [211] (схема 56). Метод толерантен к некоторым функциональным группам и дает хорошие выходы целевых продуктов, хотя и с использованием относительно жестких условий синтеза.

Схема 56



Для получения тетрациклических продуктов **140** недавно был предложен метод [212], основанный на взаимодействии тиофенов, имеющих метиленактивную группу при атоме С-3, с замещенными нитробензолами, с последующим силилированием образовавшегося  $\sigma$ -комплекса Яновского **141** и циклизацией интермедиата **142** (схема 57). Синтез протекает в мягких условиях, однако выходы тиенопиридинов **140** колеблются в широких пределах.

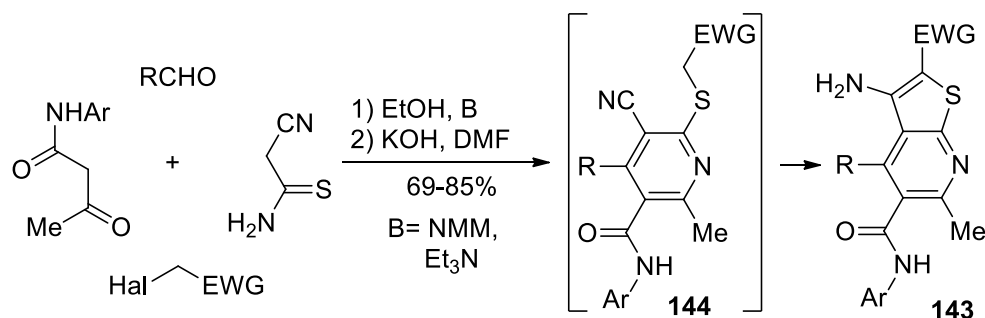
Схема 57



#### 1.4 Построение тиенопиридиновой системы с одновременным формированием пиридинового и тиофенового циклов

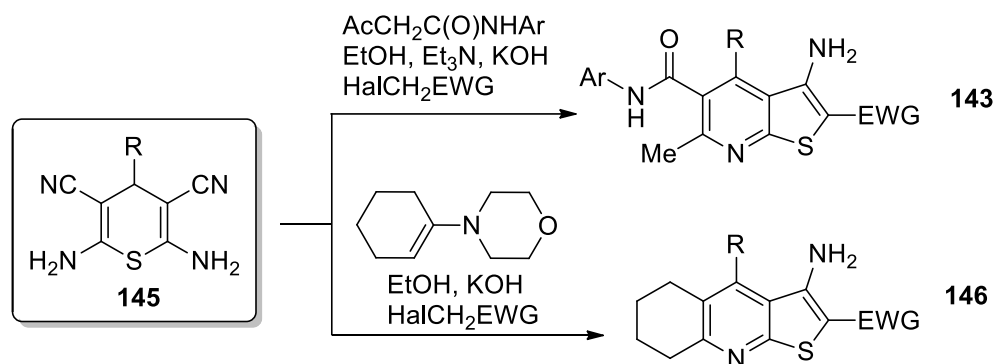
В литературе последних лет описан ряд новых методов, позволяющих в рамках одной синтетической операции построить пиридиновый и тиофеновый компоненты, исходя из ациклических предшественников. Так, в работах [213, 214] описан многокомпонентный одnoreакторный синтез тиенопиридинов **143**, исходя из ацетоацетанилидов, цианотиоацетамида, альдегидов и алкилирующих агентов  $\text{HalCH}_2\text{EWG}$  в присутствии оснований. Наиболее вероятным интермедиатом процесса выступают *S*-алкилпроизводные никотинонитрилов **144** (схема 58). Окисление 1,4-дигидропиридиновой системы, вероятно, предшествует замыканию тиофенового цикла по Торпу-Циглеру. Метод позволяет получать библиотеки функционально замещенных производных тиенопиридина с хорошими выходами.

Схема 58



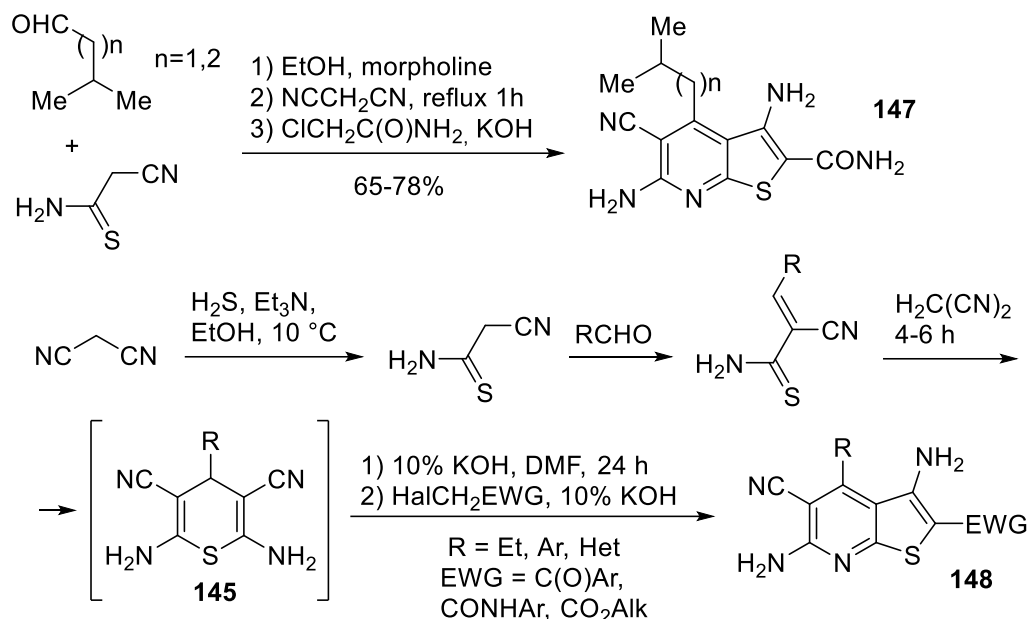
Рециклизация 4*H*-тиопиранов **145** под действием ацетоацетанилидов [215] или 1-(морфолино)циклогексена [216, 217] в присутствии алкилирующих агентов приводит к образованию тиенопиридинов **143** или тиенохинолинов **146** (схема 59).

Схема 59



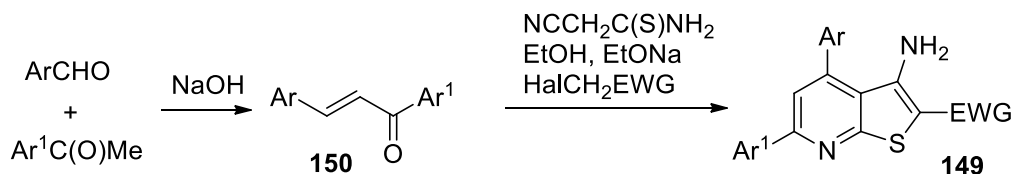
Тиенопиридины **147** были выделены [218] с выходами 65-78% в результате последовательного взаимодействия алифатических альдегидов, цианоацетамида, малононитрила и хлорацетамида в присутствии оснований (схема 60). В работе [219] описано получение библиотеки тиенопиридинов аналогичного строения, исходя из малононитрила. Так, обработка раствора малононитрила в спирте сероводородом в присутствии каталитических количеств Et<sub>3</sub>N и последующее добавление соответствующего альдегида, малононитрила, ДМФА, алкилирующего агента и щелочи дает тиенопиридины **148** с хорошими выходами (65-83 %). Наиболее вероятными интермедиатами описываемых процессов авторы работ [218, 219] полагают тиопираны **145**, которые в ряде случаев могут быть выделены и охарактеризованы.

Схема 60



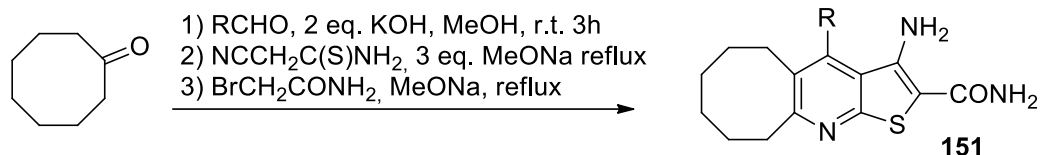
Предложен [220] многокомпонентный синтез 4,6-диарилтиено[2,3-*b*]пиридинов **149** последовательной обработкой халконов **150** цианотиоацетамидом, основаниями и алкилирующими агентами (схема 61). Халконы **150**, в свою очередь, также могут быть генерированы *in situ* из соответствующих альдегидов и ацетофенонов в рамках одnoreакторного процесса [221].

Схема 61



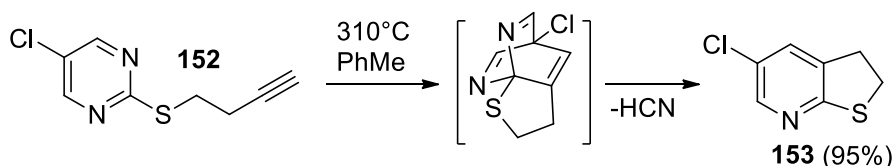
Соединения **151**, представляющие интерес как ингибиторы eEF2 киназы, были синтезированы [222] одnoreакторным способом из циклооктанона, соответствующего альдегида, цианотиоацетамида и  $\alpha$ -бромацетамида (схема 62):

Схема 62



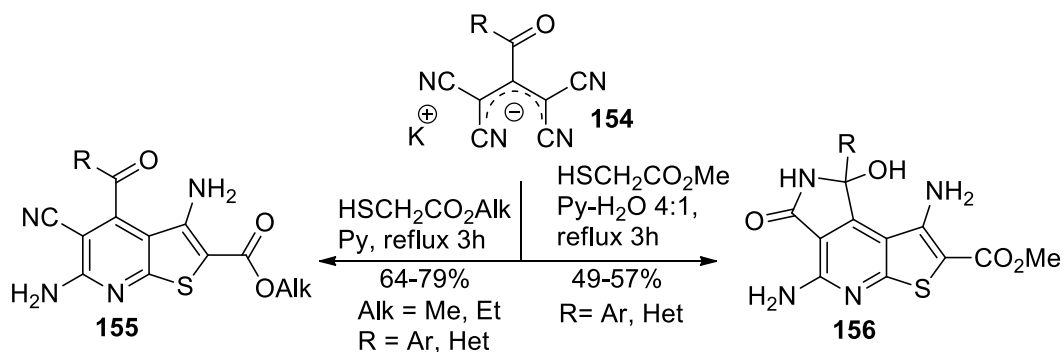
Авторами работы [223] предложен способ получения продуктов внутримолекулярной обращенной реакции Дильса-Альдера 2-(алкинил-Х)пиримидинов в проточном реакторе. В частности, таким способом из соединения **152** был получен 2,3-дигидротиенопиридин **153** (схема 63):

Схема 63



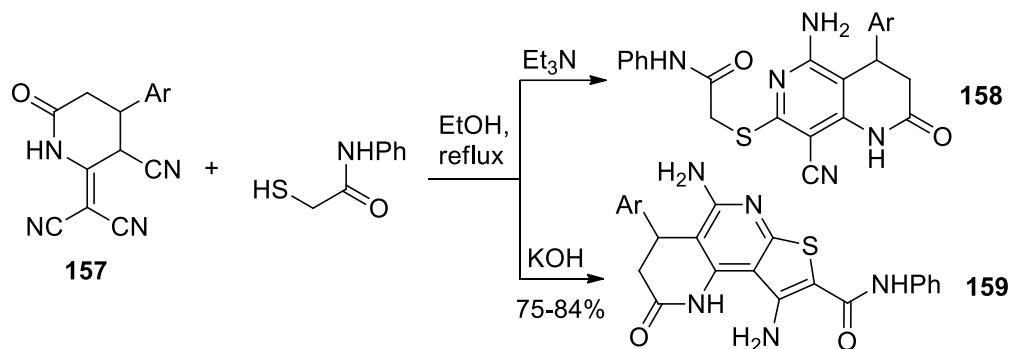
2-Ацил-1,1,3,3-тетрацианопрпениды калия **154** легко реагируют с эфирами тиогликолевой кислоты в кипящем пиридине, превращаясь в высокофункционализированные тиенопиридины **155** с выходами до 79%. [224] Интересно отметить, что в 80%-ном водном пиридине эта реакция приводит к образованию [225] пирроло[3,4-d]тиено[2,3-b]пиридинов **156** – очевидно, вследствие частичного гидролиза одной из нитрильных групп (схема 64).

Схема 64



В зависимости от условий, 2-(дицианометилен)пиперидины **157** вступают в реакцию [226] с  $\alpha$ -меркаптоацетанилидом с образованием либо 1,6-нафтиридинов **158**, либо, при использовании более сильного основания – тиено[2,3-*h*][1,6]нафтиридинов **159** (схема 65).

Схема 65



Представленный выше массив данных по методам синтеза тиено[2,3-*b*]пиридиновой системы демонстрирует наиболее актуальные тенденции в данной области гетероциклической химии. В первую очередь можно отметить, что многообразие представленных стратегий и направлений синтеза отражает интерес исследователей и указывает на практическую важность тиено[2,3-*b*]пиридинов. В целом, опираясь на проделанный анализ, можно спрогнозировать дальнейший плодотворный рост исследований, посвященных химии тиенопиридина и родственных систем. В то же время следует отметить разную изученность и популярность методов получения, а также большой процент работ, эксплуатирующих уже устоявшиеся/известные подходы к синтезу (в первую очередь, это циклизация по Торпу-Циглеру, синтезы на основе 2-аминотиофенов по Гульду-Джекобсу и Фридлендеру и ряд других). Вместе с тем, следует отметить ряд недостаточно изученных направлений, представляющих локальные *terra incognita* в ойкумене химии гетероциклических соединений. К таким направлениям стоит отнести недостаточно проработанные вопросы направленной функционализации тиенопиридинового scaффолда, получение



молекул с заданными свойствами в контексте перспектив фармацевтического и агрохимического использования и др. Решению некоторых из этих вопросов посвящена представленная диссертационная работа.

## Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

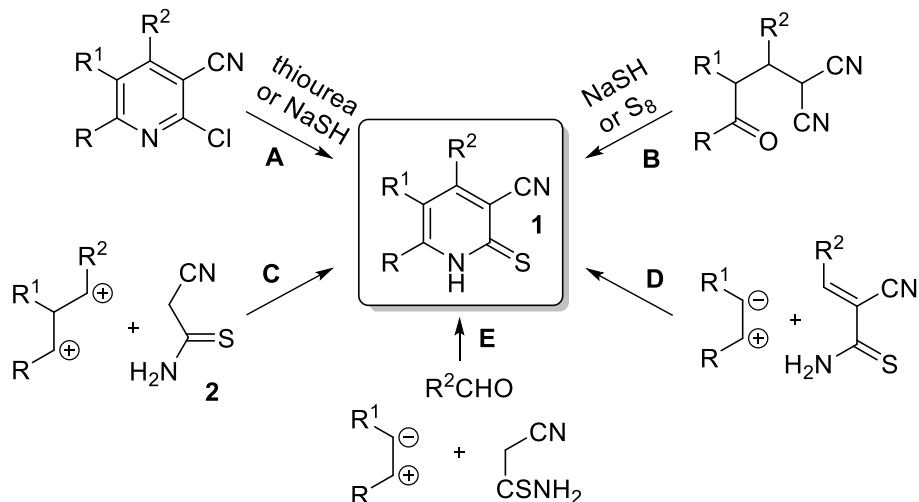
### 2.1 Синтез 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов

2-Тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы привлекают постоянное внимание химиков благодаря доступности, интересному профилю биологической активности и возможностям широкого использования в синтезе различных гетероциклических систем. В частности, 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы являются наиболее важными прекурсорами в синтезе 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов. Традиционные подходы к получению 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов **1**<sup>\*</sup> основаны на тиолизе 2-хлорникотинонитрилов (путь А) или 3-оксопропилмалонитрилов (путь В), взаимодействии цианотиоацетамида **2** с 1,3-С<sub>3</sub>-диэлектрофилами (путь С), присоединении активных карбонильных соединений или их енаминов к активированным 2-цианотиоакриламидам с последующей циклизацией (путь D), или же на трех- и многокомпонентных подходах (путь E) [20-24] (схема 66).

---

\* В главах 1 и 2 принята независимая нумерация соединений.

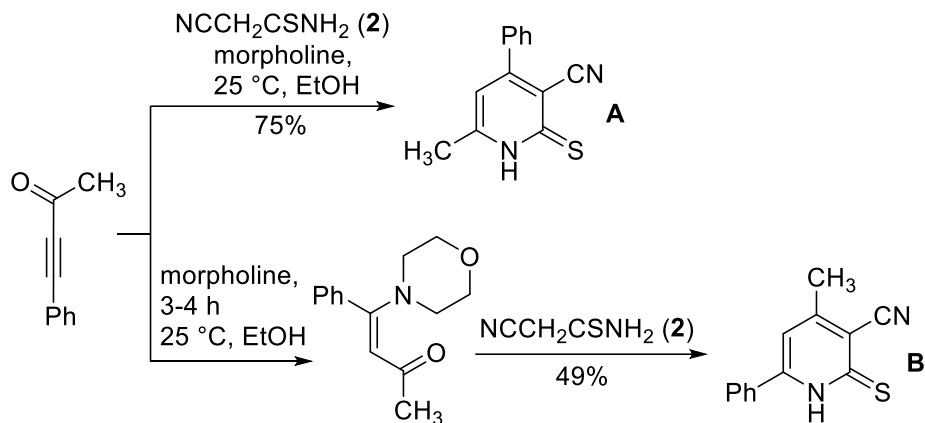
Схема 66



Подход С представляется наиболее рациональным и гибким, в силу большого выбора исходных 1,3-C<sub>3</sub>-дieleктрофилов (1,3-дикарбонильных соединений, непредельных кетонов, альдегидов, нитрилов, енаминокетонов и енаминоэфиров, винамидиниевых солей и т.п.) и возникающих вследствие этого возможностей диверсификации структуры **1** в весьма широких пределах. Среди различных способов построения пиридинового цикла [227] следует отметить реакцию Больмана-Ратца, основанную на взаимодействии α,β-ацетиленовых кетонов с енаминоэфирами и аналогичными N–C–S реагентами. В то же время, в литературе нам удалось обнаружить единственный пример взаимодействия α,β-ацетиленового кетона (4-фенилбут-3-ин-2-она) в качестве 1,3-C<sub>3</sub>-дieleктрофильного реагента с цианотиоацетамидом **2** [228]. Авторами работы отмечается (без описания подробностей эксперимента и глубокого анализа строения продуктов), что реакция региоуправляема и позволяет получать региоизомерные пиридин-2(1H)-тионы (схема 67). Так, одновременное взаимодействие фенилбутинона с тиоамидом **2** и морфолином ведет к образованию 6-метил-4-фенилзамещенного продукта **A**, тогда как предварительная обработка ацетиленового кетона морфолином и дальнейшая

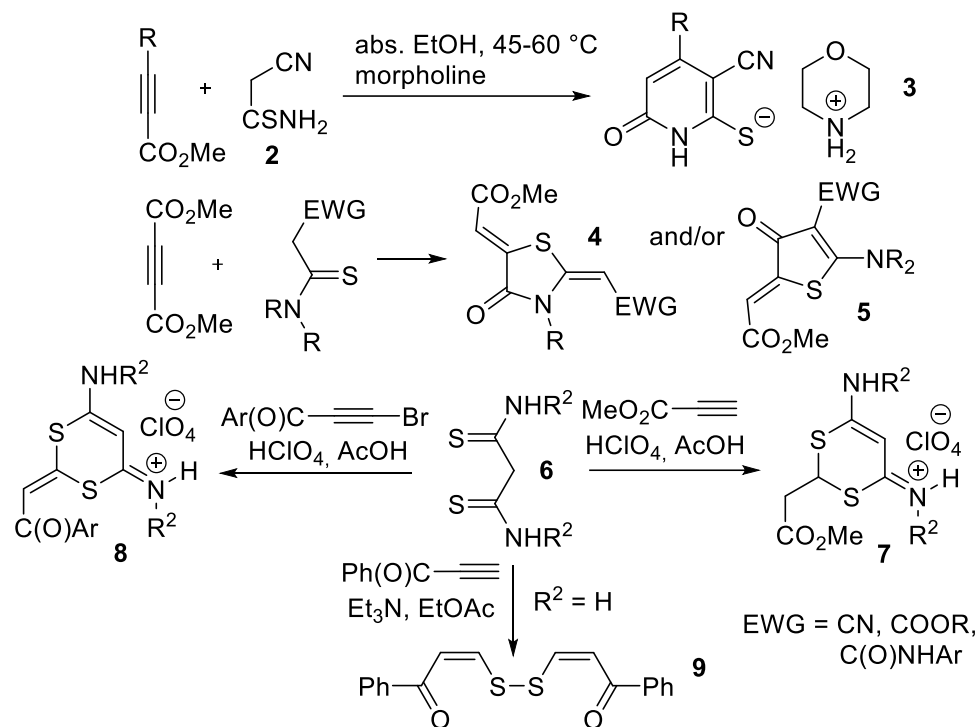
конденсация образовавшегося  $\beta$ -енаминокетона с цианотиоацетамидом **2** приводит к 4-метил-6-фенилзамещенному изомеру **B**.

Схема 67



Известно, что метиленактивные тиоамиды легко вступают в реакцию с активированными ацетиленами – эфирами пропиоловой и ацетилендикарбоновой кислот. При этом, в зависимости от условий и строения реагентов, образуются производные 3-цианопиридин-2-тиолата **3** [229-231], тиазолидина **4** [232-236] или 3-оксо-2,3-дигидротиофена **5** [232,233,237,238]. Реакцией малондитиоамидов **6** с метилпропиолатом [239], 1-ацил-2-бромацетиленами [240,241] или бензоилацетиленом [242] были получены 1,3-дитиины **7**, **8** и дисульфид **9** (схема 68).

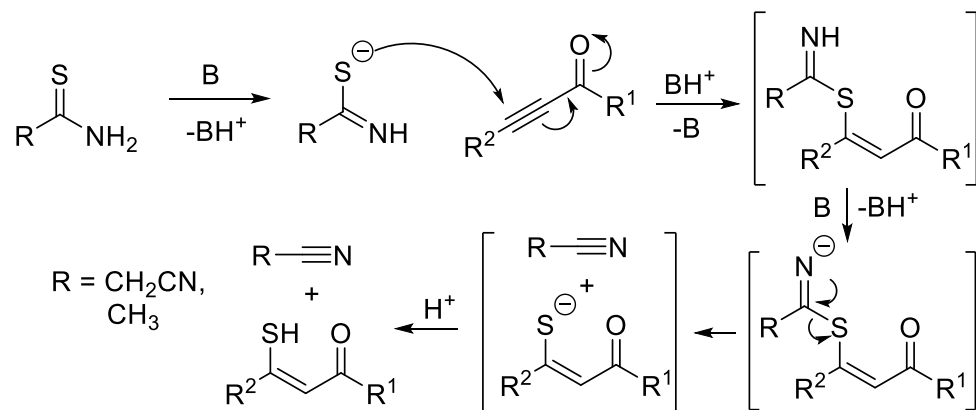
Схема 68



Ранее нами были разработаны удобные препаративные методы синтеза  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых кетонов, исходя из тетраалкилстаннанов [243-245]. Мы решили изучить возможность практического получения 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов по реакции Больмана-Ратца [246], исходя из цианотиоацетамида **2** и линейки  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых кетонов **10a-k**, а также изучить регионаправленность реакции и строение образующихся продуктов.

Было установлено, что прямое взаимодействие тиоамида **2** с кетонами **10** в присутствии оснований (KOH, Et<sub>3</sub>N) в различных растворителях (EtOH, PhMe, *n*-PrOH, *n*-BuOH, ДМФА) приводит к потемнению реакционной массы и образованию многокомпонентных смесей. Согласно данным ГХМС, одними из основных продуктов данной реакции являются 3-тиоксо-1,3-дифенилпропан-1-он и малононитрил. Аналогичным образом реакция протекает и с тиоацетамидом, при этом в качестве побочного продукта образуется ацетонитрил. Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 69.

Схема 69



Дальнейшие исследования показали, что 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы могут быть синтезированы при условии добавления реагентов в строго заданной последовательности. Так, ацетиленовые кетоны **10a-k** последовательно обрабатываются небольшим избытком морфолина при нагревании в ДМФА, и затем цианотиоацетамидом **2** и раствором КОН в спирте. После подкисления из реакционной смеси осаждаются соединения **11a-k** (схема 70, таблица 1). Мы полагаем, что первоначально имеет место селективное присоединение морфолина по тройной связи кетонов **10** с образованием енамино-кетонов **12**, которые региоселективно реагируют с тиоамидом **2** по механизму  $S_N\text{Vin}$  с последующей *б-экзо-триг*-циклизацией и отщеплением молекулы воды. Соединения **11** вступают в тандемную реакцию *S*-алкилирования/циклизации по Торпу-Циглеру с различными алкилирующими реагентами с образованием ожидаемых тиенопиридинов **13** (схема 71, таблица 2).

Схема 70

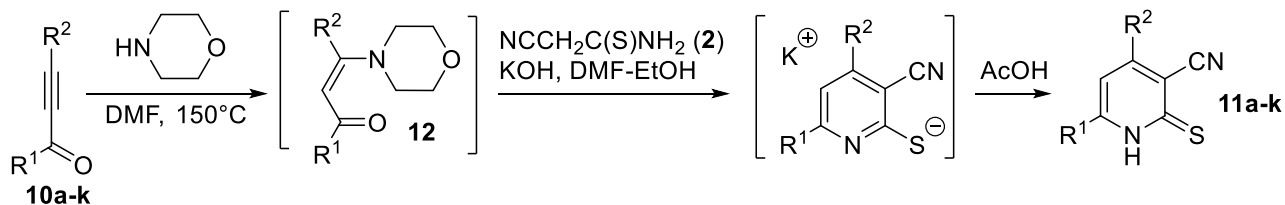
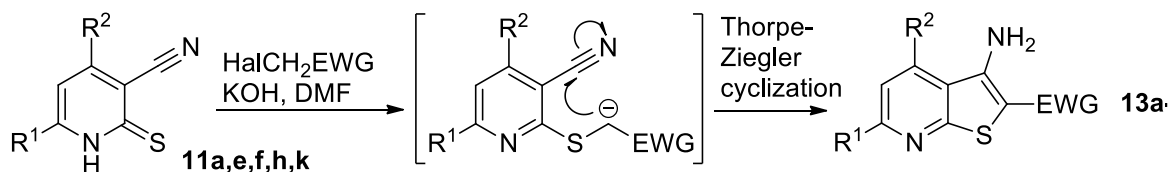


Таблица 1. Полученные 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы **11a-k**

Продукт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %	Продукт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %
<b>11a</b>	Ph	Ph	55	<b>11g</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	62
<b>11b</b>	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61	<b>11h</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	53
<b>11c</b>	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	62	<b>11i</b>	Me	Ph	53
<b>11d</b>	Ph	Bu	26	<b>11j</b>	Pr	Ph	58
<b>11e</b>	<i>t</i> -Bu	Ph	70	<b>11k</b>	<i>i</i> -Pr	Ph	58
<b>11f</b>	4- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	41	–	–	–	–

Схема 71

Таблица 2. Синтезированные тиено[2,3-*b*]пиридины **13a-j**.

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	EWG	Выход, %
<b>13a</b>	Ph	Ph	CONH <sub>2</sub>	81
<b>13b</b>	4- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	CONH <sub>2</sub>	83
<b>13c</b>	4- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-4	88
<b>13d</b>	<i>i</i> -Pr	Ph	COPh	77
<b>13e</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-4	74
<b>13f</b>	<i>t</i> -Bu	Ph	CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me-4	79
<b>13g</b>	<i>t</i> -Bu	Ph	CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-4	54
<b>13h</b>	<i>t</i> -Bu	Ph	CONHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Me <sub>2</sub> -2,4	58
<b>13i</b>	<i>t</i> -Bu	Ph	COPh	72
<b>13j</b>	<i>t</i> -Bu	Ph	COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-4	77

Строение соединений **11a-k** и **13a-j** подтверждается данными ИК-спектрофотометрии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также ЯМР-спектроскопии на ядрах <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C (DEPTQ). В ИК-спектрах соединений **11a-k** имеются характерные полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниями сопряженной нитрильной группы ( $\nu$  2218-2224 см<sup>-1</sup>). Интенсивная

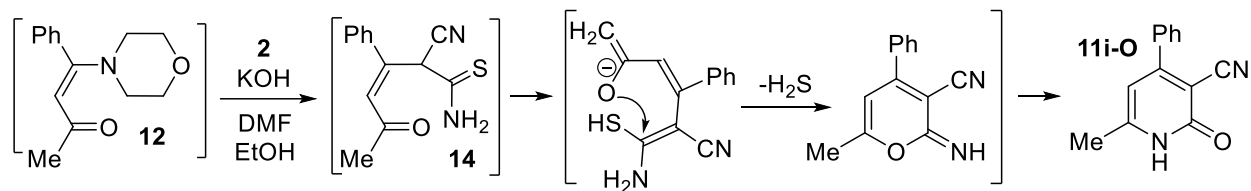
полоса поглощения тиокарбонильной группы обнаруживаются в области  $\nu$  1204-1213  $\text{см}^{-1}$ .

Исследование строения полученных соединений с привлечением методов 2D ЯМР спектроскопии –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC (Приложение А, рис. А1, таблицы А1-А4) однозначно подтверждает соответствие продуктов структурным формулам **11** и **13**; вопреки данным работы [228], в спектрах не обнаружено сигналов региоизомеров, соответствующих структуре **В** (схема 67).

В спектре HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  4-(4-метилфенил)-2-тиоксо-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **11d** обнаруживаются корреляции, указывающие на связь 4-толильного заместителя с атомом  $\text{C}^4$  ( $\delta$  156.4 м.д.), а фенильного заместителя – с атомом  $\text{C}^6$  ( $\delta$  152.2 м.д.). В спектре HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  6-метил-2-тиоксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **11i** атомы водорода метильной группы дают всего два кросс-пика – с углеродами  $\text{C}^6$  ( $\delta$  153.6 м.д.) и  $\text{C}^5$  ( $\delta$  114.1 м.д.). Это однозначно подтверждает строение продукта как 6-метил-4-фенил-региоизомера (структура **А**, схема 67), поскольку для протонов метильной группы 4-метил-6-фенил-изомера (структура **В**, схема 67) следовало бы ожидать набор из трех кросс-пииков – с сигналами атомов  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^4$  и  $\text{C}^5$ . Помимо этого, в ЯМР спектрах неочищенного образца соединения **11i** обнаруживается примесь (~8-9 мольных %) кислородного аналога **11i-O**. Последний однозначно идентифицирован по данным ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (Приложение А, рис. А1, А2), а также хорошим совпадением со спектрами независимо полученного образца [247]. Возможный механизм образования продукта **11i-O** предполагает возможность элиминирования сероводорода из линейного интермедиата **14** путем нуклеофильной атаки тиоамидной группы енольным атомом кислорода (схема 72), с последующей рециклизацией 2-имино-2Н-пирана в основной среде по известной схеме [248].



Схема 72

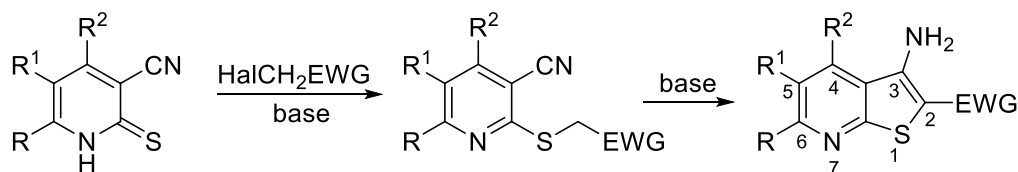


Таким образом, показана возможность получения важных полупродуктов тонкого органического синтеза, 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов, из ацетиленовых кетонов и цианотиоацетамида в условиях модифицированной реакции Больмана-Ратца. Установлено, что прямая конденсация реагентов в присутствии морфолина ведет к образованию смесей, тогда как последовательная обработка инонов морфолином и цианотиоацетамидом региоселективно дает целевые продукты. В числе недостатков подхода следует указать относительно невысокие выходы 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов (50-60%). Ограничением также является невозможность ввести заместитель в положение 5 на стадии построения пиридинового цикла. К числу достоинств метода следует отнести высокую вариабельность и селективность введения заместителей при атомах C<sup>4</sup> и C<sup>6</sup>. Предложенный подход пригоден для селективного введения в положения 4 и 6 алкильных заместителей. Это представляется существенным преимуществом, поскольку классический пиридиновый синтез по Гуарески-Торпу в случае несимметричных 1,3-дикетонов (схема 66, подход С) протекает неселективно [43], а синтезы на основе других субстратов (халконов, непредельных нитрилов и др.) ограничены возможностью введения преимущественно ароматических и гетероароматических заместителей. Строение полученных соединений детально изучено с привлечением методов 2D ЯМР спектроскопии.

## 2.2. Синтез, строение и биологическая активность полиалкил- и полифторзамещенных тиено[2,3-b]пиридинов

Важным показателем, который необходимо учитывать при направленном синтезе производных 3-аминотиено[2,3-b]пиридина как биоактивных молекул является липофильность как индикатор биодоступности и возможности проникновения через клеточную мембрану [68, 249]. 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<sup>3</sup>-метилтио)-пиридин-3-карбонитрилов **1**, образующихся при алкилировании 3-цианопиридин-2(1H)-тионов **2** (схема 73) [3-6,8]. При таком подходе молекула полученного тиено[2,3-b]пиридина обязательно содержит аминогруппу в положении 3 и полярный электроноакцепторный заместитель EWG в положении 2, а липофильность молекулы может регулироваться преимущественно заместителями R-R<sup>2</sup> в положениях 4, 5 и 6.

Схема 73

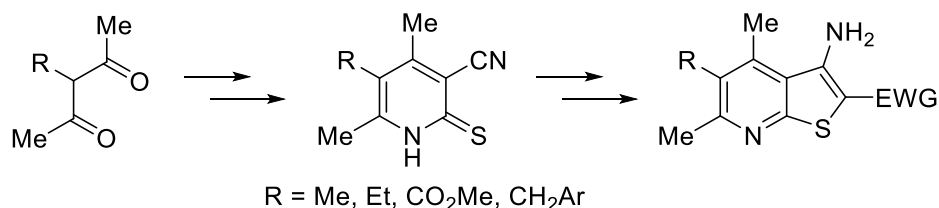


Мы решили изучить возможность получения и свойства тиенопиридинов, содержащих липофильные алкильные заместители в положениях 4-6. Одним из наиболее рациональных подходов к введению алкильных заместителей в положения 4-6 является классический способ конструирования пиридинового цикла по Гуарески-Торпу, исходя из цианотиоацетамида [250, 251] и замещенных

1,3-дикетонов, с последующим алкилированием 4,5,6-триалкил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов и циклизацией интермедиатов по Торпу-Циглеру. В работах [252-256] 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 74). Преимущества данного подхода заключаются, в первую очередь, в препаративном удобстве и доступности исходных производных ацетилацетона.

Предварительные расчеты  $cLogP$  (рассчитанный логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой  $\log(c_{\text{octanol}}/c_{\text{water}})$ ) для возможных продуктов с использованием программного продукта OSIRIS Property Explorer [257] показали, что предельным значением длины алкильной цепи заместителя в положении 5 для соответствия критерию пероральной биодоступности К. Липински ( $cLogP \leq 5.0$ , «правило пяти») [257-259] является  $C_5$ – $C_6$ . В связи с этим представлялось целесообразным ограничить максимальную длину алкильной цепи до *n*-пентильной.

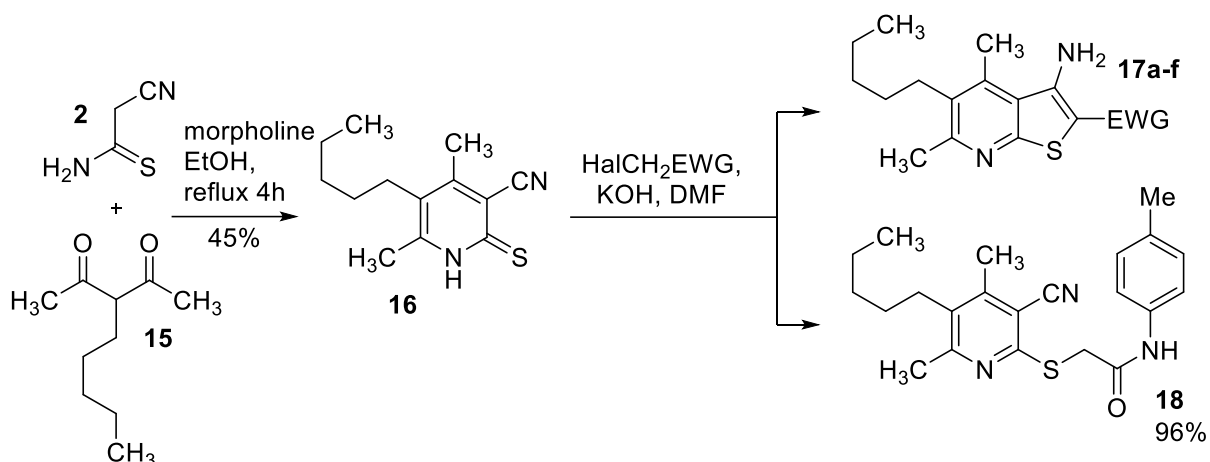
Схема 74



Исходя из 3-(*n*-пентил)пентан-2,4-диона **15** и цианотиоацетамида **2**, нами был получен ранее не описанный 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил **16** (схема 75). Соединение **16** является удобным исходным реагентом для получения производных тиено[2,3-*b*]пиридина **17** с пентильным заместителем в положении 5. Однако, помимо ожидаемых тиенопиридинов **17a-f**, при обработке тиона **16** алкилирующими агентами в ДМФА в присутствии избытка КОН в одном случае был выделен только

незациклизовавшийся продукт S-алкилирования **18** (схема 75). Выходы представлены в таблице 3.

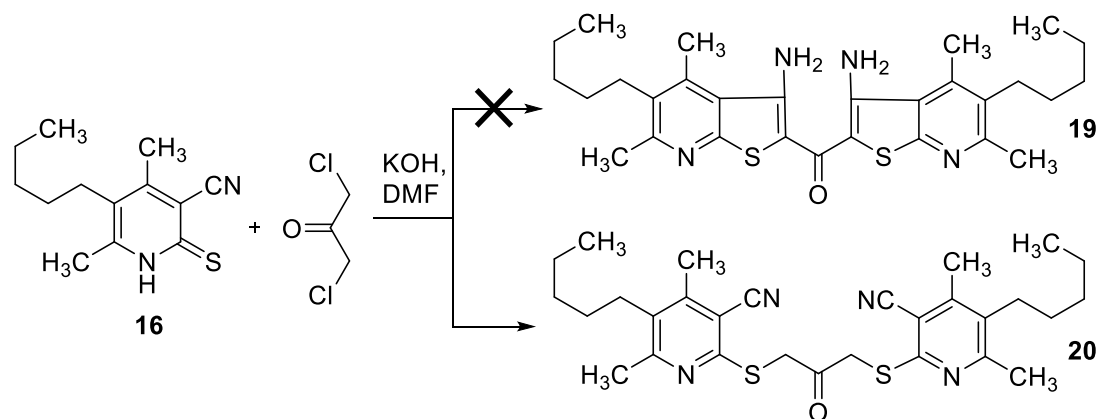
Схема 75

Таблица 3. Синтезированные 5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридины **17a-f**

Продукт	EWG	Выход, %	Продукт	EWG	Выход, %
<b>17a</b>	C(O)NH <sub>2</sub>	45	<b>17d</b>	C(O)NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -3	96
<b>17b</b>	CO <sub>2</sub> Et	52	<b>17e</b>	C(O)Ph	60
<b>17c</b>	C≡N	67	<b>17f</b>	C(O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-4	54

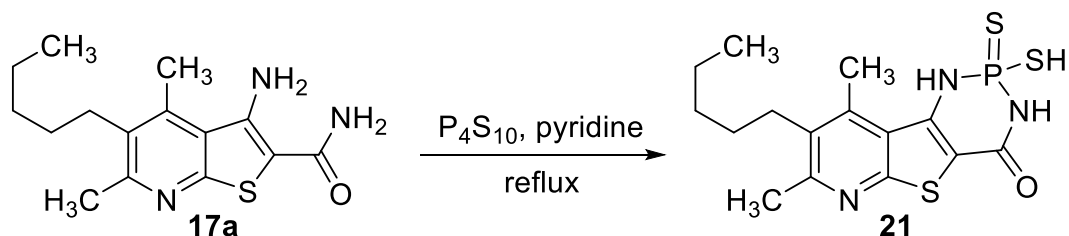
Ранее в работе [261] был описан оригинальный способ получения бис(тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кетонов реакцией 2-меркаптоникотинитрилов с 1,3-дихлорацетоном. Нами установлено, что взаимодействие 3-цианопиридин-2(1H)-тиона **15** с 1,3-дихлорацетоном в ДМФА даже в присутствии избытка KOH не дает бис(тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кетон **19** и останавливается на стадии образования 1,3-ди(пиридин-2-илтио)ацетона **20** (схема 76). Торможение каскадного процесса и выделение соединений **18** и **20** в качестве основных продуктов предположительно связано с низкой растворимостью последних в ДМФА и выведением из зоны реакции.

Схема 76



В литературе последних лет представлены единичные примеры фосфорилирования 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов, ведущего к образованию конденсированных производных 1,3,2λ<sup>5</sup>-диазафосфинина [262, 263]. При этом необходимо отметить, что 1,3,2-диазафосфинины представляют интерес вследствие наличия разноплановой биологической активности [264-268]. Установлено, что тиофосфорилирование тиенопиридина **17a** (EWG = CONH<sub>2</sub>) действием 1 экв. сульфида фосфора (V) в кипящем абсолютном пиридине (схема 77) приводит к образованию пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*][1,3,2]диазафосфинина **21**.

Схема 77



Синтезированные соединения **17a-f** и **21** представляют собой мелкокристаллические порошки различных оттенков желтого цвета, хорошо растворимые в ацетоне, этилацетате, бензоле. Строение полученных продуктов доказано с привлечением методов ЯМР-спектроскопии на ядрах <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C

(DEPTQ), ИК-спектрофотометрии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также РСА. Характерной особенностью  $^1\text{H}$  ЯМР спектров всех полученных соединений является наличие сигналов пентильной и двух метильных групп в области сильных полей. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре диазафосфинина **21** отсутствуют сигналы двух протонов  $\text{NH}_2$  групп; самым слабопольным сигналом в  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектре является пик  $\delta$  167.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ), указывающий на отсутствие в структуре тиоамидного фрагмента. В ИК-спектрах соединений **16**, **18** и **20** обнаруживаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям сопряженной нитрильной группы ( $\nu$  2216-2220  $\text{cm}^{-1}$ ), тогда как в спектрах соединений **17a-f** такие полосы отсутствуют. Строение 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **16** изучено с привлечением методов двумерной ЯМР-спектроскопии ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC) (рис. 2, Таблица А5). Помимо этого, строение соединений **17c** и **18** было изучено с привлечением метода рентгеноструктурного анализа (Рис. 3, 4).

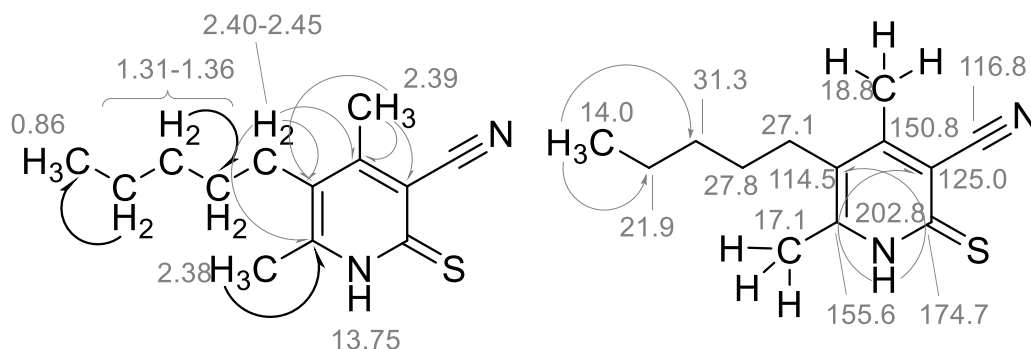


Рисунок 2. Основные химические сдвиги и корреляции в спектрах  $^1\text{H}$  (слева) и  $^{13}\text{C}$  ЯМР (справа) 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **16**.

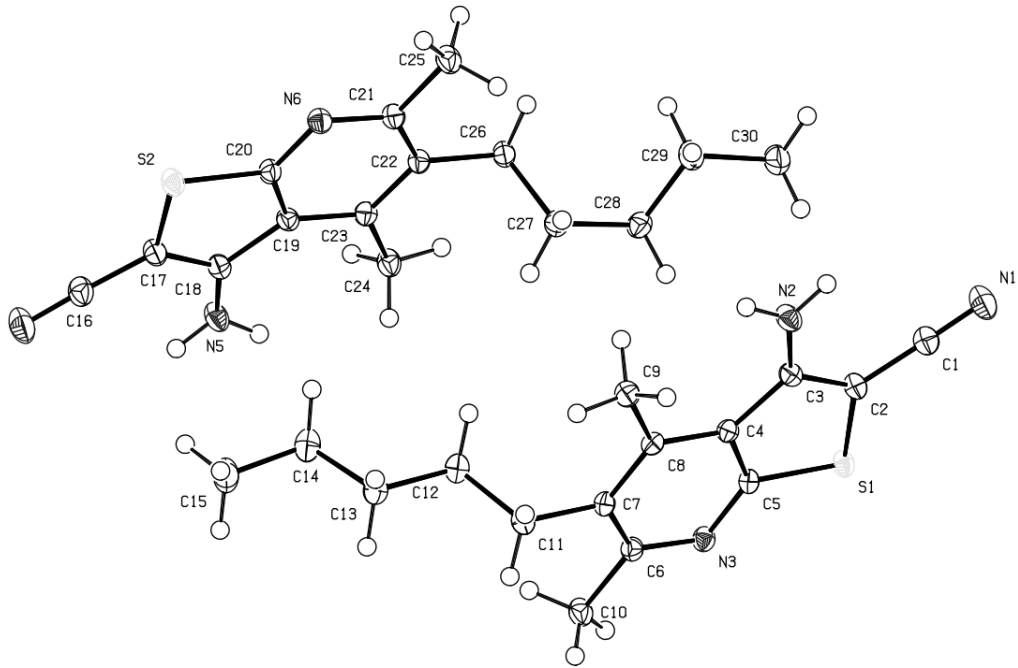


Рисунок 3. Структура соединения **17c** (данные PCA). Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне 50% вероятности нахождения атома.

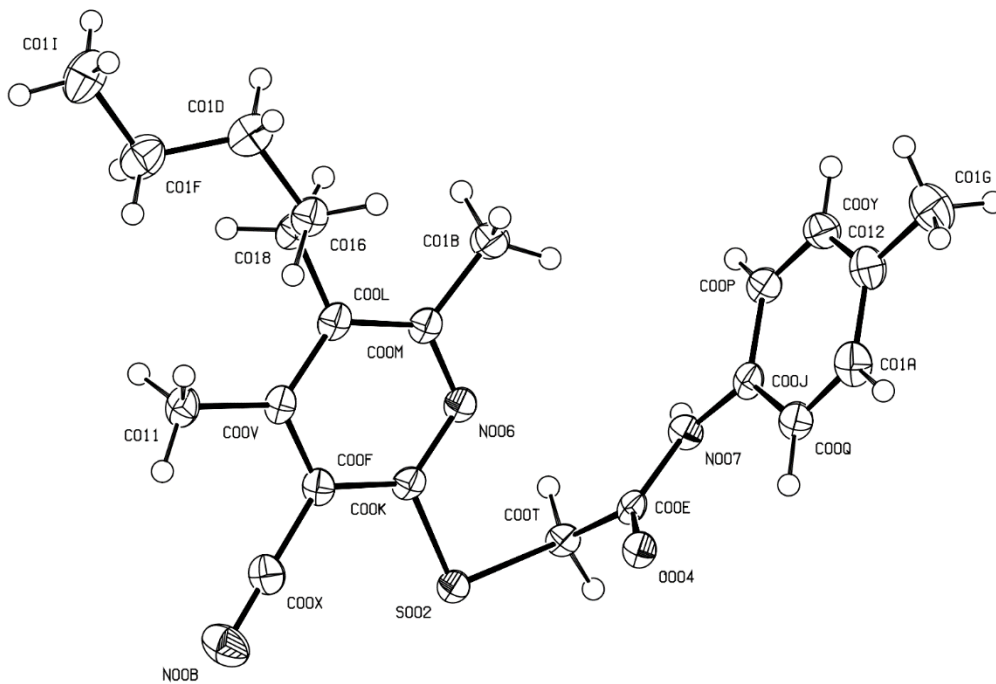


Рисунок 4. Структура соединения **18** (данные PCA). Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне 50% вероятности нахождения атома.

Соединения **16**, **17a-f**, **18**, **20**, **21** были подвергнуты анализу *in silico* на сходство с лекарственными препаратами (drug-likeness), спрогнозированы параметры ПРМВТ (ADMET) (Поступление, Распределение, Метаболизм, Выведение, Токсичность – Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity). Для прогнозирования использованы открытые программные продукты OSIRIS Property Explorer [257] и admetSAR [269, 270]. Прогнозирование биологической активности осуществлялось с использованием программных сервисов PASS Online [271] и Molinspiration Property Calculation Service [272]. 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  $cLogP$ , растворимости ( $\log S$ ), площади топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), токсикологических параметров – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), drug-likeness, а также общей оценки фармакологического потенциала соединения (drug score) [257]. Данный программный продукт позволяет провести первичный анализ структуры на соответствие «правилу пяти» К. Липински ( $cLogP \leq 5.0$ , молекулярная масса (MW)  $\leq 500$ , TPSA  $\leq 140$ , число акцепторов водородных связей  $\leq 10$ , доноров  $\leq 5$ ) [258-260]. Расчетные данные, полученные с помощью OSIRIS Property Explorer, представлены в таблице 4.



Таблица 4. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **16**, **17a-f**, **18**, **20**, **21**, спрогнозированные с помощью OSIRIS Property Explorer.

№	Риск токсичности*				Физико-химические параметры					
	A	B	C	D	<i>cLogP</i>	<i>logS</i>	MW	TPSA	Drug likeness	Drug Score
<b>16</b>	–	–	–	–	2.91	-3.9	234.0	67.91	-13.08	0.405
<b>17a</b>	–	–	–	–	3.05	-5.09	291.0	110.2	-8.54	0.333
<b>17b</b>	–	–	–	–	4.28	-5.44	320.0	93.45	-12.53	0.275
<b>17c</b>	–	–	–	–	3.8	-5.77	273.0	90.94	-14.88	0.282
<b>17d</b>	–	–	–	–	4.19	-6.97	412.0	142.0	-12.32	0.206
<b>17e</b>	–	–	–	–	5.09	-7.1	352.0	84.22	-8.45	0.189
<b>17f</b>	–	–	–	–	5.82	-7.93	430.0	84.22	-10.97	0.145
<b>18</b>	–	–	–	–	5.16	-5.78	381.0	91.08	-13.73	0.216
<b>20</b>	–	–	–	–	7.28	-7.86	522.0	141.0	-14.26	0.103
<b>21</b>	+	+	±	+	4.55	-3.09	385.0	162.9	-12.4	0.058

\*Знаком (+) показан высокий риск токсичности, (±) - умеренный риск, (–) - отсутствие токсичности. А – мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

Как можно заметить из таблицы 4, липофильность соединений **16**, **17a-f**, **18**, **20**, **21** варьирует в широких пределах, но для тиенопиридинов **17** *cLogP* преимущественно не превышает 5.0, что указывает на вероятную хорошую абсорбцию и проницаемость [258-260]. Молекулярная масса всех продуктов (кроме **20**) не превышает 430 Дальтон, 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

тоже время, только для соединения **21** 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  $\log S > -4$  [257]. 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 drug-likeness. TPSA, наряду с молекулярной массой и липофильностью, являются ключевыми параметрами, влияющими на проникновение молекул (в частности, низкомолекулярных ингибиторов киназ) через гематоэнцефалический барьер [273]. Как показывает расчет, большинство молекул (кроме **17d**, **20**, **21**) соответствуют критерию  $TPSA \leq 140$ .

Оценка параметров ПРМВТ (ADMET), проведенная с помощью программного сервиса admetSAR [269, 270], показывает (таблица 5), 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 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 (Ames) в основном дает отрицательные значения. Прогнозирование полулетальной дозы  $LD_{50}$  (крысы) дает показатели, сопоставимые с таковыми для большинства лекарственных препаратов; по данным расчета, наиболее токсичными являются соединения **16** и **18**.

Таблица 5. Параметры ПРМВТ (ADMET) и биологическая активность для соединений **16**, **17a-f**, **18**, **20**, **21**, рассчитанные с помощью программного сервиса admetSAR

№	Параметр HIA*	Параметр BBB*	Метаболизм		Токсичность Ames*	LD <sub>50</sub> , моль/кг (крысы)
			Ингибитор CYP450	Субстрат для CYP450		
<b>16</b>	+ (0.9280)	+ (0.9622)	+	–	– (0.7131)	2.4633
<b>17a</b>	+ (0.9004)	+ (0.9406)	+	–	– (0.6693)	2.6092
<b>17b</b>	+ (0.9755)	+ (0.9679)	+	–	– (0.6874)	2.5456
<b>17c</b>	+ (0.9640)	+ (0.9503)	+	–	+ (0.6247)	2.7938
<b>17d</b>	+ (0.9860)	+ (0.8080)	+	–	+ (0.6620)	2.7431
<b>17e</b>	+ (0.9844)	+ (0.9714)	+	–	+ (0.5440)	2.7324
<b>17f</b>	+ (0.9809)	+ (0.9479)	+	–	– (0.5242)	2.7086
<b>18</b>	+ (0.9025)	+ (0.9615)	+	–	– (0.7356)	2.4791
<b>20</b>	+ (0.9434)	+ (0.9686)	+	–	– (0.7494)	2.5677
<b>21</b>	+ (0.5290)	+ (0.8432)	+	–	– (0.6342)	2.7179

\*Знаком (+) или (–) показано наличие или отсутствие эффекта, в скобках указана вероятность в долях от единицы.

По данным программного пакета PASS Online, соединение **16** с вероятностью 0.814 является субстратом Cyp2c12 цитохрома P450, а соединение **21** с вероятностью 0.964 является ингибитором дигидрооротазы. Расчет с использованием Molinspiration Property Calculation Service указывает на возможную активность тиенопиридинов **17a,c,d,e,f** 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 (г. Краснодар). Проведено изучение рострегулирующей активности ряда синтезированных соединений (**17a-f**) в лабораторном опыте на проростках подсолнечника сорта Флагман (таблица 6). В опыте семена подсолнечника были обработаны растворами исследуемых соединений различных концентраций ( $10^{-2}$ - $10^{-5}$  %). Повторность опыта трёхкратная, 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 таблице 6 представлены соединения, проявившие ростстимулирующий эффект. Соединения **17b** и **17d** 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 рострегулятора.

Таблица 6. Результаты исследования рострегулирующей активности соединений

Продукт	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
<b>4b</b>	C	67	75	112*	71	106	77	115*	80	119*
	K	102	109	107	119	117*	117	115*	124	122*
<b>4d</b>	C	67	81	120*	82	122*	74	105	85	127*
	K	102	112	110*	116	113*	122	120*	122	120*

\*Различия между вариантами достоверны при  $P=0,95$ .

Обозначения: С – стебель; К – корень;

$L_k$  – длина органа (мм) у контрольной группы проростков;

$L_o$  – длина органа (мм) у опытной группы проростков;

А – рострегулирующий эффект, %.  $A = (L_o/L_c) \times 100\%$ ;

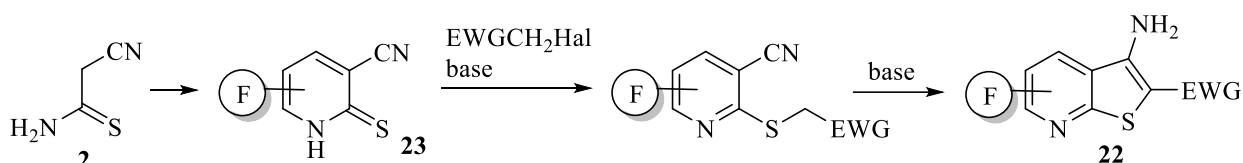
Таким образом, нами был предложен способ получения 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила по реакции Гуарески-Торпа; на основе полученного продукта синтезирован ряд новых производных 5-пентилпиридин-3-карбонитрила, 3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридина и пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*][1,3,2]диазафосфинина. Строение продуктов изучено с привлечением методов 2D ЯМР спектроскопии 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 рострегулирующая активность соединений **17** в условиях лабораторного опыта на семенах подсолнечника. Для двух образцов найден умеренный ростстимулирующий эффект.

Развивая направление химии функционально замещенных производных тиено[2,3-*b*]пиридина с заданными свойствами, мы решили изучить возможность получения новых фторзамещенных тиенопиридинов и провести анализ *in silico* биологической активности и параметров биодоступности молекул Замена атома водорода на фтор в органических соединениях не приводит к существенному искажению геометрии системы, но дает существенное изменение физико-химических свойств и биологической активности [274-277]. Благодаря комплексу практически полезных свойств и специфике химического поведения,

химия фторпроизводных азгетероциклов стала предметом пристального внимания [278-285].

Описанные в литературе достаточно многочисленные [45,68,95,96,286-294] примеры получения фторированных производных тиено[2,3-*b*]пиридина **22** основываются на тандемной реакции *S*-алкилирования/циклизации по Торпу-Циглеру фторированных 3-цианопиридин-2(1H)-тионов **23**; последние, в свою очередь, получают реакцией цианотиоацетамида **2** [251] с фторсодержащими 1,3-дieleктрофильными реагентами – непредельными кетонами,  $\beta$ -кетозэфирами либо 1,3-дикетонами (схема 78).

Схема 78



Стоит отметить, что в подавляющем большинстве случаев исходными реагентами для синтеза соединений **23** являются наиболее доступные соединения с трифторацетильным фрагментом, и разнообразие вводимых в структуру фторированных фрагментов за редкими исключениями [95,292] ограничивается только трифторметильной группой –CF<sub>3</sub>. Необходимо также указать на широкий спектр биологической активности фторсодержащих производных тиено[2,3-*b*]пиридина. Так, соединения **24** [68] и **25** [290] (рис. 5) обнаруживают активность *in vitro* против вируса гепатита С, пиридопиридинон **26** обладает противодиабетическими свойствами [289,295], тиенопиридинон **27** [296,294] и **28** [229] являются мощными ингибиторами IкВ киназы- $\beta$  с перспективой использования для лечения аутоиммунных заболеваний. Согласно патентным данным, амиды **29** являются ингибиторами цитокина TNF- $\alpha$  с широким спектром действия [298], а трициклические соединения **30** обнаруживают свойства

ингибиторов фосфодиэстеразы 4 [299]. Актуальность исследований в данном направлении обуславливается также весьма перспективным фармакологическим профилем самого 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинового scaффолда [4,5,8].

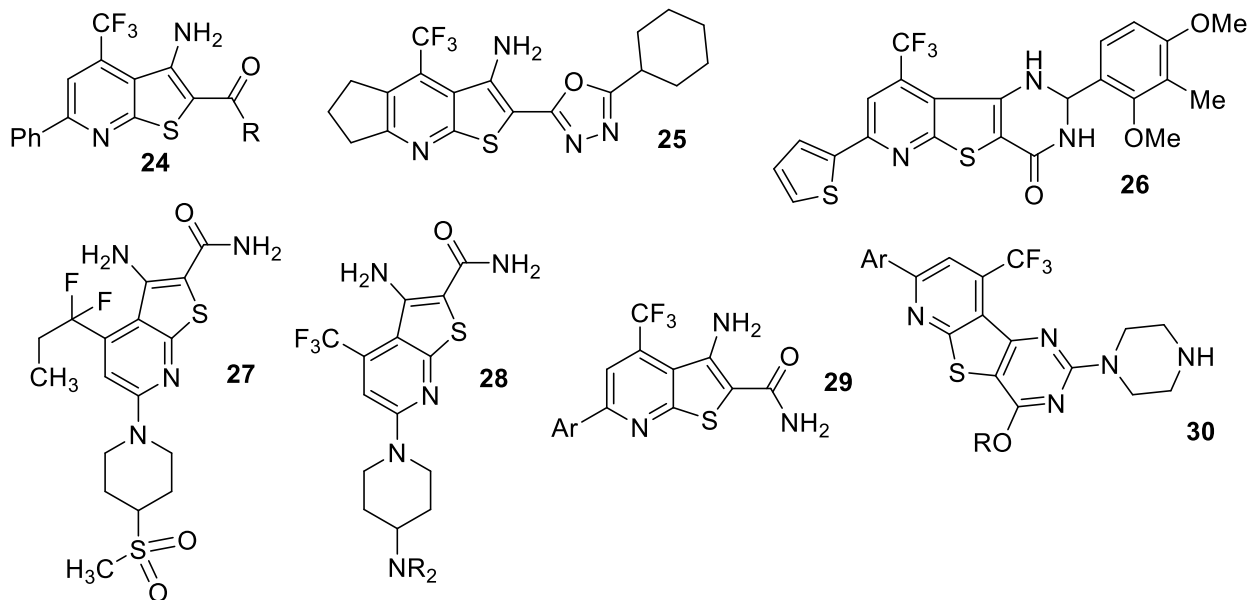
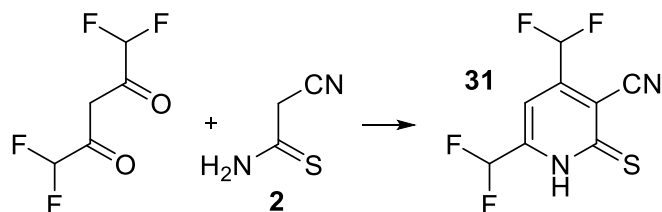


Рисунок 5. Биологически активные фторзамещенные тиено[2,3-*b*]пиридины

Нами был разработан [97] способ получения 4,6-бис(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **31**, перспективного предшественника для получения фторсодержащих производных тиенопиридина, из цианотиоацетамида **2** и тетрафторацетилацетона по реакции Гуарески-Торпа.

Схема 79



Пиридин **31** был получен в виде крупных красно-оранжевых кристаллов, умеренно растворимых в холодном EtOH (и легко – в горячем), также растворимых в ацетоне, ДМФА и ДМСО. Структура соединения **31** была изучена с помощью методов ЯМР-спектроскопии ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  DEPTQ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ -

$^{13}\text{C}$  НМВС), а также рентгеноструктурного анализа (рис. 6). Как данные РСА, так и данные ИК-спектроскопии указывают на то, что в твердом состоянии соединение **31** существует в виде тиоксотаутомера. Так, в ИК-спектре обнаруживаются полосы поглощения при 3175, 3096  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu$  N-H) и 1231  $\text{см}^{-1}$  (C=S), наряду с характерными колебаниями группы  $\text{C}\equiv\text{N}$  ( $\nu$  2230  $\text{см}^{-1}$ ) и очень сильными полосами при 1096 и 1045  $\text{см}^{-1}$ , соответствующими колебаниям групп  $\text{CHF}_2$ .

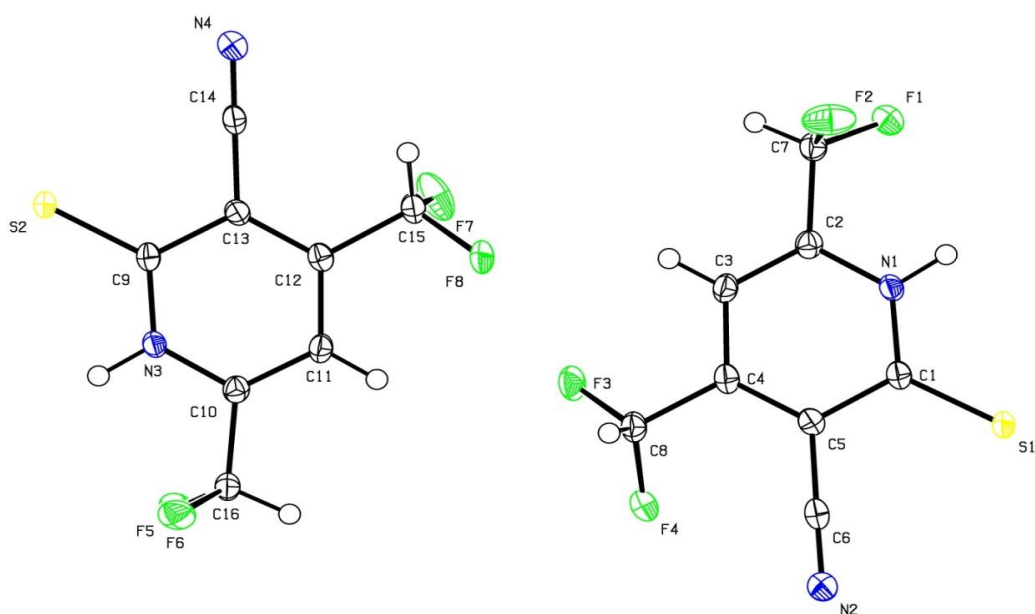


Рисунок 6. Структура соединения **31** (данные РСА). Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне 50% вероятности нахождения атома.

Однако, ЯМР спектры соединения **31** обнаруживают удвоенный набор сигналов (рис. 7) – очевидно, вследствие таутомерного равновесия, существующего в растворе между тиоксо- и меркаптоформами **31** и **31-А** (схема 80).



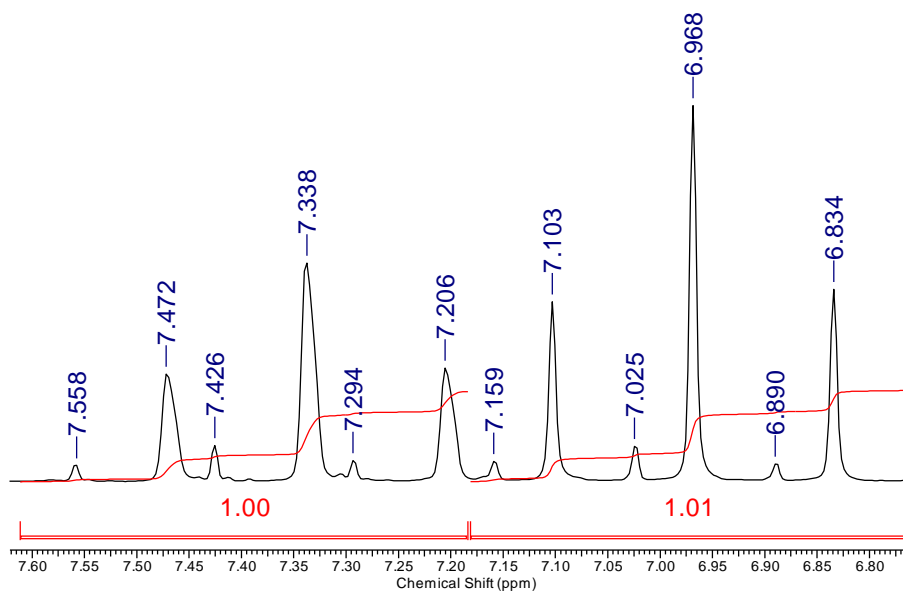
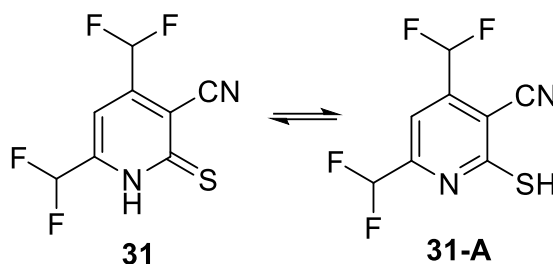


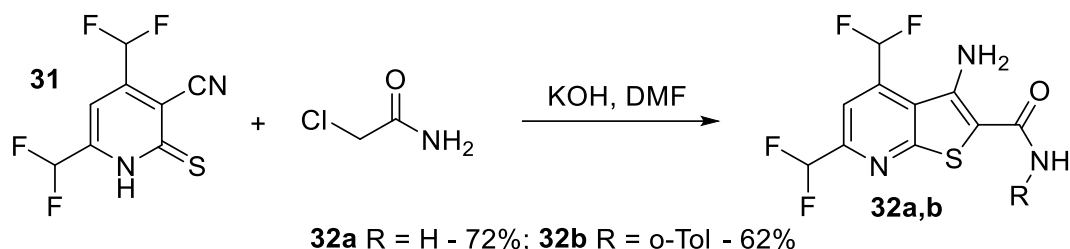
Рисунок 7. Фрагмент спектра ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **31**

Схема 80



В связи с невысоким выходом соединения **31** по представленной в работе [97] процедуре, было решено усовершенствовать методику получения пиридина **31** и изучить его трансформации в производные тиенопиридина. Было показано, что увеличение времени реакции с 24 до 72 часов и кристаллизация продукта **31** из раствора при пониженной температуре (4 °С) приводит к существенному увеличению выхода – с 19 до 70%. Установлено, что обработкой тиона **31** хлорацетамидами в присутствии избытка щелочи были получены ранее не описанные 3-амино-4,6-бис(дифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды **32a,b** (схема 81).

Схема 81



Синтезированные соединения **32** представляют собой порошки желтого цвета, легко растворимые в ацетоне или EtOAc. Строение полученных продуктов доказано с привлечением методов ЯМР-спектроскопии на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (DEPTQ),  $^{19}\text{F}$ , ИК-спектрофотометрии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также методами двумерной ЯМР спектроскопии ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC) на примере 3-амино-4,6-бис(дифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида **32a** (рис. 8, таблица А6).

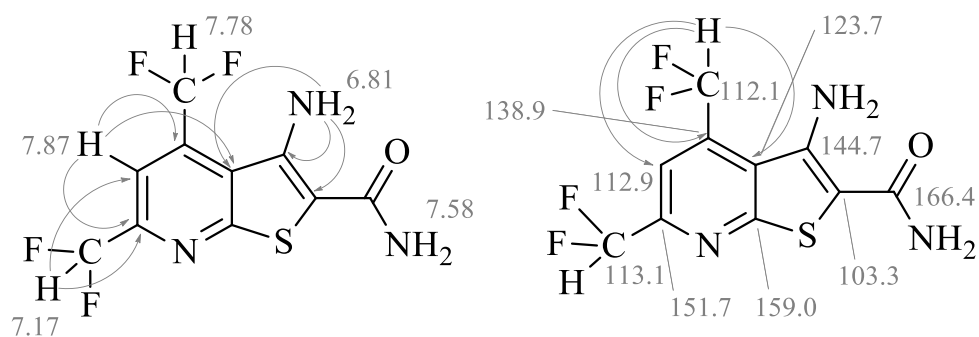


Рисунок 8. Основные химсдвиги и корреляции в спектрах  $^1\text{H}$  (слева) и  $^{13}\text{C}$  ЯМР (справа) соединения **32a**

Характерной особенностью  $^1\text{H}$  ЯМР спектров соединений **32a,b** является наличие двух триплетов дифторметильных групп в области  $\delta$  7.07-7.81 м.д. ( $^2J_{\text{H-F}}$  53.6-54.4 Гц). Смещение сигналов протонов  $\text{NH}_2$  и  $\text{C}^4\text{CHF}_2$  групп в область слабых полей (относительно сигналов водородных аналогов соединений **32** и сигнала  $\text{C}^6\text{CHF}_2$  группы) может быть объяснено наличием водородной связи между  $\text{C}^4\text{CHF}_2\dots\text{H}-\text{NH}$  (рис. 9). В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах наблюдаются характерные

триплеты углеродов C<sup>4</sup> ( $\delta$  138.9-139.0 м.д.,  $^2J_{C-F}$  22.8-23.5 Гц), C<sup>6</sup> ( $\delta$  151.7-152.0 м.д.,  $^2J_{C-F}$  25.7 Гц), CHF<sub>2</sub> ( $\delta$  112.1-113.1 м.д.,  $^1J_{C-F}$  238.4-239.2 Гц) и пентет (мультиплет) C<sup>5</sup> при  $\delta$  112.9-113.2 м.д. В <sup>19</sup>F ЯМР спектрах обнаруживаются два дублета при -111.7 и -115.6 м.д., что хорошо коррелирует с литературными данными для других пиридинов с фрагментом –CHF<sub>2</sub> [95]. В ИК-спектрах соединений обнаруживаются характерные полосы поглощения функциональных групп, а также очень сильная полоса в области  $\nu$  1043-1034 см<sup>-1</sup> (C–F).

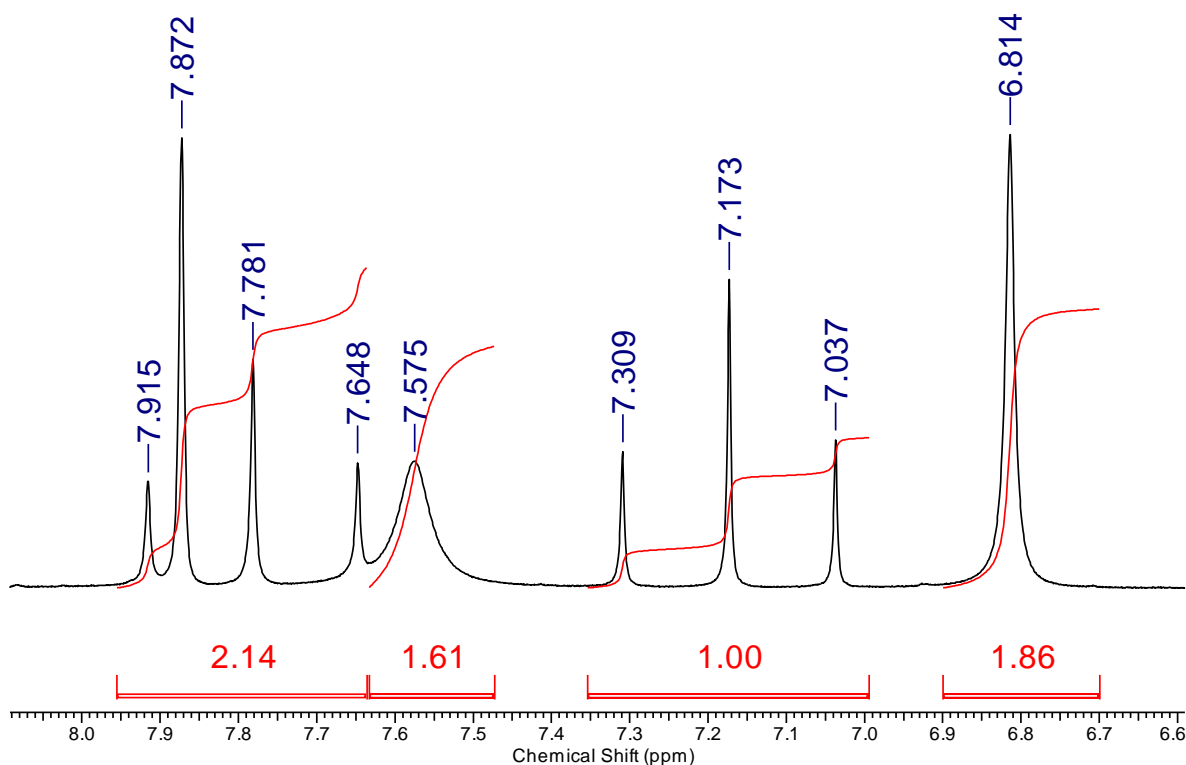


Рисунок 9. Фрагмент спектра ЯМР <sup>1</sup>H соединения **32a**

Известно, что замена атомов водорода на атомы фтора приводит к увеличению липофильности соединения и существенному изменению взаимодействий «протеин–лиганд» [277]. Нами был проведен сравнительный анализ *in silico* биологической активности и параметров биодоступности молекул фторпроизводных **31**, **32a,b** и их водородных аналогов.

Параметры cLogP, растворимости (log S), площади топологической

полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), токсикологических параметров – рисков побочных эффектов, сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общей оценки фармакологического потенциала соединения (drug score) рассчитаны с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [257]. Расчетные данные, полученные представлены в таблице 7.

Таблица 7. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **31**, **32a,b** и их водородных аналогов **31-Н**, **32a-Н**, **32b-Н**, спрогнозированные с помощью OSIRIS Property Explorer

№	Риск токсичности*				Физико-химические параметры					
	A	B	C	D	<i>cLogP</i>	<i>logS</i>	MW	TPSA	Drug likeness	Drug Score
<b>31</b>	–	–	–	–	0.19	-3.63	236	67.91	-7.03	0.438
<b>31-Н</b>	–	–	–	–	0.65	-2.69	164	67.91	-3.26	0.487
<b>32a</b>	–	–	–	–	1.64	-4.54	293	110.2	-1.6	0.445
<b>32a-Н</b>	–	–	–	–	0.93	-3.77	221	110.2	1.39	0.78
<b>32b</b>	–	–	±	–	4.04	-6.31	383	96.25	-0.01	0.28
<b>32b-Н</b>	–	–	±	–	3.33	-5.54	311	96.25	3.03	0.47

\*Знаком (+) показан высокий риск токсичности, (±) - умеренный риск, (–) - отсутствие токсичности.

A – мутагенность, B – канцерогенность, C – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

Как можно заметить из таблицы 7, для соединений **32a,b** в сравнении с водородными аналогами прогнозируется заметно более высокая липофильность,

тогда как в случае соединения **31** наблюдается обратная картина. Во всех случаях значение  $cLogP$  не превышает 5.0, что указывает на вероятную хорошую абсорбцию и проницаемость [258-260]. Молекулярная масса всех продуктов не превышает 400 Да, что соответствует критериям «правила пяти» Липински. Ни одно из фторпроизводных не показало положительных значений по критерию сходства с лекарством (drug-likeness) и высоких ( $> 0.5$ ) значений показателя фармакологического потенциала соединения (drug score). В тоже время, расчеты указывают на низкую вероятность токсичности для соединений **31** и **32a,b**. Значение показателя  $logS$  указывает на умеренную растворимость соединений, при этом соединение **32b** 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 ГЭБ, и в целом более низкое значение TPSA более благоприятно с позиций drug-likeness. Как показывает расчет, все соединения соответствуют критерию  $TPSA \leq 140$ .

Для прогнозирования биологической активности, вероятных мишеней и параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) использовались открытые программные продукты SwissADME [300], SwissTargetPrediction [301], PASS Online [271] и Molinspiration Property Calculation Service [272]. По данным программного пакета PASS Online, для соединений **31** и **32a,b** вероятностью  $>0.8$  ожидается противовоспалительное, антиаллергенное действие, а также активность в отношении аутоиммунных процессов, для соединений **32a,b** дополнительно прогнозируется анальгетический эффект.

Расчет с использованием пакета Molinspiration Property Calculation Service указывает на наиболее вероятную активность тиенопиридинов **32a,b** в качестве ингибиторов киназ (индекс Molinspiration bioactivity score -0.32 и -0.26

соответственно).

Для соединений **31** и **32a** прогнозируется высокая гастроэнтеральная абсорбция, только для соединения **31** – возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (Приложение Б, таблица Б1). По данным расчетов с использованием SwissTargetPrediction, наиболее вероятными мишенями для тиенопиридина **32a** являются тау-белок (Microtubule-associated protein tau, MAPT), для тиенопиридина **32b** – тау-белок MAPT и семейство белков MBNL (Muscleblind like splicing regulator). Индекс биодоступности составляет 0.55 для всех соединений, что указывает на соответствие критериям Липински [302].

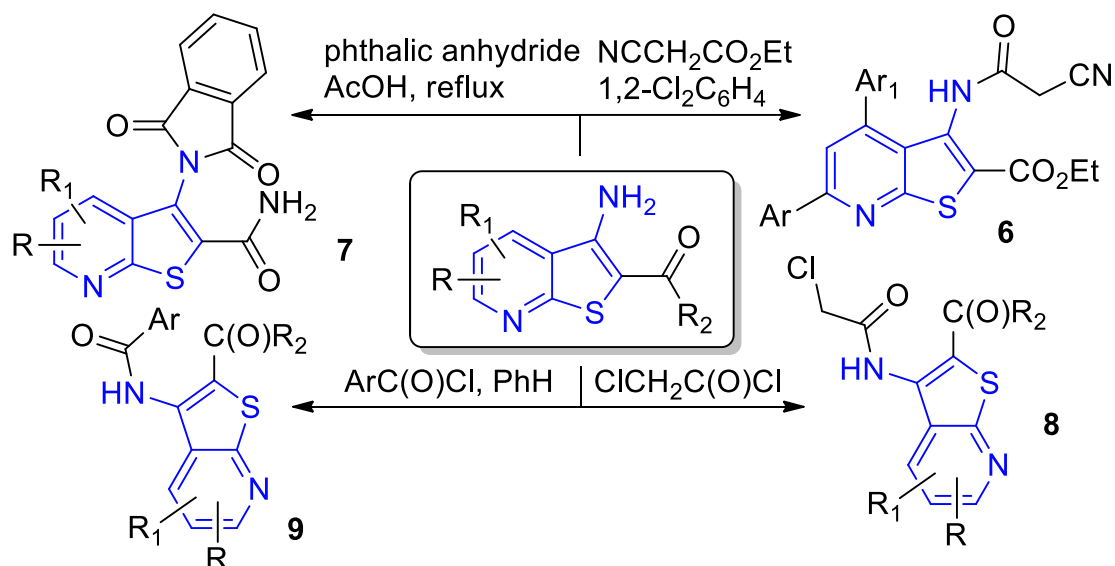
Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что предложенный в настоящей работе подход может быть использован для получения новых производных тиено[2,3-*b*]пиридина, содержащих фрагмент –CHF<sub>2</sub>. Строение продуктов детально изучено с привлечением комплекса спектральных методов. Проведенный *in silico* 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.

### 2.3 Функционализация 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов по аминогруппе

Несмотря на большое разнообразие описанных в литературе 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и их практическую значимость, гораздо меньше известно об аналогах, функционализированных по аминогруппе. Синтетические подходы к модификации 3-аминогруппы весьма немногочисленны. Известен пример синтеза  $\alpha$ -цианоN-(тиенопиридин-3-ил)ацетамида **33** из 3-

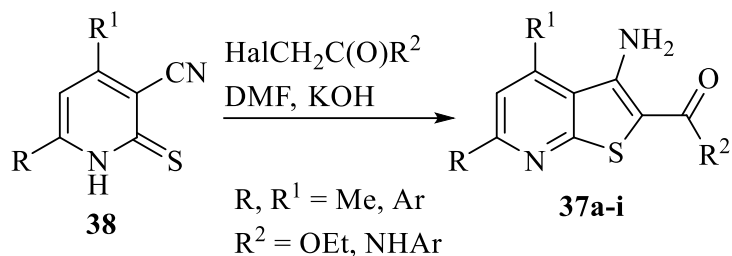
аминотиенопиридина и цианоуксусного эфира (схема 82) [303]. В дополнение к традиционным реакциям ацилирования [304], сообщалось о реакциях конденсации 3-аминотиенопиридин-2-карбоксамидов с фталевым ангидридом, приводящих к фталимидам **34** [305,306]. Синтез хлорацетамидов **35** по реакции of 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов с хлорацетилхлоридом был представлен в ограниченном числе публикаций [78, 306-310].

Схема 82



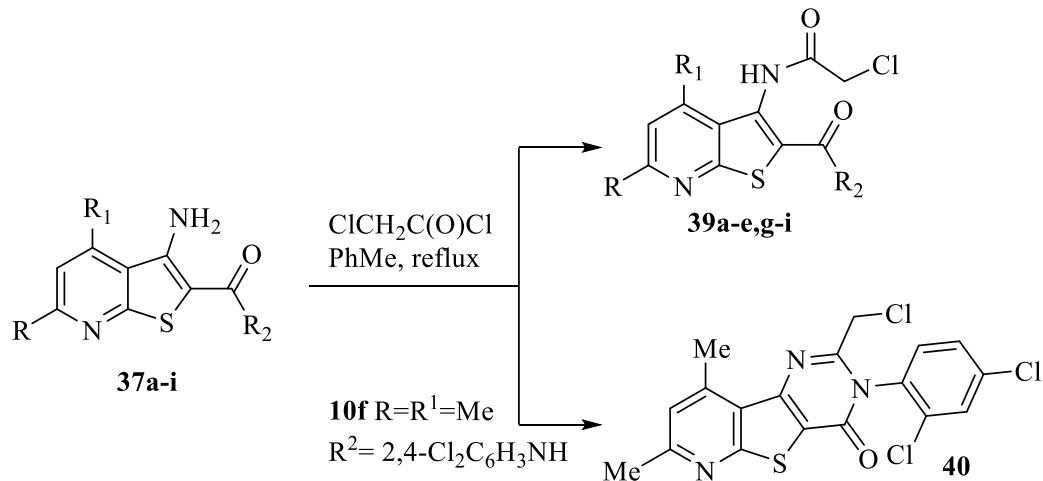
Известно, что 3-(ациламино)тиенопиридины **36** являются сильными антидотами гербицидов, защищающими подсолнечник от фитотоксического действия 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д) [311,312]. Данный аспект практического использования особенно важен для аграрных регионов России. Для получения новых соединений и изучения их биологического действия было принято решение разработать новые подходы к функционализации 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов. В качестве отправной точки были выбраны  $\alpha$ -хлор-N-(тиенопиридин-3-ил)ацетамиды, исходные 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридины **37** получали по реакции Торпа-Циглера, исходя из доступных 3-цианопиридин-2(1H)-тионов **38** известными методами [253, 313] (схема 83):

## Схема 83



При обработке аминов **37a-i** небольшим избытком хлорацетилхлорида (1.1 экв.) в сухом толуоле N-(тиенопиридин-3-ил)- $\alpha$ -хлор-ацетамиды **39a-e,g-i** были выделены с хорошими выходами (67-93%, таблица 8). В случае соединения **37f** ( $\text{R}=\text{R}^1=\text{Me}$ ,  $\text{R}^2=2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}$ ), интермедиат **39f** претерпевает спонтанную циклизацию с образованием пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидина **40** с выходом 67% (схема 84).

## Схема 84

Таблица 8. Синтезированные хлорацетамиды **39**.

№	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход %
<b>39a</b>	Me	Me	OEt	93
<b>39b</b>	Me	Me	NHPh	84
<b>39c</b>	Me	Me	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH	77

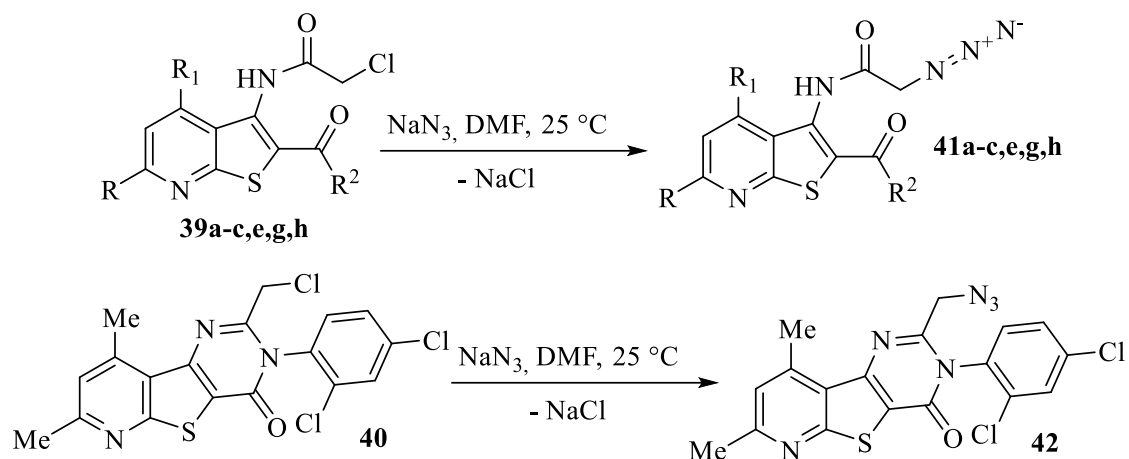


<b>39d</b>	Me	Me	5-Cl-2-MeC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH	78
<b>39e</b>	Me	Me	4-Cl-2-MeC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH	82
<b>39g</b>	Me	Me	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	83
<b>39h</b>	Ph	Ph	NHPh	93
<b>39i</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHPh	67

Образование подобных трициклических систем из 3-аминотиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамидов при обработке ацилирующими реагентами в жестких условиях хорошо описано в литературе [4,314]. Однако, подобное поведение других соединений **39** в тех же условиях не наблюдалось. Хлорацетамиды **39** представляют собой беловатые или желтоватые порошки, хорошо растворимые в ацетоне и ДМФА, умеренно растворимые в спиртах.

Далее с целью получения биологически активных функционализированных тиенопиридинов, содержащих азидацетамидный фрагмент, было решено изучить реакцию хлорацетамидов **39** с азидом натрия.  $\alpha$ -Азидацетамиды применяются в качестве прекурсоров  $\alpha$ -аминоацетамидов [315], функционализированных 1,2,3-триазолов [316] и имидазолов [317]. Нами было показано, что соединения **39** реагируют с NaN<sub>3</sub> в мягких условиях с образованием ожидаемых  $\alpha$ -азидацетамидов **41** (схема 85, таблица 9). В тех же условиях хлорпроизводное **40** дает азид **42** с выходом 50%.

## Схема 85

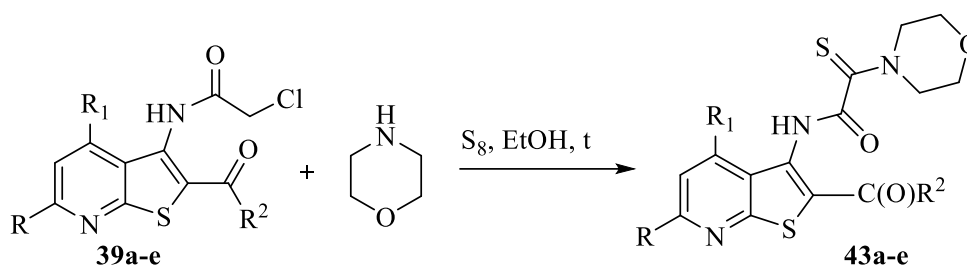
Таблица 9. Синтезированные азиды **41**

№	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	ВЫХОД, %
<b>41a</b>	Me	Me	OEt	59
<b>41b</b>	Me	Me	NHPh	74
<b>41c</b>	Me	Me	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH	67
<b>41e</b>	Me	Me	4-Cl-2-MeC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH	83
<b>41g</b>	Me	Me	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	61
<b>41h</b>	Ph	Ph	NHPh	85

В работах [318-320] представлены методы получения монотиооксамидов по реакции α-хлорацетамидов с аминами и элементарной серой, а также их применение в синтезе ряда различных S,N-содержащих гетероциклических систем. Принимая во внимание, что имеются данные об активности монотиооксамидов как пестицидов[321], фунгицидов и афицидов [322], мы

решили синтезировать ряд тиено[2,3-*b*]пиридинов **43**, несущих монотиооксамидный фрагмент (схема 86, таблица 10) по реакции хлорацетамидов **39** с морфолином и серой. Этанол оказался оптимальным растворителем для проведения реакции, в то время как использование ДМФА, рекомендуемого в публикациях [86,87,89], приводило к значительно худшим результатам.

Схема 86

Таблица 10. Синтезированные тиооксамиды **43**.

№	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	ВЫХОД, %
<b>43a</b>	Me	Me	OEt	61
<b>43b</b>	Me	Me	NHPh	46
<b>43c</b>	Me	Me	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH	48
<b>43d</b>	Me	Me	5-Cl-2-MeC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH	63
<b>43e</b>	Me	Me	4-Cl-2-MeC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH	57

Структуры продуктов **39-43** были подтверждены данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C DEPTQ, ИК-спектроскопии, масс-спектроскопии высокого разрешения и элементного анализа. Полосы поглощения при 3259-3233 см<sup>-1</sup>, 1663-1693 см<sup>-1</sup> и 1634-1653 см<sup>-1</sup>, относящиеся к колебаниям N–H и двух амидных карбонильных групп соответственно, имеют высокую интенсивность и хорошо разрешены в спектрах хлорацетамидов **39**. В ИК-

спектрах азидов **41** и **42** присутствуют очень сильные полосы поглощения  $N_3$  группы ( $2100-2106\text{ см}^{-1}$ ).  $^1H$  ЯМР спектры хлорацетамидов **39** демонстрируют характерные сигналы протонов групп CONH ( $\delta$  9.64–10.38 м. д. для  $ClCH_2C(O)NH$  и  $\delta$  10.07–10.96 м. д. для  $C(O)NHAr$ ), синглеты протонов H-5 ( $\delta$  7.18-7.22 м. д. для **39a-e,g** и  $\delta$  7.89-7.90 м. д. для **39h,i**), уширенные синглеты протонов группы  $CH_2Cl$  ( $\delta$  3.37-4.45 м. д.), и два синглета групп  $C(6)CH_3$  и  $C(4)CH_3$  ( $\delta$  2.55-2.58 и  $\delta$  2.58-2.60 м. д. for **39a-e,g**). Интересно, что сигналы атома углерода в группе  $CH_2N_3$  в спектрах ЯМР  $^{13}C$  азидов **41** были несколько смещены в область слабого поля ( $\delta$  51.1-54.3 м. д.) по отношению к сигналам углерода групп  $CH_2Cl$  в спектрах хлорацетамидов **39** ( $\delta$  41.6-42.8 м. д.), в то время как в большинстве спектров ЯМР  $^1H$  соединений **39** и **41** наблюдалась обратная картина.

В спектрах ЯМР продуктов **43** (Приложение А, рис. А4, А5) сигналы, соответствующие группе  $C(4)CH_3$  немного смещены в область слабого поля (от  $\delta$  2.57-2.60 м. д. ( $^1H$  ЯМР) и  $\delta$  18.4-18.6 м. д. ( $^{13}C$  ЯМР) для соединений **39** и **41** до  $\delta$  2.75-2.78 м. д. и  $\delta$  19.5-19.7 м. д. соответственно). Кроме того, сигналы морфолинового цикла наблюдались при  $\delta$  3.41-3.78/47.4-52.1 м. д. ( $CH_2NCH_2$ ) и  $\delta$  3.75-4.19/65.5-66.4 м. д. ( $CH_2OCH_2$ ), а пики, соответствующие атомам углерода группы  $C=S$  – при  $\delta$  190.6-190.8 м. д. Для нескольких соединений (**38i**, **39a,d,i**, **41a,b,h**, **42**) были зарегистрированы двумерные спектры ЯМР ( $^1H$ - $^{13}C$  HSQC,  $^1H$ - $^{13}C$  HMBC,  $^1H$ - $^{15}N$  HSQC и  $^1H$ - $^{15}N$  HMBC). Отнесение сигналов и основные корреляции в двумерных спектрах ЯМР приведены на рис. А3 (Приложение А). Кроме того, строение of 2-(азидометил)пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она **42** было подтверждено данными РСА (рис. 10).

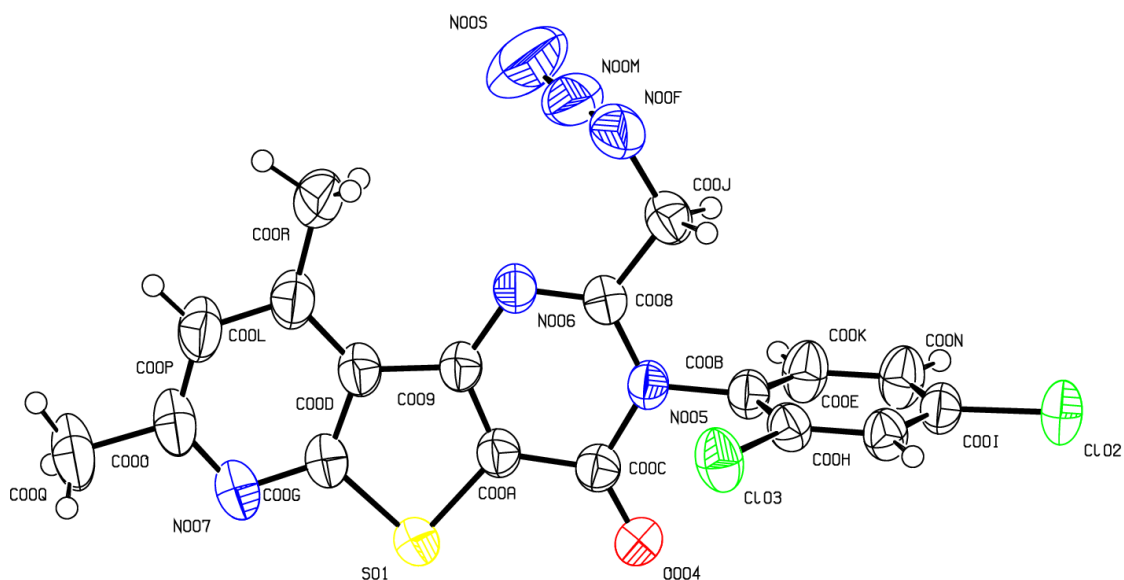


Рисунок 10. Структура соединения **42** (данные PCA). Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне 50% вероятности нахождения атома.

Спектр возможной биологической активности, параметры drug-likeness и параметры ADMET для всех синтезированных соединений были рассчитаны *in silico* с использованием свободных программных сервисов OSIRIS Property Explorer, [257] SwissADME, [300] SwissTargetPrediction, [301] PASS Online, [271] admetSAR [269], Molinspiration Property Calculation Service [272] и Way2Drug antiBac-Pred. Согласно расчетам с использованием пакета OSIRIS Property Explorer, большинство соединений не соответствуют критериям Липински в отношении растворимости, а также обнаруживают определенные риски токсичных эффектов. Тем не менее, азиды **41a,b** и тиамиды **43a,b** показали очень хорошее значение drug-likeness score ( $> 0.4$ ). Прогноз PASS показал хороший уровень вероятности (Pa) обнаружения антинеопластической активности для **39h,i** (Pa 0.731 и 0.703). Все 15 соединений обнаруживают высокую вероятность ингибирования фосфатазы двойной субстратной специфичности (Pa 0.917-0.948). Согласно расчетам с использованием Molinspiration calculations service, азид **42** перспективен как лиганд рецепторов, сопряжённых с G-белком (G-protein-coupled receptor (GPCR) ligand) с

показателем биоактивности (bioactivity score) 0.07. Тиенопиридины **37h,i** и **41b,e,g** представляют интерес как ингибиторы киназ (Molinspiration bioactivity score 0.16, 0.12, 0.03, -0.01 и -0.01 соответственно). Ингибирование киназной активности было спрогнозировано для большинства соединений в тестах SwissTargetPredictions. Результаты прогнозирования antiVac-Pred предсказывают для всех соединений (кроме **39h** и **39i**) вероятную активность в отношении штаммов туберкулезных микобактерий *Mycobacterium bovis*.

Полученные соединения также были изучены на базе ВНИИБЗР (г. Краснодар) как антидоты по отношению к гербициду 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоте (2,4-Д) и как регуляторы роста растений. Антидотный эффект  $A_r$  рассчитывали как отношение длины гипокотилей (или корней) проростков подсолнечника в опытах "2,4-Д + антидот" к длине в контрольной группе (где проростки обрабатывали только гербицидом 2,4-Д) согласно уравнению:

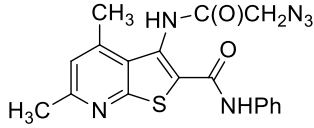
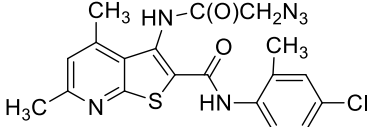
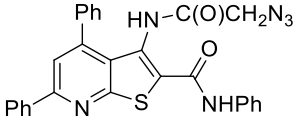
$$A_r = (L_{\text{exp}}/L_{\text{ref}}) \times 100\%,$$

где  $L_{\text{exp}}$  – длина органа (мм) в группе проростков, обработанных гербицидом и антидотом,  $L_{\text{ref}}$  – длина органа (мм) в контрольной группе проростков.

Статистическая обработка экспериментальных данных проведена с использованием  $t$ -критерия Стьюдента при  $P=0.95$ . Рострегулирующая активность полученных соединений (взятых в виде  $10^{-2}$ - $10^{-5}$  % растворов) также изучалась на проростках подсолнечника. Найдено, что ни одно из тестируемых соединений данной группы не проявляло заметной рострегулирующей активности. В то же время, азидацетамиды **41b,e,h** проявляли сильную 2,4-Д антидотную активность в лабораторных экспериментах (Табл. 9). Наиболее перспективный кандидат **41e** ( $A_r = 157$  % для корней и 148 % для стеблей

(гипокотилей) в концентрации  $10^{-4}$  %) в данный момент проходит стадию полевых испытаний.

Таблица 11. Результаты исследования антидотной активности соединений **41b,e,h** относительно гербицида 2,4-Д

Активное соединение	Орган	Антидотный эффект $A_r$ при указанных концентрациях, %			
		$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$
 <p><b>41b</b></p>	К	106	121*	130*	132*
	С	110	124*	124*	131*
 <p><b>41e</b></p>	К	140*	121*	157*	141*
	С	131*	124*	148*	133*
 <p><b>41h</b></p>	К	138*	146*	138*	128*
	С	127*	127*	100	108

\*Различия между вариантами достоверны при  $P=0,95$ .

Обозначения: С – стебель (гипокотиль); К – корень;

Таким образом, было показано, что N-(тиенопиридин-3-ил)- $\alpha$ -хлорацетамиды легко получаемые хлорацетилизацией of 3-аминотиено [2,3-*b*]пиридинов, могут быть успешно применены в синтезе новых функциональных производных, несущих азидный и монотиооксамидный фрагменты. Полученные соединения могут быть использованы в дальнейшем синтезе гетероциклических систем благодаря высокой степени функционализации. К достоинствам предложенных синтетических методов следует отнести хорошие выходы и

мягкие условия реакции. Кроме того, некоторые азидацетамидные производные показали высокую антидотную активность по отношению к 2,4-Д, что позволяет применение их в агрохимии. Исследование биологической активности полученных производных тиено[2,3-*b*]пиридина *in silico* показало высокие вероятности (70-95%) противоопухолевой активности, высокие значения сходства с лекарственными препаратами и возможную противотуберкулезную активность некоторых соединений.



## Глава 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовались современные физико-химические методы анализа: одномерная и двумерная  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{15}\text{N}$ - ЯМР спектроскопия, ИК - спектроскопия, и рентгеноструктурный анализ. Для наблюдения за ходом реакции и определения степени чистоты использовалась тонкослойная хроматография. Кроме того, полученные соединения идентифицировались по температурам плавления.

Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 МГц на ядрах  $^1\text{H}$ , 100.63 МГц –  $^{13}\text{C}$ , 40.55 МГц –  $^{15}\text{N}$ ) в растворе  $\text{DMSO-}d_6$ , в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя (для  $^{15}\text{N}$  – внешний стандарт нитрометан,  $\delta +381.7$  м.д.). ИК-спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО на кристалле алмаза, спектральное разрешение  $\pm 4 \text{ см}^{-1}$ . Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) получены на времяпролетном масс-спектрометре Bruker maXis (ионизация распылением в электрическом поле (ESI-TOF), растворитель –  $\text{MeCN}$ , калибровка по  $\text{HCO}_2\text{Na-HCO}_2\text{H}$ ), относительная погрешность  $\delta$  выражена в миллионных долях молекулярной массы. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А, проявитель – пары иода, УФ детектор.

**2-Тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы 11a-f. Общая методика.** В реакционную вialу объемом 4 мл (Wheaton®) помещают 1 ммоль  $\alpha,\beta$ -ацетиленового кетона **10a-f**, 0.25 мл ДМФА и морфолин (96 мг, 1.1 ммоль) и нагревают при перемешивании до  $150^\circ\text{C}$  в течение 5 мин. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, и добавляют раствор цианотиоацетамида **2** (100 мг, 1 ммоль) и КОН (56 мг, 1 ммоль) в 0.25 мл EtOH. Смесь нагревают до  $150^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. За это время реакционная смесь приобретала темно-красный

цвет, и частично или полностью закристаллизовывалась. После охлаждения смеси примерно до 50 °С ее обрабатывали ледяной АсОН (0.3 мл, 5 ммоль) и добавляли 2 мл смеси воды с этанолом (1:1 по объему). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 50% EtOH, затем изопропанолом и гексаном. Далее приведены спектральные данные и температуры плавления некоторых соединений **11**.

**2-Тиоксо-4,6-дифенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (11a).**

Желтый порошок, выход 54%, т. пл. 228-230 °С ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3155 (N–H), 2220 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1637, 1602, 1552 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1211 ( $\text{C}=\text{S}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.12 с (1H, H<sup>5</sup>), 7.51-7.61 м (6H, Ar), 7.73-7.75 м (2H, Ar), 7.86 д (2H, Ar,  $^3J$  7.8 Гц), 14.27 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 112.8 ( $\text{C}^3$ ), 113.2\* ( $\underline{\text{C}}^5\text{H}$ ), 116.9 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 128.5\* ( $\underline{\text{C}}\text{H Ar}$ ), 128.7\* ( $\underline{\text{C}}\text{H Ar}$ ), 128.8\* ( $\underline{\text{C}}\text{H Ar}$ ), 130.6\* ( $\underline{\text{C}}\text{H Ph}$ ), 131.2 ( $\text{C}^1\text{ Ar}$ ), 131.6\* ( $\underline{\text{C}}\text{H Ph}$ ), 135.6 ( $\text{C}^1\text{ Ph}$ ), 152.4 ( $\text{C}^6$ ), 156.4 ( $\text{C}^4$ ), 179.5 ( $\text{C}^2$ ). \*Сигналы в противофазе. HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaS} [\text{M}+\text{Na}]^+$  – 311.0613, найдено – 311.0607 ( $\delta$  1.9).

**4-(4-Метилфенил)-2-тиоксо-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (11b).** Желтый порошок, выход 61%, т. пл. 217°С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3155 (N–H), 2218 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1637, 1601, 1574, 1547 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1205 ( $\text{C}=\text{S}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.39 с (3H, Ar $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 7.09 с (1H, H<sup>5</sup>), 7.37 д (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup> Ar,  $^3J$  8.1 Гц), 7.51-7.61 м (4H, Ar), 7.65 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup> Ar,  $^3J$  8.1 Гц), 7.84 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup> Ph,  $^3J$  7.3 Гц), 14.21 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.0\* (Ar $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 112.5 ( $\text{C}^3$ ), 113.1\* ( $\underline{\text{C}}^5\text{H}$ ), 117.0 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 128.5\* ( $\underline{\text{C}}\text{H Ar}$ ), 128.6\* ( $\underline{\text{C}}\text{H Ar}$ ), 128.8\* ( $\underline{\text{C}}\text{H Ar}$ ), 129.3\* ( $\underline{\text{C}}\text{H Ar}$ ), 131.3 ( $\text{C}^1\text{ Ar}$ ), 131.5\* ( $\underline{\text{C}}\text{H Ar}$ ), 132.7 ( $\text{C}^1\text{ Ar}$ ), 140.8 ( $\underline{\text{C}}\text{Me}$ ), 152.2 ( $\text{C}^6$ ), 156.4 ( $\text{C}^4$ ), 179.5 ( $\text{C}^2$ ). \*Сигналы в противофазе. HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SNa} [\text{M}+\text{Na}]^+$  – 325.0770, найдено – 325.0764 ( $\delta$  1.7).

**6-(4-*tert*-Бутилфенил)-2-тиоксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (11f).** Желтый порошок, выход 41%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3157 (N–H), 2218 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1639, 1612, 1605, 1549 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1213 ( $\text{C}=\text{S}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.30 с (9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 7.11 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 7.54-7.57 м (5H, Ar), 7.71-7.73 м (2H, Ar), 7.81 д (2H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$  Ar,  $^3J$  8.6 Гц), 14.16 уш.с (1H, NH). HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaS} [\text{M}+\text{Na}]^+$  – 367.1239, найдено – 367.1238 ( $\delta$  0.5).

**6-(3-Метоксифенил)-2-тиоксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (11h).** Желтый порошок, выход 53%, т. пл. 185 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3061 (N–H), 2224 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1643, 1585, 1555 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1211 ( $\text{C}=\text{S}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.85 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.12-7.16 м (2H,  $\text{H}^5$ , H-Ar), 7.43-7.44 м (3H, Ar), 7.56-7.58 м (3H, Ar), 7.72-7.74 м (2H, Ar), 14.23 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 55.5\* ( $\text{OCH}_3$ ), 112.9 ( $\text{C}^3$ ), 113.2\* ( $\text{C}^5\text{H}$ ), 116.8 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 118.0\* ( $\text{CH}$  Ar), 120.9\* ( $\text{CH}$  Ar), 128.5\* ( $\text{CH}$  Ar), 128.8\* ( $\text{CH}$  Ph), 129.9\* ( $\text{CH}$  Ph), 130.6\* ( $\text{CH}$  Ph), 132.5 ( $\text{C}^1$  Ar), 135.6 ( $\text{C}^1$  Ph), 152.1 ( $\text{C}^6$ ), 156.4 ( $\text{C}^4$ ), 159.3 ( $\text{C-O}$ Me), 179.5 ( $\text{C}^2$ ). \*Сигналы в противофазе. HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaOS} [\text{M}+\text{Na}]^+$  – 341.0719, найдено – 341.0722 ( $\delta$  0.7).

**6-Метил-2-тиоксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (11i).** Желтый порошок, выход 53%, т. пл. 274–276 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.42 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.83 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 7.54-7.56 м (3H, Ph), 7.59-7.62 м (2H, Ph), 14.12 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.1 ( $\text{CH}_3$ ), 111.3\* ( $\text{C}^3$ ), 114.1 ( $\text{C}^5\text{H}$ ), 116.9\* ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 128.2 ( $\text{C}^2\text{H}$  Ph,  $\text{C}^6\text{H}$  Ph), 128.8 ( $\text{C}^3\text{H}$  Ph,  $\text{C}^5\text{H}$  Ph), 130.5 ( $\text{C}^4\text{H}$  Ph), 135.7\* ( $\text{C}^1$  Ph), 153.6\* ( $\text{C}^6$ ), 156.6\* ( $\text{C}^4$ ), 178.5\* ( $\text{C}^2$ ). \*Сигналы в противофазе.

Наблюдаемые сигналы побочного продукта 6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (**11i-O**): спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),

$\delta$ , м. д.: 2.31 с (3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 6.34 с (1H, H<sup>5</sup>), 12.63 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 97.6\* (C<sup>3</sup>), 106.6 (C<sup>5</sup>H), 116.7\* (C $\equiv$ N), 128.0 (C<sup>2</sup>H Ph, C<sup>6</sup>H Ph), 130.4 (C<sup>4</sup>H Ph), 136.1\* (C<sup>1</sup> Ph), 152.2\* (C<sup>6</sup>), 160.2\* (C<sup>4</sup>), 161.5\* (C<sup>2</sup>). \*Сигналы в противофазе.

**6-Пропил-2-тиоксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (11j).**

Желтый порошок, выход 58%, т. пл. 212 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3167 (N–H), 2220 (C $\equiv$ N), 1605, 1558 (C=C), 1213 (C=S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 0.89 т (3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , <sup>3</sup>J 7.3 Гц), 1.60-1.69 м (2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 2.67 д (2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , <sup>3</sup>J 7.6 Гц), 6.83 с (1H, H<sup>5</sup>), 7.53-7.56 м (3H, Ph), 7.61-7.63 м (2H, Ph), 14.09 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.4\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 22.0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 34.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 111.6 (C<sup>3</sup>), 113.4\* (C<sup>5</sup>H), 116.8 (C $\equiv$ N), 128.3\* (C<sup>4</sup>H Ph), 128.8\* (C<sup>3</sup>H Ph, C<sup>5</sup>H Ph), 130.5\* (C<sup>2</sup>H Ph, C<sup>6</sup>H Ph), 135.7 (C<sup>1</sup> Ph), 156.7 (C<sup>6</sup>), 157.1 (C<sup>4</sup>), 178.6 (C<sup>2</sup>). \*Сигналы в противофазе. HRMS (ESI-TOF): вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>NaS [M+Na]<sup>+</sup> – 277.0770, найдено – 277.0767 ( $\delta$  1.2).

**3-Амино-4,6-дифенилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (13a).**

Желтый порошок, выход 81%, т. пл. 229 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3487, 3450, 3329, 3296, 3157 (N–H), 1639, 1587 (C=N, C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 5.89 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.28 уш.с (2H, C(O)NH<sub>2</sub>), 7.47-7.52 м (3H, Ar), 7.57-7.58 м (5H, Ph), 7.76 с (1H, H<sup>5</sup>), 8.21 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup> Ar, <sup>3</sup>J 6.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 98.5 (C<sup>2</sup>), 118.2\* (C<sup>5</sup>), 121.1 (C<sup>3a</sup>), 127.1\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}$  Ar), 128.7\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}$  Ar), 128.8\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}$  Ar), 128.9\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}$  Ar), 129.2\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}$  Ar), 129.8\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}$  Ar), 136.6 (C<sup>1</sup> Ph), 137.5 (C<sup>1</sup> Ph), 145.5 (C<sup>3</sup>), 147.5 (C<sup>4</sup>), 155.5 (C<sup>6</sup>), 159.7 (C<sup>7a</sup>), 166.9 (CONH<sub>2</sub>). \*Сигналы в противофазе. Спектр ЯМР <sup>15</sup>N (40.55 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta_{\text{N}}$ , м. д.: 69.2 (NH<sub>2</sub>), 105.3 (CONH<sub>2</sub>), 286.8 (N<sub>Py</sub>). HRMS (ESI-TOF): вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>NaOS [M+Na]<sup>+</sup> – 368.0828, найдено – 368.0833 ( $\delta$  1.4).

**3-Амино-6-(4-*трет*-бутилфенил)-4-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (13b).** Желтый порошок, выход 83%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3488, 3464, 3340, 3109 (N–H), 1647, 1591 (C=N, C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.31 с (9H, C(CH $_3$ ) $_3$ ), 5.87 уш.с (2H, NH $_2$ ), 7.25 уш.с (2H, C(O)NH $_2$ ), 7.52 д (2H, H $^3$ , H $^5$  Ar,  $^3J$  8.3 Гц), 7.57-7.58 м (5H, Ph), 7.71 с (1H, H $^5$ ), 8.13 д (2H, H $^2$ , H $^6$  Ar,  $^3J$  8.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 31.0\* (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 34.5 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 98.3 (C $^2$ ), 117.9\* (C $^5$ ), 120.9 (C $^{3a}$ ), 125.7\* (CH Ar), 126.9\* (CH Ar), 128.7\* (CH Ar), 128.8\* (CH Ar), 129.2\* (CH Ar), 134.8 (C $^1$  Ar), 136.7 (C $^1$  Ar), 145.5 (C $^3$ ), 147.4 (C $^4$ ), 152.5 (C-Bu-*t*), 155.6 (C $^6$ ), 159.7 (C $^{7a}$ ), 166.9 (CONH $_2$ ). \*Сигналы в противофазе. Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$  (40.55 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{N}}$ , м. д.: 69.9 (NH $_2$ ), 105.9 (CONH $_2$ ), 287.1 (N $_{\text{py}}$ ). HRMS (ESI-TOF): вычислено для C $_{24}$ H $_{23}$ N $_3$ NaOS [M+Na] $^+$  – 424.1454, найдено – 424.1449 ( $\delta$  1.2).

**3-(*n*-Пентил)пентан-2,4-дион** (3-пентилацетилацетон) был синтезирован по аналогии с патентной методикой для 3-метилпентан-2,4-диона [46] следующим образом: в круглодонную колбу помещали 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) поташа, 6.6 г (0.04 моль) йодида калия и 70 мл безводного ацетона. Смесь кипятили в течение 17 часов (контроль конверсии методом ГХ-МС). Осадок бромиды калия отфильтровывали, промывали ацетоном. К фильтрату добавляли еще 8.4 г поташа и 1.3 г йодида калия, смесь кипятили еще 6.5 ч. Осадок KBr отфильтровывали, отгоняли ацетон в вакууме водоструйного насоса. Остаток перегоняли в вакууме (10-12 мм рт. ст.), собирали фракцию, кипящую при 96-102 °С. Получали продукт в виде бесцветного масла, чистого по ГХ-МС, выход 73 %.

**4,6-Диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (16).** В круглодонную колбу, снабжённую обратным холодильником, помещали 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. Смесь кипятили 4 ч, охлаждали, добавляли 30 капель ледяной АсОН. Желтый осадок отфильтровывали, промывали водным 50%-ным *i*-PrОН, петролейным эфиром, для очистки перекристаллизовывали из *i*-PrОН. Выход 45 %, желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3180 (N–H), 3059, 2955, 2910, 2876, 2804 (C–H), 2218 (C≡N), 1610, 1572 (C=C), 1229 (C=S). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.86 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J$  6.8 Гц), 1.31-1.36 м (6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.38 с (3H, C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>), 2.39 с (3H, C<sup>4</sup>CH<sub>3</sub>), 2.40-2.45 м (2H, CH<sub>2</sub>), 13.75 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.0 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 21.9\* (CH<sub>2</sub>), 27.1\* (CH<sub>2</sub>), 27.8\* (CH<sub>2</sub>), 31.3\* (CH<sub>2</sub>), 114.5\* (C<sup>5</sup>), 116.8\* (C≡N), 125.0\* (C<sup>3</sup>), 150.8\* (C<sup>4</sup>), 155.6\* (C<sup>6</sup>), 174.7\* (C=S). \*Сигналы в противофазе. HRMS (ESI-TOF): вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaS [M+Na]<sup>+</sup> – 257.1083, найдено – 257.1089 ( $\delta$  2.5).

**3-Амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридины (17a-f) и пиридин-3-карбонитрил 5. Общая методика.** В 2 мл ДМФА растворяли 300 мг (1.28 ммоль) 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **16**, при перемешивании и нагревании добавляли 0.7 мл 10%-ного водного КОН ( $d$  1.09 г/мл, 1.36 ммоль). К полученному раствору пиридин-2-тиолата калия добавляли соответствующий алкилирующий агент ( $\alpha$ -хлорацетамид, этил бромацетат, хлорацетонитрил, замещенный  $\alpha$ -хлорацетанилид,  $\alpha$ -бромацетофенон) в количестве 1.3 ммоль, перемешивали при 50-60 °С 20 минут, затем добавляли еще 0.7 мл 10% КОН, перемешивали 10-15 мин при комнатной температуре. К смеси добавляли 5 мл водного EtОН (1 : 1), осадок отфильтровывали, промывали водой, водным EtОН и гексаном, высушивали на воздухе при 60 °С, получали продукты в аналитически чистом виде.

**3-Амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид**

**(17a).** Желтый порошок, выход 45%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.88 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J$  6.8 Гц), 1.33-1.39 м (6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 2.53 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.64-2.67 м (5H, наложение сигналов  $\text{CH}_3$  и  $\text{Pu-CH}_2$ ), 6.87 уш с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.11 уш с (2H,  $\text{C(O)NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 15.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 22.0\* ( $\text{CH}_2$ ), 23.3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 27.9\* ( $\text{CH}_2$ ), 28.8\* ( $\text{CH}_2$ ), 31.5\* ( $\text{CH}_2$ ), 97.6\* ( $\text{C}^2$ ), 123.9\* ( $\text{C}^{3a}$ ), 130.7\* ( $\text{C}^5$ ), 142.3\* (C Het), 148.5\* (C Het), 155.8\* (C Het), 157.4\* (C Het), 167.5\* ( $\text{C(O)NH}_2$ ). \*Сигналы в противофазе. Найдено, %: C 61.77; H 7.37; N 14.40.  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$ . 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 (17b).** Желтый порошок, т.пл. 170 °С, выход 52%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 3331 (N–H), 2972, 2953, 2922, 2872, 2854 (C–H), 1668 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.88 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J$  6.9 Гц), 1.27 т (3H,  $\text{COOCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 1.32-1.43 м (6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 2.55 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.65-2.71 м (5H, наложение сигналов  $\text{CH}_3$  и  $\text{Pu-CH}_2$ ), 4.24 кв (2H,  $\text{COOCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 6.86 уш с (2H,  $\text{NH}_2$ ). HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  – 321.1631, найдено – 321.1637 ( $\delta$  1.9).

**3-Амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбонитрил**

**(17c).** Желтые кристаллы, выход 67%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3344, 3230 (N–H), 2957, 2924, 2872, 2858 (C–H), 2193 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.87 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J$  6.8 Гц), 1.32-1.40 м (6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 2.53 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.63-2.69 м (5H, наложение сигналов  $\text{CH}_3$  и  $\text{Pu-CH}_2$ ), 6.46 уш с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.9\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 15.3\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.3\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 72.9 ( $\text{C}^2$ ), 116.0 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 121.7 ( $\text{C}^{3a}$ ), 131.4 ( $\text{C}^5$ ), 142.8 (C Het), 152.3 (C Het), 157.2 (C Het), 158.7 (C Het). \*Сигналы в противофазе. HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaS}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  – 296.1192, найдено – 296.1193 ( $\delta$  0.4).

**3-Амино-4,6-диметил-N-(3-нитрофенил)-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (17d).** Желтый порошок, выход 96%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3464, 3408, 3317 (N–H), 2955, 2927, 2870 (C–H), 1651 (C=O), 1524 ( $\text{NO}_2$  *as*), 1342 ( $\text{NO}_2$  *sym*). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.86 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J$  6.8 Гц), 1.29-1.38 м (6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 2.54 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.62-2.65 м (3H,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.15 уш с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.55-7.59 м (1H, H-5 Ar), 7.88 дд (1H, H-4 Ar,  $^3J$  8.1 Гц,  $^4J$  2.0 Гц), 8.12 д (1H, H-6 Ar,  $^3J$  8.3 Гц), 8.72 д (1H, H-2 Ar,  $^4J$  2.0 Гц), 9.79 уш с (CONH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.9\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 15.3\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.3\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 95.9 ( $\text{C}^2$ ), 114.9\* ( $\text{CH Ar}$ ), 117.6\* ( $\text{CH Ar}$ ), 123.2 ( $\text{C}^{3a}$ ), 126.7\* ( $\text{CH Ar}$ ), 129.7\* ( $\text{CH Ar}$ ), 131.0 ( $\text{C}^5$ ), 140.4 ( $\text{C}^1 \text{ Ar}$ ), 142.6 (C Het), 147.8 (C- $\text{NO}_2$ ), 150.6 (C Het), 156.3 (C Het), 158.3 (C Het), 164.7 (C=O). \*Сигналы в противофазе. Найдено, %: C 61.17; H 5.97; N 13.54.  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 61.14; H 5.86; N 13.58.

**3-Амино-2-бензоил-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин (17e).** Желтые кристаллы, т.пл. 180-181 °С, выход 60%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3499, 3271 (N–H), 2960, 2949, 2920, 2895, 2864 (C–H), 1688 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.89 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J$  6.8 Гц), 1.32-1.41 м (6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 2.55 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.66-2.69 м (3H,  $\text{CH}_2$ ), 2.71 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.50-7.58 м (3H, H Ar), 7.72 д (2H, H-2, H-6 Ph,  $^3J$  7.8 Гц), 8.17 уш с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.0\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 15.7\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.5\* ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 102.6 ( $\text{C}^2$ ), 122.2 ( $\text{C}^{3a}$ ), 127.3\* ( $\text{CH Ph}$ ), 128.4\* ( $\text{CH Ph}$ ), 131.0\* ( $\text{CH Ph}$ ), 131.1 ( $\text{C}^5$ ), 141.1 ( $\text{C}^1 \text{ Ph}$ ), 143.8 (C Het), 153.3 (C Het), 158.8 (C Het), 159.8 (C Het), 189.0 (C=O). \*Сигналы в противофазе. HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  – 353.1692, найдено – 353.1684 ( $\delta$  2.2).

**3-Амино-2-(4-бромбензоил)-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин (17f).** Желто-оранжевый мелкокристаллический порошок, т.пл. 163-164 °С, выход 54%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3495, 3292 (N–H), 2954, 2926, 2870 (C–H), 1682



(C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.89 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J$  6.8 Гц), 1.32-1.44 м (6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.55 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.66-2.75 м (5H, наложение сигналов CH<sub>2</sub> и CH<sub>3</sub>), 7.67 д (2H, H-3, H-5 Ar,  $^3J$  7.8 Гц), 7.72 д (2H, H-2, H-6 Ar,  $^3J$  7.8 Гц), 8.22 уш с (2H, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.9\* (CH<sub>3</sub>), 15.7\* (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 23.5\* (CH<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 102.2 (C<sup>2</sup>), 122.1 (C<sup>3a</sup>), 124.5 (C-Br), 129.4\* (CH Ar), 131.2 (C<sup>5</sup>), 131.5\* (CH Ar), 140.0 (C<sup>1</sup> Ar), 143.9 (C Het), 153.6 (C Het), 158.8 (C Het), 160.0 (C Het), 187.6 (C=O). Найдено, %: C 58.45; H 5.50; N 6.44. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>OS. 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 (18).** Бежевый порошок, выход 96%. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3280, 3254, 3194, 3122 (N–H), 2957, 2914, 2868, 2845 (C–H), 2216 (C≡N), 1660 (C(O)NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.86 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J$  6.7 Гц), 1.30-1.40 м (6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.23 с (3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.41 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.45 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.52-2.56 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.10 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 7.09 д (2H, H Ar,  $^3J$  8.2 Гц), 7.44 д (2H, H Ar,  $^3J$  8.2 Гц), 10.18 уш с (2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.9\* (CH<sub>3</sub>), 17.5\* (C<sup>4</sup>CH<sub>3</sub>), 20.5\* (ArCH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 22.8\* (C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (SCH<sub>2</sub>), 104.7 (C<sup>3</sup>), 115.5 (C≡N), 119.1\* (C<sup>2</sup>H C<sup>6</sup>H Ar), 129.1\* (C<sup>3</sup>H C<sup>5</sup>H Ar), 131.1 (C<sup>5</sup>), 132.2 (C<sup>4</sup> Ar), 136.5 (C<sup>1</sup> Ar), 150.1 (C<sup>4</sup>), 156.8 (C<sup>2</sup>), 159.9 (C<sup>6</sup>), 165.9 (C=O). HRMS (ESI-TOF): вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>NaOS [M+Na]<sup>+</sup> – 404.1767, найдено – 404.1770 ( $\delta$  0.6).

**1,3-Ди[(4,6-Диметил-5-пентил-3-цианопиридин-2-ил)тио]ацетон (20).** К раствору 600 мг (2.56 ммоль) пиридин-2(1H)-тиона **16** в 2 мл ДМФА добавляли 1.3 мл 10%-ного водного KOH ( $d$  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 KOH. Выпадал бежевый осадок. К суспензии добавляли 5 мл водного EtOH (1 : 1), осадок отфильтровывали,

промывали водой, перекристаллизовывали из ДМФА, высушивали при 60 °С. Бежевый порошок, т.пл. 110 °С, выход 18 %. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2957, 2920, 2872, 2856 (C–H), 2220 (C≡N), 1740 (C=O), 1548 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 0.86 т (6H, 2 CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 6.7 Гц), 1.30-1.37 м (12H, 2 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.40 с (6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.43 с (6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.52-2.55 м (4H, 2 CH<sub>2</sub>), 4.37 с (4H, 2 SCH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 13.9\* (C<sub>u</sub>H<sub>3</sub>), 17.5\* (C<sup>4</sup>C<sub>u</sub>H<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 22.6\* (C<sup>6</sup>C<sub>u</sub>H<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (SCH<sub>2</sub>), 104.8 (C<sup>3</sup>), 115.4 (C≡N), 131.2 (C<sup>5</sup>), 150.2 (C<sup>4</sup>), 156.0 (C<sup>2</sup>), 159.9 (C<sup>6</sup>), 198.6 (C=O). HRMS (ESI-TOF): вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>NaOS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> – 545.2379, найдено – 545.2372 ( $\delta$  1.3).

**2-Меркапто-7,9-диметил-8-пентил-2-тиоксо-2,3-дигидропиридо[3',2' : 4,5]тиено[3,2-d][1,3,2]λ<sup>5</sup>диазафосфинин-4(1H)-он (21).** В фарфоровой ступке растирали 300 мг (1.03 ммоль) кристаллического 3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамиды **17a** до тонко растертого порошка, который затем растворяли при нагревании в 4 мл абсолютированного пиридина. К полученному раствору в один приём добавляли 114 мг (0.257 ммоль) P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>, после чего смесь кипятили в течение 1 ч (контроль по 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 петролейным эфиром. Желтый порошок, т.пл. 218-220 °С, выход 65 %. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3396, 3325, 3256, 3211 (N–H), 2951, 2924, 2866, 2852 (C–H), 1661 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 0.88 т (3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 6.8 Гц), 1.31-1.44 м (6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.63 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.67-2.71 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.75 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.20-7.32\* уш с (1H, NH). \*Частично в дейтерообмене. Сигналы протонов SH и C(O)NH не наблюдаются – вероятно, вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 13.9\* (C<sub>u</sub>H<sub>3</sub>), 15.7\* (C<sub>u</sub>H<sub>3</sub>), 21.5\* (C<sub>u</sub>H<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 98.4 (C<sup>4a</sup>), 125.3 (C<sup>9a</sup>),

131.7 (C<sup>8</sup>), 147.9 (C<sup>9b</sup>), 155.5 (C<sup>9</sup>), 157.6 (C<sup>7</sup>), 167.0 (C(O)NH). \*Сигналы в противофазе. Найдено, %: С 48.70; Н 5.58; N 11.40. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>PS<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 48.76; Н 5.46; N 11.37.

**Рентгеноструктурный анализ.** Экспериментальный материал для кристалла **17c** (C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S) получен 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 [323] и ShelXD [324], и уточнена с помощью пакета SHELXL [325]. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по  $F^2$ . Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки **17c**: размер, мм: 0.373 × 0.258 × 0.18; триклинная сингония, пространственная группа P-1 (но. 2); M = 273.39; параметры ячейки:  $a = 7.7903(2)$  Å,  $b = 12.1422(3)$  Å,  $c = 15.2460(4)$  Å,  $\alpha = 95.790(2)^\circ$ ,  $\beta = 92.145(2)^\circ$ ,  $\gamma = 102.757(2)^\circ$ ,  $V = 1396.71(6)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ;  $\rho_{\text{выч.}}$  1.300 г/см<sup>3</sup>;  $\mu(\text{CuK}\alpha)$ , мм<sup>-1</sup> = 1.962;  $F(000) = 584.0$ ; 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-фактор ( $I > 2\sigma(I)$ ):  $R_1 = 0.0350$  ( $wR_2 = 0.0963$ ); R-фактор по всем отражениям:  $R_1 = 0.0373$  ( $wR_2 = 0.0985$ ); GOOF по  $F^2$  – 1.053;  $\Delta\rho_{\text{max}}$  и  $\Delta\rho_{\text{min}}$ , eÅ<sup>-3</sup>: 0.32 и -0.31. Результаты PCA соединения **17c** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC 1900576; deposit@ccdc.cam.ac.uk или [http://www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

Кристаллы соединения **18** (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>OS) 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 атомов по  $F^2$ . Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки **18**: размер, мм:  $0.644 \times 0.356 \times 0.164$ ; моноклинная сингония, пространственная группа  $P2_1/n$  (но. 14);  $M = 381.52$ ; параметры ячейки:  $a = 9.1298(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 19.3640(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 23.3341(4) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 95.378(2)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 4107.06(13) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 8$ ;  $\rho_{(\text{выч.})} = 1.234 \text{ г/см}^3$ ;  $\mu(\text{CuK}\alpha)$ ,  $\text{мм}^{-1} = 1.517$ ;  $F(000) = 1632.0$ ; область углов съемки ( $\theta$ ):  $7.61\text{--}136.498^\circ$ ; 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 ( $R_{int} = 0.1391$ ,  $R_{sigma} = 0.0411$ ); число отражений  $I > 2\sigma(I)$  – 7284; число уточняемых параметров – 499;  $R$ -фактор ( $I > 2\sigma(I)$ ):  $R_1 = 0.0732$  ( $wR_2 = 0.1906$ );  $R$ -фактор по всем отражениям:  $R_1 = 0.0857$  ( $wR_2 = 0.2041$ ); GOOF по  $F^2$  – 1.027;  $\Delta\rho_{\text{max}}$  и  $\Delta\rho_{\text{min}}$ ,  $e\text{\AA}^{-3}$ : 1.09 и -0.44. Результаты PCA соединения **18** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC 1900583; deposit@ccdc.cam.ac.uk или [http://www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

**4,6-Бис(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (31)** получен по модифицированной процедуре [97]: к раствору 1,1,5,5-тетрафторацетилацетона (5.00 г, 29.06 ммоль) в 13 мл EtOH при интенсивном перемешивании в токе азота добавляют цианотиоацетамид **3** (2.9 г, 29.06 ммоль) и затем по каплям каталитическое количество морфолин (0.3 мл). После растворения тиоамида **3** раствор перемешивают 6 ч в атмосфере азота и оставляют на 72 ч при  $+4^\circ\text{C}$ . Кристаллический осадок отфильтровывают, промывают эфиром; из маточного раствора при дальнейшем выдерживании получают дополнительные количества продукта. Суммарный выход 4.80 г (70%) соединения **31**. Спектральные характеристики идентичны представленным в работе [97].

**3-Амино-4,6-бис(дифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридины 32a,b.** Общая методика. Раствор 1.00 г 4,6-бис(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-

карбонитрила **31** (4.23 ммоль) в 4 мл ДМФА при перемешивании и нагревании последовательно обрабатывают 10%-ным водным КОН (2.2 мл, 4.25 ммоль), и затем 4.25 ммоль соответствующего  $\alpha$ -хлорацетамида. Смесь перемешивают 0.5 ч при 70 °С, добавляют еще 2.2 мл 10% КОН, перемешивают еще 0.5 ч при 70 °С, охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают EtOH, получают продукты **32a,b** в аналитически чистом виде.

**3-Амино-4,6-бис(дифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (32a).** Выход 72%, светло-желтый порошок. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3427, 3392 с, 3346, 3294, 3149 уш (N–H), 1684 с (C=O), 1043 с (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 6.81 уш с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.17 т (1H, C<sup>6</sup>CHF<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{H-F}}$  54.4 Гц), 7.58 уш с (2H, CONH<sub>2</sub>), 7.78 т (1H, C<sup>4</sup>CHF<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{H-F}}$  53.6 Гц), 7.87 с (1H, C<sup>5</sup>CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 103.3 (C<sup>2</sup>), 112.1\* т (C<sup>4</sup>CHF<sub>2</sub>,  $^1J_{\text{C-F}}$  238.5 Гц), 112.9\* пентет (C<sup>5</sup>,  $^3J_{\text{C-F}}$  4.4 Гц), 113.1\* т (C<sup>6</sup>CHF<sub>2</sub>,  $^1J_{\text{C-F}}$  239.2 Гц), 123.7 уш с (C<sup>3a</sup>), 138.9 (C<sup>4</sup>,  $^2J_{\text{C-F}}$  22.8 Гц), 144.7 (C<sup>3</sup>), 151.7 (C<sup>6</sup>,  $^2J_{\text{C-F}}$  25.7 Гц), 159.0 (C<sup>7a</sup>), 166.4 (C=O). \*Сигналы в противофазе. Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$  (40.55 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 64.6 (NH<sub>2</sub>), 107.7 (CONH<sub>2</sub>), 301.3 (N<sub>Py</sub>). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376.5 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: -115.6 д (C<sup>6</sup>CHF<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{H-F}}$  54.5 Гц), -111.7 (C<sup>4</sup>CHF<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{H-F}}$  53.1 Гц). HRMS (ESI-TOF): вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>NaOS [M+Na]<sup>+</sup> – 316.0138, найдено – 316.0140 ( $\delta$  0.7).

**3-Амино-N-(2-метилфенил)-4,6-бис(дифторметил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (32b).** Выход 62%, желтый порошок. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3445, 3418, 3331 уш (N–H), 1657 (C=O), 1034 с (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.22 с (3H, Me), 6.84 уш с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.07-7.34 м (5H, C<sup>6</sup>CHF<sub>2</sub>, H Ar), 7.81 т (1H, C<sup>4</sup>CHF<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{H-F}}$  53.6 Гц), 7.91 с (1H, C<sup>5</sup>CH), 9.67 уш с (1H, CONH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 17.9\* (Me), 103.2 (C<sup>2</sup>), 112.2\* т (C<sup>4</sup>CHF<sub>2</sub>,  $^1J_{\text{C-F}}$  238.4 Гц), 113.1\* т (C<sup>6</sup>CHF<sub>2</sub>,  $^1J_{\text{C-F}}$  239.2 Гц), 113.2\* м (C<sup>5</sup>), 123.6 уш с (C<sup>3a</sup>), 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 (C<sup>4</sup>, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> 23.5 Гц), 145.2 (C<sup>3</sup>), 152.0 (C<sup>6</sup>, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> 25.7 Гц), 159.3 (C<sup>7a</sup>), 163.4 (C=O). \*Сигналы в противофазе. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376.5 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: -115.6 д (C<sup>6</sup>CHF<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> 54.5 Гц), -111.7 (C<sup>4</sup>CHF<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> 53.1 Гц). HRMS (ESI-TOF): вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>NaOS [M+Na]<sup>+</sup> – 406.0608, найдено – 406.0598 (δ 2.3).

**α-Хлор-N-(тиенопиридин-3-ил)ацетамида 39 и соединение 40. Общая методика.** В круглодонную колбу на 100 мл помещали соответствующий 3-аминотиенопиридин **37a-i** (8-10 ммоль) и сухой толуол (20-40 мл). Смесь подогревали до растворения исходных веществ, и по каплям добавляли хлорацетилхлорид (1.1 экв., 8,8-11 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником до прекращения выделения HCl и полной конверсии исходного 3-аминотиенопиридина (контроль по ТСХ, 3-8 ч.). Затем толуол упаривали в вакууме, продукт перекристаллизовывали или очищали кипячением с подходящим растворителем.

**Этиловый эфир 4,6-диметил-3-(2-хлорацетамидо)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (39a, C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S).** Беловатое твердое вещество, растворимое в горячем этаноле, выход 93%, т. пл. 210 °С; ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3236 (N–H), 1716 (C=O эфир), 1672 (C=O амид). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.29 т (3H, <sup>3</sup>J = 6.9 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.55 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.58 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 4.29 кв (2H, <sup>3</sup>J = 6.9 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.36 с (2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.19 с (1H, H-5), 10.34 с (1H, CONH).. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 14.1\* (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.5\* (C(4)CH<sub>3</sub>), 24.0\* (C(6)CH<sub>3</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>Cl), 61.5 (OCH<sub>2</sub>), 123.2\* (C-5), 123.6 (C-2), 126.7 (C-3a), 133.6 (C-3), 145.0 (C-4), 158.3 (C-7a), 159.4 (C-6), 161.1 (C=O<sub>ester</sub>), 166.2 (C=O<sub>amide</sub>). \*Сигналы в противофазе. Спектр ЯМР <sup>15</sup>N (41 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 120.8 (NH), 288.7 (N-7).

**4,6-диметил-3-(2-хлорацетиамидо)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (39b, C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S).** Беловатое твердое вещество, умеренно растворимое в ацетоне, этилацетате, охотно – в ДМФА и горячем этаноле, выход 84%; т. пл. 255 °С; ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3308, 3250 (N–H), 1693, 1640 (2 C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.58 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.60 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.70 с (2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.14-7.16 (m, 1H, H-4 Ph), 7.21 с (1H, H-5), 7.37-7.39 (m, 2H, H-3,5 Ph), 7.69 (дд, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2 Гц, <sup>4</sup>J = 1.2 Гц, H-2,6 Ph); 10.38 с (1H, CONH), 10.44 с (1H, CONH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 18.5\* (C(4)CH<sub>3</sub>), 23.7\* (C(6)CH<sub>3</sub>), 42.6 (CH<sub>2</sub>Cl), 123.2\* (C-5), 120.7\* (CH-2,6 Ph), 124.2\* (CH-4 Ph), 127.0 (C-3a), 128.0 (C-2), 129.4\* (CH-3,5 Ph), 130.5 (C-3), 137.9 (C-1 Ph), 145.0 (C-4), 157.3 (C-7a), 158.1 (C-6), 159.4 (CONH), 168.0 (CONH). \*Сигналы в противофазе.

**N-(2,4-диметилфенил)-4,6-диметил-3-(2-хлорацетиамидо)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (39с, C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S).** Беловатое твердое вещество, выход 77%; т. пл. 255 °С; ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3244 (N–H), 1693, 1649 (2 C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.19 с (3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.26 с (3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.57 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.60 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 4.45 с (2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.00 (д, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Гц, H-6 Ar), 7.07 с (1H, H-3 Ar), 7.22 с (1H, H-5), 7.27 (д, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Гц, H-5 Ar), 9.73 с (1H, CONH), 10.96 с (1H, CONH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 17.9\* (ArCH<sub>3</sub>), 18.6\* (C(4)CH<sub>3</sub>), 20.6\* (ArCH<sub>3</sub>), 23.5\* (C(6)CH<sub>3</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>Cl), 123.2\* (C-5), 125.8\* (CH-Ar), 126.6\* (CH-Ar), 127.2 (C-3a), 127.8 (C-2), 130.9\* (CH-Ar), 131.9 (C-3), 132.9 (C-Ar), 133.0 (C-Ar), 135.4 (C-1 Ar), 145.1 (C-4), 156.7 (C-7a), 157.8 (C-6), 159.3 (CONH), 167.1 (CONH). \*Сигналы в противофазе.

**N-(2-метил-5-хлорфенил)-4,6-диметил-3-(2-хлорацетиамидо)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (39d, C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S).** Беловатое твердое вещество, выход 78%; т. пл. 220 °С; ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3233 (N–H), 1668, 1636 (2 C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.23 с (3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.57 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.59 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 4.44 с (2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.18 с (1H, H-5), 7.23 (дд, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Гц, <sup>4</sup>J = 2.0 Гц, H-4 Ar), 7.30 (д, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Гц, H-3 Ar), 7.57 (д, 1H, <sup>4</sup>J = 2.0 Гц, H-6 Ar), 9.79 с (1H, CONH), 10.68 с (1H, CONH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 17.4\* (ArCH<sub>3</sub>), 18.6\* (C(4)CH<sub>3</sub>), 23.9\* (C(6)CH<sub>3</sub>), 42.8 (CH<sub>2</sub>Cl), 123.1\* (C-5), 125.0\* (C-6 Ar), 125.8\* (C-4 Ar), 126.6 (C-3a), 128.3 (C-2), 129.9 (C-5 Ar), 130.4 (C-3), 131.6 (C-2 Ar), 131.9\* (C-3 Ar), 137.0 (C-1 Ar), 144.3 (C-4), 157.8 (C-7a), 158.2 (C-6), 159.6 (CONH), 167.0 (CONH). \*Сигналы в противофазе. Спектр ЯМР <sup>15</sup>N (41 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 121.2 (NHС(O)CH<sub>2</sub>), 128.9 (C(O)NHAr), 288.7 (N-7).

**N-(2-метил-4-хлорфенил)-4,6-диметил-3-(2-хлорацетиамидо)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (39e, C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S).** Белое твердое вещество, нерастворимое в горячем этаноле, растворимое в ацетоне, выход 82%; т. пл. 227 °С (этанол-ацетон); ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3242 (N–H), 1663, 1634 (2 C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.23 с (3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.56 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.59 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 4.41 с (2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.18 с (1H, H-5), 7.28 (дд, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Гц, <sup>4</sup>J = 2.3 Гц, H-5 Ar), 7.37 (д, 1H, <sup>4</sup>J = 2.3 Гц, H-3 Ar), 7.46 (д, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Гц, H-6 Ar), 9.64 с (1H, NH), 10.40 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 17.6\* (ArCH<sub>3</sub>), 18.5\* (C(4)CH<sub>3</sub>), 23.8\* (C(6)CH<sub>3</sub>), 42.8 (CH<sub>2</sub>Cl), 123.1\* (C-5), 126.0\* (CH Ar), 126.5 (C-3a), 127.3\* (CH Ar), 128.3 (C-2), 129.9\* (CH Ar), 130.0 (C Ar), 130.2 (C-3), 134.6 (C Ar), 135.4 (C-1 Ar), 144.2 (C-4), 157.6 (C-7a), 158.2 (C-6), 159.6 (CONH), 166.9 (CONH). \*Сигналы в противофазе.



**N-(4-бромфенил)-4,6-диметил-3-(2-хлорацетиамидо)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (39g, C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S).** Беловатое твердое меренно растворимое в ацетоне, горячем этаноле, нерастворимое в этилацетате, диоксане, изопропанолем; выход 83%; т. пл. 238 °С; ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3259 (N–H), 1657, 1640 (2 C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.55 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.57 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 4.34 с (2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.22 с (1H, H-5), 7.56 (д, 2H, <sup>3</sup>J = 8.9 Гц, H-Ar), 7.66 (д, 2H, <sup>3</sup>J = 8.9 Гц, H-Ar), 10.03 с (1H, NH), 10.45 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 18.5\* (C(4)CH<sub>3</sub>), 23.9\* (C(6)CH<sub>3</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>Cl), 116.3 (C-Br Ar), 122.0\* (C-2,6 Ar), 123.1\* (C-5), 126.6 (C-3a), 128.3 (C-2), 131.0 (C-3), 131.8\* (C-3,5 Ar), 137.4 (C-1 Ar), 144.4 (C-4), 157.4 (C-7a), 158.0 (C-6), 159.5 (C(O)NHAr), 167.1 (NHCOCH<sub>2</sub>). \*Сигналы в противофазе.

**N,4,6-трифенил-3-(2-хлорацетиамидо)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (39h, C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S).** Желтоватое твердое вещество, умеренно растворимое в этаноле, растворимое в ацетоне; выход 93%; т. пл. 241 °С; ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3236 (N–H), 1686, 1653 (2 C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 3.37 с (2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.12-7.15 (m 1H, H-4 PhNH), 7.35-7.39 (m, 2H, H-Ph), 7.50-7.55 (m, 8H, Ph), 7.76 (д, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6 Гц, H-2,6 Ph), 7.90 с (1H, H-5), 8.26 (дд, 2H, <sup>3</sup>J = 7.8 Гц, <sup>4</sup>J = 1.7 Гц, H-2,6 Ph), 10.33 с (1H, NH), 10.36 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 41.6 (CH<sub>2</sub>Cl), 119.4\* (H-5), 120.3\* (CH Ar), 124.4\* (CH Ar), 125.2 (C Ar), 127.3\* (CH Ar), 127.5 (C Ar), 127.8\* (CH Ar), 128.4\* (CH Ar), 128.8\* (CH Ar), 129.0\* (CH Ar), 129.4\* (CH Ar), 129.9\* (CH Ar), 133.4 (C Ar), 136.5 (C Ar), 137.5 (C Ar), 138.2 (C Ar), 147.9 (C Ar), 155.3 (C Ar), 158.9 (C Ar), 159.0 (CONH), 165.5 (CONH). \*Сигналы в противофазе.

**4-(4-метоксифенил)-N,6-дифенил-3-(2-хлорацетиамидо)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (39i, C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S).** Желтоватое твердое вещество,

нерастворимое в спиртах, растворимое в ацетоне; выход 67%; т. пл. 239 °С (n-бутанол-ацетон 1:1); ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3258 (N–H), 1672, 1643 (2 C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.55 с (2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.86 с (3H, MeO), 7.07 (д, 2H,  $^3\text{J} = 8.7$  Гц, H-3,5  $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ ), 7.15-7.18 (m, 1H, H-4 PhNH), 7.38-7.42 (m, 2H, H-3,5 PhNH), 7.44 (д, 2H,  $^3\text{J} = 8.7$  Гц, H-2,6  $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ ), 7.52-7.57 (3H, m, H-Ph), 7.70 (д, 2H,  $^3\text{J} = 8.0$  Гц, H-2,6 PhNH), 7.89 с (1H, H-5), 8.27 (д, 2H,  $^3\text{J} = 7.8$  Гц, H-2,6 Ph), 9.87 с (1H,  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 10.07 с (1H,  $\text{CONHAr}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 41.9 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 55.4\* (MeO), 113.3\* (CH-3,5 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ ), 119.5\* (C-5), 120.3\* (CH-2,6 NHPH), 124.5\* (CH-4 NHPH), 125.2 (C-3a), 127.3\* (CH-2,6 Ph), 127.7 (C-2), 128.8 (C-1 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ ), 128.9\* (CH-3,5 NHPH), 129.0\* (CH Ph), 130.0\* (CH Ph), 130.6\* (CH-2,6 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ ), 132.3 (C-3), 137.5 (C-1 Ph), 138.1 (C-1 NHPH), 147.8 (C-4), 155.3 (C-6), 159.0 (C-7a), 159.1 ( $\text{CONHAr}$ ), 159.6 (C-4 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ ), 165.4 ( $\text{CH}_2\text{CONH}$ ). \*Сигналы в противофазе. Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$  (41 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 119.5 ( $\text{NHC(O)CH}_2$ ), 134.4 (C(O) $\text{NHAr}$ ), 282.2 (N-7).

**7,9-Диметил-2-(хлорметил)-3-(2,4-дихлорфенил)-пиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (40,  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{OS}$ ).** Желтоватое твердое вещество, выход 67%; т. пл. 227 °С (n-бутанол-этилацетат); ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1678 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.61 с (3H, C(7) $\text{H}_3$ ), 2.93 с (3H, C(9) $\text{CH}_3$ ), 4.53 с (2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 7.35 с (1H, H-8), 7.72 д (1H,  $^3\text{J} = 8.6$  Гц,  $^4\text{J} = 1.7$  Гц, H-5 Ar), 7.87 (д, 1H,  $^3\text{J} = 8.6$  Гц, H-6 Ar), 8.00 (д, 1H,  $^4\text{J} = 1.7$  Гц, H-3 Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 18.7\* (C(9) $\text{CH}_3$ ), 24.2\* (C(7) $\text{CH}_3$ ), 43.7 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 120.0 (C-4a), 123.2\* (C-8), 123.7 (C-9a), 128.9\* (CH Ar), 130.1\* (CH Ar), 132.0 (CCl Ar), 132.1\* (CH Ar), 133.4 (CCl Ar), 135.7 (C-1 Ar), 146.9 (C-9), 150.5 (C-9b), 153.3 (C-2), 156.6 (C-5a), 160.5 (C-7), 161.7 (C=O).

**$\alpha$ -Азидо-N-(тиенопиридин-3-ил)ацетамиды 41 и соединение 42. Общая методика.**

Раствор соответствующего хлорпроизводного **39** или **40** (3-5 ммоль) и двукратный избыток азиды натрия (6-10 ммоль) в сухом ДМФА (8-10 мл) перемешивали при 25-40 °С в течение 10-24 ч. (контроль по ТСХ). Затем реакционную смесь выливали в воду со льдом (50 мл), выпавший осадок перекристаллизовывали или очищали кипячением с подходящим растворителем.

**Этиловый эфир 3-(2-азидоацетидамо)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (41a, C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S).** Белое кристаллическое вещество, выход 59%, т. пл. 182 °С (с разл., из этилацетата); ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3265 (N–H), 2100 (N<sub>3</sub>), 1711 (C=O эфир), 1686 (C=O амид) см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.29 т (3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.55 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.58 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 4.14 с (2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 4.29 кв (2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.18 с (1H, H-5), 10.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 14.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.4 (C(4)CH<sub>3</sub>), 24.0 (C(6)CH<sub>3</sub>), 51.1\* (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 61.5\* (OCH<sub>2</sub>), 123.2 (C-5), 123.4\* (C-2), 126.6\* (C-3a), 133.6\* (C-3), 145.0\* (C-4), 158.4\* (C-7a), 159.4\* (C-6), 161.1\* (C=O<sub>ester</sub>), 168.0 (C=O<sub>amide</sub>).

**3-(2-Азидоацетидамо)-4,6-диметил-N-фенилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (41b, C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S).** Беловатое твердое вещество, выход 74%, т. пл. 220 °С (с разл., этанол-ацетон 1:1); ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3309, 3258, 3240 (N–H), 2104 (N<sub>3</sub>), 1678, 1643 (2 C=O) см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.56 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.59 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 4.18 с (2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 7.11-7.15 м (, 1H, H-4 Ph), 7.18 с (1H, H-5), 7.34-7.38 м (2H, H-3,5 Ph), 7.66 д (2H, <sup>3</sup>J = 7.9 Гц, H-2,6 Ph); 10.09 с (1H, NH), 10.17 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 18.4\* (C(4)CH<sub>3</sub>), 23.9\* (C(6)CH<sub>3</sub>), 51.2 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 120.4\* (CH-2,6 Ph),

123.1\* (C-5), 124.3\* (CH-4 Ar), 126.4 (C-3a), 128.2 (C-2), 128.8\* (CH-3,5 Ar), 129.7 (C-3), 138.3 (C-1 Ph), 144.1 (C-4), 157.6 (C-7a), 158.1 (C-6), 159.5 (C(O)NHAr), 168.4 (NHC(O)CH<sub>2</sub>).

**3-(2-Азидоацетамидо)-N-(2,4-диметилфенил)-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (41с, C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S).** Беловатое твердое вещество, нерастворимое в спиртах, умеренно – в ацетоне, очищали кипячением в смеси н-бутанола с ацетоном 1 : 1; выход 67%, т. пл. 227-228 °С (с разл.); ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3236 (N–H), 2100 (N<sub>3</sub>), 1663, 1634 (2 C=O) см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.20 с (3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.27 с (3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.55 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.59 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 4.21 с (2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 7.02 д (, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Гц, H-6 Ar); 7.08 с (1H, H-3 Ar), 7.16 с (1H, H-5), 7.33 д (, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Гц, H-5 Ar), 9.49 с (1H, NH), 10.21 (br s, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 17.7 (ArCH<sub>3</sub>), 18.5 (C(4)CH<sub>3</sub>), 20.6 (ArCH<sub>3</sub>), 23.9 (C(6)CH<sub>3</sub>), 51.3\* (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 123.0 (C-5), 125.7 (CH-Ar), 126.7 (CH-Ar), 128.1\* (C-3a), 130.7\* (C-2), 130.9 (CH-Ar), 132.7\* (C Ar), 133.1\* (C Ar), 135.4\* (C-1 Ar), 144.1\* (C-4), 157.7\* (C-7a), 158.1\* (C-6), 159.6\* (C(O)NHAr), 168.8\* (NHC(O)CH<sub>2</sub>).

**3-(2-Азидоацетамидо)-N-(2-метил-4-хлорфенил)-4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (41е, C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S).** Беловатое твердое вещество, нерастворимое в спиртах, растворимое в ацетоне, выход 83%, т. пл. 225 °С (с разл., этанол-ацетон 1:1); ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3246 (N–H), 2102 (N<sub>3</sub>), 1661, 1632 (2 C=O) см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.23 с (3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.55 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.58 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 4.19 с (2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 7.18 с (1H, H-5), 7.28 д (, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Гц, <sup>4</sup>J = 2.2 Гц, H-5 Ar), 7.38 д (, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Гц, H-3 Ar), 7.48 д (, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Гц, H-6 Ar), 9.62 с (1H, NH), 10.16 (br s, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 17.6\* (ArCH<sub>3</sub>), 18.5\* (C(4)CH<sub>3</sub>), 23.9\* (C(6)CH<sub>3</sub>),

51.3 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 123.1\* (C-5), 126.0\* (CH Ar), 126.5 (C-3a), 127.3\* (CH Ar), 128.8 (C-2), 129.95\* (CH Ar), 130.0 (C-3), 133.4 (C-Ar), 134.7 (C-Ar), 135.3 (C-1 Ar), 144.2 (C-4), 157.7 (C-7a), 158.2 (C-6), 159.8 (C(O)NHA<sub>r</sub>), 168.7 (NH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>).

**3-(2-Азидоацетамидо)-N-(4-бромфенил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (41g, C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S).** Беловатое твердое вещество, нерастворимое в спиртах, выход 61%, т. пл. 218 °С (с разл., этанол-ацетон 1:1); ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3254 (N–H), 2102 (N<sub>3</sub>), 1678, 1641 (2 C=O) см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.55 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.58 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 4.15 с (2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 7.17 с (1H, H-5), 7.54 д (, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Гц, H-Ar), 7.68 д (, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Гц, H-Ar), 10.43 (br s, 1H, NH), 10.48 (br s, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 18.4\* (C(4)CH<sub>3</sub>), 23.9\* (C(6)CH<sub>3</sub>), 51.2 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 115.9 (C-Br Ar), 122.3\* (C-2,6 Ar), 123.0\* (C-5), 126.5 (C-3a), 128.3 (C-2), 131.6\* (C-3,5 Ar), 132.7 (C-3), 137.8 (C-1 Ar), 144.3 (C-4), 157.7 (C-7a), 158.2 (C-6), 159.7 (C(O)NHA<sub>r</sub>), 168.4 (NH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>).

**3-(2-Азидоацетамидо)-N,4,6-трифенилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (сольват с ДМФА 2:1) (41h, 2 C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S × C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO).** Желтоватое твердое вещество, нерастворимое в спиртах, выход 85%, т. пл. 199 °С (с разл., ДМФА-вода 1:1); ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3358, 3263 (N–H), 2106 (N<sub>3</sub>), 1692, 1643 (2 C=O) см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.73 с д (MF CH<sub>3</sub>), 2.89 с д (MF CH<sub>3</sub>), 4.57 с (2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 7.32-7.36 м (, 1H, H-4 NHPh), 7.43-7.50 м (, 1H, H-2,3,5,6 NHPh), 7.53-7.56 м (, 6H, H Ph), 7.71-7.73 м (, 2H, H Ph), 7.96 с (CHO DMF), 7.98 с (1H, H-5), 8.30 д (, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Гц, H-2,6 Ph), 9.16 (br s, 1H, NH). The signal of another CONH proton does not appear probably due to a hydrogen bond formation and fast H-D exchange. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 30.8\* м (e DMF), 35.8\* м (e DMF), 54.3 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 119.5\* (C-5),

122.1 (C-3a), 122.9 (C-2), 125.7\* (CH Ar), 127.1\* (CH Ar), 127.4\* (CH Ar), 128.2\* (CH Ar), 129.0\* (CH Ar), 129.2\* (CH Ar), 130.0\* (CH Ar), 130.2\* (CH Ar), 131.8 (C-3), 136.0 (C-1 Ph), 137.3 (C-1 Ph), 142.3 (C-1 PhNH), 148.2 (C-4), 156.0 (C-6), 160.3 (C-7a), 161.5 (CONH), 162.4\* (CHO DMF), 166.5 (CONH).

**2-(2-Азидометил)-7,9-диметил-3-(2,4-дихлорфенил)пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (42 C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>OS).** Желтые кристаллы, нерастворимые в спиртах, растворимые в ацетоне и этилацетате; выход 50%, т. пл. 240 °С (с разл., н-бутанол-этилацетат 1:1); ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2106 (N<sub>3</sub>), 1680 (C=O) см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.62 с (3H, C(7)H<sub>3</sub>), 2.98 с (3H, C(9)CH<sub>3</sub>), 4.02 д (, 1H, <sup>2</sup>J = 16.7 Гц, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 4.31 д (, 1H, <sup>2</sup>J = 16.7 Гц, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 7.36 с (1H, H-8), 7.73 д (, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Гц, <sup>4</sup>J = 1.6 Гц, H-5 Ar), 7.81 д (, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Гц, H-6 Ar), 8.01 д (, 1H, <sup>4</sup>J = 1.6 Гц, H-3 Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 18.7\* (C(9)CH<sub>3</sub>), 24.2\* (C(7)CH<sub>3</sub>), 50.9 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 119.4 (C-4a), 123.2\* (C-8), 123.8 (C-9a), 129.2\* (C-5 Ar), 130.2\* (C-3 Ar), 131.6 (C-4 Ar), 131.9\* (C-6 Ar), 132.9 (C-2 Ar), 135.8 (C-1 Ar), 146.8 (C-9), 150.5 (C-9b), 153.7 (C-2), 156.6 (C-5a), 160.5 (C-7), 161.8 (C=O).

**3-(2-Морфолино-2-тиоксоацетамидо)тиено[2,3-b]пиридины 43. Общая методика.** Смесь элементарной серы (0.48 г, 15 ммоль), этанола (10 мл) и морфолина (0.5 мл, 6 ммоль) перемешивали при 50 °С в течение 30 минут. Затем добавляли теплый раствор (суспензию) соответствующего хлорпроизводного **39** (2 ммоль) в этаноле (5-7 мл), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8-24 часов до завершения реакции (контроль по ТСХ). Смесь охлаждали, разбавляли равным объемом воды, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

**Этиловый эфир 4,6-диметил-3-(2-морфолино-2-тиоксоацетида)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (43a, C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>).** Желтоватое твердое вещество, выход 61%, т. пл. 225 °С (с разл., из этилацетата); ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3229 (N–H), 1703, 1649 (2 C=O), 1555, 1242 (C(S)Mf) см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.29 т (3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.56 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.77 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 3.75-3.78 м (, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.97-3.99 м (, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4.17-4.19 м (, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4.30 кв (2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.20 с (1H, H-5), 10.69 с (1H, CONH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 14.1\* (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.7\* (C(4)CH<sub>3</sub>), 23.9\* (C(6)CH<sub>3</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 52.1 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 61.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 65.7 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 122.9 (C-2), 123.2\* (C-5), 126.8 (C-3a), 132.8 (C-3), 145.5 (C-4), 158.3 (C-7a), 159.5 (C-6), 160.7 (C=O<sub>ester</sub>), 163.4 (C=O<sub>amide</sub>), 190.6 (C=S).

**4,6-Диметил-3-(2-морфолино-2-тиоксоацетида)-N-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (43b, C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>).** Желтовато-серый порошок, выход 46%, т. пл. 173 °С (с разл., EtOH); ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3256, 3132 (N–H), 1651, 1634 (2 C=O), 1542, 1259 (C(S)Mf) см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.56 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.75 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 3.41-3.43 м (, 2H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.67-3.69 м (, 2H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.75-3.78 м (, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4.08-4.10 м (, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 7.11-7.15 м (, 1H, H-4 Ph), 7.19 с (1H, H-5), 7.34-7.38 м (, 2H, H-3,5 Ph), 7.67 д (, 2H, <sup>3</sup>J = 8.0 Гц, H-2,6 Ph); 10.42 с (1H, NH), 10.66 (1H, s, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 19.5\* (C(4)CH<sub>3</sub>), 23.9\* (C(6)CH<sub>3</sub>), 47.2 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 65.5 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 66.0 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 120.3\* (CH-2,6 Ph), 123.0\* (C-5), 124.3\* (CH-4 Ar), 126.4 (C-3a), 127.1 (C-2), 128.8\* (CH-3,5 Ar), 129.3 (C-3), 138.4 (C-1 Ph), 144.5 (C-4), 157.5 (C-7a), 158.0 (C-6), 159.9 (C(O)NHAr), 163.8 (NH<sub>2</sub>C(O)), 190.8 (C=S). HRMS (ESI): рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 477.1026; найдено 477.1028. Погрешность: -0.6 м. д.

**N-(2,4-Диметилфенил)-4,6-диметил-3-(2-морфолино-2-тиоксоацетида)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (43c, C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>).**  
 Беловатое твердое вещество, выход 48%, т. пл. 198 °С (с разл., н-бутанол-ацтон); ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3248, 3181 (N–H), 1678, 1638 (2 C=O), 1537, 1273 (C(S)Mf). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.19 с (3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.27 с (3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.56 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.75 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 3.49-3.51 м (, 2H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.70-3.72 м (, 2H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.83-3.85 м (, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4.10-4.13 м (, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 7.02 д (, 1H, <sup>3</sup>J = 7.7 Гц, H-6 Ar); 7.08 с (1H, H-3 Ar), 7.16-7.18 м (, 2H, H-5 и H-5 Ar наложение), 9.74 с (1H, CONH), 10.63 с (1H, CONH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 17.8\* (ArCH<sub>3</sub>), 19.5\* (C(4)CH<sub>3</sub>), 20.6\* (ArCH<sub>3</sub>), 23.9\* (C(6)CH<sub>3</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 52.0 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 65.6 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 66.2 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 123.0\* (C-5), 125.3 (C-2), 126.3\* (CH-Ar), 126.6\* (CH-Ar), 127.2 (C-3a), 130.9\* (CH-Ar), 131.4 (C-3), 132.8 (C Ar), 133.2 (C Ar), 135.6 (C-1 Ar), 144.4\* (C-4), 157.4 (C-7a), 158.0 (C-6), 160.1 (C(O)NHAr), 163.7 (NH<sub>2</sub>C(O)), 190.7 (C=S).

**N-(2-Метил-5-хлорфенил)-4,6-диметил-3-(2-морфолино-2-тиоксоацетида)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (43d, C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>).**  
 Беловатое твердое вещество, выход 63%, т. пл. 227 °С (с разл., из этанола); ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3233 (N–H), 1684, 1639 (2 C=O), 1530, 1273 (C(S)Mf) см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.25 с (3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.59 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.78 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 3.57-3.59 м (, 2H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.74-3.76 м (, 2H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.87-3.90 м (, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4.14-4.16 м (, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 7.22 с (1H, H-5), 7.27 д (, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Гц, H-4 Ar), 7.33 д (, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Гц, H-3 Ar), 7.46 с (1H, H-6 Ar), 10.01 с (1H, CONH), 10.68 с (1H, CONH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 17.3\* (ArCH<sub>3</sub>), 19.5\* (C(4)CH<sub>3</sub>), 23.9\* (C(6)CH<sub>3</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 65.6 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 66.2 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 123.1\* (C-5),



125.7\* (C-6 Ar), 126.0\* (C-4 Ar), 126.3 (C-3a), 127.6 (C-2), 129.8 (C-5 Ar), 129.9 (C-3), 132.0\* (C-3 Ar), 132.2 (C-2 Ar), 136.8 (C-1 Ar), 144.5 (C-4), 157.8 (C-7a), 158.2 (C-6), 160.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{NHAr}$ ), 163.6 ( $\text{NH}\underline{\text{C}}(\text{O})$ ), 190.7 (C=S).

**N-(2-Метил-4-хлорфенил)-4,6-диметил-3-(2-морфолино-2-тиоксоацетида)тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (43e, C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>).**  
 Бежевое твердое вещество, выход 57%, т. пл. 218 °С (с разл., из этанола); ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3235 (N-H), 1639 br (2 C=O), 1533, 1271 (C(S)Mf) см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.23 с (3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.56 с (3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 2.75 с (3H, C(4)CH<sub>3</sub>), 3.52-3.55 м (, 2H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.71-3.73 м (, 2H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.82-3.85 м (, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4.11-4.13 м (, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 7.19 с (1H, H-5), 7.33-7.43 м (, 3H, H-3,5,6 Ar), 9.90 с (1H, NH), 10.64 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 17.5\* (ArCH<sub>3</sub>), 19.4\* (C(4)CH<sub>3</sub>), 23.9\* (C(6)CH<sub>3</sub>), 47.5 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 51.8 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 65.6 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 66.1 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 123.1\* (C-5), 125.8\* (CH Ar), 126.2 (C-3a), 127.5\* (CH Ar), 127.7 (C-2), 129.9 (C-3), 130.0\* (CH Ar), 133.0 (C-Ar), 133.4 (C-Ar), 134.3 (C Ar), 144.4 (C-4), 157.7 (C-7a), 158.9 (C-6), 160.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{NHAr}$ ), 163.8 ( $\text{NH}\underline{\text{C}}(\text{O})$ ), 190.6 (C=S).

### Биологические испытания

Изучение эффективности синтезированных соединений в качестве антидотов 2,4-Д проводилось на проростках подсолнечника в Всероссийском научно-исследовательском институте биологической защиты растений (г. Краснодар) по оригинальной методике: проросшие семена подсолнечника с зародышевыми корешками длиной 2-4 мм помещали в раствор 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д) с концентрацией 10<sup>-3</sup> % (по массе) в течение 1 ч для достижения 40-60% ингибирования роста гипокотилей. После гербицидной обработки проростки промывали чистой водой и помещали в

раствор испытуемого соединения (концентрации  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ , or  $10^{-5}$  %, эксперимент «гербицид + антидот»). Через 1 час проростки промывали чистой водой и помещали на бумажные полоски ( $10 \times 75$  см, 20 проростков на полоске). Полоски сворачивали и помещали в стаканы с водой (50 мл). Группу сравнения (эксперимент «гербицид») выдерживали в растворе 2,4-Д ( $10^{-3}$  %) в течение 1 часа, а затем в течение 1 часа в воде. «Контрольные» образцы выдерживали в воде в течение 2 ч. Температуру всех растворов поддерживали равной  $28^{\circ}\text{C}$ . Проростки термостатировали в течение 3 дней при  $28^{\circ}\text{C}$ . Каждый эксперимент повторялся трижды, по 20 проростков в каждом. Антидотный эффект  $A_r$  определяли как соотношение длины гипокотилей (или корней) в экспериментах «гербицид + антидот» к длине в группе сравнения. Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли с применением t-теста Стьюдента,  $p = 0.95$ .

## ВЫВОДЫ

1. Показано, что взаимодействие цианотиоацетамида с ацетиленовыми кетонами в условиях модифицированной реакции Больмана-Ратца приводит к 2-тиоксопиридин-3-карбонитрилам – предшественникам тиенопиридинов. Установлено, что прямая конденсация реагентов в присутствии морфолина ведет к образованию монотио- $\beta$ -дикетонов, тогда как последовательная обработка алкинонов морфолином и цианотиоацетамидом региоселективно дает целевые продукты.

2. Установлено, что реакции цианотиоацетамида с 3-пентилпентан-2,4-дионом и 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-дионом приводят к ранее не описанным 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксопиридин-3-карбонитрилу и 4,6-бис-(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидро-пиридин-3-карбонитрилу соответственно.

3. Найдено, что алкилирование полученных 4,6-диметил-5-пентил-2-тиоксопиридин-3-карбонитрила, 4,6-бис-(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидро-пиридин-3-карбонитрила и 4,6-диарил-2-тиоксопиридин-3-карбонитрила в присутствии избытка щелочи сопровождается циклизацией по Торпу-Циглеру, и приводит к образованию новых производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина.

4. Установлено, что последовательная обработка 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов хлорацетилхлоридом и далее азидом натрия, либо серой и морфолином приводит к образованию новых производных тиено[2,3-*b*]пиридина, несущих азидоацетамидный и монотиооксамидный фрагменты.

5. Впервые обнаружено, что этиловый эфир 3-амино-4,6-диметил-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты и 3-амино-4,6-диметил-N-(3-нитрофенил)-5-пентилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид обладают умеренным рострегулирующим действием в отношении проростков подсолнечника.

6. Найдено, что 3-(2-азидоацетамидо)-4,6-диметил-N-фенилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид, 3-(2-азидоацетамидо)-N-(2-метил-4-хлорфенил)-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид и 3-(2-азидоацетамидо)-N,4,6-трифенилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид в лабораторных экспериментах на проростках подсолнечника обладают сильным антидотным эффектом в отношении гербицида 2,4-Д.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barker J. M. The Thienopyridines / J. M. Barker // *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 21 / ed. by A. R. Katritzky, A. J. Boulton. – Academic Press, Orlando, 1977. – p. 65.
2. Пароникян Е. Г. Синтез, превращения и фармакологические свойства тиенопиридинов / Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, С. А. Вартамян // *Хим.-фарм. журн.* – 1987. – Т. 21. – С. 536-545.
3. Bakhite E. A. G. Recent trends in the chemistry of thienopyridines / E. A. G. Bakhite // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon Relat. Elem.* – 2003. – Vol. 178. – №. 5. – P. 929-992.
4. Литвинов В. П., Доценко В. В., Кривоколыско С. Г. Тиенопиридины: синтез, свойства, биологическая активность / В. П. Литвинов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2005. – №. 4. – С. 847-885.
5. Литвинов В.П. Химия тиенопиридинов и родственных систем. / В.П. Литвинов, В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско. – М.: Наука, 2006. С. 6.
6. El-Sayed H. A. Heterocyclization of ethyl 3-amino-4, 6-dimethylthieno [2, 3-b] pyridine-2-carboxylate / H. A. El-Sayed // *J. Iranian Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 11. – №. 1. – P. 131-145.
7. Пароникян Е. Г. Методы синтеза производных тиено[2,3-*b*]пиридинов и их конденсированных аналогов / Е. Г. Пароникян, А. С. Арутюнян, Ш. Ш. Дашян // *Хим. журн. Арм.* – 2017. – Т. 70. – № 1-2. – С. 179.
8. Litvinov V. P. The chemistry of thienopyridines / V. P. Litvinov, V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2007. – Vol. 93. – P. 117-178.
9. Кривоколыско, С. Г. Многокомпонентные конденсации в синтезе серосодержащих гидрированных пиридинов: дис. докт. хим. наук: 02.00.03 /

Сергей Геннадиевич Кривоколыско; МГУ им. М. В. Ломоносова. – Москва, 2001. – 346 с.

10. Василин, В. К. Синтез новых гетероциклических систем на основе 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и их свойства: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Владимир Константинович Василин; КубГТУ. – Краснодар, 2001. – 158 с.

11. Громова, А. В. Синтез гетероциклических соединений на основе 3-цианопиридин-2(1H)-тионов и полифункциональных  $\alpha$ -галогенкарбонильных соединений: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Анна Викторовна Громова; ИОХ им. Н. Д. Зелинского. – Москва, 2004. – 187 с.

12. Доценко, В. В. Цианотиоацетамид и его производные в синтезе конденсированных серусодержащих пиридинов: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Виктор Викторович Доценко; ИОХ им. Н. Д. Зелинского. – Москва, 2004. – 167 с.

13. Кайгородова, Е. А. Синтез и свойства 5H-фуран(пиррол)-2-онов, конденсированных с 2(1H)-пиридонами: дис. докт. хим. наук: 02.00.03 / Елена Алексеевна Кайгородова; КубГТУ. – Краснодар, 2004. – 352 с.

14. Липунов, М. М. 3-аминотиено(2,3-*b*)пиридин-2-иларил(алкил)-метаноны в синтезе аннелированных азолов, азинов, оксазинов и родственных им соединений: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Михаил Михайлович Липунов; КубГТУ. – Краснодар, 2006. – 155 с.

15. Осипова, А. А. 3-Аминотиено[2,3-*b*]пиридины и гетероциклические системы на их основе: синтез, свойства и биологическое действие: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Анжелика Автандиловна Осипова; КубГТУ. – Краснодар, 2004. – 128 с.

16. Костенко, Е. С. Синтез, реакции и биологическое действие 2-алкилтионикотинитрилов, ди- и тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-

d]пиримидин-4-онов и 2-гетарилтиено[2,3-b]пиридинов: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Екатерина Сергеевна Костенко; КубГТУ. – Краснодар, 2008. – 155 с.

17. Косулина, Д. Ю. Полианнелированные гетероциклические системы, содержащие тиенопиридиновый фрагмент: синтез, стереостроение и реакционная способность: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Косулина Дарья Юрьевна; КубГТУ. – Краснодар, 2009. – 123 с.

18. Арутюнян, А. С. Синтез и превращения новых биологически активных производных конденсированных тиено[2,3-b]пиридинов: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Арпине Сашаевна Арутюнян; ИТОХ. – Ереван, 2015. – 127 с.

19. Литвинов В. П. / В. П. Литвинов, В. К. Промоненков, Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопапов, в кн. Органическая химия (Итоги науки и техники), Изд-во ВИНТИ, Москва, 1989, 17, с. 72.

20. Litvinov V. P. Advances in the chemistry of 3-cyanopyridin-2(1H)-ones, -thiones, and -selenones / V. P. Litvinov [et al.] // J. Sulfur Chem. – 1992. – Vol. 13. – №. 1. – P. 1-142.

21. Litvinov V. P. Advances in the Chemistry of Hydrogenated 3-Cyanopyridine-2(1H)-Thiones and -Selenones // Phosphorus, Sulfur, and Silicon Relat. Elem. – 1993. – Vol. 74. – №. 1-4. – P. 139-156.

22. Литвинов В. П. Частично гидрированные пиридинхалькогеноны / В. П. Литвинов // Изв. АН. Сер. Хим. – 1998. – № 11. – С. 2123.

23. Литвинов В. П. Синтез и свойства 3-цианопиридин-2(1H)-халькогенонов / В. П. Литвинов, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко // Химия гетероцикл. соединений. – 1999. – № 5. – С. 579-609.

24. Литвинов В. П. Химия 3-цианопиридин-2(1H)-халькогенонов / В. П. Литвинов // Успехи химии. – 2006. – Т. 75. – №. 7. – С. 645-668.

25. Abdelaziz M. E. Design, Synthesis and Docking Study of Pyridine and Thieno[2,3-b]pyridine Derivatives as Anticancer PIM-1 Kinase inhibitors / M. E.

Abdelaziz [et al.] // Bioorg. Chem. – 2018. – Vol. 80. – P. 674.

26. Okuda, K. Polycyclic N-Heterocyclic Compounds. Part 84: Reaction of N-(pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amidines or N-(pyrido[2',3':4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amidines with Hydroxylamine Hydrochloride / K. Okuda [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2015. – Vol. 52. – P. 880-887.

27. Abdel-Ghany H. Synthesis of Novel Fused Heterocycles Based on 6-Amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile / H. Abdel-Ghany [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2016. – Vol. 53. – P. 2013-2019.

28. Abdulla M. M. Anti-inflammatory activity of heterocyclic systems using abietic acid as starting material / M. M. Abdulla // Monatsh. Chem. – 2008. – Vol. 139. – P. 697-705.

29. Hawass M. A. E. Facile synthesis and characterization of novel bis(2-S-alkylpyridines) and bis(3-aminothieno[2,3-b]pyridines) incorporating 1,3-diarylpyrazole moiety // M. A. E. Hawass [et al.] // J. Sulfur Chem. – 2018. – Vol. 39. – P. 388.

30. Sanad S. M. H. Synthesis of novel bis[(5-cyanopyridin-6-yl)sulfanyl]butanes, bis(2-S-alkylpyridines), and bis(3-aminothieno[2,3-b]pyridines) incorporating 2,6-dibromophenoxy moiety / S. M. H. Sanad [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2018. – Vol. 55. – P. 2046.

31. Kamal A. M. Synthesis and biological activity of pyrazolothienotetrahydroisoquinoline and [1,2,4]triazolo[3,4-a]thienotetrahydroisoquinoline derivatives / A. M. Kamal, S. M. Radwan, R. M. Zaki // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 46. – P. 567-578.

32. Sanad S. M. H. Utility of Pyridine-2(1*H*)-thiones in the synthesis of novel bis-thieno[2,3-*b*]pyridines and their fused azines / S. M. H. Sanad [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2019. – Vol. 56. – P. 1588-1599.



33. Gad-Elkareem M. A. M. Synthesis and antibacterial activity of some new ethyl thionicotinates, thieno[2,3-*b*]pyridines, pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidines, and pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*][1,2,3]triazines containing sulfonamide moieties / M. A. M. Gad-Elkareem, A. B. A. A. M. El-Adasy // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2010. – Vol. 185. – P. 411-421.

34. Elsayed M. A. Design, synthesis, and structural elucidation of new pyridine and thienopyridine derivatives / M. A. Elsayed [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2019. – Vol. 56. – P. 172-180.

35. Salem M. E. Synthesis and DFT calculations of 2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile as versatile precursors for novel pharmacophoric hybrid molecules / M. E. Salem [et al.] // J. Mol. Struct. – 2019. – Vol. 1176. – P. 19-49.

36. Sanad S. M. H. Pyridine-2(1*H*)-thiones: versatile precursors for novel pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, thieno[2,3-*b*]pyridines, and their fused azines / S. M. H. Sanad [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2019. – Vol. 56. – P. 651-662.

37. Attaby F. A. Synthesis, reactions, characterization and biological evaluation of 2,3'-bipyridine derivatives (III) / F. A. Attaby [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2014. – Vol. 51. – P. 927-936.

38. Attaby F. A. Synthesis and characterization of 6-(aryl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles / F. A. Attaby [et al.] // J. Sulfur Chem. – 2012. – Vol. 33. – P. 197-221.

39. Abdel-Fattah A. M. Synthesis, reactions, and characterization of 6-amino-4-(benzo[*b*]thiophen-2-yl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile / A. M. Abdel-Fattah, F. A. Attaby // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2012. – Vol. 187. – P. 555-563.

40. Dotsenko V. V. The synthesis of cyclopenta[*c*]pyridine (2-pyrindene) derivatives / V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, V. P. Litvinov // Monatsh. Chem. – 2008. – Vol. 139. – P. 271-275.

41. Dotsenko V. V. Reaction of diketene with cyanothioacetamide: a convenient and regioselective method for the preparation of new 4(1H)-pyridone derivatives / V. V. Dotsenko [et al.] // Chem. Heterocycl. Compd. – 2007. – Vol. 43. – P. 599-607.

42. Пароникян Е. Г. Синтез конденсированных производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d] пиримидинов / Е. Г. Пароникян [и др.] // Хим. Журн. Арм. – 2012. – Т. 65. – С. 326-331.

43. Доценко В. В. О региоселективности взаимодействия цианотиоацетамида с 2-ацетилциклогексаноном, 2-ацетилциклопентаноном и 2-ацетил-1-(морфолин-4-ил)-1-циклоалкенами / В. В. Доценко [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2012. – № 2. – С. 328-338.

44. El-Dean A. M. K. Convenient synthesis and reactions of some 7,9-dimethylthieno[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipyridines / A. M. K. El-Dean [et al.] // J. Chem. Res. – 2009. – P. 649-652.

45. Rateb N. M. Synthesis and reactions of 4-trifluoromethyl-3-cyanopyridine-2(1H)-thione/one derivatives / N. M. Rateb // J. Sulfur Chem. – 2011. – Vol. 32. – № 6. – P. 611.

46. Дмитриева И. Г. Необычные продукты алкилирования 3-циано-2(1H)-пиридинтионов и тиенопиридины на их основе / И. Г. Дмитриева, Л. В. Дядюченко, В. Д. Стрелков // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2009. – Т. 52. – №. 11. – С. 35-38.

47. Abdelriheem N. A. Synthesis of some new thieno[2,3-*b*]pyridines, pyrimidino[4',5':4,5]thieno[2,3-*b*]pyridine and pyridines incorporating 5-bromobenzofuran-2-yl moiety / N. A. Abdelriheem, S. A. K. Ahmad, A. O. Abdelhamid // Molecules. – 2015. – Vol. 20. – P. 822-838.

48. Dyachenko V. D. New example of acyl cleavage of benzoyl-1,1,1-trifluoroacetone in a three-component synthesis of 4-aryl-2-thioxo-6-phenyl-1,2-

dihydropyridine-3-carbonitriles // Russ. J. Gen. Chem. – 2012. – Vol. 82. – № 5. – P. 906-910.

49. Дяченко И. В. Простой одnoreакторный синтез новых незамещенных в положении 4 производных нитрилов, амидов и эфиров 2-оксо(тиоксо)-1,2-дигидроникотиновой кислоты и 2-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрила / И. В. Дяченко, В. Д. Дяченко // Журн. Орган. химии. – 2015. – Т. 51. – С. 1319-1325.

50. Sukach S. M. Multicomponent synthesis of 3-(alkylsulfanyl)-8-aryl(hetaryl)-7-acetyl-6-hydroxy-1,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline-4-carbonitriles / S. M. Sukach, V. D. Dyachenko // Russ. J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 51. – P. 1020-1025.

51. Dyachenko I. V. Synthesis of 4,6-dimethyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile by condensation of cyanothioacetamide with acetaldehyde and 1-(prop-1-en-2-yl)piperidine / I. V. Dyachenko, V. D. Dyachenko // Russ. J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 52. – P. 32-36.

52. Dyachenko I. V. Synthesis of 2-thioxo-4,6-diphenyl-1,2-dihydronicotinonitrile via condensation of benzaldehyde with cyanothioacetamide and p-(1-styryl)morpholine / I. V. Dyachenko, V. D. Dyachenko // Russ. J. Gen. Chem. – 2015. – Vol. 85. – P. 1447-1451.

53. Бурый Д. С. 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 / Д. С. Бурый [и др.] // Журн. общ. химии. – 2019. – Т. 89. – № 8. – С. 1182-1194

54. Kaigorodova E. A. Synthesis of substituted benzoxazinylthieno[2,3-b]pyridines by the reaction of (3-цианопиридин-2-ylthio)acetic acids or their amides with o-aminophenyl(diphenyl)carbinol / E. A. Kaigorodova [et al.] // Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.). – 2004. – Vol. 53. – № 12. – P. 2878-2880.

55. Taltavull J. Synthesis and Biological Activity of Pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidines as Phosphodiesterase Type 4 Inhibitors / J. Taltavull [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53. – P. 6912-6922.

56. Alinaghizadeh F. Cascade synthesis of thieno[2,3-b]pyridines by using intramolecular cyclization reactions of 3-cyano-2-(organylmethylthio)pyridines / F. Alinaghizadeh [et al.] // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2016. – Vol. 27. – № 4. – P. 663-669.

57. Altalbawy F. M. A. synthesis and antimicrobial evaluation of some novel bis- $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones, nicotinonitrile, 1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile, fused thieno[2,3-b]pyridine and pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, 2967-2979.

58. Abulwerdi F. A. development of small molecules with a non-canonical binding mode to HIV-1 Trans Activation Response (TAR) RNA / F. A. Abulwerdi [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59. – P. 11148-11160.

59. Salem M. E. 2-Mercapto-4,6-disubstituted nicotinonitriles: versatile precursors for novel mono- and bis[thienopyridines / M. E. Salem, A. F. Darweesh, A. H. M. Elwahy // *J. Sulfur Chem.* – 2018. – Vol. 39. – P. 525-543.

60. Abdulla M. M. Synthesis and reactions of some substituted heterocyclic systems as anti-arrhythmic agents // *Monatsh. Chem.* – 2008. – Vol. 139. – P. 69-76.

61. Dyachenko I. V. Synthesis of the functionally 4-substituted 1-methyl-3-thioxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroisoquinolines by  $S_NVin$  reaction of 2-acetyl-1-(n-morpholinyl)cyclohexene with malonothio(dithio)amides / I. V. Dyachenko, M. V. Vovk // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2012. – Vol. 82. – № 2. – P. 251-255.

62. Kostenko E. S. Interaction of 3-amino-2-(isoxazol-3-yl)-4-methoxymethyl-6-methylthieno[2,3-b]pyridine with Raney nickel / E. S. Kostenko, E. A. Kaigorodova, L. D. Konyushkin // *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*. – 2008. – Vol. 57. – № 3. – P. 682-683.

63. Mohamed M. A. Synthesis of some new bipyridines, thieno[2,3-b]pyridines, and pyrazolo[3,4-b]pyridines // *J. Heterocycl. Chem.* – 2012. – Vol. 49. – P. 200-203.

64. Liu H. Facilitating Students' review of the chemistry of nitrogen-containing heterocyclic compounds and their characterization through multistep synthesis of thieno[2,3-b]pyridine derivatives / H. Liu, V. Zaplishnyy, L. Mikhaylichenko // *J. Chem. Educ.* – 2016. – Vol. 93. – P. 1785.

65. Salarian A. A. Synthesis and docking studies of some 3-amino-6-(thiophen-2-yl)thieno[2,3-b]pyridine derivatives / A. A. Salarian [et al.] // *Asian J. Chem.* – 2013. – Vol. 25. – № 3. – P. 1275-1278.

66. Abdelriheem N. A. Synthesis and Docking Studies of Some 3-Amino-6-(thiophen-2-yl)thieno[2,3-b]pyridine Derivatives / N. A. Abdelriheem, Y. H. Zaki, A. O. Abdelhamid // *Chem. Central J.* – 2017. – Vol. 11. – P. 53-66.

67. Hunt J. C. A. Synthesis and SAR studies of novel antifungal 1,2,3-triazines / J. C. A. Hunt [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 5222-5226.

68. Wang N. Y. Discovery and structure–activity relationships study of novel thieno[2,3-b]pyridine analogues as hepatitis C virus inhibitors / N. Y. Wang [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24. – № 6. – P. 1581-1588.

69. Доценко В. В. Новый подход к синтезу функциональных производных 3-(4-пиридинил)-1H-индола и 4-(1H-индол-3-ил)тиено[2,3-b]пиридина / В. В. Доценко [и др.] // *Журн. общ. химии.* – 2018. – Т. 88. – № 4. – С. 599-605.

70. Бурый Д. С. 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 / Д. С. Бурый [и др.] // *Журн. общ. химии,* 2019. – Т. 89. – № 5. – С. 690-700.

71. Khalil M. A. Synthesis and Reactivity of 3-oxoprop-1-en-1-olate Derivative as a Building Block for the Synthesis of Azole and Azine Derivatives / M. A. Khalil, M. A. Raslan, S. M. Sayed // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017. – Vol. 54. – P. 1845-1853.

72. Abdelhamid A. O. Green one-pot solvent-free synthesis of pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, azolo[3,4-d]pyridiazines, and thieno[2,3-b]pyridines containing triazole moiety / A. O. Abdelhamid [et al.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 2016. – Vol. 53. – P. 710-718.

73. Dyachenko I. V. Synthesis of 4-methylmorpholinium 6-amino-3,5-dicyano-4-(furan-2-yl)pyridine-2-thio(seleno)lates and 3-[aryl(hetaryl)]-2-cyanoprop-2-enethioamides by Michael reaction / I. V. Dyachenko, E. Yu. Ramazanova, V. D. Dyachenko // *Russ. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 50. – № 12. – P. 1821-1825.

74. Loidreau Y. Suzuki cross-coupling of 5-bromothieno[2,3-b]pyridines for the convenient synthesis of 8-arylpyrido[3,2:4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-amines / Y. Loidreau, V. Levacher, T. Besson // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 54. – P. 1160-1163.

75. Loidreau Y. Synthesis and molecular modelling studies of 8-arylpyrido[3,2:4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-amines as multitarget Ser/Thr kinases inhibitors / Y. Loidreau [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 92. – P. 124-134.

76. Кольцов Н. Ю. Синтез производных 2-(1-арил-1H-тетразол-5-ил)тиено[2,3-b]пиридина / Н. Ю. Кольцов // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2019. – Т. 55. – № 8. – С. 768-772.

77. Dotsenko V. V. Condensed sulfur-containing pyridine systems 3.\* construction of penta- and hexacyclic heterocyclic systems by the cascade reaction of 3-cyanopyridine-2(1H)-thiones and 3-cyano-pyridine-2(1H)-thiolates with 8-chloromethyl-3-methyl-7-(2-oxo-2-phenylethyl)xanthene / V. V. Dotsenko, D. V. Sventukh, S. G. Krivokolysko // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2012. – Vol. 48. – P. 1397-1409.

78. El-Dean A. M. Kamal. Synthesis of some pyridothienopyrazolopyrimidopyrimidine and mercaptomethylpyrazolopyrimidine derivatives / A. M. Kamal El-Dean [et al.] // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2009. – Vol.184. – P. 2034-2048.

79. Пароникян Е. Г. Синтез 2-арилзамещенных пирано[4,3-d]тиено-[2,3-b]пиридинов и тиено[2,3-c]изохинолинов / Е. Г. Пароникян, А. С. Арутюнян, А. С. Норавян // Хим. Журн. Арм. – 2011. – Т. 64. – С. 265-271.

80. Калугин В. Е. Синтез замещенных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-c]изохинолин-5(6H)-онов и их сульфинильных и сульфонильных производных / В. Е. Калугин, А. М. Шестопалов // Изв. АН, Сер. Хим. – 2017. – № 3. – С. 523.

81. Калугин В. Е. Синтез производных 5-аминопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-c]изохинолина из 3-цианопиридин-2(1H)-тионов и 2-(хлорметил)бензамида / В. Е. Калугин, А. М. Шестопалов // Изв. АН, Сер. Хим. – 2018. – № 8. – С. 1492.

82. Калугин В. Е. Синтез замещенных 5-аминопиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-c]изохинолинов и их сульфинильных и сульфонильных производных / В. Е. Калугин, А. М. Шестопалов // Изв. АН, Сер. Хим. – 2018. – № 5. – С. 902.

83. Кайгородова Е. А. Синтез, строение и свойства метил 5-(3-аминотиено[2,3-b]пиридин-2-ил)-2-тиофенкарбоксилатов / Е. А. Кайгородова [и др.] // Фундам. Исслед. – 2013. – № 10. – С. 2450-2455.

84. Fedotov K. V. Cyclization of substituted (2-pyridylthio)phenylacetic acids and chromaticity of mesoionic thiazolo[3,2-a]pyridinium-3-olates / K. V. Fedotov [et al.] // Chem. Heterocycl. Compd. – 2011. – Vol. 47. – №5. – P. 622-630.

85. Zaki R. M. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Benzo[f]coumarin Compounds / R. M. Zaki, Y. A. Elossaily, A. M. Kamal El-Dean // Russ. J. Bioorg. Chem. – 2012. – Vol. 38. – № 6. – P. 639-646.

86. Dyachenko V. D. Unusual reaction of ethyl 2-cyano-3,3-bis(methylsulfanyl)-acrylate with cyanothioacetamide / V. D. Dyachenko // Russ. J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 42. – № 7. – P. 1085-1086.

87. Zav'yalova V. K. Synthesis and reactions of 3-acetyl-6-methyl-2-(methylthio)pyridine / V. K. Zav'yalova, A. A. Zubarev, A. M. Shestopalov // Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.). – 2009. – Vol. 58. – № 9. – P. 1939-1944.

88. Nógrádi K. Thieno[2,3-b]pyridines as negative allosteric modulators of metabotropic GluR5 receptors: Lead optimization / K. Nógrádi [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2015. – Vol. 25. – P. 1724-1729.

89. Antczak M. I. Inhibitors of 15-Prostaglandin Dehydrogenase To Potentiate Tissue Repair / M. I. Antczak [et al.] // J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 60. – P. 3979-4001.

90. Калугин В. Е. Функциональные серосодержащие соединения. сообщение 13.\* Синтез замещенных 3-амино-2-(органилсульфинил)- и 3-амино-2-(органилсульфонил)тиено[2,3-b]пиридинов / В. Е. Калугин, А. М. Шестопапов, В. П. Литвинов // Изв. АН, Сер. Хим. – 2006. – №3. – С. 510.

91. Калугин В. Е. Применение карбоната калия для синтеза производных 2-(органилсульфонил)тиено[2,3-b]пиридинов / В. Е. Калугин, А. М. Шестопапов // Изв. АН, Сер. Хим. – 2019. – № 2. – С. 357.

92. Fatya R. A. M. oxothioxopyridinecarbonitriles as precursors for thiazolopyridines, pyrazolopyridotriazines and pyridothiazolopyrimidines / R. A. M. Fatya, A. M. S. Youssef // Curr. Org. Chem. – 2009. – Vol. 13. – P. 1577-1584.

93. Abdel-Fattah A. M. Novel synthesis, reactions and anti-cancer activities of 4,4'-benzene-1,4-diylbis(6-phenyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile) / A. M. Abdel-Fattah, M. M. Elsayed // Curr. Org. Chem. – 2009. – Vol. 13. – P. 1751.



94. Attaby F. A. Anti-Alzheimer and Anti-Cox-2 activities of the newly synthesized 2,3'-bipyridine derivatives (I) / F. A. Attaby [et al.] / Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2009. – Vol. 185. – P. 129-139.

95. Rodinovskaya L. A. One-pot synthesis of diverse 4-di(tri)fluoromethyl-3-cyanopyridine-2(1H)-thiones and their utilities in the cascade synthesis of annulated heterocycles / L. A. Rodinovskaya [et al.] // J. Comb. Chem. – 2008. – Vol. 10. – № 2. – P. 313-322.

96. Shestopalov A.M. Preparation of trifluoromethylpyridine libraries / A. M. Shestopalov [et al.] // J. Comb. Chem. – 2000. – Vol. 2. – № 1. – P. 24-28.

97. Бурый, Д. С. Синтез и строение 4,6-бис(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила / Д. С. Бурый, Н. А. Аксенов, В. В. Доценко // Фторные Заметки. – 2018. – Vol. 4(119). Режим доступа: [http://www.notes.fluorine1.ru/public/2018/4\\_2018/article\\_2.html](http://www.notes.fluorine1.ru/public/2018/4_2018/article_2.html)

98. Бурый Д. С. Синтез и свойства новых фторсодержащих производных тиено[2,3-b]пиридина / Д. С. Бурый [et al.] // Журн. общ. химии. – 2019. – Т. 89. – № 9. – С. 1327-1336.

99. Krauze A. Synthesis of 3-alkoxycarbonyl-6-alkylsulfanyl-4-[2-(difluoromethoxy)phenyl]-1,4-dihydropyridines and related derivatives as analogues of cognition enhancer cerebrocrast / A. Krauze [et al.] // Chem. Heterocycl. Compd. – 2013. – Vol. 49. – P. 566.

100. Grinberga S. Synthesis of 4-benzo[1,3]dioxol-5-ylthieno-[2,3-b]pyridines / S. Grinberga [et al.] // Latv. J. Chem. – 2012. – № 1/2. – P. 143-148.

101. El-Gaby M. S. A. Synthesis and biological activity of some novel thieno[2,3-b]quinoline, quinolino[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidine and pyrido[2',3':4,5]thieno[2,3-b]quinoline derivatives / M. S. A. El-Gaby [et al.] // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2006. – Vol. 181. – P. 279.

102. Dyachenko V. D. New synthetic method for functionally substituted morpholinium 1,4-dihydropyridine-2-thiolates and their derivatives / V. D. Dyachenko // Russ. J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 43. – № 2. – P. 271-275.

103. Dyachenko V. D. Synthesis of Ammonium 5-Arylcarbamoyl-4-heteryl-6-methyl-3-cyano-1,4-dihydropyridine-2-thiolates and 4-Heteryl-5-carbamoyl-6-methyl-3-cyano-1,4-dihydropyridine-2-selenolates / V. D. Dyachenko // Russ. J. Gen. Chem. – 2005. – Vol. 75. – № 3. – P. 447-456.

104. Доценко В. В. Синтез, строение и свойства 2-[3-амино-1-(4-метилфенил)-3-тиоксо-2-цианопропил]-3-оксоциклогекс-1-ен-1-олата N-метилморфолиния // Вестн. Харьк. Нац. Ун-та. Химия. – 2010. – № 932. – вып. 19(42). – С. 46-52.

105. Okuda K. Polycyclic N-heterocyclic compounds. part 70: synthesis of 5-amino-1,2-dihydrofuro[2,3-b]pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyridines and related compounds. Evaluation of effects on lipoprotein lipase mRNA expression / K. Okuda [et al.] // Heterocycles. – 2011. – Vol. 83. – P. 1315-1328.

106. Ahmed A. Polycyclic quinolones (part 1) – thieno[2,3-b]benzo[h]-quinoline derivatives: design, synthesis, preliminary *in vitro* and *in silico* studies / A. Ahmed, M. Daneshtalab // Heterocycles. – 2012. – Vol. 85. – P. 103-122.

107. Paronikyan E. G. Synthesis and neurotropic activity of 4-phenylpyridine-3-carboxylic acid and 3-hydroxy-4-phenylthieno[2,3-b]pyridine derivatives / E. G. Paronikyan [et al.] // Pharm. Chem. J. – 2018. – Vol. 52. – P. 839-843.

108. Chan S. L.-F. Iron–ligand coordination in tandem radical cyclizations: synthesis of benzo[b]thiophenes by a one-pot reaction of iron 1,3-diketone complexes with 2-thiosalicylic Acids / S. L.-F. Chan [et al.] // Chem. Eur. J. – 2011. – Vol. 17. – P. 4709-4714.

109. Zav'yalova V. K. Synthesis and transformations of 3-acetylpyridine-2(1H)-thiones / V. K. Zav'yalova, A. A. Zubarev, V. P. Litvinov // *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*. – 2008. – Vol. 57. – P. 1534-1538.
110. Kobayashi K. Three-step synthesis of 3-aryl-2-sulfanylthieno[2,3-b]-, -[2,3-c]-, or -[3,2-c]pyridines from the corresponding aryl(halopyridinyl)-methanones / K. Kobayashi, T. Suzuki, Y. Egara // *Helv. Chim. Acta.* – 2013. – Vol. 96. – P. 69-75.
111. Kobayashi K. One-pot synthesis of 2,3-diarylthieno[2,3-b]-, -[2,3-c]- or -[3,2-c]pyridines from the respective aryl(chloropyridinyl)methanones / K. Kobayashi [et al.] // *Heterocycles*. – 2013. – Vol. 87. – P. 1741-1748.
112. Faty R. M. Microwave assisted synthesis and unusual coupling of some novel pyrido[3,2-f][1,4]thiazepines / R. M. Faty, M. M. Youssef, A. M. S. Youssef // *Molecules*. – 2011. – Vol. 16. – P. 4549-4559.
113. Poursattar Marjani A. The Synthesis of New Benzo[h]thieno[2,3-b]quinoline-9-yl(aryl)methanone Derivatives / A. Poursattar Marjani, J. Khalafy, A. Rostampoor // *J. Heterocycl. Compd.* – 2017. – Vol. 54. – P. 648-652.
114. Abdel-Wahab B. F. 2-Chloroquinoline-3-carbaldehydes: synthesis, reactions and applications / B. F. Abdel-Wahab [et al.] // *Arkivoc*. – 2012. – Vol. (i). – P. 211-276.
115. Abdel-Wahab B. F. 2-Chloroquinoline-3-carbaldehyde II: Synthesis, Reactions, and Applications / B. F. Abdel-Wahab, R. E. Khidre // *J. Chem.* – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 851297.
116. Massoud M. A. M. 2-Chloroquinoline-3-carbaldehydes: synthesis and reactions (2012-2017) / M. A. M. Massoud [et al.] // *Arkivoc*. – 2018. – Vol. (i). – P. 244-287.
117. Hamama W. S. Recent advances in the chemistry of 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde and related analogs / W. S. Hamama [et al.] // *RSC Adv.* – 2018. – Vol. 8. – P. 8484-8515.

118. Kumar C. N. S. S. P. DBU Promoted Facile Synthesis of New Thieno[2,3-b]pyridine/quinoline Derivatives and Their Antimicrobial Evaluation / C. N. S. S. P. Kumar [et al.] // *J. Heterocycl. Compd.* – 2013. – Vol. 50(S1). – P. E131-E135.
119. Debray J. Straightforward synthesis of 2-acetyl-substituted benzo[b]thiophenes / J. Debray, M. Lemaire, F. Popowycz // *Synlett.* – 2013. – Vol. 24. – P. 37-40.
120. Duan Z. One-Pot Synthesis of Amine-Substituted Aryl Sulfides and Benzo[b]thiophene Derivatives / Z. Duan, S. Ranjit, X. Liu // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12. – P. 2430-2433.
121. Kiran B. M. Chemistry of Substituted Quinolines: Thieno[2,3-b] and Thiopyrano[2,3-b]quinolones / B. M. Kiran [et al.] // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2007. – Vol. 182. – P. 969-980.
122. Adlere I. Synthesis of 3-unsubstituted 4-aryl-4,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2,5-dicarboxylates / I. Adlere, A. Krauze, G. Duburs // *Latv. J. Chem.* – 2012. – № 3. – P. 257-263.
123. El-Ebiary N. M. A. synthesis and antioxidant activity of new pyridines containing gallate moieties/ N. M. A. El-Ebiary [et al.] // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2010. – Vol. 9. – P. 528-534.
124. Zheng R. L. Ethyl 3-amino-4H-thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate / R. L. Zheng [et al.] // *Acta Cryst. Sect. E.* – 2009. – Vol. 65(1). – P. o9.
125. Abdel Aziz Y. M. Discovery of novel tricyclic pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-amine derivatives as VEGFR-2 inhibitors / Y. M. Abdel Aziz [et al.] // *Bioorg. Chem.* – 2015. – Vol. 60. – P. 1-12.
126. Kamata M. Design, synthesis, and structure–activity relationships of novel spiro-piperidines as acetyl-CoA carboxylase inhibitors / M. Kamata [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – P. 3643-3647.

127. Medvedeva M. I. Amide acetals in the synthesis of pyridothienopyrimidines / M. I. Medvedeva [et al.] // Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.). – 2010. – Vol. 59. – P. 1946-1958.
128. Dabaeva V. V. Synthesis and neurotropic activity of new pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-b]quinoline derivatives / V. V. Dabaeva [et al.] // Pharm. Chem. J. – 2015. – Vol. 49. – P. 587-591.
129. Sirakanyan S. N. Synthesis of New Heterocyclic Systems on the Basis of 7-Benzyl-3-chloro-1-(morpholin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphthiridine-4-carbonitrile / S. N. Sirakanyan [et al.] // Russ. J. Org. Chem. – 2018. – Vol. 54. – P. 923-928.
130. Gao L.-J. Discovery of Dual Death-Associated Protein Related Apoptosis Inducing Protein Kinase 1 and 2 Inhibitors by a Scaffold Hopping Approach / L.-J. Gao [et al.] // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57. – P. 7624-7643.
131. Soliman A. M. Synthesis of Novel Pyrazolopyridine and Pyridopyrimidine Derivatives // J. Heterocycl. Chem. – 2011. – Vol. 48. – P. 592-595.
132. Bagley M. C. Microwave-assisted synthesis of 3-aminobenzo[b]thiophene scaffolds for the preparation of kinase inhibitors / M. C. Bagley [et al.] // Org. Biomol. Chem. – 2015. – Vol. 13. – P. 6814-6824.
133. Shvedov V. I. Research on thienopyridines and pyridothienopyrimidines. I. synthesis of some substituted 3-aminothieno[2,3-b]pyridines / V. I. Shvedov, T. P. Sycheva, T. V. Sakovich // Chem. Heterocycl. Compd. – 1979. – Vol. 15. – P. 1070-1074.
134. Schneller S. W. Synthesis of Pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidine Derivatives (I) / S. W. Schneller, F. W. Clough // J. Heterocycl. Chem. – 1974. – Vol. 11. – P. 975-977.

135. Chaoui W. Synthesis of Methyl 3-Azidothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylates and Application of the Huisgen Reaction / W. Chaoui [et al.] // *Z. Naturforsch.* – 2014. – Vol. 69b. – P. 509-518.
136. Shah H. C. A Simple and Expedient Method for the Synthesis of Ethyl 3-amino-4,6-diarylthieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate / H. C. Shah, V. H. Shah, N. D. Desai // *J. Heterocycl. Chem.* – 2009. – Vol. 46. – P. 1349-1354.
137. Wu J.-P. The discovery of thienopyridine analogues as potent I $\kappa$ B kinase b inhibitors. Part II / J.-P. Wu [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 5547-5551.
138. Pevet I. Synthesis and pharmacological evaluation of thieno[2,3-b]pyridine derivatives as novel c-Src inhibitors / I. Pevet [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19. – P. 2517-2528.
139. Hung J. M. Synthesis and cytotoxicity of thieno[2,3-b]pyridine and furo[2,3-b]pyridine derivatives / J. M. Hung [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 86. – P. 420-437.
140. Latli B. A potent I $\kappa$ B kinase- $\beta$  inhibitor labeled with carbon-14 and deuterium / B. Latli [et al.] // *J. Label Compd. Radiopharm.* – 2016. – Vol. 59. – P. 300-304.
141. Trist I. M. L. 4,6-Diphenyl pyridines as promising novel anti-influenza agents targeting the PA-PB1 protein-protein interaction: structure-activity relationships exploration with the aid of molecular modeling / I. M. L. Trist [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59. – P. 2688-2757.
142. Aitken R. A. Cascade synthesis of new tetracyclic heteroaromatic thieno[2,3-b]pyridine-containing ring systems / R. A. Aitken, A. N. Garnett // *New J. Chem.* – 2009. – Vol. 33. – P. 2402-2404.

143. Kobayashi K. A simple method for the synthesis of 3-arylthieno[2,3-b]pyridines via iodine-mediated cyclization of 3-(1-arylalkenyl)-2-[(1-phenylethyl)sulfanyl]pyridines / K. Kobayashi [et al.] // *Synthesis*. – 2009. – № 13. – P. 2179-2183.

144. Kobayashi K. Synthesis of 3-arylthieno[2,3-b]-, -[2,3-c]- or -[3,2-c]pyridines utilizing an interrupted Pummerer Reaction / K. Kobayashi [et al.] // *Synthesis*. – 2011. – No. 18. – P. 2897-2906.

145. Peixoto D. Synthesis of 2-(hetero)arylthieno[2,3-b] or [3,2-b]pyridines from 2,3-dihalopyridines, (hetero)arylalkynes, and Na<sub>2</sub>S. Further functionalizations / D. Peixoto, A. Begouin, M.-J. R.P. Queiroz // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68. – P. 7082-7094.

146. Li Y. Transition-Metal-Free Thiolation Annulation of 2-Fluorophenylacetylene Derivatives: Expedient Synthesis of Benzo[b]thiophenes Using Na<sub>2</sub>S\*9H<sub>2</sub>O / Y. Li [et al.] // *ChemistrySelect*. – 2016. – Vol. 5. – P. 1092-1095.

147. Cai J. Access to Functionalized Thienopyridines via a Reagent-Capsule-Assisted Coupling, Thiolation and Cyclization Cascade Sequence / J. Cai [et al.] // *Org. Biomol. Chem*. – 2017. – Vol. 15. – P. 333-337.

148. Li Y. 2-Acetylthienopyridine Synthesis via Thiolation and Copper-Catalyzed Cyclization of o-Propynol Fluoropyridine Using Xanthate as a Thiol Surrogate / Y. Li [et al.] // *J. Org. Chem*. – 2018. – Vol. 83. – P. 8768-8774.

149. Ankati H. Microwave-assisted synthesis of 3-methylisothiazolo[5,4-B]pyridine and various 2-amino derivatives of thieno[2,3-b]pyridine and 1-(2-aminopyridin-3-yl)ethanone / H. Ankati, E. R. Biehl // *Heterocycles*. – 2010. – Vol. 80. – P. 1291-1302.

150. Acharya A. One-Pot synthesis of functionalized benzo[b]thiophenes and their hetero-fused analogs via intramolecular copper catalyzed S-Arylation of *in situ* generated enethiolates / A. Acharya [et al.] // *J. Org. Chem*. – 2015. – Vol. 80. – P. 2884-2909.

151. Acharya A. Diversity-oriented synthesis of substituted benzo[b]thiophenes and their hetero-fused analogues through palladium-catalyzed oxidative c-h functionalization/intramolecular arylthiolation / A. Acharya, S. Vijay Kumar, H. Ila // *Chem. Eur. J.* – 2015. – Vol. 21. – P. 17116-17125.

152. Saraiah B. One-Pot synthesis of 2-(aryl/alkyl)amino-3-cyanobenzo[b]thiophenes and their hetero-fused analogues by Pd-Catalyzed intramolecular oxidative c-h functionalization / arylthiolation/ B. Saraiah [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 5679-5688.

153. Putero Z. Gewald reaction: synthesis, properties and applications of substituted 2-aminothiophenes / Z. Puterová, A. Krutošíková, D. Végh // *Arkivoc.* – 2010. – Vol. (i). – P. 209-246.

154. El-Mekabaty A. Chemistry of 2-amino-3-carbethoxythiophene and Related Compounds // *Synth. Commun.* – 2014. – Vol. 44. – P. 1-79.

155. Huang Y. The Gewald multicomponent reaction / Y. Huang, A. Dömling // *Mol. Divers.* – 2011. – Vol. 15. – P. 3-33.

156. Seck P. Synthesis of substituted amino-cycloalkyl[b]thieno[3,2-e]pyridines / P. Seck, D. Thomae, G. Kirsch // *J. Heterocycl. Chem.* – 2008. – Vol. 45. – P. 853-857.

157. Egea J. 1,8-Naphthyridine Derivatives as Cholinesterases Inhibitors and Cell Ca<sup>2+</sup> Regulators, a Multitarget Strategy for Alzheimer's Disease / J. Egea, C. de los Rios // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 11. – P. 2807-2823.

158. Su W. Microwave-assisted novel synthesis of amino-thieno[3,2-b]pyridines under solvent-free conditions / W. Su [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51. – P. 5718-5720.

159. Badran M. M. Design, Synthesis, and Molecular-modeling Study of Aminothienopyridine Analogues of Tacrine for Alzheimer's Disease / M. M. Badran [et al.] // *Arch. Pharm.* – 2010. – Vol. 343. – P. 590-601.



160. Lee H. M. Synthesis of New 4-Amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-10-thia-9-azapentaleno[1,2-b]naphthalen-5-ol Derivatives / H. M. Lee, Y. H. Song // Bull. Korean Chem. Soc. – 2010. – Vol. 31. – P. 185-188.

161. El-Malah A. Novel Tacrine Analogs as Potential Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease / A. El-Malah [et al.] // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2014. – Vol. 347. – P. 96-103.

162. Dotsenko V. V. 2,2,2-Trifluoroethylthiadiazines: a patent evaluation of WO2016023927 / V. V. Dotsenko, E. A. Chigorina, S. G. Krivokolysko // Expert Opin. Therap. Pat. – 2016. – Vol. 26. – P. 1317-1338.

163. Patil S. P. Expedient approach for the synthesis of novel indenothiophene derivatives / S. P. Patil [et al.] // Monatsh. Chem. – 2012. – Vol. 143. – P. 317-323.

164. Ren Q. A facile synthesis and biological activity of novel tetrahydrobenzo[4',5']thieno[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones / Q. Ren [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19. – P. 6713-6716.

165. Liu J. C. Synthesis and structure of 2-substituted thieno[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one derivatives / J. C. Liu, H. W. He, M. W. Ding // Helv. Chim. Acta. – 2007. – Vol. 90. – P. 999-1005.

166. Liu J. C. Synthesis of Derivatives of Pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one via an Iminophosphorane / J. C. Liu [et al.] // Helv. Chim. Acta. – 2006. – Vol. 89. – P. 1337-1343.

167. Liu J. C. Synthesis, characterization, and fungicidal activity of new thienopyridopyrimidine derivatives / J. C. Liu, H. W. He // Synth. Commun. – 2012. – Vol. 42. – P. 2075-2082.

168. Liu J. C. Applying an Aza-Wittig Reaction for the Synthesis of Novel Thieno[3',2':5,6]Pyrido[4,3-d]pyrimidinone Derivatives / J. C. Liu, H. W. He // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2008. – Vol. 184. – P. 234-241.

169. Yang J. An innovative synthesis of tertiary hydroxyl thieno[2,3-d]pyrimidinone skeleton: natural-like product from the tandem reaction of o-aminothionitrile and carbonyl compound / J. Yang [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57. – P. 2455-2461.

170. Khalladi K. First synthesis of phosphorylated thienopyridines from 2-amino-3-cyanothiophenes and  $\beta$ -ketophosphonates / K. Khalladi, S. Touil // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2013. – Vol. 188. – P. 711-718.

171. Khalladi K. Simple and efficient synthesis of phosphorylated thienopyridones from 2-aminothiophene-3-carboxylates and  $\beta$ -phosphonylketones / K. Khalladi, S. Touil // *Heterocycles.* – 2014. – Vol. 89. – P. 753-761.

172. Ryabukhin S. V. Heterocyclic ortho-aminocarbonyl compounds in the Friedlander reaction promoted by chlorotrimethylsilane / S. V. Ryabukhin [et al.] // *Heterocycles.* – 2007. – Vol. 71. – P. 2397-2411.

173. Mohareb R. M. The Knoevenagel reactions of pregnenolone with cyanomethylene reagents: Synthesis of thiophene, thieno[2,3-b]pyridine, thieno[3,2-d]isoxazole derivatives of pregnenolone and their in vitro cytotoxicity towards tumor and normal cell lines / R. M. Mohareb, N. N. E. El-Sayed, M. A. Abdelaziz // *Steroids.* – 2013. – Vol. 78. – P. 1209-1219.

174. Mohareb R. M. Heterocyclizations of pregnenolone: Novel synthesis of thiosemicarbazone, thiophene, thiazole, thieno[2,3-b]pyridine derivatives and their cytotoxicity evaluations / R. M. Mohareb [et al.] // *Steroids.* – 2012. – Vol. 77. – P. 1560-1569.

175. Ryabukhin S. V. 3-Haloquinolines by Friedlander Reaction of  $\alpha$ -Haloketones / S. V. Ryabukhin [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76. – P. 5774-5781.

176. Shao W. 3-Cyanoallyl boronates are versatile building blocks in the synthesis of polysubstituted thiophenes / W. Shao, S. J. Kaldas, A. K. Yudin // *Chem. Sci.* – 2017. – Vol. 8. – P. 4431-4436.

177. Björk M. Synthesis of novel 2-aminoimidazo[4,5-b]pyridines, including the thieno analogue of the cooked-food mutagen IFP / M. Björk, S. Grivas // *J. Heterocycl. Chem.* – 2006. – Vol. 43. – P. 101-109.

178. Zhao G. Discovery and SAR development of thienopyridones: A class of small molecule AMPK activators / G. Zhao [et al.] *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 3254-3257.

179. Buchstaller H.-P. Synthesis of thieno[2,3-b]pyridinones acting as cytoprotectants and as inhibitors of [<sup>3</sup>H]Glycine Binding to the N-Methyl-D-aspartate (NMDA) Receptor / H.-P. Buchstaller [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 864-871.

180. Mohareb R. M. Synthesis and cytotoxicity of fused thiophene and pyrazole derivatives derived from 2-N-acetyl-3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene / R. M. Mohareb, A. E. M. Abdallah, M. A. Abdelaziz // *Med. Chem. Res.* – 2014. – Vol. 23. – P. 564-575.

181. Mohareb R. M. Synthesis of pyridine, pyran and thiazole containing thiophene derivatives and their anti-tumor evaluations / R. M. Mohareb, R. A. Ibrahim, W. W. Wardakhan // *Med. Chem. Res.* – 2016. – Vol. 25. – P. 2204.

182. Mohareb R. M. Synthesis of pyridine, pyran and thiazole containing thiophene derivatives and their anti-tumor evaluations / R. M. Mohareb, R. A. Ibrahim // *Med. Chem. Res.* – 2017. – Vol. 26. – P. 587-602.

183. Shams H. Z. Novel Synthesis and antitumor evaluation of polyfunctionally substituted heterocyclic compounds derived from 2-cyano-N-(3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)acetamide / H. Z. Shams [et al.] // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16. – P. 52-73.

184. Willemann C. Synthesis and cytotoxic activity of 5,6-heteroaromatically annulated pyridine-2,4-diamines / C. Willemann [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17. – P. 4406-4419.
185. Khan M. A. Thieno[2,3-b]pyridines and thieno[3,2-b]pyridines by the method of Gould-Jacobs / M. A. Khan, A. E. Guarçoni // *J. Heterocycl. Chem.* – 1977. – Vol. 14. – P. 807-812.
186. Bernardino A. M. R. Design, synthesis, SAR, and biological evaluation of new 4-(phenylamino)thieno[2,3-b]pyridine derivatives / A. M. R. Bernardino [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – P. 5756-5770.
187. Pinheiro L. C. S. Synthesis of new 4-(phenylamino)thieno[2,3-b]pyridines and derivatives of the novel benzo[b]thieno[3,2-h]-1,6-naphthyridine tetracyclic system / L. C. S. Pinheiro, [et al.] // *Arkivoc.* – 2008. – Vol. (xiv). – P. 77-87.
188. Schnute M. E. 4-Oxo-4,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridines as Non-Nucleoside Inhibitors of Human Cytomegalovirus and Related Herpesvirus Polymerases / M. E. Schnute, [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48. – P. 5794-5804.
189. Pedrosa L. F. Synthesis, crystal structures, and *in silico* toxicity prediction of thienopyridine phosphoramidates / L. F. Pedrosa [et al.] // *Synth. Commun.* – 2013. – Vol. 43. – P. 3373-3386.
190. Tumey L. N. A facile, scalable preparation of 4-oxo-4,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-5-carbonitriles / L. N. Tumey [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – P. 6850-6852.
191. Tumey L. N. 2-Alkenylthieno[2,3-b]pyridine-5-carbonitriles: Potent and selective inhibitors of PKC $\Theta$  / L. N. Tumey [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18. – P. 4420-4423.
192. Imada T. Design, Synthesis, and structure-activity relationships of thieno[2,3-b]pyridin-4-one derivatives as a novel class of potent, orally active, non-

peptide luteinizing hormone-releasing hormone receptor antagonists / T. Imada [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 3809-3825.

193. Abdelwahab A. B. Targeted synthesis of 4-chloro-3-formylthieno[2,3-b]pyridine and/or 4-chlorothieno[2,3-b]pyridine by reaction between N-protected 3-acetyl-2-aminothiophenes and Vilsmeier–Haack Reagent / A. B. Abdelwahab, A. G. Hanna, G. Kirsch // *Synthesis.* – 2017. – Vol. 49. – P. 2971-2979.

194. Abdelwahab A. B. Synthesis of novel 3-acetyl-2-aminothiophenes and investigation of their behaviour in the reaction with Vilsmeier–Haack Reagent / A. B. Abdelwahab, A. G. Hanna, G. Kirsch // *Synthesis.* – 2016. – Vol. 48. – P. 2881-2888.

195. Mityuk A. P. An efficient synthesis of fused 3-formylpyridines and 5-formylpyrimidines / A. P. Mityuk [et al.] // *Synthesis.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 2767-2770.

196. Volochnyuk D. M. Approach to the library of fused pyridine-4-carboxylic acids by Combes-type reaction of acyl pyruvates and electron-rich amino heterocycles / D. M. Volochnyuk [et al.] // *J. Comb. Chem.* – 2010. – Vol. 12. – P. 510-517.

197. Halgaš J. New Cu(II), Co(II), and Ni(II) complexes with thieno[2,3-b]pyridine and 2-methylthieno[2,3-b]pyridine as ligands: Synthesis and crystal structures / J. Halgaš [et al.] // *Chem. Pap.* – 2009. – Vol. 63. – P. 323-328.

198. Комогорцев, А. Н. Трехкомпонентная конденсация гетероциклических аминов с карбонильными соединениями и кислотой Мельдрума: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Андрей Николаевич Комогорцев; ИОХ им. Н. Д. Зелинского. – Москва, 2009. – 156 с.

199. Lichitsky B. V. Three-component condensation of 2-aminothiophene-3-carboxylic acid derivatives with aldehydes and Meldrum's acid / B. V. Lichitsky [et al.] // *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.).* – 2008. – Vol. 57. – No. 10. – 2175-2179.

200. Iaroshenko V. O. Facile synthesis of fluorinated benzofuro- and benzothieno[2,3-b]pyridines,  $\alpha$ -carboline and nucleosides containing the  $\alpha$ -carboline framework / V. O. Iaroshenko [et al.] // *Synthesis*. – 2009. – No. 14. – P. 2393-2402.
201. Морозов В. В. Трехкомпонентный синтез новых тиено[2,3-b]пирроло[2,3-d]хинолинонов / В. В. Морозов [и др.] // *Журн. орган. химии*. – 2018. – Т. 54. – № 12. – С. 1849-1852.
202. Dotsenko V. V. Heterocyclization reactions using malononitrile dimer (2-aminopropene-1,1,3-tricarbonitrile) / V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, A. M. Semenova // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2018. – Vol. 54. – P. 989-1019.
203. Shaaban M. A. Synthesis and Cytotoxicity of Heterocyclic Compounds Derived from Cyclohexane-1,3-Dione / M. A. Shaaban, M. M. Kamel, Y. R. Milad // *Open Access Library Journal*. – 2014. – 1: e1115. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.4236/oalib.1101115>.
204. Yarovenko V. Synthesis and reactivity of 2-(1,2,3-dithiazol-5-ylidene)aminothiophenes / V. Yarovenko [et al.] // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2010. – Vol 185. – P. 1558-1570.
205. Movassaghi M. Synthesis of substituted pyridine derivatives via the ruthenium-catalyzed cycloisomerization of 3-azadienynes / M. Movassaghi, M. D. Hill // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 128. – P. 4592-4593.
206. Hayes C. O. Synthesis and Characterization of a Two Stage, Nonlinear Photobase Generator / C. O. Hayes [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80. – P. 7530-7535.
207. Mabkhot Y. N. Synthesis, Characterization and X-Ray Crystal Structure of 3-Methyl-4-oxo-7-phenyl-4,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylic Acid Ethyl Ester / Y. N. Mabkhot [et al.] // *Asian J. Chem.* – 2014. – Vol. 26. – P. 8596-8598.

208. Mabkhot Y. N. Synthesis and characterization of novel thieno-fused bicyclic compounds through new enaminone containing thieno[2,3-b]pyridine scaffold / Y. N. Mabkhot [et al.] // *J. Chem.* – 2015. – Article ID 382381. Режим доступа: URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/382381>

209. Sweidan N. I. Thienopyridone Antibacterials. Part IV. Synthesis of Some N(7)-Heteroaryl-4-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxylic Acids and Esters / N. I. Sweidan [et al.] // *Lett. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 7. – P. 79-84.

210. Shen Z.-L. Polyfunctional Lithium, Magnesium, and Zinc Alkenyl Reagents as Building Blocks for the Synthesis of Complex Heterocycles / Z.-L. Shen [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – Vol. 55. – P. 5332-5336.

211. Yonekura K. Indium-Catalyzed Annulation of o-Acyylanilines with Alkoxyheteroarenes: Synthesis of Heteroaryl[b]quinolines and Subsequent Transformation to Cryptolepine Derivatives / K. Yonekura [et al.] *Molecules.* – 2018. – Vol. 23. – P. 838-855.

212. Nowacki M. Synthesis of [1]benzothieno[2,3-b]quinolines via transition-metal-free [3+3] annulation of nitroarenes and benzo[b]thiophen-3-ylacetonitrile or 3-(phenylsulfonylmethyl)benzo[b]thiophene carbanions / M. Nowacki, K. Wojciechowski // *Synthesis.* – 2017. – Vol. 49. – P. 3794-3800.

213. Дяченко И. В. Многокомпонентный синтез и молекулярное строение 3-амино-4-арил(гетарил)-5-арилкарбамоил-2-ароил (алкоксикарбо-нил, арилкарбамоил)-6-метилтиено[2,3-b]пиридинов / И. В. Дяченко [и др.] // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2019. – Vol. 55. – P. 442-448.

214. Dyachenko I. V. New Synthesis of Functionalized Nicotinamides / I. V. Dyachenko [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 55. – No. 7. – P. 1019-1033.

215. Dyachenko V. D. Three-component synthesis of nicotinamide derivatives based on cross-recyclization of 2,6-diamino-4-aryl-3,5-dicyano-4H-thiopyrans with

acetoacetanilide and alkylating reagents / V. D. Dyachenko [et al.] // Russ. J. Gen. Chem. – 2015. – Vol. 85. – No. 5. – P. 1069-1073.

216. Dyachenko V. D. Synthesis of 4-alkyl(aryl, hetaryl)-2-thioxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-carbonitriles and their derivatives by cross-recyclization of 4-alkyl(aryl,hetaryl)-2,6-diamino-4H-thiopyran-3,5-dicarbonitriles with 4-(cyclohex-1-en-1-yl)-morpholine, alkyl halides, and cyclohexanone / V. D. Dyachenko, A. D. Dyachenko // Russ. J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 44. – No. 3. – P. 412-420.

217. Дяченко В. Д. Кросс-рециклизация 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4H-тиопиранов с алкилирующими реагентами / В. Д. Дяченко, Т. А. Рыльская, С. В. Савчук // Вестн. Харьков. Нац. Ун-та. Химия. – 2006. – № 731. – Вып. 14 (37). – С. 86-89.

218. Dyachenko I. V. Three-Component Synthesis of Alkyl-Substituted Functionalized 4H-Thiopyrans, 1,2- and 1,4-dihydropyridines, 2-alkylsulfanylpyridines, thieno[2,3-b]pyridines, and cyclohexa-1,3-diene / I. V. Dyachenko, E. N. Karpov, V. D. Dyachenko // Russ. J. Gen. Chem. – 2015. – Vol. 85. – No. 5. – P. 1063-1068.

219. Дяченко И. В. Многокомпонентный синтез 4-алкил(арил, гетарил)-2-алкоксикарбонил(ароил,карбамоил)-3,6-диамино-5-цианотиено-[2,3-б]пиридинов / И. В. Дяченко [и др.] // Журн. Орг. химии. – 2018. – Vol. 54. – No. 10. – P. 1423-1433.

220. Dyachenko I. V. New Synthetic Approach to Substituted 2-Alkylsulfanyl-4,6-diaryl(hetaryl)-1,4-dihydropyridine-, Pyridine-, and Thieno[2,3-b]pyridine-3-carbonitriles / I. V. Dyachenko, V. D. Dyachenko // Russ. J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 51. – No. 5. – P. 629-635.

221. Dyachenko I. V. A New Version of Multicomponent Synthesis of 4,6-Diaryl-2-sulfanylidene-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile Derivatives / I. V. Dyachenko [et al.] // Russ. J. Org. Chem. – 2018. – Vol. 54. – No. 9. – P. 1273-1284.



222. Lockman J. W. Inhibition of eEF2-K by thieno[2,3-b]pyridine analogues / J. W. Lockman [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – P. 2283-2286.
223. Martin R. E. Synthesis of Annulated Pyridines by Intramolecular Inverse-Electron-Demand Hetero-Diels–Alder Reaction under Superheated Continuous Flow Conditions / R. E. Martin [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 47-52.
224. Grigor'ev A. A. A new route to highly substituted thieno[2,3-b]pyridines via cascade heterocyclization of 2-acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenide salts / A. A. Grigor'ev [et al.] // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – Vol. 53. – P. 230-235.
225. Grigor'ev A. A. Cascade regioselective heterocyclization of 2-acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenides: synthesis of pyrrolo[3,4-c]pyridine and pyrrolo [3,4-d]thieno[2,3-b]pyridine derivatives / A. A. Grigor'ev [et al.] // *Synlett.* – 2017. – Vol. 28. – P. 1592-1595.
226. Доценко В. В. Синтез, строение и реакции (4-арил-6-оксо-3-цианопиперидин-2-илиден)малононитрилов / В. В. Доценко, [и др.] // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2016. – Т. 52. – № 7. – С. 473-483.
227. Allais C. Metal-free multicomponent syntheses of pyridines / C. Allais [et al.] // *Chem. rev.* – 2014. – Vol. 114. – №. 21. – С. 10829-10868.
228. Шаранин Ю.А., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., Промоненков В.К., Литвинов В.П. // *ЖОрХ.* – 1986. – Т. 22. – № 1. – С. 223
229. Substituted 3-amino-thieno[2,3-b] pyridine-2-carboxylic acid amide compounds as ИКК inhibitors: пат. WO2005056562: МПК C07D495/04 / Z. Chen [et al.]; заявитель и патентообладатель – Boehringer Ingelheim Corporation; заявл. 05.12.2003; опубл. 23.06.2005. - 120 с.
230. Substituted 3-aminothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylic acid amide compounds and processes for preparing and their uses: пат. WO2003103661: МПК A61K31/38, A61K31/435, C07D495/04 / С. L. Cywin [et al.]; заявитель и патентообладатель – Boehringer Ingelheim Corporation; заявл. 06.06.2002; опубл.

18.12.2003. - 165 с.

231. Liu W., Hickey E.R., Cywin C.L., Fleck R.W., Spero D.M., Morwick T.M., Proudfoot J.R. Pat. WO2005035537 (2005). Avail. URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20050421&CC=WO&NR=2005035537A2&KC=A2](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20050421&CC=WO&NR=2005035537A2&KC=A2)

232. Obydenov K. L. Influence of solvent and substituents on the reaction of N-alkylthioacetamides with dimethyl acetylenedicarboxylate: synthesis of functionalized thiophenes containing an exocyclic double bond / K. L. Obydenov [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2013. – Т. 54. – №. 36. – С. 4876-4879.

233. Костерина М. Ф. Синтез и комплексообразующие свойства производных 2-карбоксиметилидентифенов и –тиазолиденонов / М. Ф. Костерина [и др.] // Журн. Орган. химии. – 2004. – Т. 40. – № 6. – С. 904.

234. Обыденнов К. Л. Взаимодействие малонитиоамидов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты / К. Л. Обыденнов [и др.] // Известия АН. Сер. хим. – 2011. – №. 5. – С. 991-991.

235. Berseneva V. S. Synthesis of novel thiazolidin-4-ones by reaction of malonthioamide derivatives with dimethyl acetylenedicarboxylate / V. S. Berseneva [et al.] // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 – 1998. – №. 14. – P. 2133-2136.

236. Моржерин Ю. Ю. E–Z-Изомеризация 2-метилтиазолидин-4-онов / Ю. Ю. Моржерин [и др.] // Изв. АН. Сер. хим. – 2002. – №. 7. – С. 1194.

237. Костерина М.Ф. Реакция N,N-диалкилтиоацетамидов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты / М. Ф. Костерина [и др.] // Изв. АН. Сер. Хим. – 2002. – № 4. – С. 604-608.

238. Костерина М. Ф. Взаимодействие (*n*-алкоксифенил)ацет-тиоамидов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты / М. Ф. Костерина [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. – № 4. – С. 541.

239. Волкова К. А. Взаимодействие дианилида дитиомалоновой кислоты с метилпропиолатом / К. А. Волкова [и др.] // Журн. Орган. химии. – 2007. – Т. 43. – № 5. – С. 770-772.
240. Низовцева Т. В. Синтез перхлоратов 4-амино-2-ацилметилден-1,3-дитиин-6-иминия / Т. В. Низовцева [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2002. – № 9. – С. 1293-1294/
241. Nizovtseva T. V. Synthesis of 1, 3-dithiinium salts / T. V. Nizovtseva [et al.] // ARKIVOC. – 2003. – Vol. 13. – P. 191-195.
242. Низовцева Т. В. Дитиомалонамид в реакции с бензоилацетиленом / Т. В. Низовцева, Т. Н. Комарова, А. С. Нахманович // Журн. Орган. химии. – 2007. – Т. 43. – №. 1. – С. 142-143.
243. Левашов А. С. Взаимодействие тетра(фенилэтинил)олова с ароматическими альдегидами: новый одnoreакторный способ получения  $\alpha$ -ацетиленовых кетонов / А. С. Левашов [и др.] // Журн. общ. химии. – 2017. – Т. 87. – №. 7. – С. 1200-1203.
244. Levashov A. S. Oxidative coupling of tetraalkynyltin with aldehydes leading to alkynyl ketones / A. S. Levashov [et al.] // New J. Chem. – 2017. – Vol. 41. – №. 16. – P. 8297-8304.
245. Levashov A.S. Lewis acid promoted reaction of tetraalkynylstannanes with acyl chlorides: An effective approach towards alkynyl ketones / A. S. Levashov, D. S. Buryi // Tetrahedron Lett. – 2017. – Vol. 58. – No. 47. – P. 4476-4478.
246. Bagley M. C. The Bohlmann-Rahtz pyridine synthesis: From discovery to applications / M. C. Bagley, C. Glover, E. A. Merritt // Synlett. – 2007. – №. 16. – P. 2459-2482.
247. Shatsauskas A.L. Synthesis of 3-amino-6-methyl-4-phenylpyridin-2(1H)-one and its derivatives / A. L. Shatsauskas [et al.] // Chem. Heterocycl. Compds. – 2017. – Vol. 53. – № 2. – P. 186-191.

248. Alberola A. Regioselective Synthesis of 2-(1H)-Pyridinones from  $\beta$ -Aminoenones and Malononitrile. Reaction Mechanism / A. Alberola [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64. – № 26. – P. 9493-9498.

249. Krauze A. Thieno[2,3-b]pyridines – a new class of multidrug resistance (MDR) modulators / A. Krauze [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 22. – P. 5860-5870.

250. Литвинов В. П. Амиды циануксусной кислоты и их тио- и селенокарбонильные аналоги - перспективные реагенты тонкого органического синтеза / В. П. Литвинов // *Успехи химии.* – 1999. – Т. 68. – № 9. – С. 817-844.

251. Дяченко В. Д. Цианотиоацетамид – полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями / В. Д. Дяченко, И. В. Дяченко, В. Г. Ненайденко // *Успехи химии.* – 2018. – Т. 87. – № 1. – С. 1-27.

252. Elgemeie G.E.H., Ali H.A., Eid M.M. // *J. Chem. Res. Synop.* – 1993. – N 7. – P. 256.

253. Wagner G. Synthese neuer prim., sek. und tert. 3-Aminothieno[2,3-b]pyridin-2-carbonsäureamide auf verschiedenen Wegen / G. Wagner [et al.] // *Pharmazie.* – 1990. – Bd. 45. – S. 102-109.

254. Frolova N. G., Zav'yalova V. K., Litvinov V. P. Synthesis of 4,5,6-trisubstituted 3-cyanopyridine-2(1H)-thiones based on  $\alpha$ -substituted  $\beta$ -diketones // *Russ. Chem. bull.* – 1996. – Т. 45. – №. 11. – С. 2578-2580..

255. Reichelt C., Ludwig A., Schulze A., Daghish M., Leistner S. Pat. WO2006010568 (2006). Avail. URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006010568A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20060202&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006010568A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20060202&DB=&locale=en_EP)

256. Shuttleworth S. J. Parallel solution synthesis of pyridinethiones, pyridinones and thienopyridines / S. J. Shuttleworth [et al.] // *Mol. Divers.* – 1998. – Vol. 4. – № 3. – P. 183-185.

257. Sander T. OSIRIS Property Explorer. Режим доступа: URL: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland.

258. Lipinski C. A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski [et al.] // *Adv. Drug. Delivery Rev.* – 1997. – Vol. 23. – № 1-3. – P. 3-25.

259. Lipinski C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution / C. A. Lipinski [et al.] // *Drug Discov. Today: Technol.* – 2004. – Vol. 1. – N 4. – P. 337.

260. Lipinski C. A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski [et al.] // *Adv. Drug. Delivery Rev.* – 2012. – Vol. 64. – Suppl. – P. 4-17.

261. Leistner S. 1,3-Bis(pyridin-2-ylthio)propan-2-one, Bis(thieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-ketone und 5H-Bispyrido[3',2':4,5]thieno[2,3-b:2',3'-e]pyridin-11-one / S. Leistner, S. Dumke // *Arch. Pharm.* – 1993. – Bd. 326. – № 12. – S. 959-391.

262. Редькин В. М. Взаимодействие вицинальных аминокетидов ряда тиено[2,3-б]пиридина с реагентом Лоуссона / В. М. Редькин [и др.] // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2012. – № 11. – С. 1817-1825.

263. Доценко В. В. Синтез производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d][1,3,2]диазафосфорина / В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2012. – № 12. – С. 1987-1991.

264. Frank E. 6-Membered P-heterocycles: Ring-condensed 1,3,2-diheterophosphorinane 2-chalcogenides / E. Frank, J. Wölfling // *Curr. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 11. – № 18. – P. 1610-1623.

265. Gholivand K. Antitumor activities of some new 1,3,2-oxaza- and 1,3,2-diazaphosphorinanes against K562, MDA-MB-231, and HepG2 cells / K. Gholivand [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 21. – № 9. – P. 2185-2195.

266. Huang J .Synthesis and bioactivities of 1,3,2-benzodiazaphosphorin-2-carboxamide 2-oxides containing  $\alpha$ -aminophosphonate groups / J. Huang, R. Chen // Heteroatom Chem. – 2001. – Vol. 12. – № 2. – P. 97-101.

267. Nilov D. B. Synthesis and antiviral activity of pyrazolo[3,4-d]-1,3,2-diazaphosphorins / D. B. Nilov [et al.] // Pharm. Chem. J. – 1998. – Vol. 32. – № 7. – P. 358-361.

268. Bull E. O. J. Isoquino[2,1-c][1,3,2]benzodiazaphosphorine derivatives: new potential agents for cancer chemotherapy / E.O.J. Bull, M.S.R. Naidu // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. – 2000. – Vol. 162. – № 1. – P. 231-243.

269. admetSAR. Режим доступа: URL: <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar1/>. Laboratory of Molecular Modeling and Design, East China University of Science and Technology, PRC.

270. Cheng F. admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties / F. Cheng [et al.] // J. Chem. Inf. Model. – 2012. – Vol. 52. – № 11. – P. 3099.

271. PASS Online. Режим доступа: URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia.

272. Molinspiration Property Calculation Service. доступа: URL: [www.molinspiration.com](http://www.molinspiration.com). Molinspiration Cheminformatics, Slovak Republic, 2002.

273. Chico L. K. Targeting protein kinases in central nervous system disorders / L. K. Chico, L. J. Van Eldik, D. M. Watterson // Nature Rev. Drug Discov. – 2009. – Vol. 8. – № 11. – P. 892.

274. Ojima I. Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology / ed by I. Ojima – Chichester: John Wiley & Sons. – 2009. – 624 p.

275. Bégué J. P., Bonnet-Delpon D. Bioorganic and medicinal chemistry of

fluorine / J. P. Bégué – Hoboken: John Wiley & Sons., 2008. – 365 p.

276. Chambers R. D. Fluorine in organic chemistry / R. D. Chambers –/ Oxford: Blackwell Publ. Ltd., 2004. – 406 p.

277. Böhm H. J. Fluorine in medicinal chemistry / H. J. Böhm [et al.] // ChemBioChem. – 2004. – Vol. 5. – № 5. – P. 637-643.

278. Nenajdenko V. Fluorine in Heterocyclic Chemistry Volume 1: 5-Membered Heterocycles and Macrocycles / ed. by V. Nenajdenko – Springer, 2014. 681 p.

279. Nenajdenko V. Fluorine in Heterocyclic Chemistry Volume 2: 6-Membered Heterocycles / ed. by V. Nenajdenko – Springer, 2014. – 760 p.

280. Petrov V. A. Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications / ed. by V. A. Petrov – Hoboken: John Wiley & Sons, 2009. – 515 p.

281. Nenajdenko V. G. Preparation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated trifluoromethyl-ketones and their application in the synthesis of heterocycles / V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova // Arkivoc. – 2011. – Vol. 1. – P. 246-328.

282. Nenajdenko V. G. Preparation of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones bearing a trifluoromethyl group and their application in organic synthesis / V. G. Nenajdenko, A. V. Sanin, E. S. Balenkova // Molecules. – 1997. – Vol. 2. – № 12. – P. 186-232.

283. Фурин Г. Г. Синтез гетероциклов с полифторалкильными заместителями на основе непредельных соединений, имеющих полифторалкильные группы // Химия гетероцикл. соединений. – 2006. – № 3. – С. 323-360.

284. Фурин Г. Г. Синтез серусодержащих гетероциклических соединений на основе изотиоцианатных производных перфторолефинов / Г. Г. Фурин, Э. Л. Жужгов // Химия гетероцикл. соединений. – 2002. – № 2. – С. 147.

285. Elwahy A. H. Synthesis of trifluoromethyl-substituted fused bicyclic heterocycles and their corresponding benzo-fused analogues / A. H. Elwahy, M. R.

Shaaban // *Curr. Org. Synth.* – 2010. – Vol. 7. – № 5. – P. 433-454.

286. Kumar G. S. Synthesis of novel triazolothione, thiadiazole, triazole-functionalized furo/thieno[2,3-b]pyridine derivatives and their antimicrobial activity / G. S. Kumar [et al.] // *Synth. Commun.* – 2017. – Vol. 47. – № 20. – P. 1864-1873.

287. Bakhite E. A. Fluorine-containing heterocycles: Part III. Synthesis of some new furo[2,3-b]-, pyrazolo[3,4-b]- and thieno[2,3-b]pyridines with anticipated biological activities / E. A. Bakhite, A. E. Abdel-Rahman, E. A. Al-Taifi // *Arab. J. Chem.* – 2014. – Vol. 7. – № 6. – P. 936-946.

288. Ho Y. W. Synthesis and properties of heterocyclic monoazo dyes derived from 3-cyano-4-trifluoromethyl-6-substituted-2-(1H)-pyridinethiones / Y. W. Ho, W. H. Yao // *Dyes and pigments.* – 2006. – Vol. 70. – № 1. – P. 60-69.

289. Ma F. Discovery and structure-activity relationships study of thieno[2,3-b]pyridine analogues as hepatic gluconeogenesis inhibitors / F. Ma [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 152. – P. 307-317.

290. Zuo W. Q. A new series of HCV inhibitors based on a 2-(thieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazole scaffold / W. Q. Zuo [et al.] // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6. – N 46. – P. 40277.

291. Дяченко В. Д. Синтез 2-тиоксо-6-трифторметил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила и этил 6-тиоксо-5-циано-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата по реакции  $S_NVin$  / В. Д. Дяченко, Р. П. Ткачев, А. Д. Дяченко // *Журн. общ. химии.* – 2009. – Т. 79. – № 1. – С. 124-127.

292. Родиновская Л. А. Синтезы аннелированных гетероциклических систем на основе 4-CF<sub>3</sub>-, (CHF<sub>2</sub>)-3-циано-(1H)-пиридин-2-тионов / Л. А. Родиновская [и др.] // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 2013. – № 10. – С. 2214.

293. Artyomov V. A. N-Cyanochloroacetamide – A convenient reagent for the regioselective synthesis of fused diaminopyrimidines / V. A. Artyomov [et al.] // *Tetrahedron.* – 1996. – Vol. 52. – № 3. – P. 1011-1026.



294. Kislyi V.P. Regioselective synthesis and S-derivatization reactions of 4- and 6-trifluoromethyl-3-cyano-2(1H)-pyridinethiones / V. P. Kislyi [et al.] // *Tetrahedron*. – 1996. – Vol. 52. – № 33. – P. 10841-10848.
295. Zhou T. T. DMT efficiently inhibits hepatic gluconeogenesis by regulating the Gαq signaling pathway / T. T. Zhou [et al.] // *J. Mol. Endocrin.* – 2017. – Vol. 59. – № 2. – P. 151-169.
296. Latli B. A potent IκB kinase β inhibitor labeled with carbon-14 and deuterium / B. Latli [et al.] // *J. Label. Comp. Radiopharm.* – 2016. – Vol. 59. – № 8. – P. 300-304.
297. Ginn J. D., Sorcek R. J., Turner M. R., Young E. R. R. Patent US2007293533 (2007). Avail. URL: <https://worldwide.espacenet.com>
298. Reichelt C., Ludwig A., Leistner S. Patent EP 1683799 (2006). Avail. URL: <https://worldwide.espacenet.com>
299. Reichelt C., Ludwig A., Schulze A., Daghigh M., Leistner S., Kroedel A., Heinicke J. Patent WO2006010567 (2006). Avail. URL: <https://worldwide.espacenet.com>
300. Daina A. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // *Sci. Reports*. – 2017. – Vol. 7. – Article № 42717.
301. Gfeller D. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules / D. Gfeller [et al.] // *Nucl. acids Res.* – 2014. – Vol. 42. – No. W1. – P. W32-W38.
302. Martin Y. C. A bioavailability score / Martin Y. C. // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48. – № 9. – P. 3164-3170.
303. El-Sayed H. A. Direct Synthesis of Multi-functional Pyrimidine, Pyrazine, and Pyridine Scaffolds via Inter- and Intramolecular Annulations of 3-Amino-thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate / El-Sayed H. A., Said S. A. // *J. Heterocycl.*

Chem. – 2019. – Т. 56. – №. 3. – С. 1030-1037.

304. Kosulina D. Y. Furan ring recyclization in 2-furfurylthieno[2,3-b]pyridines: An intramolecular N-alkylation of pyrrole ring under acid conditions / D. Y. Kosulina [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2010. – Т. 47. – №. 2. – С. 309-312.

305. Dotsenko V. V. Synthesis of derivatives of a new heterocyclic systems -7-thia-5,8,11-triazaindeno[1,2-c]fluorene / Dotsenko V. V., Krivokolysko S. G., Litvinov V. P. // Chem. Heterocycl. Compds. – 2007. – Т. 43. – №. 4. – С. 519-520.

306. Zaki R. M. Synthesis and reactions of novel thienotetrahydroiso-quinoline compounds / Zaki R. M., El-Dean A. M. K., Radwan S. M. // Afinidad. – 2011. – Т. 68. – P. 556.

307. Stroganova T. A. Synthesis of  $\beta$ -Lactam-containing Pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-e][1,4]diazepines / Stroganova T. A. [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2017. – Т. 54. – №. 6. – P. 3202-3207.

308. Gad-Elkareem M. A. M. Pyridine-2(1H)-thione in heterocyclic synthesis: synthesis and antimicrobial activity of some new thio-substituted ethyl nicotinate, thieno[2,3-b]pyridine and pyridothienopyrimidine derivatives / Gad-Elkareem M. A. M., Abdel-Fattah A. M., Elneairy M. A. A. // J. Sulfur Chem. – 2011. – Vol. 32. – №. 3. – P. 273-286.

309. Zaki R. M. Synthesis and reactions of 1-amino-5-morpholin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydrothieno[2,3-c]isoquinoline / Zaki R. M., Radwan S. M., El-Dean A. M. K. // J. Chin. Chem. Soc. – 2011. – Vol. 58. – №. 4. – P. 544-554.

310. El-Dean A. K. M. Reactions of 1-amino-5-morpholino-6,7,8,9-tetrahydrothieno[2,3-c]isoquinoline-2-carbonitrile / El-Dean A. K. M., Radwan S. M., Zaki R. M. // J. Chem. Res. – 2010. – Т. 34. – №. 10. – С. 596-602.

311. Способ защиты вегетирующих растений подсолнечника от повреждающего действия 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты: пат. RU2626162 РФ: МПК: А01N 25/32; А01P 15/00 / Дядюченко Л. В. [и др.]; заявитель и

патентообладатель – ФГБНУ «ВНИИБЗР»; заявл. 29.03.2016; опубл. 29.03.2016.  
– 6 с.

312. N-ацилированные 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамиды в качестве антидотов 2,4-Д на подсолнечнике: пат. RU2475490 РФ: МПК: C07D 495/04; A01N 43/90; A01P 13/00 / Дмитриева И. Г. [и др.]; заявитель и патентообладатель – ФГБОУ ВО «КубГАУ»; заявл. 17.08.2011; опубл. 20.02.2013. – 7 с.

313. Krauze A. A. Synthesis and some reactions of 3-cyanopyridine-2-thiones / A. A. Krauze [et al.] // Chem. Heterocycl. Comps. – 1981. – Vol. 17. – №. 3. – P. 279-284.

314. Litvinov V. P. The chemistry of thienopyridines / Litvinov V. P., Dotsenko V. V., Krivokolysko S. G. // Adv. Heterocycl. Chem. – 2007. – Vol. 93. – P. 117-178.

315. Pilkington L. I. Synthesis of 3-amino-2-carboxamide tetrahydropyrrolo[2,3-b]quinolines / L. I. Pilkington [et al.] // Synlett. – 2016. – Vol. 27. – №. 20. – P. 2811-2814.

316. Silvestri I. P. Copper (I)-catalyzed cycloaddition of silver acetylides and azides: Incorporation of volatile acetylenes into the triazole core / I. P. Silvestri [et al.] // Org. biomol. chem. – 2011. – Vol. 9. – №. 17. – P. 6082-6088.

317. Smirnov A. Y. Derivatives of azidocinnamic acid in the synthesis of 2-amino-4-arylidene-1H-imidazol-5(4H)-ones / A. Y. Smirnov [et al.] // Chem. Heterocycl. Compds. – 2018. – Vol. 54. – №. 6. – P. 625-629.

318. Zavarzin I. V. Synthesis and reactivity of monothio-oxamides / I. V. Zavarzin [et al.] // Arkivoc. – 2003. – Vol. 13. – P. 205-223.

319. Krayushkin M. M. Synthesis and reactivity of monothiooxamides and thiohydrazides of oxamic acids / M. M. Krayushkin, V. N. Yarovenko, I. V. Zavarzin // Russ. Chem. bull. – 2004. – Vol. 53. – №. 3. – P. 517-527.

320. Yarovenko V. N. Synthesis and reactivity of monothiooxamides of the

aminonitroarene series / V. N. Yarovenko [et al.] // Russ. Chem. bull. – 2009. – Vol. 58. – №. 6. – P. 1276-1280.

321. N,N'-substituted thiooxamide S-oxides: пат. US3809702A США: МПК: C07D295/194 / Phillips, W; заявл. 17.11.1971; опубл.07.05.1974. – 5 с.

322. Bakbardina O. V. Synthesis and biological activity of anabasine and cytosine derivatives of monothiooxamides / Bakbardina O. V. [et al.] // Russ. J. appl. chem. – 2006. – Vol. 79. – №. 3. – P. 504-505.

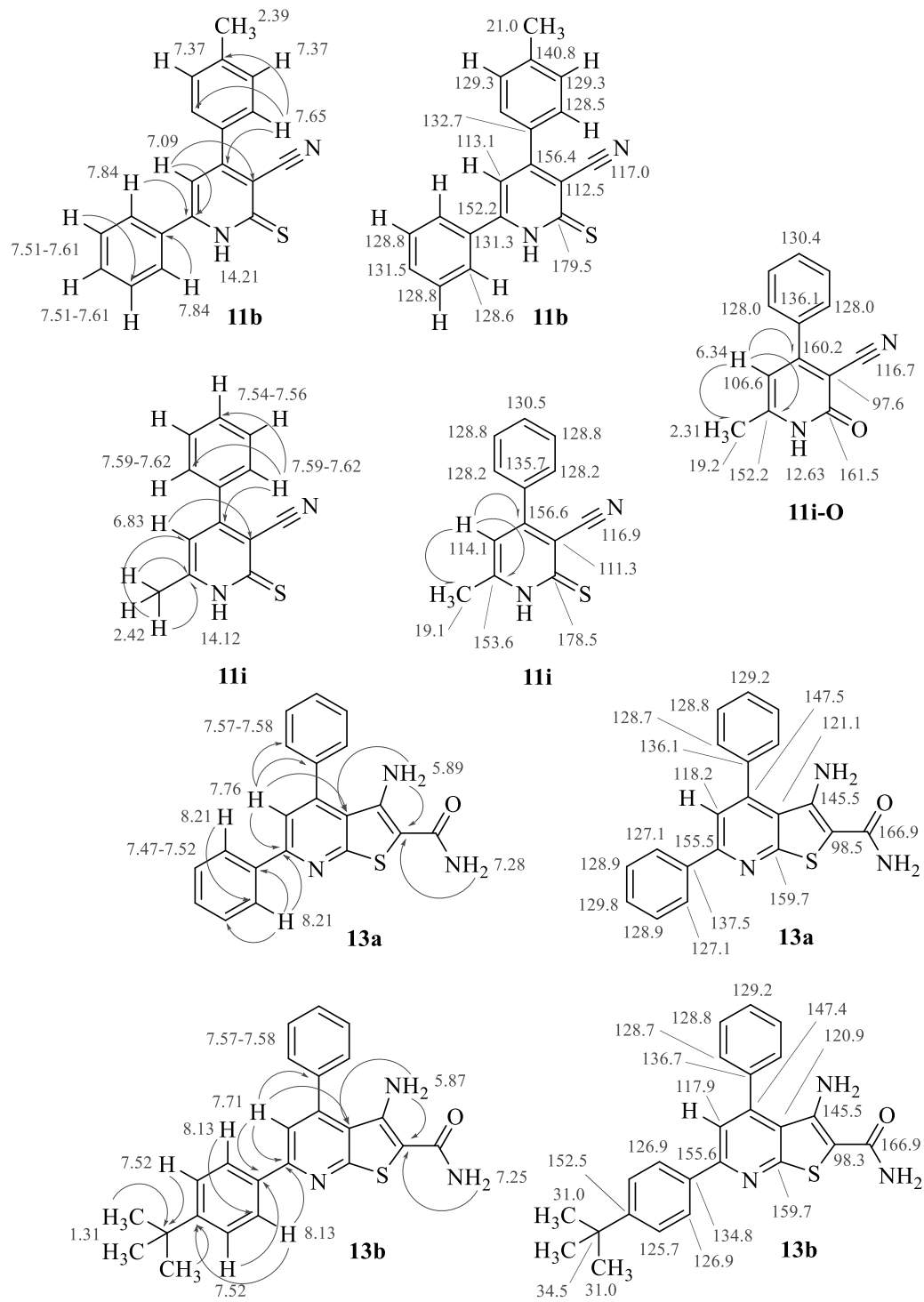
323. Dolomanov O. V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov [et al.] // J. Appl. Cryst. – 2009. – Vol. 42. – P. 339-341.

324. Sheldrick G. M. A short history of SHELX / G. M Sheldrick // Acta Cryst. – 2008. – Vol. A64. – P. 112-122.

325. Sheldrick G. M. Crystal structure refinement with SHELXL / G. M. Sheldrick // Acta Cryst. – 2015. – Vol. C71. – P. 3-8.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение А. Спектральные данные синтезированных соединений

Рисунок А1. Основные химические сдвиги и корреляции в спектрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ЯМР соединений **11b,i**, **11i-O**, **13a,b**

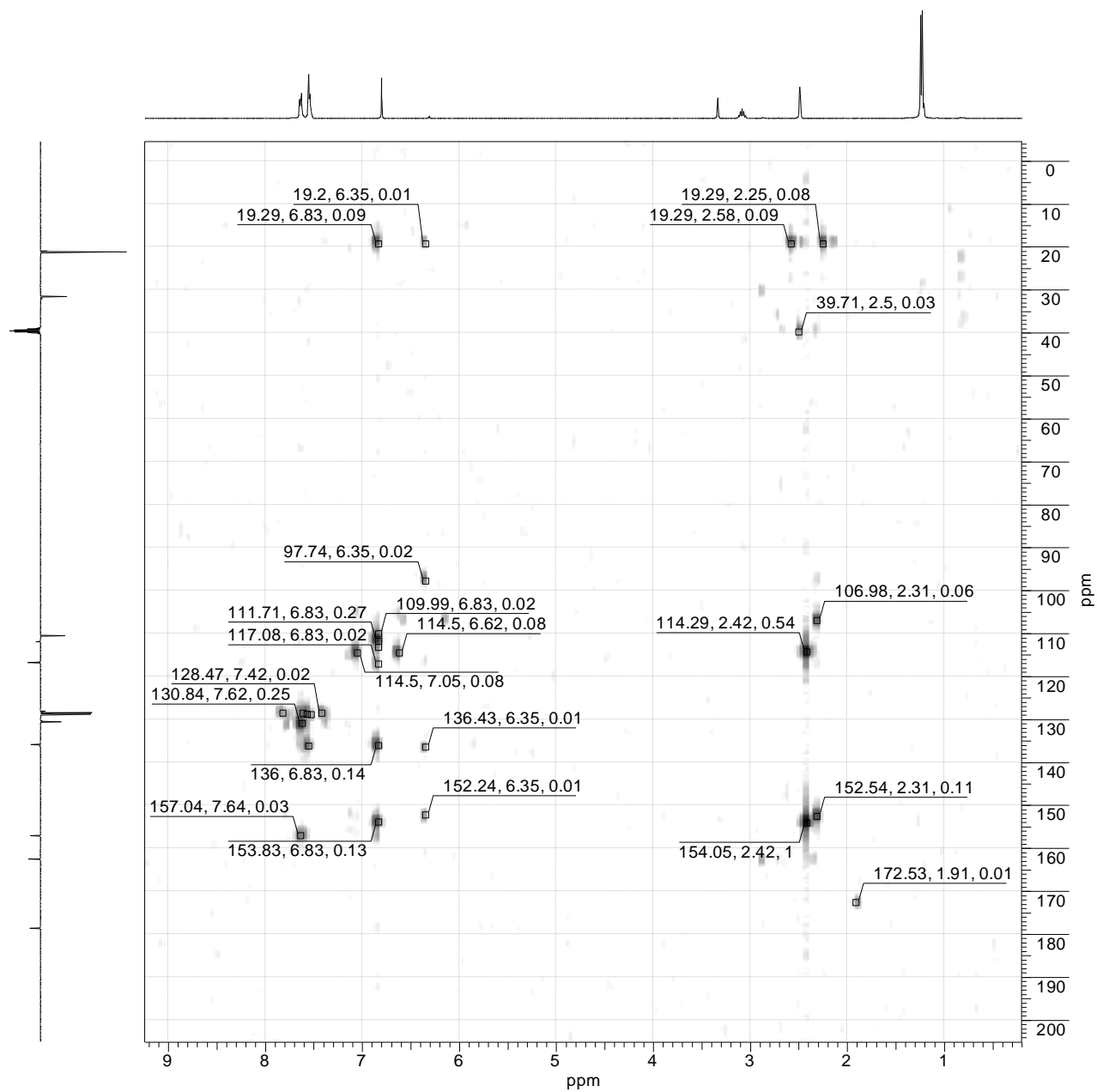


Рисунок А2. Спектр ЯМР НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  соединения 11i-O



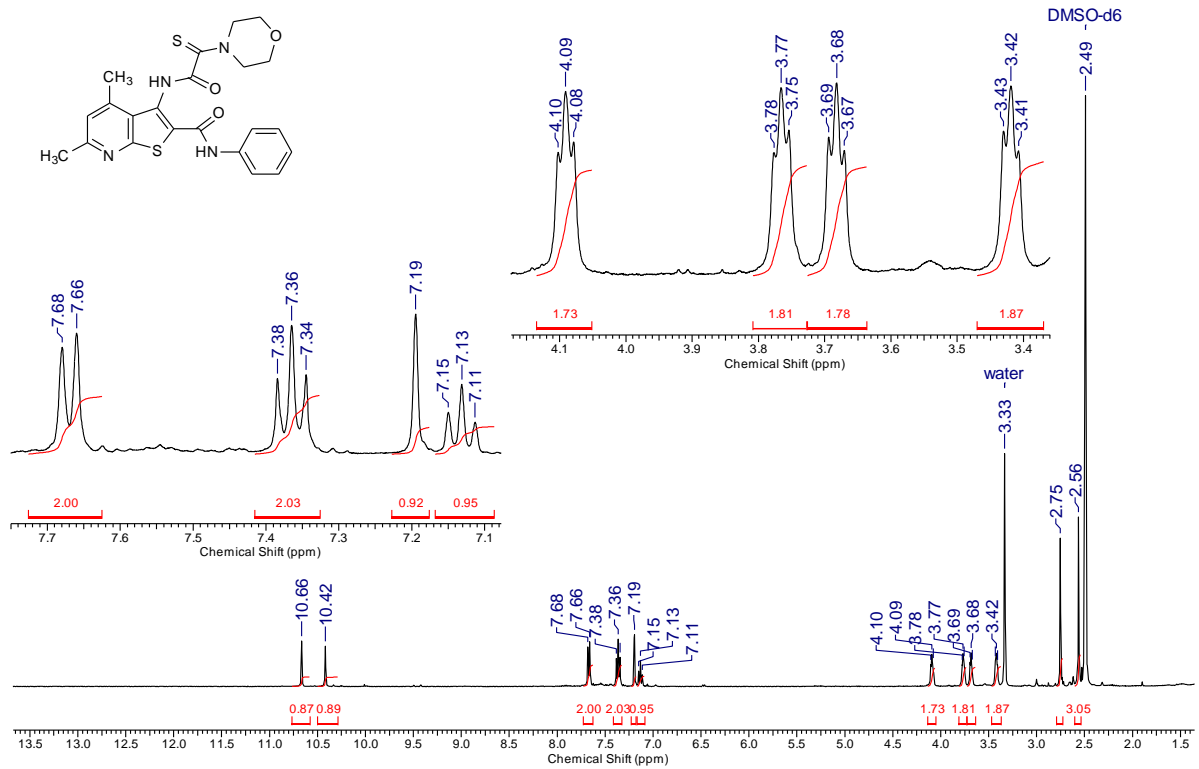
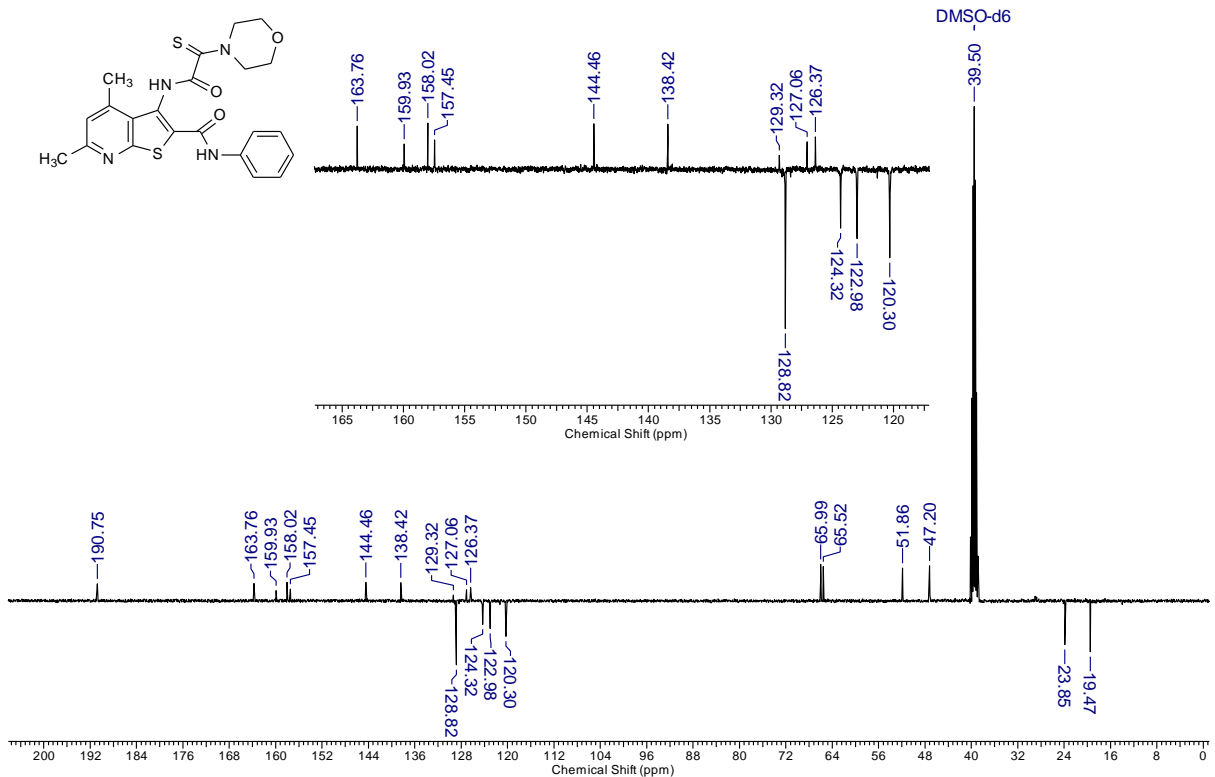
Рисунок А4. <sup>1</sup>H ЯМР спектр соединения **43b** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)Рисунок А5. <sup>13</sup>C ЯМР DEPTQ спектр соединения **43b** (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)



Таблица А1 – Основные корреляции в HSQC и HMBC 2D ЯМР спектрах соединения **11b**

Химсдвиги в спектре $^1\text{H}$ ЯМР, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ HMBC, $\delta$ , м.д.
2.39 с (3H, ArCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )	21.0* (ArCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )	129.3* (CH Ar), 140.8 (CMe)	–
7.09 с (1H, H $^5$ )	113.1* (C $\underline{\text{C}}^5\text{H}$ )	112.5 (C $^3$ ), 132.7 (C $^1$ Ar), 152.2 (C $^6$ )	195.1 (N $^1$ )
7.37 д (2H, H $^3$ , H $^5$ Ar)	129.3* (CH Ar)	21.0* (ArCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 129.3* (CH Ar), 132.7 (C $^1$ Ar)	–
7.51-7.61 м (4H, Ar)	128.8* (CH Ar), 131.5* (CH Ar)	128.8* (CH Ar), 131.3 (C $^1$ Ar)	–
7.65 д (2H, H $^2$ , H $^6$ Ar)	128.5* (CH Ar)	128.5* (CH Ar), 140.8 (CMe), 156.4 (C $^4$ )	–
7.84 д (2H, H $^2$ , H $^6$ Ph)	128.6* (CH Ar)	128.6* (CH Ar), 131.3 (C $^1$ Ar), 152.2 (C $^6$ )	–
14.21 уш.с (1H, NH)	–	–	–

\*Символом (\*) обозначены сигналы атомов углерода, находящиеся в противофазе в  $^{13}\text{C}$  DEPTQ ЯМР спектре (CH, CH $_3$ ).

Таблица А2 – Основные корреляции в HSQC и HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  2D ЯМР спектрах соединения **11i**

Химсдвиги в спектре $^1\text{H}$ ЯМР, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC, $\delta$ , м.д.
2.42 с (3H, CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )	19.1 (CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )	114.1 (C $\underline{\text{C}}^5\text{H}$ ), 153.6* (C $^6$ )
6.83 с (1H, H $^5$ )	114.1 (C $\underline{\text{C}}^5\text{H}$ )	19.1 (CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 111.3*(C $^3$ ), 116.9* (CN), 135.7* (C $^1$ Ph), 153.6* (C $^6$ ), 156.6* (C $^4$ )
7.54-7.56 м (3H, H $^3$ -H $^5$ Ph)	128.8 (CH Ph), 130.5 (CH Ph)	128.2 (CH Ph), 128.8 (CH Ph), 130.5 (CH Ph)
7.59-7.62 м (2H, H $^2$ H $^6$ Ph)	128.2 (CH Ph)	128.2 (CH Ph), 128.8 (CH Ph), 130.5 (CH Ph), 135.7* (C $^1$ Ph), 156.6* (C $^4$ )
14.12 уш.с (1H, NH)	–	–

\*Символом (\*) обозначены сигналы четвертичных атомов углерода, находящиеся в противофазе в  $^{13}\text{C}$  DEPTQ ЯМР спектре.

Таблица А3 – Основные корреляции в HSQC и HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  2D ЯМР спектрах

3-амино-4,6-дифенилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксиамида **13a**

Химсдвиги в спектре $^1\text{H}$ ЯМР, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC, $\delta$ , м.д.
5.89 с (2H, $\text{NH}_2$ )	–	98.5 ( $\text{C}^2$ ), 121.1 ( $\text{C}^{3a}$ ), 145.5 ( $\text{C}^3$ )
7.28 с (2H, $\text{CONH}_2$ )	–	98.5 ( $\text{C}^2$ )
7.47-7.52 м (3H, $\text{H}^3$ - $\text{H}^5$ Ph)	128.9* (CH Ph), 129.8* (CH Ph)	127.1* ( $\text{C}^2, \text{C}^6$ Ph), 128.9* (CH Ph), 137.5 ( $\text{C}^1$ Ph)
7.57-7.58 м (5H, Ph)	128.7* (CH Ph) 128.8* (CH Ph) 129.2* (CH Ph)	128.7* (CH Ph), 128.8* (CH Ph), 129.2* (CH Ph), 136.1 ( $\text{C}^1$ Ph), 147.5 ( $\text{C}^4$ )
7.76 с (1H, $\text{H}^5$ )	118.2* ( $\text{C}^5$ )	121.1 ( $\text{C}^{3a}$ ), 128.7* (CH Ph), 136.1 ( $\text{C}^1$ Ph), 137.5 ( $\text{C}^1$ Ph), 155.5 ( $\text{C}^6$ )
Химсдвиги в спектре $^1\text{H}$ ЯМР, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC, $\delta$ , м.д.
8.21 д (2H, $\text{H}^2$ $\text{H}^6$ Ph)	127.1* ( $\text{C}^2, \text{C}^6$ Ph)	127.1* ( $\text{C}^2, \text{C}^6$ Ph), 128.9* (CH Ph), 129.8* (CH Ph), 137.5 ( $\text{C}^1$ Ph), 155.5 ( $\text{C}^6$ )

\*Символом (\*) обозначены сигналы атомов углерода, находящиеся в противофазе в  $^{13}\text{C}$  DEPTQ ЯМР спектре (CH,  $\text{CH}_3$ ).

Таблица А4 – Основные корреляции в HSQC и HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  2D ЯМР спектрах соединения **13b**

Химсдвиги в спектре $^1\text{H}$ ЯМР, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC, $\delta$ , м.д.
1.31 с (9H, C(CH $_3$ ) $_3$ )	31.0* (C(CH $_3$ ) $_3$ )	31.0* (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 34.5 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 152.5 (C-Bu- <i>t</i> )
5.87 с (2H, NH $_2$ )	–	98.3 (C $^2$ ), 120.9 (C $^{3a}$ ), 145.5 (C $^3$ )
7.25 с (2H, CONH $_2$ )	–	98.3 (C $^2$ )
7.52 д (2H, H $^3$ , H $^5$ 4- <i>t</i> -BuC $_6$ H $_4$ )	125.7* (CH Ar)	34.5 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 125.7* (CH Ar), 134.8 (C $^1$ Ar)
7.57-7.58 м (5H, Ph)	128.7* (CH Ar), 128.8* (CH Ar), 129.2* (CH Ar)	128.7* (CH Ar), 128.8* (CH Ar), 129.2* (CH Ar), 136.7 (C $^1$ Ar), 147.4 (C $^4$ )
7.71 с (1H, H $^5$ )	117.9* (C $^5$ )	120.9 (C $^{3a}$ ), 134.8 (C $^1$ Ar), 136.7 (C $^1$ Ar), 145.5 (C $^3$ ), 155.6 (C $^6$ )
8.13 д (2H, H $^2$ H $^6$ 4- <i>t</i> -BuC $_6$ H $_4$ )	126.9* (CH Ar)	126.9* (CH Ar), 152.5 (C-Bu- <i>t</i> ), 155.6 (C $^6$ )

\*Символом (\*) обозначены сигналы атомов углерода, находящиеся в противофазе в  $^{13}\text{C}$  DEPTQ ЯМР спектре (CH, CH $_3$ ).

Таблица А5 – Основные корреляции в HSQC и HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  2D ЯМР спектрах соединения **16**

Химсдвиги в спектре $^1\text{H}$ ЯМР, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ HSQC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ HMBC, $\delta$ , 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 $_2$ )	–	–

Продолжение Таблицы А5

Химсдвиги в спектре $^1\text{H}$ ЯМР, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ HSQC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ HMBC, $\delta$ , м.д.
2.38 с, 3H, $\text{C}^6\text{CH}_3$	17.1 ( $\text{C}\underline{\text{H}}_3$ )	114.5* ( $\text{C}^5$ ) 155.6* ( $\text{C}^6$ )	–	202.8 (NH)
2.39 с, 3H, $\text{C}^4\text{CH}_3$	18.8 ( $\text{C}\underline{\text{H}}_3$ )	114.5* ( $\text{C}^5$ ) 125.0* ( $\text{C}^3$ ) 150.8* ( $\text{C}^4$ )	–	–
2.40-2.45 м, 2H, $\text{CH}_2$	27.1* ( $\text{CH}_2$ )	27.8* ( $\text{CH}_2$ ) 114.5* ( $\text{C}^5$ ) 150.8* ( $\text{C}^4$ ) 155.6* ( $\text{C}^6$ )	–	–
13.75 уш.с, 1H, NH	–	114.5* ( $\text{C}^5$ ) 125.0* ( $\text{C}^3$ )	202.8 (NH)	–

\*Символом (\*) обозначены сигналы атомов углерода, находящиеся в противофазе в  $^{13}\text{C}$  DEPTQ ЯМР спектре ( $\text{C}_{\text{четв}}$ ,  $\text{CH}_2$ ).

Таблица А6 – Основные корреляции в HSQC и HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  2D ЯМР спектрах соединения **32a**

Химсдвиги в спектре $^1\text{H}$ ЯМР, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ HSQC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ HMBC, $\delta$ , м.д.
6.81, 2H, $\text{NH}_2$	–	103.3 ( $\text{C}^2$ ), 123.7 ( $\text{C}^{3a}$ ), 144.7 ( $\text{C}^3$ )	64.6 ( $\text{NH}_2$ )	–
7.17 т, 1H, $\text{C}^6\text{CHF}_2$	113.1* $\text{C}^6\text{C}\underline{\text{H}}\text{F}_2$	112.9* ( $\text{C}^5$ ), 151.7 ( $\text{C}^6$ )	–	–
7.58 уш с, 2H, $\text{CONH}_2$	–	–	107.7 ( $\text{CONH}_2$ )	–
7.78 т, 1H, $\text{C}^4\text{CHF}_2$	112.1* $\text{C}^4\text{C}\underline{\text{H}}\text{F}_2$	112.9* ( $\text{C}^5$ ), 123.7 ( $\text{C}^{3a}$ ), 138.9 ( $\text{C}^4$ )	–	–

## Продолжение таблицы А6

Химсдвиги в спектре $^1\text{H}$ ЯМР, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ HSQC, $\delta$ , м.д.	Корреляции в спектре $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ HMBC, $\delta$ , м.д.
7.87 с, 1H, $\text{C}^5\text{CH}$	112.9* $\text{C}^5$	112.1* ( $\text{C}^4\text{CHF}_2$ ), 113.1* ( $\text{C}^6\text{CHF}_2$ ), 123.7 ( $\text{C}^{3a}$ ), 138.9 ( $\text{C}^4$ ), 151.7 ( $\text{C}^6$ )	—	301.3 ( $\text{N}_{\text{Py}}$ )

\*Символом (\*) обозначены сигналы атомов углерода, находящиеся в противофазе в  $^{13}\text{C}$  DEPTQ ЯМР спектре (CH).

Приложение Б. Данные о биологической активности синтезированных соединений

Таблица Б1. Параметры ADMET и биологическая активность для соединений **11**, **12a**, **12b**,

№	Гастроэн-теральная абсорбция	Проник-новение через ГЭБ	Ингибирование цитохромов P450					Вероят-ные мишени	Индекс биодос-тупности
			CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4		
<b>11</b>	высокая	да	+	-	-	-	-	-	0,55
<b>12a</b>	высокая	нет	+	-	-	-	-	МАРТ	0,55
<b>12b</b>	низкая	нет	+	+	+	-	+	МАРТ, MBNL1, MBNL2, MBNL3	0,55

рассчитанные с помощью программных сервисов SwissADME и SwissTargetPrediction