



УДК 547.857.3

DOI <https://doi.org/10.32782/naturaljournal.9.2024.13>

ВИВЧЕННЯ ПРОЦЕСІВ АЦИЛЮВАННЯ 2,4-ДІОКСО- ТА 4-ІМІНО-2-ОКСО-3-ФЕНІЛ-5-R-6-R'-ТІЕНО[2,3-D] ПІРИМІДИНІВ

Г. В. Різак¹

Актуальність дослідження полягає в біологічній активності тієно[2,3-d]піримідинів, які можуть мати потенціал у створенні нових лікарських засобів та фармакологічному застосуванні. Мета дослідження полягала у вивченні процесів ацилювання 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів та оцінці потенціалу синтезованих сполук у створенні біологічно активних речовин. Для досягнення поставленої мети в роботі були застосовані методи органічного синтезу. Подальший аналіз структури отриманих сполук включав використання методів ЯМР та ІЧ спектроскопії. У даній роботі було проведено ацилювання 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів ацилгалогенідами карбонових кислот. Взаємодія відбулася за участю натрієвих солей та специфічних ацилюючих агентів у відповідних умовах, що стимулювало формування цільових ацилованих продуктів. Результати експериментів показали успішне ацилювання вихідних сполук, що було підтверджено аналітичними даними та спектроскопічними характеристиками. Для повної характеристики отриманих сполук температури плавлення були виміряні з метою підтвердження чистоти та стабільності отриманих зразків. Присутність ацилоксильних груп у синтезованих молекулах свідчить про успішне введення ацильної групи до молекули тієно[2,3-d]піримідину. Додатковий аналіз отриманих даних показав, що алкілювання та ацилювання натрієвих солей відбувається за участю екзоциклічного атома кисню в позиції 2, що призводить до утворення 2-алк(ацил)окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів. Отримані дані також вказують на потенційну можливість подальшого розвитку методики синтезу та дослідження властивостей ацильованих сполук для їх подальшого застосування у фармацевтичній промисловості або інших сферах, спрямованих на створення нових лікарських засобів та функціональних матеріалів.

Ключові слова: органічний синтез, механізми реакції, карбонільні сполуки, реакційна здатність, модифікація.

¹ кандидат фармацевтичних наук
(Благодійний фонд підтримки освіти, науки, науково-технічної та інноваційної діяльності,
м. Ужгород)
e-mail: gal.rizak6@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0230-2366

STUDY OF ACYLATION PROCESSES OF 2,4-DIOXO- AND 4-IMINO-2-OXO-3-PHENYL-5-R-6-R'-THIENO[2,3-D] PYRIMIDINES

G. V. Rizak

The relevance of the study lies in the biological activity of thieno[2,3-d]pyrimidines, which may have potential in the development of new drugs and pharmacological applications. The aim of the study was to investigate the acylation processes of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines and to assess the potential of the synthesised compounds in the development of biologically active substances. To achieve this goal, organic synthesis methods were used. Further analysis of the structure of the obtained compounds included the use of NMR and IR spectroscopy. In the present work, the acylation of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines with carboxylic acid acyl halides was carried out. The interaction was carried out with the participation of sodium salts and specific acylating agents under appropriate conditions, which stimulated the formation of the target acylated products. The experimental results showed successful acylation of the starting compounds, which was confirmed by analytical data and spectroscopic characteristics. To fully characterise the obtained compounds, the melting points were measured to confirm the purity and stability of the samples. The presence of acyloxyl groups in the synthesised molecules indicates the successful introduction of an acyl group into the thieno[2,3-d]pyrimidine molecule. An additional analysis of the data obtained showed that alkylation and acylation of the sodium salts occur with the participation of an exocyclic oxygen atom at position 2, which leads to the formation of 2-alk(acyl)oxy-4-oxo(imino)-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines. The data obtained also indicate the potential for further development of the methodology for the synthesis and study of the properties of acylated compounds for their further use in the pharmaceutical industry or other areas aimed at creating new drugs and functional materials.

Key words: organic synthesis, reaction mechanisms, carbonyl compounds, reactivity, modification.

Вступ

Органічна хімія грає важливу роль у вирішенні різноманітних наукових і практичних завдань. Тієно[2,3-d]піримідини відносяться до класу гетероциклічних сполук, які відзначаються різноманітністю потенційних біологічних активностей. Науковий інтерес зумовлений можливістю використання як лікарських засобів та біологічно активних сполук, що відкриває перспективи для подальших досліджень та застосувань в медичній та фармацевтичній галузях.

Для синтезу тієно[2,3-d]піримідинів використовуються різноманітні методи, серед яких особливе значення мають циклізація та конденсація. У праці О.О. Коломойцева (2021) вивчається один з таких методів синтезу і розглядаються реакції циклізації та конденсації для піримідинових похідних. Дослідження Ю.О. Овсянникової та її колег (2014) розширює цей аспект, досліджуючи нові методи синтезу для формування тієно[2,3-d]піримідинового каркасу. Одним з ключових етапів у модифікації тієно[2,3-d]піримідинового ядра є введення замісників, наприклад, карбоксильних груп. У роботі О. Шийка та співавторів (2014) досліджується альтернативний метод синтезу цільових тієнопіримідинів, що ґрунтується на

використанні оксазинових похідних. Аміди були отримані шляхом реакції амініофену з відповідними хлорангідрідами бензойних кислот за умов ацилювання. Цей метод дозволяє модифікувати хімічну структуру сполук та вдосконалювати їхні властивості з метою подальшого використання у фармацевтичній та медичній практиці.

Метою цього дослідження було ретельне вивчення процесів ацилювання 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів з метою отримання кінцевих продуктів. Також одним із ключових завдань було дослідження умов, які сприяють формуванню цільових сполук.

Матеріал і методи

У дослідженні алкілювання 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів було проведено за допомогою різноманітних галогенопохідних, таких як алкіл- або ацилгалогеніди, а також акрилонітрилу. Для цих цілей були використані кетони, метиленактивні компоненти (такі як етилціанацетат та малондинітрил), фенілізоціанат, а також галогенопохідні та акрилонітрил промислового виробництва. Розчинники, такі як бензен, 1,4-діоксан, ДМФА, етанол, метанол та оцтова кислота, були взяті промислового виробництва та

очищені відповідно до встановлених методик. Для віртуального скринінгу синтезованих сполук використовувалась програма PASS 1.703. Під час вивчення властивостей отриманих сполук, було використано різноманітні фізико-хімічні методи. Ці методи сприяли об'єктивній оцінці якості речовин на основі отриманих результатів.

Результати

2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідини представляють собою сполуки, що мають значний потенціал для хімічної модифікації, є вихідними матеріалами для синтезу нових біологічно активних речовин. Властивості цих сполук, такі як наявність фенільних та тіофенових кілець, створюють можливості для введення функціональних груп в молекулу. Ацилювання дозволило модифікувати структуру тієно[2,3-d]піримідинів, що може призвести до зміни їх фізико-хімічних властивостей.

Ацилювання 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів займає важливе місце в синтезі нових похідних тієно[2,3-d]піримідинів, які мають потенційну біологічну активність. Цей процес передбачає введення ацильної групи (R-CO-) до молекули вихідного тієно[2,3-d]піримідину, що розширює його хімічну реактивність та можливості для подальшого синтезу сполук з біологічною активністю.

Під час реакції ацилювання, спочатку відбувалося формування активного комплексу. На початковому етапі галогенангідрид карбонової кислоти, наприклад, ацетилхлорид чи бензоїлхлорид, реагував з основою, яка представляла собою натрієву сіль тієно[2,3-d]піримідину. Це сприяло утворенню активного комплексу, який міг реагувати з молекулами тієно[2,3-d]піримідину. На другому етапі відбувалася атака, коли активний комплекс взаємодіяв з молекулою тієно[2,3-d]піримідину, зокрема з атомом кисню на позиції 2. Атом кисню відбирав протон від ацильного зв'язку галогенангідриду, що сприяло стабільності інтермедіату.

На третьому етапі відбувалося відновлення ароматичності за рахунок пересування електронів і розщеплення стабільного міжпродукту, що призвело до утворення кінцевого продукту – 2-ацилокси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідину. Реакційний механізм передбачав утворення активного комплексу між галогенангідридом та молекулою тієно[2,3-d]піримідину. Це сприяло створенню нового зв'язку між ацильною групою та молекулою тієно[2,3-d]піримідину. У таблиці 1 подані вихідні результати та температури плавлення отриманих сполук 4.2a-j.

Дані елементного аналізу та ЯМР ¹H підтвердили хімічний склад сполук. На протонних спектрах ЯМР були наявні сигнали, що відповідають аліфатичним замісникам у положеннях 4 і 5 тіофенового ядра, а також сигнали ацилоксильного замісника у піримідиновому циклі. Крім того, у діапазоні 7,2-7,6 м.ч спостерігаються сигнали ароматичних протонів. Навпаки, спостерігається відсутність сигналів екзоциклічної групи NH піримідинового циклу, відзначена у 2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (3.2a-c). Згідно ЯМР екзоциклічний атом кисню в положенні 2 мав значний вплив на процес і алкілювання даних тієно[2,3-d]піримідинів. У цьому випадку термін «екзоциклічний» вказує на те, що атом кисню розташований на зовнішній частині кільця молекули. Під час реакції з ацилгалогенідами, цей атом виступав як нуклеофільний центр, сприяючи утворенню нового зв'язку з ацильним замісником.

Отримані результати дослідження ацилювання 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів відкривають широкі перспективи для подальшого використання у фармацевтичній та хімічній промисловості. Отримані похідні можуть мати великий потенціал у синтезі нових лікарських засобів, таких як антибіотики, протизапальні препарати. Крім того, їхня біологічна активність може бути об'єктом подальших досліджень у пошуку

Таблиця 1

Характеристики сполук

Номер сполуки	T пл.,	Вихід, %	Номер сполуки	T пл.,	Вихід, %
4.2a	281	55	4.2f	279	65
4.2b	276	60	4.2g	282	70
4.2c	288	60	4.2h	275	70
4.2d	267	70	4.2i	270	65
4.2e	259	60	4.2j	279	65

Джерело: матеріал створено автором

нових препаратів з високою ефективністю та безпечністю.

Обговорення

Отримані результати відкривають широкі перспективи у синтезі органічних сполук. Успішне ацилювання 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів свідчить про ефективність обраного підходу та потенційну використовуваність отриманих продуктів у різноманітних областях.

Важливою частиною виявлення впливу реакційних умов на напрямок реакції та видобуток цільових продуктів. Зокрема, використання певних реагентів та оптимізація умов проведення реакції сприяло утворенню бажаних ацилованих сполук з високим виходом. Сполуки, отримані Н. El-Kashef et al. (2010), за допомогою циклізаційних реакції за різних умов призвели до синтезу різних похідних тієнопіримідину. Деякі з цих похідних далі піддалися іншим реакціям, що призвели до утворення піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]триазоло[1,5-a]піримідинів. Порівнюючи з попередніми дослідженнями, виявлено ряд важливих відмінностей. Зокрема, деякі показали, що NH₂- група в тієно[2,3-d]піримідиновому фрагменті сполук виявилася малоактивною та не реагує з хлорангідрідами карбонових кислот та сульфохлорідами. У даному ж дослідженні елементний та спектроскопічний аналіз підтвердили структуру та чистоту отриманих продуктів.

У порівнянні з попередніми, для синтезу використовувалися галогенангідріди карбонових кислот з кислотою і основи, зокрема триетиламін, та реакція протікала при кип'ятінні. Такий підхід дозволив отримати ацильовані тієнопіримідини з високим виходом та визначити умови синтезу цільових сполук. Порівнюючи з раніше використовуваними методами, такий підхід може мати перевагу через вищий вихід продукту і загальну ефективність реакції. Необхідно відзначити, що реакції ацилювання можна проводити у відносно м'яких умовах, що сприяє ефективному та економічному синтезу цільових сполук з мінімальним утворенням побічних продуктів. Ацилюючі агенти, такі як ангідріди кислот дозволяють проводити реакцію з високими виходами, що може досягати до 85%. Хемоселективність надає можливість вибіркового ацилювання тієнопіримідинових сполук, що сприяє контрольованим та цілеспрямованим модифікаціям молекулярної

структури, розширюючи спектр їхніх можливих застосувань.

Структурна диверсифікація, здійснювана через ацилювання похідних тієно[2,3-d]піримідину, є ключовим етапом у введенні різноманітних ацильних груп (R-CO-) на гетероциклічний каркас. Це призводить до синтезу нових похідних зі зміненими фізико-хімічними та біологічними властивостями (Adapa et al., 2023). Стійкість амідного фрагмента ацильних похідних виявилася значною, оскільки дозволила здійснювати селективну модифікацію естерної групи в положенні 2 піримідину. Це ацилювання було необхідним для введення специфічних хімічних груп або функціональних залишків до молекул тієнопіримідину, що має важливе значення для дослідження їхньої біоактивності та подальших застосувань. У ацильованих сполуках даної роботи також відзначилася стійкість амідного фрагмента. Важливим висновком з проведеної роботи є виявлення специфічного механізму реакції, згідно з яким ацилювання відбувається за участю екзоциклічного атома кисню. Ацилювання тієнопіримідинів відкриває широкий потенціал для отримання сполук з різноманітною біологічною активністю. Попередні дослідження свідчать про те, що ацильовані похідні тієнопіримідину можуть виявляти різноманітну біологічну активність, яка робить їх перспективними для застосування в медичних дослідженнях і фармацевтичній промисловості.

Аналізуючи попередні дослідження та спираючись на загальні властивості піримідинових похідних, можна передбачити потенційну біоактивність отриманих речовин. Біологічна активність піримідинових похідних визначається їхньою хімічною структурою та властивостями. Піримідинові сполуки мають унікальну гетероциклічну структуру, яка сприяє їхній взаємодії з біомолекулами у клітині. Ця взаємодія включає утворення водневих зв'язків з білками, нуклеїновими кислотами або іншими біомолекулами, що може впливати на функцію цих систем. Крім того, піримідинові сполуки можуть бути аналогами нуклеотидів і впливати на процеси, пов'язані з ДНК або РНК, такі як реплікація, транскрипція та трансляція генетичної інформації. Дані механізми сприяють біологічній активності піримідинових сполук і можуть бути використані для розробки лікарських засобів. Система тієно[2,3-d]піримідину стала предметом значного зацікавлення як

клас високоефективних протипухлинних препаратів (Seif et al., 2023). Такі сполуки використовуються як основний компонент для створення численних похідних з протипухлинною активністю, як наприклад у E.F. Abdelhaleem et al. (2018). Ця група сполук отримала визнання в дослідженнях R.A. Hassan et al. (2022) та S.B. Salib et al. (2016), де продемонструвала найвищу протиракову активність на лінії клітин яєчників. До того ж, циклоакілатієно[2,3-d]піримідин є трициклічною системою, яка є основою для багатьох протипухлинних похідних. Ця структурна основа широко використовується у синтезі антиракових засобів та виявила високу ефективність в дослідженнях K.M. Al-Taisan et al. (2010), S.A. El-Metwally et al. (2021), Y. El-Dash et al. (2021), а також у H.G. Näcker et al. (2009).

Отже, ацилювання тієнопіримідинів відкриває шлях до розробки нових фармацевтичних засобів із різноманітною біологічною активністю, що може забезпечити розвиток інноваційних препаратів для боротьби з різними захворюваннями (Торохтін і Різак, 2016; Різак, 2023). Подальші дослідження у цьому напрямку включають оптимізацію структури та властивостей сполук для максимальної біологічної активності, аналіз їхнього механізму дії на клітинному рівні, проведення клінічних випробувань для визначення ефективності та безпеки, вивчення можливості розвитку резистентності та розробка стратегій для подолання цієї проблеми, а також подальший розвиток синтетичних методів для забезпечення ефективного виробництва.

Висновки

У ході експериментів було успішно продемонстровано можливість ацилювання 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів ацилгалогенідами карбонових кислот за участю натрієвих солей та специфічних ацилюючих агентів. Це дозволило отримати цільові ациловані продукти, що були піддані ретельному аналізу. Результати аналітичних досліджень та спектроскопічного аналізу підтвердили ефективне введення ацильних груп до моле-

кули тієно[2,3-d]піримідину, що є ключовим кроком у синтезі нових біологічно активних сполук. Основним завданням було дослідження можливостей ацилювання вказаних піримідинових сполук та вивчення впливу реакційних умов на напрямок реакції та утворення цільових продуктів.

Використання специфічних реагентів та оптимізованих умов реакції дозволило ефективно контролювати хімічну модифікацію молекулярної структури піримідинів. Методика дослідження включала синтез вихідних сполук, аналіз взаємодії з реагентами та спектроскопічні дослідження для підтвердження структури отриманих продуктів. Для проведення аналітичного контролю використовувалися методи елементного аналізу, а також ЯМР ¹H-спектроскопії. Дослідження було виконано відповідно до встановлених стандартів та протоколів. Отримані результати свідчать про успішне ацилювання та формування ацилованих продуктів з високим виходом. Також було вивчено вплив реагентів та умов реакції на напрямок реакції. Виявлено, що ацилювання відбувається за участю екзоциклічного атома кисню, що є важливим для формування кінцевих продуктів. Додатково була проведена оцінка температур плавлення отриманих сполук, що підтвердило їхню чистоту та стабільність.

Це важливий етап для подальших досліджень та застосувань, оскільки стабільність сполук має велике значення для їхньої подальшої обробки та використання в різних галузях науки та промисловості. Перспективи майбутніх досліджень заключаються у вивченні біологічної активності вивчених сполук та їх можливого використання у фармацевтичній галузі для розробки нових препаратів з високою ефективністю та мінімальними побічними реакціями.

Подяки

Авторка висловлює подяку академіку НАН України проф. Черниху Валентину Петровичу, професору НФаУ Шемчуку Леоніду Антоновичу та професору УжНУ Хрипаку за допомогу у проведенні наукових досліджень та багаторічні наукові консультації.

Список використаної літератури

- Коломойцев О.О. *Хімія 2,4-дизаміщених похідних 5-формілтіазолу*. Харків: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2021.
- Овсяникова Ю.О. *Метод синтезу 3-аміно-2-R-7-(R1-феніл)-3H-тієно [3,2-d]піримідин-4-онів*. В: *Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій: матер. Укр. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з дня народження д-ра хім. наук, проф. Павла Олексійовича Петюніна*. Харків: Національний фармацевтичний університет, 2014.

Торохтін О.М., Різак Г.В. Обґрунтування використання фармакологічних засобів (похідних тіофену та піримідину) в комплексному відновлювальному лікуванні. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2016. Т. 4. Вип. 88. С. 24–28.

Шийка О., Походило Н., Обушак М. Синтез тієно[2,3-d][1,3]оксазінів як прекурсорів 3-N-алкіл тієно[2,3-d] піримідинів зі стерично утрудненим Е атомом Нітрогену. *Вісник Львівського університету. Сер.: Хімічна*. 2014. Т. 55. Вип. 2. С. 301–309.

Abdelhaleem E.F., Abdelhameid M.K., Kassab A.E., Kandeel M.M. Design and synthesis of thienopyrimidine urea derivatives with potential cytotoxic and pro-apoptotic activity against breast cancer cell line MCF-7. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 143. P. 1807–1825. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.075>.

Adapa S., Kodali U.S., Taneja A.K., Bandaru V., Mandava B.T., Balakrishna B., Mandava B.T., Panigrahi N., Rao M.V.B., Pal M. Ultrasound assisted synthesis of 4-(1H-indol-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives via AcOH mediated C C bond forming reaction. *Tetrahedron Lett.* 2023. Vol. 131. P. 154784. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2023.154784>.

Al-Taisan K.M., Al-Hazimi H.M., Al-Shihry S.S. Synthesis, characterization and biological studies of some novel thieno[2,3-d]pyrimidines. *Molecules*. 2010. Vol. 15(6). P. 3932–3957. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules15063932>

El-Dash Y., Elzayat E., Abdou A.M., Hassan R.A. Novel thienopyrimidine-aminothiazole hybrids: Design, synthesis, antimicrobial screening, anticancer activity, effects on cell cycle profile, caspase-3 mediated apoptosis and VEGFR-2 inhibition. *Bioorg. Chem.* 2021. Vol. 114. P. 105137. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105137>.

El-Kashef H., Farghaly A.R., Al-Hazmi A., Terme T., Vanelle P. Pyridine-based heterocycles. Synthesis of new pyrido [4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidines and related heterocycles. *Molecules*. 2010. Vol. 15 (4). P. 2651–2666. <https://doi.org/10.3390/molecules15042651>.

El-Metwally S.A., Abou-El-Regal M.M., Eissa I.H., Mehany A.B.M., Mahdy H.A., Elkady H., Elwan A., Elkaeed E.B. Discovery of thieno[2,3-d]pyrimidine-based derivatives as potent VEGFR-2 kinase inhibitors and anti-cancer agents. *Bioorg. Chem.* 2021. Vol. 112. P. 104947. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104947>.

Häcker H.G., de la Haye A., Sterz K., Schnakenburg G., Wiese M., Gütschow M. Analogs of a 4-aminothieno[2,3-d]pyrimidine lead (QB13) as modulators of P-glycoprotein substrate specificity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19 (21). P. 6102–6105. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.09.023>.

Hassan R.A., Emam S.H., Hwang D., Kim G.D., Hassanin S.O., Khalil M.G., Abdou A.M., Sonousi A. Design, synthesis and evaluation of anticancer activity of new pyrazoline derivatives by down-regulation of VEGF: Molecular docking and apoptosis inducing activity. *Bioorg. Chem.* 2022. Vol. 118. P. 105487. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105487>.

Rizak G.V. Search for biologically active substances using the example of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines, prospects for their use in pharmacy and medicine. *Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal*, 2023. Vol. 23 (1). P. 29–46. <http://doi.org/10.58495/BUCC4973>.

Salib S.B., Khalil O.M., Kamel M.M., El-Dash Y. Synthesis and antitumor activity of novel thienopyrimidine derivatives containing thiosemicarbazide moiety. *Open Access Library Journal*. 2016. Vol. 3 (7). P. 1–7. <http://dx.doi.org/10.4236/oalib.1102876>.

Seif S.E., Mahmoud Z., Wardakhan W.W., Abdou A.M., Hassan R.A. Design and synthesis of novel hexahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives as potential anticancer agents with antiangiogenic activity via VEGFR-2 inhibition, and down-regulation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Drug Dev. Res.* 2023. Vol. 84 (5). P. 839–860. <https://doi.org/10.1002/ddr.22058>.

References

Kolomojtsjev, O.O. (2021). Khimiya 2,4-dyzamishchenykh pokhidnykh 5-formiltiazolu [Chemistry of 2,4-disubstituted 5-formylthiazole derivatives]. Kharkiv: Kharkivskyy natsional'nyy universytet imeni V. N. Karazina [in Ukrainian].

Ovsyannikova, Y.O., Sitnik, K.M., & Chernykh, V.P. (2015). Metod syntezy 3-amino-2-R-7-(R1-fenil)-3N-tiyeno [3,2-d]pirymidyn-4-oniv [A simple method for the synthesis of 3-amino-2-R-7-(R'-phenyl)-3H-thieno[3, 2-d]pyrimidin-4-ones]. In: *Problemy syntezy biolohichno aktyvnykh rehovyn ta stvorennya na yikh osnovi likars'kykh substantsiy: mater. Ukr. nauk.-prakt. konf., prysvyach. 100-richchyu z dnya narodzhennya d-ra khim. nauk, prof. Pavla Oleksiyovycha Petyunina* [Materials

of the Ukrainian Scientific and Practical Conference Dedicated to the 100th Anniversary of the Birth of Doctor of Chemical Sciences, Professor Pavlo Oleksiyovych Petiunin “Problems of Synthesis of Biologically Active Substances and Creation of Medicinal Substances on Their Basis”] (pp. 61). Kharkiv: Natsional'nyy farmamtsevychnyy universytet [in Ukrainian].

Torokhtin, O.M., & Rizak, G.V. (2006). Obhruntuvannya vykorystannya farmakolohichnykh zasobiv (pokhidnykh tiofenu ta pirymidynu) v kompleksnomu vidnovlyuval'nomu likuvanni [Substantiation of the use of pharmacological agents (thiophene and pyrimidine derivatives) in complex rehabilitation treatment]. *Medychna rehabilitatsiya, kurortolohiya, fizioterapiya [Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy]*, Vol. 4 (88), 24–28 [in Ukrainian].

Shyyka, O., Pokhodylo, N., & Obushak, M. (2014). Cyntez tiyeno[2,3-d][1,3]oksazyniv yak prekursoriv 3-N-alkil tiyeno[2,3-d] pirymidyniv zi sterychno utrudnenym atomom Nitrohenu [Synthesis of Thieno[2,3-d][1,3]oxazines as 3-N-alkyl Thieno[2,3-d]pyrimidines precursors with sterically hindered nitrogen atom]. *Visnyk Lvivs'koho universytetu. Ser.: Khimichna [Visnyk of the Lviv University. Series Chemistry]*, Vol. 55 (2), 301–309 [in Ukrainian].

Abdelhaleem, E.F., Abdelhameid, M.K., Kassab, A.E., Kandeel, M.M. (2018). Design and synthesis of thienopyrimidine urea derivatives with potential cytotoxic and pro-apoptotic activity against breast cancer cell line MCF-7. *Eur. J. Med. Chem.*, Vol. 143, 1807–1825. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.075> [in English].

Adapa, S., Kodali, U.S., Taneja, A.K., Bandaru, V., Mandava, B.T., Balakrishna, B., Mandava, B.T., Panigrahi, N., Rao, M.V.B., & Pal, M. (2023). Ultrasound assisted synthesis of 4-(1H-indol-3-yl) thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives via AcOH mediated C C bond forming reaction. *Tetrahedron Lett.* Vol. 131, 154784. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2023.154784> [in English].

Al-Taisan, K.M., Al-Hazimi, H.M., & Al-Shihry, S.S. (2010). Synthesis, characterization and biological studies of some novel thieno[2,3-d]pyrimidines. *Molecules.*, Vol. 15 (6), 3932–3957. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules15063932> [in English].

El-Dash, Y., Elzayat, E., Abdou, A.M., & Hassan, R.A. (2021). Novel thienopyrimidine-aminothiazole hybrids: Design, synthesis, antimicrobial screening, anticancer activity, effects on cell cycle profile, caspase-3 mediated apoptosis and VEGFR-2 inhibition. *Bioorg. Chem.*, Vol. 114, 105137. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105137> [in English].

El-Kashef, H., Farghaly, A.R., Al-Hazmi, A., Terme, T., & Vanelle, P. (2010). Pyridine-based heterocycles. Synthesis of new pyrido [4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidines and related heterocycles. *Molecules.* Vol. 15 (4), 2651–2666. <https://doi.org/10.3390/molecules15042651> [in English].

El-Metwally, S.A., Abou-El-Regal, M.M., Eissa, I.H., Mehany, A.B.M., Mahdy, H.A., Elkady, H., Elwan, A., & Elkaeed, E.B. (2021). Discovery of thieno[2,3-d]pyrimidine-based derivatives as potent VEGFR-2 kinase inhibitors and anti-cancer agents. *Bioorg. Chem.*, Vol. 112, 104947. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104947> [in English].

Häcker, H.G., de la Haye, A., Sterz, K., Schnakenburg, G., Wiese, M., & Gütschow, M. (2009). Analogs of a 4-aminothieno[2,3-d]pyrimidine lead (QB13) as modulators of P-glycoprotein substrate specificity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 19 (21), 6102–6105. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.09.023> [in English].

Hassan, R.A., Emam, S.H., Hwang, D., Kim, G.D., Hassanin, S.O., Khalil, M.G., Abdou, A.M., & Sonousi, A. (2022). Design, synthesis and evaluation of anticancer activity of new pyrazoline derivatives by down-regulation of VEGF: Molecular docking and apoptosis inducing activity. *Bioorg. Chem.*, Vol. 118, 105487. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105487> [in English].

Rizak, G.V. (2023). Search for biologically active substances using the example of 2.4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines, prospects for their use in pharmacy and medicine. *Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal*, Vol. 23 (1), 29–46. <http://doi.org/10.58495/BUCC4973>. [in English].

Salib, S.B., Khalil, O.M., Kamel, M.M., & El-Dash, Y. (2016). Synthesis and antitumor activity of novel thienopyrimidine derivatives containing thiosemicarbazide moiety. *Open Access Library Journal*, Vol. 3 (7), 1–7. <http://dx.doi.org/10.4236/oalib.1102876> [in English].

Seif, S.E., Mahmoud, Z., Wardakhan, W.W., Abdou, A.M., & Hassan, R.A. (2023). Design and synthesis of novel hexahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives as potential anticancer agents with antiangiogenic activity via VEGFR-2 inhibition, and down-regulation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Drug Dev. Res.*, Vol. 84 (5), 839–860. <https://doi.org/10.1002/ddr.22058> [in English].

Отримано: 16.07.2024

Прийнято: 13.08.2024