

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.732:547.8

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТИЕНО[2,3-d]- И ТИЕНО [3,2-d]ПИРИМИДИНОВ

А. С. НОРАВЯН, Е. Г. ПАРОНИКЯН, С. Н. СИРАКАНЯН и Ш. Ф. АКОПЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
Тел.: (010)287789, E-mail: noravyan@mail.ru

Поступило 20 VIII 2012

Обобщены и систематизированы литературные данные о методах синтеза и превращениях конденсированных тиено[2,3-d]- и тиено[3,2-d]пиримидинов.

Библ. ссылок 122.

В ряду гетероциклических соединений тиенопиримидины занимают важное место и издавна привлекают внимание исследователей. Тиенопиримидины являются структурными аналогами пуринов, и их можно рассматривать как потенциальные биологически активные вещества.

Согласно литературным данным, производные конденсированных тиено[2,3-d]- и тиено[3,2-d]пиримидинов обладают противоопухолевой [1], антивирусной, антимикробной и антибактериальной активностью [2-4].

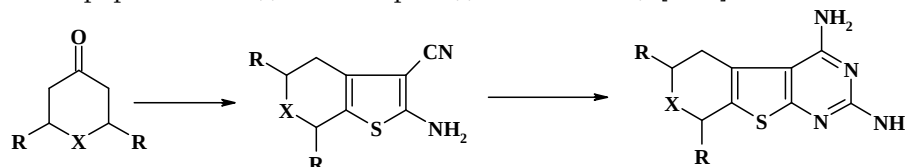
Тиенопиримидины представляют также теоретический интерес с точки зрения их реакционной способности из-за наличия в молекуле как π -дефицитного пиримидинового, так и π -избыточного тиюфенового колец, что позволяет получить различные функционально замещенные производные и изучить взаимное влияние гетероциклов и гетероатомов на реакционную способность и биологическую активность системы в целом. Исследования топологического резонанса энергий изомерных тиенопиримидинов показали, что все конденсированные тиенопирими-

дины являются ароматическими соединениями, однако эти свойства более выражены у тиено[2,3-d]- и тиено[3,2-d]пиримидинов, чем у тиено[3,4-d]пиримидинов, т. к. первые выступают в виде двух резонансных структур, в то время как последний изомер только одной [5].

В связи с вышеизложенным мы сочли необходимым в настоящем обзоре систематизировать литературные данные о синтезе и превращениях как конденсированных тиено[2,3-d]-, так и тиено[3,2-d]пиримидинов.

Методы синтеза конденсированных тиено[2,3-d]- и тиено[3,2-d] пиримидинов

А. Амино-, алкил- и хлорпроизводные тиенопиримидинов. Один из распространенных методов их синтеза основан на использовании конденсированных 2-амино-3-циантиофенов, полученных в свою очередь конденсацией соответствующего циклического кетона с малононитрилом и элементарной серой в присутствии морфолина или триэтиламина согласно методу Гевальда [6]. Выходы составляют 50-90% в зависимости от природы заместителя "X", что связано с различными электронными эффектами серы, азота и углерода. Взаимодействием аминонитрилов с гидрохлоридом хлорформамидина получены соответствующие тиенопиримидины с высокими выходами, причем в случае 2-амино-3-циантиофенов, у которых $X = S$, получают более чистые продукты и с более высокими выходами, чем в случае азотистых аналогов ($X = NMe$). Предполагается, что причиной такого различия в поведении азотистых аналогов может явиться частичное протонирование кольцевого азота гидрохлоридом хлорформамидина, необходимого для катализа генерирования 2,4-диаминопиримидинового кольца [7-10].

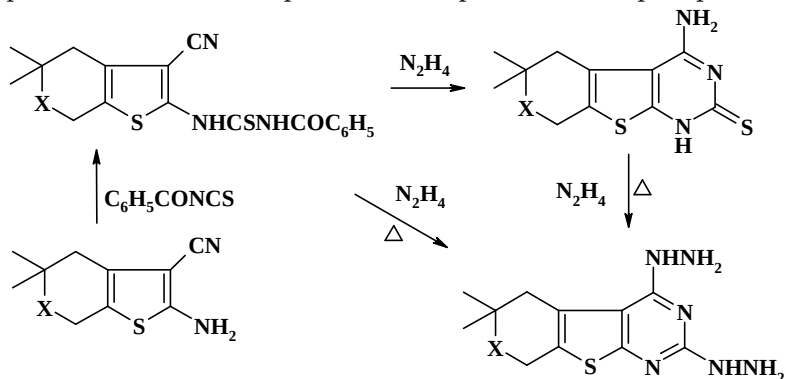


$X = S, NMe, CH_2$; $R = H, Me, Ar$

Аналогичным образом были получены конденсированные пирано(тиопирано)[3,4-b]-тиено[5,4-d]пиримидины и тетрагидропиридо(4',3':4,5)тиено[2,3-d]пиримидины [11, 12].

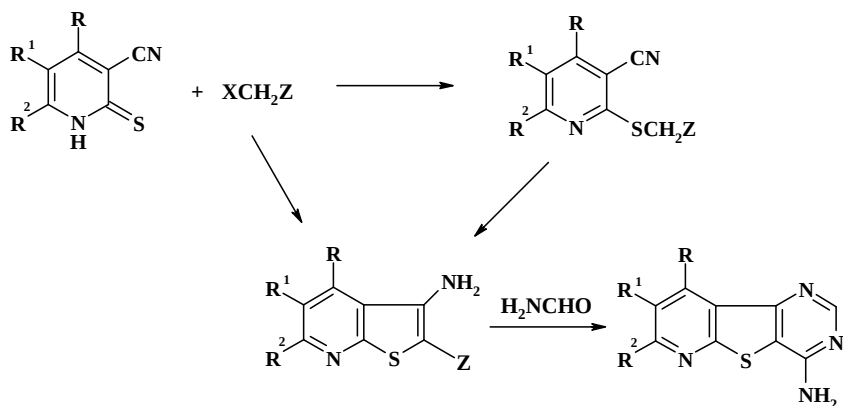
А.С. Норавяном и сотр. был разработан новый способ получения 2,4-дигидразинотиенопиримидинов, заключающийся во взаимодействии 2-аминоциантиофенов с бензоилизоцианатом с последующей обработкой полученных 2-(N'-бензоилтиоуреидо)-3-циантиофенов гидратом гидразина. Установлено, что конденсация тиоуреидотиофенов с гидра-

том гидразина происходит через промежуточные 4-амино-2-тио-тиенопиримидины, которые были выделены из реакционной среды и идентифицированы [13].



X = O, S, N-CH₃.

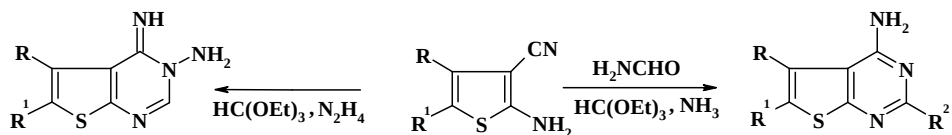
Родиновской и сотр. в процессе синтеза конденсированных гетероциклических систем был использован 3-циано-2(1H)пиридинтион. Так, последний в присутствии эквимольного количества КОН гладко алкилируется хлорацетонитрилом или монобромуксусной кислотой с образованием Z-метилентиопиридинов, которые под действием едкого кали подвергаются циклизации в соответствующие 3-аминотиено[2,3-b]пиридины. Последние получены также в одну стадию из пиридинтионов и галогенидов в присутствии избытка КОН. Непродолжительное кипячение производных 3-аминотиено[2,3-b]пиридина с избытком формамида приводит к образованию 4-аминотиено[3,2-d]пиримидина с высоким выходом. Нужно отметить, что скорость циклизации возрастает с увеличением электроотрицательности заместителя Z и, следовательно, поляризации связей C-H [14, 15]. Конденсированные 4-аминотиено[3,2-d]пиримидины получены в работах [16, 17].



RR¹ = (CH₂)₄; R = CF₃, R² = H, Me, Et, Ph; X = Cl, Br; Z = CN, COOH.

Разными исследователями 4-аминопроизводные тиено[2,3-d]пиримидина также получены нагреванием соответствующих 3-цианотиофенов с формамидом и уксусным ангидридом [18, 19].

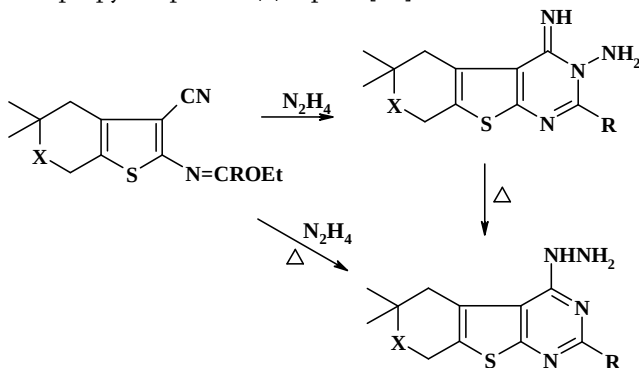
Так, Гевальдом синтезированы 4-аминотиено[2,3-d]пиримидины из *o*-аминонитрильных производных тиофена либо непосредственным взаимодействием с формамидом, либо их последовательной обработкой ортоэфиром и аммиаком. Авторами также найдено, что при использовании вместо аммиака гидразина образуется производное 4-имино-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-3-амина, которое может быть введено в последующие конденсации.



$R = H$, алкил, арил, $R^1 = H$, COOEt, алкил, арил, $RR^1 = (CH_2)_4$; $R^2 = H$, OH.

2-Замещенные 3-N-окиси, кроме того, могут быть синтезированы из N-ацилированных аминов и гидроксилamina [20].

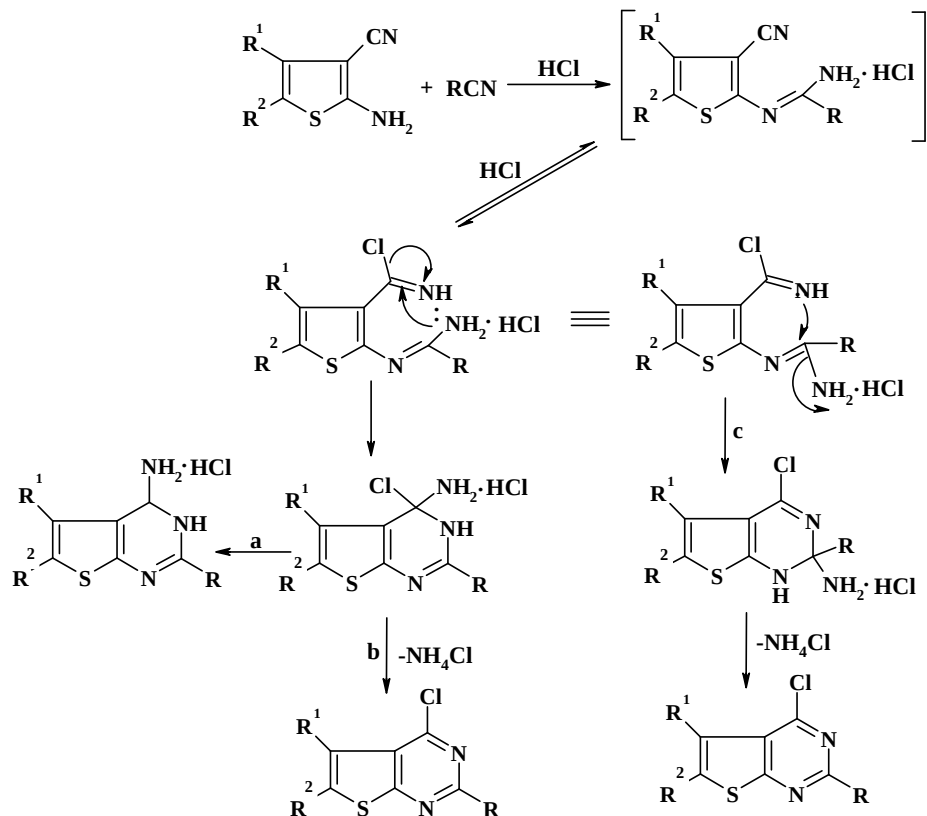
4-Гидразинотиенопиримидины были получены либо непосредственным взаимодействием 3-циано-2-этоксиметилиденаминотиофенов с гидратом гидразина при высокой температуре, либо проведением реакции первоначально при комнатной температуре с выделением промежуточных 3-амино-4-иминопириимидинов, дальнейшее нагревание которых в присутствии гидрата гидразина сопровождалось перегруппировкой Димрота [13] по схеме:



$X = O, S$, $R = H, Me, Et$.

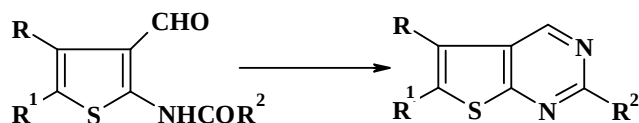
Шишу с сотр. [21, 22] осуществлена конденсация 2-амино-3-цианотиофенов с замещенными нитрилами различного строения в диоксане в присутствии газообразного хлористого водорода в качестве катализатора, приведшая к 4-аминопиримидинам, а в некоторых случаях – к 4-

хлорпиримидинам. Установлено, что природа нитрилов имеет важное значение для определения направления реакции. Так, было показано, что 2-амино-3-цианотиофены с ацето-, фенилацето- и бензонитрилами образуют исключительно конденсированные 4-аминопиримидины, в то время как в результате реакции с хлор- и дихлорацетонитрилами образуются 4-хлорпиримидины. Авторами представляется протекание реакций по нижеследующей схеме:



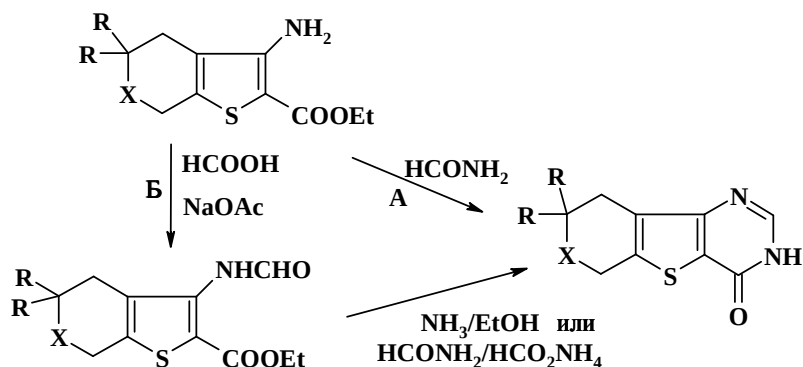
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3, (\text{CH}_2)_4, \text{R} = \text{Ar}, \text{Salk}, \text{COCH}_3, \text{COCH}_2\text{Ph}, \text{COCH}_2\text{Cl}.$

Шведов и сотр. проведением реакции 2(3)-ациламино-3(2)-формилтиофена с ацетатом аммония в уксусной кислоте при нагревании получили с высокими выходами производные тиенопиримидина со свободным от заместителей положением 4 [23, 24].



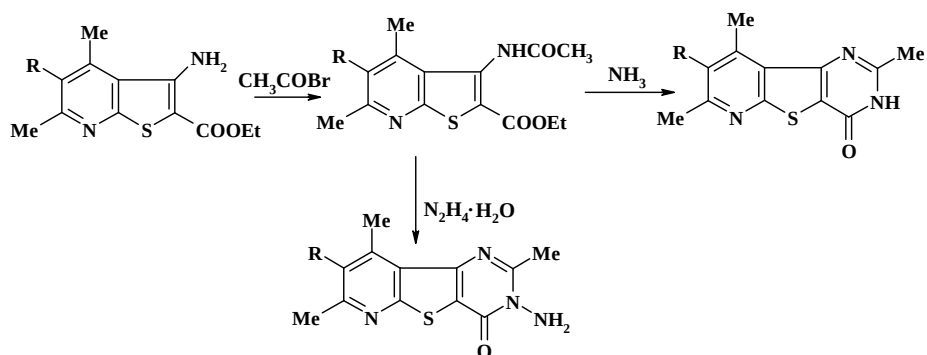
$\text{R} = \text{R}^1 = \text{CH}_3; \text{RR}_1 = (\text{CH}_2)_4; \text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Ph}, \text{Bn}.$

Б. Оксотиенопиримидины. В литературе большое число публикаций посвящено синтезу конденсированных тиенопиримидинов на основе производных 3-амино-2-карбэтокситиофенов, которые в свою очередь получены конденсацией соответствующих циклических кетонов с этилцианоацетатом в присутствии морфолина и элементарной серы [25, 26]. Существует два метода: **А** – нагревание до 200°C в избытке формамида (искомые продукты получены с высокими выходами); **Б** – взаимодействие с муравьиной кислотой в присутствии ацетата натрия, приводящее к интермедиату, который в дальнейшем циклизуется аммиаком в среде этанола или же в присутствии формиата аммония и формамида [20, 27-29].



X = O, S, CH₂; R = H, CH₃.

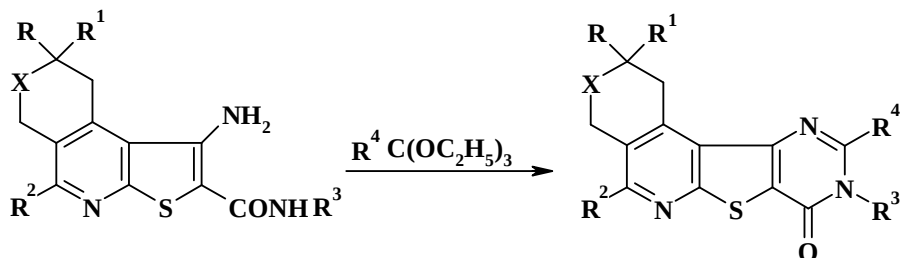
Шведовым и сотр. предложен метод получения конденсированных тиено[3,2-d]пиримидинов из 2-этоксикарбонил-3-аминотиенопиридинов, заключающийся в предварительном ацелировании находящейся в положении 3 аминогруппы с помощью ацетилбромида в диоксане. Полученное моноацетильное производное вводят во взаимодействие как с аммиаком, так и с гидразингидратом. Образующиеся при этом амид и гидразид сразу подвергаются циклизации в соединения с трициклической структурой [30].



R = H, NO₂.

Этим же методом были получены 2-алкилзамещенные пирано(тиопирано)[4',3':4,5]тиено [2,3-d]пиримидин-4-оны и 5,6,7,8-тетрагидробензо-[b] тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны [31-34].

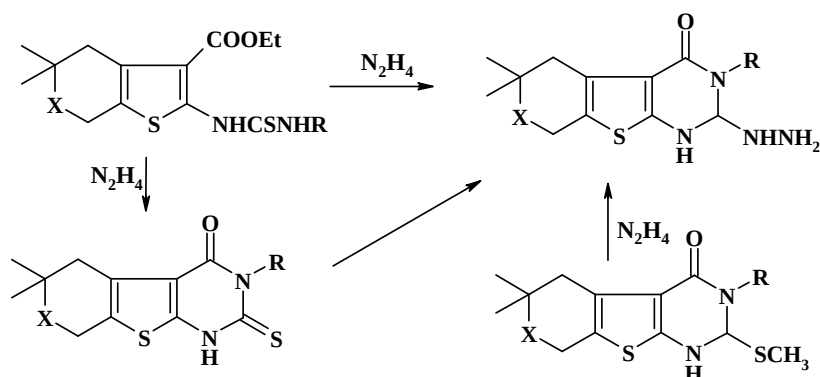
2,3-Дизамещенные производные пирано-, тиопирано- и бензоаннелированные пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидины получены на основе конденсированных тиено[2,3-b]пиримидинов [35-37].



X = O, S, CH₂; R = R¹ = H, Me; R² = морфолино, пирролидино; R³ = H, Alk, Ar; R⁴ = H, Me.

В литературе имеется множество данных относительно ацилирования аминогруппы конденсированных тиофенов хлорангидридами карбоновых кислот. Полученные ацетильные производные впоследствии подвергались термической циклизации, в результате чего были получены 2,3-дизамещенные производные тиенопиримидинов [38-41].

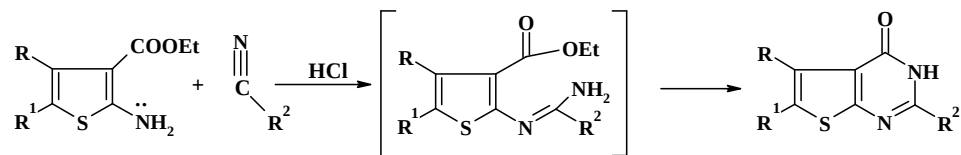
Армянскими учеными разработаны три удобных метода синтеза 2-гидразино-тиенопиримидинов с высокими выходами конденсацией 2-(N'-тиоуреидо)-3-этоксикарбонилтиофенов, 2-тио- и 2-метилтиотиенопиримидинов с концентрированным раствором гидразингидрата. Отметим, что в первом случае реакция протекает с замыканием пиримидинового кольца в тиотиенопиримидины, которые далее реагируют с гидратом гидразина с образованием целевых продуктов [42,43].



X = O, S, N-CH₃; R = C₆H₅, C₆H₅CH₂.

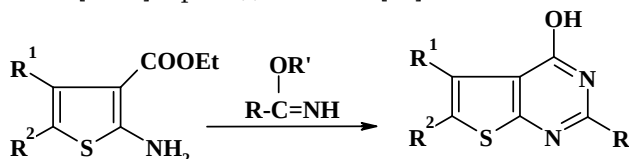
Реакция *o*-аминокарбонильных производных тиофена с нитрилами в присутствии хлористоводородной кислоты приводит к образованию

амидинового интермедиата, который подвергается внутримолекулярной циклизации вследствие нуклеофильной атаки NH₂-группы на карбонильный атом углерода с образованием пиримидинового цикла [44-51].



R = H, CH₃, Ph; R¹ = H, COOEt, Et; RR¹ = (CH₂)₄; R² = Me, CH₂COOEt, Ph, CH₂CH₂Cl.

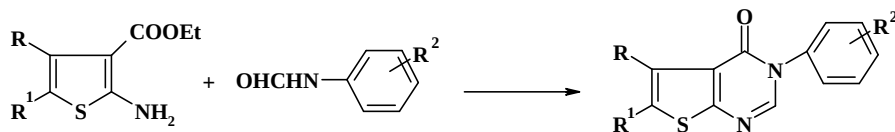
Осуществлена также циклизация этилового эфира 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты под действием имидов карбоновых кислот, приводшая к образованию 2-замещенных-тиено[3,2-d]пиримидин-4-онов [52].



R¹ = R² = H, Me, Et, (CH₂)₄; R = R' = Me, Et, H, Ph, CCl₃, PhCH₂, пиррол, 2-нитрофуран.

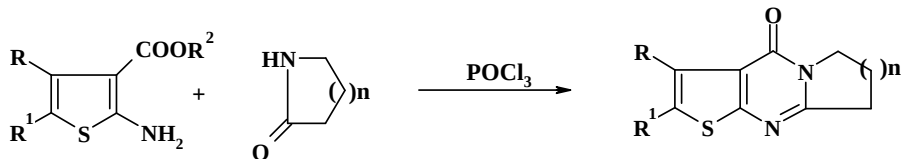
Немецкими учеными были изучены реакции этилового эфира 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты с N-формилзамещенными ароматическими аминами, протекающими лишь при 260 °C (метод А). Искомые продукты можно было также получить нагреванием этилового эфира 2-N-ацетиламинотиофен-3-карбоновой кислоты с ароматическими аминами в присутствии хлорокиси фосфора, однако выходы продуктов были низкие. В условиях реакции эфирная группа гидролизуется, и в качестве основного продукта получается чистая карбоновая кислота (метод Б). В результате проведенных исследований самым удобным методом для образования пиримидинового кольца явилось взаимодействие N-3-(арил)-2-амино-3-тиофенкарбоксамидов с ортоэфирами карбоновых кислот в присутствии хлорокиси фосфора в среде толуола (метод В) [53-55].

Метод А:

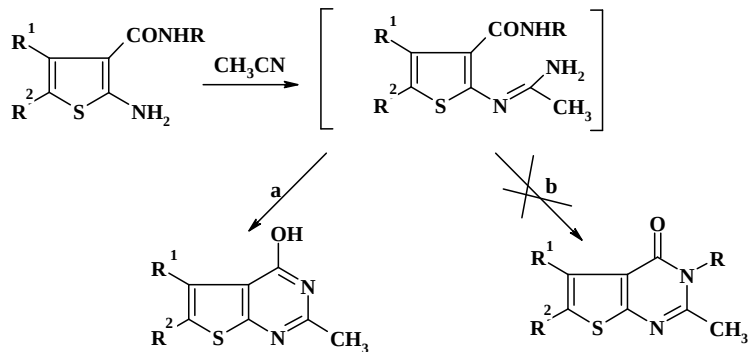


$$\text{R}^1\text{-thiophene-2-COOEt-5-NHCOMe} + \text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-R}^2 \xrightarrow{\text{POCl}_3} \text{R}^1\text{-thiophene-2-quinoline-4-yl-R}^2$$
$$\text{R}^1\text{R}^2\text{CONH-C}_6\text{H}_4\text{R}^3 + \text{HC(OC}_2\text{H}_5)_3 \xrightarrow{\text{POCl}_3} \text{R}^1\text{R}^2\text{CON-C}_6\text{H}_4\text{R}^3$$

Проведенные исследования показали, что эфиры (-аминотиофен-β-карбоновых кислот вступают в реакцию с лактамами при кипячении в абсолютном дихлорэтано в присутствии хлорокиси фосфора с образованием тиенопиримидинов с выходами 40-90%. Производные тиенопиримидинов образуются также при реакции (-аминотиофен-β-карбоновых кислот с эфирами лактамов [56-58].

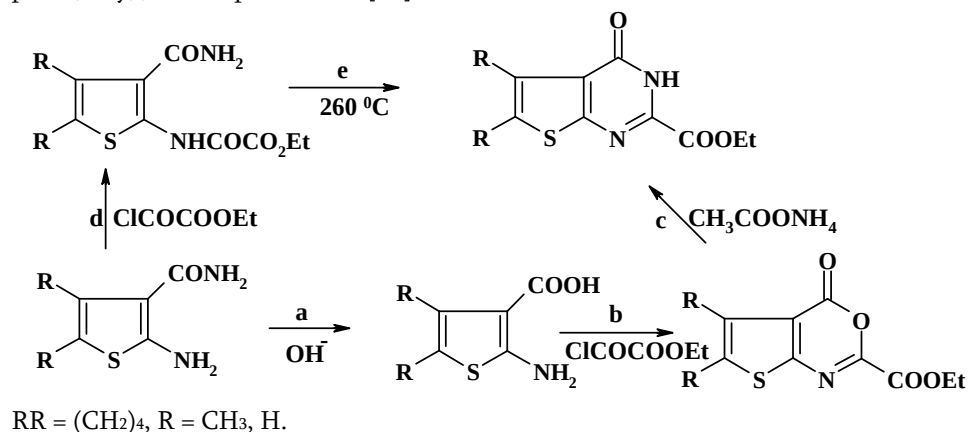


В процессе циклизации 2-амино-3-карбамидотиофенов под действием нитрилов в пиридины промежуточно образуется амидин, который далее циклизуется с отщеплением амина из карбамоильной группы (по пути а), а не с отщеплением аммиака из амидной группы (по пути б). Об этом свидетельствует образование 3-N-незамещенного-, а не 3-N-замещенного пиридина [44, 59, 60].

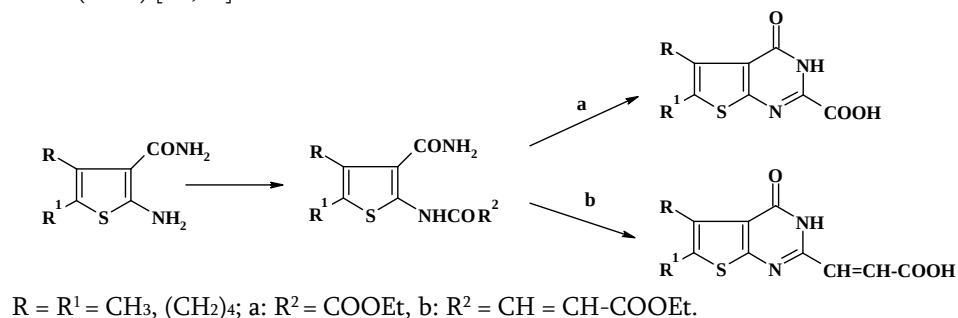


455

Из литературных данных известно, что для получения тиенопиримидинов в качестве исходных соединений используются 2-амино-3-карбоксизамещенные тиофены. Производные 2-амино-3-тиофенкарбоновой кислоты были превращены в оксазины с помощью двух эквивалентов моноэтилового эфира неполного хлорангидрида щавелевой кислоты (путь “b”) и далее в тиенопиримидин с помощью ацетата аммония (путь “c”). Согласно другому методу, сначала производное амидоамида было ацелировано в оксамат (путь “d”), который затем был подвергнут пиролизу, приведшему к тиенопиримидину (путь “e”). Выходы продуктов этих реакций удовлетворительные [61].

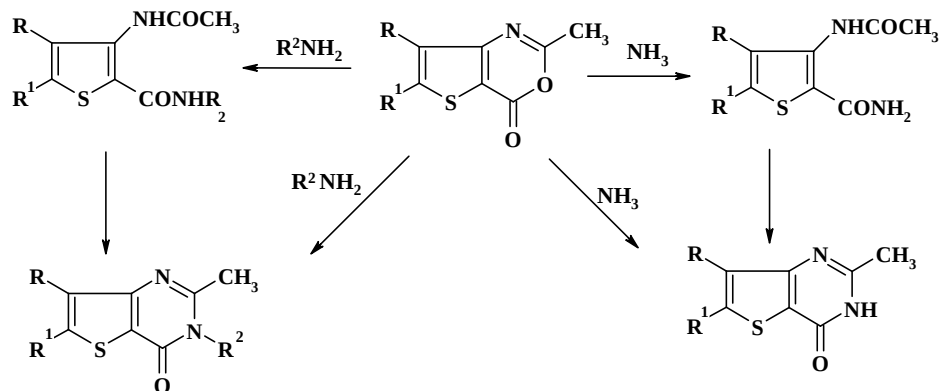


Немецкие ученые взаимодействием 2-амино-3-карбамидотиофена с оксалатами получили производные замещенных карбоновых кислот, которые с помощью основания были зациклизованы. Этот процесс сопровождается гидролизом эфирной группы, вследствие чего образуются производные свободной карбоновой кислоты (a и b) [62,63].



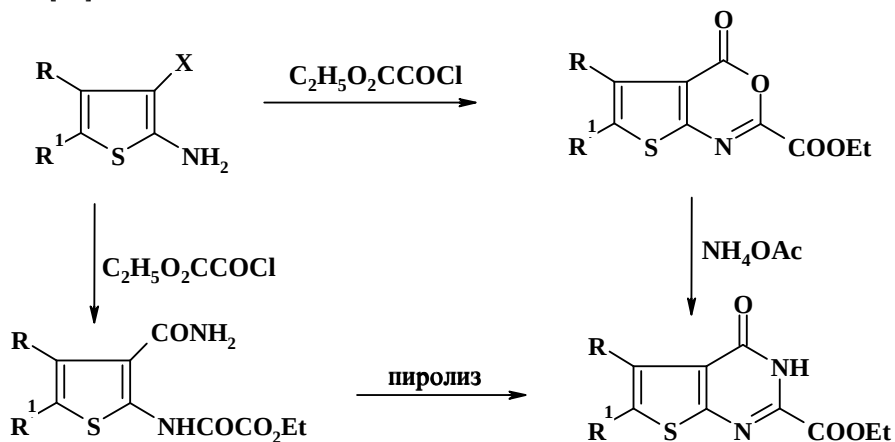
В литературе описан метод получения тиенопиримидин-4-онов также взаимодействием производных тиено[3,2-d][3,1]-4-оксазинона с амином и различными аминами, протекающими, по мнению авторов, через стадию образования соответствующих экзоциклических соединений. Проведением реакции в диоксане при 60-70°C удалось выделить интермедиаты, которые термически циклизируются в производные тие-

но[3,2-d]-4(3H)-пиримидонов. Было показано, что последние с наилучшими выходами получают при использовании в качестве аминных компонентов анилина или его *п*-замещенного аналога. В случае же орто- и мета-замещенных анилинов образуются смеси циклических соединений и амидов с открытой цепью [64-70].



$R = R^1 = H, CH_3$; $RR^1 = (CH_2)_4$; $R^2 = NH_2, Ph, Ar$.

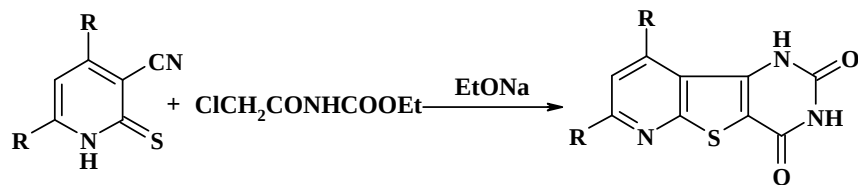
Темпле и сотр. кипячением 2-аминотиофен-3-карбоксамида с моноэтиловым эфиром неполного хлорангидрида щавелевой кислоты (в соотношении 1:2) в пиридине получили 4-оксо-4H-тиено[2,3-d][1,3]оксазин-2-карбоксилаты. При соотношении компонентов реакции 1:1 образуется N-[3-(аминокарбонил)-тиено-2-ил]оксамат, который пиролизом при 260°C превращается в 3,4-дигидро-4-оксотиено[2,3-d]-2-карбоксилат с высоким выходом. Тот же продукт был также получен аминоллизом производных оксазина ацетатом аммония в среде уксусная кислота-этанол [71].



$R = R^1 = H, CH_3$; $RR^1 = (CH_2)_4$; $X = COOH, CONH_2$.

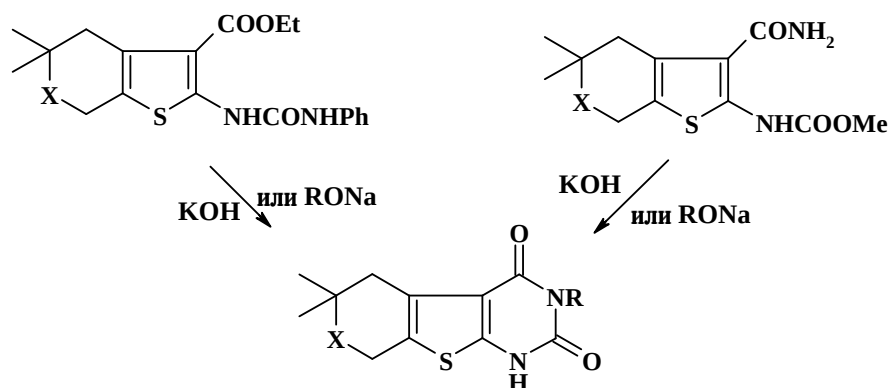
Аналогичную реакцию провели Мангас с сотр. [72].

Шестопалов и сотр. предложили метод синтеза дионов из 3-циано-2(1H)-пиридинтионов и N-этоксикарбонилхлорацетамида в присутствии этилата натрия [73].



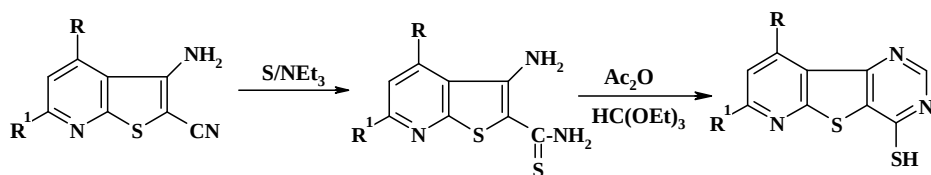
R = Me, Ar.

Диоксотииенопиримидины получены также обработкой 2-(N'-фенилуреидо)-3-этоксикарбонил- и 2-(N-метоксикарбонил)-3-карбамоилтиофенов алкоголятом натрия или водным раствором едкого кали [74,75].



X = O, S; R = H, C₆H₅.

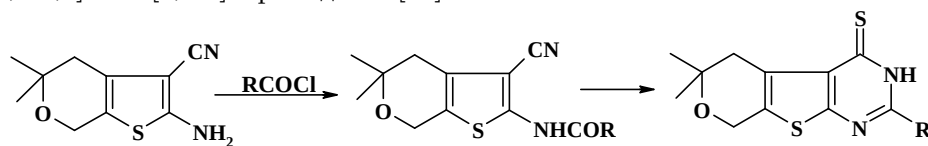
В. Меркаптотиенопиримидины. Рядом авторов 3-амино-2-цианотиено[2,3-b]пиридины были переведены в тиоамиды под действием серы в присутствии триэтиламина. Выходы промежуточных продуктов составляют 30-48%. Затем последние легко циклизируются в тиопиримидоны при нагревании в смеси эквимольного количества уксусного ангидрида и этилортоформиата [76,77].



R = R¹ = H, CH₃.

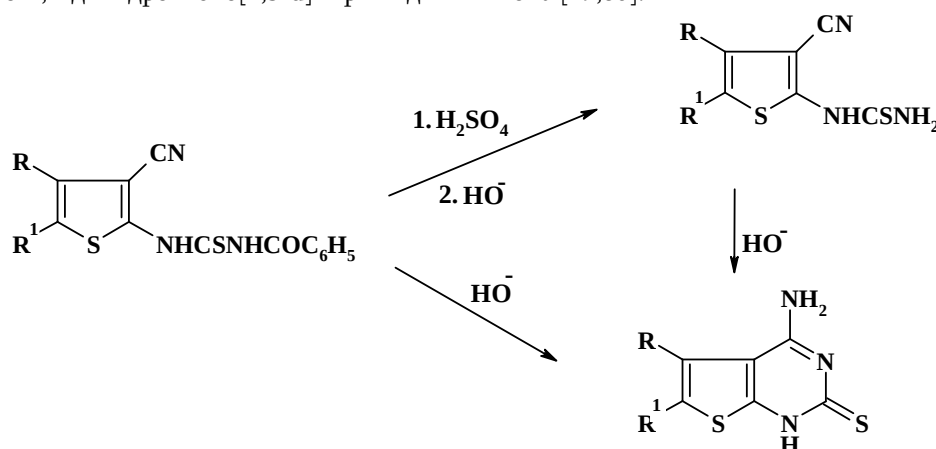
А.С. Норвяном и сотр. разработан удобный метод получения новых производных конденсированных тиено[2,3-d]пиримидинов, содержащих реакционноспособную тиоксогруппу в положении 4 пиримиди-

нового цикла. Ацилированием 2-амино-3-цианотиенопирана хлорангидридами карбоновых кислот получены соответствующие ацилпроизводные. При обработке последних сероводородом в среде триэтиламин-пиридин происходит внутримолекулярная циклизация с образованием целевых 2-замещенных 4-тиоксопирано [4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидинов [78].



R = Et, Bn, CH₂Ph.

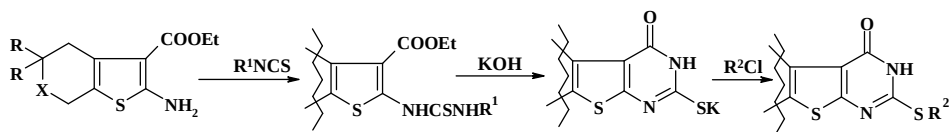
Из литературных данных известно, что 3-циан-2-фенилкарбоксамидо(тиоксо)метиламинотиофены способны подвергаться двум различным внутримолекулярным реакциям, приводящим к образованию цикла. При кратковременном нагревании в водно-спиртовом растворе бикарбоната натрия образуются 4-аминотиенопиримидины, а под действием метанольного раствора серной кислоты быстро образуются производные 2-тиоуреидотиофен-3-карбонитрила. Последние при нейтрализации водно-спиртовым раствором превращаются в производные 4-амино-1,2-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-2-тиона [79,80].



R = R¹ = CH₃, (CH₂)₄.

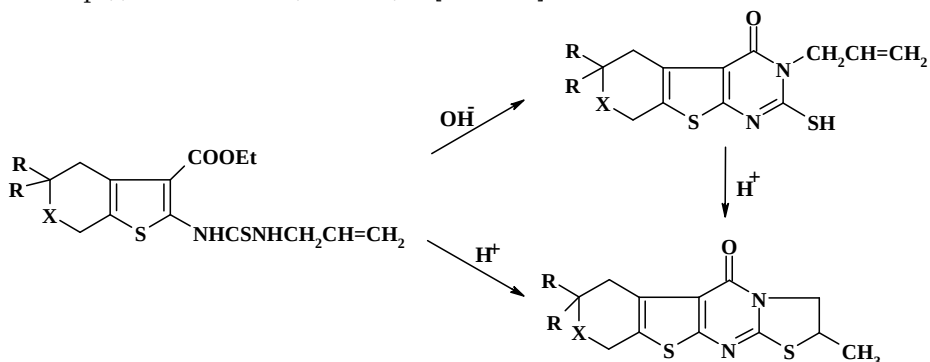
С целью синтеза 2-меркаптотиенопиримидин-4-онов было изучено взаимодействие 2-амино-3-этилкарбокситиофенов с различными производными изотиоцианата, приведшее к тиофенам с 2-N-R-тиоуреидной группой. Нагреванием последних в растворе щелочи получены их калиевые соли, легко реагирующие с некоторыми галогенпроизводными с образованием S-производных. Циклизация под действием щелочи происходит с отщеплением ацильных групп и образованием конденса-

рованных пиримидинтиофенов, не содержащих заместителя в положении 3 пиримидинового кольца. Можно было предположить, что при циклизации образуются 3-N-ацильные производные пиримидинового кольца, которые при действии избытка щелочи гидролизуются с отщеплением ацильных групп. Для проверки этого предположения была проведена циклизация двукратным и эквимолекулярным количеством щелочи. В первом случае были получены тиенопиримидины, а во втором образуется смесь, из которой выделено ~38% циклических продуктов и ~42% исходных соединений. Таким образом, циклизация щелочью сопровождается одновременным отщеплением ацильных групп, а не гидролизом 3-N-ацильных производных пиримидинового кольца [81-92].



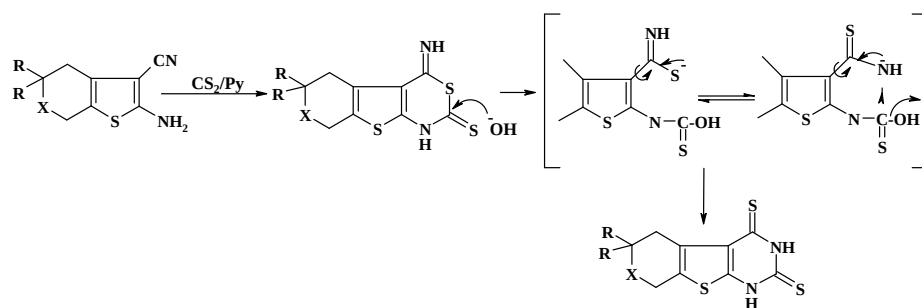
X = O, S, N-CH₃, CH₂; R = H, CH₃; R¹ = Ph, Me, Bn, толил, аллил; R² = Me, Et, Bn.

Особый интерес представляют соединения, полученные из N-аллилтиомочевины. Последние при кипячении в этаноле, насыщенном сухим хлористым водородом, образуют соединения с тиазолидиновым кольцом, конденсированным с пиримидиновым, вместо ожидаемого соединения, получающегося в щелочной среде. Было также установлено, что N-аллилзамещенные тиенопиримидины в кислой среде способны к циклизации [43,93,94].



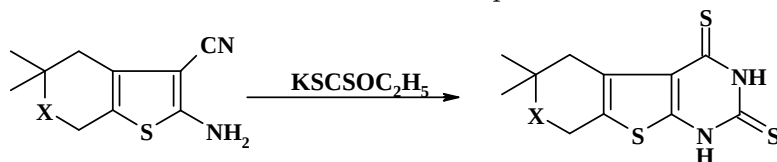
X = O, S, N-CH₃, CH₂; R = H, CH₃.

В литературе имеются также сведения о синтезе тиенопиримидиндитионов. В качестве исходных соединений используются 2-амино-3-цианотиофены, конденсацией которых с сероуглеродом получают соответствующие тиено[3,2-е]-1,3-тиазины. При кипячении последних в водном растворе щелочи происходит перегруппировка Димрота, приводящая к искомым 2,4-дитиотиенопиримидинам [13,95,96].



X = O, S, CH₂; R = H, CH₃.

2,4-Дитиопирано[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидины были получены также взаимодействием исходного 2-амино-3-цианотиофена с ксантогенатом калия [97].



X = O, S.

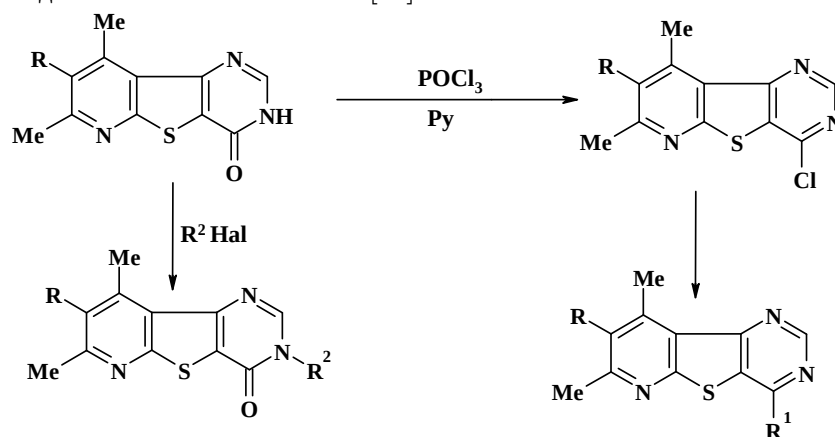
Химические превращения конденсированных тиенопиримидинов

В связи с неравномерным распределением π -электронной плотности в тиенопиримидинах наблюдается различная реакционная способность отдельных центров в реакциях замещения. Установлено, что в тиено[2,3-d]- и [3,2-d]пиримидинах более низкая электронная плотность сосредоточена в положении 4 пиримидинового кольца, что значительно способствует реакциям нуклеофильного замещения. Известно также, что электрофильные реагенты замещают атом водорода тиофенового кольца, находящегося в α -положении к атому серы.

Шведов с сотр. [98] изучили превращение 7,9-диметил- и 7,9-диметил-8-нитропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-онов под действием хлорокиси фосфора в 4-хлорпроизводные. Оказалось, что в присутствии пиридина эта реакция протекает значительно быстрее и с более высоким выходом целевого продукта, чем при использовании одной хлорокиси фосфора. Было также найдено, что наличие нитрогруппы в пиридиновом ядре отрицательно влияет как на реакцию циклизации с формамидом, так и на процесс замещения оксигруппы на хлор. Выходы обоих нитропроизводных были низкими и одновременно реакция сопровождалась сильным осмолением. Как и следовало ожидать, 4-хлорпроизводные тиено[3,2-d]пиримидинов подвергаются реакциям нуклеофильного замещения, что позволяет ввести в положение 4 различные груп-

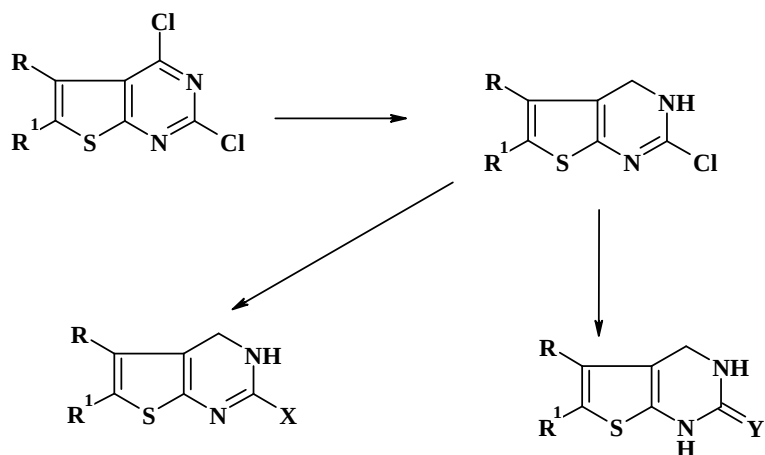
пы. Найдено, что наличие нитрогруппы в положении 8 тиено[3,2-d]пиримидина обеспечивает повышенную подвижность атома галогена, и реакции замещения протекают легче и с более высокими выходами конечных продуктов.

Реакцией с тиомочевинной 4-хлорпроизводное тиено[3,2-d]пиримидина переведено в 4-тиопроизводное, которое может существовать в тиольной и тионной формах. По данным ИК-спектра, предпочтительнее тионная форма. В процессе реакции электрофильного замещения в тионе равновесие смещается в сторону тиолактимной формы, что приводит к образованию S-алкилпроизводных. В отличие от тиона алкилирование соответствующего пиридоптиенопиримидин-4-она происходит только по положению 3 [98].



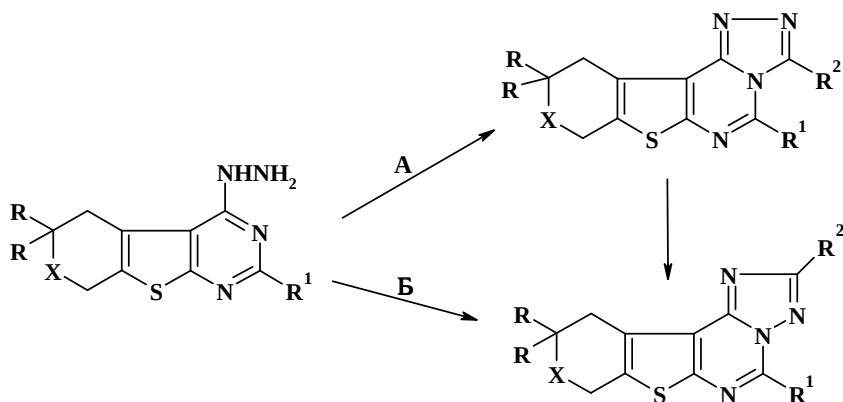
В литературе известно множество работ по реакциям нуклеофильного замещения атома галогена или метилсульфогруппы в тиенопиримидинах при взаимодействии с различными аминами [99-106].

Исследования японских ученых показали, что 2,4-дихлортиенопиримидины при взаимодействии с боргидридом натрия в растворе хлороформа и этанола образуют 2-хлор-3,4-дигидропроизводные. Полученные данные свидетельствуют о том, что атом хлора в положении 4 легче подвергается восстановлению. Второй атом хлора активен по отношению к некоторым нуклеофилам. Так, взаимодействием 2-хлор-3,4,5,6,7,8-гексагидробензотиено[2,3-d] пиримидина с этоксидом натрия, метилтиолатом натрия и аммиаком образуются соответствующие 2-этоксид-, 2-метилтио- и 2-аминопроизводные с хорошими выходами. Нагреванием 2-хлор-3,4-дигидропроизводных тиено[2,3-d] пиримидинов в уксусной кислоте Хитоши и Фумиоши получили соответствующие производные 2-(1H)-она, а реакцией с тиоуреидами – производные 2-(1H)тиона [107].



$R = R^1 = H, Me, (CH_2)_4$; $X = OEt, SMe, NH_2$; $Y = O, S$.

Изучены реакции циклизации 4-гидразинотиено[2,3-d]пиримидинов по действием триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты (метод А) и муравьиной кислоты (метод Б). В первом случае получаются 1,2,4-триазоло[4,3-с]тиено[3,2-е]пиримидины с выходами 60-90%, а во втором случае его изомеры – 1,2,4-триазоло[2,3-с]тиено[3,2-е]пиримидины, выходы полученных продуктов составляют 60-70%. Показано также, что триазоло[4,3-с]тиенопиримидин превращается в [2,3-с] изомер [108-110].



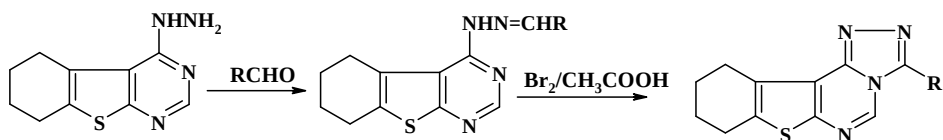
$X = O, S, N-CH_3, CH_2$; $R = H, CH_3$; $R^1 = H, \text{алкил, аралкил}$; $R^2 = H, CH_3$.

Под действием азотистой кислоты из 4-гидразинопроизводных получены тетразоло[5,1-f]тиено[3,2-d]пиримидины, строение которых было установлено данными ИК- и ЯМР-спектров [13,43].

Синтез 3-тиотриазоло[4,3-с]тиенопиридинов осуществляется путем конденсации гидразинопиримидинов сероуглеродом [13].

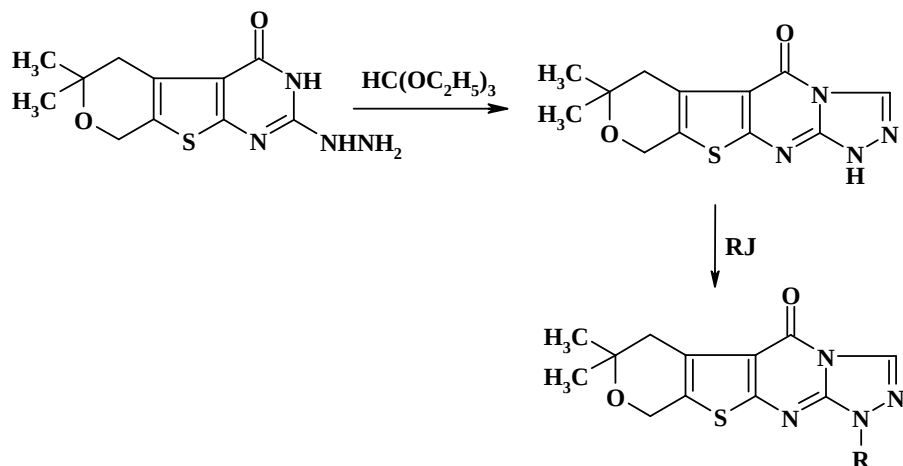
Конденсацией 4-гидразино-5,6-тетраметил-6-этилтиено-[2,3-d]пиримидина с ароматическими альдегидами и изатином получены соответствующие гидразоны, которые зациклизованы в 3-арил-1,2,4-триазоло[3,4-с]пиримидо[4,5-b]тетрагидробензотиофены реакцией с бромом и уксус-

ной кислотой. Целевые продукты получают с высокими выходами [111].



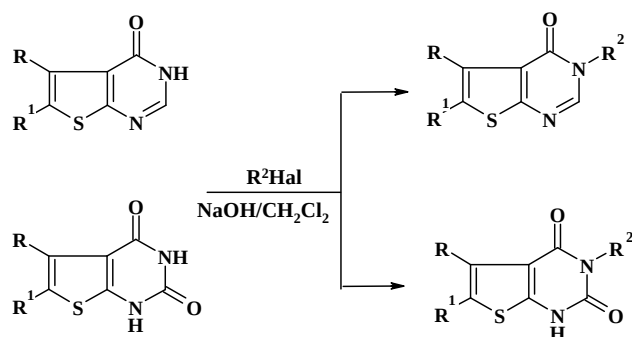
R = Ph, 4-CH₃O-C₆H₄.

Аналогичные исследования были проведены в лаборатории синтеза психотропных соединений Института тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна [112]. Гетероциклизацией 2-гидразино-4-оксотииенопиримидина триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты был получен триазолопиримидин. Алкилированием последнего йодистым метилом или этилом синтезированы 1-метил(этил)-5-оксотииенопиримидины.



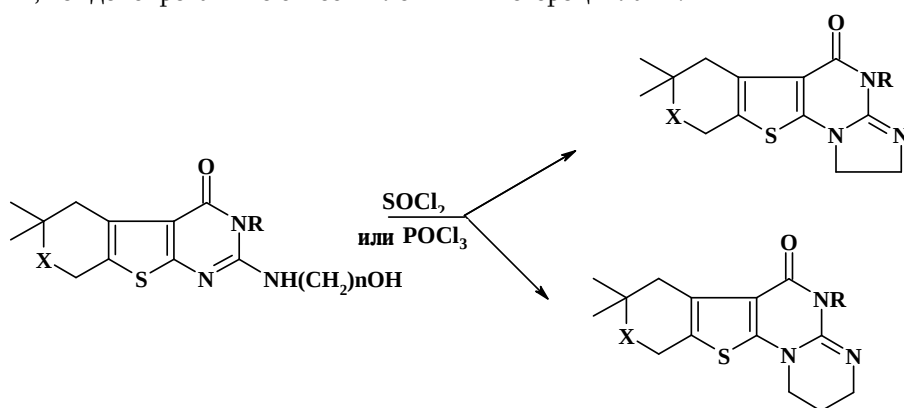
R = CH₃, C₂H₅.

Бом и др. осуществили N-алкилирование в положении 3, а также N, N'-диалкилирование в положениях N-1 и N-3 тиенопиримидинов. В качестве алкилирующих агентов, помимо алкилгалогенидов, были использованы этиловые эфиры бромкарбоновых кислот. Этот метод был также использован для алкилирования 2,4-диоксотииенопиримидинов. Сравнительно лучшие результаты получались при использовании гидроксида натрия в системе вода-дихлорметан. Как и следовало ожидать, 3,4-дигидро-4-оксотииено[2,3-d]пиримидин подвергался алкилированию в положении N-3, а тетрагидро-2,4-диоксотииено[2,3-d] пиримидин легко алкилируется этиловым эфиром уксусной кислоты исключительно в 3-положении кольца с образованием продукта N-3 алкилирования [113,114].



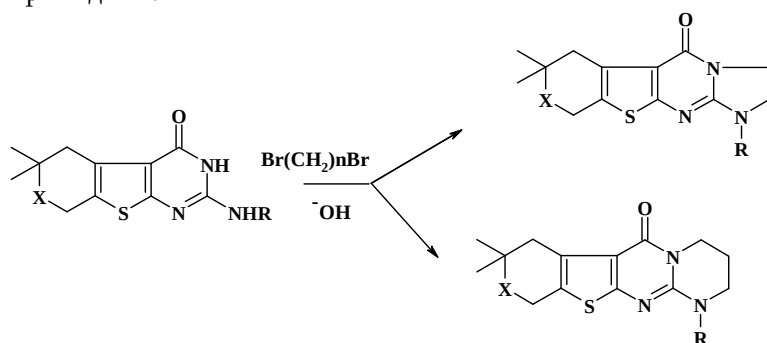
$R = \text{CH}_3, \text{Ph}; R^1 = \text{CH}_3, \text{H}, (\text{CH}_2)_4; R^2 = (\text{CH}_2)_n\text{COOEt}, \text{алкил}; n = 1, 2.$

2-(Гидроксиэтил-3-гидроксипропиламино)-3-замещенные тиено[2,3-d]пиримидины действием хлорокисью фосфора или тионилхлорида, а затем гидроксида натрия образуют с высокими выходами имидазо(пиримидо)[1,2-a]тиенопиримидины, конденсированные с шестичленными гетероциклами.



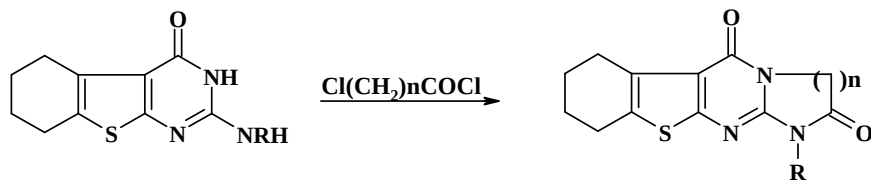
$X = \text{O}, \text{S}, \text{NCH}_3, n = 2, 3; R = \text{Me}, \text{Ph}, \text{Bn}.$

Взаимодействием 2-аминозамещенных-4-оксотииено[2,3-d]пиримидинов с 1,2-дибромэтаном и 1,3-дибромпропаном получены целевые имидазо(пиримидо)[2,1-b]тиенопиримидины.



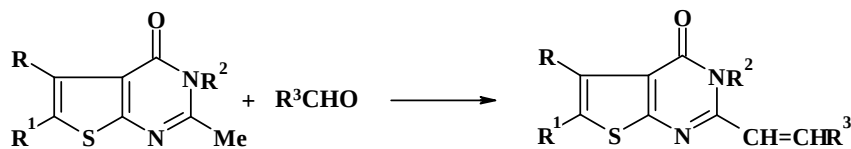
$X = \text{O}, \text{S}, \text{NCH}_3, n = 2, 3; R = \text{Me}, \text{Ph}, \text{Bn}.$

Предложен также интересный метод синтеза производных 1,2,3,5,6,7,8,9-октагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]имидазо(пиримидино)[1,2-a]пиримидин-2,5-дионов взаимодействием 3,4,5,6,7,8-гексагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-она с хлорангидридами хлоркарбоновых кислот [115].



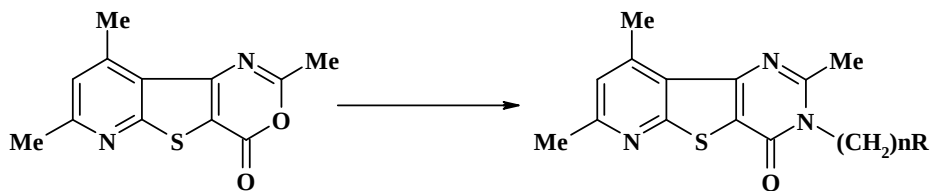
R = CH₂C₆H₅, C₆H₅; n = 1, 2.

Рэчем и Бомом осуществлена реакция 2-метил-3,4-дигидро-4-оксотииено[2,3-d] пиримидина с рядом ароматических и гетероароматических альдегидов при 145-225°C в присутствии катализатора безводного хлорида цинка, приведшая к соответствующим продуктам конденсации за счет метильной группы пиримидинного фрагмента [116].



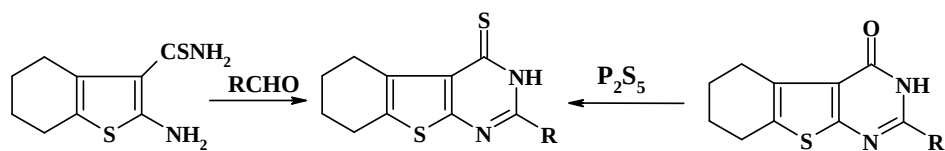
R = R¹ = H, Me, Ph, (CH₂)₄; R² = H, Me; R³ = гетероарил, незам.арил.

Боускет и сотр. осуществили реакции 2,7,9-триметил-4Н-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d] [1,3]оксазин-4-она с функционально замещенными аминами, приведшие к производным 3-аминометил-2,7,9-триметил-3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-она [117].



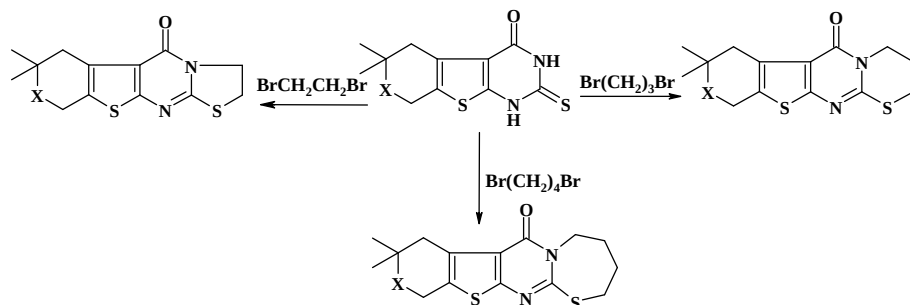
R = NMe₂, NEt₂, Ph, 4-MeOC₆H₄, 2,4-MeNO₂C₆H₃, 1-морфолинил, 1-пиридил, пирролидинил, пиперазинил, n = 0-3.

Осуществлены реакции тиокарбоксамида с бензальдегидом, *о*- и *п*-метилбензальдегидами и *п*-метоксибензальдегидом, приведшие к 4-тиопиримидонам, которые также получены встречным синтезом из 4-пиримидона и пентасульфида фосфора [118].



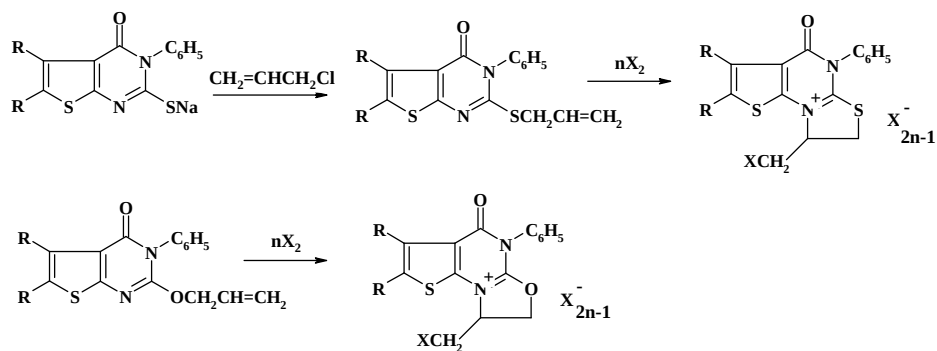
R = C₆H₅, o-C₆H₄CH₃, p-C₆H₄CH₃, p-C₆H₄OCH₃.

А. С. Норовяном и сотр. [43,44] 2-тио-4-оксотieno[2,3-d]пиримидины были вовлечены в реакции гетероциклизации с различными дибромалканами, приводящие к новым производным тienoпиримидинового ряда с линейной структурой.



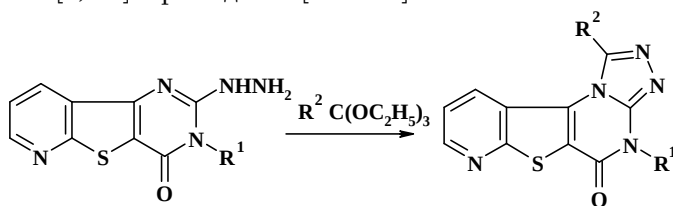
X = O, S.

Хрипак с сотр. [119] показали, что УФ-спектры S- и O-аллильных производных тieno[2,3-d]пиримидинов совпадают с УФ-спектрами соответствующих натриевых солей, которые имеют тиольное и енольное строение с отрицательным зарядом на атоме серы или кислорода в положении 2. Исходя из этого можно сделать вывод о том, что алкилирование натриевых солей тieno[2,3-d] пиримидинов хлористым аллилом протекает по атому серы или кислорода с образованием S-аллилпроизводных. Для замыкания тиазольного цикла использовали гетероциклизацию под действием электрофильных реагентов – брома или йода. При проведении реакции в неполярных растворителях, например, хлороформе или четыреххлористом углероде, наблюдается осмоление реакционной смеси, в то время как процесс протекает довольно гладко в кислородсодержащих растворителях, например, уксусной кислоте, этаноле или диоксане при 20-25°C, приводя во всех случаях к образованию одного и того же продукта реакции, выход которого сильно зависит от количества введенного в реакцию галогена. При молярном соотношении галоген-аллилпроизводное, равном 1:1, выходы продуктов реакции составляют 30-50%, в то время как увеличение этого соотношения до 2:1 (а при использовании йода и до 3:1) позволяет достигнуть практически количественных выходов [119].

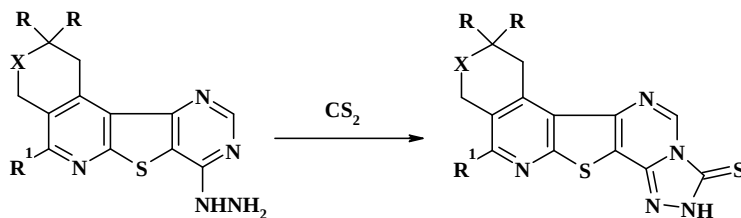


$\text{R} = \text{CH}_3, (\text{CH}_2)_4, (\text{CH}_2)_3; \text{X} = \text{Br}, \text{I}; n = 2, 3.$

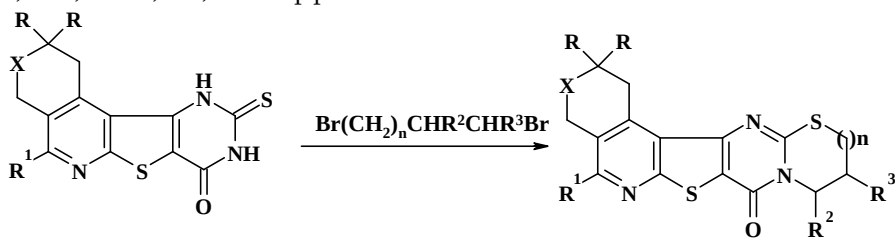
Осуществлен также синтез тетра- и пентациклических конденсированных тиено[3,2-d]пиримидинов циклизацией соответствующих 2(4)-гидразино- и 2-тио-4-оксо-тиено[3,2-d]пиримидинов [120-122].



$\text{R}^1 = \text{Alk}, \text{Ar}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Alk}.$



$\text{X} = \text{O}, \text{CH}_2; \text{R} = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^1 = \text{морфолино}.$



$\text{X} = \text{O}, \text{CH}_2; \text{R} = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^1 = \text{морфолино}, \text{пирролидино}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{Alk.}, \text{OH}; n = 0, 1.$

Таким образом, обобщая литературные данные, можно констатировать, что конденсированные тиено[3,2-d]- и -[2,3-d]пиримидины представляют определенный интерес как с точки зрения их синтетических возможностей, так и выявления среди них биологически активных соединений.

**ԿՈՆԴԵՆՍԱԾ ԹԻԵՆՈ[2,3-d]- ԵՎ ԹԻԵՆՈ[3,2-d]ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ
ՓՈՆԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ**

Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ս. Ն. ՍԻՐԱԿԱՆՅԱՆ և Շ. Ֆ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

Թիենոպիրիմիդինները ներկայացնում են տեսական հետաքրքրություն օրգանական քիմիայի տեսանկյունից, քանի որ իրենց կառուցվածքում միաժամանակ պարունակում են π -պակասորդային պիրիմիդինային և π -ավելցուկային թիոֆենային օղակներ: Մյուս կողմից թիենոպիրիմիդինները հանդիսանում են պուրինների կառուցվածքային նմանակներ և կենսաբանորեն ակտիվ միացություններ են:

Ներկա աշխատանքում ընդհանրացված և համակարգված են կոնդենսված թիենո[2,3-d]- և թիենո[3,2-d]պիրիմիդինների ստացման մեթոդների և փոխարկումների վերաբերյալ գրականության տվյալները:

**SYNTHESIS AND CONVERSION OF CONDENSED THIENO[2,3-d]-
AND THIENO[3,2-d]PYRIMIDINES**

A. S. NORAVYAN, E. G. PARONIKYAN, S. N. SIRAKANYAN and Sh. F. HAKOBYAN

The Scientific Technological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: noravyan@mail.ru

Thienopyrimidines are of theoretical interest in organic chemistry from the point of view of their reactivity caused by both π -deficient pyrimidine and π -excessive thiophene rings in their structures. On the other hand thienopyrimidines are purine structural analogs and biologically active compounds.

In the present work we have generalized and systematized the literature data on synthesis and conversions of both condensed thieno [2,3-d]- and thieno[3,2-d]pyrimidines.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] PCT Int. WO 99 24,440 (1999) // Chem. Abstrs., 1999, v. 131, 5266z.
- [2] *Buchanan J.G., Graven D.A., Wightman R.H., Harnden M.* // Chem.Soc., Perkin Trans 1, 1991, №1, p. 195.
- [3] S. African Patent 72 02,648 (1979) // C.A., 1980, v. 92, 35997g.
- [4] *Hoxer K., Plapp R., Petzer H.* // Prog. Chemother (Antibacterial, Antiviral, Antineoplast) Proc. Int. Congr. Chemother, 8th, 1973, №1, p. 428.
- [5] *Juric A., Nikolic S., Trinajstić N.* // Croat. Chem. Acta, 1997, v. 70(3), p. 841.
- [6] *Gewald K.* // Angew.Chem., 1961, Bd.73, s. 114.
- [7] *Edward C.T., Joel G. Berger.* // J. Org. Chem., 1967, v. 32, №8, p. 2376.
- [8] *Chaykovsky M., Lin M., Rosowsky A., Modest E.J.* // J. Med. Chem., 1973, v. 16, №3, p. 188.
- [9] *Rosowsky A., Chen K.K.N., Lin M.* // J. Med. Chem., 1973, v. 16, №3, p. 191.
- [10] *Rosowsky A., Chaykovsky M., Chen K.K.N., Lin M., Modest E.J.* // J. Med. Chem., 1973, v. 16, №3, p. 185.

- [11] *Норавян А.С., Мкртчян А.П., Джагацпаян И.А., Акопян Р.А., Акопян Н.Е., Вартамян С.А.* // Хим.-фарм. ж., 1977, №9, с. 38.
- [12] *Норавян А.С., Мкртчян А.П., Акопян Р.А., Вартамян С.А.* // Хим.-фарм. ж., 1980, №2, с. 37.
- [13] *Аветисян Г.М.* Автореф. дисс. «Синтез новых биологически активных гетероциклических систем на основе 4-тио-, 2,4-дитиотиено[2,3-d]пиримидинов, конденсированных с шестичленными гетероциклами» канд. хим. наук. Ереван, ИТОХ, 1987.
- [14] *Родиновская Л.А., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., Шестопалов А.М., Промоненков В.К., Золотарев М., Мортиков В.Ю.* // ЖОрХ, 1985, т. 21(11), с. 2439.
- [15] *Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., Промоненков В.К., Родиновская Л.А.* // ЖОрХ, 1984, т. 20(11), с. 2432.
- [16] *Lockman J. W., Reeder M. D., Suzuki K., Ostani K., Austin M., Baichval V., Willardshen J. A.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, v. 20, p. 2283.
- [17] *Abdelhamid A.O., Ismail Z.H., Abdel-Gawad S.M., Ghorab M.M., Abdel-Aziem A.* // Phosp. Sulf. Sill., 2009, v. 184, p. 58.
- [18] *Gewald V.K., Hentschel M., Illigen U.* // J.Prakt.Chem., 1974, Bd. 316(6), s. 1030.
- [19] *Пароникян Е.Г., Норавян А. С., Акопян Ш. Ф.* // Хим.-фарм. ж., 2007, №9, с.14.
- [20] *Гевальд К.* // ХГС, 1976, №10, с. 1299.
- [21] *Shishoo C.J., Devani M.B., Bhadti V.S., Ananthan S., Ullas G. V.* // Tetrahedron Lett., 1983, v. 24, №42, p.4611.
- [22] *Shishoo C.J., Devani M.B., Bhadti V.S., Jain K.S., Ananthan S.* // J. Heter.Chem., 1990, v. 27, №2, p.119.
- [23] *Шведов В.И., Харизоменова И.А., Гринев А.Н.* // ХГС, 1974, №1, с. 58.
- [24] *Shvedov V.I., Kharizomenova I.A., Grinev A.N.* // Otkritiya Isobret. Prom. Obraztsy Tovarnye Znaki, 1972, v. 49(31), p. 80.
- [25] Ger. Patent 1,908,407 (1969) // Chem. Abstrs., 1970, v. 72, 31837u.
- [26] Sweed Patent 507,973 (1971) // Chem. Abstrs., 1971, v. 75, 129829e.
- [27] *Шведов В.И., Рыжкова В.К., Гринев А.Н.* // ХГС, 1967, №3, с. 459.
- [28] Ger. Patent 1,934,172 (1970) // Chem. Abstrs., 1970, v. 72, 90498g.
- [29] *Monique P., Francois F., Guy N.* // Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther., 1984, v. 19(5), p. 420.
- [30] *Шведов В.И., Сычева Т.П., Сакович Т.В.* // ХГС, 1979, №10, с. 1336.
- [31] *Мкртчян А.П., Казарян С.Г., Норавян А.С., Акопян Р.А., Джагацпаян И.А., Акопян Н.Е., Акопян Л.Г.* // Хим.-фарм. ж., 1986, №11, с. 1312.
- [32] *Мкртчян А.П., Казарян С.Г., Норавян А.С., Вартамян С.А., Джагацпаян И.А., Акопян Н.Е., Назарян И.М.* // Хим.-фарм. ж., 1984, №4, с. 451.
- [33] *Мкртчян А.П., Казарян С.Г., Норавян А.С., Акопян Р.А., Джагацпаян И.А., Акопян Н.Е., Акопян Л.Г.* // Хим.-фарм. ж., 1985, №5, с. 557.
- [34] *Мкртчян А.П., Норавян А.С.* // ХГС, 2006, №3, с. 441.
- [35] *Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А. С.,* // ХГС, 2008, №8, с. 1245.
- [36] *Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А. С., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г.* // Хим.-фарм. ж., 2010, №4, с. 19.
- [37] *Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А.С.,* // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №3-4, с. 474.
- [38] Austrian Patent 278,819 (1970) // Chem. Abstrs., 1970, v. 72, 90509m.
- [39] U.S. Patent 4,054,656 (1977) // Chem.Abstrs., 1978, v. 88, 37830p.
- [40] Belg. Patent 859,818 (1978) // Chem.Abstrs., 1979, v. 90, 38952h.
- [41] Ger. Patent 2,746,750 (1979) // Chem.Abstrs., 1979, v. 91, 74644p.

- [42] *Оганисян А.И.* Автореф. дисс. «Синтез биологических активных новых конденсированных гетероциклических систем в рядах тетрагидропиранов, тетрагидротиопиранов и пиперидинов» канд. хим. наук. Ереван, ИТОХ, 1981.
- [43] *Григорян Г.О.* Автореф. дисс. «Синтез и биологическая активность новых гетероциклических систем на основе 2,3-замещенных тиено[2,3-d]пиримидинов, конденсированных с тетрагидропирановым, тетрагидротиопирановым и пиперидиновым кольцами» канд. хим. наук. Ереван, ИТОХ, 1986.
- [44] *Dave K.G., Shishoo C.J., Devani M.B., Kalyanaraman R., Ananthan S., Ullas G.V., Bhadti V.S.* // J. Heter.Chem., 1980, №7, p. 1497.
- [45] *Pech R., Bohm R.* // Pharmazie, 1989, v. 44(11), p. 790.
- [46] *Shishoo C.J., Devani M.B., Pathak U.S., Ananthan S., Bhadti V.S., Ullas G.V., Jain K.S., Rathod I.S., Talati D.S., Doshi N.H.* // J. Heter.Chem., 1984, №2, p. 375.
- [47] *Shishoo C.J., Devani M.B., Ullas G.V., Ananthan S., Bhadti V.S.* // J. Heter. Chem., 1985, v. 22, №3, p. 825.
- [48] Indian Patent 151,496 (1983) // Chem.Abstrs., 1984, v. 100, 209858p.
- [49] *Shishoo C.J., Devani M.B., Bhadti V.S., Jain K.S., Rathod I.S., Goyal T.P., Patel R.B., Naik S.R.* // Arzneim-Forsch./Drug.Res., 1990, v. 40(1), №5, p. 567.
- [50] Ger.Patent 234,268 (1986) // Chem.Abstrs., 1986, v. 105, 226631c.
- [51] Ger.Patent 234,269 (1986) // Chem.Abstrs., 1986, v. 105, 208925z.
- [52] *Ried W., Giebe R.* // Liebigs Ann. Chem., 1968, v. 713, p. 143.
- [53] *Schellhase M., Bohm R., Pech R.* // Pharmazie, 1984, v. 39, №1, p. 19.
- [54] Ger. Patent 2,411,273 (1975) // Chem.Abstrs., 1975, v. 83, 206324f.
- [55] Ger. Patent 2,411,274 (1975) // Chem.Abstrs., 1976, v. 84, 17412t.
- [56] *Шведов В.И., Харизоменова И.А., Гринев А.Н.* // ХГС, 1975, №6, с. 765.
- [57] *Manhas M.S., Amin S.G.* // J. Heter.Chem., 1976, v. 13(4), p. 903.
- [58] *Shakhidoyatow Kh.M., Aminov Z.A., Khidirova N.K.* // Dokl.Akad.Nauk.UzSSR, 1988, №12, p. 35.
- [59] Ger.Patent 2,104,435 (1971) // Chem.Abstrs., 1971, v. 75, 140883p.
- [60] Span. Patent 363,796 (1969) // Chem.Abstrs., 1972, v. 77, 48500e.
- [61] *Madding G.D., Thompson M.D.* // J. Heter.Chem., 1987 v.24, №3, p. 581.
- [62] *Bohm R., Pech R.* // Pharmazie, 1983, v. 38(2), p. 136.
- [63] Ger.Patent 152,129 (1981) // Chem.Abstrs., 1983, v. 98, 34593j.
- [64] Japan Patent 73 42,271(1972) // Chem.Abstrs., 1973, v. 78, 29795j.
- [65] Span. Patent 425,699 (1976) // Chem.Abstrs., 1977, v. 87, 102375q.
- [66] *Manhas M.S., Amin S.G.* // J. Heter.Chem., 1977, v. 14, p. 161.
- [67] *Noverola Salvador Vega.* // An.R.Acad.Farm., 1976, v. 42(4), p. 563.
- [68] *Шестопалов А.М., Шаранин Ю.А.* // ЖОрХ, 1984, т. 20(9), с. 1991.
- [69] Japan Patent 62,132,884 (1987) // Chem.Abstrs., 1987, v. 107, 198350h.
- [70] *Даббаева В.В., Норавян А.С., Еноян Б.Д.* // ХГС, 1995, №2, с. 250.
- [71] *Temple D.L., Yenich J.p., Covington R.R., Hanning C.A., Seidehamel R.J., Mackey H.K., Bartek M.J.* // J. Med.Chem., 1979, v. 22(5), p. 505.
- [72] *Manhas M.S., Sharma S.D., Amin S.G.* // J.Med.Chem., 1972, v. 15(1), p. 106.
- [73] *Шестопалов А.М., Никитин К.Г., Громова А.В., Родиновская Л.А.* // Изв.АН, сер. хим., 2003, №10, с. 2087.

- [74] *Норавян А.С., Оганисян А.Ш., Басенцян К.Е., Вартамян С.А.* // Арм.хим.ж., 1983, т.36, с. 108.
- [75] *Норавян А.С., Мирзоян Р.Г., Басенцян К.Е., Терентьев П.Б., Оганисян А.Ш.* // ХГС, 1983, №8, с. 1052.
- [76] *Guerrera F., Ronsisvalle G., Siracusa M.A.* // Chim.Ind.(Milan), 1976, v. 58(6), p. 451.
- [77] *Tornetta B., Siracusa M., Ronsisvalle G., Guerrera F.* // Gazzetta Chim. Ital., 1978, v. 108(1-2), p. 57.
- [78] *Мкртчян А.П., Оганисян А.Ш., Оганисян Арт.Ш., Норавян А.С.* // ХГС, 2005, №2, с. 267.
- [79] *Gutschow M., Leistner S.* // Z.Chem., 1990, №1, p. 23.
- [80] Ger.Patent 287,503 (1991) // Chem.Abstrs., 1991, v. 115, 49718x.
- [81] Ger.Patent 2,210,503 (1972) // Chem.Abstrs., 1972, v. 77, 164752n.
- [82] *Хрипак С.М., Добош А.А., Смоланка И.В.* // ХГС, 1973, №4, с. 567.
- [83] *Смоланка И.В., Добош А.А., Хрипак С.М.* // ХГС, 1973, №9, с. 1289.
- [84] *Sauter F., Deinhammer W.* // Monatsh. Chem., 1973, v. 104(6), p. 1593.
- [85] *Добош А.А., Хрипак С.М., Смоланка И.В.* // ХГС, 1974, №4, с. 486.
- [86] *Lalezari I., Jabari-Sahbari M.H.* // J. Heter.Chem., 1978, №5, p. 873.
- [87] *Ram V. J., Pandey H. K., Vlietinck A.J.* // J. Heter.Chem., 1981, №7, p. 1277.
- [88] *Zekany A., Makleit S.* // Pharmazie, 1987, v. 42(3), p. 160.
- [89] *Boehm R., Mueller R., Pech R.* // Pharmazie, 1990, v. 45(11), p. 827.
- [90] *Dave Ch.G., Shah P.R., Shah A.B., Dave K.C., Patel-Varsha J.* // J. Indian Chem.Soc., 1989, v. 66(1), p. 48.
- [91] *Оганисян А.Ш., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Акопян А.Г.* // Хим.-фарм.ж., 2001, т. 35(3), с. 9.
- [92] *Оганисян А.Ш., Григорян Г.О., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Меликян Г.Г.* // Хим.-фарм. ж., 2001, т. 35(3), с. 6.
- [93] *Devani M.B., Shishoo C.J., Pathak U.S., Parikh S.H., Shah G.F., Padhya A.C.* // J. Pharm Sci., 1976, v. 65(5), p. 660.
- [94] *Leistner S., Gutschow M., Wagner G.* // Pharmazie, 1989, v. 44(2), p. 153.
- [95] *Testa M.G., Perrini G., Chiachio U., Corsaro A.* // J. Chem.Res.(S), 1993, №8, p. 302.
- [96] *Оганисян А.Ш., Норавян А.С., Аветисян Г.М.* // ХГС, 1998, №8, с. 803.
- [97] *Оганисян А.Ш., Норавян А.С.* // Хим. ж. Армении, 2003, т.56, №3, с. 72.
- [98] *Шведов В.И., Сычева Т.П., Сакович Т.В.* // ХГС, 1979, №10, с. 1340.
- [99] *Darias V., Fernandez-Tome M.P., Madronoro R., Del Rio J., Vila-loro A.* // Chim. Ther., 1972, v. 7(3), p.224.
- [100] Japan Patent 74 13,198 (1974) // Chem.Abstrs., 1974, v. 80, 108565d.
- [101] Eur. Patent 150,469 (1985) // Chem.Abstrs., 1986, v. 104, 19606q.
- [102] Japan Patent 62 00,427 (1987) // Chem.Abstrs., 1987, v. 107, 59050x.
- [103] Ger. Patent 237,663 (1986) // Chem.Abstrs., 1987, v. 106, 84634c.
- [104] Ger. Patent 245,667 (1987) // Chem.Abstrs., 1988, v. 108, 21920p.
- [105] Ger. Patent 245,666 (1987) // Chem.Abstrs., 1988, v. 108, 6044n.
- [106] *Казарян С.Г.* Автореф. дисс. «Синтез новых биологически активных замещенных тие-но[2,3-d]пиримидинов, конденсированных с тетрагидробензолом и шестичленными насыщенными гетероциклами» канд. хим. наук. Ереван, ИТОХ, 1990.
- [107] *Hitoshi Y., Fumiyoshi I.* // J. Heter.Chem., 1981, v. 18(1), p. 67.

- [108] *Shishoo C.J., Devani M.B., Ullas G.V., Ananthan S., Bhadti V.S.* // J. Heter.Chem., 1981, v. 18(1), p. 43.
- [109] *Shishoo C.J., Devani M.B., Ullas G.V., Ananthan S., Bhadti V.S.* // J. Heter.Chem., 1985, v. 22(3), p. 831.
- [110] *Карапетян А.А., Алексанян М.С., Оганисян А. Ш., Норавян А.С., Стручков Ю.Т.* // ЖСХ, 1994, т.35, №2, с. 197.
- [111] *Ram V., Pandey H.* // J. Heter.Chem., 1981, v. 18(7), p. 1277.
- [112] *Оганисян А.Ш., Норавян А.С., Джагацпаян И.А., Меликян Г.Г.* // Хим.-фарм.ж., 2003, т. 37(1), с. 15.
- [113] *Bohm R., Pech R., Schneider E.* // Pharmazie, 1983, v. 38(2), p. 135.
- [114] *Bohm R., Muller R., Pech R.* // Pharmazie, 1986, v. 41(9), p. 661.
- [115] *Sauter F., Stanetty P., Schrom E., Sengstschmid G.* // Monatsh. Chem., 1978, v. 109(1), p. 53.
- [116] *Pech R., Bohm R.* // Pharmazie, 1987, v. 42(2), p. 131.
- [117] *Bousquet E., Guerrero F., Siracusa M.A., Caruso A., Amico-Roxas M.* // Farmaco, 1984, v. 39(2), p. 110.
- [118] *Manhas M.S., Amin S.G., Dayal B.* // J. Heter.Chem., 1976, v. 13(3), p. 633.
- [119] *Хрипак С.М., Якубец В.И., Мигалина Ю.В., Козьмин А.С., Зефилов Н.С.* // ХГС, 1989, №3, с. 413.
- [120] *Davoodnia A., Bakavoli M., Mohseni Sh., Tavakoli-Hoseini N.* // Monatsh. Chem., 2008, v. 139, p. 963.
- [121] *Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А.С., Паносян Г.А., Степанян Г.М., Гарибджанян Б.Т., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г.* // Хим.-фарм. ж., 2009, №3, с. 17.
- [122] *Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А.С., Джагацпаян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А.Г.* // Хим.-фарм. ж., 2012, №3, с. 25.