

О. Д. Власова, С. В. Власов, В. І. Кабачний, В. С. Власов

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Україна  
61002, м. Харків, Пушкінська, 53. E-mail: [sergiy.vlasov@gmail.com](mailto:sergiy.vlasov@gmail.com)

## Синтез, перетворення та біологічна активність похідних тієно[2,3-*d*]піримідину з карбоксильними замісниками в піримідиновому ядрі

**Мета.** На основі аналізу літературних даних щодо синтезу похідних тієно[2,3-*d*]піримідину з карбоксильними замісниками в піримідиновому ядрі виявити перспективні напрямки пошуку нових лікарських засобів серед цього класу органічних сполук.

**Результати та їх обговорення.** Дослідження засвідчило більш широкий спектр фармакологічної активності похідних тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових кислот порівняно з тієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбоновими кислотами, а також їх більшу доступність, незважаючи на те, що кількість препаративних методів для синтезу цих речовин достатньо обмежена. Найбільш популярний із методів – циклізація похідних 2-амінотіофен-3-карбонових кислот етилціаноформіатом. З іншого боку, похідні тієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбонових кислот представлені в ще меншій кількості робіт і є малодосліджені; більшість цих сполук важкодоступні й у фармакологічній патентній літературі майже не зустрічаються.

**Висновки.** Літературні дані свідчать про невелику кількість препаративних методів синтезу тієно[2,3-*d*]піримідинів, які містять карбоксильні групи в піримідиновому ядрі, а також їх низьку доступність для фармакологічних досліджень. Причому похідні тієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбонових кислот є менш дослідженими, ніж споріднені з ними речовини з ряду тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових кислот, і тому заслуговують на пильну увагу як об'єкти дослідження для експериментальної хімії та фармакології.

**Ключові слова:** тіофен; піримідин; карбонові кислоти

**O. D. Vlasova, S. V. Vlasov, V. I. Kabachnyy, V. S. Vlasov**

*National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine*

### The synthesis, transformations and biological activity of thieno[2,3-*d*]pyrimidine derivatives with the carboxylic groups as the substituents in the pyrimidine ring

**Aim.** To reveal the prospects of the search of novel medicinal substances based on the studies of the derivatives of thieno[2,3-*d*]pyrimidine with the carboxylic groups as the substituents in the pyrimidine ring using the analysis of the published literature data.

**Results and discussion.** The study has shown a wider range of the pharmacological activity of thieno[2,3-*d*]pyrimidine-2-carboxylic acid derivatives compared to thieno[2,3-*d*]pyrimidine-4-carboxylic acids, as well as their availability, despite the fact that the number of preparative methods for the synthesis of these substances is rather limited. The most popular method is cyclization of 2-aminothiophene-3-carboxylic acids with ethyl cyanofornate. On the other hand, thieno[2,3-*d*]pyrimidine-4-carboxylic acid derivatives are presented in even fewer studies and are poorly studied; many of them are difficult to be synthesized and practically are not found in the pharmacological patent literature.

**Conclusions.** The literature data analysis has revealed the small number of efficient synthetic methods suitable for preparation of thieno[2,3-*d*]pyrimidines with the carboxylic groups as the substituents in the pyrimidine ring, as well as their low availability for the pharmacological studies. It is also noteworthy that the derivatives of thieno[2,3-*d*]pyrimidine-4-carboxylic acids are even less studied than the related compounds of thieno[2,3-*d*]pyrimidine-2-carboxylic acid series, and therefore, more attention should be paid to them as the objects for experimental chemistry and pharmacology.

**Key words:** thiophene; pyrimidine; carboxylic acid

Copyright © 2020, O. D. Vlasova, S. V. Vlasov, V. I. Kabachnyy, V. S. Vlasov

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

Роботи в напрямку синтезу похідних тієно[2,3-*d*]піримідину на основі амінів Гевальда дозволяють широко варіювати замісники в тіофеновому ядрі, завдяки чому похідні тієно[2,3-*d*]піримідину із замісниками в положеннях 5 та 6 є активно досліджуваними і відомими протягом багатьох років [1-12]. Похідні тієно[2,3-*d*]піримідину з карбоксильними замісниками в піримідиновому ядрі є значно менш досліджені. Тому пропонується огляд літератури присвячено саме таким структурам, що, на наш погляд, допоможе розвитку хімії в цьому напрямку.

### Результати та їх обговорення

#### Підходи до синтезу та біологічна активність похідних тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових кислот

Перші згадки про синтез похідних тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових кислот наведено в патенті 1976 року, який пропонує використовувати сполуку **1** як засіб для боротьби зі шкідниками сільськогосподарських рослин (рис. 1) [13].

Цікавий метод запропонували автори більш пізнього патенту [14], які використали для синтезу

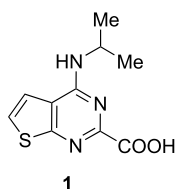


Рис. 1. 4-(Ізопропіламіно)тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонова кислота

цільових продуктів 4-арилтієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових кислот **3** 3-ароїл-2-амінотієфени **2** та гліоксильову кислоту. Вихідні речовини циклізували в присутності ацетату амонію, який слугував донором амоніаку. Вадою цього методу є те, що домішкою до цільових кислот **3** є продукт декарбоксилування. Подальшу модифікацію сполук **3** проводили шляхом естерифікації або перетворювали кислоти **3** на аміді **5** із застосуванням тіонілхлориду для активації карбоксильної групи (схема 1). Автори пропонували використовувати синтезовані сполуки як гербіциди, але даних щодо гербіцидних властивостей цих речовин у патенті не наведено.

Великий прорив у хімії тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових кислот зроблено наприкінці 80-х років ХХ сторіччя, коли було доведено ефективність каталізованої НСІ циклізації 2-амінотієфен-3-карбонітрилів нітрилами різної природи [15]. Серед низки використаних реагентів автори застосували етилціаноформіат, який у цій взаємодії дає суміш сполук **7** та **8**. У роботі також запропоновано ефективне розділення суміші продуктів за рахунок їхньої різної полярності (схема 2).

Циклізацію похідних 2-амінотієфен-3-карбонових кислот етилціаноформіатом автори застосовували [16] для синтезу вихідних естерів **10**, на

основі яких здійснювали подальше розширення рядів біологічно активних сполук (схема 3). Автори патенту ставили собі за мету одержання фармацевтичних композицій, придатних для лікування захворювань серцево-судинної системи, у тому числі тромбозів. Ключовою стадією цієї синтетичної схеми стало введення фрагмента Вос-захисного піперидину, що дозволило, після зняття захисної групи, отримати в молекулі **13** доступну для подальшої функціоналізації вільну вторинну амінну функцію. Ацилювання піперазинового фрагмента сполук **13** автори проводили за допомогою стандартних поширених методик пептидного синтезу, у результаті чого було синтезовано ряди похідних **14**. Стійкість амідного фрагмента ацильних похідних **14** дозволила селективно омилити естерну групу в положенні 2 піримідину. Далі карбоксильну групу проміжних кислот **15** було модифіковано в нітрильну, у результаті чого отримано похідні **17**.

Найактивнішою серед похідних сполук цього ряду за здатністю інгібувати АТФ-рецептори тромбоцитів виявилась похідна **14.1**. Вона інгібувала вказані рецептори в концентрації, меншій за 10 мкмоль/л (рис. 2).

Відповідно до досліджень [16], застосування трифлуорометилтриазолопіперазинів **21** дало клас тер нових біологічно активних сполук [17], що їх досліджували на здатність до інгібування агрегації тромбоцитів (схема 4). Спершу як напівпродукти було одержано відповідні кислоти **22**. У подальшому, згідно зі схемою 4, ключові карбонові кислоти **22** застосовували в реакціях синтезу амідів **23** із EDCI (THF) або HATu (DMF). У випадку використання як аміну естеру амінокислоти було проведено м'яке омилення естерної групи

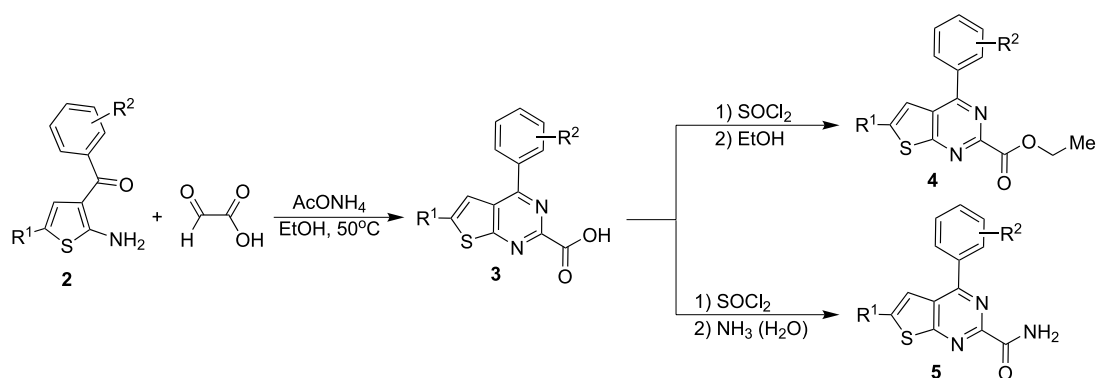


Схема 1. Синтез 4-арилтієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових кислот та їх похідних на основі 3-ароїл-2-амінотієфенів

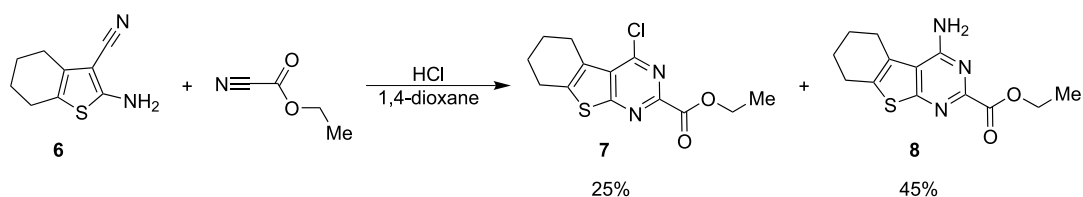


Схема 2. Синтез похідних естерів тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових кислот на основі циклізації 2-амінотієфен-3-карбонітрилів етилціаноформіатом

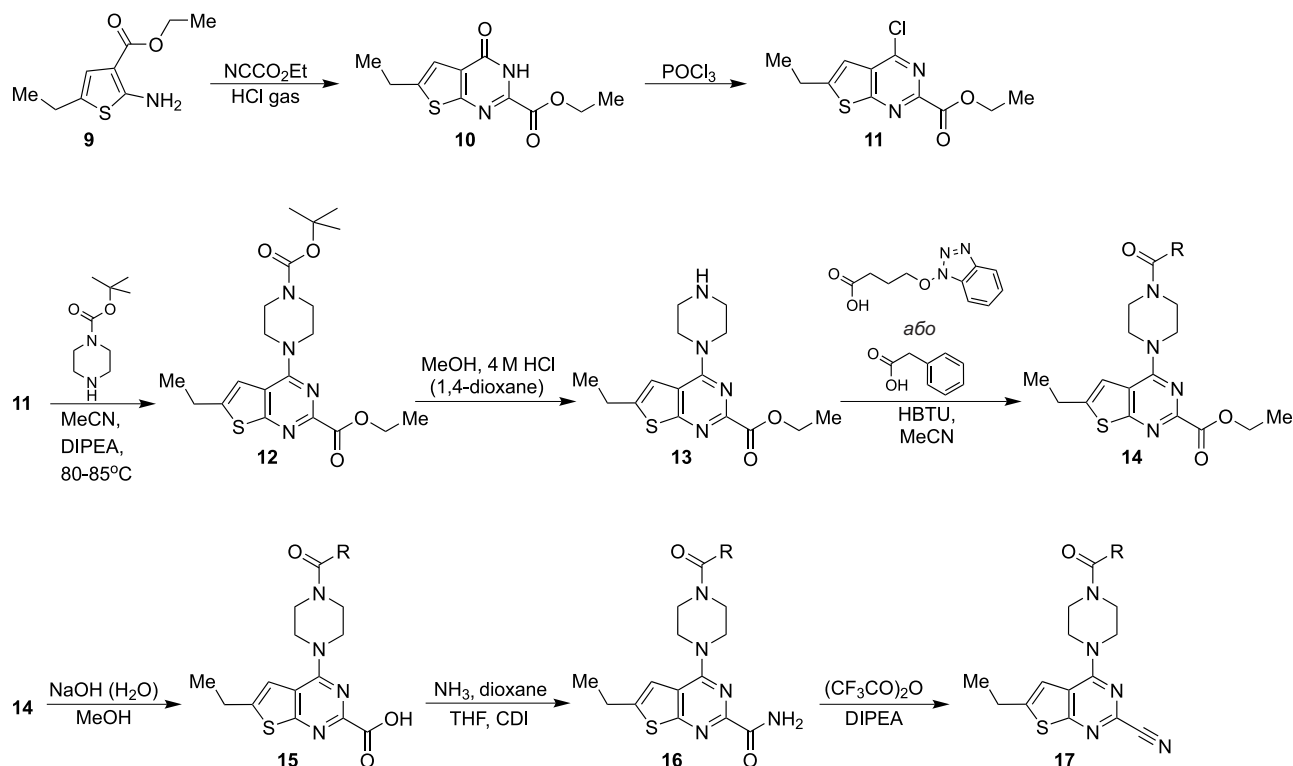


Схема 3. Синтез нових потенційних сполук, придатних для лікування тромбозів

гідроксидом літію з одержанням сполук **24**. Також вільну карбоксильну групу кислот **22** застосовували для формування гетероциклічної системи 1,2,4-оксадіазолу (сполуки **25**) за активації оксаліл хлоридом. Для введення в положення 2 піримідину фрагмента 1,3,4-оксадіазолу (сполуки **27**) автори запропонували двостадійну схему з попереднім синтезом проміжних несиметричних гідразидів **26**.

Найбільшу активність (інгібування агрегації тромбоцитів) виявили сполуки **23.1** та **25.1**, які мали найнижчі концентрації в експерименті (рис. 3).

У ході досліджень [17] було також виявлено сполуки, здатні до взаємодії з P2Y<sub>12</sub>-білковим мембранним фактором (рецептор), інгібітори якого є незамінними в терапії пацієнтів із гострим коронарним синдромом (рис. 4).

Великий кластер біологічно активних сполук дала модифікація на основі 4-[(4-метокси-3-хлоробензил)аміно]тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових кислот [18] (схема 5). Базовою вихідною речовиною в цьому випадку також є 4-хлоропохідна **29**.

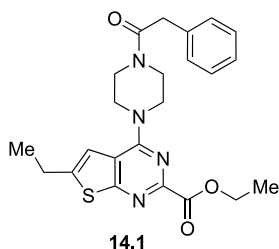


Рис. 2. Похідна 4-(піперазин-1-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонової кислоти **14.1** – інгібітор АТФ-рецепторів тромбоцитів

Причому високі нуклеофільні властивості бензиламінів дозволяють вводити необхідний 4-метокси-3-хлоробензиламінінний фрагмент у молекулу **30** за незначного нагрівання. Одержані гідролізом естерів **30** відповідні кислоти **31** виявились достатньо активними для використання системи EDCI-НОВТ з метою отримання широких рядів амідів **32**. Завданням авторів цього патенту було створення препаратів для лікування гіпертензії, серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця та асоційованих із ними патологічних станів.

Серед цільових сполук **32** виявлено високоактивні інгібітори фосфодіестерази 5 типу [18] (рис. 5).

Аналогічні дослідження було проведено на речовинах із приконденсованим N-метилпіперидиновим фрагментом (схема 6) [19].

У цьому випадку авторський колектив [19] не зупинився лише на синтезі амідів, а використав потенціал естерної групи сполук **35** для її модифікації в ацетильну (сполука **44**), альдегідну (сполука **41**), гідразидну (сполука **39**). Наявність цих груп, своєю чергою, дозволило модифікувати положення 2 піримідину 1,3,4-оксадіазолом **40**, оксазолом **42**, піразолом **46** (схема 7).

Синтезовані сполуки досліджено на здатність бути інгібіторами фосфодіестерази. Ряд сполук також виявили себе як вазодилататори (рис. 6).

Цікавим рядом сполук є також репрезентовані в низці публікацій [20–22] речовини, синтезовані за схемою 8, для яких проводили вивчення імуні-депресивної активності в дослідженні Mixed Lymphocyte Reaction (MLR). Становить інтерес те, як

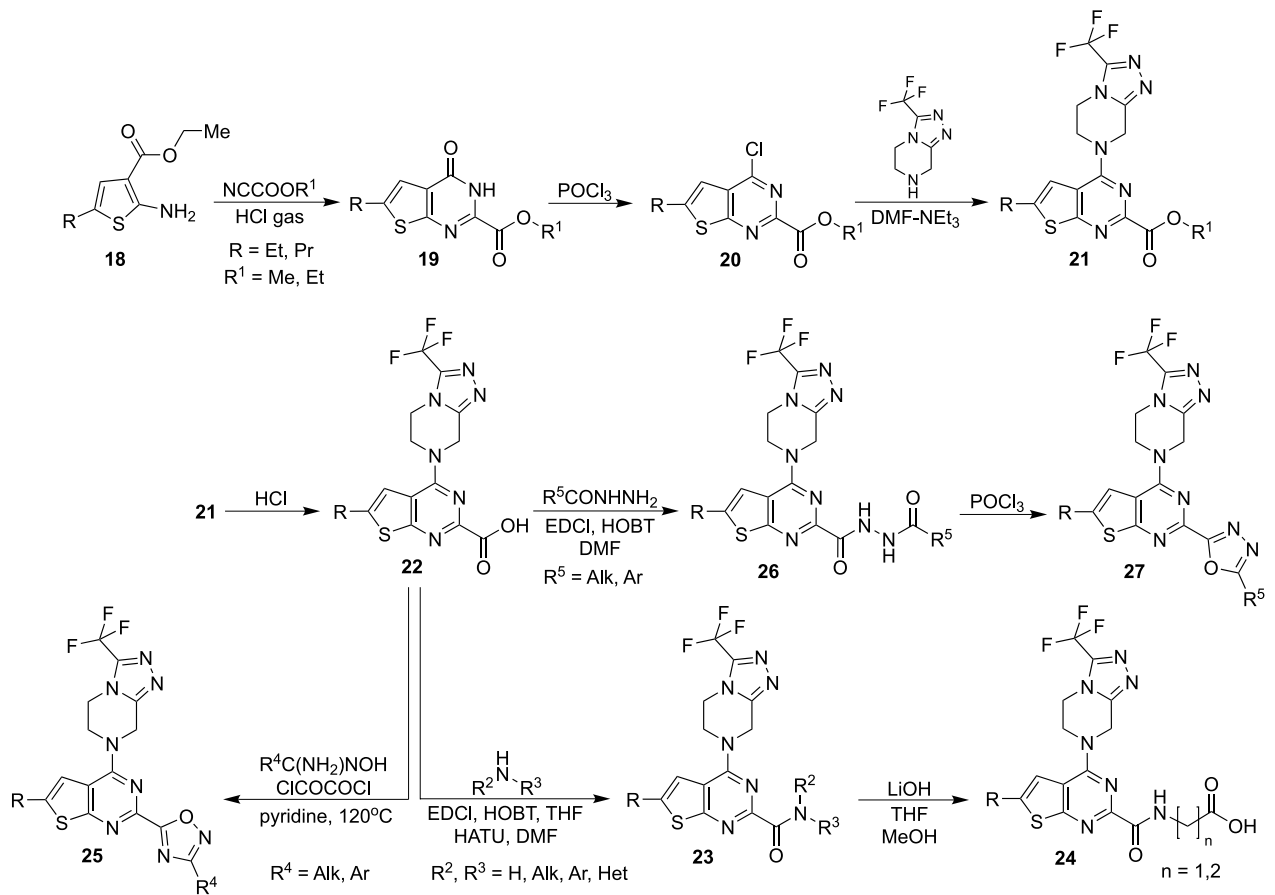


Схема 4. Синтез біологічно активних похідних на основі 4-[3-(трифлуорометил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]-тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових кислот

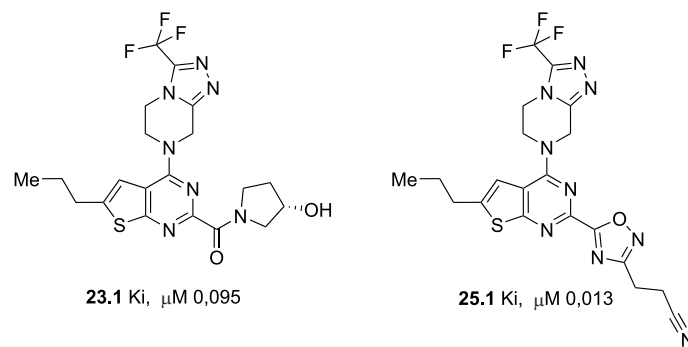


Рис. 3. Похідні 7-(тієно[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-3-(трифлуорометил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразину – інгібітори агрегації тромбоцитів

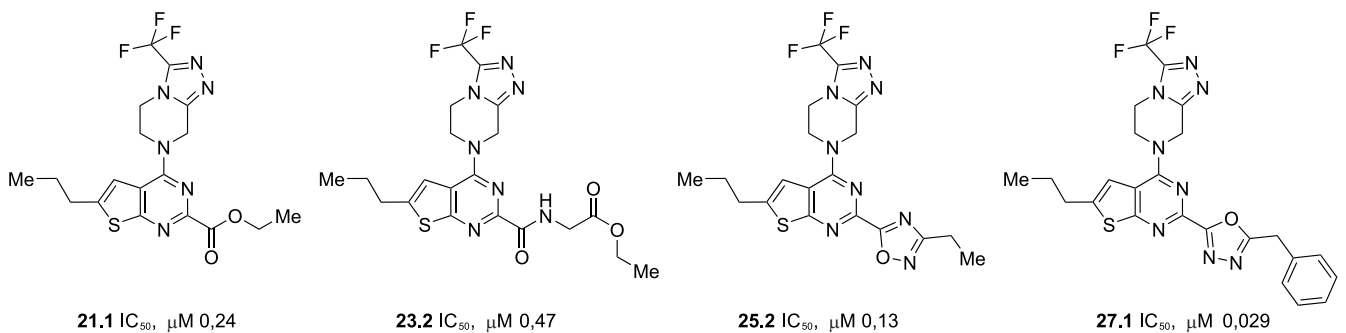


Рис. 4. Похідні 7-(тієно[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-3-(трифлуорометил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразину, здатні до взаємодії з P2Y<sub>12</sub>-білковим мембранним фактором

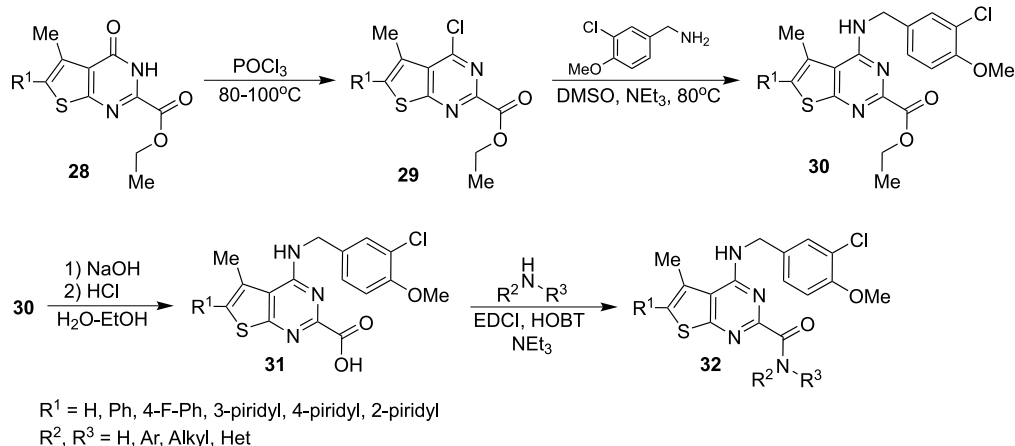


Схема 5. Конструювання біологічно активних похідних на основі перетворень 4-[(4-метокси-3-хлоробензил)аміно]-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових кислот

автори в цьому випадку обійшлися без одержання 4-хлоропохідної, оскільки система BOP-DBU дає можливість використовувати для взаємодії з активними вторинними амінами оксо-похідну **48**.

На основі естерів **49** було синтезовано кислоту **50** та амід **51**.

Сполуки, наведені в статті [20], не проявили себе як імунодепресанти. Представлені в патен-

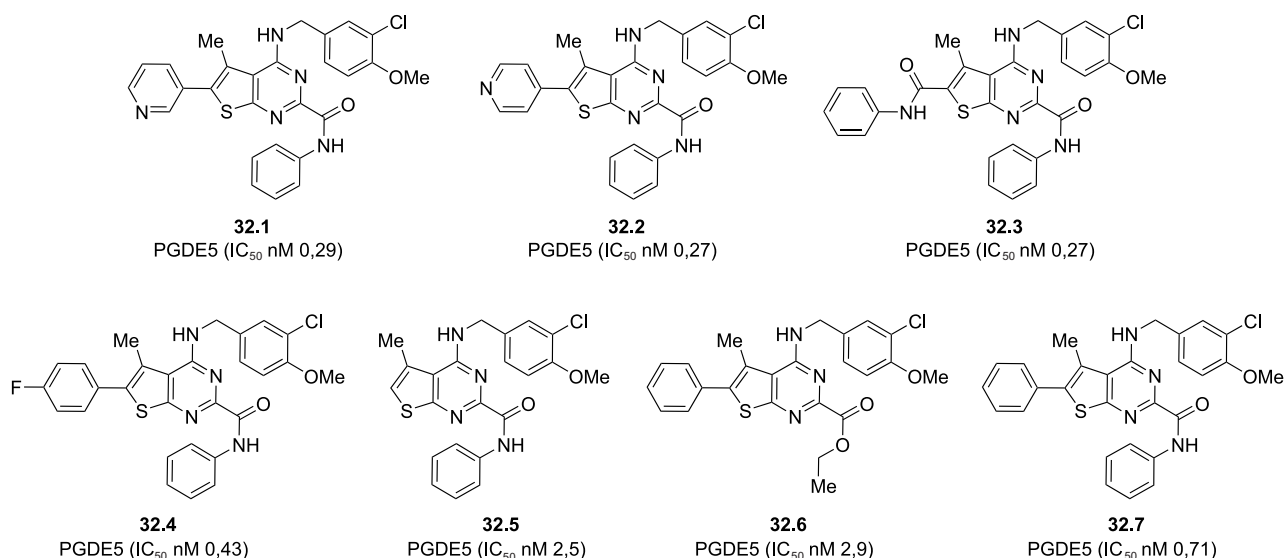


Рис. 5. Похідні 4-[(4-метокси-3-хлоробензил)аміно]-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових кислот – високоактивні інгібітори фосфодієстерази 5 типу

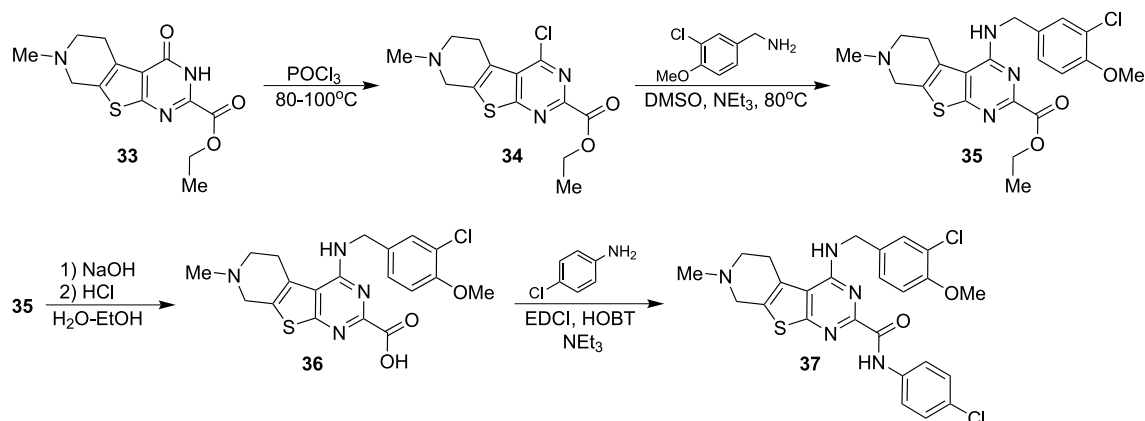


Схема 6. Синтез амідів 4-[(3-хлоро-4-метоксибензил)аміно]-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4',3':4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонової кислоти

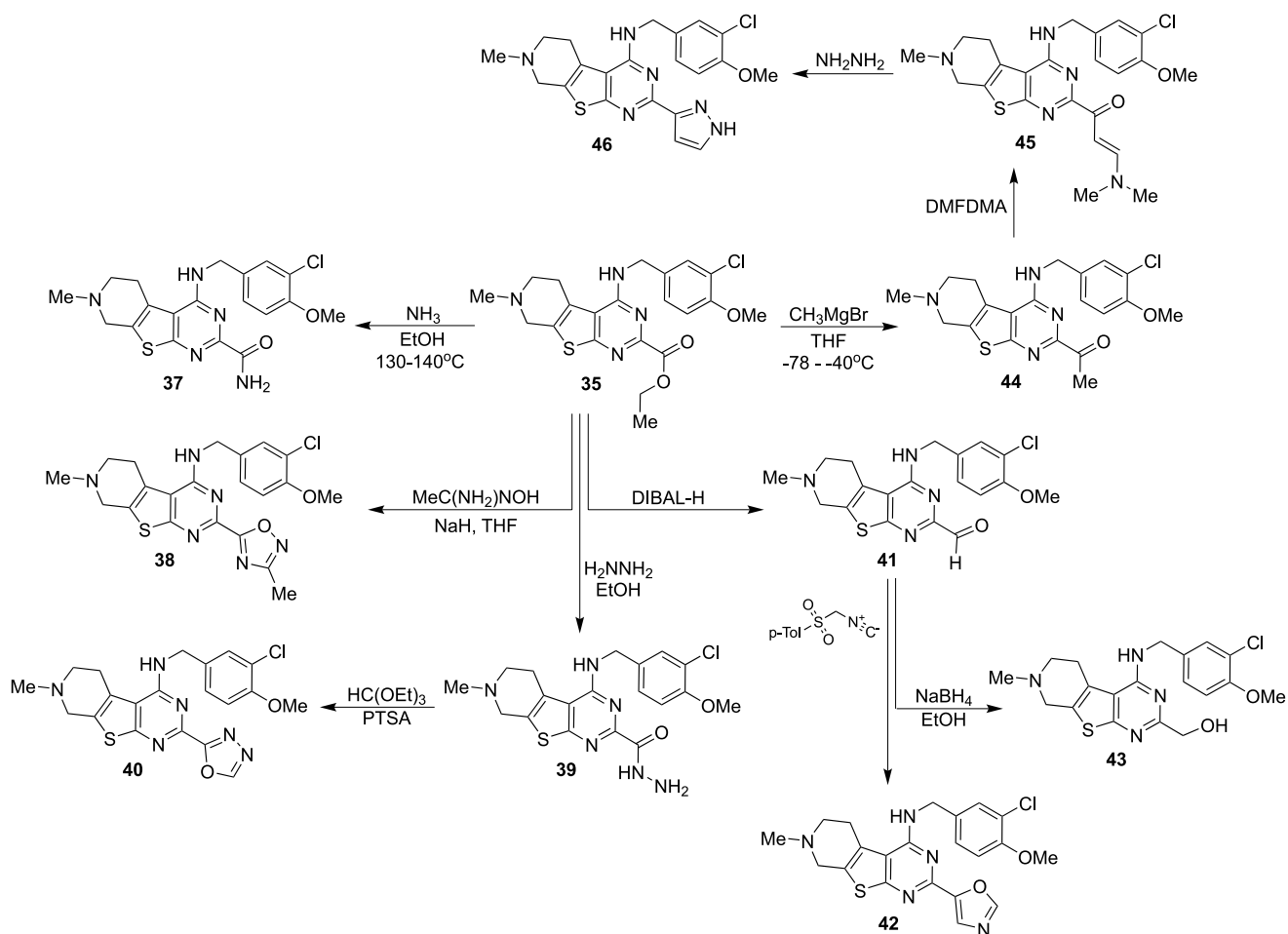


Схема 7. Застосування синтетичного потенціалу карбоксильної групи 4-[(3-хлоро-4-метоксибензил)аміно]-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4',3':4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонової кислоти для синтезу біологічно активних сполук

ті [21] аналоги також не виявили ні імуносупресивної, ні протиракової активності [22].

#### Підходи до синтезу та біологічна активність похідних тієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбонових кислот

Цікавою роботою, яка пропонує метод, що дозволяє одержувати похідні тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4-дикарбонових кислот, є стаття [23]. Цільові естери **54** утворюються шляхом взаємодії 2-амінотієнофен-3-карбонових кислот **52** із триетил-1,3,5-триазин-2,4,6-трикарбоксилатом (**53**) (схема 9). Автори запропонували механізм цієї взаємодії, який передбачає попереднє декарбоксилювання сполук **52**

з утворенням дієнофілу **A**. Останній реагує з дієном **53** в умовах оберненої за електронними вимогами реакції Дільса-Альдера з генеруванням проміжного аддукту **B**, який у подальшому перетворюється на кінцевий естер **54**.

Далі під час гідролізу одержаний продукт **54.1** піддавався декарбоксилюванню з утворенням сполуки **55** (схема 10).

Важливу роботу в плані синтезу похідних тієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбонових кислот свого часу стала стаття [24]. У ній побудову певним чином заміщеного гетероциклу **58** здійснювали на основі синтетичної послідовності із піримідину **56**.

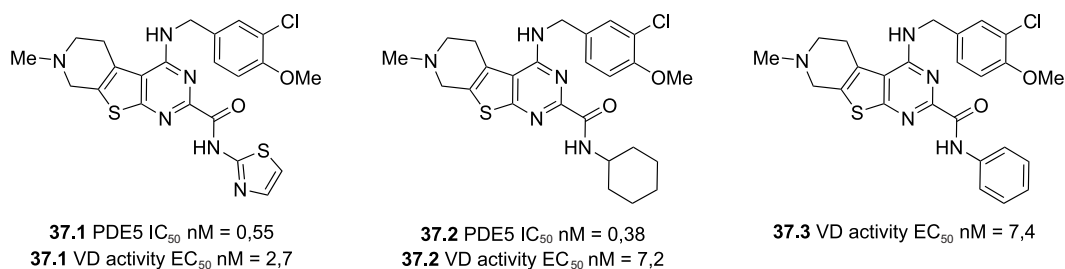


Рис. 6. Похідні 4-[(3-хлоро-4-метоксибензил)аміно]-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4',3':4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонової кислоти – високоактивні інгібітори фосфодіестерази та вазодилататори



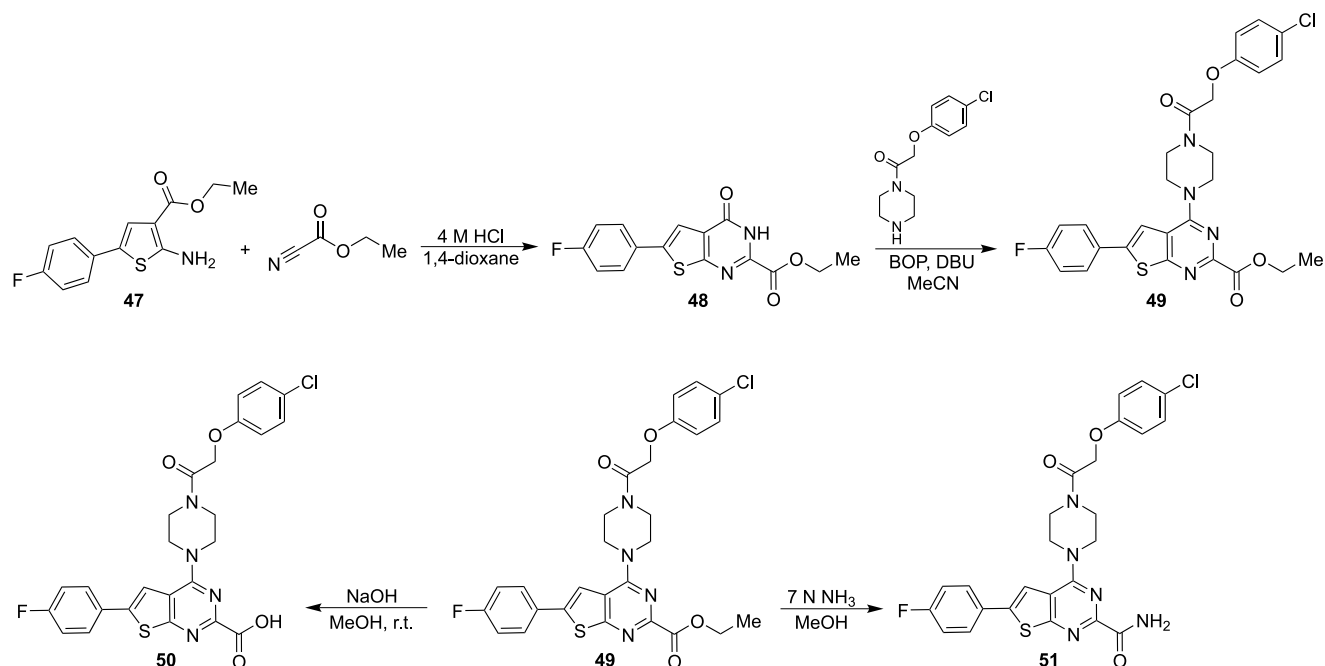


Схема 8. Синтез потенційних імунодепресантів із фрагментом 4-[4-(феноксіацетил)піперазин-1-іл]тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонової кислоти

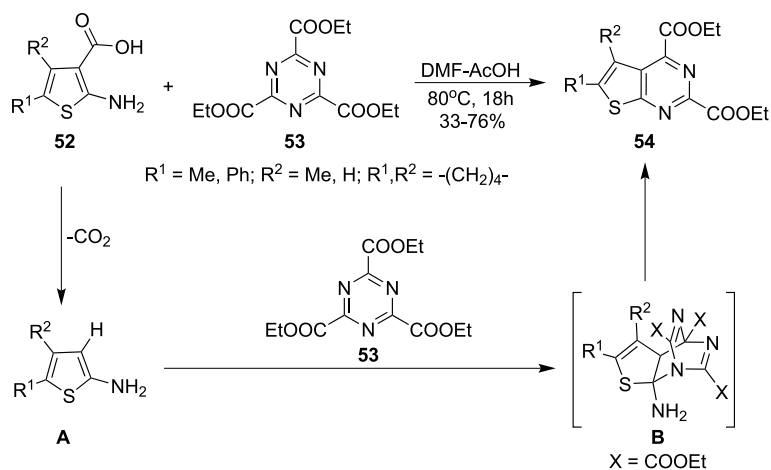


Схема 9. Синтез тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4-дикарбонових кислот на основі 2-амінофен-3-карбонових кислот і 1,3,5-триазин-2,4,6-трикарбоксилату

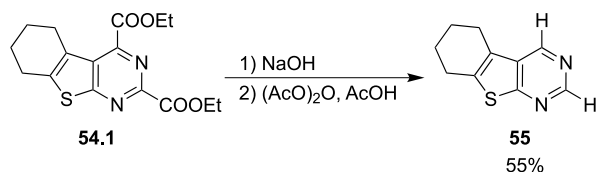


Схема 10. Синтез 5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідину на основі діетил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-2,4-дикарбоксилату

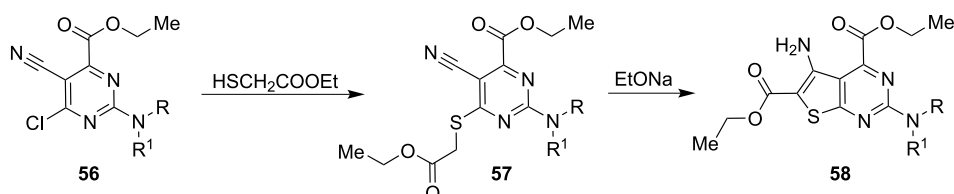
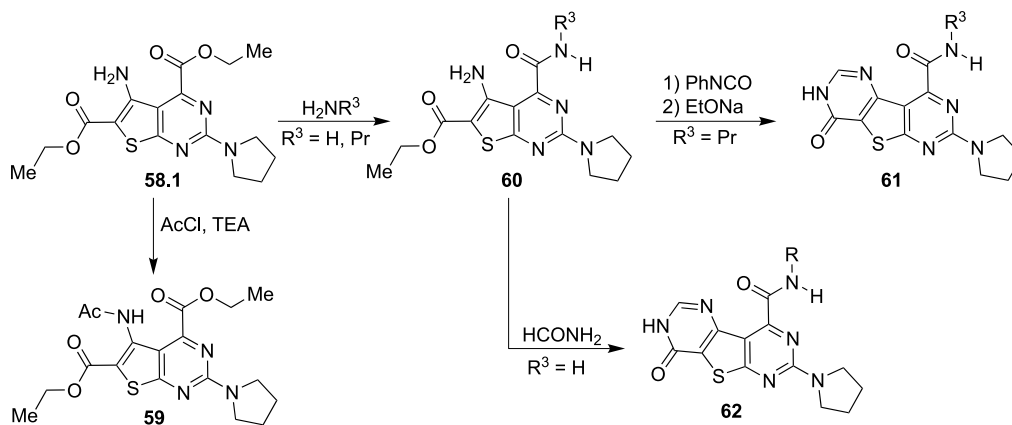
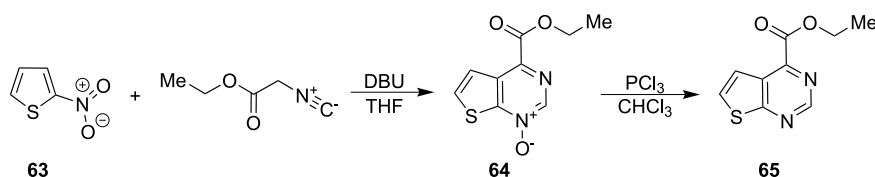


Схема 11. Синтез діетил-2,5-діамінотієно[2,3-*d*]піримідин-4,6-дикарбоксилатів

Останній перетворювали на етоксикарбонілметилтію у похідну **57**, яку далі циклізували під дією натрію етилату в цільову сполуку **58** (схема 11).

Подальшу модифікацію проводили за аміно-та етоксикарбонільними групами, причому етоксикарбонільна група піримідину, на думку авторів, у реакціях з амінами є більш реакційноздатна, ніж аналогічна група тієфену (схема 12).

У роботах [25, 26] автори пропонують синтез етилового естеру тієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбонових

Схема 12. Модифікація діетил-2,5-діамінотієно[2,3-*d*]піримідин-4,6-дикарбоксилатівСхема 13. Синтез етилового естеру тієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбонової кислоти на основі 2-нітротіофену

кислот шляхом взаємодії 2-нітротіофену (**63**) із етилізоціаноацетатом за каталізу основою (DBU). Відновлення проміжного N-оксиду здійснювали класичним методом за допомогою трихлориду фосфору у хлороформі, що дало змогу одержати найпростішу незаміщену похідну тієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбонової кислоти **65** (схема 13).

У патенті [27] автори пропонують одержувати естери тієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбонових кислот **70** на основі відповідних нітрילів **69**. Останні, своєю чергою, синтезують шляхом взаємодії доступних 4-хлоропохідних **68** з KCN у присутності метилсульфінату натрію (схема 14). Естерифікацію нітрилу проводили в етанолі у присутності HCl.

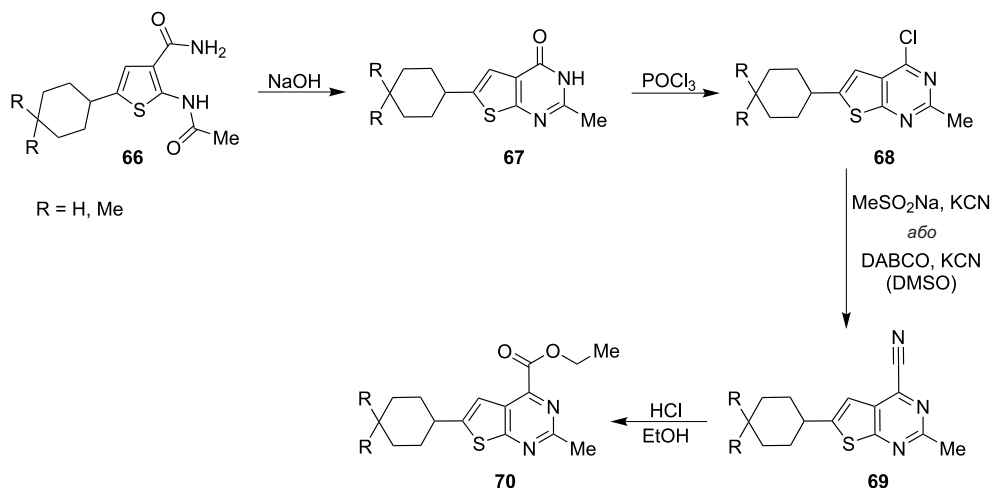
Далі естери **70** використали для синтезу низки біологічно активних сполук згідно зі схемою 15. Це дослідження було спрямовано на конструювання нових фармацевтичних препаратів для лікування шизофренії, синдрому ламкої X-хромосоми,

аутизму, тривожності, а також на створення сполук, здатних до взаємодії з ГАМК-рецепторами.

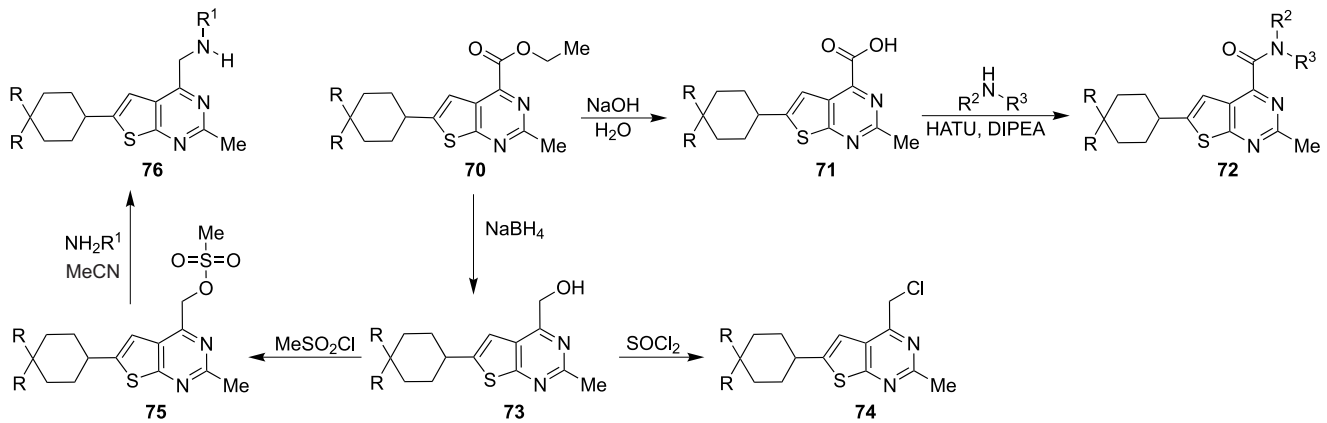
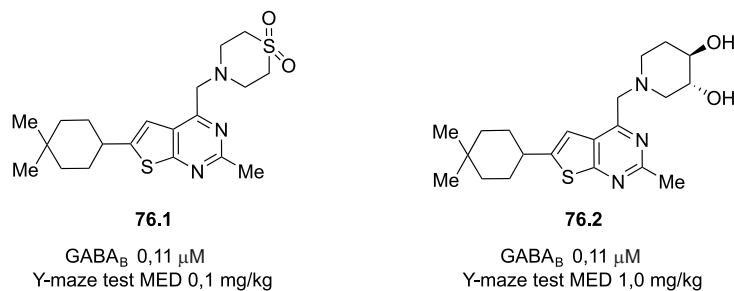
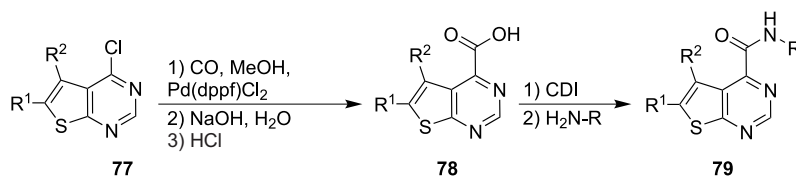
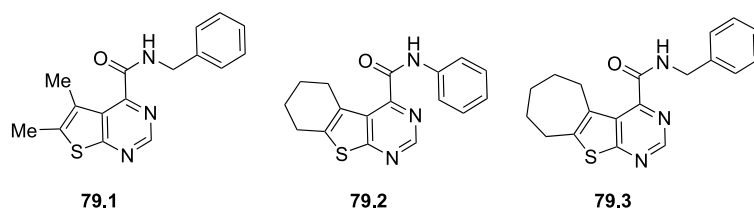
Цікавою є також модифікація естерної групи сполуки **70** шляхом відновлення її натрію борогідридом з одержанням відповідного спирту **73**. У подальшому зі спирту було отримано хлоропохідну **74** та мезильну похідну **75**. Останню застосували для введення аміної функції з одержанням сполук **76**. Сполуки **76** виявились позитивними алостеричними модуляторами ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів та підтвердили свою активність у тестах *in vivo* (Y-лабіринт) (рис. 7).

Останньою роботою в напрямку конструювання тієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбонових кислот стала праця [28], яка пропонує використання реакції карбонілювання вихідних хлоридів **77**, каталізованої комплексами паладію (схема 16).

У статті запропоновано синтез кислот **78** із мінімальним очищенням проміжних естерів, одержаних після реакції карбонілювання. Амідування

Схема 14. Синтез етилового естеру 6-циклогексилтієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбонових кислот на основі відповідних нітрילів



Схема 15. Використання етилового естеру 6-циклогексилтієно[2,3-*d*]піримідин карбонової кислоти в синтезі біологічно активних сполукРис. 7. Похідні 6-циклогексилтієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбонової кислоти – позитивні алостеричні модулятори ГАМК<sub>B</sub>-рецепторівСхема 16. Синтез тієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбонових кислот на основі реакції карбонілювання, каталізованого комплексами паладіюРис. 8. Аміди тієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбонових кислот із протимікробною активністю

кислот **78** із використанням 1,1'-карбонілдіімідазолу дало змогу синтезувати аміди **79**. Деякі зі синтезованих сполук проявили протимікробну активність в експериментах *in vitro* (рис. 8). З'ясовано, що сполуки, наведені в дослідженні, пригнічували зростання таких небезпечних штамів мікроорганізмів, як *P. vulgaris* і *P. aeruginosa*.

## Висновки

Аналіз даних літератури щодо методів синтезу та фармакологічної активності похідних тієно[2,3-*d*]піримідину з карбоксильними замісниками в піримідиновому ядрі показав невелику кількість препаративних синтетичних методів їх одержання. Для синтезу тієно[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових

кислот найбільш поширеним підходом є циклізація похідних 2-амінотієно-3-карбонових кислот етилціаноформіатом, що дозволило провести масштабні дослідження подібних сполук на наявність антиагрегантної, гіпотензивної, імунодепресивної та інших видів фармакологічної активності. Своєю чергою, похідні тієно[2,3-*d*]піримідин-4-карбонових кислот є менш досліджені й, попри розмаїття опублікованих методів їх одержання, не такі доступні, мабуть, через недосконалість більшості синтетичних методів, а тому саме ці речовини заслуговують на пильну увагу як об'єкти дослідження для експериментальної хімії та фармакології.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## References

1. Hafez, H.; Al-Duaij, O.; El-Gazzar, A. Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of New Nonsteroidal Anti-Inflammatory Derived from 3-Aminobenzothieno[2,3-d]pyrimidines. *International Journal of Organic Chemistry* **2013**, *3* (2), 110–118. <https://doi.org/10.4236/ijoc.2013.32012>.
2. Vlasov, S. V.; Chernykh, V. P. Synthesis, antiinflammatory and antimicrobial activity of 6-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-methyl-4-(alkylthio)thieno[2,3-d]pyrimidines. *News of Pharmacy* **2016**, *3*, 9–16. <https://doi.org/10.24959/nphj.16.2112>.
3. Vlasov, S. V.; Chernykh, V. P. Synthesis and antimicrobial activity of 3-benzyl-5-methyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid amides. *ScienceRise: Pharmaceutical Science* **2016**, *1* (1), 4–9. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2016.72700>.
4. Vlasov, S. V.; Chernykh, V. P.; Osolodchenko, T. P. Synthesis and the antimicrobial activity of ethyl 3-alkyl-2-(alkylthio)-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylate derivatives. *News of Pharmacy* **2015**, *3*, 3–8. <https://doi.org/10.24959/nphj.15.2070>.
5. Verma, A. K.; Martin, A.; Kant, R.; Kumari, R.; Sharma, B. B.; Gupta, V. K. Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Anti-Inflammatory activities of novel N-(Sugar Pyranosyl) Thienopyrimidine 4-Amine derivatives. *Journal of Pharmacy Research* **2014**, *8* (11), 1677–1681.
6. Vlasov, S. V.; Kovalenko, S. M.; Chernykh, V. P. Antimicrobial activity of ethyl 4-[2-arylideno-hydrazino]-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylates. *Pharmaceutical review* **2014**, *4*, 8–12. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.4.3441>.
7. Vlasov, S. V.; Kovalenko, S. M.; Chernykh, V. P.; Krolenko, K. Yu. Synthesis of 5-methyl-4-thio-6-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidines and their antimicrobial activity study. *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, *6* (6), 22–27.
8. Vlasov, S. V.; Kovalenko, S. M.; Fedosov, A. I.; Chernykh, V. P. The synthesis of novel 3-substituted 1-alkyl-5-methyl-6-(3-aryl-1,2,4-oxadiazole-5-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4-(1H,3H)-diones and their antimicrobial activity. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry* **2011**, *9* (3), 51–55.
9. Vlasov, S. V.; Zaremba, O. V.; Kovalenko, S. M.; Fedosov, A. I.; Chernykh, V. P. Synthesis of 5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one derivatives modified in position 6 with 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazole and their biological activity. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry* **2011**, *9* (4), 24–30.
10. Brookings, D. C.; Ford, D. J.; Ghawalkar, A. R.; Herman, J.; Huang, Q.; Kulisa, C. L.; Louat, T.; Neuss, J. C.; Reuberson, J. T.; Vanderhoydonck, B. Therapeutically Active Fused Pyrimidine Derivatives. U.S. Patent 2014309222, Oct 16, 2014.
11. Michaelides, M. R.; McClellan, W. J.; Frey, R. R.; Curtin, M. L.; Steinman, D. H.; Dai, Y.; Holms, J. H. Inhibitors of protein kinases. U.S. Patent 2007135387, June 14, 2007.
12. McClellan, W. J.; Dai, Y.; Abad-Zapatero, C.; Albert, D. H.; Bouska, J. J.; Glaser, K. B.; Magoc, T. J.; Marcotte, P. A.; Osterling, D. J.; Stewart, K. D.; Davidsen, S. K.; Michaelides, M. R. Discovery of potent and selective thienopyrimidine inhibitors of Aurora kinases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (18), 5620–5624. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.06.041>.
13. Cox, J. M.; Marsden, J. H. E.; Burrell, R. A.; Elmore, N.; Shephard, M. C. Thienopyrimidines. German patent DE 2654090, June 23, 1977.
14. Ota, C.; Kumata, S.; Kawaguchi, S. Novel herbicides, usage thereof, novel thienopyrimidine derivatives, intermediates of the same, and process for production thereof. European patent EP1544202, June 22, 2005.
15. Shishoo, C. J.; Devani, M. B.; Bhadti, V. S.; Jain, K. S.; Ananthan, S. Reaction of nitriles under acidic conditions. Part VI. Synthesis of condensed 4-chloro- and 4-aminopyrimidines from ortho-aminonitriles. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27* (2), 119–126. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570270201>.
16. Levy, D. E.; Smyth, M. S.; Scarborough, R. M. Piperazine and homopiperazine compounds. U.S. Patent 2003153556, Aug 14, 2003.
17. Lee, C. S.; Lee, T. H.; Yoon, S. K.; Choi, J. S.; Jang, Y. J.; Kim, S. W.; Chang, H. K.; Park, M. J.; Kim, T. H.; Ahn, Y. H.; Park, H. D.; Park, H. J.; Lim, D. C.; Lee, J. Y.; Lee, S. H.; Park, W. S.; Oh, Y. S. Fused heterocyclic compound. U.S. Patent 2011166121, July 07, 2011.
18. Umeda, N.; Takada, M.; Ikeyama, S.; Ichikawa, K. Thienopyrimidine compounds and their salts and process for preparation of both. European patent EP1329454, July 23, 2003.
19. Yamada, H.; Umeda, N.; Uchida, S.; Shiinoki, Y.; Horikoshi, H.; Mochizuki, N. Thienopyrimidine compounds and salts thereof and process for the preparation of the same. U.S. Patent 6,482,948, Nov 19, 2002.
20. Jang, M.-Y.; Jonghe, S. D.; Belle, K. V.; Louat, T.; Waer, M.; Herdewijn, P. Synthesis, immunosuppressive activity and structure–activity relationship study of a new series of 4-N-piperazinyl-thieno[2,3-d]pyrimidine analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (3), 844–847. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.12.098>.
21. Louat, T. A. M.; Herman, J. F.; Lin, Y.; Waer, M. J. A.; Vanderhoydonck, B.; Jang, M.-Y.; Gao, L.-J.; De Jonghe, S.; Herdewijn, P. Thiazolopyrimidine modulators as immunosuppressive agents. U.S. Patent 2012046278, Feb 23, 2012.
22. Herman, J. F.; Louat, T. A. M. Anti-cancer activity of novel bicyclic heterocycles. U.S. Patent 2014088088, Mar 27, 2014.
23. Dang, Q.; Carruli, E.; Tian, F.; Dang, F. W.; Gibson, T.; Li, W.; Bai, H.; Chung, M.; Hecker, S. J. A tandem decarboxylation and inverse electron-demand Diels–Alder reaction of amino-thiophenecarboxylic acids with 1,3,5-triazines. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (24), 2874–2876. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.03.180>.
24. Ried, W.; Beller, G. Reaktionen von Chlorpyrimidinen, I Synthese von Thieno[2,3-d]pyrimidinen und Pyrrolo[2,3-d]pyrimidinen. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, *1988* (7), 633–642. <https://doi.org/10.1002/jlac.198819880704>.
25. Ono, N.; Hironaga, H.; Ono, K.; Kaneko, S.; Murashima, T.; Ueda, T.; Tsukamura, C.; Ogawa, T. A new synthesis of pyrroles and porphyrins fused with aromatic rings. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, *5*, 417–423. <https://doi.org/10.1039/P19960000417>.
26. Murashima, T.; Fujita, K.-i.; Ono, K.; Ogawa, T.; Uno, H.; Ono, N. A new facet of the reaction of nitro heteroaromatic compounds with ethyl isocyanacetate. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, *12*, 1403–1407. <https://doi.org/10.1039/P19960001403>.
27. Goto T.; Kondo Y.; Takuwa T.; Honjo E.; Hamaguchi W.; Hoshii H.; Shiraishi N. Sulfur-containing bicyclic compound. U.S. Patent 2015111876, Apr 23, 2015.
28. Vlasova, O. D.; Krolenko, K. Y.; Nechayev, M. A.; Shynkarenko, P. E.; Kabachnyy, V. I.; Vlasov, S. V. Efficient method for the synthesis of novel substituted thieno[2,3-d]pyrimidine-4-carboxylic acids, their derivatization, and antimicrobial activity. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2019**, *55* (2), 184–188. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02437-1>.

Received: 12. 08. 2020

Revised: 23. 09. 2020

Accepted: 08. 10. 2020