

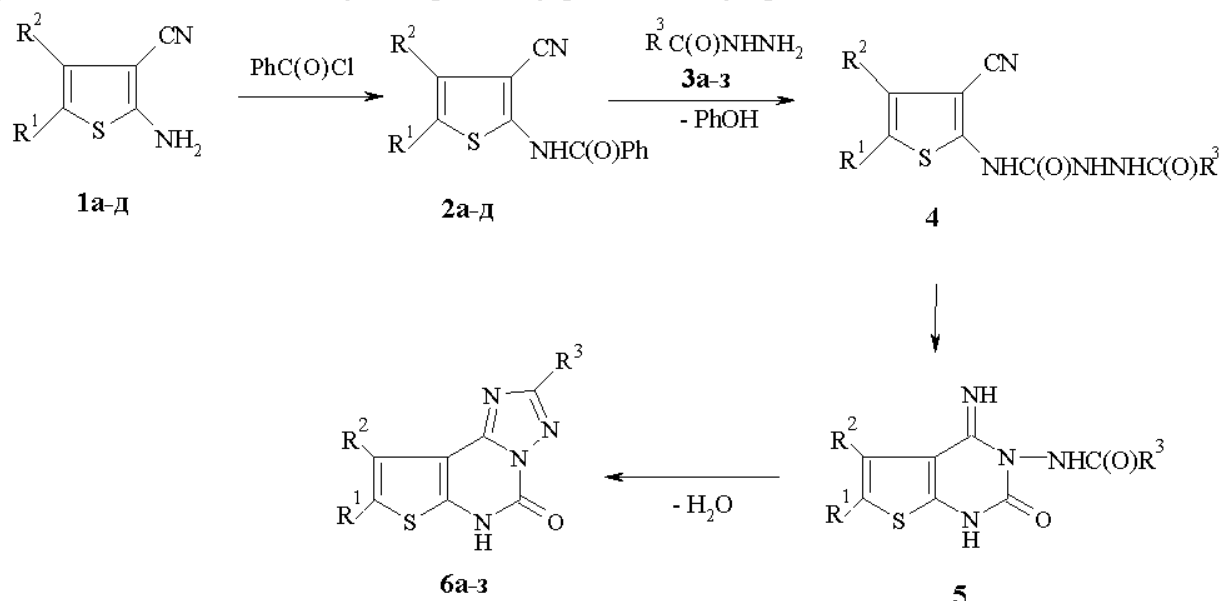
УДК 547.736 : 547.792.9 : 547.859

**СИНТЕЗ 2-ЗАМІЩЕНИХ 8,9-ЦИКЛОАЛКІЛТІЕНО-  
[3,2-е][1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]ПІРИМІДИН-5(6Н)-ОНІВ**

Похідні конденсованої гетероциклічної системи тієно[3,2-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідину є сполуками з широким спектром біологічної дії. Серед них виявлені речовини з високим бактеріцидним ефектом [1], противірусною та протипухлинною активністю [2], а також протизапальною дією [3]. В літературі описано два синтетичних підходи до їх одержання. Перший з них [1-5] ґрунтується на використанні 4,5-циклоалкілзаміщених 2-аміно-3-ціанотієнів і включає первинну модифікацію аміногрупи до імідатної, наступну циклоконденсацію під дією гідразину до 3-аміно-4-іміно-3,4-дигідротієно[2,3-д]піримідинів та подальше формування триазольного циклу за допомогою ортоестерів. Другий спосіб [6,7] передбачає анелювання піримідинового циклу до важкодоступних 2-аміно-3-(1,2,4-триазоліл-3-іл)тієнів за допомогою сірковуглецю або хлороацетилхлориду. Суттєвим недоліком обох методів є неможливість введення в положення 2 конденсованої трициклічної системи широкого кола замісників, що істотно знижує їх придатність для отримання малих хімічних бібліотек для раціонального пошуку потенційних лікарських препаратів. Окрім цього, описані підходи придатні для одержання вищеназваних сполук тільки з ароматичним піримідиновим циклом. В той же час особливу цінність як прекурсори для потенційних біоактивних систем мають частково гідровані гетероциклічні сполуки, схильні до подальшої функціоналізації. Зазначимо, що спрямоване введення в положення 5 структурно близького 9-хлоро-2-(2-фураніл)[1,2,4]триазоло[1,5-с]хінолізинового циклу аміногрупи лежить в основі синтезу нового антагоніста аденозину CGS 15943 [8], який приблизно в 500 раз активніший за теофілін. Саме тому предметом даного дослідження стало створення препаративно простого методу добування широкої низки 2-заміщених 8,9-циклоалкілтієно[3,2-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-5(6Н)-онів.

Раніше [9] було показано, що 2-ціанофенілізоціанат є зручним реагентом для формування на його основі анелюваних піримідинового та 1,2,4-триазольного циклів. Використання в подібних перетвореннях його гетероциклічних аналогів, зокрема 3-ціано-2-тієнілізоціанатів, не описано в силу відсутності методів їх синтезу. Нами розроблена нова синтетична методологія, що базується на легкодоступних 4,5-дизаміщених 3-ціано-2-амінотієфенах (**1а-д**), схильних при підвищеній температурі до ацилювання хлорофенілформіатом. Показано, що при нагріванні протягом 2 год. реагентів у ксилолі (індивідуальні ізомери або їх суміш) майже з кількісними виходами утворюються 4,5-циклоалкіл-3-ціано(тієн-2-іл)карбамати (**2а-д**), які є свого роду «блокованими» фенолом формами відповідних ізоціанатів, а отже при високих температурах можуть їх генерувати. На такому допущенні ґрунтувалось подальше використання у взаємодії з карбаматами (**3а-г**) поліфункціональних гідразидів карбонових кислот (**3а-з**). При детальному дослідженні реакції сполук (**2а-д**) та (**3а-з**) з'ясовано, що на її перебіг істотно впливає як характер замісників  $R^1$  та  $R^2$  в карбаматах, так і  $R^3$  в гідрازیдах. Так, карбамат (**2а**), який не містить замісників в тієнільному циклі реагує з гідрازیдами арилкарбонових кислот (**3д,е**) при кип'ятінні в ксилолі (індивідуальні ізомери або їх суміш) впродовж 4 год. з утворенням 4-іміно-3-карбоксамідо-1,4-дигідротієно[2,3-д]піримідинів (**5а,б**). В аналогічних умовах взаємодія 3-ціано-(5,6-дигідро-4Н-циклопента[б]тієн-2-іл)фенілкарбамату (**2б**) з ацетогідразидом (**3а**) зупиняється на стадії 2-ацетил-N(5,6-дигідро-4Н-циклопента-[б]тієн-2-іл)гідразінокарбоксаміду (**5а**). Реакція цього ж карбамату з гідразидом пірослизевої кислоти (**3ж**) при 6 год. кип'ятінні в ксилолі приводить до тієнопіримідину (**5в**), який при подальшому експонуванні впродовж 3 год. в киплячому *o*-дихлоробензені (178-180°C) перетворюється в 2-фурилтієно[3,2-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-5(6Н)-он (**6а**). Натомість, карбамати з анелюваними циклогексильним або циклогептильним ядрами (**2в-д**) реагують з гідрازیдами аліфатичних (**3б**), ароматичних (**3в-є**) та гетероароматичних (**3ж,з**) кислот при 4 год. кип'ятінні в ксилолі з утворенням 2-заміщених 8,9-циклоалкілтієно-[3,2-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-5(6Н)-онів (**6а-з**) з виходами 78-94%. Аналіз цієї реакції методами ІЧ та ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопії, а також хромато-мас-

спектрометрії дозволяє стверджувати, що вона проходить як доміно-процес через стадії утворення проміжних продуктів типу (4) та (5). При цьому найлегше здійснюється формальне заміщення фенокисильної групи на ацилгідрозидну, свідченням чого є наявність в реакційній суміші після 2 год. нагрівання продуктів тієно[2,3-d]-піримідинової та тієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[1,5-c]піримідинової структури. Наступне 2 год. кип'ятіння приводить до утворення виключно останніх з високими виходами. Аналіз одержаних експериментальних даних дає підстави стверджувати, що лімітуючою стадією ланцюга перетворень (4 → 5 → 6) є анелювання 1,2,4-триазольного циклу, яке в значній мірі контролюється як основністю екзоциклічної іміногрупи, так і кислотністю карбоксамідної групи тієнопіримідинів (5). При цьому істотний вплив на основність іміногрупи відіграє розмір карбоциклу, який анелюваний з тіофеновим ядром. Саме тому найменш напружені циклогексильне та циклогептильне кільця сприяють перебігу циклоутворення. Стосовно впливу природи замісника R<sup>3</sup>, то акцепторний характер ароїльних або гетероароїльних груп значно підвищує кислотність карбоксамідного фрагмента, тим самим полегшуючи процес внутрішньомолекулярної циклоконденсації.



**1, 2:** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= H (**a**), R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>= (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (**б**), (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (**в**), CH<sub>2</sub>CH(Me)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, (**г**), (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**д**);

**3:** R<sup>3</sup>= Me (**a**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub> (**б**), Ph (**в**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**д**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**е**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**є**), 2-фурил (**ж**), 3-піридил (**з**); **4:** R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>= (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>3</sup>=Me (**a**); **5:** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= H, R<sup>3</sup>=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**); R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>= (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>3</sup>= 2-фурил (**в**); **6:** R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>= (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>3</sup>=2-фурил (**a**), R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>= (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**), R<sup>3</sup>=2-фурил (**в**); R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>= CH<sub>2</sub>CH(Me)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>=4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub> (**г**), Ph (**д**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**е**), 3-піридил (**є**); R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>= (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, R<sup>3</sup>= 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**ж**); R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>= (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, R<sup>3</sup>= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**з**).

Будова всіх синтезованих проміжних та цільових сполук доведена з використанням комплексу фізико-хімічних методів: ІЧ, ЯМР (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії. Оскільки для ізомерних структур (4) та (5) резонанс N-H протонів не є строго доказовим, вони були надійно ідентифіковані за допомогою ІЧ спектрів, в яких для сполуки (4a) наявна смуга середньої інтенсивності групи C≡N при 2230 см<sup>-1</sup>. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H сполук (5a-в) характеризуються трьома синглетними сигналами відповідно в області 8.3, 8.6 та 11.1 м.ч. З них синглет при 11.1 м.ч. можна надійно віднести до N-H-протона в положенні 1 піримідинового циклу. В сполуках (6a-з) вказаний протон за рахунок акцепторного впливу триазольного кільця стає більш кислим і поглинає в діапазоні 12.75-12.90 м.ч. Для спектрів ЯМР <sup>13</sup>C сполук (5a,б) характерними є сигнали атомів C<sup>2</sup> в області 165 м.ч. та C<sup>5</sup> – 154 м.ч. Для сполук (6a,г,д) сигнали атомів C<sup>2</sup> прописуються при 150 м.ч., C<sup>5</sup> - 1-162 м.ч., C<sup>12a</sup> – 143-145 м.ч.

#### Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук в KBr записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C в DMSO-d<sub>6</sub> виміряні на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 125.75 МГц відповідно), внутрішній стандарт – TMS. Хромато-мас-спектри одержані на приладі PE SCIAXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та EL SOJ.

### **3-Ціано(4-*R*<sup>1</sup>-5-*R*<sup>2</sup>-тієн-2-іл)фенілкарбамати (2а-д)**

До суспензії 0.04 моль 2-аміно-3-ціаногіофену (1а-д) в 50 мл *o*-, *m*- або *n*-ксилолу додавали 7 г (0.045 моль) фенілхлороформіату і нагрівали при кип'ятінні в реакторі, обладнаному системою для поглинання хлороводню, впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували, промивали діетиловим етером (2×15 мл) і висушували.

#### **3-Ціано(тієн-2-іл)фенілкарбамат (2а)**

Вихід 82%, Т. топл. 162-163°C. ІЧ спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1740 (C=O), 2230 (C≡N), 3255 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 7.07-7.4 м (7H аром.), 11.88 с (1H, NH). Знайдено, %: C 59.29; H 3.14; N 11.63. C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вираховано, %: C 59.01; H 3.30; N 11.47.

#### **3-Ціано(5,6-дигідро-4H-циклопента[*b*]тієн-2-іл)фенілкарбамат (2б)**

Вихід 78%, Т. топл. 189-190°C. ІЧ спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1735 (C=O), 2230 (C≡N), 3240 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2.38 т (2H, CH<sub>2</sub>), 2.75 т (2H, CH<sub>2</sub>), 2.86 т (2H, CH<sub>2</sub>), 7.26-7.45 м (5H аром.), 11.62 с (1H, NH). Знайдено, %: C 63.70; H 4.12; N 9.61. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вираховано, %: C 63.36; H 4.25; N 9.85.

#### **3-Ціано(4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотієн-2-іл)фенілкарбамат (2в)**

Вихід 86%, Т. топл. 185-186°C. ІЧ спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1745 (C=O), 2230 (C≡N), 3250 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.76 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.51-2.59 м (4H, CH<sub>2</sub>), 7.24-7.47 м (5H аром.), 11.76 с (1H, NH). Знайдено, %: C 64.70; H 4.59; N 9.60. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вираховано, %: C 64.41; H 4.73; N 9.39.

#### **3-Ціано-6-метил(4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотієн-2-іл)фенілкарбамат (2г)**

Вихід 89%, Т. топл. 175-177°C. ІЧ спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1750 (C=O), 2230 (C≡N), 3260 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.05 д (3H, CH<sub>3</sub>), 1.14 гепт (1H, CH), 1.86-2.72 м (6H, CH<sub>2</sub>), 7.21-7.45 м (5H аром.), 11.70 с (1H, NH). Знайдено, %: C 65.60; H 5.29; N 9.00. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вираховано, %: C 65.36; H 5.16; N 8.97.

#### **3-Ціано-6-метил(5,6,7,8-тетрагідро-4H-циклопента[*b*]тієн-2-іл)фенілкарбамат (2д)**

Вихід 89%, Т. топл. 157-158°C. ІЧ спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1740 (C=O), 2225 (C≡N), 3250 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.63 -1.85 м (6H, CH<sub>2</sub>), 2.62-2.68 м (4H, CH<sub>2</sub>), 7.21-7.42 м (5H аром.), 11.56 с (1H, NH). Знайдено, %: C 65.18; H 5.09; N 9.12. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вираховано, %: C 65.36; H 5.16; N 8.97.

### **2-Ацетил-N(5,6-дигідро-4H-циклопента[*b*]тієн-2-іл)гідразинокарбоксамід (4а), N-(4-іміно-2-оксо-1,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-3(2H)карбоксаміди (5а-в), 8,9-циклоалкілтієно[3,2-*e*][1,2,4]-триазоло-[1,5-*e*]піримідин-5-(6H)-они (6 а-ж)**

Суспензію 0.02 моль 3-ціано(4-*R*<sup>1</sup>-5-*R*<sup>2</sup>-тієн-2-іл)фенілкарбамату (2а-д) та 0.02 моль гідразиду карбонової кислоти (3а-з) в 20 мл *o*-, *m*- або *n*-ксилолу нагрівали при кип'ятінні впродовж 4 год. Реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували, додавали до нього 15 мл етанолу, нагрівали до кипіння, охолоджували, відфільтровували і висушували. У випадку сполуки (5в) її нагрівали 3 год. в киплячому *o*-дихлоробензені, реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували, промивали етанолом і висушували.

#### **Сполука (4а)**

Вихід 72%, Т. топл. 245-247°C. ІЧ спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1660, 1710 (C=O), 2225 (C≡N), 3240, 3445 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1.87 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.37 т (2H, CH<sub>2</sub>), 2.71-2.81 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.96 кв (2H, CH<sub>2</sub>), 8.47 с (1H, NH), 9.85 с (1H, NH), 10.12 с (1H, NH). Знайдено, %: 50.25; H 4.41; N 21.52. М<sup>+</sup> 263.2. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вираховано, %: C 49.99; H 4.58; N 21.20, M 264.31.

#### **4-Хлоро-N(4-іміно-2-оксо-1,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-3(2H)-іл)бензамід (5а)**

Вихід 80%, Т. топл. 263-265°C. ІЧ спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1670 (C=O), 3310 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 6.82 д (1H тієніл), 7.29 (1H тієніл), 7.57 д (2H аром.), 8.03 д (2H аром.), 8.35 с (1H, NH), 8.67 с (1H, NH), 11.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.ч.: 103.53 (C<sup>5</sup>), 116.34 (C<sup>4a</sup>), 120.05 (C<sup>6</sup>), 126.29, 129.75, 131.22, 132.02 (C<sub>Ar</sub>), 150.19 (C<sup>7a</sup>), 154.15 (C<sup>4</sup>), 165.89 (C<sup>2</sup>), 172.19 (C=O). Знайдено, %: 48.35; H 2.81; N 17.32. М<sup>+</sup> 320.1. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вираховано, %: C 48.68; H 2.86; N 17.47. M 320.76.

#### **4-Бromo-N(4-іміно-2-оксо-1,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-3(2H)-іл)бензамід (5а)**

Вихід 84%, Т. топл. 286-289°C. ІЧ спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1675 (C=O), 3310 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 6.81 д (1H тієніл), 7.30 (1H тієніл), 7.72 д (2H аром.), 7.98 д (2H аром.), 8.36 с (1H, NH), 8.68 с (1H, NH), 11.11 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.ч.: 103.54 (C<sup>5</sup>), 116.75 (C<sup>4a</sup>), 119.91 (C<sup>6</sup>), 128.27, 128.48, 129.54, 130.11 (C<sub>Ar</sub>), 150.17 (C<sup>7a</sup>), 154.16 (C<sup>4</sup>), 165.72 (C<sup>2</sup>), 172.10 (C=O). Знайдено, %: 42.55; H 2.21; N 15.62. М<sup>+</sup> 364.5. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вираховано, %: C 42.75; H 2.48; N 15.34. M 365.21.

***N-(4-Метилен-2-оксо-1,5,6,7-тетрагідро-2Н-циклопента[4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-3(4Н)-іл)-2-фурамід (5e)***

Вихід 87%, Т. топл. 259-262°C. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1675 (C=O), 3325 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.20-2.26 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.77-2.92 м (4Н,  $\text{CH}_2$ ), 6.66 т (1Н фуран), 7.34 д (1Н фурил), 7.90 д (1Н фурил), 7.66-7.93 м (2Н, N-H), 10.83 с (1Н, N-H). Знайдено, %: С 47.58; Н 2.81; N 20.42.  $M^+$  277.5.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Вирахувано, %: С 47.82; Н 2.92; N 20.28, М 365.21.

***2-(Фурил-2)-7,8,9,10-тетрагідропенталено[1,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин-5(6Н)-он (6a)***

Вихід 75%, Т. топл. > 300°C. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{m}^{-1}$ : 1700 (C=O), 3220 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.46-2.49 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.91-3.00 м (4Н,  $\text{CH}_2$ ), 6.65 д (1Н фурил), 7.13 д (1Н фурил), 7.84 д (1Н фурил), 12.90 ш.с (1Н, N-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 21.38 ( $\text{CH}_2$ ), 22.53 ( $\text{CH}_2$ ), 23.77 ( $\text{CH}_2$ ), 24.55 ( $\text{CH}_2$ ), 108.95 ( $\text{C}^{12}$ ), 111.62, 111.89, 128.07, 128.34, ( $\text{C}_{\text{пентіл}}$ ), 142.84 ( $\text{C}^{11a}$ ), 143.47 ( $\text{C}^{7a}$ ), 144.86 ( $\text{C}^{6a}$ ), 145.33 ( $\text{C}^{12a}$ ), 150.67 ( $\text{C}^2$ ), 155.79 ( $\text{C}^5$ ). Знайдено, %: С 56.18; Н 3.92; N 18.79.  $M^+$  299.6.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 55.99; Н 4.03; N 18.65, М 300.34.

***2-(4-Хлорофеніл)-8,9,10,11-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин-5(6Н)-он (6b)***

Вихід 85%, Т. топл. > 300°C. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1705 (C=O), 3200 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.85 с (4Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 с (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.92 с (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 7.49 д (2Н аром.), 8.13 д (2Н аром.), 12.83 ш.с (1Н, NH). Знайдено, %: С 57.56; Н 3.79; N 15.55.  $M^+$  357.0  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{OS}$ . Вирахувано, %: С 57.22; Н 3.67; N 15.70. М 356.84.

***2-(Фурил-2)-8,9,10,11-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин-5(6Н)-он (6c)***

Вихід 78%, Т. топл. > 300°C. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1705 (C=O), 3220 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.84 с (4Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 с (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.92 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 6.64 с (1Н фурил), 7.11 с (1Н фурил), 7.83 (1Н фурил), 12.91 ш.с (1Н, NH). Знайдено, %: С 57.83; Н 3.99; N 17.75.  $M^+$  313.2  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 57.68; Н 3.89; N 17.94. М 312.35.

***2-[(2-Фторофенокси)метил]-9-метил-8,9,10,11-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин-5(6Н)-он (6d)***

Вихід 81%, Т. топл. 220-222°C. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1710 (C=O), 3200 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.10 д (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1.45 гепт (1Н, CH), 1.93-3.01 м (6Н,  $\text{CH}_2$ ), 6.95-7.32 м (4Н аром.), 12.75 ш.с (1Н, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 21.12 ( $\text{CH}_3$ ), 24.38 ( $\text{CH}_2$ ), 28.99 ( $\text{CH}_2$ ), 29.71 ( $\text{CH}_2$ ), 31.87 ( $\text{CH}_2$ ), 64.00 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 109.06 ( $\text{C}^{12}$ ), 115.47, 115.99, 116.13, 121.63, 124.69, 127.93, ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.07 ( $\text{C}^{11a}$ ), 128.68 ( $\text{C}^{7a}$ ), 142.62 ( $\text{C}^{6a}$ ), 143.16 ( $\text{C}^{12a}$ ), 150.93 ( $\text{C}^2$ ), 161.36 ( $\text{C}^5$ ). Знайдено, %: С 59.04; Н 4.59; N 14.35.  $M^+$  385.0.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 59.36; Н 4.46; N 14.57. М 384.44.

***2-Феніл-9-метил-8,9,10,11-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин-5(6Н)-он (6d)***

Вихід 91%, Т. топл. > 300°C. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1705 (C=O), 3210 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.08 д (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1.46 гепт (1Н, CH), 1.92-3.14 м (6Н,  $\text{CH}_2$ ), 7.48-7.51 м (3Н аром), 8.17-8.21 м (2Н аром), 12.90 ш.с (1Н, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 20.98 ( $\text{CH}_3$ ), 24.25 ( $\text{CH}_2$ ), 28.33 ( $\text{CH}_2$ ), 29.54 ( $\text{CH}_2$ ), 31.67 ( $\text{CH}_2$ ), 108.90 ( $\text{C}^{12}$ ), 128.65, 128.53, 129.87, 129.98 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.56 ( $\text{C}^{11a}$ ), 127.98 ( $\text{C}^{7a}$ ), 142.62 ( $\text{C}^{6a}$ ), 143.49 ( $\text{C}^{12a}$ ), 150.79 ( $\text{C}^2$ ), 162.51 ( $\text{C}^5$ ). Знайдено, %: С 64.08; Н 4.69; N 16.89.  $M^+$  336.1.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ . Вирахувано, %: С 64.27; Н 4.79; N 16.65. М 336.42.

***2-(4-Нітрофеніл)-9-метил-8,9,10,11-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-*e*]-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин-5(6Н)-он (6e)***

Вихід 94%, Т. топл. > 300°C. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1715 (C=O), 3240 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.12 д (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1.50 гепт (1Н, CH), 1.99-3.19 м (6Н,  $\text{CH}_2$ ), 8.33 д (2Н аром), 8.41 д (2Н аром), 12.90 ш.с (1Н, NH). Знайдено, %: С 56.93; Н 3.79; N 18.59.  $M^+$  382.5.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ . Вирахувано, %: С 56; 68; Н 3.96; N 18.36. М 381.42.

***2-(3-Піридил)-9-метил-8,9,10,11-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідин-5(6Н)-он (6e)***

Вихід 90%, Т. топл. > 300°C. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1705 (C=O), 3230 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.10 д (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 1.46 гепт (1Н, CH), 1.95-3.16 м (6Н,  $\text{CH}_2$ ), 7.49 т (1Н піридил), 7.94 т (1Н піридил), 8.22 д (1Н піридил), 8.73 (1Н піридил), 12.96 ш.с (1Н, NH). Знайдено, %: С 60.28; Н 4.59; N 20.53.  $M^+$  338.2.

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>OS. Вирахувано, %: С 60.52; Н 4.48; N 20.76. М 337.41.

**2-(4-Фторофеніл)-6,8,9,10,11-гексагідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[3,2-е]-[1,2,4]-триазоло[1,5-с]піримідин-5(6Н)-он (6ж)**

Вихід 79%, Т. топл. > 300°C. ІЧ спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1710 (C=O), 3205 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1.70 м (4H, CH<sub>2</sub>), 1.91 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.80 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.34м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.29 т (2H аром), 8.24 м (2H аром), 12.83 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 60.39; Н 4.65; N 15.69. М<sup>+</sup> 357.1. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>OS. Вирахувано, %: С 60.66; Н 4.81; N 15.72 М 356.42

**2-(4-Бромфеніл)-6,8,9,10,11-гексагідро-5Н-циклопента[4,5]тієно[3,2-е]-[1,2,4]-триазоло[1,5-с]піримідин-5(6Н)-он (6з)**

Вихід 87%, Т. топл. > 300°C. ІЧ спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1710 (C=O), 3205 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1.72 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.92 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.80 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.05 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.34 м (2H, CH<sub>2</sub>) 7.68 д (2H аром), 8.11 д (2H аром), 12.82 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 51.97; Н 4.99; N 13.69. М<sup>+</sup> 418.0. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>OS. Вирахувано, %: С 51.81; Н 4.11; N 13.43. М 417.33.

## РЕЗЮМЕ

Розроблено зручний метод синтезу 2-заміщених 8,9-циклоалкілтієно[3,2-е]-[1,2,4]триазоло-[1,5-с]піримідин-5(6Н)-онів конденсацією 3-ціано-(4-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-тієн-2-іл)фенілкарбаматів з гідрозидами карбонових кислот.

## РЕЗЮМЕ

Разработан удобный метод синтеза 2-замещенных 8,9-циклоалкилтиено[3,2-е]-[1,2,4]триазоло-[1,5-с]пиридин-5(6Н)-онов конденсацией 3-циано(4-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-тиен-2-ил)фенилкарбаматов с гидрамидами карбоновых кислот.

## SUMMARY

The convenient method of the synthesis of 2-substitutive 8,9-cycloalkylthieno[3,2-e]-[1,2,4]triazolo-[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-ones based on the condensation of 3-cyano(4-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-thieno-2-yl)phenylcarbamates with carboxylic acids hydrazides has been developed.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Hozien Z.A., Abdel-Wahb A.A., Hassan K.M., Atta F.M., Ahmed S.A. Synthesis and some biologically active agents derived from thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives // Pharmazie.- 1997.- Vol.52, № 10.- P.753-758.
2. El-Sherbeny M.A., Youssef K.M., Al-Shafein F.S., Al-Obaid A.M. Novel Pyridothienopyrimidine and Pyridothienothiazine Derivatives as Potent Antiviral and Antitumor Agents // Med. Chem. Res.- 2000 - Vol. 10, №2.- P. 122-136.
3. Rashad A.E., Heikal O.A., El-Nezhawy A.O.H., Abdel-Megeid F.M.E. Synthesis and Izomerization of Thienotriazolopyrimidine and Thienotetrazolopyrimidine Derivatives with Potential Anti-inflammatory Activity // Heteroatom Chem.- 2005.- Vol. 16, № 3.- P.226-234.
4. Shishoo C.J., Devani M.B., Ullas G.V., Ananthan S., Bradti V.S. Studies in the Synthesis and Interconversion of Isomeric Triazolothienopyridines // J. Heterocycl. Chem. - 1981.- Vol. 18, № 1.- P.43-46.
5. Sauter F., Stanetty D.C. Synthese neuer Derivate des 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonitrils : basishe Substitutions-produkte und Auellirte Thieno-[1,2,4]-triazolo-pyrimidine // Monatsh. Chem.- 1975.- Bd. 106, №5.- S.1111-1116.
6. Shishoo C.J., Devani M.B., Ullas G.V., Ananthan S., Bhadi V.S. Studies in the Synthesis and Interconversion of Isomeric Triazolothienopyridines. Patr. III. Cyclization Reactions of 2-Amino-3(1H-1,2,4-triazol-3-yl)thiophenes // J. Heterocycl. Chem. -1987.- Vol.24, N 4.- P. 1125-1131.
7. Shishoo C.J., Devani M.B., Ullas G.V., Ananthan S., Bhadi V.S. Synthesis of 5H-Triazolo[1,5-d]- and 5H-Tetrazolo[1,5-d]thieno[3,2-f]-1,4-diazepin-6(7H)-ones // J. Heterocycl. Chem. - 1988.- Vol.25, № 2.- P.615-622.
8. Gelotte K.O., Mason D.N., Mecker H., Shien W.-C., Starkey C.M. An Efficient Synthesis of Novel Triazoloquinazoline Adenosine Antagonist, CGS 15943 // J. Heterocycl. Chem. - 1990.- Vol.27, № 5.- P.1549-1552.
9. Pfeiffer W.-D., Hetzheim A., Pazdera P., Bodtke A., Mucke J. Synthesis and Reactivity of 1,2,4-Triazolo[1,5-c]quinazolines // J. Heterocycl. Chem.- 1999.- Vol.36, № 5.- P.1327-1336.

Поступило до редакції 11.11.2008 р.