



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA
FUNDAMENTAL E INDUSTRIAL

FACULTAD DE CIENCIAS

**Diseño y síntesis de sistemas poliheterocíclicos
derivados de 3-aminotieno[2,3-*b*]piridinas con
potencial interes farmacológico**

Carlos Peinador Veira

La Coruña, Noviembre 1994



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA
FUNDAMENTAL E INDUSTRIAL

FACULTAD DE CIENCIAS

**Diseño y síntesis de sistemas poliheterocíclicos
derivados de 3-aminotieno[2,3-*b*]piridinas con
potencial interes farmacológico**

Carlos Peinador Veira

La Coruña, Noviembre 1994



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
FUNDAMENTAL E INDUSTRIAL

FACULTAD DE CIENCIAS

**Diseño y síntesis de sistemas poliheterocíclicos
derivados de 3-aminotieno[2,3-*b*]piridinas con
potencial interes farmacológico**

Memoria que para optar al grado de Doctor en Química por la Universidad de La Coruña presenta Carlos Peinador Veira, en La Coruña, Noviembre 1994



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE
QUÍMICA FUNDAMENTAL
E INDUSTRIAL

Facultad de Ciencias
Campus da Zapateira, s/n
15071 A Coruña (España)
Telf.: 34-81-10.00.00 (Ext. 2049)
Fax: 34-81-10.41.29

D. José María Quintela López, Director de Departamento de Química Fundamental e Industrial de la Universidad de La Coruña informa que:

La memoria adjunta titulada "*Diseño y síntesis de sistemas poliheterocíclicos derivados de 3-aminotieno[2,3-b]piridinas con potencial interes farmacológico*", que para optar al grado de Doctor en Química presenta D. Carlos Peinador Veira, ha sido realizada bajo mi dirección en los Laboratorios de Química Orgánica del Departamento de Química Fundamental e Industrial de la Universidad de La Coruña y, considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral autorizo su presentación en la Universidad de La Coruña, Noviembre de 1994.

Fdo. José M^a Quintela López



A mi familia

Agradecimientos

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr. J. M^a. Quintela López por su constante estímulo y eficaz ayuda que han hecho posible y agradable el desarrollo de este trabajo.

A todos los profesores de las Facultades de Química de las Universidades de La Coruña y Santiago de Compostela por las enseñanzas que de ellos he recibido.

A todos mis compañeros de laboratorio, especialmente a Vicente Ojea, M.Carmen Veiga y Juan Vilar, por los consejos y ayuda que en todo momento me han ofrecido y por hacer tan agradable el trabajo diario.

A los Servicios Generales espectroscopía, espectrometría de masas y análisis elemental de la Universidades de La Coruña y Santiago de Compostela por la realización de los espectros y análisis.

A FEUGA/Rhone-Poulenc y a la Xunta de Galicia por la concesión de becas de colaboración y predoctoral durante la realización de este trabajo.

INTRODUCCION	1
1. Pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas.	1
1.1. Síntesis de Pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas.	1
1.1.1 Síntesis de Pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas por condensación de fragmentos [4+2] a partir de piridinas.	2
1.1.2 Síntesis de Pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas por condensación de fragmentos [5+1] a partir de piridinas.	2
1.2 Actividad biológica de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas.	3
2. Tieno[2,3- <i>b</i>]piridinas.	5
2.1 Síntesis de tieno[2,3- <i>b</i>]piridinas.	5
2.2 Actividad biológica de tieno[2,3- <i>b</i>]piridinas.	7
3. Pirido[3',2':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidinas.	9
3.1 Síntesis de pirido[3',2':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidinas.	9
3.2 Actividad biológica de pirido[3',2':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidinas.	9
OBJETIVOS DEL TRABAJO	13
DISCUSION DE RESULTADOS	19
1. Sales de diclorometilenimonio. Aplicación a la síntesis de heterociclos	19
2. Síntesis de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas.	23
2.1 Preparación de las piridinas de partida.	23
2.2 Preparación de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas por condensación con PI.	23
3. Síntesis de tieno[2,3- <i>b</i>]piridinas.	26
3.1 Preparación de tieno[2,3- <i>b</i>]piridinas convenientemente funcionalizadas en la posición 2.	26
4. Reacciones de las carboxamidas 48a,b .	29
4.1 Reacciones con aldehidos. Preparación de piridotienopirimidinas sustituidas en las posiciones 2 y 4.	29
4.2 Preparación de los derivados 70a-q con la posición 2 no sustituida	32
4.3 Síntesis y descomposición térmica de piridotienotriazinas.	32
5. Reacciones de los carbonitrilos 48c,d .	37
5.1 Obtención de piridotienopirimidinas.	37
5.2 Obtención de piridotienotriazinas.	38

6. Reacciones del carbaldehido 49 .	40
6.1 3-Amino-2-formiltieno[2,3- <i>b</i>]piridina 49 como síntón.	
Obtención de nuevos sistema poliheterocíclicos.	40
6.1.1 Preparación de 2-amino-8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido- [3',2':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidina 85 .	40
6.1.2 Reacciones con cetonas alifáticas y metilarilcetonas.	40
6.1.3 Reacciones con cetonas cíclicas.	42
6.1.4 Reacciones con cetonas α - β insaturadas.	43
6.1.5 Reacción con malononitrilo.	44
6.1.6 Síntesis de derivados de pirido[3'',2'':4',5']tieno[2',3':5,6]pirido- [2,3- <i>d</i>]pirimidina. Un nuevo sistema poliheterocíclico.	44
6.1.7 Obtención de 3-amino-8-ciano-7-etoxi-9-fenil- ditieno[5',4'- <i>b</i> ':2',3'- <i>e</i> :2,3- <i>b</i>]dipirido-2-carboxilato de etilo 97 .	46
6.1.8 Preparación del derivado de pirrolodiazepina 102 .	47
6.2 Obtención de pirido[3',2':4,5]tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidinas utilizando la reacción aza-Wittig.	48
6.2.1 La reacción aza-Wittig. Aplicación a la síntesis de heterociclos.	48
6.2.1.1 Reacción directa.	48
6.2.1.2 Ciclación de los productos aza-Wittig	49
6.2.2 Aplicación de la reacción aza-Wittig a la síntesis de piridotienopirimidinas.	52
7. Reacciones del carboxilato de etilo 48e .	54
 PARTE EXPERIMENTAL	 59
Obtención de las piridinas de partida	59
Obtención de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas.	63
Obtención de tieno[2,3- <i>b</i>]piridinas.	79
Reacciones de las carboxamidas 48a,b .	85
Reacciones de los carbonitrilos 48c,d .	117
Reacciones del carbaldehido 49 .	130
Reacciones del carboxilato de etilo 48e .	159
 CONCLUSIONES	 163
 ESPECTROS	 165

Abreviaturas utilizadas:

Anál	Análisis elemental
Bn	bencilo
c	cuartete
calc	calculado
ccf	cromatografía en capa fina
cm	centímetro
col	colaboradores
d	doblete
dd	doble doblete
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEPT	distorsionless enhancement polarization transfer
descomp	descomposición
DIBAL	diisobutilaluminio
DMF	dimetilformamida
DMFDMA	dimetilformamida dimetilacetal
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTHF	dimetoxitetrahidrofurano
enc	encontrado
EM	espectrometría de masas
FAB	bombardeo por átomos rápidos (Fast Atom Bombardment)
g	gramo
h	hora
Hz	hertzio
IE	impacto electrónico
IR	espectroscopía infrarroja
<i>J</i>	constante de acoplamiento
min	minuto
mL	mililitro
mmol	milimol
<i>m/z</i>	relación masa/carga
pf	punto de fusión
Ph	fenilo (phenyl)

PI	cloruro de diclorometilendimetilimonio (phosgene iminium salt)
Pi	P iridina
PTSA	ácido <i>p</i> -toluensulfónico (<i>p</i>-toluensulfonic acid)
q	q uintuplete
Rdto	r endimiento
RMN	r esonancia m agnética n uclear
s	s inglete
t	t riplete
T amb	temperatura a mbiente
TEA	t rietilamina
THF	t etrahidrofurano



INTRODUCCION

La preparación de un sistema heterocíclico condensado puede realizarse a partir de cualquiera de los dos heterociclos implicados en el sistema. Sin embargo, puesto que varios de los objetivos de este trabajo conllevan la síntesis de un anillo de pirimidina fusionado, la información que expone a continuación no recoge todas las posibles rutas sintéticas, sino, solamente aquellas relativas a la fusión de pirimidinas a un heterociclo de partida.

1. Pirido[2,3-*d*]pirimidinas

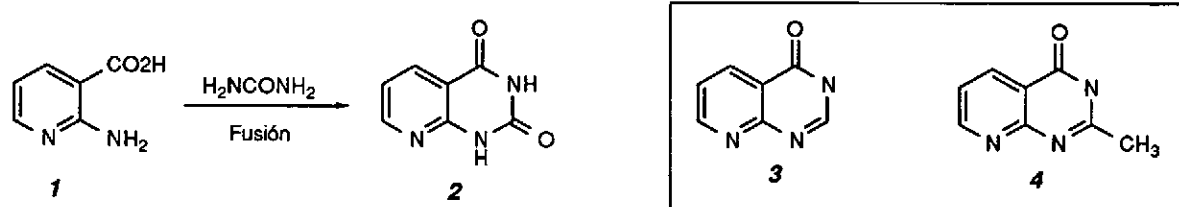
1.1 Síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas

Debido al gran número de síntesis de piridopirimidinas en esta introducción nos limitaremos a describir las que implican la formación de los enlaces 2-3 y 3-4 por condensación de fragmentos [4+2] o [5+1].

1.1.1 Síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas por condensación de fragmentos [4+2] a partir de piridinas.

El método más simple, utilizado por Hitchings *et col.*, parte del ácido 2-aminopiridin carboxílico **1**, sus ésteres o amidas que reacciona con urea,¹ uretanos o análogos para obtener las 2,4-dionas **2** (Esquema 1). La reacción con guanidina² conduce a derivados de 2-aminopiridopirimidina. Los derivados no sustituidos en la posición 2 **3** pueden ser preparados por reacción con formamida,^{3a} *N*-metilformamida^{3b} o formamidina,^{3c} mientras que con acetamida da el análogo metilado **4**.

Esquema 1



El uso de *o*-aminonitrilos da lugar a las aminas **5** y **6** cuando se tratan con formamida y guanidina respectivamente (Esquema 2).⁴ Otro método de obtención de derivados no

¹ Robins, R. K.; Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3449.

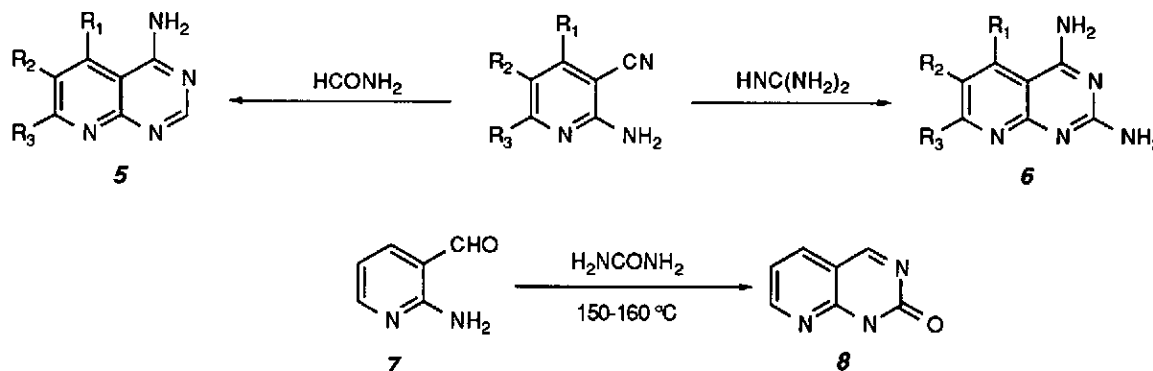
² Mulvey, D. M.; Cottis, S. G.; Tieckelmann, H. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2903.

³ a) Robins, R. K.; Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2256. b) Rizkalla, B. H.; Broom, A. D.; Stout, M. G.; Robins, R. K. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3975. c) Fuentes, L.; Lorente, A.; Soto, J. L. *An. Quim.* **1977**, *73*, 1359.

⁴ Quintela, J. M.; Soto, J. L. *An. Quim.* **1984**, *80C*, 268.

sustituídos, en esta ocasión en la posición 4, supone la condensación del aminoaldehído **7** con formamida,⁵ las correspondientes cetonas pueden ser usadas para la preparación de 4-aryl derivados.

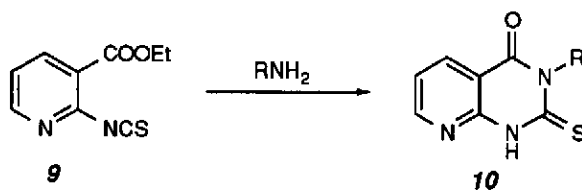
Esquema 2



1.1.2 Síntesis de pirido[2,3-d]pirimidinas por condensación de fragmentos [5+1] a partir de piridinas.

La mayoría de estas síntesis parten de un anillo de piridina. La ruta más obvia convierte ácidos de *o*-acilaminopiridinas, o derivados, en piridopirimidinas utilizando como fragmento monoatómico amoníaco,⁶ hidrazina⁷ o hidroxilamina.⁸ La ciclación de *o*-formamidoaldehidos con amoníaco forma derivados de pirido[2,3-d]pirimidina no sustituidos.⁹ Más recientemente se han sintetizado las pirido[2,3-d]pirimidinas **10** a partir de 2-etoxicarbonil-3-isotiocianatopiridina **9** y aminas¹⁰ (Esquema 3).

Esquema 3



Otra importante estrategia sintética implica la utilización de un reactivo que aporte un átomo de C. Así la reacción entre una *o*-aminiopiridin-carboxamida o derivado y un

⁵ Albert, A.; Reich, F. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1370.

⁶ a) Osselaere, J. P.; Lapiere, C. L. (Lab. S. M. B. Anciens Etab. J. Muelberger et R. Baudier) *Ger. Offen.* **2248797**, **1973**. *Chem. Abstr.* **1973**, *79*, 18754. b) Osselaere, J. P.; Lapiere, C. L. *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* **1974**, *9*, 305.

⁷ Stanovnik, B.; Tisler, M. *Croat. Chem. Acta.* **1972**, *44*, 243. *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 152098.

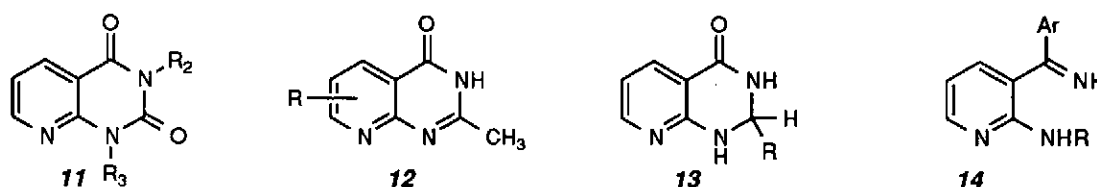
⁸ Harrison, D.; Smith, A. C. B. *J. Chem. Soc.* **1960**, 2157.

⁹ Armengo, W. L. F. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4094.

¹⁰ Urleb, U.; Stanovnik, B.; Tisler, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 643.

equivalente del fosgeno da los oxo derivados **11** (Fig. 1), con un ácido carboxílico o equivalente se obtienen los análogos **12**, mientras que con aldehidos se preparan las piridopirimidinas parcialmente reducidas **13**. Las cetonas conducen a los derivados *gem*-disustituidos. Además del propio fosgeno se han usado como fragmentos monoatómicos: ésteres carbónicos, cloroformiato de etilo, ácido fórmico, ortoésteres, formamida, DMFDMA, dietóxiacetato de etilo, cloruros de ácido, anhídridos o en algunas ocasiones urea.

Figura 1



Las iminas **14** (Fig 1), formadas por reacción de nitrilos con reactivos de Grignard,¹¹ amidoximas¹² (que conducen a 4-amino-3-*N*-óxidos y 4-hidroxiamino derivados), hidrazidas, ácidos hidroxámicos y oximas (que dan lugar a 3-amino,¹³ 3-hidroxi⁸ y 3-*N*-óxidos,¹⁴ respectivamente) han sido cicladas usando como fragmentos monoatómicos los reactivos anteriormente mencionados.

1.2 Actividad biológica de pirido[2,3-*d*]pirimidinas

De los cuatro posibles sistemas piridopirimidínicos la pirido[2,3-*d*]pirimidina es con mucho el más estudiado debido a la presencia de benzo-5-deazaflavina en el coenzima F₄₂₀¹⁵ y a su actividad biológica como isómero de quinazolininas y pteridinas. Se han estudiado las propiedades antifólicas¹⁶ del ácido 5-deazafólico y han sido sintetizados¹⁷ los análogos **15a,b** de las drogas antitumorales aminopterina y metotrexato, respectivamente (Fig. 2).

Muchas pirido[2,3-*d*]pirimidinas son potentes inhibidores de la dihidrofolato reductasa y por lo tanto activos como antibacterianos,^{18a} antimaláricos, antitumorales (BW301U^{18b}

¹¹ Hartmann, G. E.; Huegi, B.; Koletar, G.; Kroin, S.; Ott, H.; Perrine, J. W. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 636.

¹² Vercek, B.; Leban, I.; Stanovnik, B.; Tisler, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1695.

¹³ Debeljak-Sustar, M.; Stanovnik, B.; Tisler, M.; Zrimsek, Z. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 393.

¹⁴ Higashino, T.; Hagashi, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 2643.

¹⁵ Gunsalus, R. P.; Wolfe, R. S. *J. Biol. Chem.* **1980**, *255*, 1891.

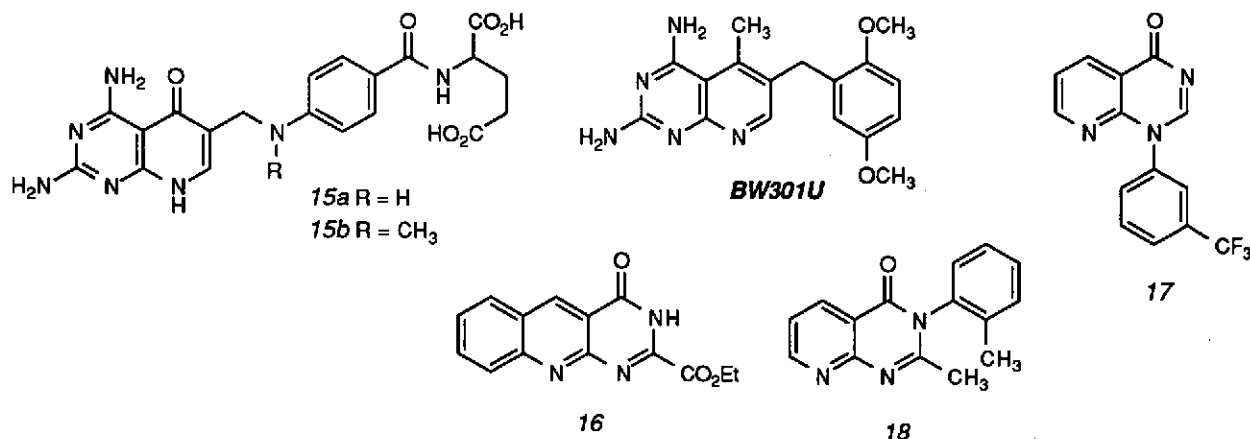
¹⁶ Smith, G. K.; Mueller, W. T.; Benkovic, P. A.; Benkovic, S. J. *Biochemistry* **1981**, *20*, 1241.

¹⁷ Snirivasan, A.; Broom, A. D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3746.

¹⁸ a) Hurlbert, B. S.; Valenti, B. F. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 708. b) Grivsky, E. M.; Lee, S.; Siegel, C. W.; Duch, D. S.; Nichol, C. A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 327. c) Nishikawa, K.; Shimakawa, K.; Inada, Y.;

es un candidato potencial en el tratamiento de tumores cerebrales), antipsoriásicos, inmunosupresores y diuréticos.^{18c,d}

Figura 2



El mayor interés clínico de las piridopirimidinas se encuentra en los análogos de los ácidos nalidíxico, piromidínico y pipemidínico. Además, varias piridopirimidinas han mostrado actividad como antialérgicos (e.g. **16**^{19a}), antiinflamatorios **17**,^{19b} hipnóticos, antiepilépticos **18**^{19c} y analgésicos.

Shibouta, Y.; Kikuchi, S.; Yuguri, S.; Oka, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 2057. d) Mizuta, E.; Nishikawa, K.; Omura, K.; Oka, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 2078.

¹⁹ a) Althuis, T. H.; Kadin, S. B.; Czuba, L. J.; Moore, P. F.; Hess, H. J. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 262. b) Osselaere, J. P. *Arzneim.-Forsch* **1975**, *25*, 1712. c) Bornschein, I.; Kraft, R.; Pfeifer, S.; Ullmann, M.; Langner, H. *Pharmazie* **1979**, *34*, 732.

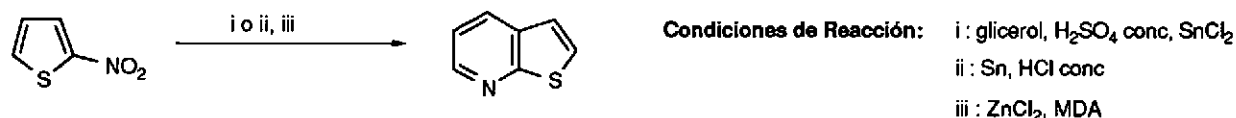
2. Tieno[2,3-*b*]piridinas.

2.1 Síntesis de tieno[2,3-*b*]piridinas.

Las tienopiridinas son compuestos en los que un anillo de piridina está condensado con un anillo de tiofeno. Aunque ambos anillos tienen un marcado carácter aromático, el tiofeno es un compuesto con exceso de $e^- \pi$ por lo que conducirá más rápidamente a sustituciones electrofílicas que el benceno mientras que la piridina, que es un compuesto π deficiente, dará con mayor dificultad sustituciones electrofílicas y puede conducir a sustituciones de tipo nucleofílico.

Para la síntesis de tienopiridinas pueden utilizarse como producto de partida anillos de tiofeno o de piridina. El primer método para la preparación de este sistema heterocíclico fue descrito por Steinkopf,²⁰ quien aplicó la síntesis de Skraup al 2-aminotiofeno. Es aconsejable no utilizar la amina libre, debido a su inestabilidad, por lo que se suele partir del 2-nitrotiofeno que se reduce *in situ* para dar la amina (Esquema 4). Klemm preparó la tienopiridina por condensación-ciclación de 2-aminotiofeno con malonoaldehído bis-(dietil acetal) en presencia de $ZnCl_2$.²¹

Esquema 4: Preparación de tieno[2,3-*b*]piridina usando la síntesis de Skraup



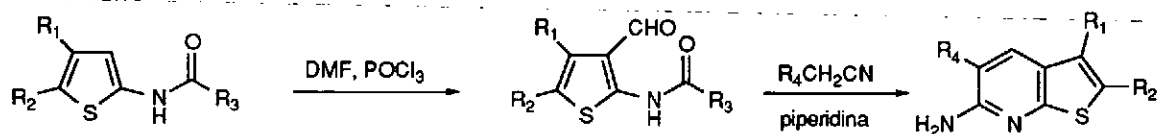
La mayor dificultad de estos métodos de preparación reside en la síntesis de tiofenos apropiadamente sustituidos para llevar a cabo la reacción de condensación. Investigadores rusos realizaron la síntesis de este sistema heterocíclico mediante una reacción de Vielsmeier sobre 2-aciltienil aminas 4,5-disustituidas y posterior ciclación del 3-formil derivado resultante con sustancias que contienen grupos metilénicos activos²² (Esquema 5).

²⁰ Steinkopf, W.; Lutzkendorf, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1914**, *45*, 403.

²¹ a) Klemm, L. H.; Klopfenstein, C. E.; Zell, R.; McCoy, D.R.; Klemm, R. A. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 347. b) Outurquin, F.; Ah-Kow, G.; Paulmier, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1976**, 883.

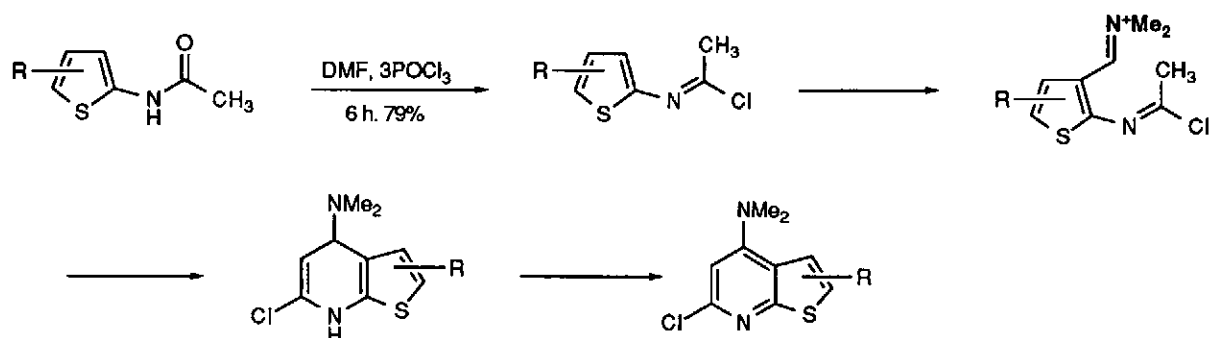
²² Shvedov, V. I.; Kharizomenova, I. A.; Grinev, A. N. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1974**, *58*. *Chem. Abstr.* **1974**, *80*, 95865).

Esquema 5: Síntesis de tieno[2,3-*b*]piridinas por reacción de Vielsmeier



Bajo condiciones similares, pero utilizando 3 moles de POCl_3 , se aislan 6-clorotieno[2,3-*b*]piridinas²³ (Esquema 6).

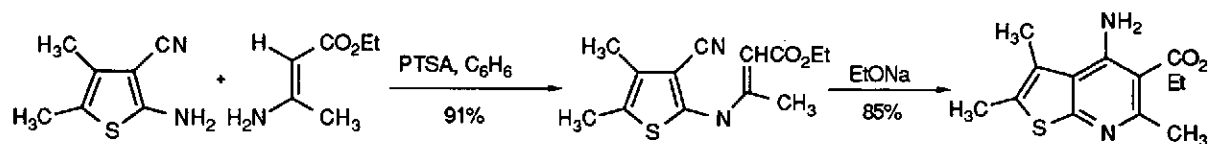
Esquema 6



Otro método de síntesis utilizado consiste en la reacción de 2-amino-3-cianotiofenos con aminocrotonato de etilo para dar enaminas que, por tratamiento con etóxido sódico, ciclan a 4-aminotieno[2,3-*b*]piridinas²⁴ (Esquema 7).

Utilizando piridinas convenientemente sustituidas también puede llegarse al sistema heterocíclico deseado. Así, la reacción de 2-cloro-3-cianopiridina con mercaptoacetato de etilo, en un medio básico capaz de promover la ciclación, conduce al 3-aminotieno[2,3-*b*]pirido-2-carboxilato de etilo.²⁵ Un método más general de obtención de 3-aminotieno[2,3-*b*]piridinas implica la reacción en medio básico entre el apropiado clorometileno derivado y una 3-cianopiridin-2-tiona (Esquema 8).²⁶

Esquema 7: Síntesis de tieno[2,3-*b*]piridinas utilizando aminocrotonato de etilo



²³ a) Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowski, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1531. b) Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowski, B.; Hayes, R.; Kayzad, A.; Rhonati, S.; Robinson, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2509.

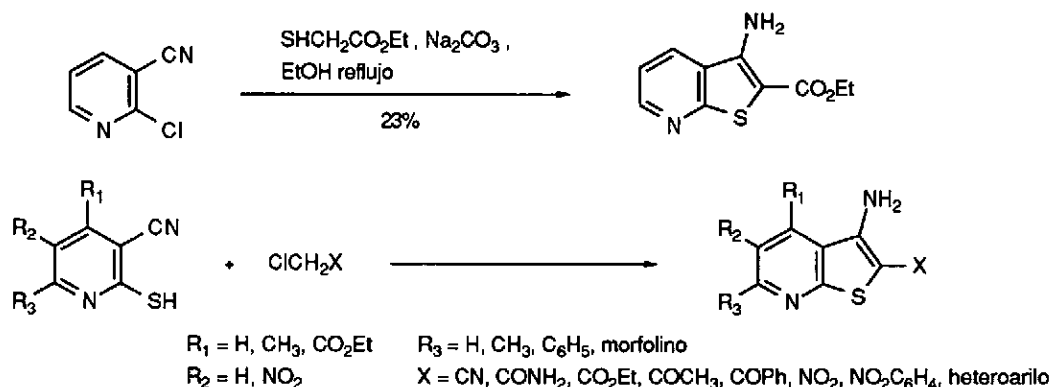
²⁴ Lalezari, I. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 603.

²⁵ a) Schneller, S. W.; Clough, F. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 975. b) Schneller, S. W.; Clough, F. W.; Hardee, L. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 273.

²⁶ a) Niess, R.; Eilingsfeld, H. DOS 2502589. *Chem Abstr.* **1974**, *80*, 146133. b) Gewald, K.; Hentschel, M.; Illgen, U. *J. Prak. Chem.* **1974**, *316*, 878; DDR-Pat. 105805, **1974**. *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 16813.

La química de tienopiridinas ha sido revisada y estudiada detalladamente, incluso en relación con otros sistemas heterocíclicos como la quinoleína o el benzotiofeno.^{27, 28a}

Esquema 8: Síntesis de tieno[2,3-*b*]piridinas partiendo de piridinas convenientemente funcionalizadas



La tieno[2,3-*b*]piridina es un isómero del benzotiofeno y de la quinoleína donde las posiciones 2 y 3 de la tienopiridina se corresponden con las posiciones 6 y 5 respectivamente de la quinoleína.

2.2 Actividad biológica de tieno[2,3-*b*]piridinas

Muchos de estos compuestos tienen una actividad farmacológica muy interesante. Las 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*] ó [3,2-*c*]piridinas son compuestos activos contra la diabetes mellitus, analgésicos, antiinflamatorios, sedantes y anticoagulantes²⁸ y muchos derivados de tieno[2,3-*b*]piridina (Fig 3), sobre todo aquellos en los que el sustituyente Ar es un grupo 2- ó 3-nitrofenilo son buenos vasodilatores y presentan actividad hipotensiva.²⁹

Figura 3



Las tienopiridinas son buenos sintones que se utilizan en numerosas ocasiones para obtener compuestos poliheterocíclicos con una importante actividad farmacológica. Es

²⁷ Schneller, S. W. *Int. J. Sulfur Chem.* 1972, 7, 309. b) Klemm, L. H. *Heterocycles* 1981, 15, 1285.

²⁸ a) Barker, J. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1977, 21, 65. b) Friedrichsen, W. en: Katritzky and Rees *Comprehensive Heterocyclic Chemistry Vol 4*. C. W. Bird and G. W. H. Cheeseman, Eds., Pergamon Press: Oxford, 1984, p 1015.

²⁹ Yamamori, T; Hiramatsu, T; Sakai, K.; Adachi, I.; Udea, M. *J. Pharm. Sci.* 1987, 76S150.

el caso de algunas piridotienopirimidinas y piridotienotriazinas. Un eficaz agente antialérgico preparado a partir de una tienopiridina adecuadamente funcionalizada es el RHC 2963 (Fig. 3).³⁰

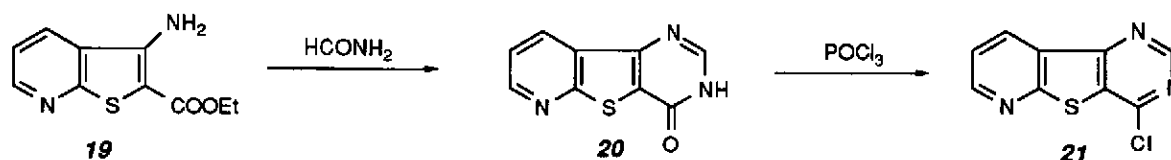
³⁰ Khandwala, A.; Van Inwegen, R.; Coutts, S.; Dally-Meade, V.; Youssefyeh, R. D. *Int. J. Immunopharmac.* 1983, 5, 491.

3. Pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas.

3.1 Síntesis de pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas.

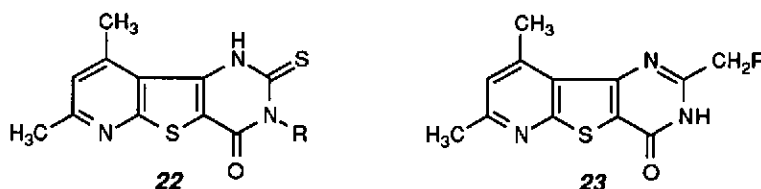
La mayoría de las síntesis abordan la preparación de este sistema desde la correspondiente tienopiridina. Schneller y Clough³¹ obtuvieron el anillo de pirimidina por reacción del carboxilato de etilo **19** con formamida (Esquema 9).

Esquema 9: Obtención de 4-cloropiridotienopirimidina



El tratamiento de **20** con oxocloruro de fósforo dio lugar al derivado clorado **21**, el cual sirvió de punto de partida en la preparación de otros derivados. Cuando se hace reaccionar un isotiocianato³² o un acetonitrilo³³ con un análogo del carboxilato **19** se obtienen las pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3*H*)-onas **22** y **23** respectivamente.

Figura 4



La pirimidona **20** ha sido obtenida alternativamente por reacción de la 3-aminotieno[3,2-d]piridin-2-carboxamida con ortoformiato de trietilo.³⁴ La piridotienoxazina **24** permite la preparación de los derivados **25** sustituidos en la posición 3 cuando reacciona con aminas o hidrazina.³⁵

Actividad biológica de pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas

Las piridotienopirimidinas han sido ampliamente estudiadas desde los puntos de vista químico y biológico. En la bibliografía se encuentran muchos artículos referentes a la síntesis de derivados de este sistema triheterocíclico que presentan interesantes

³¹ Schneller, S. W.; Clough, F. W. *J. Heterocyclic Chem.* 1974, 11, 975.

³² Dave, C. G.; Shah, P. R.; Dave, K. C.; Patel, V. J. *J. Indian Chem. Soc.* 1989, 66, 48.

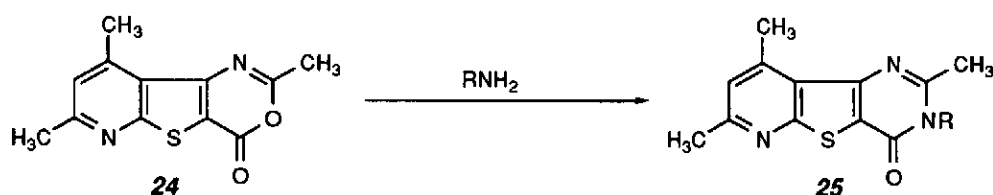
³³ Shishoo, C. J.; Devani, M. B.; Pathak, U. S.; Ananthan, S.; Bhadti, V. S.; Ullas, G. V.; Jain, K. S.; Rathod, A. S.; Talati, D. S.; Doshi, N. H. *J. Heterocyclic Chem.* 1984, 21, 375.

³⁴ Dunn, A. D.; Norrie, R. *J. Heterocyclic Chem.* 1987, 24, 85.

³⁵ Bousquet, E.; Romero, G.; Guerrero, F.; Caruso, A.; Roxas, M. A. *Farmaco Ed. Sci.* 1985, 40, 869.

propiedades farmacológicas. Estos derivados presentan actividad como analgésicos,²⁶ antipiréticos,^{35, 36} antianafilácticos,³⁷ o antiinflamatorios.³⁸ Otros derivados de este sistema triheterocíclico son efectivos antialérgicos,³⁹ potenciales agentes antineoplásticos⁴⁰ o activos hipocolesterolénicos.⁴¹

Esquema 10: Síntesis del anillo de pirimidina a partir de una oxazina



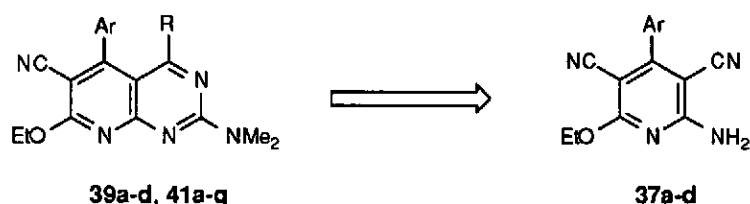
- ³⁶Bousquet, E.; Romero, G.; Guerrero, F.; Siracusa, N. A.; Caruso, A.; Roxas, M. A. *Farmaco Ed. Sci.* **1984**, *39*, 110.
- ³⁷ a) Vieweg, H.; Leistner, S.; Wagner, G.; Boehm, N.; Krasset, U.; Grupe, R.; Lohmann, D.; Loban, G. East German Patent DD 257, 830, **1988**. *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 95262p. b) Vieweg, H.; Leistner, S.; Wagner, G.; Boehm, N.; Krasset, U.; Grupe, R.; Lohmann, D.; Loban, G. East German Patent DD 258, 234, **1988**. *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 95263q.
- ³⁸ a) Elslager, E. F.; Jacob, P. W.; Leslic, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1972**, *9*, 775. b) Chaykovsky, M.; Lin, M.; Rosowsky, A.; Modest, E. J. *J. Med. Chem.* **1973**, *10*, 188. c) Radinovskaya, L. A.; Sharamin, A. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1988**, 805 y referencias allí citadas. d) Leistner, S.; Wagner, G.; Guetscharo, M.; Glusa, E. *Pharmazie* **1986**, *41*, 54.
- ³⁹ Madding, G. D.; Thompson, M. D. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 581.
- ⁴⁰ Cheng, C.C. en: *Progress in Medicinal Chemistry*, Vol 25, G. P. Ellis and G. B. West, eds, Elsevier Science Publisher B. V. 1000 A. E. Amsterdam The Netherlands **1989**, p. 35.
- ⁴¹ a) Shishoo, C. J.; Devani, M. B.; Bhadti, V. S. Indian Patent, **1983**, 151, 456. *Chem. Abstr.* **1984**, *100*, 209858. b) Arya, V. P. *Drugs Future* **1985**, *10*, 123.

**OBJETIVOS DEL
TRABAJO**

OBJETIVOS DEL TRABAJO

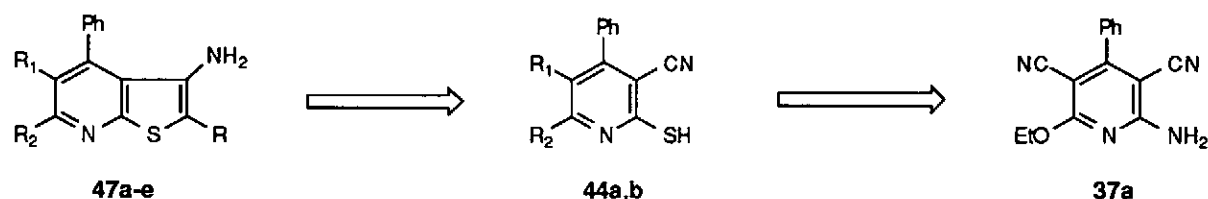
En el presente trabajo se abordará, en primer lugar, la síntesis de los derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidina **40a-d** y **42a-q** a partir de las piridinas sustituidas **37a-d** (Esquema 11) y una sal de diclorometilenimonio. Las piridopirimidinas son compuestos potencialmente bioactivos dadas las variadas propiedades farmacológicas presentadas por derivados de este sistema heterocíclico (véase apartado 1.1.2, pág. 3).

Esquema 11



La optimización de la preparación de la mercaptopiridina **45a** (Esquema 12) permitirá desarrollar un método de preparación de 3-aminotieno[2,3-*b*]piridinas que convenientemente funcionalizadas en la posición 2, convierta estos compuestos en valiosos sintones en la preparación de sistemas poliheterocíclicos.

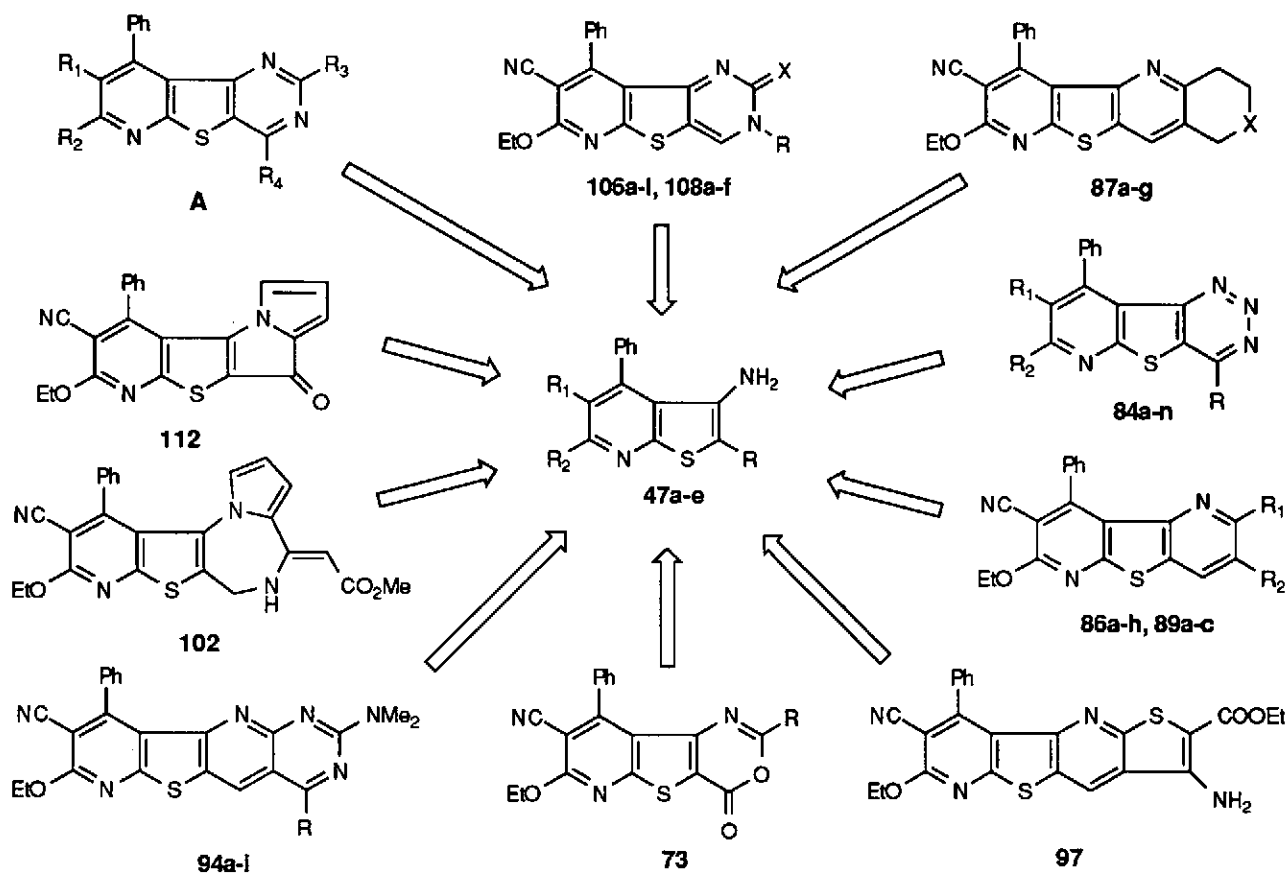
Esquema 12



Debido a las interesantes propiedades farmacológicas presentadas por la piridotienopirimidinas (véase apartado 1.3.2, pág. 9) y a la accesibilidad de tienopiridinas convenientemente funcionalizadas, uno de los objetivos de este trabajo será la obtención de derivados de este sistema triheterocíclico. La síntesis del anillo de pirimidina fusionado y sustituido en las posiciones 2 y 4 (estructura A, Esquema 13) se conseguirá por reacción de la adecuada 3-aminotienopiridina con reactivos como aldehidos (R_3 = aril, alquil, R_4 = Cl, aminas, NHNH_2 , OEt, N_3), ortoformiato de trietilo, DMFDMA o cloroformiato de etilo/DMF (R_3 = H, R_4 = Cl, aminas, NHNH_2 , SR, OEt, N_3), cloruro de diclorometilendimetilimonio. (R_3 = NMe_2 , R_4 = Cl, aminas, NHNH_2 , OEt, N_3), guanidina (R_3 = R_4 = NH_2), isocianato de clorosulsonilo (R_3 = OH, R_4 = NH_2). La transformación del grupo 3-amino del tieno[2,3-*b*]piridina-2-carbaldehído **49** en una

función iminofosforanilo permitirá una reacción aza-Wittig con heterocumulenos (isocianatos, dióxido de carbono y disulfuro de carbono) para dar 2,3-dihidropiridotienopirimidinas **106a-l** (X = NAr) y **108a-f** (X = O, S).

Esquema 13



Por último, se intentará la síntesis de diversos sistemas poliheterocíclicos a partir de 3-aminotieno[2,3-*b*]piridinas. La diazotación del carbonitrilo **48c,d** debe conducir a los derivados de piridotienotriazina **84a-n**. La condensación del tienopiridina-2-carbaldehído con cetonas alifáticas, metilarilcetonas, acetoacetato de etilo, malononitrilo y cetonas α,β -insaturadas conduce a las tienodipiridinas **86a-h** y **89a-c** mono o disustituídas en las posiciones 2 y 3. Cuando se utilicen cetonas cíclicas se obtendrán los derivados parcialmente reducidos **87a-g**. Se intentará la síntesis del sistema tetraheterocíclico **94** por reacción de la sal de fosgenoimonio con 2-amino-3-cianotieno[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina. La diazotación y posterior cloración de éste compuesto nos dejará en condiciones de abordar la preparación de otro sistema tetraheterocíclico, la ditienodipiridina **97**. El derivado de pirrolizina **112** podrá ser obtenido a partir de la 3-aminotienopiridina-2-carboxilato de etilo, mediante una serie

de reacciones en la que el sistema de pirrolizina se formará en una ciclación Bischler-Napieralski. Una ciclación similar será el paso clave en la síntesis de la diazepina **102**.

***DISCUSION DE
RESULTADOS***

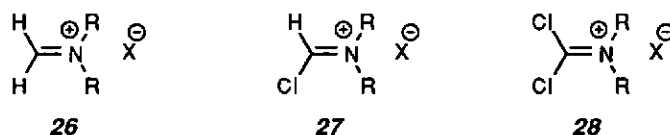
Prólogo:

Se inicia este apartado con una breve descripción de la reactividad de las sales de diclorometilenimonio, poniendo especial interés en reacciones de heterociclación. A lo largo de este trabajo se hace uso en varias ocasiones de la reacción de condensación entre un sistema *o*-aminonitrilo y el cloruro de diclorometilendimetilimonio. A continuación, se trata la síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas, compuestos con una potencial actividad farmacológica, para seguir con la preparación de tieno[2,3-*b*]piridinas convenientemente funcionalizadas en la posición 2. La utilización de estos compuestos como sintones en la síntesis de pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidinas y diversos sistemas poliheterocíclicos derivados de tieno[2,3-*b*]piridinas-2-carboxamida, 2-carbonitrilo, 2-carbaldehído y 2-carboxilato de etilo abarca el resto de la discusión.

1. Sales de diclorometilenimonio. Aplicación a la síntesis de heterociclos.

Las sales de diclorometilenimonio **28**, en particular el cloruro de diclorometilendimetilimonio (**28** R = CH₃, X = Cl, en adelante PI) son reactivos estables y muy útiles en síntesis, especialmente en heterociclaciones con inserción de un átomo de carbono. Mientras la química del formaldehído, cloruro de formilo, fosgeno y sus iminas ha sido muy estudiada, las sales de diclorometilenimonio no han sido investigadas en profundidad hasta hace unas décadas. Su química ha sido desarrollada principalmente por Viehe y col. Estas sales son reactivos con un carácter electrófilo comparable al de las sales de metilenimonio y clorometilenimonio (reactivos de Mannich **26**, Vilsmeier-Haak (**27**, X = PO₂Cl₂) y Arnold (**27**, X = Cl) Fig. 5.

Figura 5



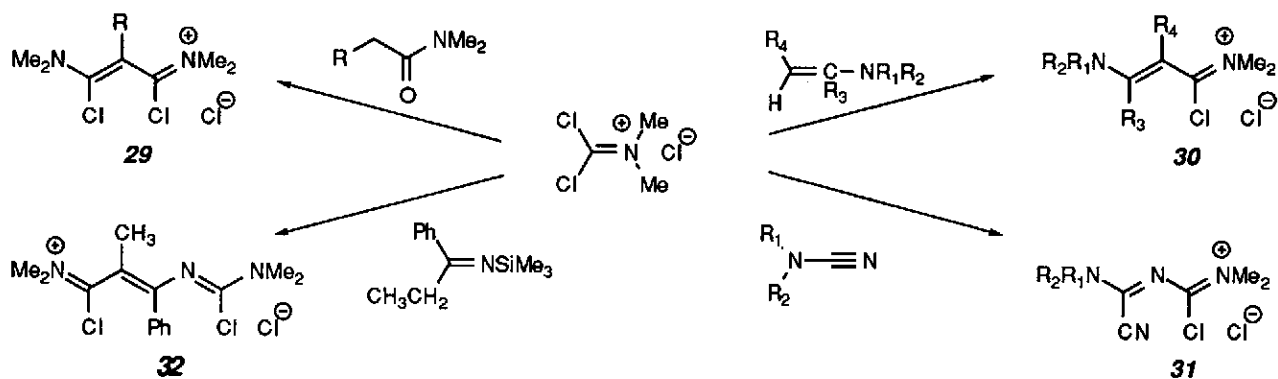
Las sales de fosgenoimonio pueden sustituir uno o los dos átomos de cloro o reaccionar a través del doble enlace. Reaccionan con alcoholes, tioles, ácidos carboxílicos, aminas, amidas, cetonas y compuestos con CH ácidos.⁴² La monosustitución conduce a cloruros de amida que por reacción posterior dan α -

⁴²Viehe, H. G.; Janousek, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1973, 12, 806.

cloroalquenilaminas, sales de cetenoimonio,⁴³ alquinilaminas,^{44a} 1,1-diamino-1-alquenos,^{44b} amidinas^{44c} y derivados de ácidos y carboxamidas. Por disustitución o trisustitución se pueden obtener metilaminas C-sustituidas^{44d} así como la formación de enlaces C=N. Por ejemplo cianamidas y cloroformamidinas son obtenidas según este método.

Todas estas reacciones conducen a nuevos reactivos que hacen de las sales de fosgenoimonio unos sintones muy valiosos en la síntesis de heterociclos.⁴⁵ Como se aprecia en el Esquema 14, PI puede condensar con amidas terciarias, alquenilaminas, cianamidas y enaminas para dar sales de 3-cloro-propenoimonio **29** y **30**, sales de 1-cloro-3-ciano-2-aza-propenoimonio **32** y la sal de 1,5-dicloro-5-aza-pentadienoimonio **33** respectivamente.

Esquema 14



Numerosas heterociclaciones han sido llevadas a cabo con **29**, este derivado puede ser considerado como un análogo vinílico de PI. Las heterociclaciones que se dan con la sal de propenoimonio **29** se corresponden con las de PI pero obteniéndose anillos con dos átomos de carbono más.

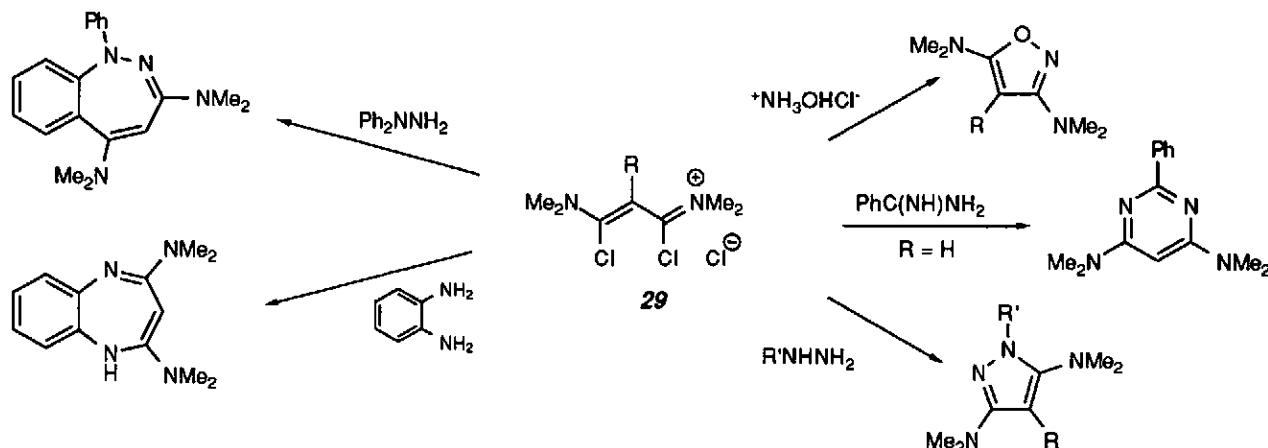
En el Esquema 15 se muestra la formación de heterociclos de cinco, seis y siete miembros a partir de **29**. Los derivados **30** y **31** son electrófilos bidentados que condensan fácilmente con dinucleófilos como hidrazinas y amidinas (Esquemas 16 y 17).

⁴³ a) Ghosez, L.; Harveaux, B.; Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 454. b) Weingarten, H. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3970. c) Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *J. Amer. Chem.* **1972**, *94*, 2870.

⁴⁴ a) Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 767. b) Wilson, J. D.; Hobbs, C. F.; Weingarten, H. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1542. c) Wilson, J. D.; Wagner, J. S.; Weingarten, H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1613. d) Kukhar, V. P.; Pasternak, V. I. *Synthesis* **1972**, 611.

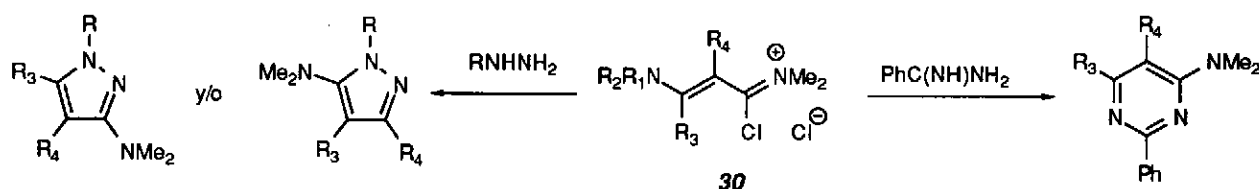
⁴⁵ a) Guillot, N.; Marin, B.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2825 y referencias allí citadas. b) Guillot, N.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Heterocycles* **1989**, *28*, 879.

Esquema 15: Heterociclaciones con la sal de propenoimonio 29



La sal de 5-aza-pentadienoimonio **32**, obtenida por reacción de PI con una enamina, puede experimentar una ciclación intramolecular a un anillo de pirimidina.

Esquema 16: Heterociclaciones con la sal de propenoimonio 29



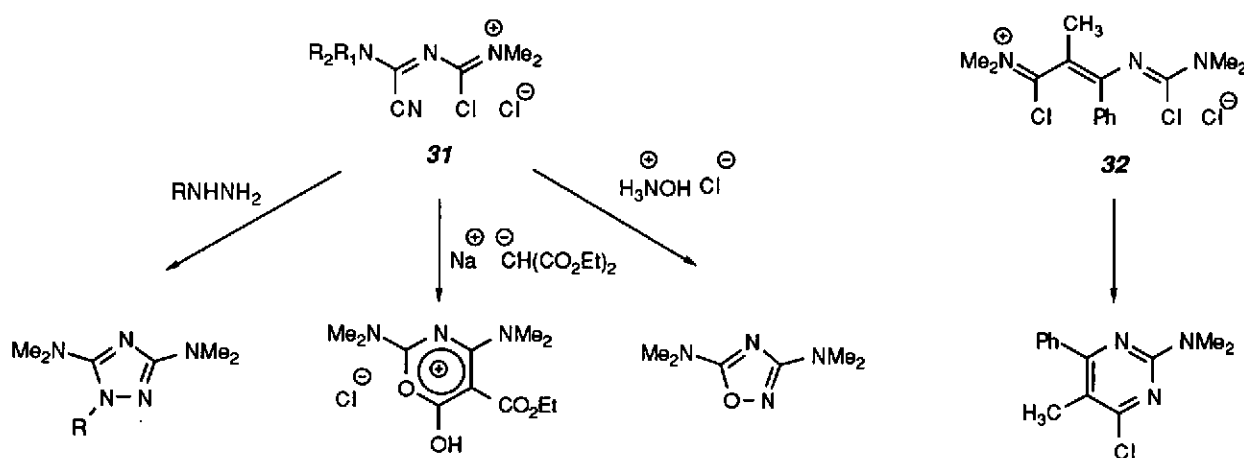
El método sintético de obtención de pirimidinas fusionadas por reacción entre PI y un sistema *o*-aminonitrilo ha sido aplicado a la síntesis de cloroquinazolininas.⁴⁶ Sin embargo, no existen antecedentes de su uso en la preparación de sistemas poliheterocíclicos, cuando el sistema *o*-aminonitrilo se encuentra en una estructura heterocíclica.

En el presente trabajo se ha utilizado PI en la síntesis de pirimidinas fusionadas tanto a heterociclos π -deficientes (piridina) como π -excedentes (tiofeno). En todos los casos la condensación entre el cloruro de diclorometilendimetilimonio y el *o*-aminonitrilo conduce, en un primer paso, a la cloroformamidina que ha podido ser aislada y caracterizada, en un segundo paso, la activación del grupo ciano por acción de cloruro de hidrógeno seco permite la ciclación al anillo de pirimidina (Esquema 18).

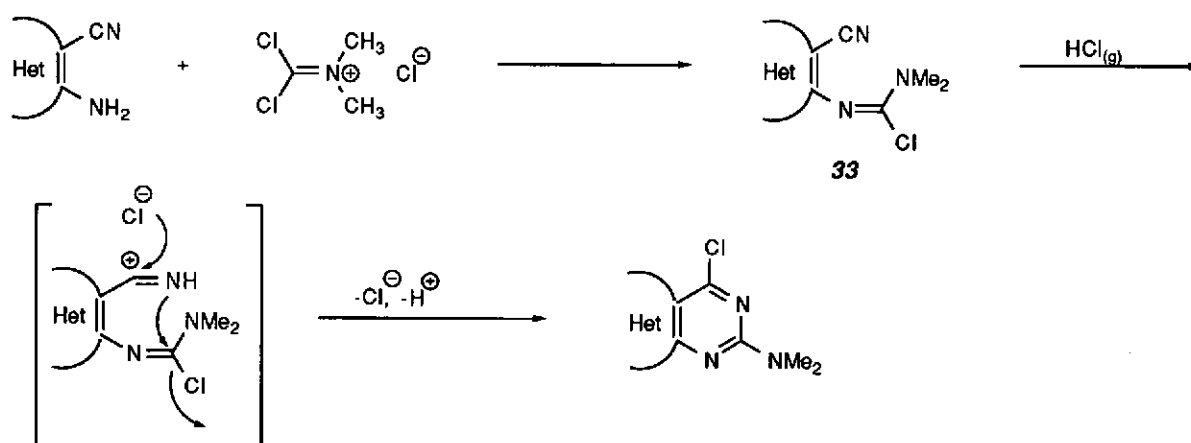
⁴⁶ Kokel, B.; Menichi, G.; Hobar-Habart, M. *Tetrahedron Lett.* 1984, 1557.

La elucidación estructural del clorodimetilaminometilenamino derivado **33** se realizó en base a la espectroscopías IR y ^{13}C RMN. Cuando en el producto de partida sólo existe un grupo ciano, la desaparición de la banda característica a $2200\text{-}2220\text{ cm}^{-1}$ en el IR indica claramente la ciclación. Si existen dos grupos cianos el solapamiento de las bandas en el IR hace necesario acudir al espectro de ^{13}C RMN. En él la ciclación queda de manifiesto por el desplazamiento de una de las absorciones de los carbonos de los cianos ($\sim 114\text{ ppm}$) a campo bajo ($>150\text{ ppm}$).

Esquema 17: Heterociclaciones con las sales de 2-azapropenoimonio **31** y 5-azapentadienoimonio **32**



Esquema 18: Condensación de PI con sistemas *o*-aminonitrilo en heterociclos

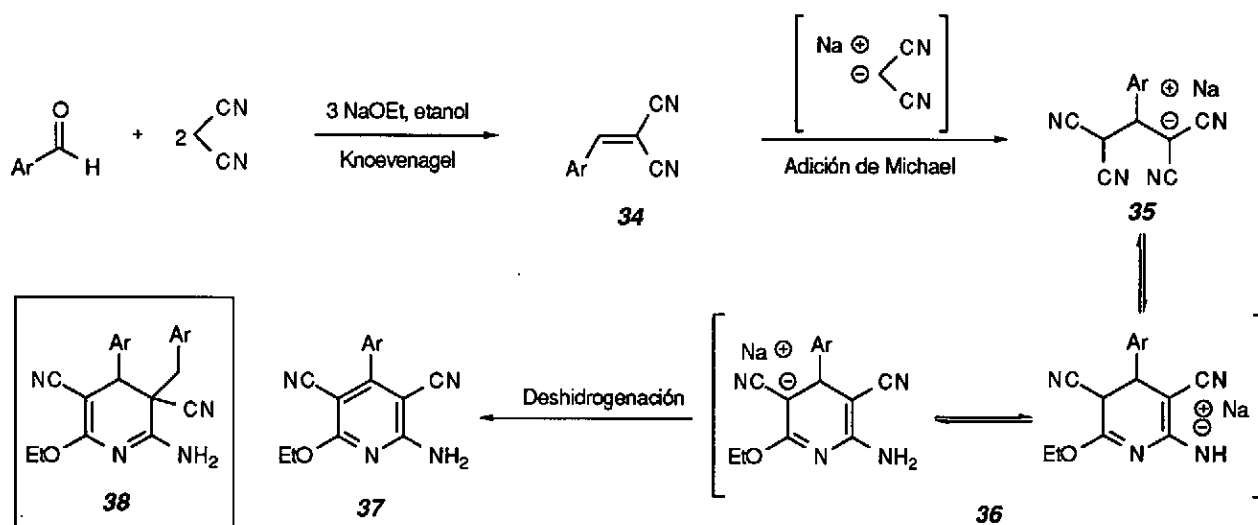


2. Síntesis de pirido[2,3-d]pirimidinas⁴⁷.

2.1 Preparación de las piridinas de partida

Siguiendo el procedimiento descrito por Soto y col.,⁴⁸ las 2-amino-3-cianopiridinas **37** se sintetizan en una sola etapa mediante la condensación del adecuado aldehído y malononitrilo en un medio etóxido sódico/etanol (Esqema 19). La reacción debe transcurrir a través del siguiente mecanismo: la condensación de Knoevenagel entre el aldehído y malononitrilo origina los arilmetilénmalononitrilos **34**, intermedios aislables.

Esqema 19: Preparación de 2-amino-3-cianopiridinas()



La adición de Michael de una segunda molécula de malononitrilo sobre estos intermedios debe conducir a los tetracianopropenos **35**. Estos intermedios deben experimentar una adición de etanol seguida de un proceso de ciclación a las dihidropiridinas **36**, cuya deshidrogenación⁴⁹ origina finalmente las piridinas **37**. El aislamiento de diversas dihidropiridinas **38** como productos secundarios de la reacción permite suponer que los arilmetilénmalononitrilos actúan como aceptores del ion hidruro generado en la deshidrogenación, lo cual explicaría los rendimientos siempre inferiores al 50 % para el proceso global.

2.3 Preparación de pirido[2,3-d]pirimidinas por condensación con PI.

Estas piridinas **37** se sometieron a condensación con la sal de Viehe (PI) con la intención de obtener pirido[2,3-d]pirimidinas. A pesar de los prolongados tiempos de

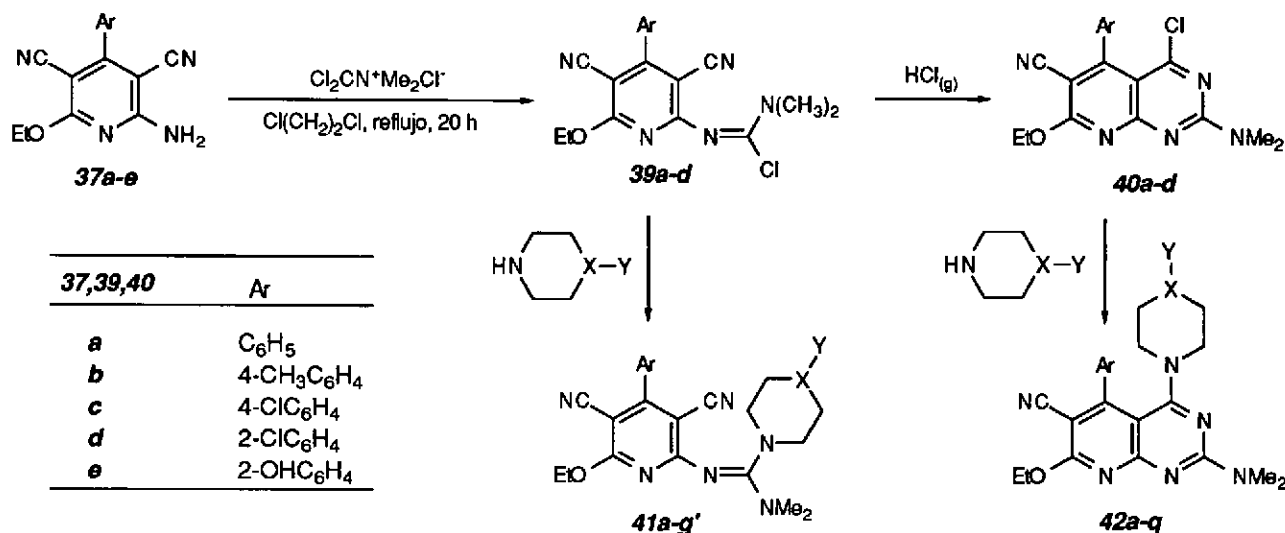
⁴⁷ La única revisión general sobre este tipo de compuestos es Irwin, W. J.; Wibberley, D. J. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1969, 10, 149.

⁴⁸ Alvarez-Insua, A. S.; Lora-Tamayo, M.; Soto, J. L. *J. Heterocycl. Chem.* 1970, 7, 1305.

⁴⁹ Fuentes, L.; Soto, J. L. *An. Quim.* 1977, 73, 1349.

reacción (>20 h) siempre se obtuvieron los clorodimetilaminometileno derivados **39** (Esquema 20).

Esquema 20: Preparación de los derivados **41** y **42**



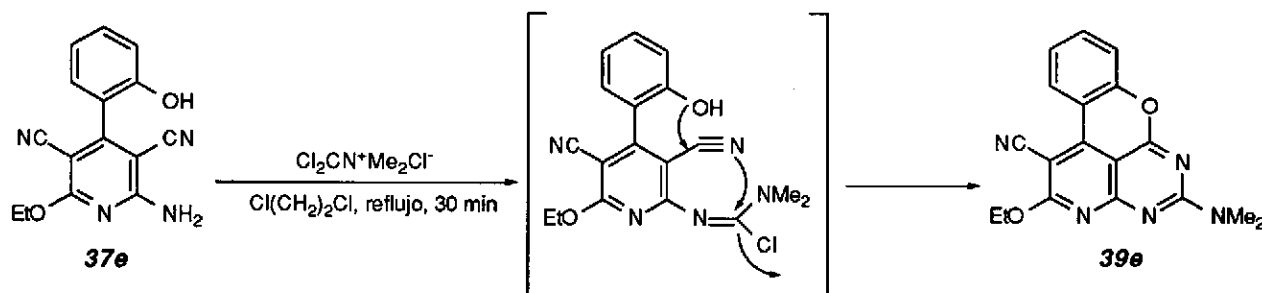
Ar	X	Y	Ar	X	Y	Ar	X	Y			
a	C_6H_5	CH	CH ₃	l	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4$	N	CH ₃	v	C_6H_5	N	C_6H_5
b	C_6H_5	N	CH ₃	m	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4$	N	$4\text{-COCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	x	C_6H_5	N	$3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$
c	C_6H_5	N	$4\text{-COCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	n	$2\text{-ClC}_6\text{H}_4$	CH	CH ₃	y	C_6H_5	N	CO_2Et
d	C_6H_5	N	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	ñ	$2\text{-ClC}_6\text{H}_4$	N	CH ₃	z	C_6H_5	N	$\text{CH}_2\text{CONC}_4\text{H}_8$
e	C_6H_5	N	Piperonilo	o	$2\text{-ClC}_6\text{H}_4$	N	$4\text{-COCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	a'	C_6H_5	N	COCH_3
f	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	CH	CH ₃	p	C_6H_5	CH_2	-	b'	C_6H_5	N	$\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$
g	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	N	CH ₃	q	C_6H_5	O	-	c'	C_6H_5	CH	C_6H_5
h	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	N	$4\text{-COCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	r	C_6H_5	N	CHO	d'	C_6H_5	CH	Piperidino
i	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	N	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	s	C_6H_5	N	$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	e'	C_6H_5	CH	Benzimidazo-2(3 <i>f</i>)-ona-1-il
j	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	N	Piperonilo	t	C_6H_5	N	$4\text{-F-C}_6\text{H}_4$	f'	C_6H_5	C	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$
k	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4$	CH	CH ₃	u	C_6H_5	N	$2\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	g'	C_6H_5	C	$-\text{CONHCH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-$

Como se mencionó en el apartado precedente, la ciclación al anillo de pirimidina se consiguió haciendo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco a través de una disolución de la cloroformamidina **39**. La sustitución del átomo de cloro, tanto en **39**

como en las piridopirimidinas **40** por agentes nucleófilos da lugar a los derivados **41** y **42** que se muestran en el Esquema 20.

Cuando se hizo reaccionar la piridina **37e** (Ar = 4-OHC₆H₄) con PI no se obtuvo la correspondiente cloroformamidina sino el compuesto **39e** cuya estructura se muestra en el Esquema 21. Su formación puede ser explicada por un ataque del hidroxilo sobre el carbono del ciano de la posición 3, cuyo nitrógeno puede desplazar el átomo de cloro del grupo formamidino de la posición 2.

Esquema 21: Reacción entre un sistema δ-hidroxi-β-aminonitrilo y PI



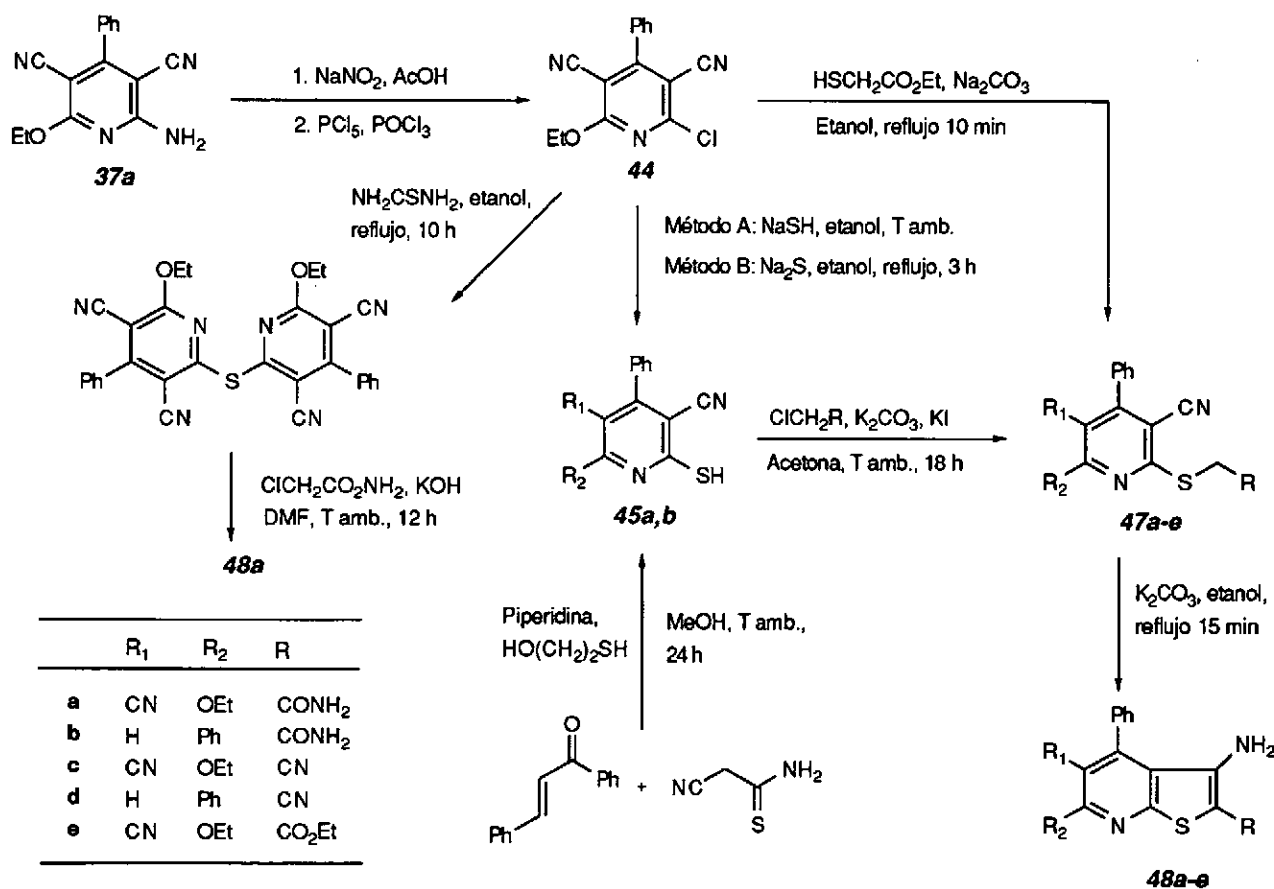
A pesar de la gran variedad de reactivos utilizados en la síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas, no se conocen antecedentes del uso de sales de diclorometilenimonio en la preparación de este sistema heterocíclico. La reacción con una 2-amino-3-cianopiridina constituye el primer ejemplo de utilización de la sal de fosgenoimonio en la síntesis de piridopirimidinas.

3. Síntesis de tieno[2,3-*b*]piridinas.

3.1 Preparación de Tieno[2,3-*b*]piridinas convenientemente funcionalizadas en la posición 2.

Se eligió como producto de partida la piridina persustituida **37a** cuya reactividad ha sido estudiada y que puede ser obtenida fácilmente en grandes cantidades. La transformación del grupo amino en un grupo tiol se realizó en tres etapas (Esquema 22). Las dos primeras, diazotación y cloración, transcurren con elevados rendimientos. En un primer intento de sintetizar **45**, se trató el derivado clorado **44** con tiurea en etanol a reflujo pero el producto resultante de la reacción no fue el tiol **45** sino el sulfuro **46**. Este compuesto puede ser transformado directamente en la tienopiridina **48a** por reacción con cloroacetamida en medio básico. A pesar de que el rendimiento es alto (72 %), la pérdida de una de las dos unidades de piridina hace que la reacción no resulte económica. La obtención de **45** se consiguió cuando se hizo reaccionar **44** con sulfuro sódico anhidro.

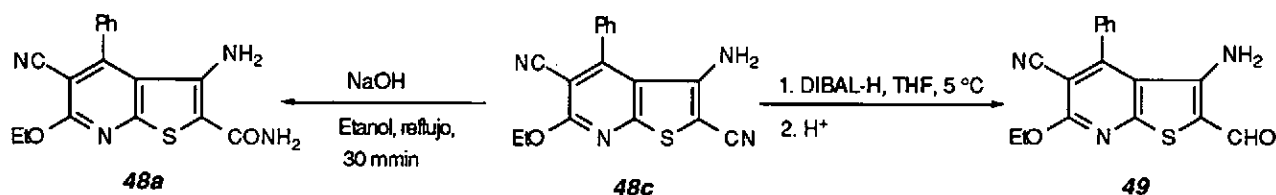
Esquema 22: Preparación de 3-aminotieno[2,3-*b*]piridinas-2-sustituídas **48a-e**



Sin embargo, en un intento posterior por mejorar el rendimiento y simplificar el procedimiento experimental se preparó **45a** por reacción del derivado clorado **44** con hidrosulfuro sódico con un 95 % de rendimiento. El tiol **45b** se sintetizó directamente a partir de chalcona y cianotiocetamida según el procedimiento descrito por Soto *et col.*⁵⁰ La estructura de los compuestos **45a** y **46** queda totalmente confirmada por sus datos espectroscópicos. El tiol **45a** presenta en su espectro de IR una banda a $\nu = 2490 \text{ cm}^{-1}$, característica de enlaces SH. En el espectro ^1H RMN del mismo compuesto **45a**, realizado en CDCl_3 , aparece un singlete a $\delta = 4,89 \text{ ppm}$ que integra para un H, señal que se desplaza al añadir óxido de deuterio. La espectrometría de masas de ambos compuestos muestra los iones moleculares a $m/z = 281$ y $m/z = 528$.

El anillo de tiofeno se acopla al de piridina mediante condensación con el electrófilo adecuado en presencia de carbonato potásico y cantidades catalíticas de ioduro potásico en acetona, obteniéndose así los derivados **47a-d** (Esquema 22). Todos estos compuestos presentan en su ^1H RMN un singlete a $\delta = 3.90\text{-}4.13$ correspondiente a los hidrógenos del sustituyente metiltilio. Mediante una ciclación tipo Thorpe-Ziegler los metiltioderivados dan lugar a las tieno[2,3-*b*]piridinas **48a**. El carboxilato de etilo **47e** se obtuvo a partir del derivado clorado y de mercaptoacetato de etilo. Una tercera vía de acceso a la carboxamida **48a** es la hidrólisis en medio básico del carbonitrilo **48c** (Esquema 23).

Esquema 23: Reducción parcial y regioselectiva e hidrólisis del dicarbonitrilo **48c**



Conocida la gran versatilidad del sistema *o*-aminoformilo en la síntesis de heterociclos se intentó obtener el 2-formil derivado. La reducción parcial y regioselectiva de **48c** se llevó a cabo con hidruro de diisobutilaluminio, en THF seco a $5 \text{ }^\circ\text{C}$, en un 80 % de rendimiento.⁵¹ La estructura propuesta es corroborada por los datos espectroscópicos. Así, en el espectro de IR se observan bandas a $\nu = 3460$ y 3320 cm^{-1} propias del NH_2 , a $\nu = 2220 \text{ cm}^{-1}$ característica del grupo CN y a $\nu = 1640 \text{ cm}^{-1}$ propia del grupo carbonilo. El espectro de ^1H RMN, por otra parte, presenta un singlete ancho a $\delta = 6,18 \text{ ppm}$ intercambiable con óxido de deuterio, que integra para dos hidrógenos originado por el

⁵⁰ Soto, J. L.; Seoane, C.; Rubio, M. J.; Botija, J. M. *Org. Prep. Proc. Int.* 1984, 16, 11.

⁵¹ Peinador, C.; Moreira, M. J.; Quintela, J. M. *Tetrahedron* 1994, 50, 6705.

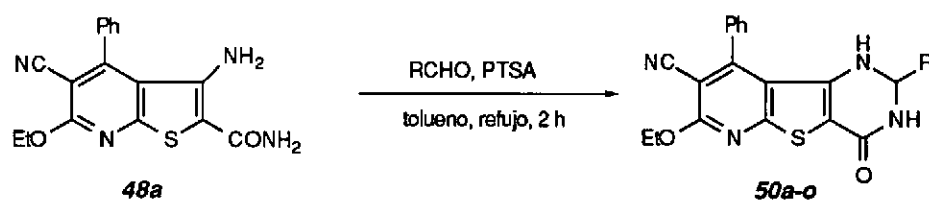
NH₂ y otro singlete ancho a $\delta = 9,49$ ppm correspondiente al protón del aldehído. El espectro DEPT, en el que aparece claramente un C terciario a $\delta = 183,4$ ppm característico del aldehído, y el espectro de masas con una señal a $m/z = 323$, correspondiente al ión molecular, confirman la estructura del compuesto **49**.

4. Reacciones de la carboxamida **48a**.

4.1 Reacciones con aldehidos. Preparación de piridotienopirimidinas sustituidas en las posiciones 2 y 4.

Un gran número de pirdotienopirimidinas con el anillo de pirimidina parcialmente reducido pueden ser preparadas por condensación de la correspondiente tienopiridina con aldehidos aromáticos o alifáticos en tolueno a reflujo conteniendo una cantidad catalítica de PTSA y con eliminación azeotrópica del agua formada (Esquema 24). La estructura de estos compuestos **50a-o** se determinó basándose en sus análisis elementales y datos espectroscópicos. Los espectros de ^1H RMN presentan a $\delta = 4.76\text{-}6.84$ ppm un triplete con una constante de acoplamiento $J = 3.3\text{-}3.8$ Hz correspondiente al hidrógeno de la posición 2 y dos señales, intercambiables con óxido de deuterio, a $\delta = 4.02\text{-}5.41$ y $\delta = 6.46\text{-}8.57$ ppm asignadas a los hidrógenos de los nitrógenos de las posiciones 1 y 3. Por otro lado en los espectros de ^{13}C RMN aparece una señal a $\delta = 63.2\text{-}68.9$ ppm debida al carbono de la posición 2 del anillo de pirimidina sintetizado. Los espectros de masas presentan los picos de los iones moleculares además de otras señales características a $m/z = 349$ (M-R $^+$), 322 (M-R $^+$ -HCN) $^+$ y 294 (M-R $^+$ -HCN-CO) $^+$.

Esquema 24: Reacción de la carboxamida **48a** con aldehidos.⁵²



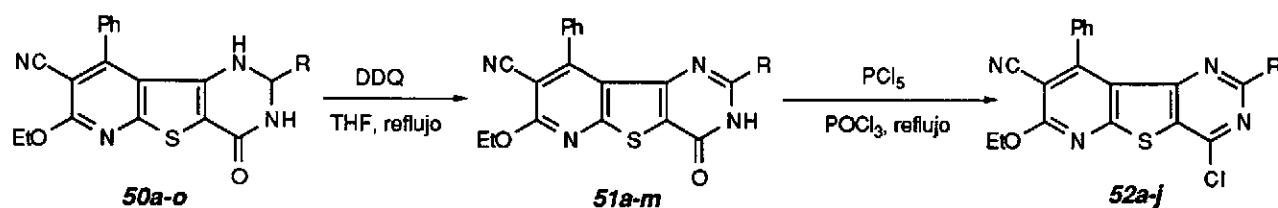
50	R	50	R	50	R
a	2-ClC ₆ H ₄	f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	k	2-OCH ₃ -4-OHC ₆ H ₃
b	2-NO ₂ C ₆ H ₄	g	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	l	4-OHC ₆ H ₄
c	4-ClC ₆ H ₄	h	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	m	CH ₂ C ₆ H ₅
d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	i	4-FC ₆ H ₄	n	2,4,5-(OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂
e	C ₆ H ₅	j	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	o	CH ₂ Cl

La oxidación parcial del anillo de pirimidina con DDQ en THF condujo a las 3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onas **51a-m**. Una de las señales características en el ^1H RNM de estos compuestos es un singlete ancho a $\delta = 12.05\text{-}13.43$ desplazable con óxido de deuterio y asignable al hidrógeno de la amida. Los espectros de masas mostraron los iones moleculares y los picos correspondientes a las

⁵² Peinador, C; Ojea, V.; Quintela, J. M. *J. Heterocycl. Chem.* 1992, 29, 1693.

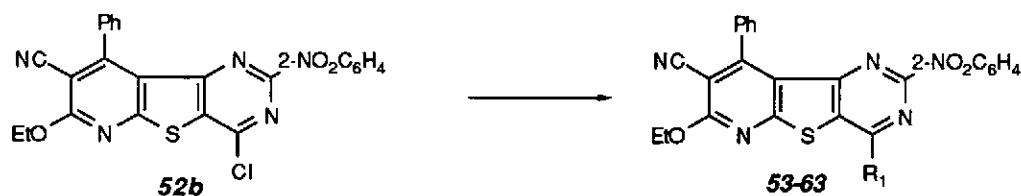
pérdidas de OCN y RHC: Cuando las pirimidonas **51a-m** se trataron con pentacloruro de fósforo en oxiclورو de fósforo se obtuvieron los 4-cloroderivados **52a-j** (Esquema 25). Las desapariciones de la señal típica del grupo carbonilo en el IR y la del hidrógeno amídico en el ^1H RMN apoyan las estructuras propuestas.

Esquema 25: Oxidación de los derivados **50a-o** con DDQ y posterior reacción con PCl_5 Obtención de 4-cloropiridotienopirimidinas **52a-j**.⁵²



El átomo de cloro, como era de esperar, puede ser fácilmente sustituido por diversos agentes nucleófilos. Así, la sustitución por EtO^- , N_3 , hidrazina y aminas primarias y secundarias da lugar a los compuestos **53-63** (Esquema 26).

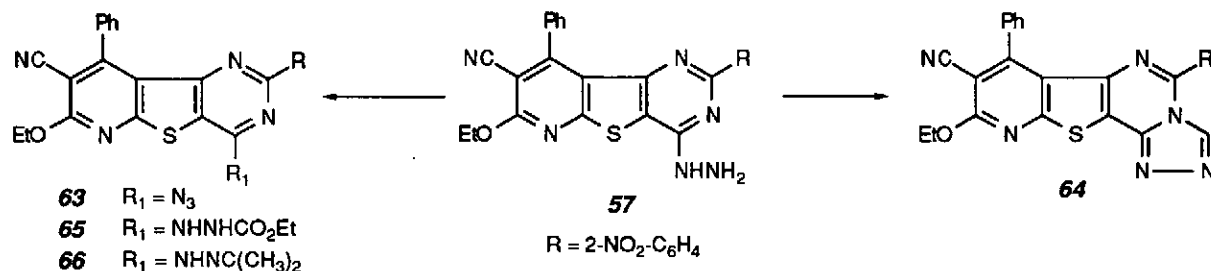
Esquema 26: Sustitución del átomo de cloro de **52b** por diversos agentes nucleófilos.⁵²



	R_1	R_1	R_1	R_1	
53	Morfolino	56	4-(4-Nitrofenil)piperazino	59	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
54	Piperidino	57	NHNH_2	60	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
55	4-Bencilpiperazino	58	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	61	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
				62	OCH_2CH_3
				63	N_3

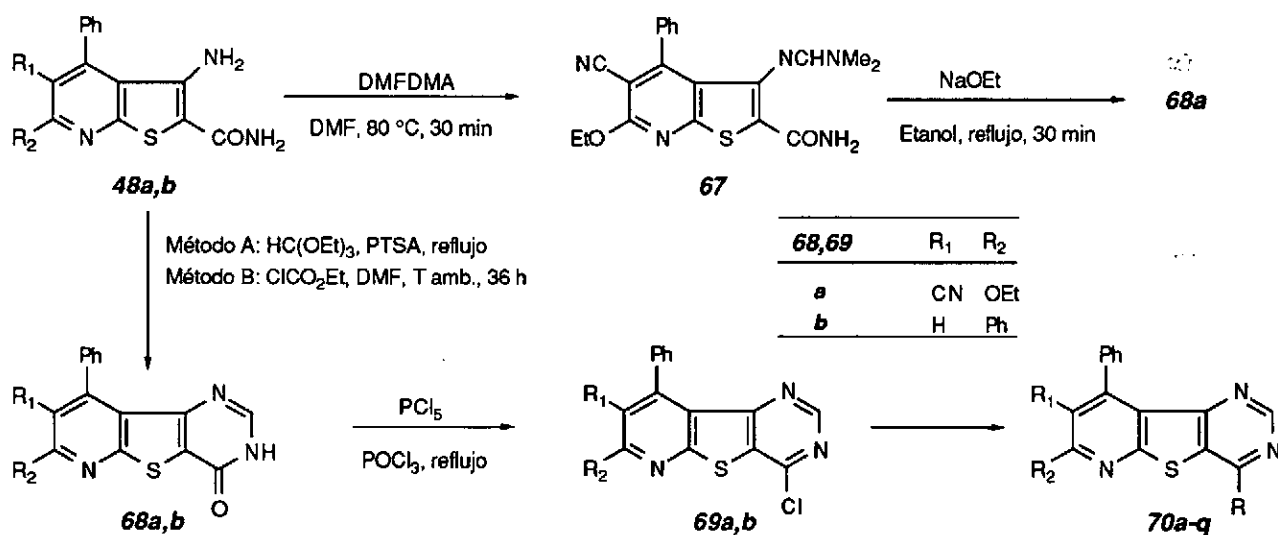
El derivado de hidrazina **57**, obtenido a partir de **52b** e hidrato de hidrazina, puede ser transformado en el sistema tetraheterocíclico **64** (Esquema 27) mediante dos métodos: uno implica el uso de ortoformiato de trietilo y PTSA como catalizador y el otro por reacción con ácido fórmico, ambos conducen al mismo derivado de triazol. Este compuesto presenta en su espectro de ^1H RMN un singlete a $\delta = 9.3$ ppm del hidrógeno del anillo de 1,2,4-triazolo, además su espectro de masas muestra el ion molecular a $m/z = 493$.

Esquema 27: Reacción del hidrazinoderivado **57** con cloroformiato de etilo y acetona. Obtención del derivado tetracíclico **64**.⁵²



En un intento de obtener el anillo de tetrazolo fusionado se realizó la diazotación del derivado de hidrazina **57**, sin embargo, el producto sintetizado fue la azida **63**, preparada de manera alternativa a partir del derivado clorado **52b** y azida sódica. Finalmente el compuesto **57** se convirtió fácilmente en el derivado **65** y la hidrazona **66** mediante reacción con cloroformiato de etilo y acetona respectivamente.

Esquema 28: Preparación de derivados de piridotienopirimidina-2 no sustituidos



70	R ₁	R ₂	R	70	R ₁	R ₂	R
a	CN	OEt	Piperidino	j	CN	OEt	NHNH ₂
b	CN	OEt	4-Metilpiperidino	k	H	Ph	Piperazino
c	CN	OEt	Morfolino	l	H	Ph	4-Metilpiperidino
d	CN	OEt	Piperazino	m	H	Ph	4-Metilpiperazino
e	CN	OEt	4-Metilpiperazino	n	H	Ph	4-Acetofenonapiperazino
f	CN	OEt	4-Etoxicarbonilpiperazino	ñ	CN	OEt	OEt
g	CN	OEt	4-Bencilpiperazino	o	CN	OEt	N ₃
h	CN	OEt	4-Acetofenonapiperazino	p	CN	OEt	SH
i	CN	OEt	4-(α,α,α-trifluoro- <i>m</i> -tolil)piperazino	q	CN	OEt	SCH ₃ → ICH ₃ , KOH

4.2 Preparación de los derivados 70a-q con la posición 2 no sustituida.

Con en el fin de obtener derivados de piridotienopirimidina no sustituidos en la posición 2 iniciamos la síntesis de la pirimidona **68** (Esquema 28) que posteriormente podría ser transformada en el correspondiente derivado clorado **69**. La reacción de la carboxamida **47a** con DMFDMA permitió obtener el metilnamino derivado **67** que en medio básico dio la pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-(3*H*)-ona **68a** con buen rendimiento. Alternativamente, este mismo compuesto puede ser obtenido mediante otros dos procedimientos que transcurren en una sola etapa. En el primero se utilizó cloroformiato de etilo en DMF a temperatura ambiente. En el segundo, se utilizó el reactivo introducido por Cook y Smith⁵³ en 1949, el ortoformiato de trietilo, para obtener **68a,b**. De esta forma las pirimidonas **68a,b** se obtuvieron con un excelente rendimiento utilizando PTSA como catalizador y el propio reactivo como disolvente aunque normalmente el procedimiento seguido por los autores consiste en calentar el producto de partida a 150 °C en una mezcla 1:1 de HC(OEt)₃ y anhídrido acético.

Este último procedimiento ha resultado ser, por el alto rendimiento y simplicidad del método experimental, el más apropiado en la obtención de **68a,b**. Otros usos del ortoéster incluyen la preparación a partir de los correspondientes *o*-aminoamidas de pteridin-4-onas,⁵⁴ hexahidroquinazolonas,⁵⁵ pirido[2,3-*d*]pirimidonas,⁵⁶ tiazolo[5,4-*d*]pirimidonas⁵⁷ y purin-6-onas.⁵⁸ La cloración de las pirimidonas **68a,b** con pentacloruro de fósforo condujo como era de esperar a los compuestos **69a,b**. La sustitución del átomo de cloro da lugar a los derivados **70a-q** cuya estructura fue confirmada por datos espectrocópicos. La metilación de **70p** con yoduro de metilo condujo al metiltioderivado **70q**. La introducción del grupo metilo se confirma con un singlete para tres hidrógenos a $\delta = 2.75$ en el ¹H RMN y con una señal a $\delta = 12.5$ en el ¹³C RMN.

4.3 Síntesis y descomposición térmica de piridotienotriazinas .

Existe muy poca información sobre 1,2,3-triazinas monocíclicas, sin embargo, el creciente interés en la química de estos compuestos se debe a la amplia variedad de

⁵³ Cook, A. H.; Smith, E. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2329.

⁵⁴ Jones, J. H.; Bicking, J. B.; Cragoe, E. J. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 899.

⁵⁵ Armarego, W. L. F.; Kobayashi, T. *J. Chem. Soc.* **1971**, 238.

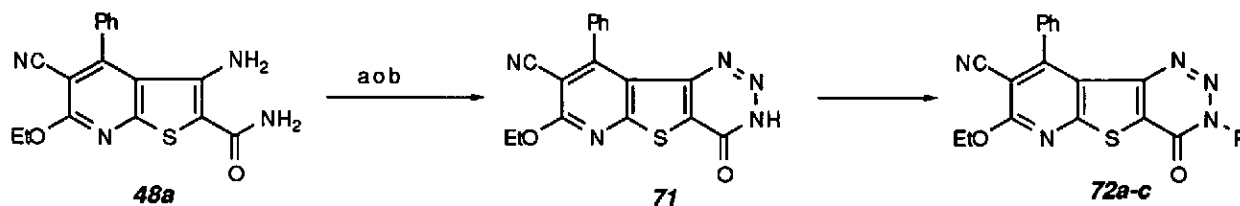
⁵⁶ Dornow, A.; Wille, D. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1505.

⁵⁷ Sekiya, M.; Osaki, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 1319.

⁵⁸ Leese, C. L.; Timmis, G. M. *J. Chem. Soc.* **1961**, 3818.

actividades biológicas asociadas a muchos derivados de 1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona.⁵⁹

Esquema 29: Obtención de derivados de piridotienotriazina.⁶⁰



Condiciones de Reacción:

a: NaNO_2 , AcOH , 5°C , 2 h
 b: Nitrito de *iso*-amilo, EtOH , T amb., 24 h

72a-c	R
a	CH_3
b	$\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_5$
c	CH_2CN

Además, algunas triazinonas presentan actividad antialérgica⁶¹ y como parte de nuestro estudio de sistemas triheterocíclicos poseyendo un núcleo de tienopiridina nos propusimos la síntesis de nuevos derivados de pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina.

Conocido es que 1,2,3-triazin-4-onas, 4-cloro y 3-óxidos son obtenidos por condensación de la sal de diazonio con una función adyacente como carboxamida,⁶² cianuro⁶³ o cetoxima⁶⁴ respectivamente. La nitrosación de la carboxamida **48a** con nitrito sódico en ácido acético a 5°C o con nitrito de *iso*-amilo en etanol a temperatura ambiente dio la triazinona **71** que fue transformada en los derivados **72a-c** por tratamiento con electrófilos como ioduro de metilo, bromuro de fenacilo y cloroacetónitrilo respectivamente (Esquema 29).

La preparación del derivado clorado en la posición 4 utilizando los reactivos habituales para este tipo de reacción, oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo o tricloruro de fósforo,

⁵⁹ a) Kobylecki, R. J.; McKillop, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976**, *19*, 215. b) Neunhoeffer, H.; Willey, P. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1978**, *33*, 3. c) Erickson, J. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1956**, *10*, 1. d) Horwitz, J. P. in *Heterocyclic Compounds Vol 7*, Elderfield, R. C. Ed. Wiley: New York, 1961, p. 720. e) Van der Meer, K.; Mulder, J. *J. C. Theor. Chim. Acta* **1976**, *41*, 183.

⁶⁰ Peinador, C.; Veiga, M. C.; Ojea, V.; Quintela, J.M. *Heterocycles* en imprenta.

⁶¹ (a) Youssefyeh, R. D.; Brown, R. E.; Wilson, J.; Shah, U.; Jones, H. Loev, B.; Khandwala, A.; Leibowitz, M. J.; Sounino-Goldman, P. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1639. (b) Khandwala, A.; Van Inwegen, R.; Coutss, S.; Dally-Meade, V.; Youssefyeh, R. E. *Int. Immunopharm.* **1983**, *5*, 491. (c) Ferrand, G.; Dumas, H.; Depin, J. C.; Chavernac, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, *22*, 337. d) Cheng, C. C.; Robins, R. K.; Cheng, K. C.; Lin, D. C. *J. Pharm. Sci.* **1968**, *57*, 1044. e) O'Reilly, S. M.; Newlands, E. S.; Glaser, M. G.; Brampton, M.; Rice-Edwards, J. M.; Illinworth, R. D.; Richards, P. G.; Kennard, C.; Colquhoun, I. R.; Lewis, P.; Stevens, F. G. *Eur. J. Cancer* **1993**, *29*, 940.

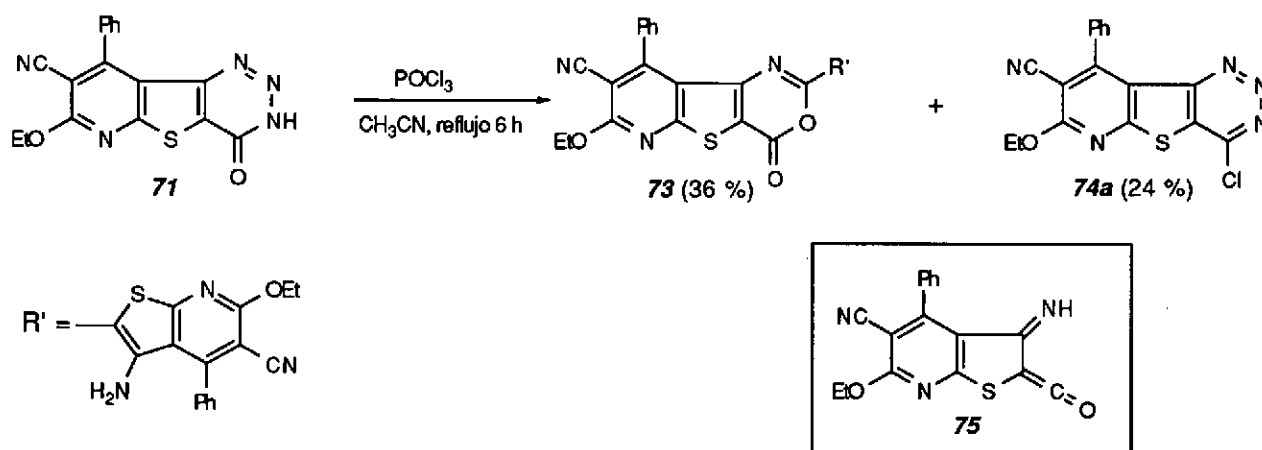
⁶² Beck, J. R.; Yahner, J. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1733.

⁶³ (a) Koning, A.; Reissert, A. *Chem. Ber.* **1988**, *32*, 782. (b) Clark, J.; Hitiris, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1984**, 2005.

⁶⁴ Meisenheimer, J.; Senn, O.; Zimmerman, P. *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 1736.

conduce a la descomposición de **71**, debido probablemente a la inestabilidad del anillo de triazina bajo estas condiciones. Cuando se calienta a ebullición una disolución de la triazinona **71** y oxiclورو de fósforo en acetonitrilo se obtiene una mezcla de compuestos de la que ha sido posible aislar y caracterizar el derivado clorado **74a** (Esquema 30). El producto mayoritario de la reacción se identificó como la oxazina **73**. El mecanismo de reacción que da lugar a este compuesto puede ser explicado por la formación del intermedio de tipo ceténico **75**⁶⁵ que puede actuar como heterodieno y el grupo carbonilo como dienófilo en una reacción de dimerización de Diels-Alder. Este tipo de intermedios han sido postulados en la fotólisis de benzotriazinonas⁶⁶ y el mecanismo de su formación está apoyado por estudios de marcaje con ¹⁵N.⁶⁷

Esquema 30 Descomposición térmica de la triazinona **71**.⁵⁹



La inestabilidad térmica de **71** también se puso de manifiesto en la espectrometría de masas de impacto electrónico a 70 eV. Se observaron dos iones moleculares, uno a $m/z = 349$ correspondiente al compuesto **71** y otro a $m/z = 642$ resultado de la pérdida de nitrógeno y posterior dimerización. Debido al bajo rendimiento en la obtención de **74**, se buscó una vía de preparación alternativa. La diazotación del carbonitrilo **48c,d** en presencia de ácido clorhídrico, permitió así, obtener el derivado clorado **74a** con un buen rendimiento. La sustitución del átomo de cloro de la posición 4 con distintos nucleófilos dio lugar a los correspondientes derivados (Vease el Apartado 5.2).

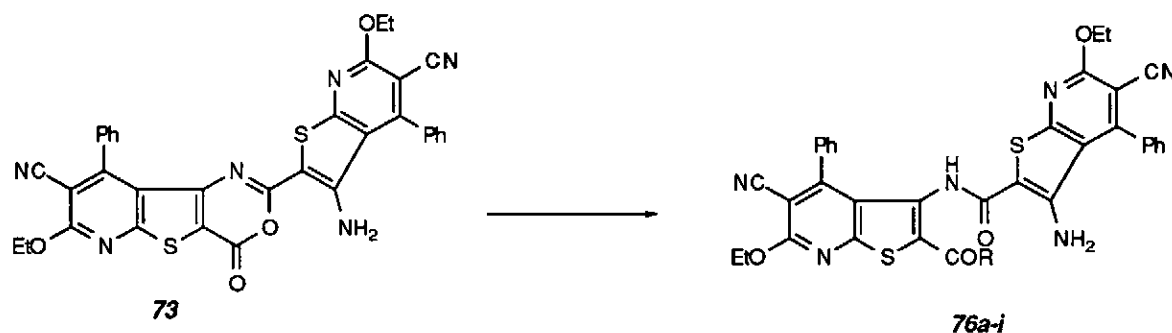
⁶⁵ (a) Archer, J. G.; Barker, A. J.; Smalley, R. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1973, 1169. (b) Crabtree, H. E.; Smalley, R. K.; Suschitzky, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1968, 2857. (c) Smalley, R. K.; Suschitzky, M. *Tetrahedron Lett.* 1966, 3465.

⁶⁶ Buegess, E. M.; Milne, G. *Tetrahedron Lett.* 1966, 1, 93.

⁶⁷ Ege, C. *Chem. Ber.* 1968, 101, 3089.

En el espectro de IR de la oxazina **73** se observan bandas en la región 3500-3300 cm^{-1} debidas al grupo amino y otra intensa a 1750 cm^{-1} correspondiente al carbonilo. En el espectro desacoplado de ^{13}C RMN se observan 30 señales correspondientes a los 30 carbonos no equivalentes del compuesto **73**.

Esquema 31: Reacción de la oxazina **73** con nucleófilos.⁵⁹



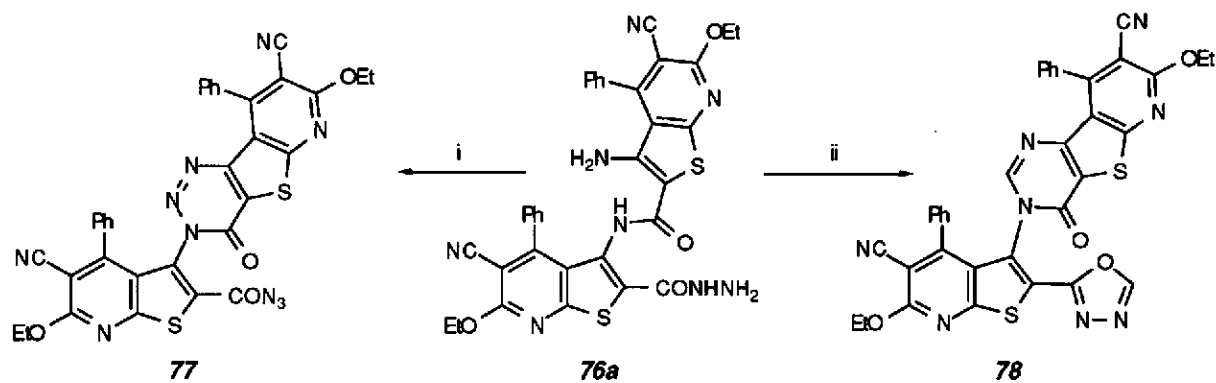
76	R	76	R
a	NHNH ₂	f	Piperidino
b	NCH ₃ NH ₂	g	Morfolino
c	NHCH ₃	h	4-Metilpiperazino
d	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	i	OCH ₂ CH ₃
e	NHCH ₂ Ph		

La aminólisis de **73** con hidrazina, metil hidrazina y aminas primarias como metilamina, butilamina y bencilamina condujo a los correspondientes derivados **76a-e** (Esquema 31). De manera análoga la reacción con aminas secundarias dio los compuestos **76f-h**. El carboxilato de etilo **76i** fue obtenido por tratamiento de la oxazina **73** con etóxido sódico en etanol. En todos los casos, incluso con aminas primarias poco voluminosas, no se obtiene el anillo de pirimidina sino que se produce la apertura del anillo de oxazina, probablemente debido al impedimento estérico con el sustituyente de la posición 2. La diazotación de la carbohidrazida **76a** con ácido nitroso conduce directamente a la triazinona **77**. Una ciclación similar ha sido publicada para la antraniloantranilamida, que da lugar a 3-(2-carbamoilfenil)-1,2,3-benzotriazin-4-(3*H*)-ona.⁶⁸ Mientras en el espectro de IR del compuesto **76a** se aprecian bandas características de enlaces NH (3480 y 3310 cm^{-1}) en el del derivado **77** no se observa ninguna absorción en esa región y sí una banda a 2120 cm^{-1} típica de las azidas. Tampoco en el espectro de ^1H RMN de **77** aparecen señales asignables a hidrógenos de grupos amino. Por otro lado, la reacción del derivado de hidrazina **76a** con

⁶⁸ Eddy, F. D.; Vaughan, K.; Stevens, M. F. *Can. J. Chem.* 1978, 56, 1616.

ortoformiato de trietilo conduce al oxadiazol **78** (Esquema 32) a través del eter de imidoilo. Estos compuestos, preparados a partir de acilhidrazinas y ortoésteres ciclan a oxadiazoles monosustituidos.⁶⁹ La estructura del oxadiazol **78** fue establecida en base a sus datos espectroscópicos y espectrometría de masas.

Esquema 32: Reacciones del acilhidrazinderivado **76a.**⁵⁹



Condiciones de Reacción

- i: NaNO_2 , H_2SO_4 , AcOH , 5°C , 5h
- ii: $\text{HC}(\text{OEt})_3$, PTSA, reflujo, 30 min

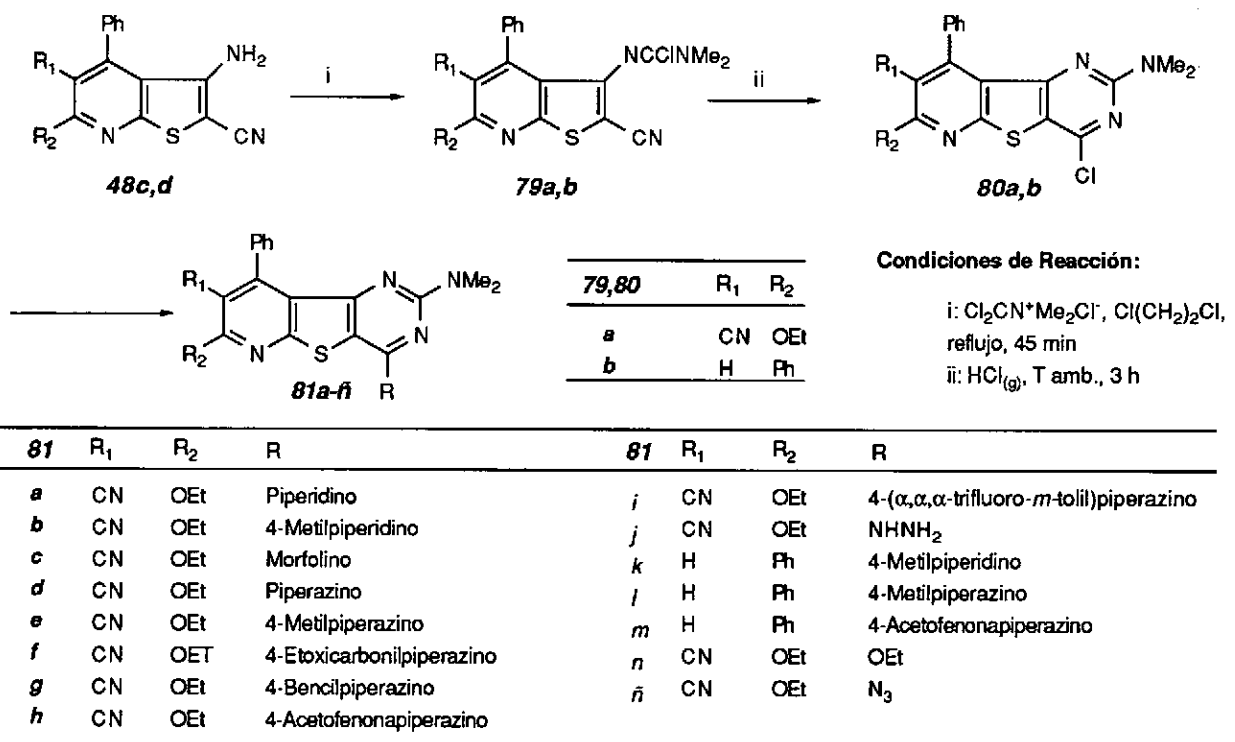
⁶⁹ (a) Ainsworth, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5800. (b) Raap, R. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2255.

5. Reacciones del carbonitrilo 48c

5.1 Obtención de piridotienopirimidinas.

La presencia de un sistema *o*-aminonitrilo sobre un heterociclo π -excedente en el compuesto () nos indujo a llevar a cabo la síntesis de un anillo de pirimidina fusionado, haciendo uso de la sal de fosgenoimonio que tan buenos resultados ha dado en la preparación de pirido[2,3-*b*]pirimidinas. De forma similar, **48c,d** reaccionó con el cloruro de diclorodimetilmetilenimonio en 1,2-dicloroetano a reflujo, para dar los intermedios **79a,b**. Haciendo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco a través de una disolución del intermedio **79** se obtuvieron los derivados clorados **80a,b** que fueron transformados en **81a-ñ** por acción de diversos agentes nucleófilos (Esquema 33).

Esquema 33: Condensación de los carbonitrilos **48c,d** con PI.

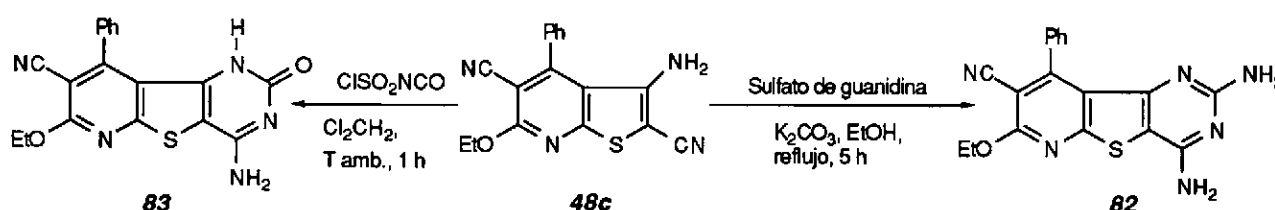


La elucidación estructural del intermedio **79b** ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Ph}$) se hizo en base a su espectro de IR, donde la desaparición de las bandas de NH y la presencia de una absorción a 2220 cm^{-1} correspondiente al grupo ciano de la posición 2, confirman la estructura propuesta. Sin embargo, debido al solapamiento de las bandas de CN en el IR, para la determinación de la estructura de **79a** ($R_1 = \text{CN}$, $R_2 = \text{OEt}$) fue necesario

acudir a la espectroscopía de ^{13}C RMN. En el espectro de ^{13}C RMN de **79a** se aprecian dos absorciones a $\delta = 113.8$ y 113.9 ppm correspondientes a los carbonos de los dos grupos ciano. Debido a que uno de esos carbonos se transforma en un carbono del anillo de pirimidina, una de dichas absorciones se desplaza hasta una $\delta > 150$ ppm.

Otras pirimidinas fusionadas **82** y **83** se obtienen por reacción del carbonitrilo **48c** con sulfato de guanidina y CSI respectivamente (Esquema 34).

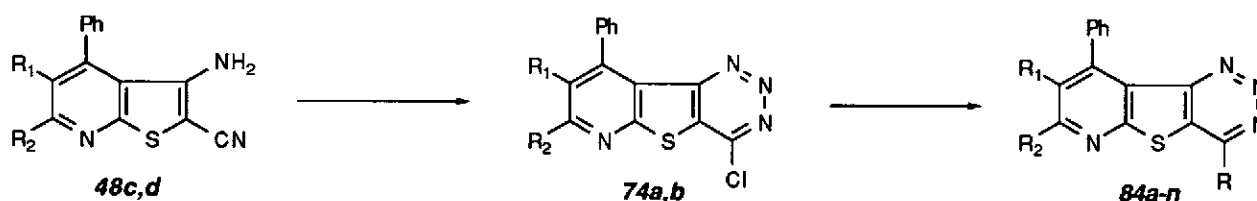
Esquema 34: Reacción del carbonitrilo **48c** con CSI y sulfato de guanidina.



5.2 Obtención de piridotienotriazinas.

Como ya se mencionó anteriormente, los intentos de obtención del derivado clorado en la posición 4 por reacción de la triazinona **71** con agentes clorantes no tuvo éxito. La descomposición térmica de **71** condujo al compuesto deseado pero con un rendimiento muy bajo (24 %). Era necesario, por lo tanto, intentar una nueva vía de síntesis para la triazina **74a**. La diazotación de los carbonitrilos **48c,d** en presencia de ácido clorhídrico permitió la obtención de **74a** con un 86 % de rendimiento (Esquema 35).

Esquema 35: Obtención de derivados de 4-cloropiridotienotriazinas **84a-n**



84	R_1	R_2	R	84	R_1	R_2	R
a	CN	OEt	OEt	h	CN	OEt	Morfolino
b	CN	OEt	NHNH ₂	i	CN	OEt	1-(α,α,α -Trifluoro- <i>m</i> -tolil)piperazino
c	CN	OEt	NHNC(CH ₃) ₂	j	CN	OEt	4-Nitrofenilpiperazino
d	CN	OEt	4-Metilpiperidino	k	CN	OEt	4-(Metilcarbonilpirrolidino)piperazino
e	CN	OEt	Piperazino	l	H	Ph	4-Metilpiperidino
f	CN	OEt	4-Metilpiperazino	m	H	Ph	4-Metilpiperazino
g	CN	OEt	4-Acetofenonapiperazino	n	H	Ph	4-Acetofenonapiperazino

Al igual que en las 4-cloropiridotienopirimidinas, el átomo de cloro de la posición 4 del anillo de 1,2,3-triazina experimenta con facilidad reacciones de desplazamiento nucleófilo.

6. Reacciones del carbaldehído 49.

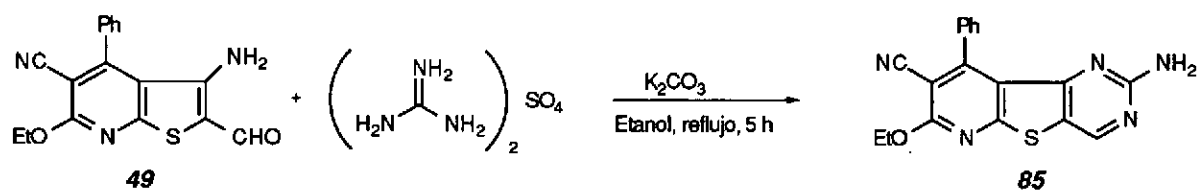
6.1 3-Amino-2-formiltieno[2,3-b]piridina 49 como sintón. Obtención de nuevos sistemas poliheterocíclicos funcionalizados.

6.1.1. Preparación de 2-amino-8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 85.

Cuando se trata el aldehído 49 con sulfato de guanidina en una relación prácticamente equimolecular se obtiene la 2-amino-8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 85 (Esquema 36). El mecanismo de reacción, pasa por la formación de una base de Schiff con eliminación de una molécula de amoníaco y una segunda etapa en la que se forma el anillo pirimidínico con pérdida de una molécula de agua.

En el espectro de IR del compuesto 85 aparecen bandas a $\nu = 3495$ y 3395 cm^{-1} propias del grupo amino, también se observa una única banda a $\nu = 2220 \text{ cm}^{-1}$ para el grupo CN y la ausencia de una banda característica del grupo carbonilo. En el ^1H RMN aparece un singlete ancho a $\delta = 4.73$ ppm, que se desplaza con óxido de deuterio, originado por los protones de la amina. La señal a $\delta = 9.49$ ppm del compuesto 49 desaparece, observándose sin embargo un singlete a $\delta = 8.70$ ppm que integra para uno y que corresponde al hidrógeno del anillo pirimidínico. En el espectro de masas aparece un pico a $m/z = 347$ que se corresponde con el ión molecular del compuesto 85, y en el DEPT un C terciario a $\delta = 152.2$ ppm del carbono de la posición 4.

Esquema 36: Reacción del aldehído 49 con sulfato de guanidina.



6.1.2. Reacciones con cetonas alifáticas y metilarilcetonas

Friedländer obtuvo por primera vez una quinolina por condensación de *o*-aminobenzaldehído con acetaldehído en presencia de hidróxido sódico. Esta reacción es un importante ejemplo de heterociclación y es muy utilizada para preparar compuestos heterocíclicos. El cierre del anillo piridínico en una condensación de Friedländer implica dos reacciones.

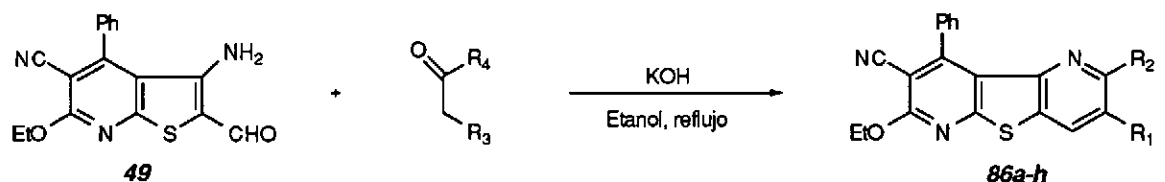
a) Formación de una base de Schiff entre el grupo amino y el grupo carbonilo, con pérdida de una molécula de agua. Dicha pérdida, desplaza hacia la derecha el equilibrio de la reacción.

b) Una condensación tipo Claisen interna, reacción de Knövenagel, entre el aldehído arílico y los protones en alfa a la enamina.

En la práctica, no se aísla el producto intermedio de la reacción y la piridina se obtiene directamente a partir de la mezcla de la reacción.

Para las reacciones con metilarilcetonas y cetonas alifáticas el mecanismo es el propuesto por Friedländer, formación de la base de Schiff y posterior ciclación de Knövenagel.

Esquema 37: Reacción del aldehído **49** con cetonas alifáticas y metilarilcetonas



Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
86 a	H	CH ₃	CH ₃	H	86 e	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H
86 b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	86 f	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -ClC ₆ H ₅	H
86 c	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	86 g	H	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H
86 d	CO ₂ Et	CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	86 h	H	2-Piridil	2-Piridil	H

En la reacción del aldehído **49** con butanona se aislaron los dos isómeros **86b** y **86c** debido al ataque sobre el aldehído de los dos enolatos posibles. El producto mayoritario **86b** es el correspondiente al ataque sobre el enolato termodinámico (Esquema 37).

La estructura de estos compuestos ha sido confirmada por los datos espectroscópicos. En el IR de todas estas dipiridinas sintetizadas a partir de las cetonas alifáticas y metilarilcetonas aparece una banda a $\nu = 2220 \text{ cm}^{-1}$ propia del grupo CN pero no se observan en ningún caso señales en la región de $\nu = 3500 \text{ cm}^{-1}$, propias del grupo amino, ni banda característica del grupo carbonilo.

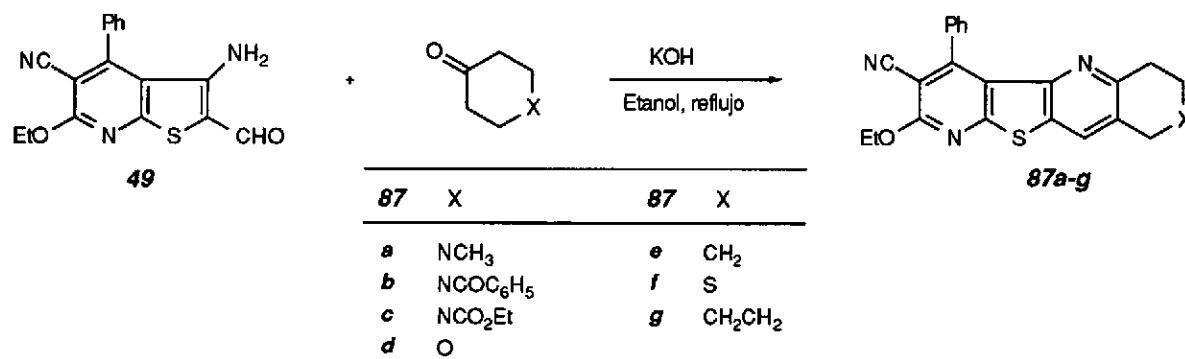
Las dipiridinas en las que $R_1 = \text{H}$ y $R_2 = \text{alquilo}$ (**86a** y **86c**), presentan en su ¹H RMN dos dobletes a $\delta = 7.10$ y a $\delta = 7.95$ ppm con una constante de acoplamiento $J = 8.3$ Hz.

Cuando $R_1 = H$ y $R_2 = \text{arilo}$ (**86e-h**) los dobletes aparecen a $\delta = 7.7$ y a $\delta = 8.1$ ppm con una $J = 8.5$ Hz. Cuando el anillo de piridina está disustituído (**86b**, producto que se obtiene en la reacción de **49** con 2-butanona) aparece un singlete correspondiente al protón de la posición 4 a $\delta = 7.79$ ppm. La reacción de **49** con acetoacetato de etilo da lugar al compuesto **86d**, que muestra la típica señal en el espectro IR a $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}$ propia del éster y un singlete, en el espectro de $^1\text{H-RMN}$, a $\delta = 8.64$ ppm del H de la posición 4 del anillo pirimidínico.

6.1.3. Reacción con cetonas cíclicas.

El tratamiento del aldehído **49** con diferentes piperidonas conduce a las distintas pirido[3',2':4,5]-tieno[3,2-*b*]-1,6-naftiridinas **87a-c** mediante condensaciones tipo Friedländer (Esquema 38). Los datos espectroscópicos corroboran la estructura propuesta para los compuestos **87**. Así, se aprecia en el espectro de IR la desaparición de las bandas a $\nu = 3460, 3320 \text{ cm}^{-1}$ propias de los grupos amino y de las señales a $\nu = 1640 \text{ cm}^{-1}$ característica del grupo carbonilo en **49**. Los espectros de $^1\text{H-RMN}$ presentan un singlete que aparece entre $\delta = 7.6$ ppm y $\delta = 7.9$ ppm para el hidrógeno de la posición 10, además de las señales típicas de los protones del anillo piperídico.

Esquema 38: Reacción del aldehído **49** con cetonas cíclicas incluyendo piperidonas



La reacción del aldehído **49** con diferentes cetonas cíclicas, en etanol con potasa etanólica, conduce en una única etapa, a nuevos sistemas poliheterocíclicos (Esquema 38), por un mecanismo análogo al descrito para la obtención de derivados de tieno[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina a partir de cetonas alifáticas.

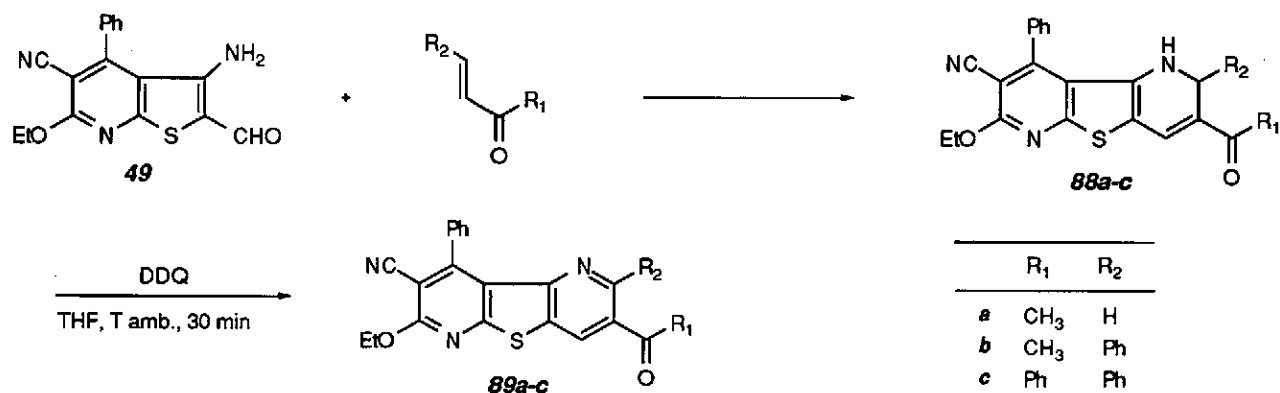
En el espectro de IR de todos estos compuestos se observa la ausencia de señales en la región de $\nu = 3500-3000 \text{ cm}^{-1}$ características del grupo amino así como la de los grupos carbonilo en la región de $\nu = 1700-1600 \text{ cm}^{-1}$. Los espectros de $^1\text{H RMN}$ presentan un singlete para un hidrógeno aromático entre $\delta = 7.6$ y 7.8 ppm.

6.1.4. Reacciones con cetonas α - β insaturadas.

El tratamiento del aldehído **49** con cetonas α - β insaturadas en medio básico da lugar a 1,2-dihidrotieno[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridinas que sufren fácilmente una aromatización oxidativa con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) originando los derivados **89**, según se muestra en el Esquema 39.

Sólo fue posible aislar los derivados parcialmente reducidos **88** cuando $R_2 = C_6H_5$. Ambos compuestos **88b,c** presentan en sus espectros de IR bandas en las regiones de $\nu = 3500-3300\text{ cm}^{-1}$, (NH) y $\nu = 1700-1600\text{ cm}^{-1}$ (CO). En sus $^1\text{H-RMN}$ tanto **88b** como **88c** presentan un doblete $\delta = 4.49$ ($J = 3.2\text{ Hz}$) y $\delta = 4.51$, ($J = 3.6\text{ Hz}$), respectivamente, que desaparece tras la adición de óxido de deuterio y que corresponde al hidrógeno del NH, y otro doblete $\delta = 5.64$ ($J = 3.3\text{ Hz}$) y $\delta = 5.86$ ($J = 3.6\text{ Hz}$) del H de la posición 2. Por otro lado, en sus espectros de $^{13}\text{C RMN}$ se observan sendas señales a $\delta = 52.2\text{ ppm}$ y $\delta = 52.7\text{ ppm}$ para el carbono de la posición 2 y a $\delta = 194.5\text{ ppm}$ y $\delta = 193.8\text{ ppm}$ para el carbono del grupo carbonilo.

Esquema 39: Reacción del aldehído **49** con cetonas α,β -insaturadas



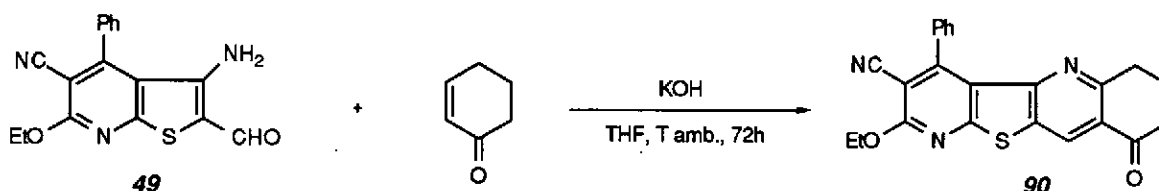
Cuando se hizo reaccionar el aldehído **49** con metilvinilcetona no fue posible aislar el intermedio **88a**, debido probablemente a que sufre aromatización oxidativa en presencia de aire, aunque sí fue posible determinar su presencia por el estudio espectroscópico de la mezcla de reacción. Efectivamente, en el espectro de IR de la mezcla de reacción se aprecia una señal a $\nu = 3350\text{ cm}^{-1}$ (NH) y la resonancia magnética nuclear de protón muestra un singlete ancho a $\delta = 3.62\text{ ppm}$ (NH) y un doblete a $\delta = 4.11\text{ ppm}$ ($J = 1.8\text{ Hz}$) para el hidrógeno de la posición 2.

En los espectros de IR de los derivados **89a-c** es de destacar la ausencia de señales en la región de $\nu = 3500-3300\text{ cm}^{-1}$ características del grupo amino. Por otro lado en los

espectros de ^1H -RMN no se observa la señal a $\delta = 9.49$ ppm (CHO) y sí un singlete entre $\delta = 8.25$ - 8.68 ppm para el hidrógeno de la posición 4 del anillo de piridina.

La condensación con 2-ciclohexenona conduce directamente al la quinolona **90** (Esquema 40).

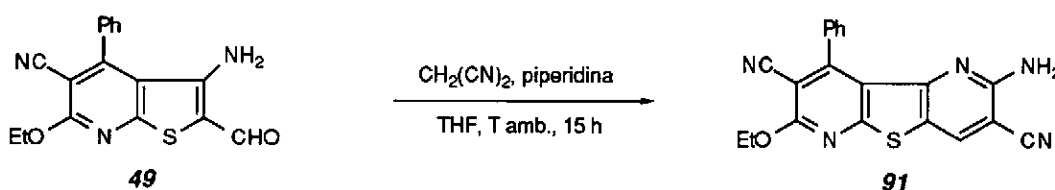
Esquema 40: Condensación del aldehído **49** con 2-ciclohexenona



6.1.5. Reacción con malononitrilo.

La reacción del *orto*-aminoaldehído **49** con malononitrilo conduce con excelente rendimiento al derivado de tienodipiridina **91** (Esquema 41). La elucidación estructural del compuesto **91** se hizo basándose en sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR aparecen bandas a $\nu = 3460$ y 3340 cm^{-1} del NH₂, y otras dos a $\nu = 2220$ y 2210 cm^{-1} características de los grupos ciano. Su espectro de ^1H RMN muestra un singlete ancho a $\delta = 4.79$ ppm (NH₂), que desaparece al adicionar óxido de deuterio, y un singlete a $\delta = 8.06$ ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 4. Los datos del espectro de masas y de ^{13}C RMN también confirman dicha estructura.

Esquema 41: Reacción del aldehído **49** con malononitrilo. Obtención de la tienodipiridina **91**⁷⁰



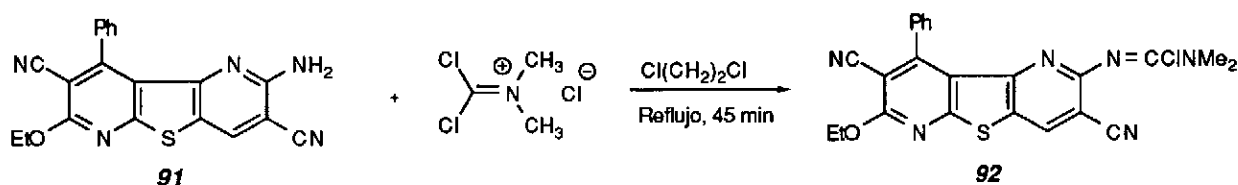
6.1.6 Síntesis de derivados de pirido[3'',2''':4',5']tieno[2',3':5,6]pirido[2,3-d]pirimidina. Un nuevo sistema poliheterocíclico

El tratamiento de **91** con cloruro de diclorometilendimetilimonio (sal de Viehe) en 1,2-dicloroetano como disolvente conduce al intermedio **92** (Esquema 42). Ha sido posible aislar, purificar y caracterizar el intermedio **92**. En su espectro de IR no aparece

⁷⁰ Peinador, C.; Veiga, M. C.; Ojea, V.; Quintela, J. M. *Heterocycles*, 1994, 38, 2065

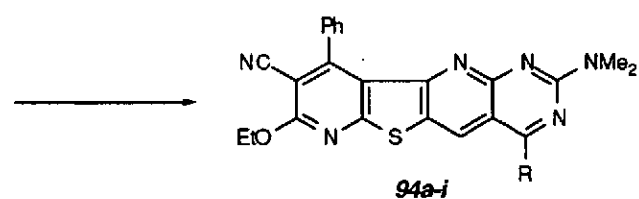
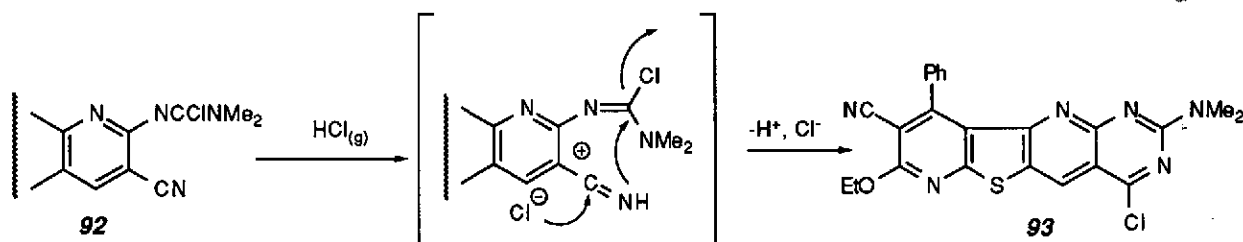
ninguna banda en la región de $\nu = 3500 \text{ cm}^{-1}$ característica del grupo amino y presenta una banda a $\nu = 1640 \text{ cm}^{-1}$ propia de la imina. En su ^1H RMN aparece un singlete a $\delta = 3.18 \text{ ppm}$ que integra para seis hidrógenos del grupo dimetilamino, además presenta un singlete a $\delta = 8.22 \text{ ppm}$ del hidrógeno de la posición 4 y no se observan señales asignables a los protones del grupo amino. En su ^{13}C RMN aparecen dos señales a $\delta = 114.6 \text{ ppm}$ y $\delta = 116.9 \text{ ppm}$ propias de los dos grupos CN.

Esquema 42: Condensación de la dipiridina **91** con PI⁷⁰



La ciclación al anillo de pirimidina se consigue pasando una corriente de cloruro de hidrógeno seco a través de una disolución del compuesto **92** en 1,2-dicloroetano. Un posible mecanismo para esta reacción, basado en el propuesto por Kokel⁷¹ para la reacción de *o*-aminobenzonitrilo con la sal de fosgenoimonio, se describe en el Esquema 43.

Esquema 43: Mecanismo de la condensación de la dipiridina **92** con PI.⁷⁰



94	R	94	R
a	Morfolino	f	OCH ₂ CH ₃
b	Piperidino	g	SC ₆ H ₅
c	4-Bencilpiperazino	h	OC ₆ H ₅
d	4-Etoxicarbonilpiperazino	i	N ₃
e	NHCH ₂ C ₆ H ₅		

Este último compuesto fue caracterizado por su espectro de IR donde se comprueba la ausencia de la banda de la imina. Comparando los espectros de ^{13}C RMN de los compuesto **92** y **93** se aprecia el desplazamiento de las señales del carbono de la

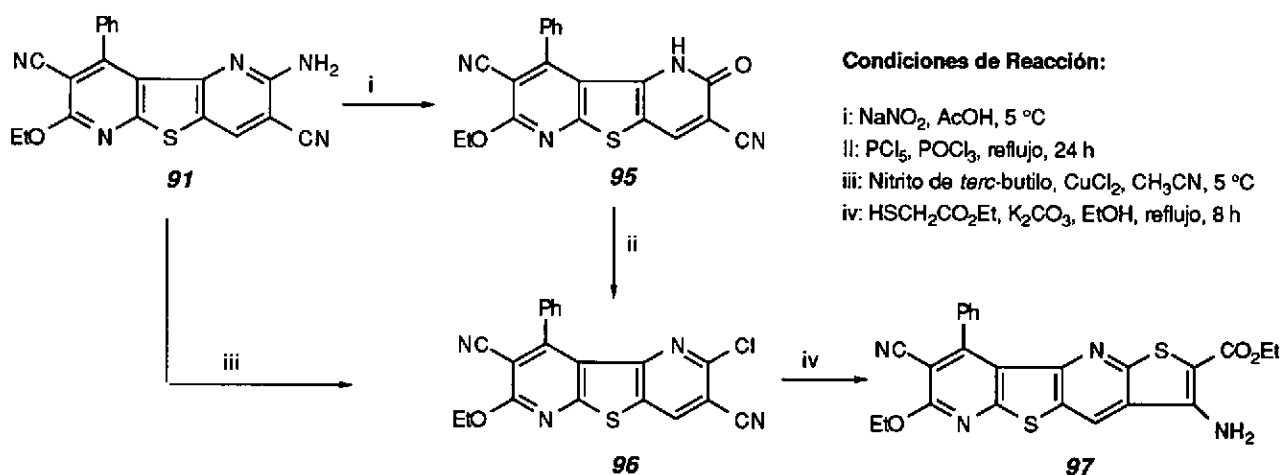
⁷¹ Kokel, B.; Menichi, G.; Hobar-Habart, M. *Tetrahedron Lett.* 1984, 1557.

imina ($\delta = 141.9$ ppm) y del carbonitrilo ($\delta = 116.9$ ppm) del compuesto **92** debido a su transformación. El carbono de la imina se transforma en el carbono 2 del anillo pirimidínico sustituido con un grupo dimetilamino por lo que aparece a $\delta = 168.1$ ppm y el carbono del carbonitrilo que pasa a ser un carbono de un anillo pirimidínico y aparece ahora a $\delta = 156.3$ ppm. El comportamiento químico de **93** muestra, como era previsible que el átomo de cloro unido al anillo pirimidínico presenta una gran reactividad frente a diversos nucleófilos, obteniéndose los derivados **94a-i**.

6.1.6 Obtención de 3-amino-8-ciano-7-etoxi-9-fenilditieno[5',4'-b':2',3'-e:2,3-b]dipirido-2-carboxilato de etilo **97**

La diazotación del compuesto **91** con ácido nitrosil sulfúrico conduce a la tieno dipiridina **95** con un rendimiento del 83% (Esquema 44). En el espectro de IR de dicho compuesto aparecen dos bandas, una a $\nu = 3350$ cm^{-1} característica del grupo NH y otra a $\nu = 1660$ cm^{-1} propia del grupo carbonilo. Su espectro de ^1H RMN presenta un singlete a $\delta = 8.38$ ppm, que integra para un hidrógeno que se desplaza con óxido de deuterio, asignable al hidrógeno del NH.

Esquema 44: Obtención de la ditienodipiridina **97**



El tratamiento del compuesto **95** con PCl_5 en POCl_3 conduce al derivado **96** con un rendimiento del 58%. De forma alternativa, el compuesto **96** fue obtenido a partir de **91** por diazotación con un alquilnitrito en presencia de CuCl_2 .

La ausencia de bandas en la región de $\nu = 3500\text{-}3000$ cm^{-1} (NH_2) y en la región $\nu = 1800\text{-}1600$ cm^{-1} (CO) en el espectro de IR así como los datos de ^1H RMN, ^{13}C RMN y masas confirman la estructura del compuesto **96**.

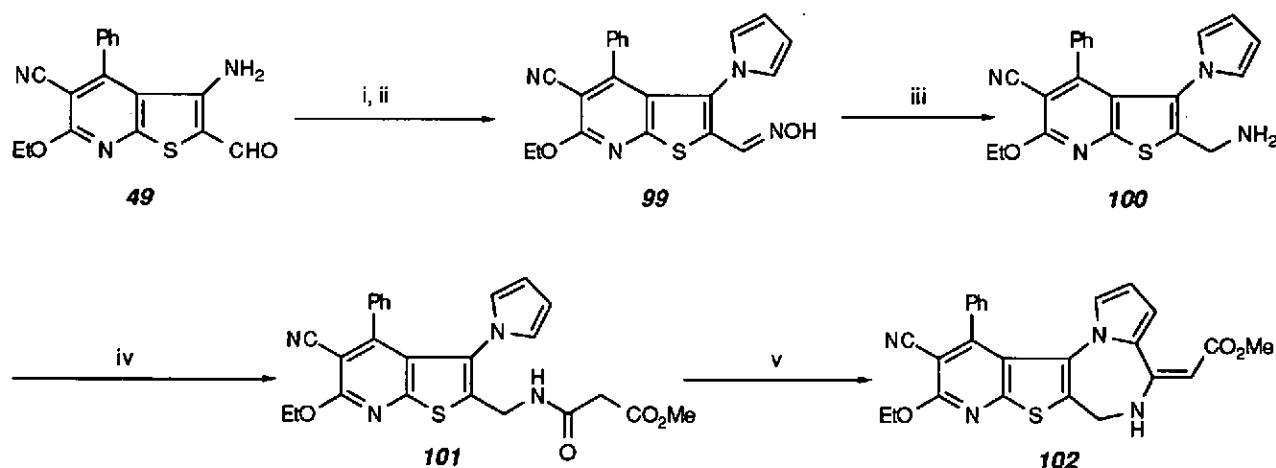
El compuesto tetraheterocíclico **97** fue obtenido por reacción de **96** con 2-mercaptoacetato de etilo y exceso de carbonato potásico con un rendimiento del 76%.

La estructura del compuesto **97** fue confirmada por sus datos espectroscópicos. En su espectro de IR presenta dos bandas a $\nu = 3450, 3350\text{cm}^{-1}$ (NH_2) y una a $\nu = 1670\text{ cm}^{-1}$ propia del grupo carbonilo. Su ^1H RMN presenta dos tripletes a $\delta = 1.37\text{ ppm}$ ($J = 7.1\text{ Hz}$) y $\delta = 1.55\text{ ppm}$ ($J = 7.1\text{ Hz}$) correspondientes a los dos OCH_2CH_3 , así como dos cuartetos, a $\delta = 4.34\text{ ppm}$ ($J = 7.1\text{ Hz}$) y $\delta = 4.69\text{ ppm}$ ($J = 7.1\text{ Hz}$) de los dos OCH_2CH_3 , y un singlete propio del NH_2 a $\delta = 5.90\text{ ppm}$ que se desplaza al añadir óxido de deuterio.

6.1.7 Preparación del derivado de pirrolodiazepina (**102**).

La amina **100** fue preparada en tres etapas (Esquema 45) desde el aldehído **49**. Utilizando el método de Clauson-Kaas se sintetizó el anillo de pirrol de **98** por reacción de **49** con DMTHF en ácido acético. La formación de la oxima **99** y la posterior reducción con zinc da lugar a la amina libre **100**. La reacción de este último compuesto con $\text{ClCOCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ en presencia de TEA dio el derivado **101**, el cual, fue ciclado a la diazepina **102** por tratamiento con oxiclórico de fósforo.

Esquema 45: Preparación de derivado de pirrolodiazepina **102**.



Condiciones de Reacción:

i: DMTHF, AcOH, reflujo, 2 h.

ii: NH_2OH , EtOH, reflujo, 5 h.

iii: Zn, AcOH, t amb., 1h.

iv: $\text{ClCOCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, TEA, CH_2Cl_2 , T amb., 1 h.

v: POCl_3 , CH_2Cl_2 , 40°C , 20 h.

6.2 Obtención de pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas utilizando la reacción de aza-Wittig.

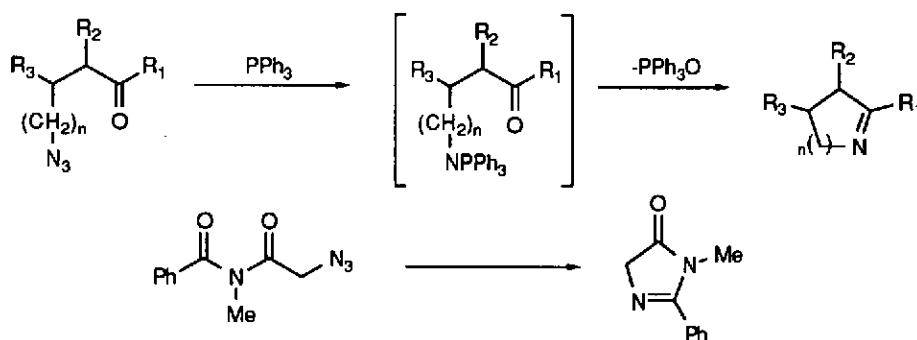
6.2.1 La reacción de aza-Wittig. Aplicación a la síntesis de heterociclos.

La reacción de aza-Wittig es el método más extendido de conversión de un enlace P=N en un enlace C=N. La reacción implica el tratamiento de un iminofosforano con un compuesto carbonílico o tiocarbonílico.⁷² Fue descrita por primera vez por H. Staudinger,⁷³ sin embargo, se la conoce como una variante de la reacción de Wittig. Se describen a continuación ejemplos recientes de preparaciones de heterociclos nitrogenados haciendo especial incapié en la obtención de pirimidinas fusionadas. El heterociclo puede ser obtenido por reacción aza-Wittig directa o ciclando el producto intermedio mediante electrociclación, reacción de Diels-Alder o ataque nucleófilo intramolecular.

6.2.1.1 Reacción directa

La reacción aza-Wittig intramolecular tiene lugar en compuestos carbonílicos que contienen una función azido cuando reaccionan con reactivos de fósforo (III), por ejemplo ω -azidoacetonas⁷⁴ y trifenil fosfina. Se muestra también en ese esquema una aplicación a la síntesis de imidazoles (Esquema 46).⁷⁵

Esquema 46: Ejemplos de Reacción de aza-Wittig intramolecular



La combinación de las reacciones de Staudinger y aza-Wittig se utilizó en la síntesis de 4-azahomoadamantanos (Esquema 47).⁷⁶ Con una adecuada elección de las azidas de partida es posible preparar una gran variedad de heterociclos nitrogenados. Se

⁷² Sriven, E. F.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297.

⁷³ Staudinger, H.; Hauser, E. *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 861.

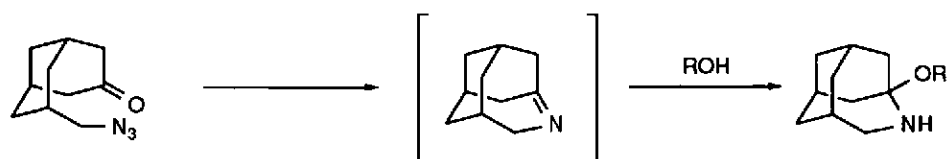
⁷⁴ Lambert, P. H.; Vaultier, M.; Carrié, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1224.

⁷⁵ Takeuchi, H.; Hagiwara, S.; Eguchi, S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6375.

⁷⁶ Eguchi, S.; Okano, T.; Takeuchi, H. *Heterocycles* **1987**, *26*, 3265.

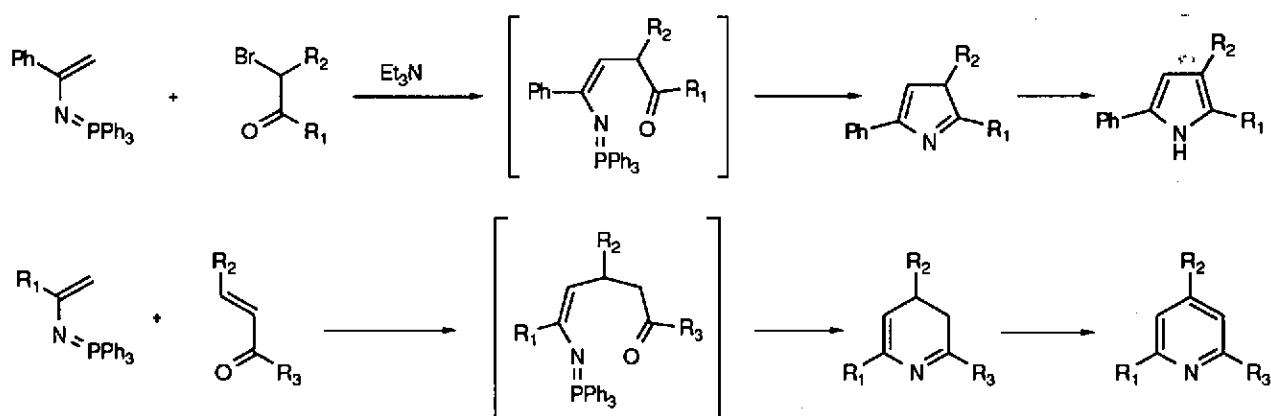
ilustra así las grandes posibilidades de este procedimiento en la química de heterociclos.

Esquema 47: Síntesis de azahomoadamantanos mediante reacción aza-Wittig intramolecular



En ocasiones el grupo carbonilo necesario para la aza-Wittig intramolecular es introducido previamente por reacción con α -bromoacetonas en presencia de trietil amina⁷⁷ (Esquema 486) o por adición de Michael de cetonas α,β -insaturadas.⁷⁸ El producto final obtenido son pirroles o piridinas respectivamente.

Esquema 48: Reacción aza-Wittig intramolecular previa introducción del grupo carbonilo



6.2.1.2 Ciclación de los productos aza-Wittig:

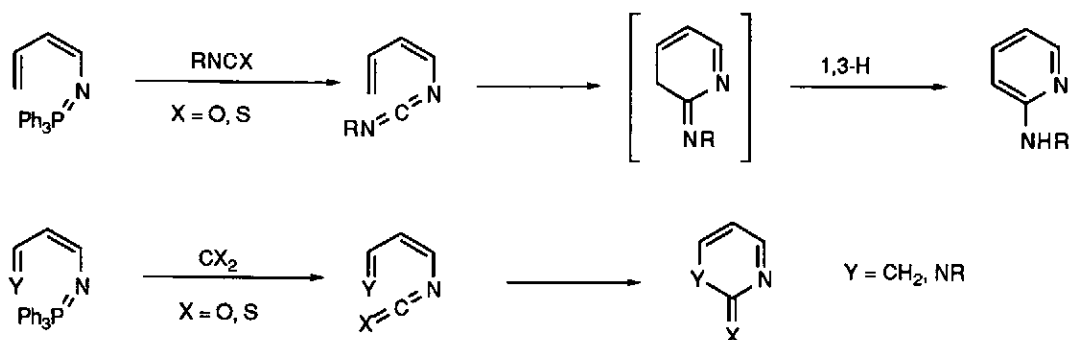
Electrociclación

Cuando un iminofosforano reacciona con un isocianato, CO_2 o CS_2 se obtiene un heterocumuleno conjugado que puede sufrir una electrociclación- 6π y cuando sea posible un desplazamiento [1,3]-H que estabiliza el producto final (Esquema 49).

⁷⁷ a) Iino, Y.; Kobayashi, T.; Nitta, M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2427. b) Kobayashi, T.; Iino, Y.; Nitta, M. *J. Chem. Soc. Jpn. Chem. and Ind. Chem.* **1987**, 1237.

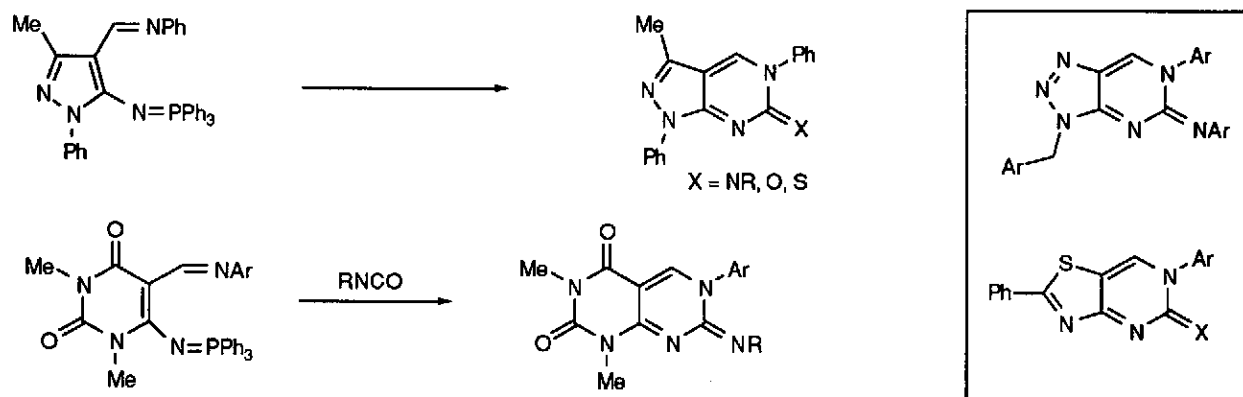
⁷⁸ Iino, Y.; Nitta, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2235.

Esquema 49: Reacción aza-Wittig y posterior electrociclación



Si la electrociclación ocurre sobre un sistema 1,5-diazahexatriénico se obtiene un anillo de pirimidina. Haciendo uso de esta estrategia se han sintetizado los compuestos heterocíclicos⁷⁹ que se muestran en el Esquema 50.

Esquema 50: Ejemplos de sistemas heterocíclicos sintetizados mediante una reacción aza-Wittig/electrociclación



Además de los ya mencionados se conocen pocos ejemplos de electrociclaciones-6 π de heterocumulenos conjugados inducidas térmicamente. Se han publicado las ciclaciones de sistemas 1-oxo-2-azahexatriénicos (isocianatos de β -carbamoilvinilo)⁸⁰ y 2-azahexatriénicos (1Z-1,3-dieno isocianatos, 1Z-1,3-dieno carbodiimida, isocianatos de estirilo, carbodiimidias de β -heterarilvinilo).⁸¹ La electrociclación de un sistema como

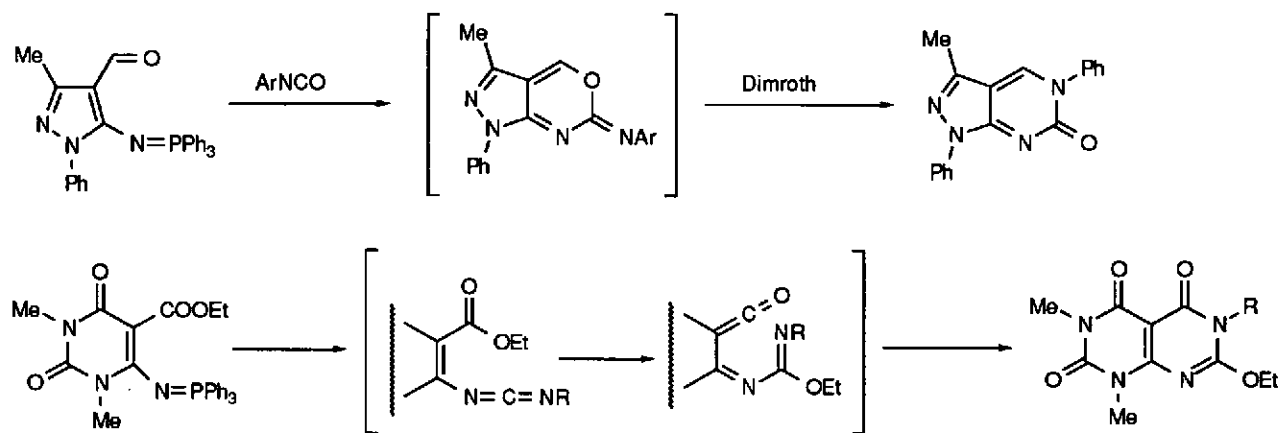
⁷⁹ a) Molina, P.; Arques, A.; Vinader, M. V. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4654. b) Molina, P.; Arques, A.; Vinader, M. V.; Becher, J.; Brondum, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4451. c) Molina, P.; Vilaplana, M. J.; Pérez, J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7855.

⁸⁰ Bayder, A. E.; Boyd, G. V. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 718.

⁸¹ Overman, L. E.; Tsuboi, S.; Roos, J. P.; Taylor, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 947. b) Molina, P.; Fresneda, P. M.; Alarcón, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 379. c) Eloy, F.; Derickere, A. *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1755. d) Molina, P.; fresneda, P. M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trns.* **1988**, 1819.

el representado en el Esquema 51 o va seguida de una transposición de Dimroth^{79a} o tiene lugar un reordenamiento del heterocumuleno.⁸²

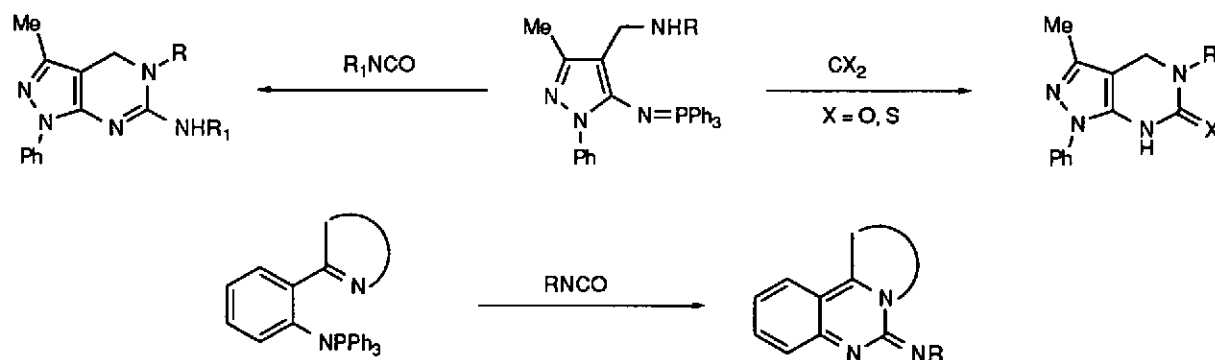
Esquema 51:



Ciclación por ataque nucleófilo

En este apartado se considera la condensación aza-Wittig y la posterior ciclación por ataque nucleófilo al carbono imínico. El nucleófilo intramolecular puede ser el átomo de nitrógeno de un grupo hidrazino,^{83a} amino,^{83b} enamino^{83c} o amida.^{83d} En el Esquema 52 se muestran dos ejemplos de síntesis que hacen uso de este procedimiento.

Esquema 52: Reacción aza-Wittig y ciclación por ataque nucleófilo



⁸² Wamhof, H.; Muhr, J. *Synthesis* 1988, 919.

⁸³ a) Bruché, L.; Garanti, L.; Zechi, G. *Synthesis* 1985, 304. b) Molina, P.; Arques, A.; Vinader, M. V. *Synthesis* 1990, 469. c) Molina, P.; Alajarin, M.; Saez, J. R. *Synthesis* 1984, 983. d) Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A. *Tetrahedron Lett.* 1988, 31, 3849.

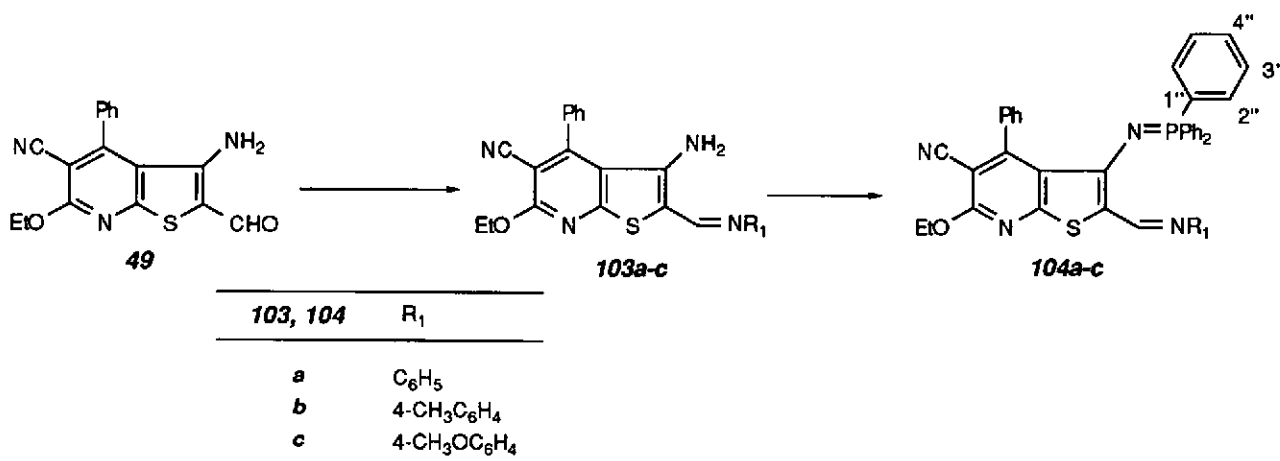
Ciclación de Diels-Alder

Los productos de reacción de la aza-Wittig pueden ser usados como componentes en una reacción Diels-Alder, la cual no es sino una variante de las electrociclaciones ya estudiadas. Estos productos pueden actuar tanto como de dienos como de dienófilos en reacciones intermoleculares de cicloadición [4+2].

6.2.2 Aplicación de la reacción aza-Wittig/electrociclación a la síntesis de piridotienopirimidinas

El compuesto de partida para la secuencia de reacción aza-Wittig/electrociclación fue preparado a partir del aldehído **49**, obtenido por reducción parcial y regioselectiva del carbonitrilo **48c**. El tratamiento de este aldehído con aminas aromáticas en presencia de ácido acético en etanol a reflujo conduce a las iminas **103a-c** con buenos rendimientos (Esquema 53). La transformación del grupo 3-amino en iminofosforano se consigue por medio del sistema trifenilfosfina/trietilamina/hexacloroetano en acetonitrilo. En la reacción de los iminofosforanos **104a-c** con isocianatos, tanto aromáticos como alifáticos, se obtiene además de óxido de trifenilfosfina, 2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas **106a-l** (Esquema 54). El mecanismo de esta transformación implica en primer lugar una reacción aza-Wittig entre el iminofosforano **104a-c** y el isocianato para dar la carbodiimida **105**. Este intermedio altamente reactivo puede sufrir una electrociclación del sistema 1,5-diazahexatriénico que da lugar a la formación del anillo de pirimidina.

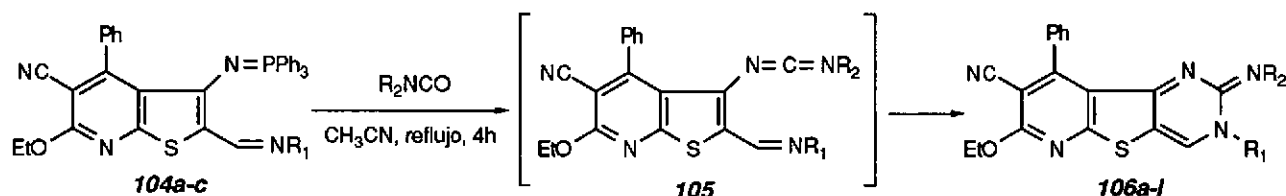
Esquema 53: Obtención de los iminofosforanos **104a-c**⁸⁴



⁸⁴ Peinador, C; Moreira, M. J.; Quintela, J. M. *Tetrahedron* 1994, 50, 6705.

El calentamiento a 120 °C en tubo sellado de una disolución de los fosforanos **104a-c** y dióxido de carbono o disulfuro de carbono en tolueno, permite obtener las pirimidinas fusionadas **108a-f** (Esquema 55). De forma análoga a la descrita para la reacción con isocianatos, la formación de **108a-f** puede ser entendida como una reacción aza-Wittig entre el iminofosforano **104a-c** y CO₂ o CS₂ para dar el heterocumuleno intermedio **107** que cicla a los compuestos **108a-f**.

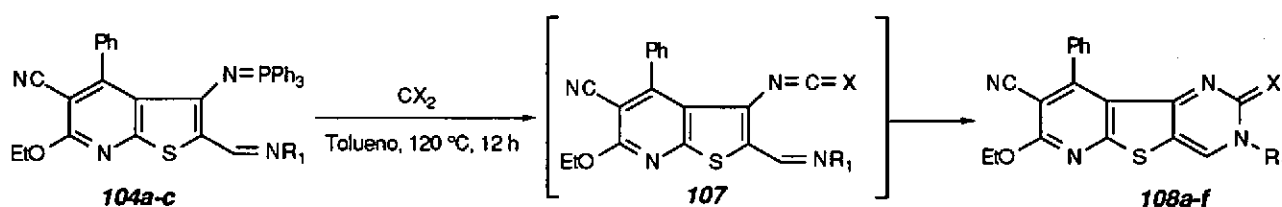
Esquema 54: Reacción aza-Wittig/electrociclación entre **104a-c** e isocianatos⁸⁴



106	R ₁	R ₂	106	R ₁	R ₂	106	R ₁	R ₂
<i>a</i>	C ₆ H ₅	Et	<i>e</i>	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	<i>i</i>	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄
<i>b</i>	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Et	<i>f</i>	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	<i>j</i>	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₅
<i>c</i>	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Et	<i>g</i>	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	<i>k</i>	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₅
<i>d</i>	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	<i>h</i>	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	<i>l</i>	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₅

Esta estrategia sintética es una nueva vía de síntesis de estos compuestos de interés farmacológico y demuestra la versatilidad de la reacción aza-Wittig/electrociclación para la obtención de piridotienopirimidinas con diversos sustituyentes (alquil o arilimina, carbonil y tiocarbonil) en la posiciones 2 y 3 del anillo de pirimidina.

Esquema 56: Reacción aza-Wittig/electrociclación entre los iminofosforanos **104a-c** y dióxido de carbono y sulfuro de carbono⁸⁴



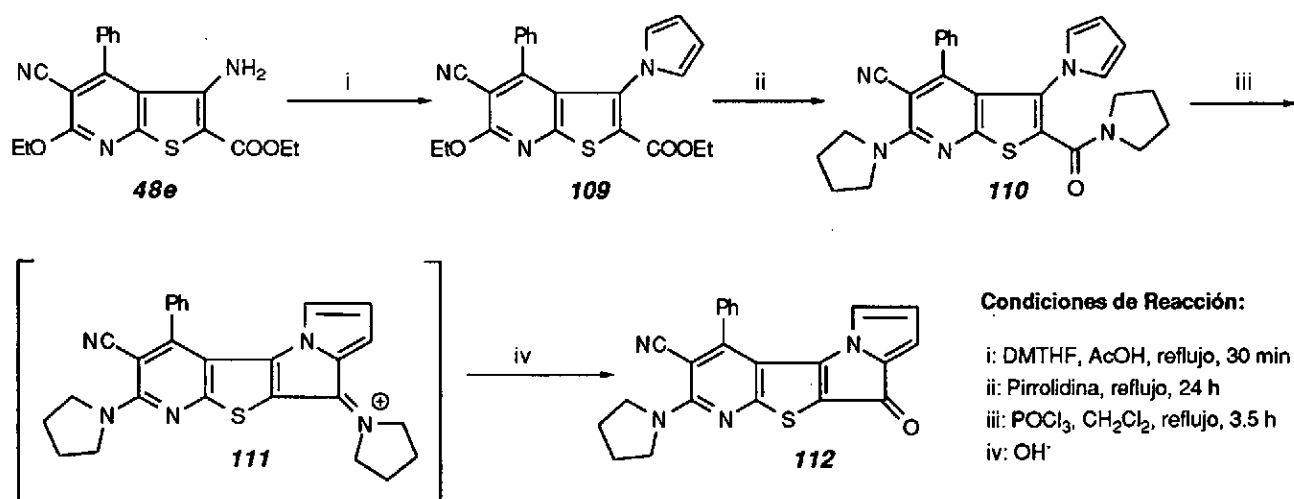
108	R ₁	X	108	R ₁	X
<i>a</i>	C ₆ H ₅	O	<i>d</i>	C ₆ H ₅	S
<i>b</i>	4-CH ₃ C ₆ H ₄	O	<i>e</i>	4-CH ₃ C ₆ H ₄	S
<i>c</i>	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	O	<i>f</i>	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	S

7. Reacciones del carboxilato de etilo **48e**

Muchos compuestos conteniendo un sistema de tienopiridina presentan interesantes propiedades farmacológicas. Estos derivados poseen actividad antianafiláctica, antiinflamatoria, analgésica, antipirética, hipocolesterolénica, antibacteriana o antialérgica. Algunos inhiben la agregación plaquetaria, presentan propiedades vasodilatadoras e hipotensivas o poseen potencial actividad antineoplásica. Ciertos compuestos heterocíclicos que incluyen en su estructura sistemas pirrólicos o de pirrolizina han demostrado tener importantes actividades biológicas, especialmente como agentes anticancerígenos,⁸⁵ ansiolíticos y antipsicóticos.⁸⁶

Considerando lo anteriormente expuesto nos propusimos sintetizar nuevos compuestos poliheterocíclicos que conteniendo ambas estructuras (tienopiridina y pirrolizina) pudieran presentar alguna actividad biológica interesante.

Esquema 57: Síntesis de la piridotienopirrolizina **112.**⁸⁷



La síntesis del compuesto tetraheterocíclico **112** se abordó partiendo del carboxilato de etilo **48e**. Este compuesto se obtiene con muy buen rendimiento por condensación del derivado clorado **40** con mercapocetato de etilo en presencia de carbonato potásico. Desde este derivado y en tres pasos es posible sintetizar el sistema de

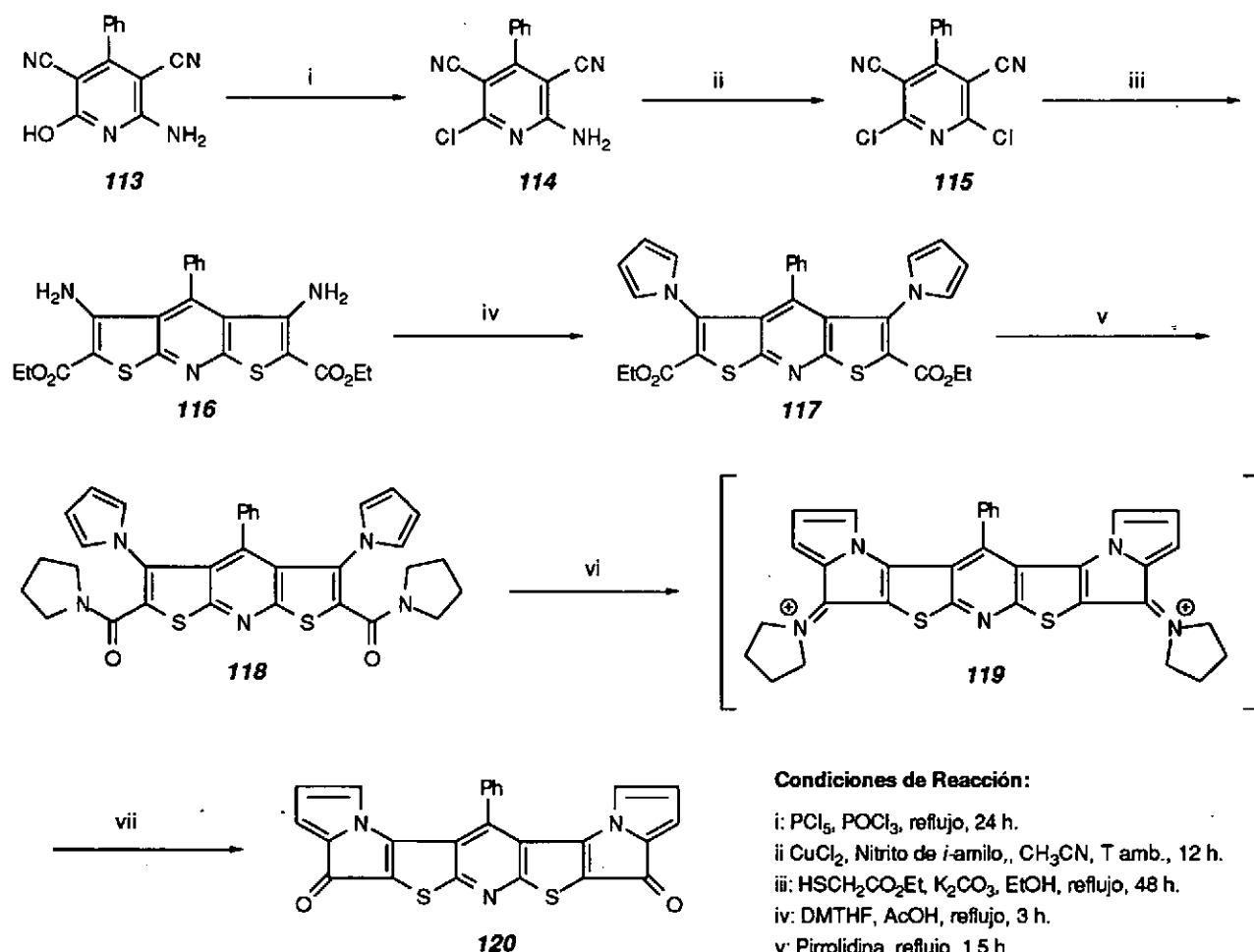
⁸⁵(a) Cassady, J. H.; Douros, J. D. en *Medicinal Chemistry, "Anticancer Agents Based on Natural Product Models"*, Academic Press, New York, 1980, 16, 131. (b) Kametani, T.; Takahashi, K. *Heterocycles* **1978**, *9*, 293. (c) Artico, M.; Massa, S.; Stefancich, G.; Silvestri, R.; Di Santo, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 503. (d) Wojcik-Laporte, C.; Godard, A. M.; Rault, S.; Robba, M. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1471.

⁸⁶(a) Arribas, E.; Benito, C.; Fernández-Tomé, M. P.; Del Río, J.; Vega, S. *Arzneim-Forsch. (Drug Res)* **1983**, *33*, 1417. (b) Arribas, E.; Vega, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 167. (c) Artico, M. *Bull. Chim. Farm.* **1980**, *119*, 455. (d) Stetter, H.; Lappe, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 703.

⁸⁷ Peinador, C.; Veiga, M. C.; Vilar, J.; Quintela, J. M. *Heterocycles* **1994**, *38*, 1299.

pirrolizina (Esquema 57). Utilizando el método de Clauson-Kaas⁸⁸ para la síntesis de pirroles se preparó **109** por reacción de la amina **48e** con DMTHF en ácido acético. La presencia del grupo éster se puso de manifiesto en el espectro de IR que muestra una banda intensa a 1660 cm⁻¹. En el ¹H RMN aparece un singlete que integra para dos hidrógenos que se intercambian con óxido de deuterio, esta absorción fue asignada a los hidrógenos del grupo amino de la posición 3. Cuando el derivado pirrólico se refluje en pirrolidina se obtiene la amida **110** y simultáneamente se produce la sustitución del grupo etoxilo de la posición 6.

Esquema 58: Síntesis del sistema heptacíclico **120**.⁸⁷



Condiciones de Reacción:

- i: PCl₅, POCl₃, reflujo, 24 h.
- ii CuCl₂, Nitrito de *i*-amilo., CH₃CN, T amb., 12 h.
- iii: HSCH₂CO₂Et, K₂CO₃, EtOH, reflujo, 48 h.
- iv: DMTHF, AcOH, reflujo, 3 h.
- v: Pirrolidina, reflujo, 1.5 h.
- vi: POCl₃, reflujo, 36 h.
- vii: KOH.

⁸⁸ Clauson-Kass, N.; Tyle, Z. *Acta Chem. Scand.* 1952, 6, 667.

La ciclación de Bischler-Napieralski en presencia de oxiclورو de fósforo produce la sal imonio **111** que fue hidrolizada, siguiendo el procedimiento de Rault y col,⁸⁹ con hidróxido sódico a la cetona **112**.

Este derivado constituye el primer ejemplo de este sistema poliheterocíclico. Su estructura fue corroborada por la presencia de tres absorciones a 4.06, 5.63 y 6.52 ppm en el espectro de ¹H RMN.

El sistema heptaheterocíclico **120** (Esquema 58) se sintetizó haciendo uso de la estrategia ya descrita para la síntesis de **112**. El sistema diamonoditienopiridina se preparó a partir de la piridina **113**.⁹⁰ que fue transformada en **114** por reacción con pentacloruro de fósforo en oxiclورو de fósforo a reflujo. La diazotación con un nitrito de alquilo en presencia de cloruro de cobre (II) permite la introducción de un átomo de cloro en la posición 2 de la piridina **115**. El compuesto **115** puede ser entonces sometido a la secuencia de reacciones que conducen a la síntesis del sistema de pirolizina: a) formación del anillo de pirrol con DMTHF (**117**) b) reacción con pirrolidina (**118**) y c) ciclación a través de la sal de imonio **119** por reacción con POCl₃ para obtener **120**.

⁸⁹ Rault, S.; Cugnou de Sevrécourt, M.; Godard, A. M.; Robba, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2305 y referencias allí citadas.

⁹⁰ Quintela, J. M. y Soto, J. L. *An. Quím.* **1984**, *80C*, 268.

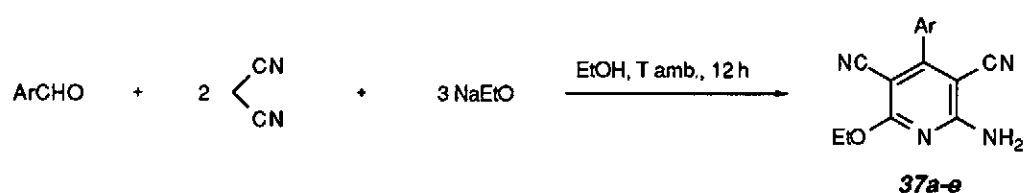
***PARTE
EXPERIMENTAL***

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi 510 y no están corregidos. Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 383. Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN se obtuvieron en un aparato Bruker WM 250 (250 MHz para ^1H y 62.8 MHz para ^{13}C) o en un Bruker AC 200F (200 MHz para ^1H y 50 MHz para ^{13}C) a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se determinaron en la escala δ utilizando TMS como referencia interna. La espectrometría de masas de impacto electrónico se realizó a 70 eV y la de FAB en matriz de tioglicerol y bombardeo por átomos de cesio, en ambos casos utilizando un espectrómetro VG-4. Se utilizó Sílica gel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ para análisis cromatográfico en capa fina y Sílica gel 60 (230-400 mesh) para cromatografía en columna. Los microanálisis se realizaron en los Servicios Generales de Análisis Elemental de la Universidades de La Coruña y Santiago de Compostela.

Preparación de 2-amino-4-aril-3,5-diciano-6-etoxipiridinas (37a-d).

Procedimiento General



Obtenidas siguiendo el procedimiento general de Alvarez Insua y colaboradores.⁴⁸

A una solución de de etóxido sódico (3 moles) en etanol absoluto (1.2 L), se adiciona malononitrilo (130 g, 2 moles) disuelto en 300 mL del mismo disolvente, y posteriormente el adecuado aldehído aromático (1 mol). Se observa un rápido enrojecimiento y desprendimiento de calor. La mezcla se mantiene 12 h a temperatura ambiente con agitación y se filtra el precipitado formado, lavándose con etanol. Las aguas madres se vierten sobre 6 L de agua fría (en el caso **37e** es necesario neutralizar con HCl (2N)) y se separa el producto por filtración. Se recristaliza de acetona. Se obtienen los siguiente derivados:

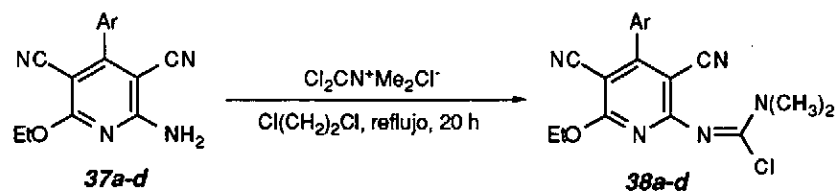
2-Amino-3,5-diciano-6-etoxi-4-fenilpiridina (37a). Rdto. (30 %); pf 251-253 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3460, 3320, 3220 (NH); 2220, 2215 (CN); 1645; 1580; 1570; 1550. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.44 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.48 (c, 2 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2); 5.63 (s ancho, 2 H, NH_2); 7.52 (s, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2 (CH_3); 63.4 (CH_2); 83.2, 83.6 (C-3, C-5); 128.4, 128.7, 130.3, 134.3 (C_6H_5); 115.5, 115.1 (CN); 160.9; 161.3; 165.5. EM (IE, m/z , %): 264 (M^+ , 68); 249 (3); 236 (100); 219 (3); 209 (13); 180 (8); 165 (9); 154 (6); 139 (5); 127 (6).

2-Amino-3,5-diciano-6-etoxi-4-p-tolilpiridina (37b). Rdto. (27 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3480, 3350, 3205 (NH); 2220, 2215 (CN); 1615; 1575; 1540. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.43 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 4.48 (c, 2 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2); 5.66 (s ancho, 2 H, NH_2); 7.33,7.42 (sistema AA'BB', 4H, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2 (CH_3); 21.4 (CH_3); 64.1 (CH_2); 83.7, 86.4 (C-3, C-5); 128.3, 129.6, 130.5, 141.1 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 114.7, 115.8 (CN); 160.8; 166.3. EM (IE, m/z , %): 278 (M^+ , 83); 250 (100); 232 (30).

2-Amino-3,5-diciano-4-(4-clorofenil)-6-etoxipiridina (37c). Rdto. (30 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3480, 3420, 3210 (NH); 2205 (CN); 1620; 1575; 1540, 1480. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.42 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.46 (c, 2 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2); 5.73 (s ancho, 2 H, NH_2); 7.44-7.53 (m, 4H, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.1 (CH_3); 64.3 (CH_2); 83.5, 86.3 (C-3, C-5); 114.3, 115.3 (CN); 129.2, 129.8, 131.7, 137.0 (ClC_6H_4); 159.4; 160.8; 166.2. EM (IE, m/z , %): 300 ($\text{M}^+ + 2$, 20); 298 (M^+ , 59); 270 (100); 243 (26).

2-Amino-3,5-diciano-4-(2-clorofenil)-6-etoxipiridina (37d). Rdto. (28 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3460, 3320, 3220 (NH); 2220, 2225 (CN); 1625; 1580; 1540, 1480. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.45 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.48 (c, 2 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2); 5.68 (s ancho, 2 H, NH_2); 7.29-7.59 (m, 4H, ClC_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2 (CH_3); 64.4 (CH_2); 84.9, 87.7 (C-3, C-5); 113.7, 114.7 (CN); 127.3, 129.6, 130.3, 131.6, 132.0, 132.7 (ClC_6H_4); 158.6; 160.4; 165.9. EM (IE, m/z , %): 300 ($\text{M}^+ + 2$, 19); 298 (M^+ , 56); 270 (100).

2-Amino-3,5-diciano-4-(2-hidroxifenil)-6-etoxipiridina (37e). Rdto. (29 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3300 (NH); 2220 (CN); 1630; 1530; 1380. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.45 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.48 (c, 2 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2); 5.94 (s ancho, 1H); 7.09-7.54 (m, 4H); 9.04 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.3$ Hz); 10.46 (s ancho, 1H). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 63.5 (CH_2); 116.0, 117.6 (CN); 116.5; 123.8; 126.3; 133.0; 145.1; 152.0; 157.0; 160.1; 167.5. EM (IE, m/z , %): 280 (M^+ , 100); 265 (21); 252 (42); 236 (75).

5-Arilo-6-ciano-2-clorodimetilaminometilenamino-7-etoxipiridinas (39a-d).**Procedimiento General**

Una disolución de la correspondiente 2-aminopiridina (**37a-d**) (10 mmol) y cloruro de diclorodimetilmetilenimonio (11 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 mL) se calienta a ebullición durante 20 h. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/ diclorometano (1:1). Se obtienen los siguientes derivados.

3,5-Diciano-2-clorodimetilaminometilenamino-6-etoxi-4-fenilpiridina (39a). Rdto (75 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN), 1600; 1530; 1330. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.36 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.26 (s, 6H, NMe_2); 4.49 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.58 (s, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.1 (CH_3); 40.3 (NMe_2); 64.2 (OCH_2); 89.6, 95.6 (C-3, C-5); 114.2, 115.3 (CN); 128.5, 128.7, 130.5, 133.6 (C_6H_4); 143.1 (C=C=N); 160.2, 162.0; 164.8. EM (IE, m/z , %): 355 ($\text{M}^+ + 2$, 11); 353 (M^+ , 45); 290 (73); 235 (30); 165 (38). Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OCl}$: C, 61.11; H, 4.56; N, 19.79. Enc. C, 61.23; H, 4.35; N, 19.90.

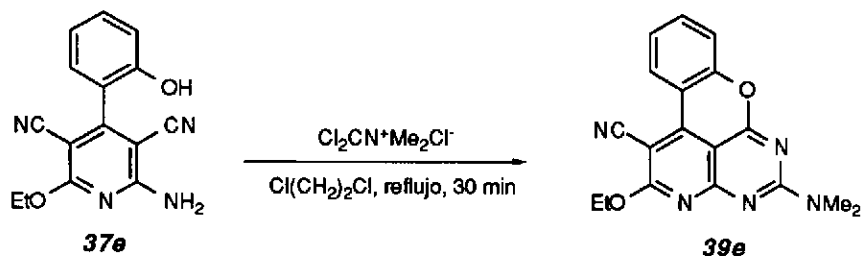
3,5-Diciano-2-clorodimetilaminometilenamino-6-etoxi-4-(4-p-tolil)piridina (39b). Rdto (78 %); pf 181-183 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN), 1600; 1540; 1520; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.45 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.42 (s, 3H, CH_3); 3.29 (s, 6H, NMe_2); 4.54 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.33, 7.46 (sistema AA'BB', 4H, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2 (CH_3); 21.3 (CH_3); 40.5 (NMe_2); 64.2 (OCH_2); 90.2, 95.9 (C-3, C-5); 114.4, 115.7 (CN); 128.4, 129.4, 130.4, 140.8 (C_6H_4); 142.7 (C=C=N); 162.6; 165.4. EM (IE, m/z , %): 369 ($\text{M}^+ + 2$, 25); 367 (M^+ , 73); 304 (100). Anál. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{OCl}$: C, 62.04; H, 4.93; N, 19.04. Enc. C, 62.17; H, 4.86; N, 19.21.

3,5-Diciano-2-clorodimetilaminometilenamino-4-(4-clorofenil)-6-etoxipiridina (39c). Rdto (94 %); pf 186-188 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1600; 1530; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.28 (s, 6H, NMe_2); 4.53 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.50 (s, 4H, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.1 (CH_3); 40.5 (NMe_2); 64.3 (OCH_2); 89.9, 91.6 (C-3, C-5); 114.1, 115.3 (CN); 129.0, 129.9, 131.7, 136.7 (C_6H_4); 143.1 (C=C=N); 162.5; 165.2. EM (IE, m/z , %): 389 ($\text{M}^+ + 2$, 44); 387 (M^+ , 66); 324 (60). Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OCl}_2$: C, 55.68; H, 3.89; N, 18.04. Enc. C, 55.51; H, 3.67; N, 17.93.

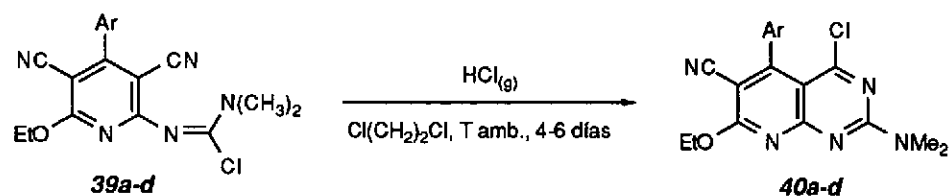
3,5-Diciano-2-clorodimetilaminometilenamino-4-(2-clorofenil)-6-etoxipiridina (39d). Rdto (90 %); pf 146-148 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN), 1620; 1550; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.45 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.28 (s, 6H, NMe_2); 4.54 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.31-7.58 (m, 4H, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.1 (CH_3); 40.5

(NMe₂); 64.4 (OCH₂); 91.1, 96.9 (C-3, C-5); 113.5, 114.7 (CN); 127.2, 129.6, 130.1, 131.4, 131.7, 132.7 (C₆H₄); 143.1 (CIC=N); 162.1; 164.8. EM (IE, *m/z*, %): 389 (M⁺+2, 50); 387 (M⁺, 75); 324 (69). Anál. Calc. C₁₈H₁₅N₅OCl₂: C, 55.68; H, 3.89; N, 18.04. Enc. C, 55.57; H, 3.76; N, 18.22.

1-Ciano-5-dimetilamino-2-etoxi-7-oxa-3,4,6-triazabenz[d,e]antraceno (39e)



Una disolución de la 2-aminopiridina **37e** (1.50 g, 5.4 mmol) y cloruro de diclorodimetilmetilenimonio (6.4 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se calienta a ebullición durante 30 min. El sólido formado se filtra y recristaliza de DMF obteniéndose **39e** (1.40 g, 78 %); *pf* ° CIR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN), 1630; 1540; 1310. ¹H RMN δ (C₅D₅N): 1.32 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₃); 3.20, 3.23 (s, 6H, NMe₂); 4.61 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.31 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz); 7.44 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz); 7.56-7.62 (m 1H_{arom}). EM (IE, *m/z*, %): 333 (M⁺, 100); 318 (59); 308 (48); 290 (98). Anál. Calc. C₁₈H₁₅N₅O₂: C, 64.86; H, 4.54; N, 21.01. Enc. C, 64.95; H, 4.63; N, 21.09.

5-Arilo-6-ciano-4-cloro-2-dimetilamino-6-etoxipirido[2,3-d]pirimidinas (40a-d).**Procedimiento General**

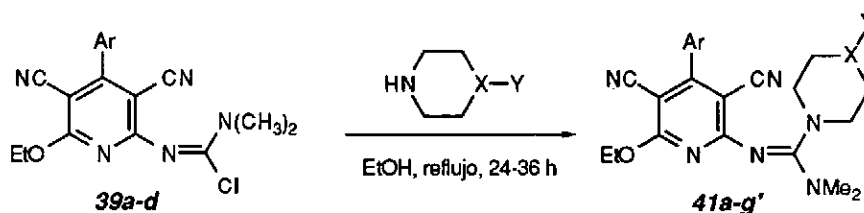
Una disolución del derivado clorado **39a-d** (8.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 mL) saturada de cloruro de hidrógeno se agita a temperatura ambiente durante 4-6 días. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/hexano (3:1). Se obtienen los siguientes derivados.

6-Ciano-4-cloro-2-dimetilamino-7-etoxi-5-fenilpirido[2,3-d]pirimidina (40a). Rdto (80 %); pf 271-271 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN), 1580; 1400; 1380; 1330. $^1\text{H RMN } \delta$ (CCl_3D): 1.48 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.28 (s, 3H, NMe_2); 3.34 (s, 3H, NMe_2); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.31-7.49 (m, 5H, C_6H_5). $^{13}\text{C RMN } \delta$ (CCl_3D): 14.2 (CH_3); 37.3, 37.4 (NMe_2); 64.2 (OCH_2); 96.4 (C-6); 106.6 (C-4a); 114.1 (CN); 128.1, 128.4, 129.5, 135.7 (C_6H_5); 158.4; 160.1; 161.5; 162.6; 165.1. EM (IE, m/z , %): 355 ($\text{M}^+ + 2$, 34); 353 (M^+ , 100); 338 (21); 325 (31); 310 (43); 296 (56). Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OCl}$: C, 61.11; H, 4.56; N, 19.79. Enc. C, 61.17; H, 4.45; N, 20.00.

6-Ciano-4-cloro-2-dimetilamino-7-etoxi-5-p-tolilpirido[2,3-d]pirimidina (40b). Rdto (73 %); pf >270 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1600; 1570; 1550; 1380. $^1\text{H RMN } \delta$ (CCl_3D): 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.43 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 3.29 (s, 3H, NMe_2); 3.34 (s, 3H, NMe_2); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.11, 7.29 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.1$ Hz, C_6H_4). $^{13}\text{C RMN } \delta$ (CCl_3D): 14.2 (CH_3); 21.5 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 37.4, 37.5 (NMe_2); 64.2 (OCH_2); 96.5 (C-6); 106.8 (C-4a); 114.4 (CN); 128.1, 129.2, 132.7, 139.6 (C_6H_4); 158.2; 160.2; 161.6; 162.7; 165.4. EM (IE, m/z , %): 369 ($\text{M}^+ + 2$, 22); 367 (M^+ , 63); 352 (24); 338 (43); 310 (39). Anál. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{OCl}$: C, 62.04; H, 4.93; N, 19.04. Enc. C, 61.87; H, 4.90; N, 19.17.

6-Ciano-4-cloro-5-(4-clorofenil)-2-dimetilamino-7-etoxipirido[2,3-d]pirimidina (40c). Rdto (78 %); pf >270 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1500; 1550; 1490; 1400; 1380. $^1\text{H RMN } \delta$ (CCl_3D): 1.49 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.30 (s, 3H, NMe_2); 3.35 (s, 3H, NMe_2); 4.67 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.26, 7.48 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.7$ Hz, ClC_6H_4). $^{13}\text{C RMN } \delta$ (CCl_3D): 14.2 (CH_3); 37.4, 37.5 (NMe_2); 64.5 (OCH_2); 96.4 (C-6); 106.6 (C-4a); 114.1 (CN); 128.9, 129.6, 134.2, 135.9 (C_6H_4); 157.1; 160.2; 161.3; 162.7; 165.2. EM (IE, m/z , %): 391 ($\text{M}^+ + 4$, 12); 389 ($\text{M}^+ + 2$, 65); 387 (M^+ , 100); 358 (67); 330 (60). Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OCl}_2$: C, 55.68; H, 3.89; N, 18.04. Enc. C, 55.82; H, 3.97; N, 18.20.

6-Ciano-4-cloro-5-(2-clorofenil)-2-dimetilamino-7-etoxipirido[2,3-d]pirimidina (**40d**). Rdto (76 %); pf 258-260 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1580; 1410; 1330. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.49 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.29 (s, 3H, NMe_2); 3.35 (s, 3H, NMe_2); 4.67 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.27-7.51 (m, 4H, ClC_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2 (CH_3); 37.4, 37.5 (NMe_2); 64.4 (OCH_2); 96.6 (C-6); 106.4 (C-4a); 113.6 (CN); 127.1, 129.5, 129.7, 131.0, 132.4, 135.0 (C_6H_4); 155.3; 160.3; 161.1; 162.6; 165.4. EM (IE, m/z , %): 391 (M^{+4} , 12); 389 (M^{+2} , 66); 387 (M^+ , 99); 358 (73); 344 (57); 332 (46). Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OCl}_2$: C, 55.68; H, 3.89; N, 18.04. Enc. C, 55.49; H, 4.02; N, 17.98.

4-Arilo-3,5-diciano-6-etoxipiridinas (41a-g').**Procedimiento General**

Una disolución del correspondiente cloro derivado (**39a-d**) (1.0 mmol) y la adecuada amina (1.2 mmol) en EtOH (10 mL) se calienta a reflujo hasta que por ccf no se observe presencia de producto de partida (24-36 h). Si se formó precipitado se filtra y recristaliza, en caso contrario, el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[dimetilamino-4-metilpiperidinometilnamino]-4-fenilpiridina (41a). Se utilizó diclorometano/hexano (1:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (68 %); *pf* 173-175 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1520; 1490; 1390; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 0.97 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, CHCH_3); 1.11-1.34 (m, 2H, piperidina); 1.41 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.47-1.71 (m, 3H, piperidina); 2.80-2.87 (m, 2H, piperidina); 2.94 (s, 6H, NMe_2); 3.55-3.62 (m, 2H, piperidina); 4.42 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.45-7.57 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 21.6 (CHCH_3); 30.9 (CH); 33.6 (CH_2); 40.1 (NMe_2); 48.9 (NCH_2); 62.9 (OCH_2); 85.5, 91.5 (C-3, C-5); 115.7, 117.3 (CN); 128.5, 128.6, 130.2, 134.2 (C_6H_5); 160.5; 164.7; 165.1; 165.6. EM (FAB, m/z , %): 417 [(MH^+), 100]; 344 (14); 290 (26). Anál. Calc. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$: C, 69.21; H, 6.77; N, 20.18. Enc. C, 69.33; H, 6.52; N, 20.01.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[dimetilamino(4-metilpiperazino)metilnamino]-4-fenilpiridina (41b). Recristalizada de EtOH. Rdto. (76 %); *pf* 163-164 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1490; 1390; 1330. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.31 (s, 3H, NCH_3); 2.45 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, NCH_2); 2.95 (s, 6H, NMe_2); 3.31 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz, NCH_2); 4.43 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.48-7.55 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 40.1 (NMe_2); 46.0 (NCH_3); 48.2, 54.4 (NCH_2); 63.2 (OCH_2); 85.2, 91.8 (C-3, C-5); 115.5, 117.1 (CN); 128.5, 128.6, 130.1, 134.1 (C_6H_5); 160.5; 164.0; 165.2; 165.7. EM (IE, m/z , %): 417 (M^+ , 2); 347 (71); 335 (48); 319 (36); 290 (75). Anál. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$: C, 66.17; H, 6.52; N, 23.48. Enc. C, 66.03; H, 6.64; N, 23.37.

2-[4-(4-Acetofenonapiperazino)dimetilaminometilnamino]-3,5-diciano-6-etoxi-4-fenilpiridina (41c). Se utilizó diclorometano/hexano (3:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (64 %); *pf* 221-223 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1670 (CO); 1600; 1490; 1400. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.51 (s, 3H, COCH_3); 2.97 (s, 6H, NMe_2); 3.40-3.47 (m, 8H, NCH_2); 4.41 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.84, 7.86 (sistema AA'BB', 4H, $J = 9.0$ Hz, C_6H_4); 7.46-7.53 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 26.0 (COCH_3); 40.1 (NMe_2); 47.1, 47.8 (NCH_2); 63.2 (OCH_2); 85.8, 92.1 (C-3, C-5); 113.9; 115.2, 116.9 (CN); 128.5, 128.6, 130.3, 134.1 (C_6H_5); 153.6; 159.3; 160.7; 162.5; 163.6; 165.1; 165.8; 196.5 (CO). EM (IE,

m/z, %): 521 (M⁺, 1); 360 (22); 347 (100); 290 (37). Anál. Calc. C₃₀H₃₁N₇O₂: C, 69.08; H, 5.99; N, 18.80. Enc. C, 69.20; H, 6.13; N, 18.67.

2-[4-Bencilpiperazindimetilaminometilnamino]-6-ciano-7-etoxi-4-fenilpiridina (41d). Recristalizada de EtOH. Rdto. (78 %); pf 177-179 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1540; 1500; 1400. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.43 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.50 (t, 4H, *J* = 4.4 Hz, NCH₂); 2.94 (s, 6H, NMe₂); 3.30 (t, 4H, *J* = 4.5 Hz, NCH₂); 3.54 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 4.47 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.28-7.54 (m, 10H, 2C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 40.1 (NMe₂); 48.4, 52.4 (NCH₂); 62.8 (NCH₂C₆H₅); 63.1 (OCH₂); 85.1, 91.8 (C-3, C-5); 115.5, 117.2 (CN); 127.5, 128.3, 128.5, 128.6, 129.0, 130.1, 134.1, 137.4 (C₆H₅); 160.5; 164.1; 165.2; 165.7. EM (FAB, *m/z*, %): 494 [(MH)⁺, 34]; 290 (12). Anál. Calc. C₂₉H₃₁N₇O: C, 70.51; H, 6.33; N, 19.86. Enc. C, 70.66; H, 6.47; N, 19.75.

3,5-Diciano-7-etoxi-2-[dimetilamino-4-piperonilpiperazino]metilnamino-4-fenilpiridina (41e). Recristalizada de EtOH. Rdto. (78 %); pf 203-205 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1540; 1490; 1390. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.43 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.47 (s ancho, 4H, NCH₂); 2.94 (s, 6H, NMe₂); 3.29 (s ancho, 4H, NCH₂); 3.44 (s, 2H, NCH₂C₆H₃); 4.43 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 5.95 (s, 2H, OCH₂O); 6.63-6.84 (m, 3H, C₆H₃); 7.47-7.54 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 40.1 (NMe₂); 48.1, 52.1 (NCH₂); 62.4 (NCH₂C₆H₃); 63.2 (OCH₂); 85.2; 91.8 (C-3, C-5); 100.9 (OCH₂O); 107.9; 109.3; 115.5, 117.2 (CN); 122.3; 128.5, 128.6, 130.2, 134.1, (C₆H₅); 146.9; 147.7; 160.5; 163.9; 165.2; 165.7. EM (FAB, *m/z*, %): 538 [(MH)⁺, 27]; 364 (32); 290 (20). Anál. Calc. C₃₀H₃₁N₇O₃: C, 67.02; H, 5.81; N, 18.24. Enc. C, 67.21; H, 5.70; N, 18.13.

3,5-Diciano-2-(dimetilamino-4-metilpiperidinometilnamino)-6-etoxi-4-p-tolilpiridina (41f). Se utilizó diclorometano/hexano (1:2) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (71 %); pf 187-189 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1530; 1500; 1450; 1390. ¹H RMN δ (CCl₃D): 0.97 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, CHCH₃); 1.10-1.35 (m, 2H, piperidina); 1.42 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 1.49-1.72 (m, 3H, piperidina); 2.41 (s, 3H, CH₃); 2.60-2.86 (m, 2H, piperidina); 2.95 (s, 6H, NMe₂); 3.55-3.62 (m, 2H, piperidina); 4.42 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.30, 7.44 (sistema AA'BB', 4H, *J* = 8.1 Hz, C₆H₄). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 21.3, 21.6 (CH₃); 30.9 (CH); 33.6 (CH₂); 40.0 (NMe₂); 48.8 (NCH₂); 62.9 (OCH₂); 84.6, 91.6 (C-3, C-5); 115.8, 117.4 (CN); 128.4, 129.3, 131.3, 140.2 (C₆H₄); 160.6; 164.6; 165.2; 165.6. EM (FAB, *m/z*, %): 431 [(MH)⁺, 100], 358 (8), 304 (12). Anál. Calc. C₂₅H₃₀N₆O: C, 69.74; H, 7.02; N, 19.52. Enc. C, 69.61; H, 7.17; N, 19.39.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[dimetilamino(4-metilpiperazino)metilnamino]-4-p-tolilpiridina (41g). Recristalizada de EtOH. Rdto (84 %); pf 194-195 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1530; 1510; 1490; 1460; 1390. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.35 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.26 (s, 3H, NCH₃); 2.35 (s, 3H, CH₃); 2.39 (s ancho, 4H, NCH₂); 2.88 (s, 6H, NMe₂); 3.25 (s ancho, 4H, NCH₂); 4.36 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.25, 7.39 (sistema AA'BB', 4H, *J* = 8.0 Hz, C₆H₄). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.2 (CH₃); 21.2 (CH₃); 39.9 (NMe₂); 45.8 (NCH₃); 48.1, 54.2 (NCH₂); 63.0 (OCH₂); 84.8, 91.6 (C-3, C-5); 115.5, 117.2 (CN); 128.3, 129.1, 131.1, 140.1 (C₆H₄); 160.4; 163.9; 165.0; 165.5. EM (FAB, *m/z*, %): 432 [(MH)⁺, 100]; 304 (100). Anál. Calc. C₂₄H₂₉N₇O: C, 66.80; H, 6.77; N, 22.72. Enc. C, 66.57; H, 6.91; N, 22.87.

2-[4-(4-Acetofenonapiperazino)dimetilaminometilenamino]-3,5-diciano-6-etoxi-4-p-tolilpiridina (41h). Recristalizada de EtOH/diclorometano. Rdto. (54 %); pf 234-236 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1660 (CO); 1600; 1530; 1510; 1480; 1390. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.39 (s, 3H, CH_3); 2.51 (s, 3H, COCH_3); 2.95 (s, 6H, NMe_2); 3.40-3.47 (m, 8H, NCH_2); 4.40 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.85, 7.86 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.9$ Hz, C_6H_4); 7.28, 7.42 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.3$ Hz, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3, 21.3 (CH_3); 26.0 (COCH_3); 40.1 (NMe_2); 47.0, 47.7 (NCH_2); 63.2 (OCH_2); 85.6, 92.0 (C-3, C-5); 115.4, 117.1 (CN); 113.8, 128.3, 129.3, 130.2, 131.0, 140.4, 153.5 (C_6H_4); 160.6; 163.5; 165.1; 165.6; 196.4 (CO). EM (FAB, m/z , %): 536 [(MH) $^+$, 6]; 325 (9); 217 (100). Anál. Calc. $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2$: C, 69.51; H, 6.21; N, 18.30. Enc. C, 69.42; H, 6.10; N, 18.50.

2-(4-Bencilpiperazinodimetilaminometilenamino)-3,5-diciano-6-etoxi-4-p-tolilpiridina (41i). Se utilizó diclorometano/EtOH (99:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (69 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2210 (CN); 1530; 1500; 1390. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.40 (s, 3H, CH_3); 2.48 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz, NCH_2); 2.94 (s, 6H, NMe_2); 3.29 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz, NCH_2); 3.53 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4.42 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.26-7.46 (m, 9H, C_{arom}). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.5 (CH_3); 21.4 (CH_3); 40.1 (NMe_2); 48.4, 52.5 (NCH_2); 62.8 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 63.1 (OCH_2); 85.2, 91.8 (C-3, C-5); 115.8, 117.4 (CN); 127.3, 128.3, 128.4; 129.0, 129.3, 131.2, 137.4, 140.4 (C_6H_4 , C_6H_5); 160.7; 164.0; 165.3; 165.7. EM (FAB, m/z , %): 508 [(MH) $^+$, 100]; 463 (6); 304 (81). Anál. Calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}$: C, 70.98; H, 6.55; N, 19.31. Enc. C, 70.83; H, 6.51; N, 19.50.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-(dimetilamino-4-(piperonilpiperazino)metilenamino)-4-p-tolilpiridina (41j). Se utilizó diclorometano/EtOH (99:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (73 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1530; 1490; 1390. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.40 (s, 3H, CH_3); 2.46 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz, NCH_2); 2.94 (s, 6H, NMe_2); 3.28 (t, 4H, $J = 4.5$, NCH_2); 3.43 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_3$); 4.42 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.94 (s, 2H, OCH_2O); 6.73 (s, 2H, C_6H_3); 6.83 (s, 1H, C_6H_3); 7.30, 7.42 (sistema AA'BB', 4H, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 21.4 (CH_3); 40.1 (NMe_2); 48.4, 52.3 (NCH_2); 62.5 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 63.1 (OCH_2); 85.2, 91.8 (C-3, C-5); 100.9 (OCH_2O); 107.8; 109.2; 115.8, 117.4 (CN); 122.1; 128.4, 129.3, 131.2, 131.3, 140.3 (C_{arom}); 146.7; 147.7; 160.7; 163.9; 165.3; 165.7. EM (FAB, m/z , %): 552 [(MH) $^+$, 100]; 418 (7); 304 (77). Anál. Calc. $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_3$: C, 67.50; H, 6.03; N, 17.77. Enc. C, 67.68; H, 5.88; N, 17.71.

3,5-Diciano-4-(4-clorofenil)-2-[dimetilamino-4-metilpiperidinometilenamino]-6-etoxipiridina (41k). Recristalizada de EtOH. Rdto. (77 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2200 (CN); 1540; 1520; 1490; 1390. ^1H RMN δ (CCl_3D): 0.95 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, CHCH_3); 1.16-1.30 (m, 2H, piperidina); 1.39 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.57-1.70 (m, 3H, piperidina); 2.77-2.85 (m, 2H, piperidina); 2.92 (s, 6H, NMe_2); 3.55-3.60 (m, 2H, piperidina); 4.39 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.46 (s, 4H, ClC_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 21.5 (CHCH_3); 30.8 (CH); 33.6 (CH_2); 40.1 (NMe_2); 48.9 (NCH_2); 63.0 (OCH_2); 84.0, 91.2 (C-3, C-5); 115.6, 117.2 (CN); 128.8, 129.9, 132.7, 136.2 (C_6H_4); 159.1; 164.8; 164.9; 165.5. EM (FAB, m/z , %): 453 [(MH) $^+$ +2, 40]; 451 [(MH) $^+$, 100]. Anál. Calc. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{OCl}$: C, 63.92; H, 6.03; N, 18.64. Enc. C, 64.08; H, 6.19; N, 18.42.

3,5-Diciano-4-(4-clorofenil)-6-etoxi-2-[dimetilamino(4-metilpiperazino)metilenamino]piridina (41i). Recristalizada de EtOH. Rdto (85 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1490; 1390. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.39 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.30 (s, 3H, NCH_3); 2.43 (t, 4H, $J = 4.7$ Hz, NCH_2); 2.93 (s, 6H, NMe_2); 3.29 (t, 4H, $J = 4.7$ Hz, NCH_2); 4.39 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.47 (s, 4H, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 40.1 (NMe_2); 45.9 (NCH_3); 48.3, 54.3 (NCH_2); 63.2 (OCH_2); 84.7, 91.5 (C-3, C-5); 115.5, 117.0 (CN); 128.9, 129.9, 132.5, 136.3 (C_6H_4); 159.1; 164.3; 164.9; 165.6. EM (FAB, m/z , %): 452 [(MH) $^+$, 100]; 300 (25); 288 (24). Anál. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{OCl}$: C, 61.12; H, 5.80; N, 21.69. Enc. C, 61.02; H, 5.97; N, 21.47.

2-[4-(4-Acetofenonapiperazino)dimetilaminometilenamino]-3,5-diciano-4-(4-clorofenil)-6-etoxipiridina (41m). Recristalizada de EtOH/diclorometano. Rdto. (62 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1660 (CO); 1600; 1480; 1390. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.53 (s, 3H, COCH_3); 2.98 (s, 6H, NMe_2); 3.40-3.48 (m, 8H, NCH_2); 4.41 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.87, 7.89 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.8$ Hz, C_6H_4); 7.48 (s, 4H, ClC_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 26.1 (COCH_3); 40.2 (NMe_2); 47.1, 47.9 (NCH_2); 63.3 (OCH_2); 85.4, 91.9 (C-3, C-5); 115.2, 116.9 (CN); 113.9, 128.5, 129.0, 129.9, 130.3, 132.4, 136.5, 153.5 ($2\text{C}_6\text{H}_4$); 159.3; 163.8; 164.9; 165.7; 196.4 (CO). EM (FAB, m/z , %): 558 [(MH) $^{+2}$, 2]; 556 [(MH) $^+$, 4]; 325 (8); 217 (100). Anál. Calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2\text{Cl}$: C, 64.80; H, 5.44; N, 17.63. Enc. C, 64.71; H, 5.59; N, 17.43.

3,5-Diciano-4-(2-clorofenil)-2-[dimetilamino-4-metilpiperidinometilenamino]-6-etoxipiridina (41n). Recristalizada de EtOH. Rdto. (73 %); pf 168-170 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2210 (CN); 1540; 1520; 1490; 1400. ^1H RMN δ (CCl_3D): 0.95 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, CHCH_3); 1.16-1.32 (m, 2H, piperidina); 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.55-1.69 (m, 3H, piperidina); 2.79-2.89 (m, 2H, piperidina); 2.91 (s, 6H, NMe_2); 3.54-3.61 (m, 2H, piperidina); 4.41 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.28-7.53 (m, 4H, ClC_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 21.5 (CHCH_3); 30.9 (CH); 33.5 (CH_2); 40.0 (NMe_2); 48.7 (NCH_2); 63.1 (OCH_2); 85.7, 92.3 (C-3, C-5); 114.8, 116.3 (CN); 127.1, 129.7, 130.0, 131.0, 132.0, 133.6 (ClC_6H_4); 158.2; 164.4; 165.0; 165.2. EM (FAB, m/z , %): 453 [(MH) $^{+2}$, 39]; 451 [(MH) $^+$, 100]. Anál. Calc. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{OCl}$: C, 63.92; H, 6.03; N, 18.64. Enc. C, 64.03; H, 6.14; N, 18.55.

3,5-Diciano-4-(2-clorofenil)-6-etoxi-2-[dimetilamino(4-metilpiperazino)metilenamino]piridina (41ñ). Recristalizada de EtOH. Rdto (78 %); pf 165-167 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2210 (CN); 1490; 1390; 1330. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.30 (s, 3H, NCH_3); 2.43 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz, NCH_2); 2.92 (s, 6H, NMe_2); 3.31 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz, NCH_2); 4.43 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.27-7.54 (m, 4H, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 40.1 (NMe_2); 45.9 (NCH_3); 48.1, 54.4 (NCH_2); 63.4 (OCH_2); 86.3, 92.6 (C-3, C-5); 114.6, 116.2 (CN); 127.5, 129.7, 130.1, 131.1, 132.0, 133.5 (C_6H_4); 158.3; 163.8; 165.0; 165.3. EM (FAB, m/z , %): 454 [(MH) $^{+2}$, 37]; 452 [(MH) $^+$, 100]; 407 (19). Anál. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{OCl}$: C, 61.12; H, 5.80; N, 21.69. Enc. C, 60.97; H, 5.94; N, 21.86.

2-[4-(4-Acetofenonapiperazino)dimetilaminometilenamino]-3,5-diciano-4-(2-clorofenil)-6-etoxipiridina (41o). Recristalizada de EtOH. Rdto. (59 %); pf 198-200 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1660 (CO); 1600; 1480; 1390; 1220. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.51 (s, 3H, COCH_3); 2.95 (s, 6H, NMe_2);

3.40-3.48 (m, 8H, NCH₂); 4.43 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 6.84; 7.86 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.6$ Hz, C₆H₄); 7.27-7.63 (m, 4H, C₆H₄). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 26.1 (COCH₃); 40.0 (NMe₂); 47.0 (NCH₂); 47.6 (NCH₂); 63.5 (OCH₂); 86.8, 92.8 (C-3, C-5); 114.4, 116.0 (CN); 113.8, 127.2, 128.3, 129.6, 130.1, 130.3, 131.2, 131.9, 133.3, 153.5 (C₆H₄); 158.3; 163.1; 165.0; 165.4; 196.4 (CO). EM (FAB, m/z , %): 558 [(MH)⁺+2, 38]; 556 [(MH)⁺, 100]; 511 (11); 400 (11); 398 (28). Anál. Calc. C₃₀H₃₀N₇O₂Cl: C, 64.80; H, 5.44; N, 17.63. Enc. C, 64.67; H, 5.27; N, 17.81.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-(dimetilaminopiperidinometilenamino)-4-fenilpiridina (41p). Recristalizada de EtOH/acetona. Rdto. (75 %); pf 155-157 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN), 1540; 1390. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 1.63 (s ancho, 6H); 2.94 (s, 6H, NMe₂); 3.21 (s ancho, 4H, NCH₂); 4.42 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.47-7.54 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.5 (CH₃); 24.3 (CH₂); 25.4 (CH₂); 40.2 (NMe₂); 49.7 (NCH₂); 63.0 (OCH₂); 84.6, 91.6 (C-3, C-5); 115.8, 117.4 (CN); 128.5, 128.6, 130.1, 134.6 (C₆H₅); 160.5; 164.9; 165.2; 165.7. EM (IE, m/z , %): 402 (M⁺, 20); 331 (10); 318 (16); 290 (35); 177 (26); 149 (99). Anál. Calc. C₂₃H₂₆N₆O: C, 68.63; H, 6.51; N, 20.88. Enc. C, 68.51; H, 6.66; N, 20.97.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-(dimetilaminomorfolinometilenamino)-4-fenilpiridina (41q). Recristalizada de EtOH/acetona. Rdto. (80 %); pf 191-193 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1400; 1265. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 2.95 (s, 6H, NMe₂); 3.32 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, NCH₂); 3.74 (t, 4H, $J = 4.7$ Hz, NCH₂); 4.44 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.48-7.55 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 40.1 (NMe₂); 48.7 (NCH₂); 63.3 (OCH₂); 66.3 (OCH₂); 85.6, 92.0 (C-3, C-5); 115.4, 117.0 (CN); 128.5, 128.6, 130.2, 134.0 (C₆H₅); 160.6; 163.8; 165.1; 165.7. EM (IE, m/z , %): 404 (M⁺, 38); 318 (19); 290 (100). Anál. Calc. C₂₂H₂₄N₆O₂: C, 65.33; H, 5.98; N, 20.78. Enc. C, 65.47; H, 6.07; N, 20.87.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[dimetilamino(4-formilpiperazino)metilenamino]-4-fenilpiridina (41r). Recristalizada de EtOH/acetona. Rdto. (83 %); pf 217-219 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1660 (CO); 1540; 1480; 1390. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 2.96 (s, 6H, NMe₂); 3.32-3.69 (m, 8H, NCH₂); 4.43 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.52 (s, 5H, C₆H₅); 8.09 (s, 1H, CHO). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 39.5 (NCH₂); 40.1 (NMe₂); 45.0 (NCH₂); 48.1 (NCH₂); 48.7 (NCH₂); 63.4 (OCH₂); 86.2, 92.3 (C-3, C-5); 115.1, 116.8 (CN); 128.5, 128.7, 130.3, 133.9 (C₆H₅); 160.6; 160.8 (CHO); 163.5; 165.1; 165.7. EM (IE, m/z , %): 431 (M⁺, 40); 347 (61); 335 (17); 290 (100). Anál. Calc. C₂₃H₂₅N₇O₂: C, 64.02; H, 5.84; N, 22.72. Enc. C, 63.87; H, 5.95; N, 22.64.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[dimetilamino(4-(4-nitrofenilpiperazino))metilenamino]-4-fenilpiridina (41s). Recristalizada de EtOH/diclorometano. Rdto. (70 %); pf 247-249 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1590; 1500; 1390; 1330. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 2.99 (s, 6H, NMe₂); 3.54 (s, 8H, NCH₂); 4.45 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 6.84, 8.16 (sistema AA'BB', 4H, $J = 9.1$ Hz, C₆H₄); 7.52 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.5 (CH₃); 40.2 (NMe₂); 46.8, 47.6 (NCH₂); 63.4 (OCH₂); 86.1, 92.3 (C-3, C-5); 113.2; 115.2, 117.0 (CN); 126.0; 128.5, 128.8, 130.4, 134.0 (C₆H₅); 139.3; 154.4; 160.7; 163.2; 165.2; 165.8. EM (IE,

m/z, %): 524 (M^+ , 5); 494 (8); 360 (11); 347 (100); 290 (33). Anál. Calc. $C_{28}H_{28}N_8O_3$: C, 64.11; H, 5.38; N, 21.36. Enc. C, 64.30; H, 5.17; N, 21.25.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[dimetilamino(4-(4-fluorfenilpiperazino))metilenamino]-4-fenilpiridina (41t). Recristalizada de EtOH/acetona. Rdto. (68 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1550; 1490; 1400; 1220. 1H RMN δ (CCl_3D): 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.99 (s, 6H, NMe_2); 3.15 (t, 4H, $J = 4.7$ Hz, NCH_2); 3.47 (t, 4H, $J = 4.7$ Hz, NCH_2); 4.45 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.86-7.02 (m, 4H, C_6H_4); 7.48-7.55 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.5 (CH_3); 40.2 (NMe_2); 48.4, 50.2 (NCH_2); 63.3 (OCH_2); 85.7, 92.1 (C-3, C-5); 115.4, 117.1 (CN); 115.7 (d, $J = 22$ Hz, $C_{orto}F$); 118.6 (d, $J = 8$, $C_{meta}F$); 128.5, 128.7, 130.3, 134.1 (C_6H_5); 147.4; 157.7 (d, $J = 240$, C-F); 160.7; 163.8; 165.2; 165.8. EM (IE, *m/z*, %): 497 (M^+ , 2); 450 (22); 360 (31); 347 (100); 290 (45). Anál. Calc. $C_{28}H_{28}N_7OF$: C, 67.59; H, 5.67; N, 19.70. Enc. C, 67.40; H, 5.54; N, 19.61.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[dimetilamino(4-(2-piridilpiperazino))metilenamino]-4-fenilpiridina (41u). Recristalizada de EtOH. Rdto. (83 %); pf 197-199 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1590; 1530; 1490; 1390. 1H RMN δ (CCl_3D): 1.39 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.99 (s, 6H, NMe_2); 3.40-3.65 (m, 8H, NCH_2); 4.40 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.64-6.69 (m, 2H, C_5H_4N); 7.45-7.56 (m, 6H, $C_6H_5 + C_5H_4N$); 8.19 (dt, 1H, $J = 5.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, C_5H_4N). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.5 (CH_3); 40.3 (NMe_2); 45.0, 48.1 (NCH_2); 63.3 (OCH_2); 85.6, 92.1 (C-3, C-5); 107.5 (C-8'); 114.2 (C-6'); 115.5, 117.2 (CN); 128.6, 128.7, 130.3, 134.1 (C_6H_5); 137.8 (C-7'); 148.0 (C-5'); 159.0 (C-3'); 163.0; 164.0; 165.2; 165.8. EM (IE, *m/z*, %): 480 (M^+ , 7); 361 (35); 347 (76); 319 (25); 290 (13); 146 (100). Anál. Calc. $C_{27}H_{28}N_8O$: C, 67.48; H, 5.87; N, 23.32. Enc. C, 67.45; H, 5.67; N, 23.43.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[dimetilamino(4-fenilpiperazino)metilenamino]-4-fenilpiridina (41v). Recristalizada de EtOH. Rdto. (73 %); pf 215-217 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1590; 1490; 1340. 1H RMN δ (CCl_3D): 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.99 (s, 6H, NMe_2); 3.23 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz, NCH_2); 3.46 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz, NCH_2); 4.43 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.91-7.54 (m, 10H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.5 (CH_3); 40.2 (NMe_2); 48.3, 49.2 (NCH_2); 63.3 (OCH_2); 85.6, 92.1 (C-6); 115.5, 117.1 (CN); 116.6, 120.7, 128.5, 128.7, 129.3, 130.3, 134.1, 150.7 (C_6H_5); 160.7; 163.9; 165.2; 165.8. EM (FAB, *m/z*, %): 480 [(MH) $^+$, 13]; 217 (100). Anál. Calc. $C_{28}H_{29}N_7O$: C, 70.12; H, 6.09; N, 20.44. Enc. C, 70.28; H, 6.20; N, 20.25.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[dimetilamino(4-(α,α,α -trifluoro-*m*-tolilpiperazino))metilenamino]-4-fenilpiridina (41x). Se utilizó diclorometano/hexano (3:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (68 %); pf 189-191 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540; 1490; 1440; 1410; 1230. 1H RMN δ (CCl_3D): 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.02 (s, 6H, NMe_2); 3.32 (s, 4H, NCH_2); 3.51 (s, 4H, NCH_2); 4.47 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.06-7.52 (m, 9H, $C_6H_5 + C_6H_4$). EM (IE, *m/z*, %): 547 (M^+ , 3); 320 (20); 347 (100); 290 (38). Anál. Calc. $C_{29}H_{28}N_7OF_3$: C, 63.61; H, 5.15; N, 17.90. Enc. C, 63.45; H, 5.33; N, 17.71.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[dimetilamino(4-etoxicarbonilpiperazino)metilenamino]-4-fenilpiridina (41y). Recristalizada de EtOH. Rdto. (77 %); pf 229-231 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1690 (CO); 1540; 1490; 1390. 1H RMN δ (CCl_3D): 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.96 (s, 6H, NMe_2); 3.30

(t, 4H, $J = 4.9$ Hz, NCH₂); 3.56 (s, 4H, $J = 5.0$ Hz, NCH₂); 4.17 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 4.43 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.48-7.52 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 14.5 (CH₃); 40.1 (NMe₂); 43.2, 48.2 (NCH₂); 61.8 (OCH₂); 63.3 (OCH₂); 85.8, 92.1 (C-3, C-5); 115.3, 117.0 (CN); 128.5, 128.6, 130.3, 134.0 (C₆H₅); 155.3 (CO); 160.6; 163.7; 165.1; 165.7. EM (FAB, m/z , %): 476 [(MH)⁺, 20]; 364 (100); 290 (23). Anál. Calc. C₂₅H₂₉N₇O₃: C, 63.14; H, 6.15; N, 20.62. Enc. C, 63.27; H, 6.03; N, 20.49.

3,5-Diciano-7-etoxi-2-[dimetilamino(4-(pirrolidinocarbonilmetilpiperazino))metilenamino]-4-fenilpiridina

(41z). Se utilizó diclorometano como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (67 %); pf °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1630 (CO); 1510; 1490; 1390. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.41 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 1.82-2.04 (m, 6H); 2.70 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz, NCH₂); 2.94 (s, 6H, NMe₂); 3.20 (s, 2H, CH₂CO); 3.37 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz, NCH₂); 3.45 (s, 2H, NCH₂); 4.42 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.47-7.55 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 24.0, 26.1 (CH₂); 40.2 (NMe₂); 45.8, 46.1, 48.3, 52.6 (NCH₂); 60.6 (COCH₂); 63.3 (OCH₂); 85.2, 91.9 (C-3, C-5); 115.6, 117.2 (CN); 128.5, 128.6, 130.2, 134.1 (C₆H₅); 134.1; 148.0 (C-5'); 160.6; 164.0; 165.2; 165.7; 167.4 (CO). EM (FAB, m/z , %): 515 [(MH)⁺, 100]; 470 (10); 290 (75). Anál. Calc. C₂₉H₃₄N₉O₂: C, 64.43; H, 6.34; N, 23.32. Enc. C, 64.55; H, 6.50; N, 23.44.

2-[4-Acetilpiperazinodimetilaminometilenamino]-3,5-diciano-6-etoxi-4-fenilpiridina (41a')

Recristalizada de EtOH. Rdto. (71 %); pf 186-188 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1640 (CO); 1540; 1490; 1390. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 2.12 (s, 3H, COCH₃); 2.94 (s, 6H, NMe₂); 3.03-3.72 (m 8H, NCH₂); 4.41 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.51 (s, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 21.2 (COCH₃); 40.0 (NMe₂); 40.6, 45.6, 47.9, 48.6 (NCH₂); 63.2 (OCH₂); 85.7, 92.0 (C-6); 115.2, 116.9 (CN); 128.4, 128.7, 130.2, 133.9 (C₆H₅); 160.5; 163.5; 164.9; 165.6; 169.1 (CO). EM (FAB, m/z , %): 446 [(MH)⁺, 27]; 331 (5); 290 (22). Anál. Calc. C₂₄H₂₇N₇O₂: C, 64.70; H, 6.11; N, 22.01. Enc. C, 64.60; H, 6.21; N, 22.16.

2-[(4-terc-Butoxicarbonilopiperazino)dimetilaminometilenamino]-3,5-diciano-6-etoxi-4-fenilpiridina (41b')

Recristalizada de EtOH. Rdto. (73 %); pf 200-202 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1700 (CO); 1530; 1490; 1390. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.95 (s, 6H, NMe₂); 3.25 (s ancho, 4H, NCH₂); 3.48 (s ancho, 4H, NCH₂); 4.41 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.49-7.54 (m, 5H, C₆H₅). EM (FAB, m/z , %): 504 [(MH)⁺, 100]; 448 (40); 364 (23); 290 (39). Anál. Calc. C₂₇H₃₃N₇O₂: C, 66.51; H, 6.82; N, 20.11. Enc. C, 66.72; H, 6.90; N, 20.27.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[dimetilamino-4-fenilpiperidinometilenamino]-4-fenilpiridina (41c')

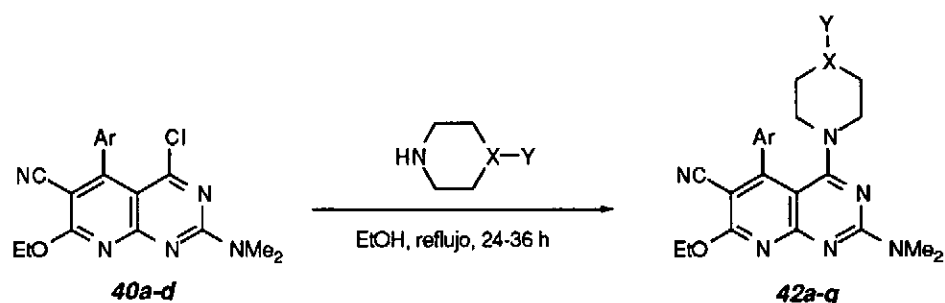
Recristalizada de EtOH. (76 %); pf °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1540; 1500; 1400; 1390; 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 1.65-1.94 (m, 4H, CHCH₂); 2.63-2.79 (m, 1H, CH-C₆H₅); 2.95-3.09 (m, 2H, NCH₂); 2.99 (s, 6H, NMe₂); 3.73-3.79 (m, 2H, NCH₂); 4.44 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.18-7.58 (m, 10H, 2C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.5 (CH₃); 32.9 (CH₂); 40.2 (NMe₂); 42.5 (CH-C₆H₅); 49.3 (NCH₂); 63.2 (OCH₂); 85.2, 91.8 (C-3, C-5); 115.6, 117.3 (CN); 126.7; 128.6, 128.7, 130.2, 134.2 (C₆H₅); 144.7; 160.7; 164.4; 165.3; 165.8. EM (IE, m/z , %): 478 (M⁺, 26); 319 (20); 318 (20); 290 (47); 160 (100). Anál. Calc. C₂₉H₃₀N₆O: C, 72.78; H, 6.32; N, 17.56. Enc. C, 72.64; H, 6.16; N, 17.28.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[dimetilamino-4-piperidilpiperidinometilenamino]-4-fenilpiridina (41d'). Recristalizada de EtOH. Rdto. (73 %); pf 220-222 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1530; 1500; 1390; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.52-1.92 (m, 11H, piperidina); 2.34-2.53 (m, 4H, piperidina); 2.60-3.03 (m, 2H, piperidina); 2.95 (s, 6H, NMe_2); 3.64-3.76 (m, 2H, piperidina); 4.42 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.47-7.56 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.5 (CH_3); 24.5, 26.2, 27.9 (CH_2); 40.1 (NMe_2); 48.1, 50.3 (NCH_2); 62.2 (NCH); 63.1 (OCH_2); 85.0, 91.7 (C-3, C-5); 115.6, 117.3 (CN); 128.5, 128.6, 130.1, 134.2 (C_6H_5); 160.6; 164.2; 165.2; 165.7. EM (FAB, m/z , %): 486 [(MH^+), 100]; 401 (7); 290 (39). Anál. Calc. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}$: C, 69.40; H, 7.07; N, 20.23. Enc. C, 69.53; H, 7.19; N, 20.15.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[(1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona-piperidino)dimetilaminometilenamino]-4-fenilpiridina (41e'). Recristalizada de EtOH. Rdto. (65 %); pf 276-278 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1700 (CO); 1490; 1390. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.70-1.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.64-2.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.01 (s, 6H, NMe_2); 3.56-3.87 (m, 4H, NCH_2); 4.49 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.76 (s, 2H, NCH_2N); 6.82-7.60 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.05 (s ancho, 1H, NH). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.5 (CH_3); 28.9 (NCH_2CH_2); 40.3 (NMe_2); 45.7 (NCH_2); 59.3 (NCCO); 59.4 (NCH_2N); 63.3 (OCH_2); 85.0, 92.0 (C-3, C-5); 115.5; 115.8 (CN); 117.3; 119.7; 126.6; 129.6, 130.2, 134.3, 142.7 (C_6H_5); 160.6; 164.7; 165.1; 165.8; 177.2 (CO). Anál. Calc. $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}$: C, 67.87; H, 5.88; N, 20.42. Enc. C, 68.05; H, 5.93; N, 20.20.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[dimetilamino-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decanopiperidinametilenamino]-4-fenilpiridina (41f'). Se utilizó diclorometano/hexano (1:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (61 %); pf 205-207 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1520; 1490; 1390; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.75 (t, 4H, $J = 5.7$ Hz, CH_2); 2.96 (s, 6H, NMe_2); 3.33 (m, 4H, NCH_2); 3.96 (s, 4H, OCH_2); 4.47 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.51 (s, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.5 (CH_3); 34.7 (CH_2); 40.1 (NMe_2); 46.5 (CH_2); 63.2 (OCH_2); 64.5 (OCH_2); 85.1, 91.9 (C-3, C-5); 106.6 (OCO); 115.7, 117.3 (CN); 128.5, 128.6, 130.2, 134.2 (C_6H_5); 160.6; 164.3; 165.2; 165.7. EM (IE, m/z , %): 460 (M^+ , 100); 318 (32); 290 (75); 165 (38); 142 (92). Anál. Calc. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$: C, 65.20; H, 6.13; N, 18.25. Enc. C, 65.32; H, 6.24; N, 18.33.

3,5-Diciano-6-etoxi-2-[4-(2-ceto-1-bencimidazolinil)piperidinodimetilaminometilenamino]-4-fenilpiridina (41g'). Recristalizada de EtOH. Rdto. (61 %); pf 260-262 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3340 (NH); 2220 (CN); 1710 (CO). ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.45 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.89-1.95 (m, 2H, NCH_2); 2.52-2.58 (m, 2H, NCH_2); 3.00-3.06 (m, 8H, $\text{NCH}_2 + \text{NMe}_2$); 4.45 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.04-7.17 (m, 4H, C_6H_4); 7.47-7.58 (m, 5H, C_6H_5); 9.18 (s ancho, 1H, NH). EM (FAB, m/z , %): 535 [(MH^+), 25]; 490 (7); 290 (20). Anál. Calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}$: C, 67.40; H, 5.66; N, 20.96. Enc. C, 67.14; H, 5.46; N, 20.94.

Derivados de 5-Arilo-6-cloro-2-dimetilamino-7-etoxipirido[2,3-d]pirimidina (42a-q).
Procedimiento General


Una disolución del correspondiente cloro derivado **40a-d** (1.0 mmol) y la adecuada amina (1.2 mmol) en EtOH (10 mL) se calienta a reflujo hasta que por ccf no se observe presencia de producto de partida (24-36 h). Si se forma precipitado se filtra y recristaliza, en caso contrario, el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna.

6-Ciano-2-dimetilamino-6-etoxi-5-fenil-4-(4-metilpiperidino)pirido[2,3-d]pirimidina (42a). Recristalizado de EtOH. Rdto (77 %); pf 193-195 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1560; 1520; 1400; 1320. ^1H RMN δ (CCl_3D): 0.71 (s ancho, 3H, CHCH_3); 0.90-1.40 (m, 4H, piperidina); 1.46 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.28-2.69 (m, 3H, piperidina); 3.28 (s, 6H, NMe_2); 3.70 (s ancho, 2H, NCH_2); 4.63 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.45 (s, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 21.5 (CHCH_3); 30.4 (CH); 32.3, 33.7 (CH_2); 37.1 (NMe_2); 49.2 (NCH_2); 63.4 (OCH_2); 97.8 (C-6); 116.3 (CN); 128.1, 129.6, 129.8, 135.4 (C_6H_5); 155.6; 160.7; 165.4. EM (IE, m/z , %): 416 (M^+ , 29); 373 (8); 318 (13); 290 (17). Anál. Calc. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$: C, 69.21; H, 6.77; N, 20.18. Enc. C, 69.39; H, 6.61; N, 20.04.

6-Ciano-2-dimetilamino-6-etoxi-5-fenil-4-(4-metilpiperazino)pirido[2,3-d]pirimidina (42b). Se utilizó CH_2Cl_2 /EtOH (99:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (72 %); pf 237-239 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1560; 1400; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.45 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.06 (s, 3H, NCH_3); 3.07 (s ancho, 4H, NCH_2); 3.26 (s, 6H, NMe_2); 4.63 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.45 (s, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 37.2 (NMe_2); 45.8 (NCH_3); 48.6, 53.7 (NCH_2); 63.5 (OCH_2); 90.1 (C-4a); 97.6 (C-6); 116.2 (CN); 128.3, 129.8, 129.9, 135.3 (C_6H_5); 155.6; 160.6; 164.2; 164.8; 165.5. EM (IE, m/z , %): 417 (M^+ , 22); 347 (100); 333 (98); 319 (85). Anál. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$: C, 66.17; H, 6.52; N, 23.48. Enc. C, 66.30; H, 6.38; N, 23.57.

4-[4-(4-Acetofenonapiperazino)]-6-ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-4-fenilpirido[2,3-d]pirimidina (42c). Recristalizada de EtOH. Rdto. (65 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1660 (CO); 1600; 1560; 1490; 1320. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.49 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.51 (s, 3H, COCH_3); 3.29 (s, 3H, NMe_2); 3.35 (s, 3H, NMe_2); 3.65 (t, 8H, $J = 4.1$ Hz, NCH_2); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.69, 7.83 (sistema AA'BB', 4H, $J = 9.0$ Hz, C_6H_4); 7.41-7.56 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 26.0 (COCH_3); 37.1 (NMe_2); 46.2, 48.4

(NCH₂); 63.6 (OCH₂); 90.7 (C-4a); 97.7 (C-6); 115.9 (CN); 113.4; 127.9, 128.3, 129.8, 130.2, 135.2, 153.4 (C₆H₄+C₆H₅); 155.5; 160.5; 164.4; 164.6; 165.5; 196.4 (CO). EM (IE, *m/z*, %): 521 (M⁺, 7); 347 (55); 319 (26). Anál. Calc. C₃₀H₃₁N₇O₂: C, 69.08; H, 5.99; N, 18.80. Enc. C, 68.87; H, 6.21; N, 18.65.

4-(4-Bencilpiperazino)-6-ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-4-fenilpirido[2,3-d]pirimidina (42d). Recristalizada de EtOH /diclorometano. Rdto. (80 %); pf 255-257 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2210 (CN); 1540; 1520; 1320. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.47 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.15 (s ancho, 4H, NCH₂); 3.28 (s ancho, 12H, NCH₂, CH₂Ph, NMe₂); 4.64 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.16-7.30 (m, 5H, C₆H₅); 7.45 (s, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 37.2 (NMe₂); 48.8 (NCH₂); 51.8 (NCH₂); 62.8 (NCH₂C₆H₅); 63.6 (OCH₂); 90.1 (C-4a); 97.7 (C-6); 116.2 (CN); 127.1, 128.2, 129.1, 129.8, 129.9, 135.3, 137.4 (2C₆H₅); 155.6; 160.7; 162.2; 164.8; 165.5. EM (IE, *m/z*, %): 493 (M⁺, 7); 347 (33); 333 (19); 91 (100). Anál. Calc. C₂₉H₃₁N₇O: C, 70.51; H, 6.33; N, 19.86. Enc. C, 70.42; H, 6.39; N, 19.98.

6-Ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-4-fenil-4-(4-piperonilpiperazino)pirido[2,3-d]pirimidina (42e). Recristalizada de EtOH/diclorometano. Rdto. (73 %); pf 247-249 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1560; 1510; 1310. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.47 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 1.67 (s ancho, 2H, NCH₂); 2.18 (s ancho, 2H, NCH₂); 2.99 (s ancho, 4H, NCH₂); 3.18 (s, 2H, NCH₂C₆H₃); 3.28 (s, 6H, NMe₂); 4.64 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 5.30 (s, 2H, OCH₂O); 6.58-6.73 (m, 3H, C₆H₃); 7.45 (s, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 37.2 (NMe₂); 48.8 (NCH₂); 51.6 (NCH₂); 62.4 (NCH₂C₆H₅); 63.5 (OCH₂); 90.1 (C-4a); 97.6 (C-6); 100.8 (OCH₂O); 107.8, 109.3, 122.1 (CH piperonal); 116.2 (CN); 128.2, 129.8, 131.3, 135.3, (C₆H₅); 140.2, 146.6, 147.5 (C piperonal); 155.6; 160.6; 164.1; 164.8; 165.5. EM (IE, *m/z*, %): 537 (M⁺, 13); 347 (45); 333 (22); 319 (28). Anál. Calc. C₃₀H₃₁N₇O₃: C, 67.02; H, 5.81; N, 18.24. Enc. C, 67.17; H, 5.98; N, 18.39.

6-Ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-4-(4-metilpiperidino)-5-p-tolilpirido[2,3-d]pirimidina (42f) Recristalizada de EtOH. Rdto. (81 %); pf 164-166 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1560; 1510; 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 0.72 (s ancho, 3H, CHCH₃); 1.27 (s ancho, 3H, CH₂CH); 1.45 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.08 (s ancho, 2H, CH₂); 2.40 (s, 3H, CH₃C₆H₄); 2.50 (s ancho, 2H, CH₂); 3.27 (s, 6H, NMe₂); 3.69 (s ancho, 2H, CH₂); 4.62 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.22-7.37 (m, 4H, C₆H₄). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 21.3, 21.6 (CH₃); 29.0 (CH₂CH); 31.5 (CHCH₂); 37.1 (NMe₂); 49.5 (NCH₂); 63.4 (OCH₂); 90.2 (C-4a); 98.1 (C-6); 116.5 (CN); 128.8, 129.7, 132.4, 139.8 (C₆H₄); 155.8; 160.6; 165.4. EM (IE, *m/z*, %): 430 (M⁺, 44), 387 (10); 318 (21); 290 (10). Anál. Calc. C₂₅H₃₀N₆O: C, 69.74; H, 7.02; N, 19.52. Enc. C, 69.78; H, 7.21; N, 19.64.

6-Ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-4-(4-metilpiperazino)-5-p-tolilpirido[2,3-d]pirimidina (42g). Recristalizado de EtOH. Rdto. (77 %); pf 177-179 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1560; 1510; 1490; 1320. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.15 (s, 3H, NCH₃); 2.39 (s, 3H, CH₃); 2.39 (s ancho, 10H, NCH₂+NMe₂); 4.62 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.24, 7.33 (sistema AA'BB', 4H, *J* = 8.0 Hz, C₆H₄). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 21.3 (CH₃); 37.1 (NMe₂); 45.8 (NCH₃); 48.3, 53.8 (NCH₂); 63.4 (OCH₂); 89.9 (C-4a); 97.6 (C-6); 116.4 (CN); 128.9, 129.7, 132.4, 140.1 (C₆H₄); 155.7; 160.6; 164.0; 164.8; 165.5. EM (FAB, *m/z*, %): 431 (M⁺, 14); 361

(43); 347 (61); 333 (50). Anál. Calc. $C_{24}H_{29}N_7O$: C, 66.80; H, 6.77; N, 22.72. Enc. C, 66.76; H, 6.59; N, 22.79.

4-[4-(4-Acetofenonapiperazino)-6-ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-5-p-tolilpirido[2,3-d]pirimidina (42h). Se utilizó diclorometano /EtOH (99:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (71 %); pf 207-209 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1660 (CO); 1600; 1560; 1500; 1330. 1H RMN δ (CCl_3D): 1.47 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 2.49 (s, 3H, $COCH_3$); 3.21-3.53 (m, 14H, $NCH_2 + NMe_2$); 4.64 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.69, 7.82 (sistema AA'BB', 4H, $J = 9.0$ Hz, $COCH_3C_6H_4$); 7.26, 7.40 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.1$ Hz, $CH_3C_6H_4$). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 21.3 (CH_3); 26.0 ($COCH_3$); 37.2 (NMe_2); 46.5, 48.2 (NCH_2); 63.6 (OCH_2); 90.5 (C-4a); 97.6 (C-6); 116.2 (CN); 113.5, 127.9, 128.9, 129.7, 130.2, 132.3, 140.4, 153.5 ($2C_6H_4$); 155.7; 160.4; 164.3; 164.7; 165.6; 196.4 (CO). EM (IE, m/z , %): 535 (M^+ , 16); 361 (100); 333 (58). Anál. Calc. $C_{31}H_{33}N_7O_2$: C, 69.51; H, 6.21; N, 18.30. Enc. C, 69.67; H, 6.11; N, 18.18.

4-[4-Bencilpiperazino)-6-ciano-7-etoxi-5-p-tolilpirido[2,3-d]pirimidina (42j). Recristalizada de EtOH. Rdto (96 %); pf 224-225 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2210 (CN); 1560; 1500; 1410; 1320. 1H RMN δ (CCl_3D): 1.46 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.75 (s ancho, 2H, CH_2); 2.12 (s ancho, 2H, CH_2); 2.44 (s, 3H, CH_3); 2.97 (s ancho, 4H, NCH_2); 3.26 (s, 8H, NMe_2 , $CH_2C_6H_5$); 4.632 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.17-7.36 (m, 9H, C_{arom}). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 21.4 (CH_3); 37.1 (NMe_2); 48.6, 51.9 (NCH_2); 63.0 ($NCH_2C_6H_5$); 63.4 (OCH_2); 89.9 (C-4a); 97.6 (C-6); 116.4 (CN); 127.1, 128.2, 128.9, 129.0, 129.7, 132.4, 137.4, 140.0 (C_6H_4 , C_6H_5); 155.7; 160.6; 164.0; 164.8; 165.5. EM (FAB, m/z , %): 508 [(MH) $^+$, 52]. Anál. Calc. $C_{30}H_{33}N_7O$: C, 70.98; H, 6.55; N, 19.31. Enc. C, 71.18; H, 6.38; N, 19.15.

6-Ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-4-[4-piperonilpiperazino)-5-p-tolilpirido[2,3-d]pirimidina (42i). Recristalizada de EtOH. (88 %); pf 237-239 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1570; 1510; 1320. 1H RMN δ (CCl_3D): 1.46 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.77 (s ancho, 2H, CH_2); 2.17 (s ancho, 2H, CH_2); 2.45 (s, 3H, CH_3); 3.02 (s ancho, 4H, NCH_2); 3.24 (s, 8H, NMe_2 , $NCH_2C_6H_3$); 4.62 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.93 (s, 2H, OCH_2O); 6.62-6.76 (m, 3H, C_6H_3); 7.24-7.36 (m, 4H, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 21.4 (CH_3); 37.2 (NMe_2); 48.3, 51.6 (NCH_2); 62.5 ($NCH_2C_6H_3$); 63.6 (OCH_2); 90.2 (C-4a); 97.6 (C-6); 101.0 (OCH_2O); 107.9, 109.5, 122.5 (CH piperonal); 116.4 (CN); 129.0, 129.8, 132.5, 140.1 (C_6H_4); 147.4; 155.7; 160.3; 164.0; 164.8; 165.6. EM (FAB, m/z , %): 552 [(MH) $^+$, 43]. Anál. Calc. $C_{31}H_{33}N_7O_3$: C, 67.50; H, 6.03; N, 17.77. Enc. C, 67.39; H, 6.23; N, 17.85.

6-Ciano-5-(4-clorofenil)-2-dimetilamino-7-etoxi-4-(4-metilpiperidino)pirido[2,3-d]pirimidina (42k). Recristalizada de EtOH. Rdto. (75 %); pf 216-217 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2200 (CN); 1560; 1520; 1320. 1H RMN δ (CCl_3D): 0.76 (s ancho, 3H, $CHCH_3$); 1.00-1.32 (m, 4H, piperidina); 1.47 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.70 (s ancho, 1H, piperidina); 2.12 (s ancho, 1H, piperidina); 2.56 (s ancho, 1H, piperidina); 3.28 (s ancho, 6H, NMe_2); 3.67 (d ancho, 2H, NCH_2); 4.64 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.43 (s, 4H, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 21.6 ($CHCH_3$); 30.1, 30.5 (CH_3CH); 32.4, 33.7 ($CHCH_2$); 37.2 (NMe_2); 49.1, 49.6 (NCH_2); 63.6 (OCH_2); 90.2 (C-4a); 97.6 (C-6); 116.1 (CN); 128.4, 131.2, 133.8, 135.9 (C_6H_4); 154.2; 160.6; 162.7; 164.7;

165.4. EM (IE, m/z , %): 452 (M^{+2} , 8); 450 (M^{+} , 21); 435 (4); 407 (5). Anál. Calc. $C_{24}H_{27}N_6OCl$: C, 63.92; H, 6.03; N, 18.64. Enc. C, 64.11; H, 6.12; N, 18.67.

6-Ciano-5-(4-clorofenil)-2-dimetilamino-7-etoxi-4-(4-metilpiperazino)pirido[2,3-d]pirimidina (42l)
Recristalizada de EtOH. Rdto. (70 %); pf 245-247 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1560; 1520; 1400; 1340. 1H RMN δ (CCl_3D): 1.45 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.10 (s ancho, 7H, NCH_2+NCH_3); 2.58 (s ancho, 4H, NCH_2); 3.24 (s, 3H, NMe_2); 3.32 (s, 3H, NMe_2); 4.62 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.37-7.47 (m, 4H, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.7 (CH_3); 37.2 (NMe_2); 45.8, 48.7 (NCH_2); 54.8 (NCH_2); 63.6 (OCH_2); 90.0 (C-4a); 97.5 (C-6); 116.0 (CN); 128.5, 131.1, 133.5, 136.1 (C_6H_4); 154.1; 160.6; 164.0; 164.7; 165.4. EM (IE, m/z , %): 451 (M^{+} , 2); 383 (5); 353 (15). Anál. Calc. $C_{23}H_{26}N_7OCl$: C, 61.12; H, 5.80; N, 21.69. Enc. C, 61.08; H, 5.66; N, 21.77.

4-[4-(4-Acetofenonapiperazino)-6-ciano-5-(4-clorofenil)-2-dimetilamino-7-etoxipirido[2,3-d]pirimidina (42m). Recristalizada de EtOH. Rdto. (66 %); pf 186-188 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1660 (CO); 1600; 1560; 1320. 1H RMN δ (CCl_3D): 1.47 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.50 (s, 3H, $COCH_3$); 2.68-3.34 (m, 14H, NCH_2+NMe_2); 4.64 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.72, 7.83 (sistema AA'BB', 4H, $J = 9.0$ Hz, $COCH_3C_6H_4$); 7.46 (s, 4H, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 26.1 ($COCH_3$); 37.2 (NMe_2); 46.6, 48.5 (NCH_2); 63.8 (OCH_2); 90.5 (C-4a); 97.5 (C-6); 115.8 (CN); 113.7, 128.2, 128.5, 130.2, 131.2, 133.5, 136.3, 153.5 (C_6H_4); 154.1; 160.5; 164.1; 164.7; 165.5; 196.4 (CO). EM (IE, m/z , %): 557 (M^{+2} , 5); 555 (M^{+} , 14); 383 (35); 381 (100); 353 (36). Anál. Calc. $C_{30}H_{30}N_7O_2Cl$: C, 64.80; H, 5.44; N, 17.63. Enc. C, 65.00; H, 5.23; N, 17.57.

6-Ciano-5-(2-clorofenil)-2-dimetilamino-7-etoxi-4-(4-metilpiperidino)pirido[2,3-d]pirimidina (42n)
Recristalizada de EtOH. Rdto. (80 %); pf 210-212 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1560; 1520; 1400; 1320. 1H RMN δ (CCl_3D): 0.73 (d, 3H, $J = 4.5$ Hz, $CHCH_3$); 1.15-1.34 (m, 3H, piperidina); 1.47 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.78-2.18 (m, 4H, piperidina); 3.27 (s, 3H, NMe_2); 3.33 (s, 3H, NMe_2); 3.61 (d ancho, 2H, $J = 11.3$ Hz, NCH_2); 4.63 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.35-7.53 (m, 4H, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 21.6 ($CHCH_3$); 30.3 (CH_3CH); 33.0 ($CHCH_2$); 37.1 (NMe_2); 50.2 (NCH_2); 63.5 (OCH_2); 91.4 (C-4a); 99.6 (C-6); 115.8 (CN); 126.8, 130.0, 130.5, 131.7, 133.4, 134.7 (C_6H_4); 152.4; 160.7; 164.5; 165.1; 166.5. EM (IE, m/z , %): 452 (M^{+2} , 8); 450 (M^{+} , 21); 415 (58); 305 (15). Anál. Calc. $C_{24}H_{27}N_6OCl$: C, 63.92; H, 6.03; N, 18.64. Enc. C, 63.85; H, 6.16; N, 18.50.

6-Ciano-5-(2-clorofenil)-2-dimetilamino-7-etoxi-4-(4-metilpiperazino)pirido[2,3-d]pirimidina (42ñ). Recristalizada de EtOH. Rdto. (76 %); pf 237-239 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2210 (CN); 1570; 1540; 1370; 1320. 1H RMN δ (CCl_3D): 1.47 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.10 (s, 3H, NCH_3); 3.10 (s ancho, 4H, NCH_2); 3.26 (s, 3H, NMe_2); 3.34 (s, 3H, NMe_2); 4.65 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.40-7.56 (m, 4H, C_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 37.2 (NMe_2); 45.9 (NCH_3); 49.6, 53.9 (NCH_2); 63.6 (OCH_2); 91.7 (C-4a); 99.4 (C-6); 115.6 (CN); 126.8, 130.1, 130.7, 131.7, 133.4, 134.7 (C_6H_4); 152.3; 160.7; 164.5; 165.2; 165.6. EM (IE, m/z , %): 453 (M^{+2} , 3); 451 (M^{+} , 8); 381 (86); 353 (33); 333 (97). Anál. Calc. $C_{23}H_{26}N_7OCl$: C, 61.12; H, 5.80; N, 21.69. Enc. C, 61.05; H, 5.97; N, 21.47.

4-[4-(4-Acetofenonapiperazino)-6-ciano-5-(2-clorofenil)-2-dimetilamino-7-etoxipirido[2,3-d]pirimidina (42o).

Se utilizó diclorometano/EtOH (99:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (70 %); pf 175-176 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1660 (CO); 1600; 1560; 1400; 1330; 1240. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.47 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.50 (s, 3H, COCH_3); 3.19-3.34 (m, 14H, $\text{NMe}_2 + \text{NCH}_2$); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.71, 7.82 (sistema AA'BB', 4H, $J = 9.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{COC}_6\text{H}_4$); 7.34-7.52 (m, 4H, ClC_6H_4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 26.1 (COCH_3); 37.2 (NMe_2); 46.3, 49.4 (NCH_2); 63.8 (OCH_2); 92.3 (C-4a); 99.5 (C-6); 115.4 (CN); 113.5, 126.9, 128.0, 130.1, 130.2, 131.0, 131.6, 133.5, 134.7, 152.3 ($2\text{C}_6\text{H}_4$); 153.5; 160.5; 164.3; 165.3; 166.0; 196.4 (CO). EM (IE, m/z , %): 557 ($\text{M}^+ + 2$, 4); 555 (M^+ , 11); 383 (35); 381 (100); 353 (22); 333 (14). Anál. Calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2\text{Cl}$: C, 64.80; H, 5.44; N, 17.63. Enc. C, 64.71; H, 5.52; N, 17.78.

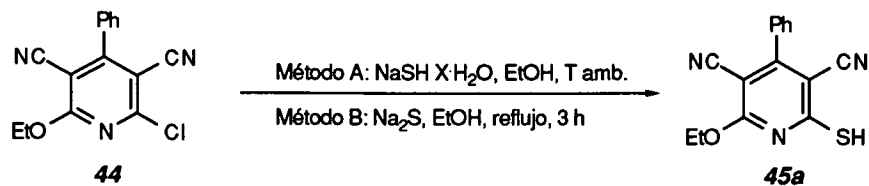
6-Ciano-2-dimetilamino-6-etoxi-5-fenil-4-piperidinopirido[2,3-d]pirimidina (42p). Recristalizada de EtOH.

Rdto (88 %); pf 216-218 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2920; 2220 (CN); 1560; 1520; 1420; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 0.86 (s ancho, 2H, CH_2); 1.29 (s ancho, 4H, CH_2); 1.45 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.91 (s ancho, 4H, NCH_2); 3.04 (s ancho, 4H, NCH_2); 3.27 (s, 6H, NMe_2); 4.62 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.44 (s, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 23.9 (CH_2); 24.8 (CH_2); 37.1 (NMe_2); 49.9 (NCH_2); 63.4 (OCH_2); 89.6 (C-4a); 97.7 (C-6); 116.3 (CN); 128.1, 129.7, 129.8, 135.3 (C_6H_5); 155.6; 160.6; 164.3; 164.8; 165.4. EM (IE, m/z , %): 402 (M^+ , 63); 387 (16); 359 (17); 318 (31). Anál. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$: C, 68.63; H, 6.51; N, 20.88. Enc. C, 68.47; H, 6.37; N, 21.03.

6-Ciano-2-dimetilamino-6-etoxi-5-fenil-4-morfolinopirido[2,3-d]pirimidina (42q). Recristalizada de EtOH.

Rdto. (74 %); pf 232-233 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2210 (CN); 1580; 1520; 1320. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.47 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.90 (s ancho, 4H, CH_2); 3.08 (t, 4H, $J = 4.3$ Hz, CH_2); 3.27 (s ancho, 3H, NMe_2); 3.34 (s ancho, 3H, NMe_2); 4.65 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.49 (s, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 37.2 (NMe_2); 49.4 (NCH_2); 63.7 (OCH_2); 65.6 (OCH_2); 90.7 (C-4a); 97.6 (C-6); 116.0 (CN); 128.3, 129.8, 130.1, 135.3 (C_6H_5); 155.7; 160.6; 164.7; 165.6. EM (IE, m/z , %): 404 (M^+ , 100); 389 (23); 346 (14); 318 (42); 290 (44). Anál. Calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$: C, 65.33; H, 5.98; N, 20.78. Enc. C, 65.54; H, 6.10; N, 20.56.

3,5-Dicloro-6-etoxi-4-fenil-2-mercaptopiridina (45).



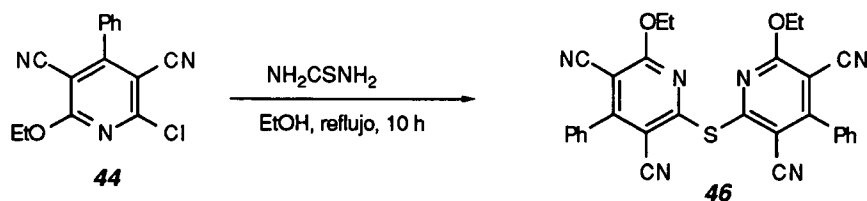
Método A:

Sobre una disolución del cloroderivado **44** (1.0 g, 3.5 mmol) en EtOH (50 mL) se añade en porciones NaHS·XH₂O (1.0 g, 17.6 mmol) a temperatura ambiente y con agitación. La reacción se sigue por capa fina y cuando no se observa producto de partida se evapora el disolvente a presión reducida. Se añaden 25 mL de agua y HCl (2N) hasta alcanzar un pH = 4. El precipitado formado se filtra y se recristaliza de hexano/diclorometano para dar **45** (0.89 g, 95%); pf 161-163 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2490 (SH); 2220 (CN). ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.48 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 4.57 (c, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂); 4.89 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O); 7.49-7.58 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMNδ (CDCl₃): 14.1 (CH₃); 65.3 (OCH₂); 93.5, 100.4 (C-3, C-5); 113.2, 115.2 (CN); 129.1; 131.3; 132.6; 159.8; 164.2; 166.7. EM (IE, m/z, %): 281 (M⁺, 53); 253 (100); 225 (34); 197 (25); 165 (50). Anál. Calc. C₁₅H₁₁N₃OS: C, 64.04; H, 3.94; N, 14.94. Enc. C, 64.18; H, 3.77; N, 14.76.

Método B

Una mezcla del cloroderivado **44** (1.0 g, 3.5 mmol) sulfuro sódico anhidro (0.9 g, 11.0 mmol) en etanol (25 mL) se calienta a reflujo durante 3 h. El disolvente se evapora a presión reducida, se añade agua (75 mL) y acidifica (pH 4) la disolución con HCl (1N). El sólido precipitado se filtra y recristaliza de hexano/diclorometano obteniéndose **45** (0.79 g, 80%).

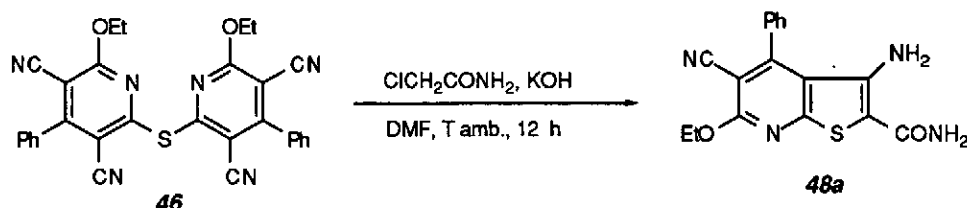
Sulfuro de bis(3,5-dicloro-6-etoxi-4-fenil-2-piridina) 46.



Una disolución del cloroderivado **44** (0.3 g, 1 mmol) y tiourea (0.15 g, 2 mmol) en etanol (20 mL) se calienta a ebullición durante 10 h. Después de enfriar, el precipitado se filtra y recristaliza de etanol/acetona obteniéndose **46** (0.23 g, 82%); pf 200-202 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 2210 (CN); 1580. ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 1.27 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 4.37 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 7.85 (s, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.7 (CH₃); 66.2 (CH₂O); 97.1, 106.5 (C-3, C-5); 113.3, 114.5 (CN); 129.2, 130.0, 132.3, 132.8

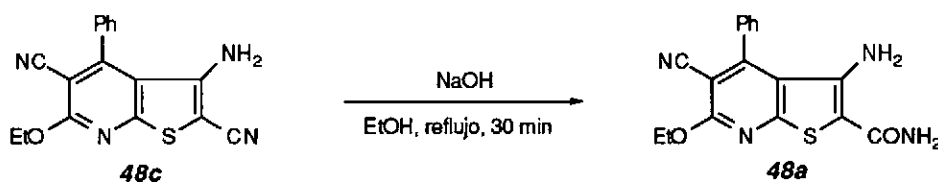
(C₆H₅); 161.1, 161.5, 165.3 (C-2, C-4, C-6). EM (IE, *m/z*, %): 528 (M⁺,10); 499 (22); 471 (25); 165 (100). Anál. Calc. C₃₀H₂₀N₆O₂S: C, 68.17; H, 3.81; N, 15.90. Enc. C, 68.27; H, 3.68; N, 16.13.

3-Amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida (48a).



Método A.

Sobre una disolución del sulfuro **46** (10 g, 0.042 moles) en DMF (90 mL) se añade gota a gota KOH (2.5 N, 63 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 1h. Entonces se añade en porciones cloroacetamida (4.04 g, 0.043 moles) y se continúa la agitación durante 12h. El precipitado formado se filtra y purifica por cromatografía en columna, utilizando como eluyente diclorometano/etanol (99:1) obteniéndose **48a** (4.60 g, 72%); pf 237-239 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3480, 3350 (NH); 2220 (CN); 1650 (CO). ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 1.40 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 4.53 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 5.66 (s ancho, 2H, intercambiable con D₂O, NH₂); 7.21 (s ancho, 2H, intercambiable con D₂O, NH₂,); 7.51-7.64 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (DMSO-d₆): 14.1 (CH₃); 63.8 (CH₂O); 94.6, 96.5 (C-2, C-5); 114.4 (CN); 117.5 (C-3a); 128.1, 129.1, 130.2, 132.9 (C₆H₅); 145.6 (C-3); 153.5 (C-7a); 160.8, 161.8 (C-4, C-6); 166.4 (CO). EM (IE, *m/z*, %): 338 (M⁺, 100); 320 (37); 292 (16); 264 (20); 236 (7). Anál. Calc. C₁₇H₁₄N₄O₂S: C, 60.34; H, 4.17; N, 16.56. Enc. C, 60.21; H, 4.33; N, 16.49.



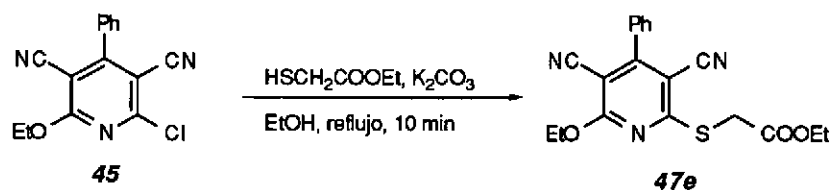
Método B.

Sobre una disolución del carbonitrilo **48c** (2.0 g, 6.25 mmol) en etanol (50 mL) se añade NaOH (10%, 4 mL) y se calienta a ebullición durante 30 min. Se deja enfriar y se neutraliza con HCl (2N). El precipitado se filtra, las aguas madres se concentran a sequedad y se extraen con AcOEt, lavándose con agua y secándose sobre Na₂SO₄. Se juntan los dos sólidos obtenidos y se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente diclorometano/etanol (99:1) para obtener **48a** (1.5 g; 72%).

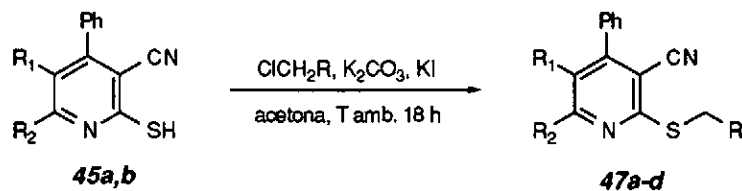
Método C.

Se sigue el Procedimiento General para obtención de tieno[2,3-*b*]piridinas (pag. 83). Rdto. (76 %).

6-Etoxi-2-etoxycarbonilmetiltio-4-fenilpiridina-3,5-dicarbonitrilo (47e)



Una disolución del cloroderivado **44** (1.20 g, 4.23 mmol), 2-mercaptoacetato de etilo (0.55 mL, 5.07 mmol) y Na_2CO_3 en etanol (40 mL) se calienta a reflujo durante 10 min. Después de enfriar, el sólido se filtra y recristaliza de etanol/acetona obteniéndose **47e** (0.91 g, 70%); pf 132-134 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1750 (CO); 1550; 1340. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.47 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.99 (s, 2H, SCH_2); 4.26 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.56 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.50-7.58 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 14.0 (CH_3); 14.2 (CH_3); 32.9 (SCH_2); 62.1 (OCH_2); 65.0 (OCH_2); 92.6, 99.6 (C-3, C-5); 113.3 (CN); 113.8 (CN); 128.4, 129.0, 131.1, 132.3 (C_6H_5); 159.4 (C-2); 164.3; 166.8; 167.8. EM (EI, m/z , %): 367 (M^+ , 32); 338 (30); 320 (15); 294 (18); 266 (100); 165 (43). Anál. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 62.11; H, 4.66; N, 11.43. Enc. C, 62.23; H, 4.54; N, 11.50.

Obtención de piridin-2-metililodrivados (47a-d). Procedimiento General:

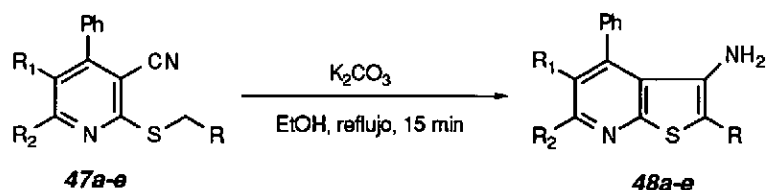
Sobre una disolución de **45a,b** (8.89 mmol), K_2CO_3 (1.47 g, 9.44 mmol) y una cantidad catalítica de KI en acetona (100 mL) se añade cloroacetnitrilo o cloroacetamida (9.05 mmol). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido formado se filtra y se purifica mediante recristalización o por cromatografía en columna.

2-Carbamoilmetiltio-3,5-diciano-6-etoxi-4-fenilpiridina (47a). Se utilizó diclorometano/etanol (99:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (88%); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 3180 (NH); 2220, 2215 (CN); 1665 (CO); 1540; 1420; 1340. $^1\text{H NMR } \delta$ (CCl_3D): 1.49 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.90 (s, 2H, SCH_2); 4.62 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 5.45 (s ancho, 1H, NH); 6.31 (s ancho, 1H, NH); 7.49-7.59 (m, 5H, C_6H_5). $^{13}\text{C NMR } \delta$ (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 33.8 (SCH_2); 65.6 (OCH_2); 93.4, 99.9 (C-3, C-5); 113.2, 113.9 (CN); 128.6, 129.2, 131.4, 132.4 (C_6H_5); 159.8 (C-2); 164.8, 165.9 (C-4, C-6); 169.0 (CO). EM (IE, m/z , %): 338 (M^+ , 37); 337 (52); 294 (21); 266 (100). Anál. Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 60.34; H, 4.17; N, 16.56. Enc. C, 60.12; H, 4.06; N, 16.66.

2-Carbamoilmetiltio-3-ciano-4,6-difenilpiridina (47b). Se recristalizó de acetona. Rdto. (87%); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 3300, 3280 (NH); 2200 (CN); 1660 (CO); 1560; 1520. $^1\text{H NMR } \delta$ (CCl_3D): 4.05 (s, 2H, SCH_2); 5.45 (s ancho, 1H, NH); 6.69 (s ancho, 1H, NH); 7.50-7.67 (m, 9H, H-5+ C_6H_5); 8.06-8.13 (m, 2H, C_6H_5). $^{13}\text{C NMR } \delta$ (CDCl_3): 33.6 (SCH_2); 103.9 (C-3); 115.2 (CN); 116.8 (C-5); 127.4, 128.3, 129.2, 129.3, 130.3, 131.0, 135.8, 136.7 (C_6H_5); 155.0; 159.1; 170.3 (CO). EM (IE, m/z , %): 345 (M^+ , 33); 344 (49); 327 (27); 326 (35); 301 (100); 255 (34); 227 (42). Anál. Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$: C, 69.55; H, 4.38; N, 12.17. Enc. C, 69.38; H, 4.23; N, 12.02.

3,5-Diciano-2-cianometiltio-6-etoxi-4-fenilpiridina (47c). Se utilizó diclorometano como eluyente para la cromatografía en columna. Rdto. (82%); pf 137-138 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2230, 2220, 2210 (CN); 1550; 1450; 1350. $^1\text{H NMR } \delta$ (CCl_3D): 1.54 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.95 (s, 2H, SCH_2); 4.73 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.52-7.60 (m, 5H, C_6H_5). $^{13}\text{C NMR } \delta$ (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 16.4 (SCH_2); 65.7 (OCH_2); 93.7, 99.8 (C-3, C-5); 113.0, 113.3, 115.4 (CN); 128.7, 129.1, 131.3, 132.0 (C_6H_5); 159.8 (C-2); 164.0, 164.7 (C-4, C-6). EM (IE, m/z , %): 320 (M^+ , 39); 292 (34); 291 (100). Anál. Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$: C, 63.73; H, 3.78; N, 17.49. Enc. C, 63.82; H, 3.93; N, 17.20.

3-Ciano-2-cianometiltio-4,6-difenilpiridina (47d). Se recristalizó de acetona. Rdto. (89 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220, 2200 (CN); 1570; 1520; 1370. ^1H NMR δ (CCl_3D): 4.13 (s, 2H, SCH₂); 7.53-7.64 (m, 8H, C₆H₅); 7.66 (s, 1H, H-5); 8.12-8.17 (m, 2H, C₆H₅). ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 16.2 (SCH₂); 103.8 (C-3); 114.9, 116.4 (CN); 117.3 (C-5); 127.6, 128.4, 129.2, 130.4, 131.0, 135.6, 136.9 (C₆H₅); 155.0, 159.5, 159.6 (C-2, C-4, C-6). EM (IE, m/z , %): 327 (M^+ , 39); 326 (100); 299 (9); 255 (16). Anál. Calc. C₂₀H₁₃N₃S: C, 73.37; H, 4.00; N, 12.83. Enc. C, 73.20; H, 4.18; N, 12.71.

Obtención de 3-amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridinas (48a-e). Procedimiento General:

Una disolución del intermedio **47a-e** (3.12 mmol) y K_2CO_3 (0.60 g, 4.37 mmol) en etanol (25 mL) se refuye durante 15 min. El sólido se filtró y purificó para dar los siguientes derivados:

3-Amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida (48a). Se purificó por cromatografía en columna utilizando diclorometano/etanol (99:1) como eluyente. Rdto. (76 %). Ver pág. 79.

3-Amino-4,6-difeniltieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida (48b). Se recristalizó de etanol/acetona. Rdto. (87 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3480, 3340, 3320, 3140 (NH); 1640 (CO); 1580; 1530; 1360. 1H NMR δ (CCl_3D): 5.41 (s ancho, 2H, NH_2); 5.93 (s ancho, 2H, NH_2); 7.45-7.58 (m, 9H, H-5+C₆H₅); 8.09-8.14 (m, 2H, C₆H₅). ^{13}C NMR δ (CCl_3D): 97.1 (C-2); 118.6 (C-5); 121.3 (C-3a); 127.4, 128.6, 128.9, 129.3, 129.7; 137.0, 138.2 (C₆H₅); 147.0 (C-3); 147.7, 157.2, 160.3 (C-4, C-6, C-7a); 167.5 (CO). EM (IE, m/z , %): 345 (M^+ , 53); 327 (100); 299 (39); 255 (29); 239 (34). Anál. Calc. C₂₀H₁₅N₃OS: C, 69.55; H, 4.38; N, 12.17. Enc. C, 69.59; H, 4.17; N, 12.30.

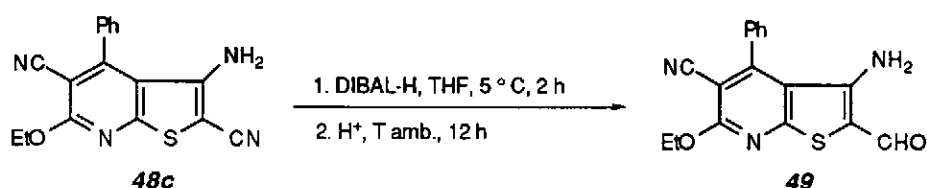
3-Amino-2,5-diciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina (48c). Se recristalizó de etanol/acetona. Rdto. (98%); pf 189-191 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3500, 3350 (NH); 2220, 2210 (CN); 1650. 1H NMR δ (CCl_3D): 1.55 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 4.29 (s ancho, 2H, intercambiable con D₂O, NH_2); 4.60 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 7.40-7.63 (m, 5H, C₆H₅). ^{13}C NMR δ (CCl_3D): 14.2 (CH₃); 64.6 (OCH₂); 75.8 (C-2); 96.3 (C-5); 113.7, 114.4 (CN); 115.4 (C-3a); 128.2, 129.5, 130.8, 132.5 (C₆H₅); 149.0 (C-3); 153.3 (C-7a); 163.0, 163.2 (C-4, C-6). EM (IE, m/z , %): 320 (M^+ , 74); 292 (100); 264 (4). Anál. Calc. C₁₇H₁₂N₄OS: C, 63.73; H, 3.78; N, 17.49. Enc. C, 63.75; H, 3.90; N, 17.35.

3-Amino-2-ciano-4,6-difeniltieno[2,3-b]piridina (48d). Se recristalizó de etanol/acetona. Rdto. (95 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3460, 3320, 3220 (NH); 2190 (CN); 1630; 1570; 1390. 1H NMR δ (CCl_3D): 4.49 (s ancho, 2H, NH_2); 7.46-7.61 (m, 9H, H-5+C₆H₅); 8.07-8.13 (m, 2H, C₆H₅). ^{13}C NMR δ (CCl_3D): 77.8 (C-2); 115.1 (CN); 118.6 (C-5); 118.9 (C-3a); 127.4, 128.5, 128.9, 129.0, 129.5, 130.0, 136.5, 137.7 (C₆H₅); 147.2 (C-3); 148.9, 157.6, 162.1 (C-4, C-6, C-7a). EM (IE, m/z , %): 327 (M^+ , 100); 326 (28); 299 (8). Anál. Calc. C₂₀H₁₃N₃S: C, 73.37; H, 4.00; N, 12.83. Enc. C, 73.51; H, 3.88; N, 12.91.

3-Amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de etilo (48e). Se recristaliza de etanol/acetona para dar **3** (0.36, 90%); pf 244-246°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3380, 3500 (NH); 2220 (CN); 1660

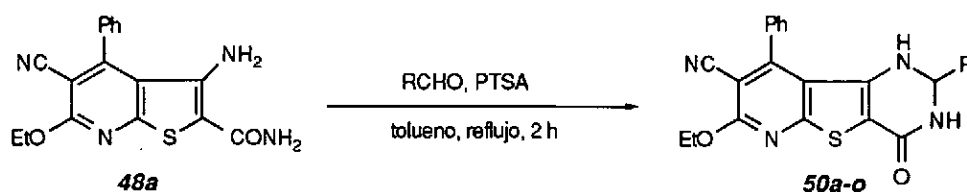
(CO); 1600; 1550; 1340. ^1H RMN δ (CDCl_3) 1.36 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.50 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.30 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.61 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.50 (s ancho, 2H, intercambiable con D_2O , NH_2); 7.42-7.64 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 14.2, 14.4 (CH_3); 60.5, 64.2 (OCH_2); 95.3 (C-5); 114.2 (CN); 116.9 (C-3a); 128.2, 129.4, 130.5, 133.1 (C_6H_5); 147.5 (C-3); 153.6 (C-7a); 162.8, 163.6, 165.1 (C-4, C-6, CO). EM (EI, m/z , %): 367 (M^+ , 65); 339 (17); 320 (15); 292 (100); 264 (29); 236 (12). Anál. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 62.11; H, 4.66; N, 11.43. Enc. C, 62.29; H, 4.45; N, 11.40.

3-Amino-5-clavo-6-etoxi-4-fenil-2-formiltieno[2,3-b]piridina (49):



Sobre una disolución de **48c** (2.0 g, 6.25 mmol) en THF seco (65 mL) se añade gota a gota y manteniendo la temperatura interna a 0-5 °C hidruro de diisobutilaluminio (5 mL, 1.5 M en tolueno, 7.5 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción se agita a esa temperatura y en atmósfera de Ar durante 2 h, entonces se añade H_2SO_4 (25 mL, 25%) y se agita a temperatura ambiente una noche. La mezcla se extrae con diclorometano (3 X 20 mL), las fases orgánicas se juntan, se lava con Na_2CO_3 y seca sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evapora a presión reducida y el sólido se recristaliza de EtOH obteniéndose **49** (1.61 g, 80%); pf 225-227 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3460, 3320 (NH); 2220 (CN); 1640 (CO); 1590; 1550; 1340. ^1H NMR δ (CDCl_3): 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.54 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.18 (s ancho, 2H, intercambiable con D_2O , NH_2); 7.11-7.49 (m, 5H, C_6H_5); 9.49 (s, 1H, CHO). ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 14.2 (CH_3); 64.5 (OCH_2); 95.7 (C-5); 106.4 (C-2); 113.9 (CN); 116.4 (C-3a); 127.8, 129.5, 130.7, 132.5 (C_6H_5); 148.3 (C-3); 154.7 (C-7a); 163.0, 165.7 (C-4, C-6); 183.4 (CO). EM (IE, m/z , %): 323 (M^+ , 100); 294 (90); 267 (25). Anál. Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 63.14; H, 4.05; N, 12.99. Enc. C, 63.23; H, 4.17; N, 12.83.

8-Ciano-7-etoxi-4-oxo-9-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas (50). Procedimiento General.



Una disolución de la carboxamida **48a** (0.6 mmol), el adecuado aldehído (0.65 mmol) y una cantidad catalítica de PTSA en tolueno (25 mL) se calienta a reflujo durante 2 h mientras el agua formada se elimina mediante un Dean-Stark. El precipitado se filtra y se recristaliza o purifica por cromatografía en columna obteniéndose los siguientes derivados:

8-Ciano-2-(2-clorofenil)-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (50a).

Recristalizada de etanol. Rdto. (87 %); pf 280-282 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3390 (NH); 3260 (NH); 2220 (CN); 1640 (CO). ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.52 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 5.07 (d, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, $J = 3.5$ Hz, NH); 5.92 (t, 1H, $J = 3.4$ Hz, NHCHRNH); 7.30-7.45 (m, 9H_{arom}); 8.27 (d, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, $J = 3.1$ Hz, NH). ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6): 14.1; 64.1; 64.3; 95.0; 104.3; 114.2; 116.7; 127.1; 127.8; 128.4; 129.1; 129.2; 129.9; 130.3; 131.3; 132.4; 136.9; 143.2; 153.4; 161.2; 162.0; 163.5. EM (IE, m/z , %): 462 ($\text{M}^+ + 2$, 24); 460 (M^+ , 55); 349 (100); 322 (91); 294 (36). $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{ClS}$: Anál. Calc. C, 62.54; H, 3.72; N, 12.16. Enc. C, 62.74; H, 3.75; N, 12.01.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(2-nitrofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (50b).

Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (81 %); pf 291-293 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3410 (NH); 3170 (NH); 2220 (CN); 1650 (CO). ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.52 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 5.13 (d, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, $J = 3.5$ Hz, NH); 6.25 (t, 1H, $J = 3.4$ Hz, NHCHRNH); 7.28-7.79 (m, 9H_{arom}); 8.26 (d, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, $J = 3.3$ Hz, NH). ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6): 14.1; 63.2; 64.1; 95.1; 103.3; 114.2; 116.8; 125.4; 127.9; 128.2; 128.4; 128.8; 129.1; 130.0; 130.3; 132.2; 134.0; 135.2; 143.1; 146.9; 153.5; 161.1; 162.0; 163.4. EM (IE, m/z , %): 471 (M^+ , 80); 349 (100); 322 (69); 294 (49). $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: Anál. Calc. C, 61.14; H, 3.63; N, 14.85. Enc. C, 61.31; H, 3.75; N, 14.64.

8-Ciano-2-(4-clorofenil)-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (50c).

Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (87 %); pf >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3390 (NH); 3150 (NH); 2220 (CN); 1640 (CO). ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.52 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 5.16 (d, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, $J = 4.5$ Hz, NH); 5.69 (t, 1H, $J = 3.8$ Hz, NHCHRNH); 7.22-7.63 (m, 9H_{arom}); 8.42 (d, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, $J = 3.4$ Hz, NH). ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6): 14.1; 64.0; 65.1; 94.9; 105.1; 114.3; 117.2; 127.9; 128.4; 128.7; 129.1; 130.3; 132.6; 132.8; 140.1; 143.3;

153.7; 160.8; 161.9; 163.5. EM (IE, m/z , %): 462 ($M^+ + 2$, 36); 460 (M^+ , 75); 349 (67); 322 (100); 294 (40). $C_{24}H_{17}N_4O_2ClS$: Anál. Calc. C, 62.54; H, 3.72; N, 12.16. Enc. C, 62.67; H, 3.91; N, 12.10.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(4-nitrofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (50d). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (97%); $pf > 300$ °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH); 3180 (NH); 2220 (CN); 1660 (CO). 1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.52 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 5.41 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH); 5.84 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz, NHCHRNH); 7.45-7.64 (m, 9 H_{arom}); 8.57 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6): 14.1; 64.1; 64.6; 95.1; 105.1; 114.3; 117.3; 123.4; 127.3; 128.3; 128.8; 129.2; 130.3; 132.6; 143.2; 147.3; 149.2; 153.8; 160.4; 161.9; 163.5. EM (IE, m/z , %): 471 (M^+ , 85); 439 (77); 349 (69); 322 (100); 294 (46). $C_{24}H_{17}N_5O_4S$: Anál. Calc. C, 61.14; H, 3.63; N, 14.85. Enc. C, 60.95; H, 3.51; N, 14.89.

8-Ciano-7-etoxi-2,9-difenil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (50e). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (89 %); $pf 280$ °C (descomp). IR (KBr, cm^{-1}): 3410 (NH); 3180 (NH); 2220 (CN); 1650 (CO). 1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.52 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 5.04 (d, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, $J = 4.3$ Hz, NH); 5.71 (t, 1H, $J = 3.3$ Hz, NHCHRNH); 7.21-7.61 (m, 10 H_{arom}); 8.39 (d, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, $J = 3.1$ Hz, NH). ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6): 14.1; 64.0; 65.8; 94.9; 104.8; 114.4; 117.1; 126.0; 128.2; 128.4; 128.7; 129.1; 130.3; 132.6; 140.8; 143.5; 153.6; 161.0; 161.9; 163.4. EM (IE, m/z , %): 426 (M^+ , 100); 423 (95); 349 (68); 322 (70); 294 (32). $C_{24}H_{18}N_4O_2S$: Anál. Calc. C, 67.59; H, 4.25; N, 13.14. Enc. C, 67.53; H, 4.28; N, 13.17.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-2-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (50f). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (70 %); $pf > 300$ °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH); 3180 (NH); 2220 (CN); 1650 (CO). 1H RMN δ (CCl_3D): 1.50 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.34 (s, 3H, $PhCH_3$); 4.02 (s ancho, 1H, NH); 4.61 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 5.67 (s ancho, 1H, NHCHRNH); 5.67 (s ancho, 1H, NH); 7.15-7.49 (m, 9 H_{arom}). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2; 21.1; 64.4; 68.9; 95.0; 105.4; 114.2; 116.2; 126.3; 128.1; 128.5; 129.0; 129.2; 129.6; 130.6; 132.7; 134.5; 139.9; 144.7; 153.0; 163.4; 162.5; 165.1. EM (IE, m/z , %): 440 (M^+ , 100); 438 (63); 349 (79); 322 (81); 294 (36). $C_{25}H_{20}N_4O_2S$: Anál. Calc. C, 68.16; H, 4.58; N, 12.72. Enc. C, 68.19; H, 4.44; N, 12.85.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(2-metoxifenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (50g). Recristalizada de etanol. Rdto. (82 %); $pf 245-247$ °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH); 3180 (NH); 2220 (CN); 1650 (CO). 1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.36 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.55 (s, 3H, OCH_3); 4.51 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.83 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH); 5.78 (s ancho, 1H, NHCHRNH); 6.86-7.70 (m, 9 H_{arom}); 8.14 (d, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, $J = 3.1$ Hz, NH). ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6): 14.0; 55.7; 62.8; 64.0; 94.9; 102.1; 110.9; 114.2; 116.7; 119.9; 126.1; 127.5; 128.1; 128.3; 129.0; 129.8; 130.3; 132.4; 143.4; 153.2; 155.7; 161.6; 161.8; 163.3. EM (IE, m/z , %): 456 (M^+ , 89); 454 (49); 349 (100); 322 (85); 294 (45). $C_{25}H_{20}N_4O_3S$: Anál. Calc. C, 65.77; H, 4.42; N, 12.27. Enc. C, 65.59; H, 4.67; N, 12.32.

8-Ciano-2-(2,6-diclorofenil)-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (50h). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (97 %); pf 260-262 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH); 3180 (NH); 2220 (CN); 1650 (CO). ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.55 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.61 (s ancho, 1H, NH); 6.44 (s ancho, 1H, NHCHRNH); 7.21-7.61 (m, $8\text{H}_{\text{arom}} + 1\text{H}$, intercambiable con óxido de deuterio, NH); 8.13 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6): 14.1; 64.1; 65.5; 94.1; 103.9; 114.4; 116.7; 127.3; 128.3; 128.7; 129.8; 130.3; 131.4; 132.3; 133.2; 135.0; 144.3; 153.2; 161.1; 162.0; 163.4. EM (IE, m/z , %): 496 ($\text{M}^+ + 2$, 24); 494 (M^+ , 45); 349 (100); 322 (89); 294 (32). $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2\text{S}$: Anál. Calc. C, 58.19; H, 3.26; N, 11.31. Enc. C, 58.27; H, 3.10; N, 11.21.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(4-fluorfenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (50i). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (76 %); pf 258-260 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3390 (NH); 3160 (NH); 2220 (CN); 1650 (CO). ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.53 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 5.07 (d, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, $J = 4.0$ Hz, NH); 5.70 (t, 1H, $J = 3.6$ Hz, NHCHRNH); 7.12-7.61 (m, 9H_{arom}); 8.38 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). EM (IE, m/z , %): 444 (M^+ , 90); 349 (76); 322 (100); 294 (64). $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{FS}$: Anál. Calc. C, 64.85; H, 3.85; N, 12.60. Enc. C, 64.69; H, 3.97; N, 12.68.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(3,4-metilendioxfenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (50j). Purificado por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/etanol (99:1). Rdto. (88 %); pf 290-292 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH); 3180 (NH); 2220 (CN); 1660 (CO). ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.53 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.92 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH); 5.62 (t, 1H, $J = 3.5$ Hz, NHCHRNH); 5.98 (s, 2H, OCH_2O); 6.81-7.61 (m, 5H_{arom}); 8.28 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6): 14.1; 65.3; 68.2; 94.9; 101.1; 104.8; 106.5; 107.7; 114.3; 117.1; 119.5; 128.4; 128.6; 129.2; 130.3; 132.6; 134.6; 143.5; 147.2; 153.5; 161.0; 161.9; 163.4. EM (IE, m/z , %): 470 (M^+ , 100); 349 (97); 322 (93); 294 (73). $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: Anál. Calc. C, 63.82; H, 3.86; N, 11.91. Enc. C, 63.77; H, 3.99; N, 11.83.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (50k). Purificado por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/etanol (99:1). Rdto. (88 %); pf >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH); 3300 (ancha, OH); 2220 (CN); 1640 (CO). ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.74 (s, 3H, OCH_3); 4.52 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.73 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, NH); 5.59 (s ancho, 1H, NHCHRNH); 6.66-7.59 (m, 8H_{arom}); 8.21 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH); 9.06 (s, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, OH). ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6): 14.1; 55.6; 64.0; 66.5; 94.8; 104.8; 110.2; 114.4; 114.9; 117.0; 118.8; 128.4; 128.6; 129.1; 130.3; 130.7; 132.7; 143.8; 146.8; 147.4; 153.5; 161.3; 161.9; 163.4. EM (IE, m/z , %): 472 (M^+ , 100); 349 (86); 322 (94); 294 (47). $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: Anál. Calc. C, 63.55; H, 4.27; N, 11.86. Enc. C, 63.70; H, 4.35; N, 11.63.

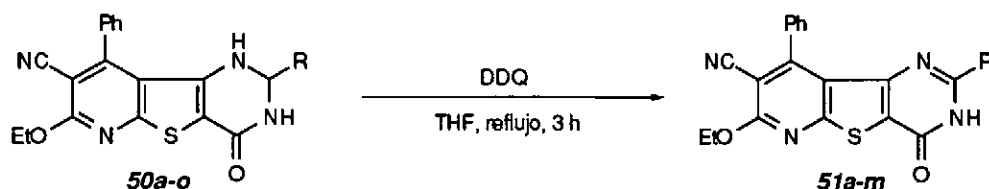
8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(4-hidroxifenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (50l). Recristalizada de etanol. Rdto. (90 %); pf >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH); 3200 (ancha, OH); 2220

(CN); 1640 (CO). ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.52 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.75 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH); 5.59 (s ancho, 1H, NHCHRNH); 6.66-7.59 (m, 9H_{arom}); 8.20 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH); 9.48 (s, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, OH). EM (IE, m/z , %): 442 (M^+ , 100); 349 (71); 322 (82); 294 (63). $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: Anál. Calc. C, 65.14; H, 4.10; N, 12.66. Enc. C, 65.37; H, 4.02; N, 12.52.

2-Bencil-8-ciano-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina. (50m). Purificado por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano. Rdto. (67 %); pf 283-285 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3390 (NH); 3180 (NH); 2220 (CN); 1660 (CO). ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.83 (m, 2H, CH_2Ph); 4.17 (d, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, $J = 2.7$ Hz, NH); 4.52 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.87 (m, 1H, NHCHRNH); 6.89-7.63 (m, 10H_{arom}); 8.05 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6): 14.1; 39.3; 64.0; 66.5; 94.8; 114.2; 116.5; 126.6; 127.7; 128.1; 128.6; 128.7; 128.8; 129.1; 130.3; 132.1; 135.4; 144.1; 153.4; 161.0; 162.1; 163.5. EM (IE, m/z , %): 349 (100); 322 (12); 294 (3). $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: Anál. Calc. C, 68.16; H, 4.58; N, 12.72. Enc. C, 68.19; H, 4.62; N, 12.66.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(2,4,5-trimetoxifenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (50n). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (52 %); pf 256-258 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3390 (NH); 3180 (NH); 2220 (CN); 1660 (CO). ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.47 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.61 (s, 3H, OCH_3); 3.79 (s, 3H, OCH_3); 3.87 (s, 3H, OCH_3); 4.45 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH); 4.57 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 5.99 (s ancho, 1H, NHCHRNH); 6.41 (s, 1H_{arom}); 6.46 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH); 6.87 (s, 1H_{arom}); 7.36-7.58 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6): 14.2; 55.9; 56.2; 56.7; 63.8; 64.4; 95.1; 96.9; 103.4; 110.5; 114.2; 116.4; 117.4; 128.3; 128.5; 129.1; 129.2; 130.4; 132.8; 143.0; 145.0; 150.5; 150.6; 152.9; 162.5; 163.2; 165.1. EM (IE, m/z , %): 516 (M^+ , 56); 349 (65); 322 (40); 294 (52). $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: Anál. Calc. C, 62.78; H, 4.68; N, 10.85. Enc. C, 62.59; H, 4.53; N, 10.97.

8-Ciano-2-clorometil-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (50o). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (64 %); pf 296-298 °C (descomp). IR (KBr, cm^{-1}): 3460 (NH); 3280 (NH); 2220 (CN); 1670 (CO). ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.41-3.70 (m, 2H, CH_2Cl); 4.54 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.76-4.80 (m, 1H, NHCHRNH); 4.87 (d, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, $J = 3.8$ Hz, NH); 7.50-7.65 (m, 5H, C_6H_5); 8.10 (d, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, $J = 3.1$ Hz, NH). ^{13}C RMN (DMSO- d_6): 14.1; 45.0; 64.0; 65.2; 94.9; 103.2; 114.3; 116.7; 128.3; 129.0; 130.4; 132.2; 142.8; 153.5; 160.0; 161.9; 163.5. EM (IE, m/z , %): 398 (M^+ , 8); 349 (100); 322 (16); 294 (7). $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{ClS}$: Anál. Calc. C, 57.21; H, 3.79; N, 14.05. Enc. C, 57.40; H, 3.59; N, 14.03.

8-Ciano-7-etoxi-4-oxo-9-fenil-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas (51).**Procedimiento General.**

Una disolución de la adecuada pirimidona **50** (0.87 mmol) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (0.96 mmol) en THF (10 mL) se calienta a reflujo durante 3 h. Después de enfriar, el precipitado obtenido se filtra. El sólido se utiliza en la siguiente reacción sin purificación adicional. Se obtuvieron los siguientes derivados:

8-Ciano-2-(2-clorofenil)-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (51a). Rdto. (70 %); pf 266-268 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1640 (CO). $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6): 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.60 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.38-7.57 (m, 9H_{arom}); 13.17 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). EM (IE, m/z , %): 460 ($\text{M}^+ + 2$, 40); 458 (M^+ , 85); 416 (30); 292 (27). $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{ClS}$: Anál. Calc. C, 62.81; H, 3.29; N, 12.21. Enc. C, 62.99; H, 3.10; N, 12.13.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(2-nitrofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (51b). Rdto. (70%); pf >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1640 (CO). $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6): 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.60 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.34-8.14 (m, 9H_{arom}); 13.21 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). EM (IE, m/z , %): 469 (M^+ , 61); 292 (69); 264 (42). $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: Anál. Calc. C, 61.40; H, 3.22; N, 14.92. Enc. C, 61.56; H, 3.14; N, 14.99.

8-Ciano-2-(4-clorofenil)-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (51c). Rdto. (93 %); pf >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1660 (CO). EM (IE, m/z , %): 460 ($\text{M}^+ + 2$, 40); 458 (M^+ , 100); 416 (32); 292 (24). $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{ClS}$: Anál. Calc. C, 62.81; H, 3.29; N, 12.21. Enc. C, 62.89; H, 3.40; N, 12.30.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(4-nitrofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (51d). Rdto. (98%); pf >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1650 (CO). $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6): 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.60 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.45-8.23 (m, 9H_{arom}); 13.34 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). EM (IE, m/z , %): 469 (M^+ , 69); 427 (20); 292 (33); 264 (30); 236 (48). $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: Anál. Calc. C, 61.40; H, 3.22; N, 14.92. Enc. C, 61.47; H, 3.12; N, 14.83.

8-Ciano-7-etoxi-2,9-difenil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (51e). Rdto. (90 %); pf >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1640 (CO). $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6): 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.59 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.32-7.68 (m, 10H_{arom}); 13.05 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). EM (IE, m/z , %): 424 (M^+ , 100); 382 (28); 292 (25). $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: Anál. Calc. C, 67.91; H, 3.80; N, 13.20. Enc. C, 67.95; H, 4.05; N, 13.03.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-2-(2-tolil)-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (51f). Rdto. (95 %); *pf* >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1660 (CO). $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6): 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.33 (s, 3H, CH_3); 4.61 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.15-7.59 (m, 9H_{arom}); 13.17 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). EM (IE, m/z , %): 438 (M^+ , 100); 396 (27); 292 (21). $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: Anál. Calc. C, 68.48; H, 4.14; N, 12.78. Enc. C, 68.31; H, 4.19; N, 12.86.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(2-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (51g). Rdto. (91 %); *pf* 283-285 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3290 (NH); 2220 (CN); 1660 (CO). $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6): 1.45 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.88 (s, 3H, OCH_3); 4.61 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.88-7.54 (m, 9H_{arom}); 12.08 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). EM (IE, m/z , %): 454 (M^+ , 100); 412 (11); 292 (11). $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: Anál. Calc. C, 66.07; H, 3.99; N, 12.33. Enc. C, 66.27; H, 4.09; N, 12.12.

8-Ciano-2-(2,5-diclorofenil)-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (51h). Rdto. (82 %); *pf* >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1660 (CO). $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6): 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.60 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.34-7.58 (m, 8H_{arom}); 13.43 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). EM (IE, m/z , %): 496 ($\text{M}^+ + 4$, 20); 494 ($\text{M}^+ + 2$, 78); 492 (M^+ , 100); 450 (36); 292 (18). $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2\text{S}$: Anál. Calc. C, 58.43; H, 2.86; N, 11.36. Enc. C, 58.63; H, 2.80; N, 11.19.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(2-fluorfenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (51i). Rdto. (93 %); *pf* >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1650 (CO). $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6): 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.61 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.18-7.44 (m, 9H_{arom}); 13.06 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). EM (IE, m/z , %): 442 (M^+ , 100); 400 (25); 292 (13). $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{FS}$: Anál. Calc. C, 65.15; H, 3.42; N, 12.66. Enc. C, 65.20; H, 3.51; N, 12.61.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(3,4-dioxometilfenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (51j). Rdto. (89 %); *pf* >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1650 (CO). $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6): 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.60 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O), 6.01 (s, 2H, OCH_2O); 6.88-7.64 (m, 8H_{arom}); 12.82 (s, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). EM (IE, m/z , %): 468 (M^+ , 50); 426 (14); 292 (31); 264 (22); 236 (33). $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: Anál. Calc. C, 64.10; H, 3.44; N, 11.96. Enc. C, 64.34; H, 3.57; N, 11.83.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(2-metoxi-4-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (51k). Rdto. (95 %); *pf* >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3500-3200 (ancha, OH); 2220 (CN); 1640 (CO). $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6): 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.73 (s, 3H, OCH_3); 4.60 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.68-7.59 (m, 8H_{arom}); 9.78 (s, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, OH); 12.78 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). EM (IE, m/z , %): 470 (M^+ , 39); 292 (37); 264 (30). $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: Anál. Calc. C, 63.82; H, 3.86; N, 11.91. Enc. C, 63.98; H, 3.69; N, 11.85.

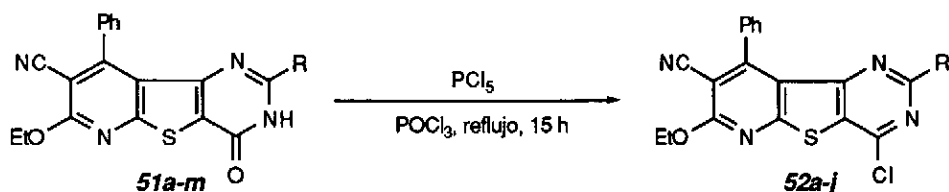
8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(4-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (51l). Rdto. (97 %); *pf* >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3500-3200 (ancha, OH); 2220 (CN); 1645 (CO). $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6):

1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 4.61 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 6.68-7.62 (m, 9H_{arom}); 10.16 (s, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, OH); 12.73 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). EM (IE, m/z , %): 440 (M⁺, 16); 398 (5); 292 (21). C₂₄H₁₆N₄O₃S: Anál. Calc. C, 65.44; H, 3.66; N, 12.72. Enc. C, 65.40; H, 3.51; N, 12.89.

2-Bencil-8-ciano-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (51m). Rdto. (67 %); pf >300 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1660 (CO). ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 3.58 (s, 2H, CH₂Ph); 4.60 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 7.00-7.61 (m, 10H_{arom}); 13.03 (s ancho, 1H, intercambiable con óxido de deuterio, NH). EM (IE, m/z , %): 438 (M⁺, 100); 396 (20); 292 (28). C₂₅H₁₈N₄O₂S: Anál. Calc. C, 68.48; H, 4.14; N, 12.78. Enc. C, 68.59; H, 4.02; N, 12.95.

4-Cloro-8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas (52).

Procedimiento General.



Una disolución de la adecuada pirimidona **51** (0.73 mmol) y pentacloruro de fósforo (1.09 mmol) en oxocloruro de fósforo (5 mL) se calienta a reflujo durante 15 h. Después de enfriar, el disolvente se evapora a presión reducida, y se añade agua (10 mL). El sólido resultante se filtra y recristaliza del adecuado disolvente o se purifica por cromatografía en columna. Se obtuvieron los siguientes derivados:

8-Ciano-4-cloro-2-(2-clorofenil)-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (52a). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (83%); pf 267-269 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1550; 1340; 1310; 1150; 1040; 700. ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 1.46 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 4.67 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 7.49-7.59 (m, 9H_{arom}). ¹³C NMR δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 65.1 (OCH₂); 97.1 (C-8); 114.1 (CN); 118.9 (C-9a); 126.7 (C-4a); 126.4, 128.2, 129.0, 129.9, 130.8, 132.6, 133.3, 135.5 (C₆H₅, C₆H₄Cl); 153.7; 156.6; 156.8; 161.4; 164.7; 166.2. EM (IE, m/z, %): 480 (M⁺+4, 14); 478 (M⁺+2, 63); 476 (M⁺, 80); 434 (33); 397 (18); 221 (42). C₂₄H₁₄N₄OCl₂S: Anál. Calc. C, 60.39; H, 2.96; N, 11.74. Enc. C, 60.60; H, 2.85; N, 11.61

8-Ciano-4-cloro-7-etoxi-9-fenil-2-(2-nitrofenil)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (52b). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (90 %); pf 241-243 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1540; 1340; 1310; 1020; 720. ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 1.46 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 4.63 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 7.52-7.93 (m, 9H_{arom}). ¹³C NMR δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 65.2 (OCH₂); 97.3 (C-8); 114.0 (CN); 118.7 (C-9a); 127.5 (C-4a); 124.0, 128.3, 128.8, 129.9, 130.6, 131.2, 131.7, 131.8, 132.5, 149.5 (C₆H₅, C₆H₄NO₂); 154.1; 156.5; 156.8; 159.2; 164.8; 166.2. EM (IE, m/z, %): 489 (M⁺+2, 5); 487 (M⁺, 13); 470 (100); 440 (59); 411 (36); 221 (8). C₂₄H₁₄N₅O₃ClS: Anál. Calc. C, 59.08; H, 2.89; N, 14.35. Enc. C, 59.09; H, 2.75; N, 14.50.

8-Ciano-4-cloro-2-(4-clorofenil)-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (52c). Purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente diclorometano/hexano (3:1). Rdto. (87%); pf >300 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1560; 1490; 1390; 1340; 1090; 700. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.56 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 4.73 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 7.29-7.91 (m, 9H_{arom}). EM (IE, m/z, %): 480 (M⁺+4, 18); 478 (M⁺+2, 73); 476 (M⁺, 100); 434 (38); 431 (22); 221 (32). C₂₄H₁₄N₄OCl₂S: Anál. Calc. C, 60.39; H, 2.96; N, 11.74. Enc. C, 60.53; H, 2.78; N, 11.50.

8-Ciano-4-cloro-7-etoxi-9-fenil-2-(4-nitrofenil)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (52d). Purificado por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/hexano (3:1). Rdto. (80 %); pf >300 °C. IR (KBr, cm⁻¹):

¹): 2220 (CN); 1560; 1520; 1340; 1020; 830; 700. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.58 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 4.74 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 7.53-8.21 (m, 9H_{arom}). EM (IE, m/z , %): 489 (M⁺+2, 44); 487 (M⁺, 100); 445 (36); 412 (22); 221 (20). C₂₄H₁₄N₅O₃ClIS: Anál. Calc. C, 59.08; H, 2.89; N, 14.35. Enc. C, 59.17; H, 2.72; N, 14.15.

8-Ciano-4-cloro-7-etoxi-2,9-difenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (52e). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (78 %); pf >300 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1550; 1490; 1390; 1340; 1020; 740; 690. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.56 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 4.71 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 7.30-7.90 (m, 10H, C₆H₅). ¹³C NMR δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 65.0 (OCH₂); 96.9 (C-8); 114.1 (CN); 118.9 (C-9a); 126.2 (C-4a); 128.3, 128.4, 128.5, 128.9, 129.7, 131.2, 133.01, 135.8 (C₆H₅); 154.3; 156.3; 156.9; 161.5; 164.6; 166.2. EM (IE, m/z , %): 444 (M⁺+2, 39); 442 (M⁺, 100); 415 (19); 400 (32); 221 (26). C₂₄H₁₅N₄OCIS: Anál. Calc. C, 65.08; H, 3.41; N, 12.65. Enc. C, 65.14; H, 3.57; N, 12.48.

8-Ciano-4-cloro-7-etoxi-9-fenil-2-p-tolilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (52f). Rdto. (92 %); pf >300 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1550; 1480; 1390; 1330; 1020; 710. EM (IE, m/z , %): 458 (M⁺+2, 16); 456 (M⁺, 47); 414 (16); 321 (9); 221 (20). C₂₅H₁₇N₄OCIS: Anál. Calc. C, 65.71; H, 3.75; N, 12.26. Enc. C, 65.62; H, 3.98; N, 12.10.

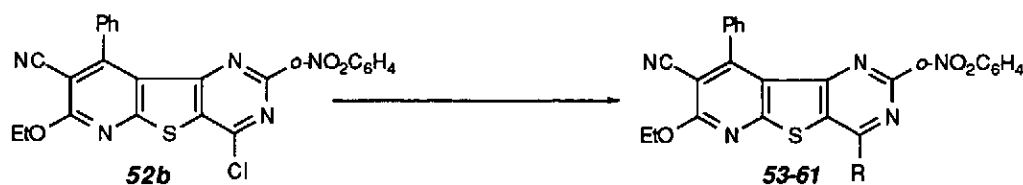
8-Ciano-4-cloro-7-etoxi-9-fenil-2-(2-metoxifenil)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (52g). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (91 %); pf 228-230 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1550; 1500; 1330; 1310; 1020; 720. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 3.51 (s, 3H, OCH₃); 4.43 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 7.03-7.34 (m, 9H_{arom}). EM (IE, m/z , %): 474 (M⁺+2, 44); 472 (M⁺, 100); 443 (31); 437 (51); 367 (19); 221 (17). C₂₅H₁₇N₄O₂CIS: Anál. Calc. C, 63.49; H, 3.62; N, 12.85. Enc. C, 63.40; H, 3.52; N, 12.92.

8-Ciano-4-cloro-2-(2,5-diclorofenil)-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (52h). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (90 %); pf 263-265 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1540; 1490; 1360; 1340; 1020; 700. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.56 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 4.72 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 7.25-7.54 (m, 8H_{arom}). EM (IE, m/z , %): 516 (M⁺+6, 3); 514 (M⁺+4, 16); 512 (M⁺+2, 46); 510 (M⁺, 41); 470 (19); 221 (22). C₂₄H₁₃N₄SCl₃O: Anál. Calc. C, 56.32; H, 2.56; N, 10.95. Enc. C, 56.51; H, 2.63; N, 10.82.

8-Ciano-4-cloro-7-etoxi-9-fenil-2-(2-fluorfenil)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (52i). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (80 %); pf >300 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1560; 1480; 1340; 1150; 1020; 850; 720. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.56 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 4.72 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 6.97-7.97 (m, 9H_{arom}). ¹³C NMR δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 65.1 (OCH₂); 97.0 (C-8); 114.0 (CN); 115.3 (d, $J = 22$ Hz, C_{orto}F); 118.9 (C-9a); 126.1 (C-4a); 128.4, 128.9, 129.7, 133.1 (C₆H₅); 130.5 (d, $J = 9$ Hz, C_{meta}F); 132.0 (d, $J = 3$ Hz, C_{para}F); 154.3; 156.3; 156.9; 160.6; 164.7; 164.9 (d, $J = 251$ Hz, C-F); 166.6. EM (IE, m/z , %): 462 (M⁺+2, 43); 460 (M⁺, 100); 433 (19); 418 (39); 221 (33). C₂₄H₁₄N₄OCIFS: Anál. Calc. C, 62.54; H, 3.06; N, 12.16. Enc. C, 62.41; H, 3.01; N, 12.10.

8-Ciano-4-cloro-7-etoxi-9-fenil-2-(3,4-dioxometilenfenil)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (52J).

Purificado por cromatografía en columna eluyendo con hexano/diclorometano (3:1). Rdto. (73 %); pf >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1560; 1490; 1400; 1340; 1020; 820; 720. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.56 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.72 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.01 (s, 2H, OCH_2O); 6.74-7.68 (m, 8H_{arom}). ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 14.3 (CH_3); 65.0 (OCH_2); 96.8 (C-8); 101.5 (OCH_2O); 107.9, 108.3, 123.5, 128.5, 128.9, 129.8, 130.2, 133.0, 148.0, 150.3 (C_{arom}); 114.1 (CN); 118.9 (C-9a); 125.4 (C-4a); 154.0; 156.2; 156.7; 161.0; 164.5; 166.2. EM (IE, m/z , %): 488 ($\text{M}^+ + 2$, 46); 486 (M^+ , 100); 459 (11); 444 (19); 221 (8). $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClS}$: Anál. Calc. C, 61.67; H, 3.11; N, 11.51. Enc. C, 61.72; H, 3.19; N, 11.43.

8-Ciano-7-etoxi-2-(2-nitrofenil)-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas (53-61).**Método A.**

Una disolución del compuesto **52b** (0.40 mmol) y 0.44 mmol de la adecuada amina en etanol (7 mL) se calienta a reflujo durante 3 h. El sólido se filtra y recristaliza de etanol/diclorometano.

Método B.

Una mezcla de **52b** (0.21 mmol) y la adecuada amina (1 mL) se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La amina se evapora a presión reducida y el sólido resultante se recristaliza de etanol/acetona.

Método C.

Una mezcla de **52b** (0.21 mmol) y la adecuada amina (1 mL) se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vierte sobre agua (10 mL) y el sólido precipitado se recristaliza de etanol/acetona.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-morfolino-2-(2-nitrofenil)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (53). Obtenida según el Método A. Rdto. (85 %); pf 298-300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540; 1340; 1150; 1120; 1020; 700. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.54 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.82-3.87 (m, 8H, NCH_2); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.40-7.59 (m, 9 H_{arom}). ^{13}C NMR δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 46.6 (NCH_2); 65.1 (OCH_2); 66.7 (OCH_2); 96.6 (C-8); 110.8 (C-4a); 114.4 (CN); 119.0 (C-9a); 122.9, 128.1, 129.0, 129.2, 130.1, 130.4, 130.8, 131.5, 133.8, 150.3 (C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 155.6; 156.2; 156.8; 157.6; 164.1. EM (IE, m/z , %): 538 (M^+ , 76); 521 (100); 491 (27); 474 (48); 462 (74); 221 (28). $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: Anál. Calc. C, 62.44; H, 4.12; N, 15.60. Enc. 62.60; H, 4.01; N, 15.75.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(2-nitrofenil)-4-piperidinopirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (54). Obtenida según el Método A. Rdto. (85 %); pf 250-252 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540; 1380; 1330; 1150; 1020; 760; 720. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.73 (s ancho, 6H, $(\text{CH}_2)_3$); 3.84 (s ancho, 4H, CH_2NRCH_2); 4.67 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.44-7.54 (m, 9 H_{arom}). ^{13}C NMR δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 24.7 (CH_2); 26.2 (CH_2); 47.7 (NCH_2); 64.5 (OCH_2); 96.3 (C-8); 110.5 (C-4a); 114.6 (CN); 119.3 (C-9a); 122.9, 128.0, 129.0, 129.1, 129.9, 130.4, 131.3, 131.6, 134.4, 150.3 (C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 155.5; 155.9; 157.0; 157.2; 163.9; 164.1. EM (IE, m/z , %): 536 (M^+ , 47); 519 (100); 501 (22); 377 (23); 291 (8); 221 (10). $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: Anál. Calc. C, 64.91; H, 4.51; N, 15.66. Enc. C, 65.16; H, 4.63; N, 15.50.

4-(4-Bencilpiperazino)-8-ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(2-nitrofenil)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (55).

Obtenida según el Método A. Rdto. (71 %); pf 209-211 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540; 1360; 1330; 1150; 1020; 770; 700. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.54 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.61 (s, 4H, NCH_2); 3.58 (s, 2H, CH_2Ph); 3.90 (s, 4H, NCH_2); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.34-7.58 (m, 14H_{arom}). ^{13}C NMR δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 46.2 (NCH_2); 52.9 (NCH_2); 62.8 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 64.5 (OCH_2); 96.4 (C-8); 110.6 (C-4a); 114.5 (CN); 119.1 (C-9a); 122.8, 127.2, 128.0, 128.3, 129.0, 129.1, 130.0, 130.3, 130.9, 131.5, 133.9, 137.6, 150.3 (C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 155.5; 156.0; 156.7; 157.3; 163.9; 164.1. EM (IE, m/z , %): 609 (18); 518 (4); 481 (9); 146 (11); 91 (100). $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: Anál. Calc. C, 66.97; H, 4.66; N, 15.62. Enc. C, 66.79; H, 4.51; N, 15.80.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(2-nitrofenil)-4-(4-(4-nitrofenil)piperazino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (56).

Obtenida según el Método A. Rdto. (65 %); pf 282-283 °C (descomp). IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1600; 1540; 1340; 1310; 1150; 1020; 720. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.55 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.64 (t, 4H, $J = 5.2$, NCH_2); 4.11 (t, 4H, $J = 5.2$, NCH_2); 4.68 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.84-8.19 (m, 13H_{arom}). ^{13}C NMR δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 45.2 (NCH_2); 46.4 (NCH_2); 64.7 (OCH_2); 96.7 (C-8); 110.9 (C-4a); 114.4 (CN); 119.0 (C-9a); 122.4, 122.9, 126.0, 128.2, 129.0, 129.2, 130.3, 130.5, 131.5, 133.8, 138.7, 150.3, 154.2 (C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 155.7; 156.2; 156.8; 157.3; 164.1. EM (IE, m/z , %): 618 (1); 232 (41); 131 (91); 45 (100). $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$: Anál. Calc. C, 62.00; H, 3.98; N, 17.01. Enc. C, 62.20; H, 3.79; N, 17.22.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-hidrazino-2-(2-nitrofenil)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (57).

Obtenida según el Método A. Rdto. (95 %); pf 261-263 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 3360 (NH); 2220 (CN); 1650; 1340; 1160; 1020. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.59 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.98 (s ancho, 2H, NH_2); 4.72 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.66 (s ancho, 1H, NH); 7.30-7.59 (m, 9H_{arom}). EM (IE, m/z , %): 354 (3); 347 (17); 264 (54); 236 (14); 88 (100). $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: Anál. Calc. C, 59.62; H, 3.54; N, 20.28. Enc. C, 59.76; H, 3.31; N, 20.38

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(2-nitrofenil)-4-propilaminopirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (58).

Obtenida según el Método B. Rdto. (76 %); pf 268-270 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3320 (NH); 2220 (CN); 1550; 1530; 1360; 1340; 1150; 1020; 770. ^1H RMN δ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.48-1.61 (m, 5H, CH_2CH_3); 3.56 (c, 2H, $J = 6.3$ Hz, NHCH_2); 4.68 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.27-7.58 (m, 9H_{arom}); 8.16 (t, 1H, intercambiable con D_2O , $J = 5.5$ Hz, NH). ^{13}C NMR δ (CCl_3D): 11.3, 14.3 (CH_3); 23.2 (CH_2); 43.1 (NCH_2); 64.6 (OCH_2); 96.4 (C-8); 110.9 (C-4a); 114.6 (CN); 119.9 (C-9a); 123.0, 128.0, 129.2, 129.3, 129.9, 130.5, 131.4, 131.5, 133.5, 150.5 (C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 154.1; 155.5; 156.5; 157.9; 163.8. EM (IE, m/z , %): 510 (M^+ , 4); 493 (9); 468 (10); 392 (10); 291 (30); 134 (31); 104 (95); 43 (100). $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: Anál. Calc. C, 63.52; H, 4.34; N, 16.46. Enc. C, 63.53; H, 4.50; N, 16.43.

4-Butilamino-8-ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(2-nitrofenil)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (59).

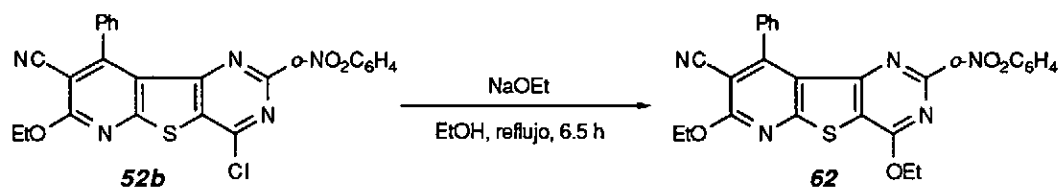
Obtenida según el Método B. Rdto. (74 %); pf 236-238 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3340 (NH); 2220 (CN); 1550; 1360; 1330; 1150; 1020; 770. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.48-1.51 (m, 7H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.26 (c, 2H, $J = 6.3$, NHCH_2); 4.61 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.81 (s ancho, 1H, NH); 7.44-7.72 (m, 9H_{arom}). ^{13}C NMR δ (CCl_3D): 13.8, 14.3 (CH_3); 20.1, 31.7 (CH_2); 41.2 (NCH_2); 64.6 (OCH_2); 96.3 (C-8); 110.9 (C-4a); 114.6

(CN); 119.8 (C-9a); 123.0, 128.0, 129.2, 129.3, 129.9, 130.5, 131.4, 131.5, 133.4, 150.4 (C₆H₅, C₆H₄NO₂); 153.9; 155.4; 156.4; 157.8; 163.8; 164.0. EM (IE, *m/z*, %): 524 (M⁺, 9); 507 (16); 468 (25); 392 (12); 291 (23); 134 (24); 104 (89); 41 (100). C₂₈H₂₄N₆O₃S: Anál. Calc. C, 64.11; H, 4.61; N, 16.02. Enc. 64.89; H, 4.99; N, 16.20

8-Ciano-4-etanolamino-7-etoxi-9-fenil-2-(2-nitrofenil)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (60). Obtenida según el Método C. Rdto. (63 %); pf 267-269 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3360 (NH); 2220 (CN); 1600; 1540; 1380; 1340; 1260; 1030; 770. ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 3.22-3.55 (m, 4H, CH₂CH₂); 4.62 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 4.74 (t, 1H, *J* = 5.1 Hz, intercambiable con D₂O); 7.45-7.73 (m, 9H_{arom}); 8.24 (t, 1H, *J* = 5.1 Hz, intercambiable con D₂O). ¹³C NMR δ (DMSO-d₆): 14.2 (CH₃); 43.2 (NCH₂); 59.4 (CH₂OH); 64.3 (OCH₂); 95.5 (C-8); 110.8 (C-4a); 114.6 (CN); 119.3 (C-9a); 123.2, 127.8, 129.2, 130.7, 130.9, 133.5, 149.9 (C₆H₅, C₆H₄NO₂); 153.1; 154.8; 156.2; 157.2; 163.1; 164.0. EM (IE, *m/z*, %): 495 (3); 468 (7); 392 (3); 291 (4); 134 (19); 104 (39). C₂₆H₂₀N₆O₄S: Anál. Calc. C, 60.93; H, 3.93; N, 16.40. Enc. C, 60.59; H, 4.12; N, 16.47.

8-Ciano-7-etoxi-4-fenilamino-9-fenil-2-(2-nitrofenil)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (61). Obtenida según el Método C. Rdto. (60 %); pf 128-130 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3340 (NH); 2220 (CN); 1550; 1360; 1340; 1280; 1150; 1020; 720. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.54 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.97 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, CH₂Ph); 3.83 (c, 2H, *J* = 6.6 Hz, HNCH₂); 4.67 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 4.83 (s ancho, 1H, NH); 7.25-7.58 (m, 14H_{arom}). ¹³C NMR δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 35.6 (PhCH₂); 42.3 (NCH₂); 64.5 (OCH₂); 96.3 (C-8); 111.1 (C-4a); 114.5 (CN); 119.8 (C-9a); 123.0, 126.5, 128.0, 128.6, 128.9, 129.2, 129.3, 130.0, 130.5, 131.3, 131.5, 133.4, 138.9, 150.4 (C₆H₅, C₆H₄NO₂); 154.1; 155.4; 156.3; 157.4; 163.8; 164.1. EM (IE, *m/z*, %): 468 (5); 291 (4); 134 (6); 104 (42); 91 (100). C₃₂H₂₄N₆O₃S: Anál. Calc. C, 67.12; H, 4.22; N, 14.68. Enc. C, 66.91; H, 4.36; N, 14.81.

8-Ciano-4,7-dietoxi-9-fenil-2-(2-nitrofenil)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (62).

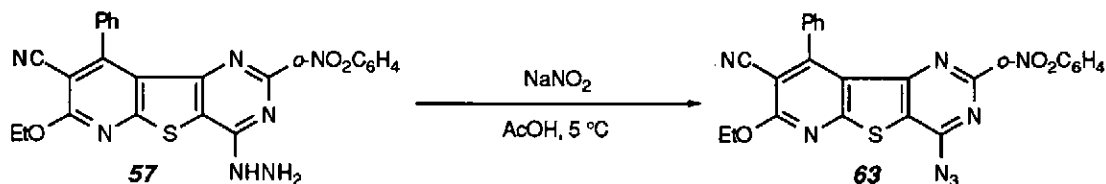


Sobre una disolución de etóxido sódico (0.07 g de sodio, 3 mmol) en etanol (7 mL) se añade **52b** (0.2 g, 0.41 mmol). La disolución se calienta a ebullición durante 6.5 h. El sólido formado se filtra y recristaliza de etanol/acetona para obtener **62** (0.15 g, 74 %); pf 221-223 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1560; 1540; 1520; 1330; 1150; 720. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.46 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 1.54 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 4.53 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 4.69 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 7.38-7.60 (m, 9H_{arom}). ¹³C NMR δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 64.0, 64.7 (OCH₂); 96.3 (C-8); 114.2 (C-4a); 114.4 (CN); 119.1 (C-9a); 123.1, 128.1, 129.1, 129.4, 130.4, 130.5, 130.7, 131.5, 133.3, 150.4 (C₆H₅, C₆H₄NO₂); 155.5; 156.2; 157.5; 163.4; 164.1; 165.8. EM (IE, *m/z*, %):

497 (M^+ , 11); 480 (66); 468 (9); 292 (21); 236 (26); 104 (100). $C_{26}H_{19}N_5O_4S$: Anál. Calc. C, 62.77; H, 3.85; N, 14.08. Enc. C, 62.74; H, 4.07; N, 14.22.

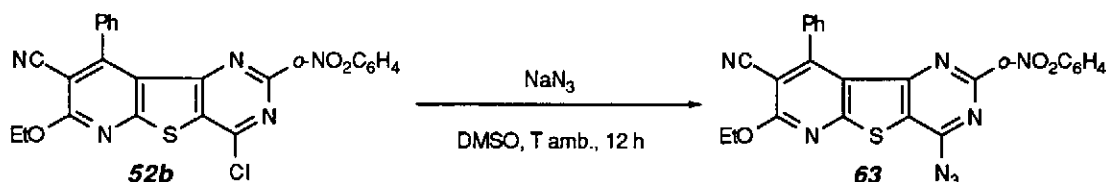
4-Azido-8-clano-7-etoxi-9-fenil-2-(2-nitrofenil)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (63).

Método A.



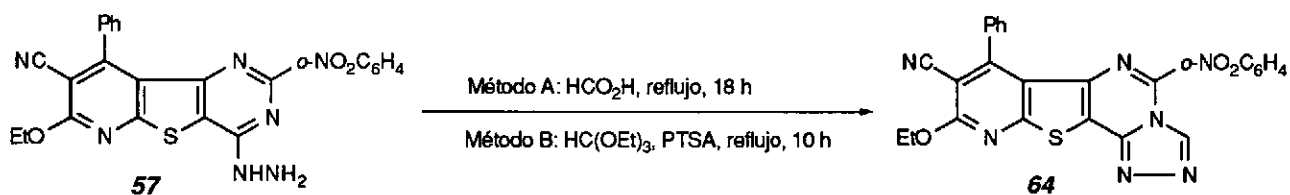
Sobre una disolución del compuesto **57** (0.10 g, 0.21 mmol) en ácido acético (4 mL) enfriada en un baño de hielo, se añade gota a gota otra disolución de nitrito sódico (0.04 g, 0.58 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (0.3 mL). Se agita a esa temperatura durante 1 h y a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se vertió entonces sobre agua (20 mL), el sólido formado se filtra y recristaliza de etanol/acetona para obtener **63** (0.07 g, 68%); *pf* 200-202 °C (descomp). IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 2160-2130 (N_3); 1550; 1340; 1280; 1040. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.56 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.70 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.44-7.69 (m, 9 H_{arom}). EM (IE, m/z , %): 494 (M^+ , 19); 366 (22); 318 (62); 304 (51); 290 (30); 262 (25); 221 (9). $C_{24}H_{14}N_8O_3S$: Anál. Calc. C, 58.30; H, 2.85; N, 22.66. Enc. C, 58.45; H, 2.93; N, 22.49.

Método B.



Sobre una suspensión de **52b** (0.10 g, 0.21 mmol) en DMSO (2 mL) se adiciona una disolución de azida sódica (0.04 g, 0.61 mmol) en agua (0.3 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h y a continuación se añade agua (7 mL). El sólido formado se filtra y recristaliza de etanol/acetona para rendir **63** (0.08 g, 80%).

8-Clano-9-etoxi-5-(2-nitrofenil)-7-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[2,3-e]-1,2,4-triazolo-[4,3-c]pirimidina (64).



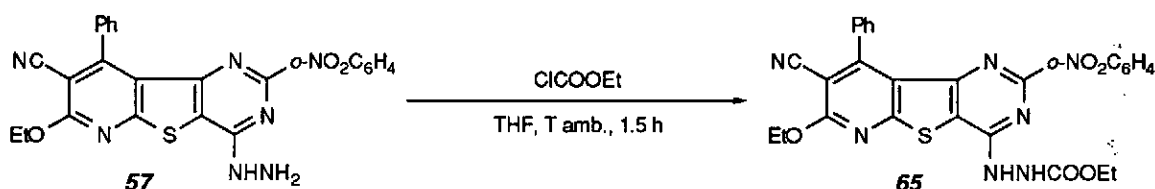
Método A.

Una disolución del hidrazinoderivado **57** (0.16 g, 0.33 mmol) en ácido fórmico (5 mL) se calienta a ebullición durante 18 h. El disolvente se evapora a presión reducida y se añade agua (10 mL). El precipitado se filtra y purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con 1% etanol en diclorometano se obtiene **64** (0.13 g, 86 %) ; pf >300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1610; 1530; 1340; 1330; 1290; 1020; 720. $^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3): 1.46 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.64 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.36-8.36 (m, 9H_{arom}); 9.33 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}-\text{N}$). EM (IE, m/z , %): 493 (M^+ , 87); 437 (16); 409 (15); 380 (42); 290 (24); 253 (35); 221 (30). $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: Anál. Calc. C, 60.85; H, 3.06; N, 19.87. Enc. C, 60.98; H, 2.91; N, 19.80.

Método B.

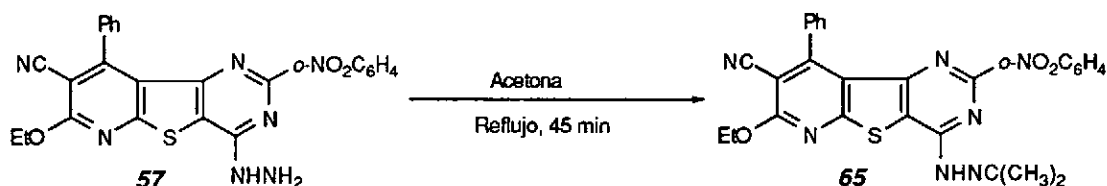
Una disolución de **57** (0.10 g, 0.20 mmol) y una cantidad catalítica de PTSA en ortoformiato de trietilo (2 mL) se calienta a reflujo durante 10 h. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se recristaliza de etanol/DMSO para obtener **64** (0.06 g, 60%).

8-Ciano-7-etoxi-4-etoxicarbonilhidrazino-2-(2-nitrofenil)-9-fenilpirido[3',2':4,5]-tieno[3,2-d]pirimidina (65)



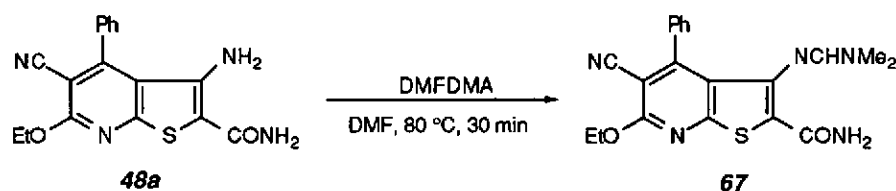
Sobre una disolución del compuesto **57** (0.16 g, 0.33 mmol) en THF (4 mL) se añade cloroformiato de etilo (0.04 g, 0.36 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con 1% etanol en diclorometano se obtiene **65** (0.11 g, 60%) ; pf 166-168 °C (descomp). IR (KBr, cm^{-1}): 3350-3250 (NH); 2220 (CN); 1730 (CO); 1550; 1340; 1020; 700. $^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3): 1.25 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.15 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.63 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.46-7.60 (m, 9H_{arom}); 7.83 (s ancho 1H, NH); 9.82 (s ancho, 1H, NH). EM (IE, m/z , %): 509 (7); 453 (15); 291 (37); 134 (61); 104 (100). $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$: Anál. Calc. C, 58.37; H, 3.81; N, 17.65. Enc. C, 58.60; H, 3.69; N, 17.45.

8-Ciano-7-etoxi-4-isopropilidenedhidrazino-2-(2-nitrofenil)-9-fenilpirido[3',2':4,5]-tieno[3,2-d]pirimidina (66)

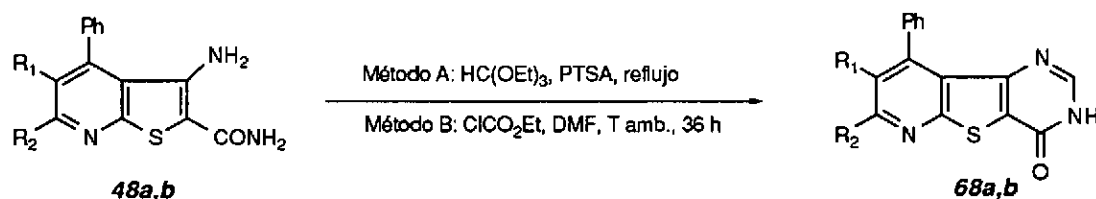


Una mezcla del hidrazinoderivado **57** (0.20 g, 0.41 mmol) se calienta a reflujo en acetona (10 mL) durante 45 min. El sólido formado se filtra y recristaliza de etanol/diclorometano para obtener **66** (0.17 g, 80%); pf 277-

279 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3330 (NH); 2220 (CN); 1550; 1360; 1340; 1150; 1030; 760; 700. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.00 (s, 3H, CH_3); 2.06 (s, 3H, CH_3); 4.51 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.47-7.89 (m, 9H_{arom}); 10.85 (s, 1H, intercambiable con D_2O , NH). EM (IE, m/z , %): 523 (M^+ , 3); 508 (9); 290 (9); 134 (16); 104 (37); 44 (100). $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: Anál. Calc. C, 61.94; H, 4.04; N, 18.73. Enc. C, 61.15; H, 4.17; N, 18.54.

5-Ciano-6-etoxi-4-feniltieno-3-metilendimetilamino[2,3-b]piridina-2-carboxamida (67)

Una disolución de la carboxamida **48a** (1.0g, 3.0 mmol) y dimetilformamida dimetilacetil (0.54 g, 4.5 mmol) en DMF (5 mL) se calienta a 80 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se vierte sobre etanol (20 mL) y el sólido se filtra y recristaliza de etanol/acetona para obtener **67** (1.03 g, 89 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3460, 3300 (NH); 2220 (CN); 1630 (CO); 1570; 1330. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.47 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.12 (s, 3H, NMe_2); 3.12 (s, 3H, NMe_2); 4.59 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.45-7.59 (m, 5H, C_6H_5); 8.53 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 14.3 (CH_3); 35.3, 41.3 (NMe_2); 63.9 (OCH_2); 94.4 (C-5); 105.6 (C-2); 114.7 (CN); 117.6 (C-3a); 128.1, 129.1, 130.1, 133.2 (C_6H_5); 146.1; 153.1; 158.9; 162.2; 163.7; 174.5 (CO). EM (IE, m/z , %): 393 (M^+ , 28); 349 (100); 321 (59); 294 (9). Anál. Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 61.05; H, 4.87; N, 17.80. Enc. C, 60.89; H, 4.99; N, 17.74.

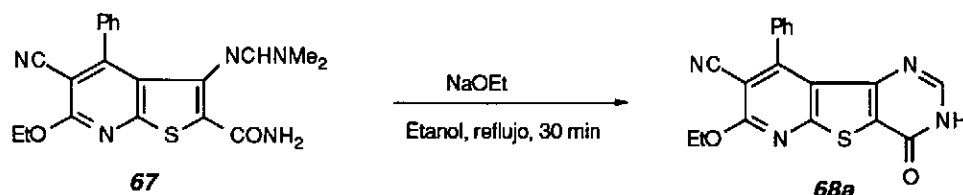
Obtención de pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onas (68a,b).**Procedimiento General.****Método A.**

Una disolución de la adecuada carboxamida **48a,b** (3.0 mmol) y una cantidad catalítica de PTSA en ortoformiato de trietilo (15 mL) se calienta a reflujo hasta que no se observa por ccf presencia de producto de partida. El precipitado formado se filtra y es utilizado en la siguiente reacción sin más purificación.

Método B.

Sobre una mezcla de DMF (2 mL) y cloroformiato de etilo (1 mL) se añade la carboxamida **48a** (0.2 g, 0.59 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se vierte sobre agua (25 mL), el precipitado se filtra, obteniéndose **68a** (0.10 g, 50%).

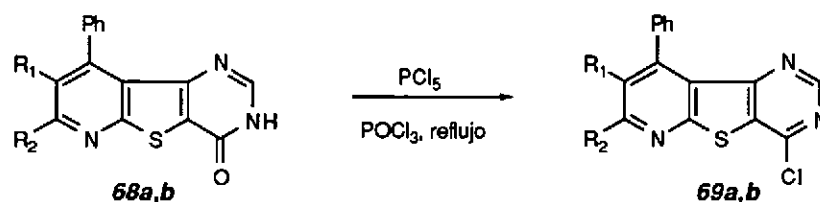
Método C.



Una disolución de la carboxamida **67** (0.58 g, 1.48 mmol) y un exceso de NaOEt en etanol (25 mL) se calienta a reflujo durante 30 min. El disolvente se evapora a presión reducida, se añade agua (40 mL) y se neutraliza con HCl (2N) obteniéndose **68a** (0.42 g, 82 %).

8-Ciano-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (68a). Obtenida siguiendo los métodos A Rdto. (98 %), B Rdto (50 %) y C Rdto (82 %); *pf* > 300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3240 (NH); 2220 (CN); 1680 (CO); 1330; 1230. ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.61 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.49-7.67 (m, 5H, C_6H_5); 8.03 (s, 1H, H-2); 12.89 (s ancho, 1H, intercambiable con D_2O , NH). EM (IE, m/z , %): 348 (M^+ , 73); 319 (100); 306 (19); 292 (23); 264 (20); 236 (32); 165 (31). Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 62.06; H, 3.47; N, 16.08. Enc. C, 62.20; H, 3.55; N, 16.25.

7,9-Difenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (68b). Obtenida según el Método A. Rdto. (93 %); *pf* °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1660 (CO); 1540; 1400. ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 7.47-7.70 (m, 8H, C_6H_5); 7.98 (s, 1H, H-8); 8.11 (s, 1H, H-2); 8.26-8.30 (m, 2H, C_6H_5); 12.85 (s ancho, 1H, intercambiable con D_2O , NH). ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6): 119.6 (C-8); 122.7 (C-9a); 123.5 (C-4a); 127.4, 127.6, 128.7, 129.0, 130.0, 130.1, 136.7, 137.2 (C_6H_5); 146.5 (C-2); 149.4, 157.4, 162.8 (C-5a, C-7, C-9); 151.4 (C-9b); 156.7 (CO). EM (IE, m/z , %): 355 (M^+ , 100); 299 (23); 255 (16); 227 (16). Anál. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$: C, 70.97; H, 3.69; N, 11.82. Enc. C, 71.07; H, 3.57; N, 11.75.

Obtención de 4-cloropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas (69a,b).**Procedimiento General.**

Una disolución de la adecuada pirimidona **68a,b** (2.37 mmol) y pentacloruro de fósforo (3.55 mmol) en oxocloruro de fósforo (6 mL) se calienta a reflujo hasta que no se observa por ccf presencia de producto de partida. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna. Se obtienen los siguientes derivados:

8-Ciano-4-cloro-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (69a). Purificada por cromatografía en columna utilizando como eluyente diclorometano/hexano (3:2). Rdto. (85 %); pf 202-204 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540; 1320; 1030. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.56 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.72 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.48-7.61 (m, 5H, C_6H_5); 8.77 (s, 1H, H-2). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2 (CH_3); 65.1 (OCH_2); 97.4 (C-8); 113.9 (CN); 118.7 (C-9a); 128.3, 129.1, 130.3, 132.6 (C_6H_5); 154.3 (C-5a); 154.7 (C-2); 156.6; 156.8; 164.8; 166.0. EM (IE, m/z , %): 368 ($\text{M}^+ + 2$, 38); 366 (M^+ , 100); 337 (99); 324 (35). Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OClS}$: C, 58.94; H, 3.02; N, 15.27. Enc. C, 59.14; H, 3.20; N, 15.09.

4-Cloro-7,9-difenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (69b). Purificada por cromatografía en columna eluyendo con hexano/diclorometano (1:2). Rdto (68 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1560; 1540; 1490; 1420. ^1H RMN δ (CDCl_3): 7.45-7.66 (m, 8H, C_6H_5); 7.80 (s, 1H, H-8); 8.11-8.16 (m, 2H, C_6H_5); 8.81 (s, 1H, H-2). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 120.0 (C-8); 122.4 (C-9a); 127.5, 128.0, 128.9, 129.1, 129.5, 130.3, 136.5, 137.4 (C_6H_5); 150.6; 153.9 (C-2); 154.4; 157.0; 159.4; 164.3. EM (IE, m/z , %): 375 ($\text{M}^+ + 2$, 16); 373 (M^+ , 44); 372 (100); 337 (8); 309 (8). Anál. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{ClS}$: C, 67.47; H, 3.24; N, 11.24. Enc. C, 67.22; H, 3.41; N, 11.06.

Obtención de pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina-4-sustituidas (70a-q).

Procedimiento General.



Una disolución del adecuado cloroderivado **69a,b** (0.27 mmol) y de la amina (0.30 mmol) en etanol (10 mL) se calienta a reflujo hasta que no se aprecia por ccf presencia de producto de partida (1-5 h). En unos casos el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna, en otros el sólido formado se filtra y recristaliza. Se obtienen los siguientes derivados:

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-piperidinopirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (70a). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (75 %); pf 189-191 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540; 1330; 1310; 1010. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.74 (s ancho, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 3.89 (s ancho, 4H, NCH_2); 4.63 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.50-7.57 (m, 5H, C_6H_5); 8.35 (s, 1H, H-2). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2 (CH_3); 24.6 (CH_2); 26.0 (CH_2); 47.6 (NCH_2); 64.3 (OCH_2); 96.4 (C-8); 112.0 (C-4a); 114.6 (CN); 119.2 (C-9a); 127.9, 129.2, 129.6, 133.6 (C_6H_5); 154.5 (C-2); 155.5 (C-5a); 155.7 (C-9b); 157.9 (C-4); 164.0. EM (IE, m/z , %): 415 (M^+ , 100); 386 (43); 359 (17); 332 (22). Anál. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$: C, 66.49; H, 5.09; N, 16.86. Enc. C, 66.57; H, 4.89; N, 16.97.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-(4-metilpiperidino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (70b). Recristalizada de etanol. Rdto. (74 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540; 1530; 1490; 1380. ^1H RMN δ (CCl_3D): 0.99 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz, CHCH_3); 1.20-1.38 (m, 2H, CHCH_2); 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.69-1.84 (m, 3H, $\text{CHCH}_2 + \text{CHCH}_2$); 3.10 (t, 2H, $J = 12.3$ Hz, NCH_2); 4.58-4.70 (m, 4H, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$); 7.47-7.58 (m, 5H, C_6H_5); 8.35 (s, 1H, H-2). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 21.7 (CHCH_3); 31.2 (CH_3CH); 34.2 (CH_2CH); 46.9 (NCH_2); 64.3 (CH_2O); 96.3 (C-8); 111.9 (C-4a); 114.7 (CN); 119.0 (C-9a); 127.9, 129.2, 129.6, 133.4 (C_6H_5); 154.4 (C-2); 155.3 (C-5a); 155.5 (C-9b); 157.7 (C-4); 163.8. EM (IE, m/z , %): 430 (M^+ , 95); 417 (87); 232 (16). Anál. Calc. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$: C, 67.11; H, 5.40; N, 16.30. Enc. C, 67.25; H, 5.59; N, 16.17.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-morfolinopirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (70c). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (80 %); pf 220-222 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540; 1370; 1100; 1010. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.83-3.94 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 4.63 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.49-7.58 (m, 5H, C_6H_5); 8.39 (s, 1H, H-2). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 46.6 (NCH_2); 64.5 (CH_2O); 66.7 (OCH_2); 96.7 (C-8); 112.3 (C-4a); 114.5 (CN); 119.0 (C-9a); 128.0, 129.2, 129.8, 133.4 (C_6H_5); 154.4 (C-2); 155.7 (C-5a); 156.1 (C-9b); 158.2 (C-4); 164.0, 164.2 (C-7, C-9). EM (IE, m/z , %): 417 (M^+ , 100); 388 (18); 386 (23); 360 (49). Anál. Calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 63.29; H, 4.59; N, 16.78. Enc. C, 63.21; H, 4.67; N, 16.70.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-piperazinopirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (**70d**). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (74 %); pf 212-214 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3290 (NH); 2220 (CN); 1540; 1340. ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 1.52 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 3.03 (t, 4H, J = 4.9 Hz, NCH₂); 3.91 (t, 4H, J = 4.9 Hz, NCH₂); 4.64 (c, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂); 7.49-7.56 (m, 5H, C₆H₅); 8.38 (s, 1H, H-2). ¹³C RMN δ (DMSO-d₆): 14.2 (CH₃); 47.4, 52.9 (NCH₂); 64.4 (OCH₂); 96.1 (C-8); 111.5 (C-4a); 114.5 (CN); 118.5 (C-9a); 127.8, 129.0, 129.5, 133.6 (C₆H₅); 154.1 (C-2); 155.1 155.2 (C-9b, C-5a); 157.3 (C-4); 163.2, 163.5 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z, %): 417 [(MH)⁺, 100]; 389 (9); 346 (16). Anál. Calc. C₂₂H₂₀N₆OS: C, 63.60; H, 4.61; N, 20.23. Enc. C, 63.47; H, 4.49; N, 20.15.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-(4-metilpiperazino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (**70e**). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (65 %); pf °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1550; 1420; 1380. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.53 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 2.56 (t, 4H, J = 4.9 Hz, NCH₂); 3.95 (t, 4H, J = 5.0 Hz, NCH₂); 4.64 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 7.49-7.57 (m, 5H, C₆H₅); 8.37 (s, 1H, H-2). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 46.0 (NCH₃); 46.2 (NCH₂); 54.8 (NCH₂); 64.4 (CH₂O); 96.5 (C-8); 112.1 (C-4a); 114.6 (CN); 119.0 (C-9a); 127.9, 129.2, 129.6, 133.4 (C₆H₅); 154.3 (C-2); 155.5 (C-5a); 155.7 (C-9b); 157.9 (C-4); 163.9, 164.0 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z, %): 431 [(MH)⁺, 100]; 429 (10); 374 (13); 346 (20). Anál. Calc. C₂₃H₂₂N₆OS: C, 64.17; H, 5.15; N, 19.52. Enc. C, 64.02; H, 5.05; N, 19.71.

8-Ciano-7-etoxi-4-(4-etoxicarbonilpiperazino)-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (**70f**). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (75 %); pf 216-218 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1700 (CO); 1550; 1430; 1230. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.30 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 1.54 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 3.67-3.94 (m, 8H, 2N(CH₂)₂); 4.19 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 4.66 (c, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂); 7.47-7.58 (m, 5H, C₆H₅); 8.42 (s, 1H, H-2). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.3, 14.6 (CH₃); 61.7, 64.5 (OCH₂); 96.6 (C-8); 114.5 (CN); 112.5 (C-4a); 118.9 (C-9a); 128.0, 129.2, 129.7, 133.3 (C₆H₅); 154.3 (C-2); 155.4 (CO); 155.6 (C-5a); 155.9 (C-9b); 158.0 (C-4); 163.9, 164.0 (C-7, C-9). EM (IE, m/z, %): 488 (M⁺, 10); 473 (25); 360 (100); 332 (23). Anál. Calc. C₂₅H₂₄N₆O₃S: C, 61.46; H, 4.95; N, 17.20. Enc. C, 61.40; H, 4.75; N, 17.02.

4-(4-Bencilpiperazino)-8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (**70g**). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (81 %); pf 229-231 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1550; 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.51 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 2.59 (t, 4H, J = 4.8 Hz, NCH₂); 3.56 (s, 2H, CH₂Ph); 3.93 (t, 4H, J = 4.9 Hz, NCH₂); 4.62 (c, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂); 7.29-7.55 (m, 10H, C₆H₅); 8.35 (s, 1H, H-2). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.2 (CH₃); 52.9, 62.9 (NCH₂); 64.4 (OCH₂); 96.6 (C-8); 112.1 (C-4a); 114.6 (CN); 119.1 (C-9a); 127.3, 128.0, 128.4, 129.2, 129.3, 129.7, 133.5, 137.2 (C₆H₅); 154.5 (C-2); 155.6 (C-5a); 155.9 (C-9b); 158.0 (C-4); 164.0, 164.1 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z, %): 506 [(MH)⁺, 20]; 217 (100). Anál. Calc. C₂₉H₂₆N₆OS: C, 68.75; H, 5.17; N, 16.59. Enc. C, 68.53; H, 5.10; N, 16.81.

4-(4-Acetofenonapiperazino)-8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (**70h**). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (85 %); pf 226-228 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1660 (CO); 1590; 1550; 1230. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.53 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 2.54 (s, 3H, CH₃CO); 3.55 (t, 4H, J = 5.2

Hz, NCH₂); 4.12 (t, 4H, $J = 5.2$ Hz, NCH₂); 4.65 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 6.90, 7.91 (sistema AA'BB', 4H, $J = 9.0$ Hz, C₆H₄); 7.48-7.56 (m, 5H, C₆H₅); 8.40 (s, 1H, H-2). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.2 (CH₃); 26.0 (CH₃CO); 45.5, 47.0 (NCH₂); 64.5 (OCH₂); 96.4 (C-8); 114.5 (CN); 119.0 (C-9a); 154.4 (C-2); 155.7 (C-5a); 156.0 (C-9b); 158.0 (C-4); 196.5 (CO). EM (FAB, m/z , %): 535 [(MH)⁺, 2]; 360 (2). Anál. Calc. C₃₀H₂₆N₆O₂S: C, 67.40; H, 4.90; N, 15.72. Enc. C, 67.47; H, 4.80; N, 15.89.

*8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(α,α,α -trifluoro-*m*-tolilpiperazino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidina (70l).* Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (83 %); pf 213-215 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1550; 1340; 1120. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 3.40 (t, 4H, $J = 5.1$ Hz, NCH₂); 4.11 (t, 4H, $J = 5.1$ hz, NCH₂); 4.65 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.09-7.58 (m, 9H, C₆H₅ + C₆H₄); 8.42 (s, 1H, H-2). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.2 (CH₃); 45.6, 48.6 (NCH₂); 64.5 (OCH₂); 96.7 (C-8); 112.3 (C-4a); 112.4 (C-6'); 114.5 (CN); 116.5, 116.6 (C-2', C-4'); 119.0 (C-9a); 122.1 (CF₃); 131.4, 131.9 (C-1', C-3'); 128.0, 129.3, 129.8, 133.4 (C₆H₅); 151.0 (C-5'); 154.5 (C-2); 155.7 (C-5a); 156.0 (C-9b); 158.0 (C-4); 164.0, 164.1 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z , %): 561 [(MH)⁺, 20]; 217 (100). Anál. Calc. C₂₉H₂₃N₆OF₃S: C, 62.13; H, 4.14; N, 14.99. Enc. C, 62.01; H, 4.32; N, 15.20.

*8-Ciano-7-etoxi-4-hidrazino-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidina (70j).* Se utilizó diclorometano/etanol (98:2) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (70 %); pf 295-297 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3350; 3220 (NH); 2220 (CN); 1650 (NHNH₂). ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 4.14 (s ancho, 2H, NH₂); 4.67 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 6.61 (s ancho, 1H, NH); 7.49-7.57 (m, 5H, C₆H₅); 8.30 (s, 1H, H-2). EM (IE, m/z , %): 362 (M⁺, 100); 346 (34); 333 (53); 290 (52). Anál. Calc. C₁₈H₁₄N₆OS: C, 59.66; H, 3.89; N, 23.19. Enc. C, 59.51; H, 3.97; N, 23.07.

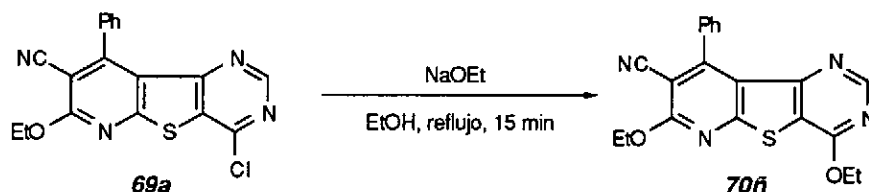
*Difenil-4-piperazinopirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidina (70k).* Recristalizada de etanol. Rdto. (68 %); pf 191-193 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1560; 1540; 1440; 1360. ¹H RMN δ (CCl₃D): 3.11 (t, 4H, $J = 4.2$ Hz, NCH₂); 4.01 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, NCH₂); 7.48-7.69 (m, 8H, C₆H₅); 7.77 (s, 1H, H-8); 8.14-8.19 (m, 2H, C₆H₅); 8.50 (s, 1H, H-2). EM (FAB, m/z , %): 424 [(MH)⁺, 100]; 381 (25); 367 (14); 355 (11). Anál. Calc. C₂₅H₂₁N₅S: C, 70.90; H, 5.00; N, 16.53. Enc. C, 71.08; H, 5.12; N, 16.29.

*7,9-Difenil-4-(4-metilpiperidino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidina (70i).* Purificado por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/hexano (3:1). Rdto. (65 %); pf °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1560; 1540; 1450; 1360. ¹H RMN δ (CCl₃D): 0.89 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz, CHCH₃); 1.16-1.31 (m, 2H, CHCH₂); 1.57-1.75 (m, 3H, CHCH₂ + CHCH₂); 3.01 (dt, 2H, $J = 2.3$ Hz, $J = 12.4$ Hz, NCH₂); 4.63 (d ancho, 2H, NCH₂); 7.33-7.59 (m, 8H, C₆H₅); 7.65 (s, 1H, H-8); 8.02-8.08 (m, 2H, C₆H₅); 8.37 (s, 1H, H-2). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 21.7 (CHCH₃); 31.3 (CH₃CH); 34.2 (CH₂CH); 46.9 (NCH₂); 113.9 (C-4a); 119.8 (C-8); 123.0 (C-9a); 127.4, 127.6, 128.6, 128.8, 129.7, 137.5, 138.2 (C₆H₅); 149.4; 153.9; 155.8; 157.9; 158.1; 162.7. EM (FAB, m/z , %): 437 [(MH)⁺, 100]; 435 (10); 367 (9). Anál. Calc. C₂₇H₂₄N₄S: C, 74.28; H, 5.54; N, 12.83. Enc. C, 74.08; H, 5.67; N, 12.94.

7,9-Difenil-4-(4-metilpiperazino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina. (70m) Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (84 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1570; 1540; 1440; 1360. ^1H RMN δ (CCl_3D): 2.37 (s, 3H, NCH_3); 2.60 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz, NCH_2); 4.01 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz, NCH_2); 7.48-7.68 (m, 8H, C_6H_5); 7.77 (s, 1H, H-8); 8.15-8.19 (m, 2H, C_6H_5); 8.51 (s, 1H, H-2). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 46.0 (NCH_3); 46.2 (NCH_2); 54.9 (NCH_2); 114.0; 119.9 (C-8); 122.9 (C-9a); 127.3, 127.9, 128.6, 128.8, 129.7, 137.5, 138.1 (C_6H_5); 149.5; 153.8 (C-2); 156.0; 158.1; 158.2; 162.7. EM (FAB, m/z , %): 438 [(MH) $^+$, 100]; 481 (59); 367 (23). Anál. Calc. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{S}$: C, 71.37; H, 5.30; N, 16.01. Enc. C, 71.50; H, 5.14; N, 15.92.

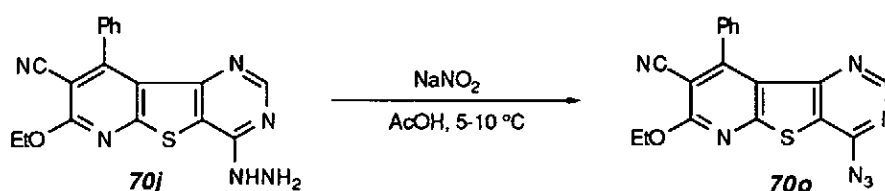
4-(4-Acetofenonapiperazino)-7,9-difenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina. (70n) Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (62 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1660 (CO); 1600; 1540; 1440; 1230. ^1H RMN δ (CCl_3D): 2.53 (s, 3H, COCH_3); 3.55 (t, 3H, $J = 4.8$ Hz, NCH_2); 4.13 (t, 3H, $J = 5.3$ Hz, NCH_2); 6.89, 7.90 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.9$ Hz, C_6H_4); 7.49-7.68 (m, 8H, C_6H_5); 7.78 (s, 1H, H-8); 8.15-8.19 (m, 2H, C_6H_5); 8.50 (s, 1H, H-2). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 26.1 (COCH_3); 45.6, 47.0 (NCH_2); 113.3 (C-2'); 114.2 (C-4'); 120.0 (C-8); 122.8 (C-9a); 127.4, 127.7, 128.0, 128.7, 128.9, 129.7, 129.9, 130.4, 137.4, 138.1 ($\text{C}_6\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_5$); 149.7; 153.6; 153.9 (C-2); 156.2; 158.2; 158.3; 162.8; 196.4 (CO). EM (FAB, m/z , %): 542 [(MH) $^+$, 40]; 486 (19); 367 (19). Anál. Calc. $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{OS}$: C, 73.17; H, 5.02; N, 12.93. Enc. C, 73.38; H, 5.15; N, 12.74.

8-Ciano-4,7-dietoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (70ñ)



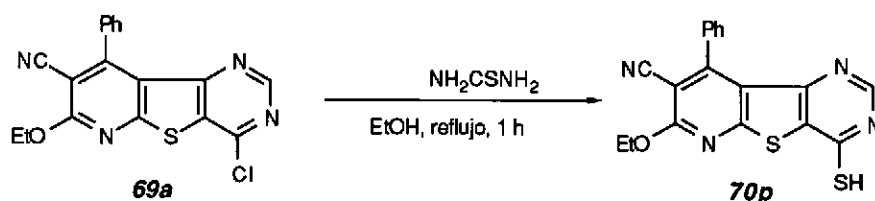
Una disolución de **69a** (0.10 g; 0.27 mmol) y un exceso de etóxido sódico (0.06 g, 2.7 mmol) en EtOH (20 mL) se calienta a reflujo durante 15 min. El sólido se filtra y recristaliza de EtOH/diclorometano obteniéndose **70ñ** (0.08 g, 80 %); pf 244-246 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1560; 1530; 1340; 1050. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.50 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.54 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.58-4.72 (m, 4H, OCH_2); 7.51-7.59 (m, 5H, C_6H_5); 8.52 (s, 1H, H-2). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2, 14.3 (CH_3); 63.3, 64.6 (OCH_2); 97.3 (C-8); 114.5 (CN); 115.5 (C-4a); 118.7 (C-9a); 128.1, 129.3, 129.9, 133.1 (C_6H_5); 154.7 (C-2); 155.6 (C-5a); 156.1 (C-9b); 163.9, 164.1 (C-7, C-9); 165.8 (C-4). EM (IE, m/z , %): 376 (M^+ , 100); 347 (73); 319 (54); 292 (21); 264 (15); 236 (12); 165 (11). Anál. Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 63.82; H, 4.28; N, 14.88. Enc. C, 63.72; H, 4.11; N, 14.69.

4-Azido-8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (70o)



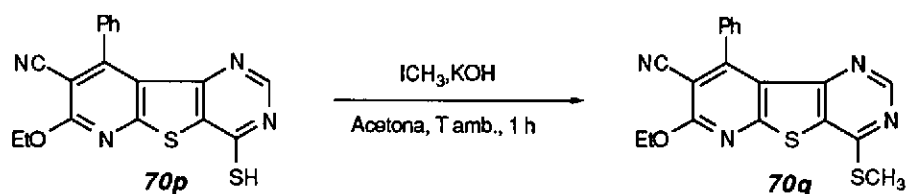
Sobre una suspensión del compuesto **70j** (0.15 g, 0.41 mmol) en AcOH (6 mL) enfiada en un baño de hielo se añade otra de NaNO₂ (0.06 g, 0.8 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (0.5 mL). Se agita a esa temperatura durante 1 h y a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vierte sobre agua (40 mL), el precipitado se filtra y recrystaliza de etanol/acetona obteniéndose **70o** (0.12g, 78 %); pf 204-206 °C (descomp). IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 2140 (N₃); 1610; 1550. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.55 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 4.66 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.44-7.53 (m, 5H, C₆H₅); 8.23 (s, 1H, H-2). EM (IE, *m/z*, %): 373 (M⁺, 51); 318 (68); 290 (100); 262 (53); 235 (33). Anál. Calc. C₁₈H₁₁N₇OS: C, 57.90; H, 2.97; N, 26.26. Enc. C, 57.77; H, 3.09; N, 26.42.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-mercaptopirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (70p)

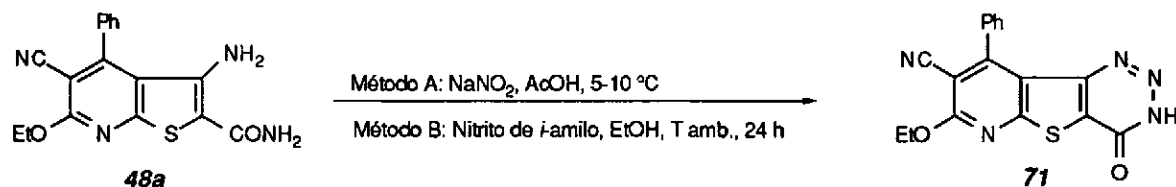


Una disolución de **69a** (0.2 g, 0.54 mmol) y tiourea (0.08 g, 1.09 mmol) en etanol (20 mL) se calienta a ebullición durante 1 h. El precipitado amarillo formado se filtra y recrystaliza de etanol/acetona para rendir **70p** (0.18 g, 96 %); pf 300-303 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3140 (NH); 2220 (CN); 1550; 1380. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.54 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 4.69 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.46-7.56 (m, 5H, C₆H₅); 7.93 (s, 1H, H-2). EM (IE, *m/z*, %): 364 (M⁺, 100); 335 (84); 308 (28); 236 (11). Anál. Calc. C₁₈H₁₂N₄OS₂: C, 59.32; H, 3.32; N, 15.37. Enc. C, 59.30; H, 3.25; N, 15.52.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-metilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (70q)



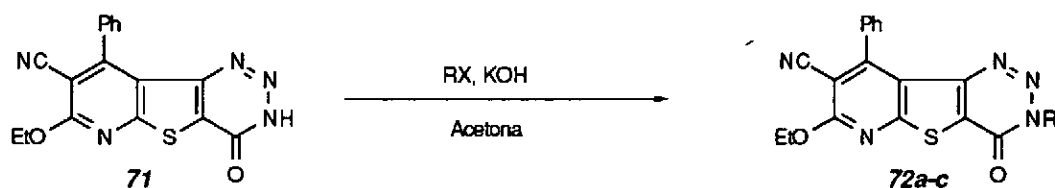
Sobre una disolución de **70p** (0.1 g, 0.27 mmol) en acetona (6 mL) se añade KOH (0.5 mL, 15 %) y a continuación yoduro de metilo (0.06 g, 0.4 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado formado se filtra y se recrystaliza de etanol/diclorometano obteniéndose **70q** (0.07 g, 70 %); pf 263-265 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1560; 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.54 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.75 (s, 3H, SCH₃); 4.68 (c, 2H; *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.51-7.59 (m, 5H, C₆H₅); 8.74 (s, 1H, H-2). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 12.5 (SCH₃); 14.3 (CH₃); 64.8 (OCH₂); 96.6 (C-8); 112.2 (C-4a); 114.4 (CN); 119.0 (C-9a); 128.2, 129.2, 130.0, 132.9 (C₆H₅); 153.1; 154.2 (C-2); 156.0; 160.7, 163.8, 164.4 (C-7, C-9). EM (IE, *m/z*, %): 378 (M⁺, 100); 349 (49); 307 (28). Anál. Calc. C₁₉H₁₄N₄OS₂: C, 60.30; H, 3.73; N, 14.80. Enc. C, 60.18; H, 3.79; N, 14.87.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-3,4-dihidropirrido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina (71)**Método A:**

Sobre una suspensión de **48a** (1.20 g, 3.55 mmol) en ácido acético (30 mL) enfriada en baño de hielo, se añade gota a gota una disolución de nitrito sódico (0.43 g, 6.23 mmol) en ácido sulfúrico (85 %). Se continúa la agitación en el baño de hielo durante 2 h y a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se vierte sobre agua (150 mL), se filtra y recristaliza de EtOH/acetona obteniéndose **71** (0.95 g, 77 %); pf 225 °C (descomp). IR (KBr, cm^{-1}): 3160 (NH); 2220 (CN); 1690 (CO); 1560; 1380; 1330. ^1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.45 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.64 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.58 (s, 5H, C_6H_5); 15.61 (s ancho, 1H, intercambiable con D_2O , NH). ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6): 14.0 (CH_3); 64.7 (CH_2); 97.3 (C-8); 114.1 (CN); 118.8 (C-9a); 125.3 (C-4a); 128.1, 129.1, 130.0, 133.1 (C_6H_5); 147.5 (C-9b); 153.2 (C-5a); 155.3 (CO); 163.2, 163.7 (C-7, C-9). EM (IE, m/z , %): 642 ($2\text{M}^+ - 2\text{N}_2$, 62); 349 (M^+ , 28); 320 (48); 292 (67); 267 (35). Anal Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 58.44; H, 3.17; N, 20.05. Enc. C, 58.28; H, 3.29; N, 20.21

Método B:

Sobre una suspensión de **48a** (0.30 g, 0.89 mmol) en EtOH (5 mL) enfriada en baño de hielo se añade una gota de HCl (conc) y nitrito de isoamilo (0.24 g, 2.14 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. El sólido formado se filtra y recristaliza de EtOH/acetona obteniéndose **71** (0.15 g, 48 %).

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-3,4-dihidropirrido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazinas (72a-c); Procedimiento General:

Sobre una disolución de **71** (0.2 g, 0.6 mmol) en acetona (10 mL) se añade KOH (15 %) (1 mL) y el adecuado electrófilo (1.25 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h (**72a** y **72b**) o a reflujo durante 5 h (**72c**). El disolvente se evapora a presión reducida, se añade agua (20 mL) y

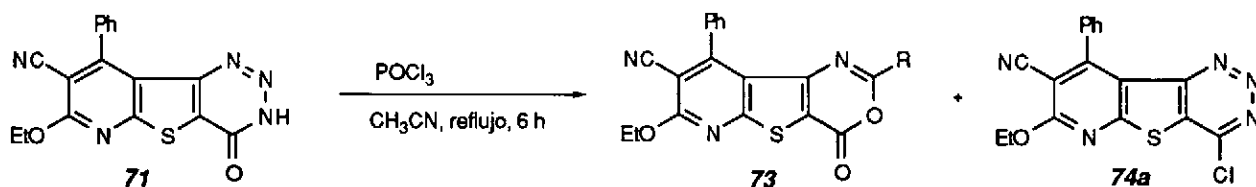
se neutraliza con HCl (2N). El sólido se recristaliza o es purificado por cromatografía en columna. Se han obtenido los siguiente derivados:

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-3-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina (72a). Recristalizada de EtOH/CH₂Cl₂. Rdto. (80 %); pf 220-222 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1680 (CO); 1560; 1450; 1340; 1030. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.55 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 4.04 (s, 3H, NCH₃); 4.66 (c, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂); 7.51-7.59 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.2 (CH₃); 37.5 (NCH₃); 65.0 (OCH₂); 97.9 (C-8); 113.7 (CN); 118.6 (C-9a); 125.3 (C-4a); 128.3, 128.9, 130.4, 132.6 (C₆H₅); 147.7 (C-9b); 153.1 (C-5a); 155.8 (CO); 163.9, 164.9 (C-7, C-9). EM (IE, m/z, %): 363 (M⁺, 100); 320 (33); 306 (50); 278 (53); 266 (34). Anál. Calc. C₁₈H₁₃N₅O₂S: C, 59.49; H, 3.61; N, 19.27. Enc. C, 59.67; H, 3.70; N, 19.10.

8-Ciano-7-etoxi-3-fenacil-9-fenil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina (72b). Se utilizó diclorometano/hexano (2:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (65 %); pf 189-191 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1690 (CO); 1560; 1450; 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.57 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH₃); 4.72 (c, 2H, J = 7.0 Hz, OCH₂); 5.89 (s, 2H, CH₂CO); 7.50-8.03 (m, 10H, 2C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 55.5 (NCH₂); 65.1 (OCH₂); 98.0 (C-8); 113.9 (CN); 118.7 (C-9a); 125.6 (C-4a); 128.1, 128.3, 129.0, 129.1, 130.4, 132.6, 134.2, 134.4 (2C₆H₅); 147.5 (C-9b); 153.0 (C-5a); 155.9 (CO); 163.9, 165.9 (C-7, C-9); 190.2 (COCH₂). EM (IE, m/z, %): 467 (M⁺, 2); 305 (4); 105 (100). Anál. Calc. C₂₅H₁₇N₅O₃S: C, 64.23; H, 3.67; N, 14.98. Enc. C, 64.29; H, 3.43; N, 15.15.

8-Ciano-3-cianometil-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina (72c). Se utilizó diclorometano/hexano (2:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (20 %); pf 208-210 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1690 (CO); 1560; 1450; 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.56 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 4.70 (c, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂); 5.28 (s, 2H, CH₂CN); 7.50-7.61 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 37.2 (CH₂CN); 65.3 (OCH₂); 98.5 (C-8); 112.7, 113.6 (CN); 118.5 (C-9a); 125.5 (C-4a); 128.5, 128.8, 130.6, 132.4 (C₆H₅); 147.2 (C-9b); 151.9 (C-5a); 156.1 (CO); 164.1, 165.0 (C-7, C-9). EM (IE, m/z, %): 388 (M⁺, 62); 305 (26); 266 (19); 264 (23); 292 (25). Anál. Calc. C₁₉H₁₂N₆O₂S: C, 58.76; H, 3.11; N, 21.64. Enc. C, 58.83; H, 3.01; N, 21.69.

Descomposición térmica de 8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina (71).

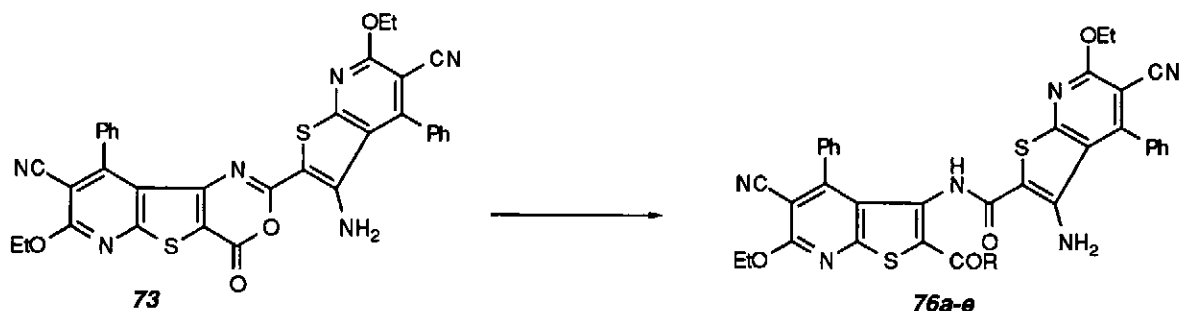


Una disolución de **71** (1.4 g, 4.1 mmol) y POCl_3 (2.5 mL) en CH_3CN (40 mL) se calienta a reflujo durante 6 h. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo sólido se separa por cromatografía en columna, obteniéndose los siguientes compuestos:

2-(3-Amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina-2-il)-8-ciano-7-etoxi-4-oxo-9-fenil-3,4-dihidropirido [3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,3-oxazina (73). En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano (3:1) se obtuvo (0.55g, 36 %); pf > 300 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3460 (NH); 2220 (CN); 1750 (CO); 1550; 1450; 1340; 1150. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.49 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, 2CH_3); 4.58 (c, 4H, $J = 7.1$ Hz, 2OCH_2); 6.90-7.88 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 64.7, 65.0 (CH_2); 94.1; 95.4; 97.9; 109.5; 113.7, 113.9 (CN); 116.1; 118.5; 128.1; 128.3; 128.8; 129.0; 129.6; 130.6; 132.7; 134.3; 147.6; 151.1; 153.4; 154.4; 155.0; 160.1; 162.9; 163.4; 164.2; 166.2. Anál. Calc. $\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$: C, 63.53; H, 3.46; N, 13.08. Enc. C, 63.46; H, 3.43; N, 13.22.

8-Ciano-4-cloro-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina 74a. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano (3:2) se obtuvo (0.35g, 24 %); pf 209-211 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540; 1390; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.58 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.75 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.53-7.64 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.1 (CH_3); 65.6 (CH_2); 98.6 (C-8); 113.4 (CN); 117.0; 128.7; 128.8; 129.6; 130.9; 132.1; 151.6; 152.7; 157.2; 165.3, 165.6 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z , %): 368 [(MH) $^+$, 17]; 301 (100). Anál. Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{OCIS}$: C, 55.51; H, 2.74; N, 19.04. Enc. C, 55.62; H, 2.68; N, 19.13.

Reacción de 2-(3-Amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina-2-il)-8-ciano-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,3-oxazina (73) con hidrazina, metil hidrazina o aminas primarias. Procedimiento General (76a-e):



Una disolución de **73** (0.23 mmol) e hidrazina, metilhidrazina o la correspondiente amina primaria (0.28 mmol) en DMF (1 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1 h (30 min a 65 °C para **76e**). El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo sólido se purifica por cromatografía en columna (**76a,b**) o se recristaliza de EtOH/acetona (**76c-e**). Se obtienen los siguientes derivados:

3-[(3-Amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina-2-il)-carbamoil]-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina-2-carbohidrazida (76a). Se obtuvo con CH₂Cl₂/EtOH (99:1) como eluyente. Rdto. (85 %); pf 170 °C (descomp). IR (KBr, cm⁻¹): 3480, 3320 (NH); 2220 (CN); 1650 (CO); 1550. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.52 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 1.54 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 3.37 (s ancho, 2H, NH₂); 4.63 (c, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂); 4.64 (c, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂); 5.59 (s ancho, 2H, NH₂); 7.15-7.64 (m, 11H, 2C₆H₅ + NH); 8.10 (s ancho, 1H, NHCO). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.2 (CH₃); 64.3 (OCH₂); 95.0; 95.4; 96.8; 114.0, 114.2 (CN); 116.4; 120.8; 122.4; 127.8; 128.4; 128.9; 129.3; 130.5; 130.9; 132.4; 132.9; 147.5; 153.4; 154.3; 160.3; 162.1; 162.5; 162.6; 162.9; 164.3. EM (FAB, m/z, %): 675 [(MH)⁺, 2]; 643 [(MH)⁺-NH₂NH₂, 8]; 322 (100); 294 (44). Anál. Calc. C₃₄H₂₆N₈O₄S₂: C, 60.52; H, 3.88; N, 16.61. Enc. C, 60.40; H, 3.69; N, 16.82.

N-Metil 3-[(3-Amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina-2-il)-carbamoil]-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina-2-carbohidrazida (76b): Se obtuvo con CH₂Cl₂/EtOH (99:1) como eluyente. Rdto. (90 %); pf > 300 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3480, 3340 (NH); 2220 (CN); 1640 (CO); 1550. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.49 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 1.50 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 3.30 (s, 3H, NCH₃); 4.12 (s ancho, 2H, NH₂); 4.60 (c, 4H, J = 7.1 Hz, OCH₂); 5.41 (s ancho, 2H, NH₂); 7.06-7.63 (m, 10H, 2C₆H₅); 10.32 (s ancho, 1H, NHCO). EM (FAB, m/z, %): 689 [(MH)⁺, 2]; 643 [(MH)⁺-NHCH₃NH₂, 14]; 322 (28). Anál. Calc. C₃₅H₂₈N₈O₄S₂: C, 61.03; H, 4.10; N, 16.27. Enc. C, 60.87; H, 4.01; N, 16.09.

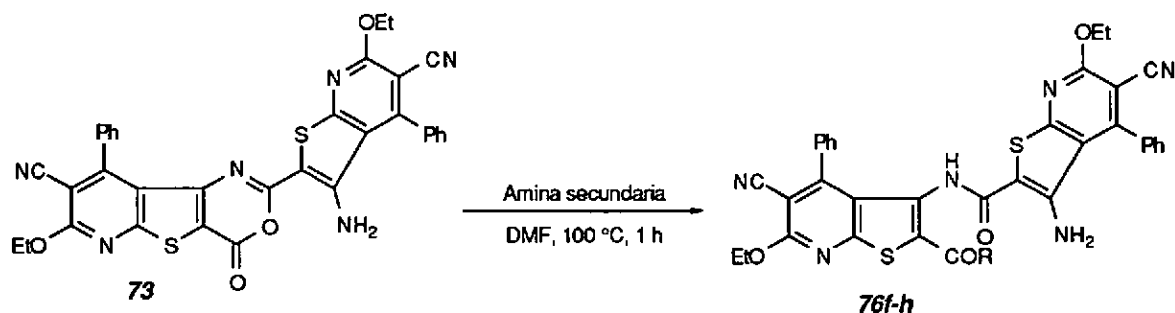
N-Metil 3-[(3-amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina-2-il)carbamoil]-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida (76c). Recristalizada de EtOH/acetona. Rdto. (73 %); pf 257-259 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3440, 3320, 3290 (NH); 2220 (CN); 1630; 1600. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.49 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 1.50 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 2.91 (d, 3H, J = 4.9 Hz, NHCH₃); 4.60 (c, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂); 4.62 (c, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂); 5.49 (s ancho, 2H, NH₂); 6.29 (c, 1H, J = 4.8 Hz, NHCH₃); 7.05-7.63 (m, 10H, 2C₆H₅); 8.70; (s

ancho, 1H, NHCO). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3, 26.7 (CH_3); 64.4 (OCH_2); 95.5, 96.9 (CCN); 114.2, 114.5 (CN); 116.7; 121.0; 122.0; 127.7; 127.9; 128.8; 129.0; 129.4; 130.6; 132.0; 132.6; 133.2; 147.5; 153.5; 154.7; 160.0; 162.0; 162.4; 162.8; 163.1; 164.5. EM (FAB, m/z , %): 643 [(MH) $^+$ -NH $_2$ CH $_3$, 29]; 322 (100). Anál. Calc. $\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$: C, 62.39; H, 4.04; N, 14.55. Enc. C, 62.17; H, 3.88; N, 14.67.

N-Butil 3-[(3-amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-*b*]piridina-2-il)carbamoil]-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida (**76d**). Recristalizada de EtOH/acetona. Rdto. (71 %); pf 246-248°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3480, 3320, 3180 (NH); 2220 (CN); 1640 (CO); 1620. ^1H RMN δ (CCl_3D): 0.80 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3); 1.18-1.50 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.48 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.28 (c, 2H, $J = 6.8$ Hz, CH_2NH); 4.60 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.63 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.50 (s ancho, 2H, NH_2); 6.55 (t, 1H, $J = 6.7$ Hz, CH_2NH); 7.08-7.63 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.32 (s, 1H, NHCO). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 13.6, 14.3 (CH_3); 20.0, 31.2, 39.8 (CH_2); 64.3, 64.4 (OCH_2); 95.4; 95.5; 96.9; 114.1, 114.4 (CN); 116.6; 121.2; 125.1; 127.9; 128.5; 129.0; 129.5; 130.3; 130.6; 132.6; 133.2; 147.5; 153.5; 154.4; 160.1; 162.0; 162.1; 162.2; 162.8; 164.7. EM (FAB, m/z , %): 716 [(MH) $^+$, 9]; 643 [(MH) $^+$ -CH $_3$ (CH $_2$) $_3$ NH $_2$, 15]; 322 (100); 294 (44). Anál. Calc. $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$: C, 63.76; H, 4.65; N, 13.70. Enc. C, 63.73; H, 4.80; N, 13.73.

N-Benzil 3-[(3-amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-*b*]piridina-2-il)carbamoil]-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida (**76e**). Recristalizada de EtOH/acetona. Rdto. (77 %); pf 277-279 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3500, 3340, 3180 (NH); 2220 (CN); 1640, 1620 (CO). ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.48 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.50 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz, NHCH_2); 4.58 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.62 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.47 (s ancho, 2H, NH_2); 6.78 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz, NHCH_2); 7.10-7.63 (m, 15H, $3\text{C}_6\text{H}_5$); 8.22 (s, 1H, NHCO). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3, 14.4 (CH_3); 44.0 (CH_2NH); 64.4, 64.5 (OCH_2); 95.3; 95.5; 97.0; 114.1, 114.4 (CN); 116.6; 121.1; 124.3; 127.5; 127.6; 128.0; 128.5; 128.6; 129.2; 129.4; 130.6; 130.7; 132.6; 133.2; 137.0; 147.6; 153.4; 154.4; 160.2; 162.0; 162.1; 162.3; 162.8; 164.6. EM (IE, m/z , %): 458 (18); 295 (24); 267 (33); 91 (100). Anál. Calc. $\text{C}_{41}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$: C, 65.67; H, 4.17; N, 13.08. Enc. C, 65.47; H, 4.14; N, 13.22.

Reacción de la oxazina (73) con aminas secundarias. Procedimiento General (76f-h):



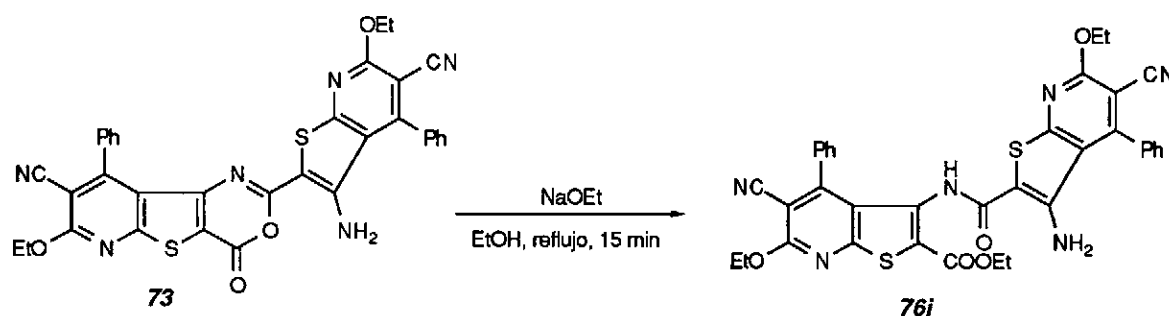
Una disolución de **73** (0.23 mmol) y la adecuada amina secundaria (0.28 mmol) en DMF (1 mL) se calienta a 100 °C durante 1 h. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo sólido se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 se obtienen los siguientes derivados:

N-Piperidil 3-[(3-amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-*b*]piridina-2-il)carbamoil]-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno [2,3-*b*]piridina-2-carboxamida (**76f**). Rdto. (88 %); pf > 300°C. IR (KBr, cm⁻¹): 3460, 3310 (NH); 2220 (CN); 1640, 1620 (CO). ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.43-1.55 (m, 12H, (CH₂)₃ + 2CH₃); 3.52 (s ancho, 4H, CH₂NCH₂); 4.59 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 4.62 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 5.53 (s ancho, 2H, NH₂); 7.14-7.73 (m, 11H, 2C₆H₅ + NHCO). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.2 (CH₃); 24.2, 25.7 (CH₂); 45.8 (NCH₂); 64.1, 64.2 (OCH₂); 95.4; 95.5; 96.7; 114.0, 114.3 (CN); 116.8; 120.5; 126.0; 126.8; 128.0; 128.1; 128.6; 129.0; 129.3; 130.5; 132.8; 133.2; 147.2; 153.2; 153.4; 160.6; 161.6; 161.8; 162.1; 162.7; 163.5. EM (FAB, *m/z*, %): 728 [(MH)⁺, 17]; 643 [(MH)⁺-piperidina, 58]; 322 (83); 294 (47). Anál. Calc. C₃₉H₃₃N₇O₄S₂: C, 64.35; H, 4.58; N, 13.47. Enc. C, 64.23; H, 4.55; N, 13.63.

N-Morfolil 3-[(3-amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-*b*]piridina-2-il)carbamoil]-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno [2,3-*b*]piridina-2-carboxamide (**76g**). Rdto. (88 %); pf 195 °C (descomp). IR (KBr, cm⁻¹): 3460, 3320 (NH); 2220 (CN); 1630 (CO); 1550. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.49 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 1.52 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 3.61 (s ancho, 8H, H_{morfolina}); 4.58 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 4.62 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 5.62 (s ancho, 2H, NH₂); 7.24-7.63 (m, 11H, 2C₆H₅ + NHCO). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 45.4 (NCH₂); 64.2, 64.3, 66.5 (OCH₂); 94.7; 95.5; 96.8; 114.0, 114.2 (CN); 116.7; 120.1; 126.8; 127.9; 128.3; 128.6; 129.2; 129.4; 129.6; 130.5; 132.5; 132.9; 147.6; 152.9; 153.5; 160.6; 161.6; 162.4; 162.7; 163.0. EM (FAB, *m/z*, %): 643 [(MH)⁺- morfolina, 100]; 322 (62); 294 (69). Anál. Calc. C₃₈H₃₁N₇O₅S₂: C, 62.54; H, 4.28; N, 13.43. Enc. C, 62.50; H, 4.07; N, 13.29.

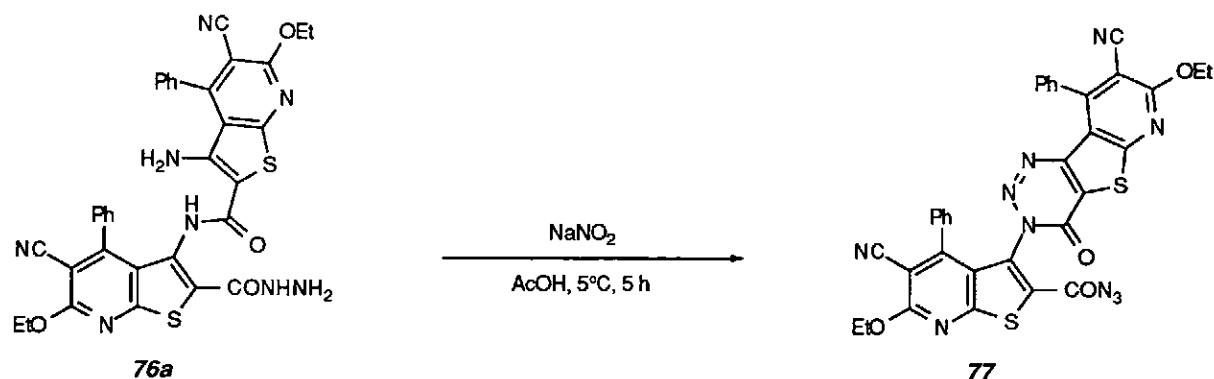
N-(4-Metilpiperazil) 3-[(3-amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-*b*]piridina-2-il)carbamoil]-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida (**76h**). Rdto. (86 %); pf 197 °C (descomp). IR (KBr, cm⁻¹): 3480; 3320; 2220 (CN); 1640; 1630; 1550. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 1.42 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.15 (s, 3H, NCH₃); 2.31 (s ancho, 4H, CH₂NCH₂); 3.53 (s ancho, 4H, CH₂NCH₂); 4.51 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 4.54 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 5.46 (s ancho, 2H, NH₂); 7.11-7.52 (m, 11H, 2C₆H₅ + NHCO). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.2 (CH₃); 45.1; 45.5; 54.5; 64.2, 64.3 (OCH₂); 95.1; 95.6; 96.8; 113.9, 114.1 (CN); 116.8; 120.3; 124.7; 127.0; 128.0; 128.5; 129.4; 130.5; 132.8; 133.1; 147.4; 153.1; 153.5; 160.7; 161.7; 162.5; 162.8; 163.3. EM (FAB, *m/z*, %): 743 [(MH)⁺, 16]; 643 [(MH)⁺- metilpiperazina, 100]. Anál. Calc. C₃₉H₃₄N₈O₄S₂: C, 63.06; H, 4.61; N, 15.08. Enc. C, 63.22; H, 4.49; N, 15.00.

3-[(3-amino-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina-2-il)carbamoil]-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de etilo (76i):



Sobre una disolución de NaOEt (0.02 g de Na, 0.93 mmol) en EtOH (10 mL) se añade **73** (0.2 g, 0.31 mmol) y la disolución se calienta a reflujo durante 15 min. El disolvente se evapora a presión reducida, se añade agua (30 mL) y se neutraliza con HCl (2N). El sólido se filtra y recristaliza de EtOH obteniéndose **76i** (0.17 g, 84 %); pf 185 °C (descomp). IR (KBr, cm^{-1}): 3480, 3340 (NH); 2220 (CN); 1690, 1650 (CO). ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.50 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.37 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.59 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.62 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 5.46 (s ancho, 2H, NH_2); 7.11-7.62 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.78 (s, 1H, NHCO). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.1, 14.2 (CH_3); 61.9, 64.3 (OCH_2); 95.2; 95.3; 96.6; 114.0, 114.5 (CN); 115.2; 116.6; 120.0; 127.2; 127.8; 128.9; 129.1; 129.3; 130.4; 132.4; 133.3; 136.6; 147.5; 153.4; 155.3; 161.7; 161.8; 162.6; 163.1; 163.4. EM (IE, m/z , %): 688 (M^+ , 2); 393 (53); 295 (72); 267 (100). Anál. Calc. $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$: C, 62.77; H, 4.10; N, 12.20. Enc. C, 62.59; H, 4.27; N, 12.07.

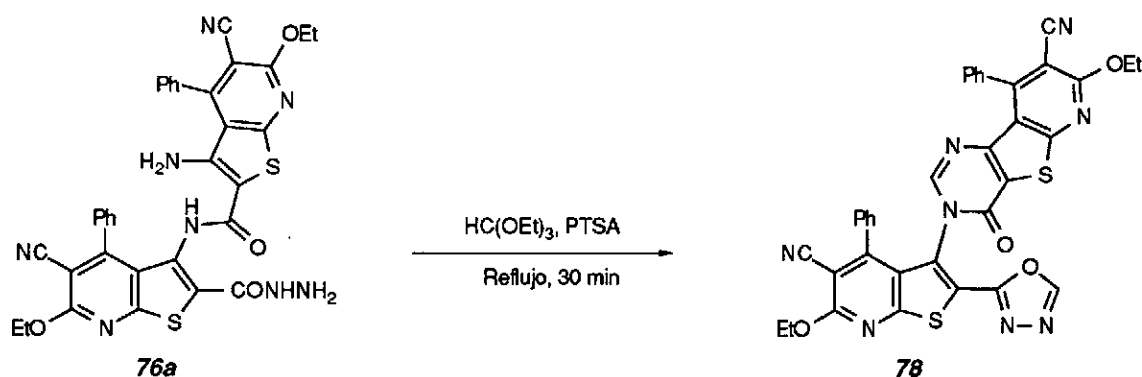
8-Ciano-3-(5-ciano-6-etoxi-2-azidocarbonil-4-feniltieno[2,3-b]piridina-3-il)-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina (77):



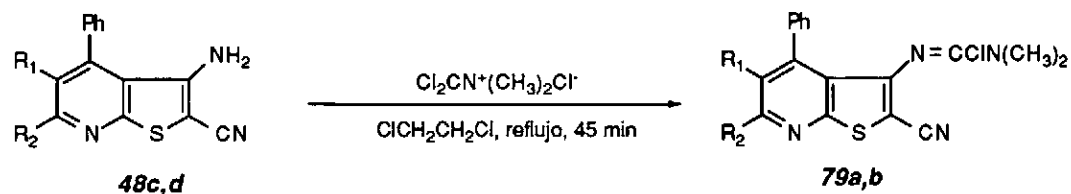
Sobre una disolución de **76a** (0.27 g, 0.40 mmol) en AcOH (5 mL) enfriada en un baño de hielo se añade, gota a gota, una disolución de nitrito sódico (0.035 g, 0.50 mmol) en H_2SO_4 (85 %, 0.5 mL). La mezcla de reacción se agita en el baño de hielo durante 1h y a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla se vierte sobre agua (50 mL), y el sólido se filtra y purifica por cromatografía en columna eluyendo con CH_2Cl_2 /hexano

(3:1) para obtener **77** (0.20 g, 72 %); pf 210 °C (descomp). IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 2120 (N_3); 1640 (CO); 1550; 1400; 1330. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.57 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.67 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.72 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.96-7.58 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2, 14.3 (CH_3); 65.1, 65.2 (OCH_2); 98.2; 98.6; 113.3, 113.7 (CN); 118.2; 121.8; 125.3; 127.4; 127.7; 127.8; 128.1; 128.6; 128.9; 130.5; 131.8; 132.3; 133.5; 146.2; 152.0; 154.1; 155.8; 161.7; 162.9; 163.8; 164.6; 164.9. EM (FAB, m/z , %): 697 [(MH) $^+$, 10]; 643 (54); 615 (39); 307 (25); 279 (100). Anál. Calc. $\text{C}_{34}\text{H}_{20}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$: C, 58.61; H, 2.89; N, 20.10. Enc. C, 58.80; H, 2.77; N, 20.02.

8-Ciano-3-(5-ciano-6-etoxi-2-(1,3,4-oxadiazolina-2-il)-4-feniltieno[2,3-b]piridina-3-il)-7-etoxi-9-fenil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (78):



Una disolución de **77a** (0.10 g, 0.15 mmol) y una cantidad catalítica de PTSA en HC(OEt)_3 (3 mL) se calienta a reflujo durante 30 min. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo sólido se purifica por cromatografía en columna eluyendo con CH_2Cl_2 para obtener **78** (0.08 g, 78 %); pf 258-260°C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1670 (CO); 1560; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.54 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.56 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.68 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.70 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.92-7.52 (m, 11H, $2\text{C}_6\text{H}_5 + \text{CH}=\text{N}$); 8.29 (s, 1H, OCHN). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2, 14.3 (CH_3); 64.7, 65.0 (OCH_2); 97.2; 98.5; 113.3, 114.2 (CN); 119.4; 120.6; 121.4; 127.2; 127.9; 128.1; 128.2; 128.5; 128.9; 129.3; 129.8; 131.7; 132.4; 146.2; 150.6; 152.7; 153.5; 155.7; 156.0; 161.5; 162.7; 163.5; 165.3. EM (FAB, m/z , %): 695 [(MH) $^+$, 100]; 301 (19). Anál. Calc. $\text{C}_{36}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$: C, 62.24; H, 3.19; N, 16.13. Enc. C, 61.99; H, 3.20; N, 16.16.

Obtención de 3-clorodimetilaminometilenamino derivados (79a,b).**Procedimiento General.**

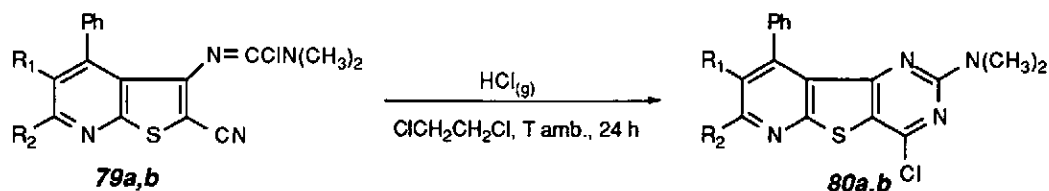
Una disolución del adecuado carbonitrilo **48c,d** (1.3 mmol) y cloruro de diclorometilendimetilamonio (0.26 g; 1.6 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se calienta a reflujo durante 45 min. El disolvente se evapora a presión reducida y el sólido resultante se purifica por cromatografía en columna utilizando CH_2Cl_2 /hexano (2:1) como eluyente. Se obtienen los siguientes derivados:

2,5-Diciano-3-clorodimetilaminometilenamino-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridina (79a). Rdto. (78 %); pf 220-222 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220, 2200 (CN); 1640; 1550; 1430. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.50 (s, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.70 (s, 6H, NMe_2); 4.61 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.27-7.55 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 14.4 (CH_3); 39.6 (NMe_2); 64.4 (CH_2O); 90.9 (C-2); 96.6 (C-5); 113.8, 113.9 (CN); 119.2 (C-3a); 127.5, 128.4, 128.9, 133.6 (C_6H_5); 139.8; 151.1; 154.2; 162.1; 162.6. EM (IE, m/z , %): 411 ($\text{M}^+ + 2$, 33); 409 (M^+ , 85); 374 (100); 346 (40); 289 (31). Anál. Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OClS}$: C, 58.61; H, 3.93; N, 17.09. Enc. C, 58.67; H, 4.07; N, 17.17.

2-Ciano-3-clorodimetilaminometilenamino-4,6-difeniltieno[2,3-b]piridina (79b). Rdto. (95 %); pf °C. IR (KBr; cm^{-1}): 2200 (CN); 1640; 1560; 1320. ^1H RMN δ (CDCl_3): 2.76 (s, 6H, NMe_2); 7.34-7.55 (m, 8H, C_6H_5); 7.65 (s, 1H, H-5); 8.09-8.15 (m, 2H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 39.7 (NMe_2); 93.3 (C-2); 114.5 (CN); 119.2 (C-5); 123.0 (C-3a); 127.3, 127.4, 127.9, 128.9, 129.1, 129.8, 137.8, 138.0 (C_6H_5); 140.0 (C-Cl); 148.3 (C-3); 150.9, 157.3, 161.6 (C-4, C-6, C-7a). EM (IE, m/z , %): 418 ($\text{M}^+ + 2$, 37); 416 (M^+ , 94); 381 (100); 365 (20); 336 (28); 324 (46). Anál. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{ClS}$: C, 66.26; H, 4.11; N, 13.44. Enc. C, 66.07; H, 4.01; N, 13.58.

Obtención de 4-cloro-2-dimetilaminopirimidinas fusionadas.

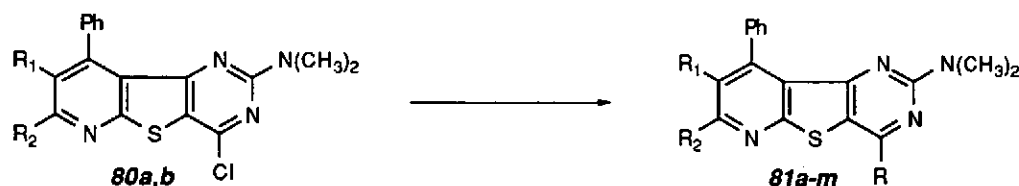
Procedimiento General.



Una corriente de cloruro de hidrógeno seco se pasa a través de una disolución del intermedio **79a,b** (0.43 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) durante 3 h. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evapora a presión reducida y el sólido resultante se purifica por cromatografía en columna para obtener los siguiente derivados

8-Ciano-4-cloro-2-dimetilamino-7-etoxi-9-fenil-pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (80a). Se usa diclorometano/hexano (2:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (86 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2210 (CN); 1580; 1540; 1390; 1300; 1010. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.82 (s ancho, 6H, NMe_2); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.43-7.53 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 14.4 (CH_3); 36.9 (NMe_2); 64.6 (CH_2O); 95.9 (C-5); 114.4 (CN); 118.7 (C-9a); 128.0; 128.9; 129.3; 133.3 (C_6H_5); 153.8; 155.7; 157.7; 160.2; 164.1; 166.7. EM (IE, m/z , %): 462 ($\text{M}^+ + 2$, 18), 409 (M^+ , 100), 394 (20); 380 (54); 366 (29); 352 (33). Anál. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{OS}$: C, 58.61; H, 3.93; N, 17.09. Enc. C, 58.49; H, 3.99; N, 18.90.

4-Cloro-7,9-difenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (80b). Se usa diclorometano/hexano (2:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (83 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1590; 1530; 1480; 1410. ^1H RMN δ (CDCl_3): 2.94 (s, 6H, NMe_2); 7.48-7.65 (m, 8H, C_6H_5); 7.75 (s, 1H, H-8); 8.16-8.21 (m, 2H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 37.1 (NMe_2); 119.2 (C-8); 122.9 (C-9a); 127.5, 127.7, 128.4, 128.9, 129.6, 130.0, 137.4, 138.1 (C_6H_5); 150.2; 154.3; 158.3; 158.7; 160.3; 165.2. EM (IE, m/z , %): 418 ($\text{M}^+ + 2$, 40); 416 (M^+ , 100); 401 (37); 387 (86); 372 (32). Anál. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{ClS}$: C, 66.26; H, 4.11; N, 13.44. Enc. C, 66.34; H, 4.19; N, 13.51.

Obtención de 2-dimetilaminopirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina-4-sustituídas (81a-m)

Una disolución del cloroderivado **80a,b** (0.37 mmol) y de la adecuada amina (0.44 mmol) en etanol (10 mL) se calienta a reflujo hasta que no se aprecia por ccf presencia de producto de partida (20-48 h). En unos casos el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna, en otros el sólido formado se filtra y recristaliza. Se obtienen los siguientes derivados:

8-Ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-9-fenil-4-piperidinopirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (81a).

Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (71 %); pf 204-206 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540, 1330, 1010. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.50 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.69 (s ancho, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.74 (s, 6H, NMe_2); 3.78 (s ancho, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 4.61 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.43-7.47 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 24.8, 25.8 (CH_2); 36.4 (NMe_2); 47.5 (NCH_2); 64.0 (CH_2O); 95.2 (C-8); 100.5 (C-4a); 115.0 (CN); 119.3 (C-9a); 127.7, 128.7, 128.9, 134.4 (C_6H_5); 154.9 (C-5a); 157.0 (C-9b); 158.2 (C-4); 160.2 (C-2); 163.3, 164.5 (C-7, C-9). EM (IE, m/z , %): 458 (M^+ , 100); 443 (33); 429 (26); 415 (29); 403 (12). Anál. Calc. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C, 65.48; H, 5.71; N, 18.33. Enc. C, 65.43; H, 5.55; N, 18.21.

8-Ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-9-fenil-4-(4-metilpiperidino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (81b).

Se utilizó diclorometano/hexano (1:2) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (64 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1550; 1450; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 0.96 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CHCH_3); 1.23-1.34 (m, 2H, CHCH_2); 1.51 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.59-1.76 (m, 3H, CHCH_2 , CHCH_2); 2.74 (s, 6H, NMe_2); 3.00 (t, 2H, $J = 12.7$ Hz, NCH_2); 4.56-4.66 (m, 4H, NCH_2 , CH_2O); 7.42-7.52 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 21.8 (CHCH_3); 31.4 (CH_3CH); 36.5 (NMe_2); 46.8 (NCH_2); 64.0 (CH_2O); 95.3 (C-8); 100.5 (C-4a); 115.0 (CN); 119.4 (C-9a); 127.8, 128.7, 129.0, 134.4 (C_6H_5); 155.0 (C-5a); 157.0 (C-9b); 158.2 (C-4); 160.3 (C-2); 163.4, 164.6 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z , %): 473 [(MH) $^+$, 100]; 445 (23); 429 (8). Anál. Calc. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C, 66.08; H, 5.97; N, 17.78. Enc. C, 65.89; H, 5.76; N, 17.86.

8-Ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-9-fenil-4-morfolinopirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (81c).

Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (73 %); pf 250-252 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540, 1330; 1230, 1010. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.50 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.74 (s, 6H, NMe_2); 3.81 (s ancho, 8H, H morfolina); 4.60 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.43-7.49 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 36.5 (NMe_2); 46.6 (NCH_2); 64.1 (CH_2O); 66.6 (OCH_2); 95.6 (C-8); 100.6 (C-4a); 114.8 (CN); 119.2 (C-9a); 127.8, 128.9, 129.0, 134.4 (C_6H_5); 155.2 (C-5a); 157.5 (C-9b); 158.8 (C-4); 160.2 (C-2); 163.6, 164.7 (C-7, C-9).

EM (IE, m/z , %): 460 (M^+ , 100); 445 (26); 431 (16); 417 (21); 403 (25). Anál. Calc. $C_{24}H_{24}N_6O_2S$: C, 62.59; H, 5.25; N, 18.25. Enc. C, 62.72; H, 5.28; N, 18.16.

8-Ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-9-fenil-4-piperazinopirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (**81d**). Rdto. (77 %); pf 225 °C (descomp). IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540, 1340. 1H RMN δ (DMSO- d_6): 1.41 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.66 (s, 6H, NMe_2); 2.90 (s ancho, 4H, NCH_2); 3.75 (s ancho, 4H, NCH_2); 4.57 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.42-7.50 (m, 5H, C_6H_5). EM (FAB, m/z , %): 460 [$(MH)^+$, 100]; 432 (19); 403 (16). Anál. Calc. $C_{24}H_{25}N_7O_2S$: C, 62.73; H, 5.48; N, 21.34. Enc. C, 62.83; H, 5.31; N, 21.21.

8-Ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-9-fenil-4-(4-metilpiperazino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (**81e**). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (65 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540; 1450; 1400; 1340. 1H RMN δ (CCl_3D): 1.50 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.33 (s, 3H, NCH_3); 2.51 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz, NCH_2); 2.74 (s, 6H, NMe_2); 3.84 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz, NCH_2); 4.60 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.43-7.48 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 36.5 (NMe_2); 46.1, 54.7 (NCH_2); 64.0 (CH_2O); 95.3 (C-8); 100.5 (C-4a); 114.9 (CN); 119.2 (C-9a); 127.8, 128.8, 128.9, 134.3 (C_6H_5); 155.0 (C-5a); 157.2 (C-9b); 158.4 (C-4); 160.1 (C-2); 163.4, 164.5 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z , %): 474 [$(MH)^+$, 100]; 472 (12); 446 (10); 403 (12). Anál. Calc. $C_{25}H_{27}N_7OS$: C, 63.40; H, 5.75; N, 20.70. Enc. C, 63.21; H, 5.60; N, 20.87.

8-Ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-4-(4-etoxicarbonilpiperazino)-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (**81f**). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (77 %); pf 217-219 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1700 (CO); 1550, 1240. 1H RMN δ (CCl_3D): 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.50 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.74 (s, 6H, NMe_2); 3.58-3.83 (m, 8H, $2N(CH_2)_2$); 4.17 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.61 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.43-7.49 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3, 14.6 (CH_3); 36.5 (NMe_2); 43.4, 46.0 (NCH_2); 61.6, 64.1 (CH_2O); 95.5 (C-8); 100.8 (C-4a); 114.8 (CN); 119.2 (C-9a); 127.8, 128.9, 129.0, 134.2 (C_6H_5); 155.1 (C-5a); 155.4 (CO); 157.4 (C-9b); 158.6 (C-4); 160.1 (C-2); 163.5, 164.6 (C-7, C-9). EM (IE, m/z , %): 531 (M^+ , 58); 403 (100); 375 (16). Anál. Calc. $C_{27}H_{29}N_7O_3S$: C, 61.00; H, 5.50; N, 18.44. Enc. C, 60.87; H, 5.72; N, 18.31.

4-(4-Benzipiperazino)-8-ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (**81g**). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (82 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540, 1340, 1240. 1H RMN δ (CCl_3D): 1.51 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.57 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz, NCH_2); 2.74 (s, 6H, NMe_2); 3.56 (s, 2H, $CH_2C_6H_5$); 3.85 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz, NCH_2); 4.62 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.30-7.49 (m, 10H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 36.5 (NMe_2); 46.1, 52.8 (NCH_2); 62.9 ($CH_2C_6H_5$); 64.0 (CH_2O); 95.6 (C-8); 100.6 (C-4a); 114.9 (CN); 119.3 (C-9a); 127.3, 127.8, 128.3, 128.8, 129.0, 129.2, 134.5, 137.7 (C_6H_5); 155.1 (C-5a); 157.3 (C-9b); 158.5 (C-4); 160.3 (C-2); 163.6, 164.7 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z , %): 550 [$(MH)^+$, 12]; 403 (3). Anál. Calc. $C_{31}H_{31}N_7OS$: C, 67.74; H, 5.68; N, 17.84. Enc. C, 67.51; H, 5.53; N, 17.95.

4-(4-Acetofenonapiperazino)-8-ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (**81h**). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (65 %); pf 212-214 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1660

(CO); 1600, 1550, 1230. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.49 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.52 (s, 3H, CH_3CO); 2.75 (s, 6H, NMe_2); 3.49 (t, 4H, $J = 5.1$ Hz, NCH_2); 4.00 (t, 4H, $J = 5.1$ Hz, NCH_2); 4.59 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.87, 7.89 (sistema AA'BB', 4H, $J = 9.0$ Hz, C_6H_4); 7.39-7.56 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 26.1 (CH_3CO); 36.5 (NMe_2); 45.5, 46.8 (NCH_2); 64.1 (CH_2O); 95.5 (C-8); 100.5 (C-4a); 114.8 (CN); 119.1 (C-9a); 113.2, 127.8, 128.1, 128.8, 128.9, 130.3, 134.2, 153.6 (C_6H_5 , C_6H_4); 155.1 (C-5a); 157.3 (C-9b); 158.3 (C-4); 160.1 (C-2); 163.5, 164.5 (C-7, C-9); 194.6 (CO). EM (FAB, m/z , %): 578 [(MH) $^+$, 39]; 403 (12); 217 (100). Anál. Calc. $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: C, 66.53; H, 5.41; N, 16.97. Enc. C, 66.40; H, 5.53; N, 16.74.

*8-Ciano-7-etoxi-2-dimetilamino-9-fenil-4-(α,α,α -trifluoro-*m*-tolilpiperazino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidina (81I)*. Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (72 %); pf 249-251 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1550, 1340, 1120. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.48 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.75 (s, 6H, NMe_2); 3.34 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz, NCH_2); 3.98 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz, NCH_2); 4.59 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.05-7.46 (m, 9H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2 (CH_3); 36.5 (NMe_2); 45.8, 48.4 (NCH_2); 64.1 (CH_2O); 95.5 (C-8); 100.6 (C-4a); 114.9 (CN); 119.1 (C-9a); 127.8, 128.8, 129.6, 134.2 (C_6H_5); 155.1 (C-5a); 157.4 (C-9b); 158.4 (C-4); 160.1 (C-2); 164.5, 164.5 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z , %): 604 [(MH) $^+$, 10]; 403 (4); 217 (100). Anál. Calc. $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{OF}_3\text{S}$: C, 61.68; H, 4.68; N, 16.24. Enc. C, 61.50; H, 4.77; N, 16.08.

*8-Ciano-7-etoxi-2-dimetilamino-9-fenil-4-hidrazinopirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidina (81J)*. Se utilizó diclorometano/etanol (99:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (71 %); pf 256-259 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3360, 3340 (NH); 2220 (CN); 1650 (NHNH $_2$). ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.51 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.74 (s, 6H, NMe_2); 4.04 (s ancho, 2H, NH $_2$); 4.63 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.17 (s ancho, 1H NH); 7.43-7.51 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 36.6 (NMe_2); 64.1 (CH_2O); 95.0 (C-8); 99.1 (C-4a); 115.2 (CN); 119.0 (C-9a); 127.8, 128.0, 129.0, 134.3 (C_6H_5); 154.9 (C-5a); 156.6 (C-9b); 160.2, 160.4 (C-2, C-4); 163.4, 167.0 (C-7, C-9). EM (IE, m/z , %): 405 (M $^+$, 100); 390 (64); 375 (41); 362 (27); 347 (25). Anál. Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{OS}$: C, 59.24; H, 4.72; N, 24.18. Enc. C, 59.38; H, 4.56; N, 24.12.

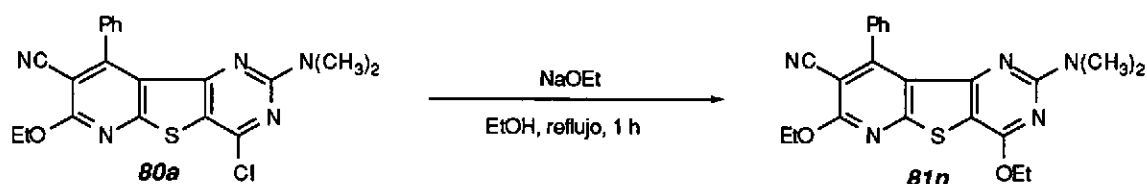
*2-Dimetilamino-7,9-difenil-4-(4-metilpiperidino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidina (81K)*. Purificado por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/hexano (3:1). Rdto. (59 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1570; 1530; 1400; 1230. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.00 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz, CHCH_3); 1.33-1.40 (m, 2H, CHCH_2); 1.61-1.81 (m, 3H, CHCH_2 , CHCH_2); 2.88 (s, 6H, NMe_2); 3.06 (dt, 2H, $J = 1.3$ Hz, $J = 12.7$ Hz, NCH_2); 4.71 (d ancho, 2H, NCH_2); 7.44-7.68 (m, 8H, C_6H_5); 7.72 (s, 1H, H-8); 8.17-8.22 (m, 2H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 21.9 (CHCH_3); 31.4 (CH_3CH); 34.1 (CH_2CH); 36.6 (NMe_2); 46.9 (NCH_2); 102.7 (C-4a); 118.9 (C-8); 123.4 (C-9a); 127.3, 127.7, 128.7, 129.4, 129.7, 138.4, 138.6 (C_6H_5); 149.0; 157.2; 158.6; 160.2; 163.4. EM (FAB, m/z , %): 480 [(MH) $^+$, 100]; 437 (13); 410 (4). Anál. Calc. $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{S}$: C, 72.62; H, 6.09; N, 14.60. Enc. C, 72.50; H, 6.01; N, 14.74.

*2-Dimetilamino-7,9-difenil-4-(4-metilpiperazino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidina (81I)*. Se recristaliza de etanol/acetona. Rdto. (64 %); pf °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1570; 1530; 1400; 1240. ^1H RMN δ (CCl_3D): 2.37 (s, 3H, NCH_3); 2.57 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz, NCH_2); 2.86 (s, 6H, NMe_2); 3.94 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz, NCH_2); 7.42-7.65 (m, 8H,

C₆H₅); 7.70 (s, 1H, H-8); 8.15-8.19 (m, 2H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 36.7 (NMe₂); 46.1 (NCH₃); 46.2 (NCH₂); 54.9 (NCH₂); 102.7 (C-4a); 119.1 (C-8); 123.3 (C-9a); 127.4, 127.8, 128.8, 129.5, 129.7, 138.3, 138.6 (C₆H₅); 149.2; 157.4; 157.5; 158.8; 160.1; 163.4. EM (FAB, *m/z*, %): 481 [(MH)⁺, 100]; 467 (3); 424 (16); 410 (21). Anál. Calc. C₂₈H₂₈N₆S: C, 69.97; H, 5.87; N, 17.48. Enc. C, 70.15; H, 5.73; N, 15.39.

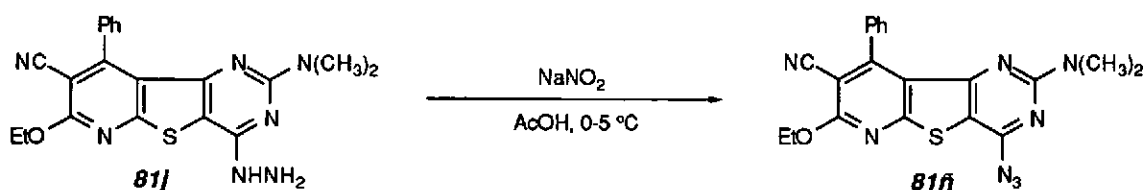
4-(4-Acetofenonapiperazino)-2-dimetilamino-7,9-difenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (81m). Se recristaliza de etanol/acetona. Rdto. (58 %); pf °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1660 (CO); 1590; 1530; 1230. ¹H RMN δ (CCl₃D): 2.53 (s, 3H, SCH₃); 2.86 (s, 6H, NMe₂); 3.54 (t, 3H, *J* = 5.1 Hz, NCH₂); 4.07(t, 3H, *J* = 5.2 Hz, NCH₂); 6.90, 7.91 (sistema AA'BB', 4H, *J* = 9.0 Hz, C₆H₄); 7.42-7.64 (m, 8H, C₆H₅); 7.70 (s, 1H, H-8); 8.14-8.19 (m, 2H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 26.1 (CH₃CO); 36.7 (NMe₂); 45.7, 47.0 (NCH₂); 102.7 (C-4a); 119.2 (C-8); 123.4 (C-9a); 113.3, 127.4, 127.5, 127.9, 128.8, 129.6, 129.7, 130.4, 138.2, 138.5 (C₆H₄, C₆H₅); 149.3; 153.8; 157.6; 157.8; 158.8; 160.1; 196.5 (CO). EM (FAB, *m/z*, %): 585 [(MH)⁺, 40]; 451 (69); 410 (46). Anál. Calc. C₃₅H₃₂N₆OS: C, 71.89; H, 5.52; N, 14.37. Enc. C, 71.66; H, 5.69; N, 14.45.

8-Ciano-2-dimetilamino-7,4-dietoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (81n)



Una disolución de **80a** (0.15 g; 0.37 mmol) y etóxido sódico (0.08 g de Na, 3.7 mmol) en EtOH (20 mL) se calienta a reflujo durante 1 h. El sólido se filtra y recristaliza de EtOH/acetona obteniéndose **81n** (0.11 g, 72 %); pf 192-194 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1640, 1570, 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 1.52 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.80 (s, 6H, NMe₂); 4.52 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 4.64 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 7.46-7.49 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.3, 14.4 (CH₃); 36.7 (NMe₂); 62.3, 64.2 (CH₂O); 95.1 (C-8); 102.2 (C-4a); 114.9 (CN); 119.3 (C-9a); 127.8, 129.0, 129.2, 133.9 (C₆H₅); 155.0 (C-5a); 157.2 (C-9b); 160.8 (C-2); 163.5, 163.7 (C-7, C-9); 166.2 (C-4). EM (IE, *m/z*, %): 419 (M⁺, 6); 391 (100); 376 (23); 362 (30). Anál. Calc. C₂₂H₂₁N₅O₂S: C, 62.99; H, 5.05; N, 16.70. Enc. C, 63.17; H, 5.21; N, 16.91.

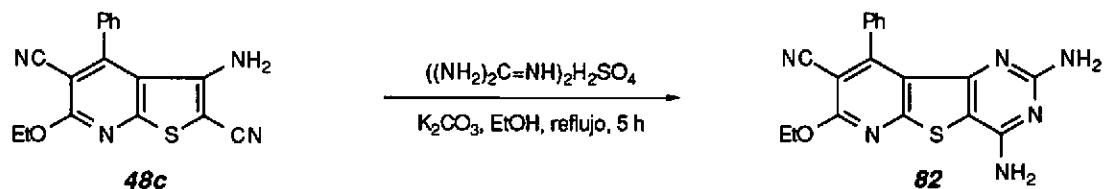
4-Azido-8-ciano-2-dimetilamino-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (81ñ)



Sobre una disolución del derivado de hidrazina **81j** (0.10 g, 0.25 mmol) en ácido acético (3 mL) enfriada en un baño de hielo, se añade gota a gota otra disolución de nitrito sódico (0.04 g, 0.58 mmol) en ácido

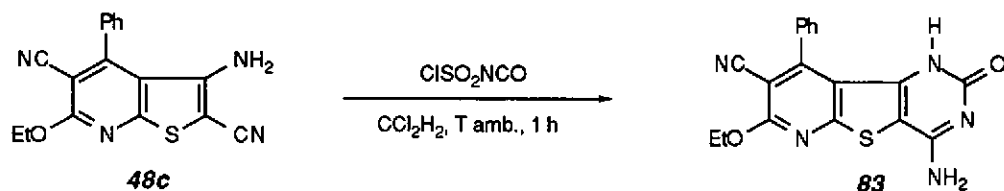
sulfúrico concentrado (0.3 mL). Se agita durante 30 min, se retira el baño de hielo y se continúa la agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se vierte sobre agua (30 mL) y se extrae con AcOEt (3X10 mL). Se lava la fase orgánica con disoluciones saturadas de NaHCO₃ y NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con hexano/diclorometano (2:1) se obtiene **81ñ** (0.07 g, 68 %); pf °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 2140 (N₃); 1570, 1540. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.52 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.81 (s, 6H, NMe₂); 4.63 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 7.45-7.48 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 36.6 (NMe₂); 64.4 (CH₂O); 95.5 (C-8); 104.4 (C-4a); 114.6 (CN); 118.5 (C-9a); 127.9, 129.0, 129.2, 133.5 (C₆H₅); 155.3 (C-5a); 156.2 (C-9b); 158.3 (C-4); 160.3 (C-2); 163.4, 166.6 (C-7, C-9). Anál. Calc. C₂₀H₁₆N₈OS: C, 57.68; H, 3.87; N, 26.91. Enc. C, 57.51; H, 3.71; N, 27.06.

2,4-Diamino-8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (82)



Una mezcla del carbonitrilo **48c** (0.2 g, 0.62 mmol), sulfato de guanidina (0.15 g, 0.68 mmol) y carbonato potásico (0.094 g, 0.68 mmol) en EtOH (15 mL) se calienta a reflujo durante 5 h. El precipitado formado se filtra y purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente diclorometano/EtOH (99:1) para obtener **82** (0.11 g, 49 %); pf 285 °C (descomp). IR (KBr, cm^{-1}): 3480, 3400, 3150 (NH); 2220 (CN); 1550; 1340. $^1\text{H RMN } \delta$ (CCl_3D): 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.05 (s ancho 1H, NH); 4.44 (s ancho 1H, NH); 4.62 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.85 (s ancho 1H, NH); 5.78 (s ancho, 1H, NH); 7.41-7.59 (m, 5H, C_6H_5). EM (IE, m/z , %): 362 (M^+ , 100); 333 (19); 291 (13); 236 (12); 165 (11). Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}$: C, 59.66; H, 3.89; N, 23.19. Enc. C, 59.73; H, 3.97; N, 23.03.

4-Amino-8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-(1H)ona (83)



Sobre una disolución de **48c** (0.3 g, 0.94 mmol) en diclorometano seco (15 mL) se añade gota a gota otra de isocianato de clorosulfonilo (0.15 g, 1.03 mmol) en el mismo disolvente (3 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evapora a presión reducida y sobre el residuo se adicionan 25 mL de agua. El sólido formado se filtra y recristaliza de EtOH, obteniéndose **83** (0.20 g, 61 %); pf 275 °C (decomp). IR (KBr, cm^{-1}): 3480, 3400, 3150 (NH); 1650 (CO); 2220 (CN); 1550; 1340. $^1\text{H RMN } \delta$ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.60 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.60-7.69 (m, 5H, C_6H_5); 7.79 (s ancho, 2H, NH_2). EM (FAB, m/z , %): 362 [(MH^+) , 100]; 336 (47). Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 59.49; H, 3.61; N, 19.27. Enc. C, 59.58; H, 3.80; N, 19.04.

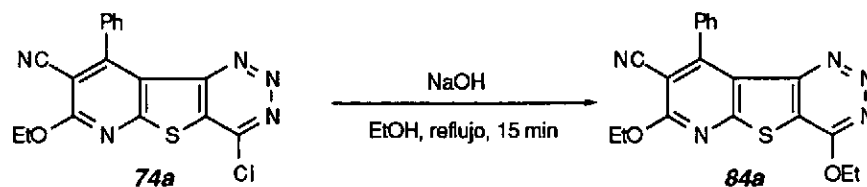
Obtención de 4-cloro-1,2,3-triazinas fusionadas. Procedimiento General.

Sobre una suspensión del adecuado carbonitrilo **48c** (6.25 mmoles) en 50 mL de HCl/AcOH (1:1) a 0-5 °C se añade gota a gota una disolución de NaNO₂ (0.8 g, 9.41 mmoles) en H₂O (12.5 mL) agitándose a esa temperatura durante 2 h y a temperatura ambiente durante 24 h. Se añade agua (100 mL) y el sólido se filtra y se recristaliza obteniéndose los siguientes derivados:

8-Ciano-4-cloro-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina (74a). Se recristaliza de acetona. Rdto. (86 %); pf 210-212 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN). ¹H RMN δ (DCCl₃): 1.58 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 4.75 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 7.53-7.64 (m, 5H, C₆H₅). EM (IE, *m/z*, %): 367 (M⁺, 20); 339 (M⁺-N₂, 57); 311 (100); 305 (43); 277 (89). Anál. Calc. C₁₇H₁₀N₅OCIS: C, 55.51; H, 2.74; N, 19.04. Enc. C, 55.62; H, 2.68; N, 19.13.

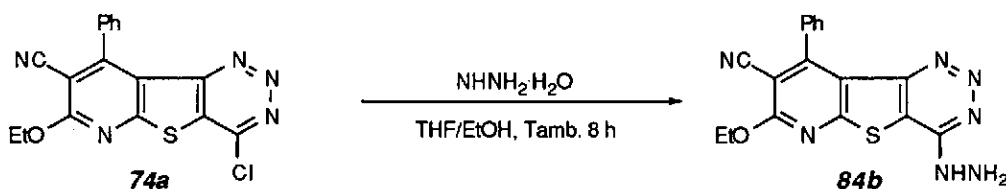
4-Cloro-7,9-difenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina (74b). Se utiliza en la siguiente etapa sin más purificación. Rdto. (84 %) pf 220-225 °C (DMF). IR (KBr, cm⁻¹): 1540; 1520; 1480; 1320. ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 7.55-7.86 (m, 8H, C₆H₅); 8.31 (s, 1H, H-8); 8.36-8.42 (m, 2H, C₆H₅). EM (FAB, *m/z*, %): 375 [(MH⁺), 38]; 347 [(MH⁺)-N₂, 37]; 327 (25); 301 (41). Anál. Calc. C₂₀H₁₁N₄ClS: C, 64.09; H, 2.96; N, 14.95. Enc. C, 63.92; H, 2.79; N, 15.19.

8-Ciano-4,7-dietoxi-9-fenilpirrido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina (84a).



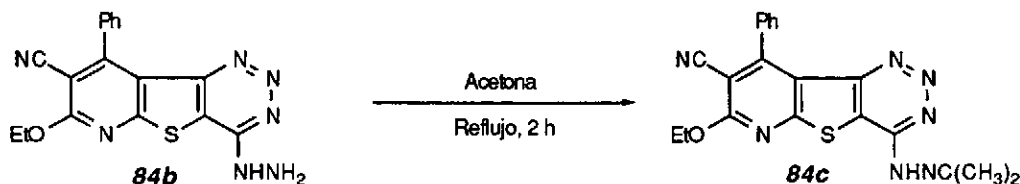
Sobre una disolución de **74a** (0.2 g, 0.54 mmoles) en etanol (10 mL) se añaden 10 gotas de NaOH (10%) y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido formado se filtra y se recrystaliza de diclorometano/etanol para obtener **84a** (0.17g, 88 %); pf 253-255 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN). ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.58 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.71 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.85 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.58 (m, 5H, C_6H_5). EM (IE, m/z , %): 377 (M^+ , 30); 349 ($\text{M}^+ - \text{N}_2$, 7); 320 (73); 292 (100); 264 (55). Anál. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 60.46; H, 4.00; N, 18.56. Enc. C, 60.35; H, 4.11; N, 18.48.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-hidrazinopirrido[3' 2':4,5]tieno[2,3-d]-1,2,3-triazina (84b).



Sobre una disolución de **74a** (0.1 g, 0.27 mmol) en THF/EtOH (3:1, 20 mL) enfriada en baño de hielo se añade hidrato de hidracina (80%, 0.01 mL, 0.27 mmoles), se retira el baño de hielo y se agita a temperatura ambiente durante 8h. El sólido se filtra y fue utilizado sin más purificación en la siguiente etapa (0.08 g, 80 %); pf 220-222 °C. IR: (KBr, cm^{-1}): 3200 (NH); 3150 (NH); 2220 (CN); 1650 (NHNH).

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-isopropilidenedhidrazinopirrido[3',2':4,5]tieno[2,3-d]-1,2,3-triazina (84c).



Una suspensión de **84b** (0.1 g, 0.27 mmol) en acetona (5 mL) se calienta a refluxo durante 2h. El sólido se filtra y se recrystaliza en etanol/diclorometano para obtener **84c** (0.08 g, 78 %); pf 225-227 °C; IR: (KBr, cm^{-1}): 3250 (NH); 2220 (CN). ^1H RMN δ (DCCl_3): 1.55 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.20 (s, 3H, CH_3), 4.67 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O), 7.57 (m, 5H, C_6H_5), 9.10 (s ancho, 1H, NH). Anál. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_7\text{OS}$; C, 58.16; H, 4.59; N, 25.00. Enc. C, 58.27; H, 4.42; N, 25.13.

Pirido[3'2':4,5]tieno[2,3-d]-1,2,3-triazinas (84d-n). Procedimiento general:

Una disolución de **74a,b** (0.2 g, 0.54 mmoles) y de la amina apropiada en THF/EtOH (1:1, 30 mL) se calienta a reflujo hasta que no se observa producto de partida por ccf. El sólido se filtra y se recrystaliza o se purifica por cromatografía en columna.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-(4-metilpiperidino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina. (84d). Recrystalizada de $\text{Cl}_2\text{CH}_2/\text{EtOH}$. Rdto. (64 %); pf 256-258 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN). ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.00 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, CH_3); 1.34 (m, 2H, CH_2); 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.60-1.91 (m, 3H, CH_2CH); 3.21 (dt, 2H, $J = 2.3$ Hz, $J = 12.5$ Hz, NCH_2); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O), 4.72 (dt, 2H, $J = 12.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, NCH_2); 7.51-7.59 (m, 5H, C_6H_5). EM (IE, m/z , %): 430 (M^+ , 16); 402 (14); 373 (15); 331 (13). Anál. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{OS}$: C, 64.16; H, 5.15; N, 19.52. Enc. C, 64.32; H, 5.30; N, 19.39.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-piperazino-pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina. (84e). Se utilizó diclorometano /etanol (99:1) como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (89 %); pf >300. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN). ^1H RMN δ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.46 (s ancho, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 4.00 (s ancho, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 4.70 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.63 (m, 5H, C_6H_5). EM (IE, m/z , %): 417 (M^+ , 5); 389 (2); 349 (100); 306 (18). Anál. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{OS}$: C, 60.41; H, 4.59; N, 23.83. Enc. C, 60.55; H, 4.41; N, 23.65.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-(4-metilpiperazino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina. (84f). Recrystalizada de etanol/acetona. Rdto. (94 %); pf 254-256 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN). ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.64 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.17 (s, 3H, CH_3); 2.78 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.25 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 4.72 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.60-7.65 (m, 5H, C_6H_5). EM (IE, m/z , %): 403 ($\text{M}^+ - \text{N}_2$, 86); 360 (90); 347 (87); 331 (93). Anál. Calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{OS}$: C, 61.23; H, 4.90; N, 22.72. Enc. C, 61.33; H, 4.80; N, 22.80.

4-(4-Acetofenonapiperazino)-8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina. (84g). Se utilizó diclorometano como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (48 %); pf 266-269 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1655 (CO). ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.55 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.55 (s, 3H, CH_3); 3.59 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 4.26 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 4.67 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.98, 7.93 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.7$ Hz, C_6H_4); 7.56 (s, 5H, C_6H_5). EM (FAB, m/z , %): 536 [(MH) $^+$, 15]; 508 ($\text{M}^+ - \text{N}_2$, 8); 307 (17). Anál. Calc. $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: C, 65.03; H, 4.70; N, 18.30. Enc. C, 64.90; H, 4.87; N, 18.14.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-morfolinopirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina. (84h). Recrystalizada de acetona. Rdto. (89 %); pf 237-240 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN). ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.54 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz,

CH₃); 3.88 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz, H morfolina); 4.04 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz, H morfolina); 4.64 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 7.52-7.60 (m, 5H, C₆H₅). EM (IE, m/z , %): 418 (M⁺, 77); 390 (29); 362 (54); 304 (69). Anál. Calc. C₂₁H₁₈N₆O₂S: C, 60.27; H, 4.33; N, 20.08. Enc. C, 60.44; H, 4.15; N, 20.19.

*8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-(1-(α,α,α -trifluoro-*m*-tolil)piperazino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]-1,2,3-triazina*

(84j). Se utilizó hexano/diclorometano (1:2) como eluyente. Rdto. (56 %); pf 255-257 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN). ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.55 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 3.44 (t, 4H, $J = 5.1$ Hz, N(CH₂)₂); 4.23 (t, 4H, $J = 5.1$ Hz, N(CH₂)₂); 4.69 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 7.13-7.60 (m, 9H_{arom}). EM (IE, m/z , %): 533 (M⁺ - N₂, 22); 347 (61); 306 (77); 278 (100). Anál. Calc. C₂₈H₂₂N₇OF₃S: C, 59.88; H, 3.94; N, 17.46. Enc. C, 59.97; H, 3.81; N, 17.53.

*8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-(4-nitrofenil)piperazino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]-1,2,3-triazina* **(84j)**.

Se utilizó diclorometano como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (72 %); pf >300 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN). ¹H RMN δ (DMSO-*d*₆): 1.64 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 3.77 (s ancho, 4H, N(CH₂)₂); 4.20 (s ancho, 4H, NCH₂); 4.64 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 7.00, 8.10 (sistema AA'BB', 4H, $J = 9.3$ Hz, C₆H₄); 7.57 (s, 5H, C₆H₅). Anál. Calc. C₂₇H₂₂N₈O₃S: C, 60.21; H, 4.11; N, 20.80. Enc. C, 60.10; H, 4.23; N, 20.72.

*8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-4-(4-metilcarbonilpirrolidinopiperazino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]-1,2,3-triazina*

(84k). Se utilizó diclorometano como eluyente en la cromatografía en columna. Rdto. (59 %); pf 226-229 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1610 (CO). ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 1.83-1.99 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.81 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz, NCH₂); 3.23 (s, 2H, CH₂); 3.47 (m, 4H, N(CH₂)₂); 4.11 (t, 4H, $J = 4.9$ Hz, N(CH₂)₂); 4.67 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 7.51-7.58 (m, 5H, C₆H₅). EM (IE, m/z , %): 500 (M⁺ - N₂, 16); 374 (94); 347 (78); 278 (51). Anál. Calc. C₂₇H₂₈N₈O₂S: C, 61.34; H, 5.33; N, 21.19. Enc. C, 61.45; H, 5.22; N, 21.01.

*7,9-Difenil-4-(4-metilpiperidino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]-1,2,3-triazina* **(84l)**.

Recristalizada de etanol/THF. Rdto. (80 %); pf °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1560; 1540; 1440; 1370; 1230. ¹H RMN δ (CCl₃D): 0.99 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CHCH₃); 1.24-1.41 (m, 2H, CHCH₂); 1.74-1.88 (m, 3H, CHCH₂, CHCH₂); 3.19 (t, 2H, $J = 12.1$ Hz, NCH₂); 4.83 (d ancho, 2H, $J = 13.2$ Hz, NCH₂); 7.46-7.67 (m, 8H, C₆H₅); 7.81 (s, 1H, H-8); 8.11-8.15 (m, 2H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 21.6 (CHCH₃); 31.1 (CH₃CH); 34.1 (CH₂CH); 46.6 (NCH₂); 113.5 (C-4a); 120.4 (C-8); 121.2 (C-9a); 127.4, 128.0, 128.8, 129.1, 129.5, 130.0, 137.0, 137.6 (C₆H₅); 150.0; 150.2; 152.7; 158.8; 162.2. EM (FAB, m/z , %): 438 [(MH)⁺, 100]; 420 [(MH)⁺ - N₂, 32]; 311 (16). Anál. Calc. C₂₆H₂₃N₅S: C, 71.37; H, 5.30; N, 16.01. Enc. C, 71.18; H, 5.21; N, 15.93.

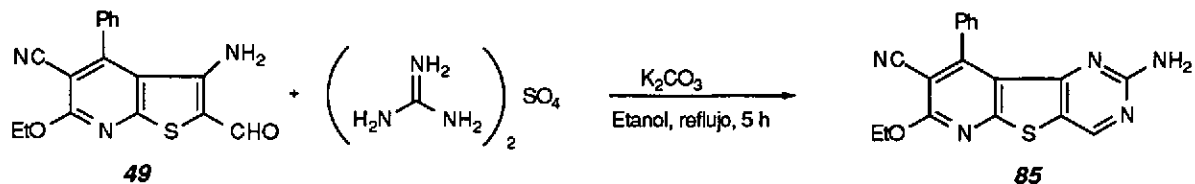
*7,9-Difenil-4-(4-metilpiperazino)pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]-1,2,3-triazina* **(84m)**.

Recristalizada de etanol. Rdto. (70 %); pf °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1560; 1540; 1440; 1360. ¹H RMN δ (CCl₃D): 2.35 (s, 3H, NCH₃); 2.58 (s ancho, 4H, NCH₂); 4.06 (s ancho, 4H, NCH₂); 7.45-7.64 (m, 8H, C₆H₅); 7.81 (s, 1H, H-8); 8.10 (s ancho, 2H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 45.9 (NCH₃); 45.9, 54.7 (NCH₂); 113.8 (C-4a); 120.4 (C-8); 121.0 (C-9a); 127.3, 127.9, 128.8, 129.1, 129.4, 130.1, 136.9, 137.5 (C₆H₅); 150.0; 150.4; 152.6; 158.9; 162.2. EM (FAB, m/z ,

%) : 439 [(MH)⁺, 100]; 411 [(MH)⁺-N₂, 26]; 313 (13). Anál. Calc. C₂₅H₂₂N₆S: C, 68.47; H, 5.06; N, 19.16. Enc. C, 68.61; H, 4.91; N, 19.02.

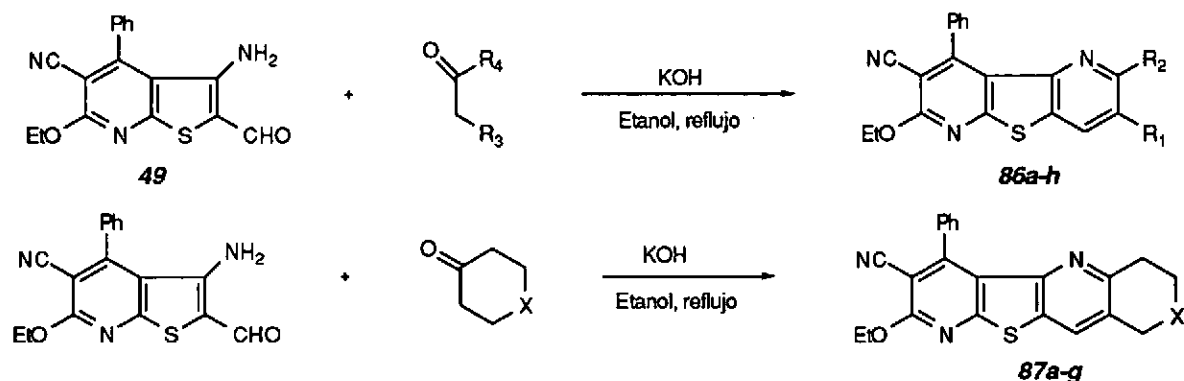
4-(4-Acetofenonapiperazino)-7,9-difenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-1,2,3-triazina (84n). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (51 %); pf °C. IR (KBr, cm⁻¹): 1660 (CO); 1600; 1540; 1430; 1230. ¹H RMN δ (CCl₃D): 2.56 (s, 3H, COCH₃); 3.66 (t, 3H, J = 5.0 Hz, NCH₂); 4.30 (t, 3H, J = 4.8 Hz, NCH₂); 6.94, 7.93 (sistema AA'BB', 4H, J = 8.8 Hz, C₆H₄); 7.52-7.73 (m, 8H, C₆H₅); 7.92 (s, 1H, H-8); 8.17-8.22 (m, 2H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 26.2 (CH₃CO); 45.6, 46.9 (NCH₂); 113.3 (C-4a); 113.5 (C-2'); 120.8 (C-8); 127.6, 128.2, 129.0, 129.4, 129.5, 130.4, 130.5; 137.0, 137.7 (C₆H₄, C₆H₅); 150.4; 150.5; 153.2; 153.4; 159.4; 162.2; 196.5 (CO). EM (FAB, m/z, %): 543 [(MH)⁺, 26]; 515 [(MH)⁺-N₂, 61]; 430 (23); 313 (25). Anál. Calc. C₃₂H₂₆N₆OS: C, 70.83; H, 4.83; N, 15.49. Enc. C, 70.98; H, 4.69; N, 15.37.

2-Amino-8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (85).



Una mezcla de **49** (0.2 g, 0.62 mmol), sulfato de guanidina (0.15 g, 0.68 mmol) y K_2CO_3 (94 mg, 0.68 mmol) en etanol (20 mL) se calienta a reflujo durante 5 h. El sólido formado se filtra y se purifica por cromatografía en columna a presión utilizando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (99:1) para obtener **85** (0.11 g, 50%); *pt* 241-243 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3495, 3395 (NH); 2220 (CN); 1620; 1550; 1345. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.56 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.73 (s ancho, 2H, NH_2 , intercambiable con D_2O); 7.52 (m, 5H, C_6H_5); 8.70 (s, 1H, H-4). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 14.4 (CH_3); 64.6 (OCH_2); 95.9 (C-8); 114.6 (CN); 118.2, 119.1 (C-4a, C-9a); 127.9; 129.2; 129.8; 133.1 (C_6H_5); 152.2 (C-4); 155.8; 157.1; 160.6; 164.3; 167.3. EM (IE, m/z , %): 347 (M^+ , 45); 346 (15); 318 (33). Anál. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$: C, 62.23; H, 3.77; N, 20.16. Enc. C, 62.30; H, 3.84; N, 20.22.

Procedimiento general para la obtención de 86a-c; 86e-h; 87a-g.



Una disolución de **49** (0.1 g, 0.31 mmol), la cetona apropiada (0.37 mmol) y 10 gotas de potasa etanólica (10%) se calienta a reflujo hasta que no se observa producto de partida. En unos casos se filtra el precipitado y se recristaliza, en el resto se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna. Se obtienen los siguientes derivados:

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-metil-tieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina (86a). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (28 %); pf 238-240 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1540; 1370; 1340. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.53 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 2.31 (s, 3H, CH₃); 4.65 (c, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂); 7.11 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-3); 7.52 (s, 5H, C₆H₅); 7.94 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-4). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 24.7 (CH₃); 64.2 (OCH₂); 95.3 (C-8); 115.0 (CN); 119.8 (C-9a); 120.7 (C-3); 127.7; 128.1; 129.3; 129.4; 130.1; 133.5; 148.8; 154.3; 155.9; 163.2; 164.7. EM (IE, m/z, %): 345 (M⁺, 100); 316 (47); 303 (45); 300 (38); 288 (32); 286 (11). Anál. Calc. C₂₀H₁₅N₃OS: C, 69.55; H, 4.38; N, 12.17. Enc. C, 69.69; H, 4.32; N, 12.03.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2,3-dimetil-tieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina (86b). Purificada por cromatografía en columna eluyendo con hexano/diclorometano (1:1). Rdto. (61 %); pf 199-201 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1560; 1540; 1495; 1400; 1340. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.49 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 2.24 (s, 3H, CH₃); 2.32 (s, 3H, CH₃); 4.65 (c, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂); 7.53 (s, 5H, C₆H₅); 7.79 (s, 1H, H-4). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 19.6, 22.8 (CH₃); 64.1 (OCH₂); 95.1 (C-8); 115.2 (CN); 120.1 (C-9a); 127.7; 128.9; 129.4; 129.7; 130.3; 133.6; 146.6; 153.7; 155.1; 163.0; 164.3. EM (IE, m/z, %): 359 (M⁺, 22); 330 (7); 317 (9); 314 (7); 302 (5). Anál. Calc. C₂₁H₁₇N₃OS: C, 70.17; H, 4.77; N, 11.69. Enc. C, 70.07; H, 4.85; N, 11.54.

8-Ciano-2-etil-7-etoxi-9-fenil-tieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina (86c). Purificada por cromatografía en columna eluyendo con hexano/diclorometano (1:1). Rdto. (10 %); pf 192-194 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1560; 1540; 1380; 1340. ¹H RMN δ (CDCl₃): 0.96 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH₃); 1.53 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 2.60 (c, 2H, J = 7.5 Hz, CH₂); 4.68 (c, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂); 7.1 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-3); 7.52 (s, 5H, C₆H₅); 7.99 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-4). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 12.6, 14.3 (CH₃); 30.8 (CH₂); 64.2 (OCH₂); 95.7 (C-8); 115.0 (CN); 120.0 (C-9a); 120.1 (C-3); 128.3 (C-4a); 127.1, 129.1, 129.2, 130.1, 133.9 (C₆H₅, C-4); 148.5; 154.4; 160.8;

163.2; 164.7. EM (IE, m/z , %): 359 (M^+ , 100); 331 (25); 330 (46); 317 (34); 314 (25). Anál. Calc. $C_{21}H_{17}N_3OS$: C, 70.17; H, 4.77; N, 11.69. Enc. C, 70.29; H, 4.83; N, 11.53.

8-Ciano-7-etoxi-2,9-difeniltieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina (86e). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (87 %); pf 231-233 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1550; 1380; 1340. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.56 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.68 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.30-7.63 (m, 10H, $2C_6H_5$), 7.78 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-3); 8.11 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 64.3 (OCH_2); 95.8 (C-8); 114.8 (CN); 116.9 (C-3); 120.0 (C-9a); 126.6; 128.4; 128.8; 129.0; 129.2; 129.7; 130.8; 134.3; 138.0; 149.3; 153.8; 154.5; 163.3. EM (IE, m/z , %): 407 (M^+ , 100); 378 (24); 365 (26); 362 (30). Anál. Calc. $C_{25}H_{17}N_3OS$: C, 73.69; H, 4.21; N, 10.31. Enc. C, 73.60; H, 4.38; N, 10.37.

8-Ciano-2-(4-clorofenil)-7-etoxi-9-feniltieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina (86f). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (60 %); pf 242-244 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1550; 1400; 1340. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.56 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.68 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.24-7.63 (m, 9H, C_6H_5); 7.74 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-3); 8.14 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 64.4 (OCH_2); 95.9 (C-8); 114.8 (CN); 116.6 (C-3); 119.9 (C-9a); 130.0 (C-4a); 127.9, 128.5, 128.6, 128.7, 129.0, 131.0, 134.3, 135.2, 136.5 (C_6H_5 , C_6H_4Cl , C-4); 149.3; 152.6; 154.5; 163.4; 165.1. EM (IE, m/z , %): 441 (M^+ , 100); 412 (20); 399 (26); 385 (14). Anál. Calc. $C_{25}H_{16}ClN_3OS$: C, 67.95; H, 3.65; N, 9.51. Enc. C, 68.08; H, 3.51; N, 9.62.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(3-nitrofenil)tieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina (86g). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (60 %); pf 259-261 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN), 1550; 1520; 1340; 1020. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.54 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.69 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.42-8.41 (m, $9H_{arom}$); 7.80 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-3); 8.20 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 64.5 (OCH_2); 96.1 (C-8); 114.6 (CN), 117.2; 119.6 (C-9a); 121.2 (C-3); 131.1 (C-4a); 103.6, 123.7, 128.5, 128.6, 129.3, 129.6, 131.3, 132.7, 134.0, 140.0, 148.7 (C_6H_5 , $C_6H_4NO_2$, C-4); 149.6; 151.5; 154.7; 163.5; 165.1. EM (IE, m/z , %): 452 (M^+ , 11). Anál. Calc. $C_{25}H_{16}N_4O_3S$: C, 66.36; H, 3.56; N, 12.38. Enc. C, 66.41; H, 3.40; N, 12.56.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(2-piridil)tieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina (86h). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (60 %); pf 249-251 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1550; 1380; 1340. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.55 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.68 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.37-7.64 (m, $8H_{arom}$); 8.19 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-3); 8.47 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-4); 8.60 (d, $1H_{arom}$, $J = 5.0$ Hz). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 64.4 (OCH_2); 95.8 (C-8); 114.8 (CN); 118.0; 119.8 (C-9a); 121.1 (C-3); 123.7; 128.4; 128.8; 128.9; 131.0; 131.5; 134.5; 136.5; 148.8; 153.3; 154.3; 155.5; 163.4; 165.8. EM (IE, m/z , %): 408 (M^+ , 100); 381(17); 379 (16); 363 (22). Anál. Calc. $C_{24}H_{16}N_4OS$: 70.57; H, 3.95; N, 13.72. Enc. C, 70.64; H, 3.80; N, 13.55.

3-Ciano-2-etoxi-4-fenil-8-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-b]-1,6-naftiridina (87a). Recristalizada de etanol. Rdto. (70 %); pf 210-212 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1580; 1550; 1345. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.44 (s, 3H, NCH_3); 2.67-2.77 (m, 4H, CH_2CH_2); 3.62 (s, 2H, CH_2N); 4.63 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.50 (s, 5H, C_6H_5); 7.67 (s, 1H, H-10). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 32.2

(CH₂); 45.8 (NCH₃); 52.8, 57.4 (CH₂); 64.1 (OCH₂); 95.1 (C-CN); 115.0 (CN); 119.5 (C-4a); 127.5; 127.6; 127.8; 128.4; 129.3; 133.3; 147.5; 152.3; 153.9; 163.1; 164.5. EM (IE, *m/z*, %): 400 (M⁺, 61); 399 (100); 371 (26); 357 (17); 356 (20); 328 (32). Anál. Calc. C₂₃H₂₀N₄OS: C, 68.98; H, 5.03; N, 13.99. Enc. C, 68.79; H, 5.12; N, 14.18.

3-Ciano-2-etoxi-8-etoxicarbonil-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-b]-1,6-naftiridina (87b). Recristalizada de etanol. Rdto. (63 %); pf 193-195 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1700 (CO); 1550. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.27 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 1.52 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.71 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, CH₂z); 3.68 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, CH₂); 4.17 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 4.62 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 4.69 (s, 2H, CH₂N); 7.46-7.51 (m, 5H, C₆H₅); 7.79 (s, 1H, H-10). ¹³C RMN δ (CDCl₃): 14.3, 14.6 (CH₃); 31.9, 41.2, 45.1 (CH₂); 61.6, 64.2 (OCH₂); 95.2 (C-CN); 114.8 (CN); 119.3 (C-4a); 126.5; 127.6; 129.0; 129.2; 129.4; 133.3; 147.6; 152.3; 154.0; 155.4; 163.2; 164.6. EM (IE, *m/z*, %): 458 (M⁺, 14); 430 (23); 429 (100); 357 (38); 328 (13). Anál. Calc. C₂₅H₂₂N₄O₃S: C, 65.49; H, 4.84; N, 12.22. Enc. C, 65.37; H, 4.98; N, 12.15.

8-Benzoilo-3-Ciano-2-etoxi-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-b]-1,6-naftiridina (87c). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (75 %); pf 250-252 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1645 (CO); 1550; 1425; 1345. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.55 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.50 (s ancho, 2H, CH₂); 3.69 (s ancho, 2H, CH₂); 4.70 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 4.97 (s ancho, 2H, CH₂); 7.40-7.50 (m, 10H, 2C₆H₅); 7.90 (s, 1H, H-10). ¹³C RMN δ (CDCl₃): 14.4 (CH₃); 32.7, 44.3, 50.6 (CH₂); 64.3 (OCH₂); 95.5 (C-CN); 114.9 (CN); 119.4 (C-4a); 126.1; 126.9; 127.8; 128.6; 129.2; 129.3; 130.1; 133.4; 135.4; 148.0; 151.6; 154.2; 163.4; 164.8; 171.0 (CO). EM (IE, *m/z*, %): 490 (M⁺, 14); 105 (100). Anál. Calc. C₂₉H₂₂N₄O₂S: C, 71.00; H, 4.52; N, 11.42. Enc. C, 71.14; H, 4.44; N, 11.48.

3-Ciano-2-etoxi-4-fenil-6,7-dihidro-9H-pirano[4,3-b]tieno[2,3-c:5,4-b']dipiridina (87d). Purificado por cromatografía en columna eluyendo con hexano/diclorometano (1:3). Rdto. (40 %); pf 220-222 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1550; 1340. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.53 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.72 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz, CH₂); 3.99 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz, CH₂); 4.64 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 4.82 (s, 2H, CH₂); 7.50 (s, 5H, C₆H₅); 7.67 (s, 1H, H-10). ¹³C RMN δ (CDCl₃): 14.4 (CH₃); 31.7 (CH₂); 64.2, 65.7, 67.4 (OCH₂); 95.3 (C-CN); 114.9 (CN); 119.5 (C-4a); 125.9; 127.7; 128.0; 128.9; 129.2; 129.4; 133.4; 147.8; 151.3; 154.1; 163.3; 164.6. EM (IE, *m/z*, %): 387 (M⁺, 100); 358 (15); 345 (32); 330 (15); 328 (24). Anál. Calc. C₂₂H₁₇N₃O₂S: C, 68.20; H, 4.42; N, 10.85. Enc. C, 68.08; H, 4.30; N, 10.71.

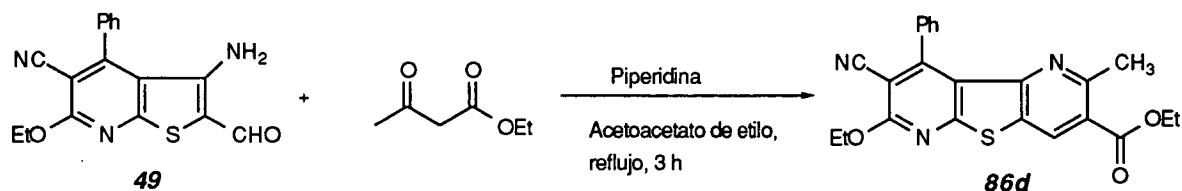
3-Ciano-2-etoxi-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-b]quinolina (87e). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (60 %); pf 215-217 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1550; 1340; 1150. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.53 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 1.79 (q, 4H, *J* = 3.2 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2.60 (t, 2H, CH₂); 2.83 (t, 2H, CH₂); 4.63 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.50 (s, 5H, C₆H₅); 7.70 (s, 1H, H-10). ¹³C RMN δ (CDCl₃): 14.4 (CH₃); 22.6, 22.8, 29.1, 32.4 (CH₂); 64.0 (OCH₂); 94.9 (C-CN); 115.1 (CN); 119.7 (C-4a); 127.6; 128.4; 129.2; 129.3; 129.9; 130.4; 133.5; 146.8; 153.7; 155.3; 163.0; 164.4. EM (IE, *m/z*, %): 385 (M⁺, 100); 356

(20); 343 (23); 328 (22). Anál. Calc. $C_{23}H_{19}N_3OS$: C, 71.66; H, 4.97; N, 10.90. Enc. C, 71.53; H, 5.11; N, 10.93.

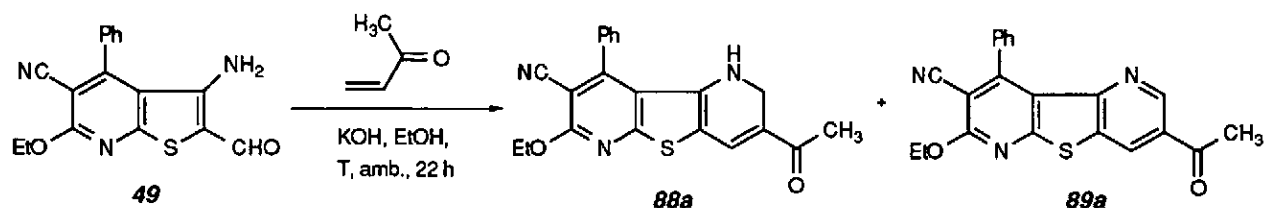
3-Ciano-2-etoxi-4-fenil-6,7-dihidro-9H-tiopirano[4,3-b]tieno[2,3-c:5,4-b']dipiridina (87f). Recristalizada de etanol/acetona. Rdto. (56 %); pf 255-257 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1550; 1345; 1275. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.89 (s, 4H, CH_2CH_2); 3.81 (s, 2H, CH_2); 4.64 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.49-7.52 (m, 5H, C_6H_5); 7.57 (s, 1H, H-10). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 26.4, 29.3, 33.4 (CH_2); 64.2 (OCH_2); 95.3 (C-CN); 114.9 (CN); 119.4 (C-4a); 127.7; 128.2; 128.8; 128.9; 129.3; 129.4; 133.4; 147.6; 154.0; 154.2; 163.2; 164.6. EM (IE, m/z , %): 403 (M^+ , 100); 361 (18); 328 (37); 313 (16); 300 (11). Anál. Calc. $C_{22}H_{17}N_3OS_2$: C, 65.49; H, 4.25; N, 10.41. Enc. C, 65.59; H, 4.27; N, 10.27.

3-Ciano-2-etoxi-4-fenil-1-ciclohepteno[b]tieno[2,3-c:5,4-b']dipiridina (87g). Purificado por cromatografía en columna eluyendo con hexano/diclorometano (3:1). Rdto. (49 %); pf 179-181 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1550. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.51-1.84 (m, 6H, CH_2); 2.26-2.83 (m, 4H, CH_2); 4.64 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.49-7.56 (m, 5H, C_6H_5); 7.55 (s, 1H, H-11). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 26.5, 28.1, 32.3, 35.6, 39.3 (CH_2); 64.0 (OCH_2); 95.0 (C-CN); 115.2 (CN); 120.0 (C-4a); 127.6; 128.7; 129.3; 129.5; 129.7; 133.5; 136.3; 146.2; 153.7; 161.1; 162.9; 164.3. EM (IE, m/z , %): 399 (M^+ , 86); 357 (15); 354 (8). Anál. Calc. $C_{24}H_{21}N_3OS$: C, 72.15; H, 5.30; N, 10.52. Enc. C, 72.28; H, 5.37; N, 10.59.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-metil-tieno[2,3-b:4,5-b']dipiridin-3-carboxilato de etilo (86d).

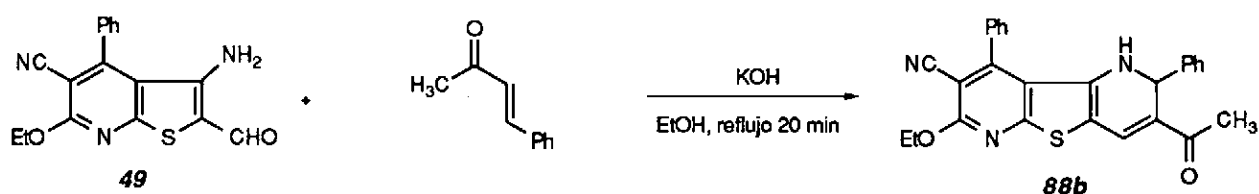


Una mezcla de **49** (0.10 g, 0.31 mmol) y 5 gotas de piperidina en acetoacetato de etilo (5 mL) se calienta a reflujo durante 3 h. El precipitado se filtra y se recristaliza de EtOH/acetona para obtener **86d** (20 mg, 16 %); pf 206-209 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1720 (CO); 1550; 1340; 1240. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.41 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.54 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.55 (s, 3H, CH_3); 4.38 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.68 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.51-7.55 (m, 5H, C_6H_5); 8.63 (s, 1H, H-4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2 (CH_3CH_2O); 14.4 (CH_3CH_2O); 25.0 (CH_3); 61.4 (OCH_2); 64.5 (OCH_2); 95.9 (C-CN); 114.7 (CN); 119.1 (C-9a); 122.5; 127.8; 128.0; 129.3; 129.6; 132.6; 133.1; 150.9; 155.1; 157.2; 163.7; 165.9; 166.2. EM (EI, m/z , %): 417 (M^+ , 100); 389 (25); 344 (20); 286 (19). Anál. Calc. $C_{23}H_{19}N_3OS$: C, 66.17; H, 4.59; N, 10.07. Enc. C, 66.24; H, 4.45; N, 10.05.

3-Acetil-8-ciano-7-etoxi-9-feniltieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina (89a).

Sobre una suspensión de **49** (0.1 g, 0.31 mmol) y metilvinilcetona (0.025 g, 0.37 mmol) en EtOH (10 mL) se añade KOH (10% etanólica, 10 gotas). Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 22 h. El precipitado formado se filtra y se purifica por cromatografía en columna usando CH₂Cl₂/hexano como eluyente, obteniéndose dos fracciones. Una conteniendo el producto puro **89a** y otra conteniendo mezcla de **88a** y **89a**. Esta última fracción se disuelve en THF (7 mL), se le añade un exceso de DDQ y se deja agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se evapora a presión reducida y el sólido se purifica por cromatografía en columna eluyendo con Cl₂CH₂/hexano para dar **89a**.

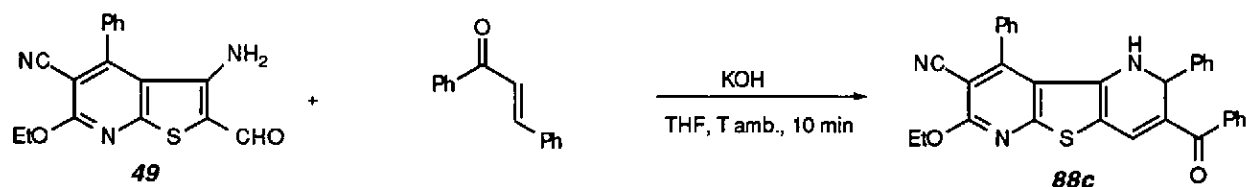
3-Acetil-8-ciano-7-etoxi-9-feniltieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina. (89a). Recristalizada de etanol. Rdto. (66 %); pf 179-181 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1690 (CO); 1555; 1390; 1345. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.56 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.65 (s, 3H, CH₃); 4.70 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.51-7.60 (m, 5H, C₆H₅); 8.68 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H_{arom}); 8.96 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H_{arom}). ¹³C RMN δ (CDCl₃): 14.4 (CH₃); 26.9 (CH₃CO); 64.7 (OCH₂); 96.5 (C-8); 114.5 (CN), 119.1 (C-9a); 128.2, 129.0, 129.8, 130.0, 131.4, 133.4 (C₆H₅, C-4, C-4a); 147.4 (C-2); 152.7; 155.4; 163.9; 166.3; 195.8 (CO). EM (IE, *m/z*, %): 373 (M⁺, 95); 372 (100); 344 (96); 331 (35). Anál. Calc. C₂₁H₁₅N₃O₂S: C, 67.55; H, 4.05; N, 11.35. Enc. C, 67.59; H, 4.09; N, 11.32.

3-Acetil-8-ciano-7-etoxi-2,9-difenil-1,2-dihidrotieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina (88b).

A una suspensión de **49** (0.1 g, 0.31 mmol) y *trans* 4-fenil-3-buten-2-ona (0.054 g, 0.37 mmol) en EtOH (10 mL) se añade KOH (10 % etanólico, 10 gotas). Se refluje durante 20 min, el sólido formado se filtra y recristaliza de EtOH/CH₂Cl₂ para obtener el compuesto **88b**. Rdto. (62 %); pf 222-225 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3400 (NH); 2220 (CN); 1635 (CO); 1550; 1470. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.49 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.37 (s, 3H, CH₃); 4.49 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz, NH); 4.60 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 5.64 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, NHCH); 7.04-7.63 (m, 11H, 2C₆H₅, H-4). ¹³C RMN δ (CDCl₃): 14.3 (CH₃); 24.9 (CH₃); 52.2 (C-2); 64.3 (OCH₂); 94.9 (C-8); 105.6; 114.3 (CN); 115.9; 124.6; 125.6; 127.7; 127.9; 128.4; 129.2; 129.4; 130.6; 130.8; 132.7; 140.2; 142.4;

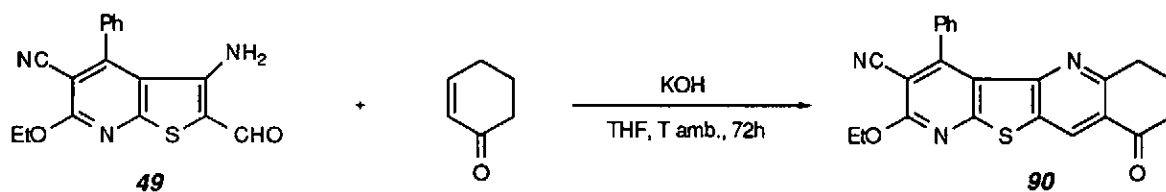
151.8; 161.7; 164.9; 194.5 (CO). EM (IE, m/z , %): 451 (M^+ , 56); 449 (40); 374 (100). Anál. Calc. $C_{27}H_{21}N_3O_2S$: C, 71.82; H, 4.68; N, 19.30. Enc. C, 71.98; H, 4.47; N, 19.15.

3-Benzoil-8-ciano-7-etoxi-2,9-difenil-1,2-dihidrotieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina (88c) y 3-ciano-2-etoxi-4-fenil-6,7-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-b]quinolina-9-(8H)-ona (90).



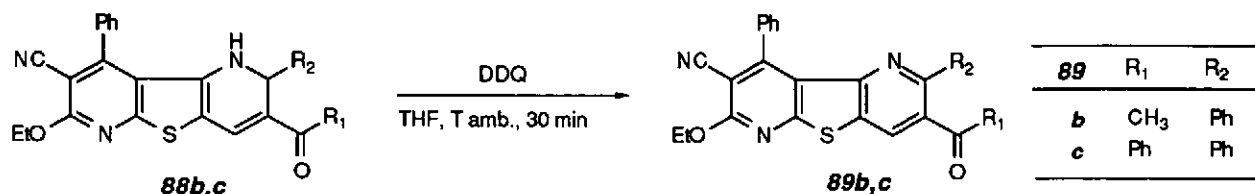
Sobre una disolución del aldehído **49** (0.10 g, 0.31 mmol) y la adecuada cetona α - β insaturada (0.37 mmol) en THF (6 mL) se añade poco a poco, KOH (10% etanólico, 3 gotas para **88c** y 1 mL para **90**). Se deja agitando a temperatura ambiente durante 10 minutos para obtener **89c** y durante 72 h para **90**. El disolvente se evapora a presión reducida y el sólido se purifica como se indica:

3-Benzoil-8-ciano-7-etoxi-2,9-difenil-1,2-dihidrotieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina. (88c). Purificado por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/hexano (3:1). Rdto. (46 %); pf 234-236 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3420 (NH); 2220 (CN); 1610 (CO); 1560; 1470. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.49 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.51 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, NH); 4.59 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.11-7.65 (m, 16H, $3C_6H_5$, H-4). ^{13}C RMN δ ($CDCl_3$): 14.3 (CH_3); 52.7 (C-2); 64.3 (OCH_2); 94.9 (C-8); 106.0; 114.3 (CN); 115.8; 123.9; 125.5; 127.7; 127.9; 128.3; 128.4; 128.5; 129.3; 129.4; 130.7; 131.1; 132.9; 134.0; 138.9; 140.2; 142.6; 152.0; 161.8; 165.1; 193.8 (CO). EM (IE, m/z , %): 513 (M^+ , 15); 511 (21); 436 (12); 408 (13). Anál. Calc. $C_{32}H_{23}N_3O_2S$: C, 74.83; H, 4.51; N, 8.18. Enc. C, 74.70; H, 4.75; N, 8.23.



3-ciano-2-etoxi-4-fenil-6,7-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-b]quinoleina-9-(8H)-ona (90) Purificado por cromatografía en columna utilizando CH_2Cl_2 /hexano (3:1) como eluyente. Rdto. (50 %); pf 225-227 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1680 (CO); 1550; 1340. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.55 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.15 (q, 2H, $J = 6.5$ Hz, CH_2); 2.68 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, CH_2); 2.83 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, CH_2); 4.69 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.50-7.55 (m, 5H, C_6H_5); 8.68 (s, 1H, H-10). ^{13}C RMN δ ($CDCl_3$): 14.4 (CH_3); 21.8, 32.48, 38.6 (CH_2); 64.6 (OCH_2); 96.1 (C-CN); 114.6 (CN); 119.0 (C-9a); 125.2; 127.8; 129.2; 129.5; 129.6; 133.2; 152.3; 155.4; 160.7; 163.9; 166.7; 197.3 (CO). EM (IE, m/z , %): 399 (M^+ , 100); 398 (32); 370 (23); 357 (39); 354 (17). Anál. Calc. $C_{23}H_{17}N_3O_2S$: C, 69.15; H, 4.29; N, 10.52. Enc. C, 69.30; H, 4.15; N, 10.69.

8-Ciano-7-etoxi-9-feniltieno[2,3-b:4,5-b']dipiridinas (89b,c).

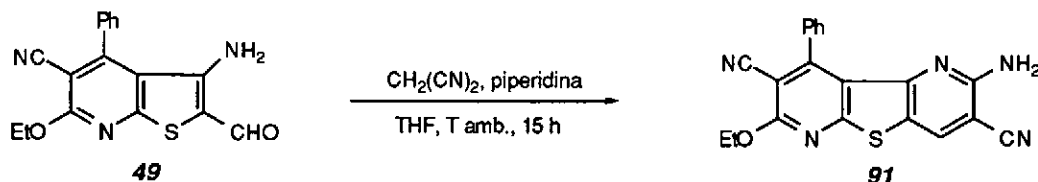


Una disolución de **88b,c** (0.25 mmol) y DDQ (0.25 mmol) en THF (3 mL) se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evapora a presión reducida y el sólido se recristaliza o purifica por cromatografía en columna. Se obtienen los siguientes derivados:

3-Acetil-8-ciano-7-etoxi-2,9-difeniltieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina. (89b). Recristalizada de etanol/diclorometano. Rdto. (88 %); pf 191-193 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1680 (CO); 1550; 1500; 1450; 1410. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.57 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.12 (s, 3H, CH₃); 4.70 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.20-7.56 (m, 10H, 2C₆H₅); 8.26 (s, 1H, H-4). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 30.4 (CH₃CO); 64.6 (OCH₂); 96.1 (C-8); 114.5 (CN), 119.3 (C-9a); 128.2; 128.3; 128.9; 129.2; 129.3; 129.5; 129.6; 130.7; 131.3; 133.6; 138.6; 150.1; 154.1; 155.0; 163.7; 166.0; 203.3 (CO). EM (IE, *m/z*, %): 449 (M⁺, 100); 434 (12); 420 (13); ; 407 (22). Anál. Calc. C₂₇H₁₉N₃O₂S: C, 72.14; H, 4.26; N, 9.35. Enc. C, 72.30; H, 4.32; N, 9.10.

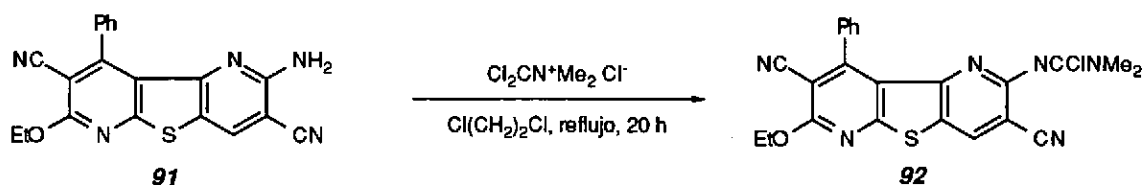
3-Benzoil-8-ciano-7-etoxi-2,9-difeniltieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina. (89c). Purificado por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/hexano (1:1). Rdto. (90 %); pf 198-200 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1660 (CO); 1555; 1540; 1410; 1380. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.56 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 4.71 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.08-7.68 (m, 15H, 3C₆H₅); 8.25 (s, 1H, H-4). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 64.6 (OCH₂); 96.2 (C-8); 114.6 (CN), 119.5 (C-9a); 127.8; 128.3; 128.4; 128.9; 129.0; 129.3; 129.6; 129.9; 130.9; 131.4; 131.6; 133.5; 133.7; 136.5; 138.1; 150.2; 154.4; 155.1; 163.7; 165.8; 196.8 (CO). EM (IE, *m/z*, %): 511 (M⁺, 100); 482 (12); 469 (12); 454 (11); 441 (44). Anál. Calc. C₃₂H₂₁N₃O₂S: C, 75.13; H, 4.18; N, 8.21. Enc. C, 75.30; H, 4.08; N, 8.32.

2-Amino-3,8-diciano-7-etoxi-9-feniltieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina (91).



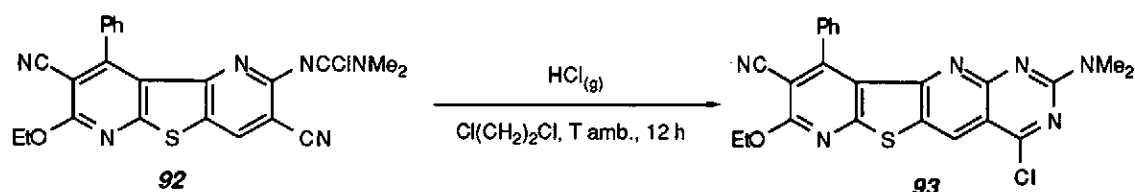
Una solución de **49** (2.25 g, 7.0 mmol), malononitrilo (0.51 g, 7.7 mmol) y piperidina (1.40 mL) en THF (100mL) se agita a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se evapora a presión reducida y el sólido resultante se recristaliza de acetona para obtener **91** (2.56 g, 98%); *pf* 275-277 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3460, 3340 (NH); 2220, 2210 (CN); 1620; 1550. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.53 (s, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O), 4.79 (s ancho, 2H, intercambiable con D_2O , NH_2); 7.44-7.54 (m, 5H, C_6H_5); 8.06 (s, 1H, H-4). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 14.4 (CH_3); 64.7 (CH_2O); 90.0 (C-3); 96.1 (C-8); 114.5, 116.4 (CN); 118.5, 120.1 (C-4a, C-9a); 127.9, 129.0, 129.7, 133.3 (C_6H_5); 135.4 (C-4); 152.3; 155.3; 156.4; 163.8; 166.8. EM (IE, m/z , %): 371 (M^+ , 100); 370 (26); 342 (89); 315 (17); 287 (6). Anál. Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$: C, 64.68; H, 3.53; N, 18.86. Enc. C, 64.49; H, 3.67; N, 18.71.

3,8-Diciano-2-clorodimetilaminometilenamino-7-etoxi-9-feniltieno[2,3-b:4,5-b']-dipiridina (92).



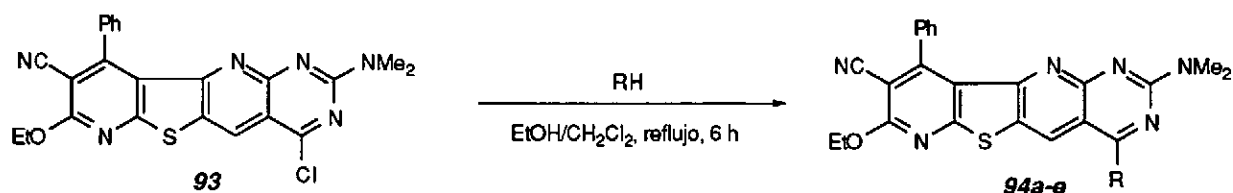
Preparado según el Procedimiento General de obtención de 2-clorodimetilaminometilenamino derivados (pag. 105). Rdto. (70%); pf 265-267 °C (descomp). IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1640; 1550; 1400; 1330. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.18 (s, 6H, NMe_2); 4.67 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.47 (s, 5H, C_6H_5); 8.22 (s, 1H, H-4). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 14.4 (CH_3); 40.1 (NMe_2); 64.6 (CH_2O); 96.3 (C-8); 101.1 (C-3); 114.6, 116.9 (CN); 119.2 (C-9a); 124.1 (C-4a); 127.9, 128.2, 129.3, 133.2 (C_6H_5); 135.3 (C-4); 141.9 (NCCI); 151.2; 155.5; 158.1; 163.9; 166.4. EM (IE, m/z , %): 460 (M^+ , 10); 425 (14); 370 (12). Anál Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{OClS}$: C, 59.93; H, 3.72; N, 18.23. Enc. C, 60.09; H, 3.59; N, 18.16.

4-Cloro-9-ciano-8-etoxi-2-dimetilamino-10-fenilpirido[3'',2''':4',5']tieno[2',3',:5,6]-pirido[2,3-d]pirimidina (93).



Preparada según el Procedimiento General de obtención de 4-cloropiridotienopirimidinas fusionadas (pag. 106). Rdto. (75%); pf 288-290°C (descomp). IR (KBr, cm^{-1}): 2210 (CN); 1590; 1560; 1400; 1390; 1320. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.56 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.25 (s, 6H, NMe_2); 4.70 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 7.59-7.61 (m, 5H, C_6H_5); 8.61 (s, 1H, H-4). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 14.4 (CH_3); 37.2 (NMe_2); 64.8 (CH_2O); 96.2 (C-CN); 110.3 (C-4a); 114.5 (CN); 118.5 (C-10a); 125.5 (C-5a); 128.0, 129.3, 129.8, 133.0 (C_6H_5); 156.3; 157.3; 158.4; 159.7; 161.8; 164.4; 168.1. EM (IE, m/z , %): 462 (M^{+2} , 18), 460 (M^+ , 62), 216 (11). Anál. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{OS}$: C, 59.93; H, 3.72; N, 18.23. Enc. C, 60.13; H, 3.80; N, 18.36.

9-Ciano-8-etoxi-2-dimetilamino-10-fenilpirido[3'',2'':4',5']tieno[2',3':,5,6]pirido[2,3-d]pirimidinas (94a-e). Procedimiento General.



Una disolución de **93** (0.44 mmol) y la amina apropiada (0.66 mmol) en EtOH/diclorometano (3:2) se calienta a reflujo durante 6 h. El sólido se filtra y se recristaliza de EtOH/diclorometano obteniéndose los siguientes derivados:

9-Ciano-8-etoxi-2-dimetilamino-10-fenil-4-morfolinopirido[3'',2'':4',5']tieno[2',3':5,6]pirido[2,3-d]pirimidina (94a). Rdto. (78 %); pf >290 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540; 1410; 1345. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.19 (s, 6H, NMe_2); 3.64 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, 2CH_2); 3.85 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, 2CH_2); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.57 (s, 5H, C_6H_5); 8.28 (s, 1H, H-5). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 14.4 (CH_3); 36.9 (NMe_2); 50.5 (CH_2NCH_2); 64.4 (OCH_2); 66.6 (OCH_2); 95.9 (C-9); 104.2 (C-4a); 114.9 (CN); 119.0 (C-10a); 122.4 (C-5a); 127.9, 128.1, 129.3, 129.8, 133.3 (C-5, C_6H_5); 154.9; 155.6; 160.1; 160.4; 164.0; 165.5; 167.3. EM (IE, m/z , %): 511 (M^+ , 100), 509 (12), 496 (23), 482 (11). Anál. Calc. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: C, 63.39; H, 4.93; N, 19.17. Enc. C, 63.47; H, 4.78; N, 19.05.

9-Ciano-8-etoxi-2-dimetilamino-10-fenil-4-piperidinopirido[3'',2'':4',5']tieno[2',3':5,6]pirido[2,3-d]pirimidina (94b). Rdto. (85 %); pf 252-254 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1540. 1410; 1345. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.76 (s, 6H, CH_2); 3.19 (s, 6H, NMe_2); 3.61 (s, 4H, CH_2NCH_2); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.60 (s, 5H, C_6H_5); 8.28 (s, 1H, H-5). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 14.4 (CH_3); 24.7, 25.8 (CH_2); 36.8 (NMe_2); 51.1 (NCH_2); 64.3 (OCH_2); 95.7 (C-9); 104.6 (C-4a); 114.9 (CN); 119.1 (C-10a); 122.0 (C-5a); 128.0, 128.2, 129.3, 129.7, 133.4 (C-5, C_6H_5); 154.4; 155.4; 160.2; 160.6; 163.8; 165.5; 167.2. EM (IE, m/z , %): 509 (M^+ , 67), 494 (22), 466 (18), 213 (15). Anál. Calc. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{OS}$: C, 65.99; H, 5.34; N, 19.24. Enc. C, 66.12; H, 5.21; N, 19.39.

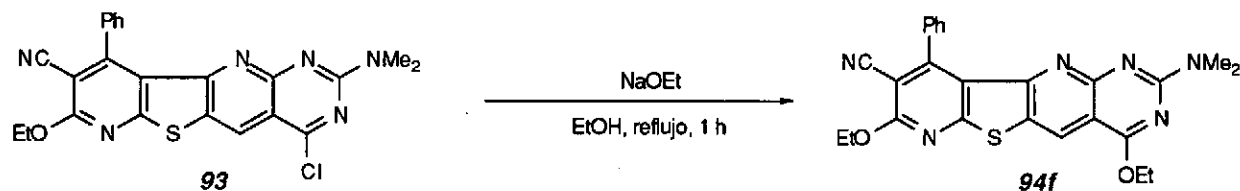
4-(4-Bencilpiperazino)-9-ciano-8-etoxi-2-dimetilamino-10-fenilpirido[3'',2'':4',5']tieno[2',3':5,6]pirido[2,3-d]pirimidina (94c). Rdto. (86 %); pf 215-217 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1565 1540; 1400; 1345. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.63 (m, 4H, CH_2NCH_2); 3.18 (s, 6H, NMe_2); 3.58 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 3.65-3.71 (m, 4H, CH_2NCH_2); 4.64 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.29-7.35 (m, 5H, C_6H_5); 7.58 (s, 5H, C_6H_5); 8.28 (s, 1H, H-5). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 14.4 (CH_3); 36.8 (NMe_2); 50.0 (CH_2); 52.7 (CH_2); 63.0 (CH_2); 64.4 (OCH_2); 95.7 (C-9); 104.4 (C-4a); 114.9 (CN); 119.1(C-10a); 122.1 (C-5a); 127.2, 127.9, 128.1, 128.3, 129.1, 129.4, 129.7, 133.2, 137.6 (C-5, C_6H_5); 154.7; 155.6; 160.1; 160.6; 164.0; 165.3; 167.2. EM (IE,

m/z , %): 600 (M^+ , 3), 518 (2), 481 (3). Anál. Calc. $C_{34}H_{32}N_8OS$: C, 67.98; H, 5.42; N, 18.65. Enc. C, 68.11; H, 5.37; N, 18.71.

9-Ciano-8-etoxi-4-(4-etoxicarbonilpiperazino)-2-dimetilamino-10-fenilpirido[3'',2'':4',5']tieno[2',3':5,6]pirido[2,3-d]pirimidina (94d). Rdto. (75 %); $pf >290$ °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1700 (CO); 1540; 1410. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.51 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.17 (s, 6H, NMe_2); 3.63 (s, 4H, CH_2NCH_2); 3.65 (t, 4H, CH_2NCH_2); 4.18 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.64 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2); 7.57 (s, 5H, C_6H_5); 8.26 (s, 1H, H-5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 14.6 (CH_3); 36.8 (NMe_2); 43.2, 49.7 (NCH_2); 61.6 (OCH_2); 64.4 (OCH_2); 95.8 (C-9); 104.2 (C-4a); 114.8 (CN); 118.9 (C-10a); 122.4 (C-5a); 127.8, 127.9, 129.3, 129.7, 133.2 (C-5, C_6H_5); 154.8; 155.4; 155.5; 160.0; 160.3; 163.9; 165.4; 167.3. EM (IE, m/z , %): 582 (M^+ , 26), 509 (7), 454 (10). Anál. Calc. $C_{30}H_{30}N_8O_3S$: C, 61.84; H, 5.19; N, 19.23. Enc. C, 61.92; H, 4.98; N, 19.27.

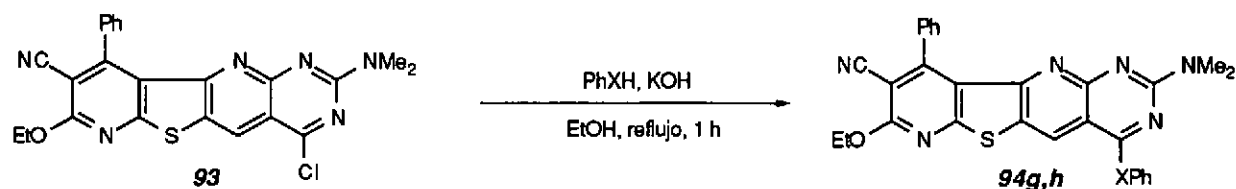
4-Bencilamino-9-ciano-8-etoxi-2-dimetilamino-10-fenilpirido[3'',2'':4',5']tieno[2',3':5,6]pirido[2,3-d]pirimidina (94e). Rdto. (86 %); $pf >290$ °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3280 (NH); 2220 (CN); 1570; 1540; 1400; 1345. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.17 (s, 6H, NMe_2); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.75 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz, $CH_2C_6H_5$); 5.80 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz, NH); 7.29-7.61 (m, 10H, $2C_6H_5$); 8.15 (s, 1H, H-5). EM (IE, m/z , %): 531 (M^+ , 33), 516 (17), 326 (12). Anál. Calc. $C_{30}H_{25}N_7OS$: C, 67.78; H, 4.74; N, 18.44. Enc. C, 67.95; H, 4.57; N, 18.25.

9-Ciano-4,8-dietoxi-2-dimetilamino-10-fenilpirido[3'',2'':4',5']tieno[2',3':5,6]pirido[2,3-d]pirimidina (94f).



Una disolución de **93** (0.10 g, 0.22 mmol) y un exceso de etóxido sódico en EtOH (20 mL) se calienta a reflujo durante 1 h. El sólido se filtra y recristaliza de EtOH/diclorometano obteniéndose **94f**. Rdto. (90 %); $pf 278-280$ °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1600; 1550; 1390; 1345. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.48 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.21 (s, 6H, NMe_2); 4.55 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.60 (s, 5H, C_6H_5); 8.56 (s, 1H, H-5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2, 14.4 (CH_3); 37.0 (NMe_2); 63.1, 64.4 (OCH_2); 95.9 (C-9); 104.2 (C-4a); 114.8 (CN); 119.1 (C-10a); 123.7 (C-5a); 127.2, 128.0, 129.3, 129.7, 133.4 (C-5, C_6H_5); 155.5; 155.7; 159.4; 160.7; 163.9; 166.3; 167.4. EM (IE, m/z , %): 470 (M^+ , 40), 441 (15), 413 (7), 399 (6), 207 (19). Anál. Calc. $C_{25}H_{22}N_6O_2S$: C, 63.81; H, 4.71; N, 17.86. Enc. C, 63.65; H, 4.86; N, 17.68.

9-Ciano-8-etoxi-2-dimetilamino-10-fenilpirido[3'',2'':4',5']tieno[2',3':5,6]pirido-[2,3-d]pirimidinas (94g,h). Procedimiento general.

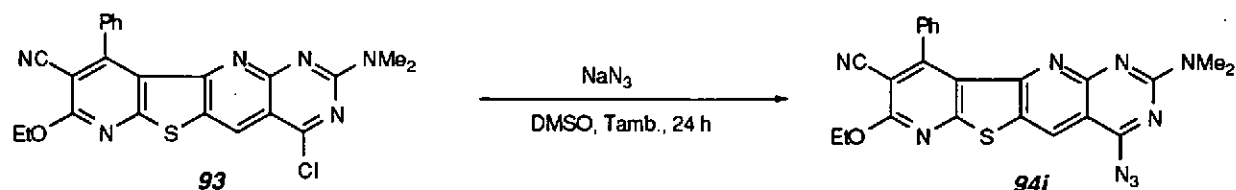


Una disolución de **93** (0.4 mmol), fenol o tiofenol (0.66 mmol) y unas gotas de KOH (10% etanólica) en EtOH se calienta a reflujo durante 1 h. El sólido se filtra y recristaliza de EtOH/diclorometano para obtener los siguientes derivados:

9-Ciano-8-etoxi-2-dimetilamino-10-fenil-4-feniltiopirido[3'',2'':4',5']tieno[2',3':5,6]pirido[2,3-d]pirimidina (94g). Rdto. (86 %); pf 276-278 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1570; 1540; 1500; 1400; 1350. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.80 (s, 3H, NCH_3); 3.06 (s, 3H, NCH_3); 4.67 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.43-7.62 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.58 (s, 1H, H-5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 36.5 (NMe_2); 64.5 (OCH_2); 95.9 (C-9); 110.1 (C-4a); 114.6 (CN), 118.8 (C-10a); 123.9 (C-5a); 126.8, 127.2, 127.9, 129.0, 129.4, 129.5, 129.7, 133.1, 136.0 (C-5, C_6H_5); 155.9; 156.2; 157.0; 159.5; 164.2; 167.7; 171.4. EM (IE, m/z , %): 534 (M^+ , 50), 489 (19), 353 (20). Anál. Calc. $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{OS}_2$: C, 65.15; H, 4.15; N, 15.72. Enc. C, 65.35; H, 4.01; N, 15.60.

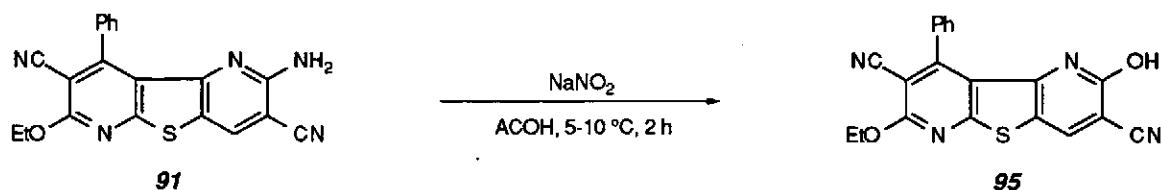
9-Ciano-8-etoxi-2-dimetilamino-10-fenil-4-fenoxipirido[3'',2'':4',5']tieno[2',3':5,6]pirido[2,3-d]pirimidina (94h). Rdto. (90 %); pf 274-276 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1620, 1540; 1400; 1345. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.54 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.96 (s, 3H, NMe); 3.12 (s, 3H, NMe); 4.66 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.25-7.62 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.76 (s, 1H, H-5). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 36.7 (NMe_2); 64.5 (OCH_2); 95.9 (C-9); 103.6 (C-4a); 114.7 (CN), 119.0 (C-10a); 121.8 (C-5a); 124.0, 125.6, 127.2, 127.9, 129.3, 129.4, 129.6, 133.3, 152.3 (C-5, C_6H_5); 155.9; 156.0; 159.7; 160.2; 164.0; 166.2; 167.5. EM (IE, m/z , %): 518 (M^+ , 4). Anál. Calc. $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C, 67.17; H, 4.28; N, 16.21. Enc. C, 67.29; H, 4.12; N, 16.27.

4-Azido-9-ciano-8-etoxi-2-dimetilamino-10-fenilpirido[3'',2'':4',5']tieno[2',3':5,6]-pirido [2,3-d]pirimidina (94i)

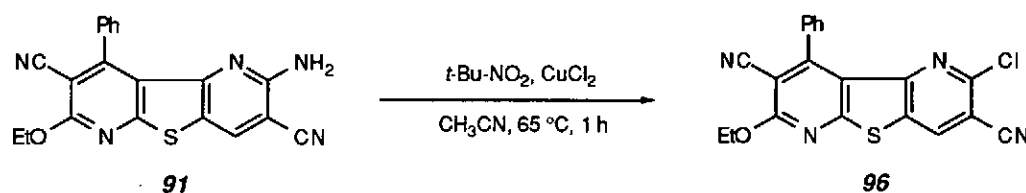


Sobre una disolución de **93** (0.20 g, 0.44 mmol) en dimetil sulfóxido (5 mL) se añade azida sódica (0.03 g, 0.53 mmol) en agua (0.2 mL). Se agita a temperatura ambiente durante 24 h y se añade agua (30 mL). El sólido se filtra y recristaliza de EtOH/diclorometano obteniéndose **94i**. Rdto. (65 %); pf 290-292 °C. IR (KBr,

cm⁻¹): 2220 (CN); 2120 (N₃); 1620; 1540; 1380; 1345. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.39 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 2.99 (s, 6H, NMe₂); 4.40 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.45-7.56 (m, 5H, C₆H₅); 8.19 (s, 1H, *J* = 5.0 Hz). EM (IE, *m/z*, %): 467 (M⁺, 3). Anál. Calc. C₂₃H₁₇N₉OS: C, 59.09; H, 3.67; N, 26.96. Enc. C, 59.20; H, 3.78; N, 27.01.

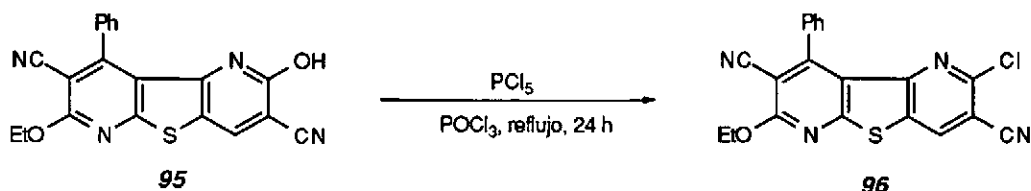
3,8-Diciano-7-etoxi-9-feniltieno[2,3-b:5,4-b']dipirido-2-(1H)-ona (95).

Sobre una suspensión mantenida a 5-10 °C del compuesto **91** (0.30 g, 0.81 mmol) en ácido acético glacial (10 mL) se añade, poco a poco y agitando, nitrito sódico (0.08 g, 1.21 mmol) en ácido sulfúrico monohidratado (2 mL) se mantiene la agitación a esa temperatura durante 2 h y a temperatura ambiente una noche. La mezcla de reacción se vierte sobre H₂O (75 mL) y el sólido resultante se filtra y recrystaliza de EtOH/acetona para dar el compuesto **95** (0.25 g, 83%); p f. 276-278°C. IR (KBr, cm⁻¹): 3350 (NH); 2220 (CN); 1660 (CO); 1560; 1340. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.52 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 4.67 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 7.46-7.66 (m, 5H, C₆H₅); 8.18 (s, 1H, H-4); 8.38 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O). ¹³C RMN δ (CDCl₃): 14.3 (CH₃); 65.3 (CH₂O); 97.0 (C-8); 104.0 (C-3) 113.2, 113.3 (CN); 113.9, 114.9 (C-4a, C-9a); 127.7, 130.6, 131.4, 132.0 (C₆H₅); 138.8 (C-9b); 142.4 (C-4); 153.0; 157.8; 163.2; 165.7. EM (IE, *m/z*, %): 372 (M⁺, 22); 343 (22); 315 (10); 260 (10). Anál. Calc. C₂₀H₁₂N₄O₂S: C, 64.50; H, 3.29; N, 15.05. Enc. C, 64.31; H, 3.41; N, 15.12.

3,8-Diciano-2-cloro-7-etoxi-9-feniltieno[2,3-b:4,5-b']dipiridina 96.**Método A:**

Sobre una disolución de CuCl₂ (0.13 g, 0.96 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (0.14 mL) en acetonitrilo (10 mL) enfriada a 5 °C se añade gota a gota una suspensión del compuesto **91** (0.3 g, 0.83 mmol) en acetonitrilo (20 mL). La mezcla de reacción se calienta a 65°C durante 1 h y se vierte sobre HCl (2N, 75 mL). Se extrae con diclorometano (50 mL) y se seca con sulfato sódico. El disolvente se evapora a presión reducida y el sólido se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente CH₂Cl₂ para obtener **96** (0.10 g, 30%); pf 223-225°C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220, 2210 (CN); 1545; 1380; 1340. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.55 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 4.73 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 7.48-7.59 (m, 5H, C₆H₅); 8.37 (s, 1H, H-4). ¹³C RMN δ (CDCl₃): 14.3 (CH₃); 65.1 (CH₂O); 97.2 (C-8); 106.6 (C-3) 114.0 (CN); 114.9 (CN); 118.0 (C-9a); 128.1, 128.8, 129.1, 130.2, 132.1, 136.2 (C-4a, C-4, C₆H₅); 148.9; 151.4; 156.1; 164.3; 166.5. EM (IE, *m/z*, %): 392 (M⁺+2, 39);

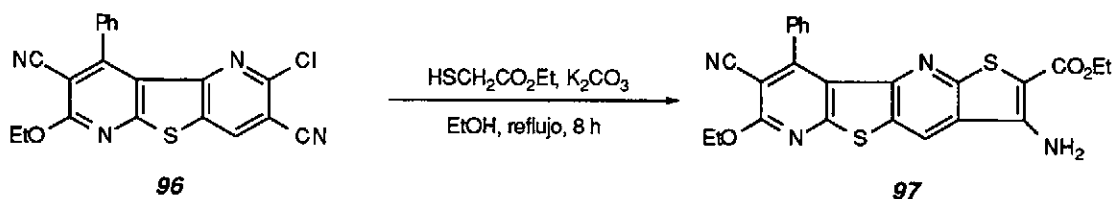
390 (M^+ , 100); 361(61); 348 (55); 334 (46). Anál. Calc. $C_{20}H_{11}N_4OClS$: C, 61.46; H, 2.84; N,14.34. Enc. C, 61.41; H, 2.93; N, 14.39.



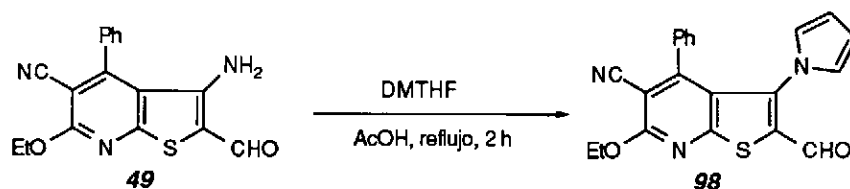
Método B:

Una disolución de **95** (0.4 g, 1.1 mmol) y PCl_5 (0.34 g, 1.61 mmol) en $POCl_3$ (7 mL) se calienta a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo (250 g), se extrae con CH_2Cl_2 (100 mL) y se seca con sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente CH_2Cl_2 para obtener **96** (0.23g, 58%).

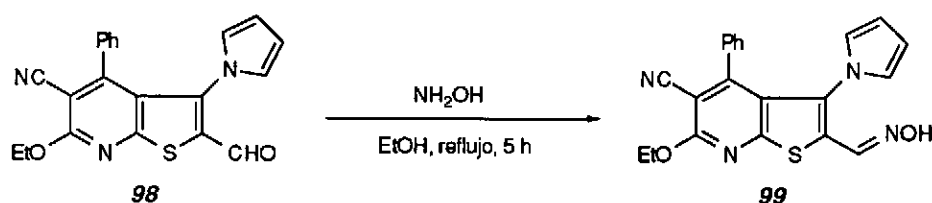
3-Amino-8-cloro-7-etoxi-9-fenil-ditieno[5',4'-b':2',3'-e:2,3-b]dipirido-2-carboxilato de etilo (97).



Una mezcla de **96** (0.1 g, 0.25 mmol), mercaptoacetato de etilo (0.04 g, 0.31 mmol) y carbonato potásico (0.032 g, 0.31 mmol) en EtOH (10 mL) se calienta a reflujo durante 8 h. El sólido resultante se filtra y se recristaliza de EtOH/ CH_2Cl_2 para obtener **97** (0.09 g, 76%); $pf > 300$ °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 3350 (NH); 2220 (CN); 1670 (CO); 1600; 1550; 1400; 1345. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.55 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.34 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 4.69 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 5.90 (s ancho, 2H, NH_2); 7.50-7.55 (m, 5H, C_6H_5); 8.30 (s, 1H, H-4). EM (IE, m/z , %): 474 (M^+ , 100); 428 (13); 400 (14); 371 (12); 338 (12). Anál. Calc. $C_{24}H_{18}N_4O_3S_2$: C, 60.75; H, 3.82; N, 11.81. Enc. C, 60.70; H, 3.70; N, 11.95.

5-Ciano-6-etoxi-4-fenil-2-formil-3-(1H-pirrol-1-il)tieno[2,3-b]piridina (98).

Una disolución del aldehído **49** (1.66 g, 5.1 mmol) y DMTHF (0.75 g, 5.6 mmol) en AcOH (30 mL) se calienta a ebullición durante 40 min. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/hexano (1:1) se obtiene **98** (1.41 g, 78 %); pf 194-196 °C. IR (KBr, cm^{-1}): ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.53 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.67 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 5.87 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz, H- β -pirrol); 6.39 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz, H- α -pirrol); 7.04-7.30 (m, 5H, C_6H_5); 9.57 (s, 1H, CHO). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.2 (OCH_2CH_3); 64.8 (OCH_2); 97.8 (C-5); 110.2 (C- β -pirrol); 113.9 (CN); 120.6 (C-3a); 123.4 (C- α -pirrol); 127.1, 128.2, 129.4, 132.0 (C_6H_5); 134.0 (C-2); 140.3 (C-3); 155.4 (C-7a); 163.0, 163.6 (C-4, C-6); 183.7 (CHO). EM (IE, m/z , %): 373 (M^+ , 100); 344 (39); 317 (50); 3316 (74). Anál. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 67.55; H, 4.05; N, 11.25. Enc. C, 67.71; H, 4.17; N, 11.09.

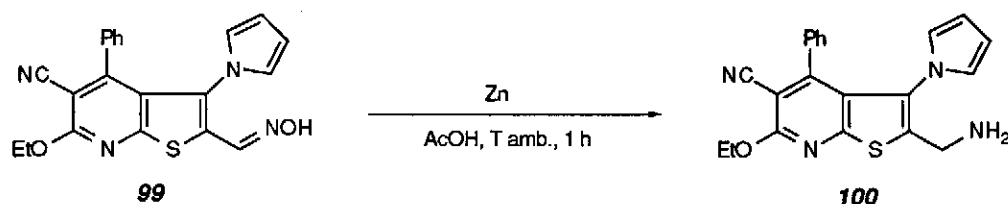
Oximas de la 5-Ciano-6-etoxi-4-fenil-2-formil-3-(1H-pirrol-1-il)tieno[2,3-b]piridina (99a,b).

Una disolución del aldehído **49** (1.53 g, 4.1 mmol) e hidrocóloruro de hidroxilamina (0.31 g, 4.5 mmol) en EtOH (25 mL) se calienta a reflujo durante 5 h. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/hexano (2:1) se obtienen los siguientes derivados:

(E)-Oxima de la 5-Ciano-6-etoxi-4-fenil-2-formil-3-(1H-pirrol-1-il)tieno[2,3-b]piridina (**99a**). Rdto. (66 %); pf 277-279 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3320 (ancha, OH); 2210 (CN); 1500; 1480; 1370; 1330. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.63 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 5.83 (t, 2H, $J = 2.1$ Hz, H- β -pirrol); 6.26 (t, 2H, $J = 2.1$ Hz, H- α -pirrol); 7.02-7.27 (m, 5H, C_6H_5); 7.84 (s, 1H); 8.09 (s, 1H). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (OCH_2CH_3); 64.3 (OCH_2); 96.5 (C-5); 109.6 (C- β -pirrol); 114.5 (CN); 121.5 (C-3a); 122.6 (C- α -pirrol); 127.2, 128.1, 129.0, 132.3 (C_6H_5); 133.0 (C-2); 143.1 (CH=NOH); 152.8 (C-7a); 161.2, 162.2 (C-4, C-6). EM (IE, m/z , %): 371 (M^+ -OH, 65); 343 (68). Anál. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 64.93; H, 4.15; N, 14.42. Enc. C, 65.17; H, 4.03; N, 14.57.

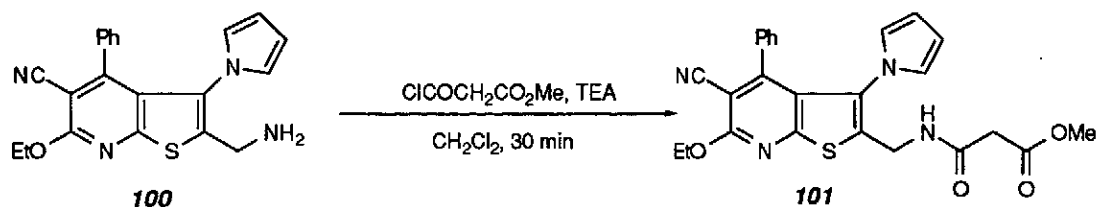
(*Z*)-Oxima de la 5-Ciano-6-etoxi-4-fenil-2-formil-3-(1*H*-pirrol-1-il)tieno[2,3-*b*]piridina (**99b**). Rdto. (21 %); pf 273 °C (descomp). IR (KBr, cm⁻¹): 3380 (ancha, OH); 2210 (CN); 1550; 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.51 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 4.63 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 5.85 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz, H-β-pirrol); 6.30 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz, H-α-pirrol); 7.01-7.26 (m, 6H, HC=N, C₆H₅); 9.98 (s ancho, 1H, NOH). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (OCH₂CH₃); 64.3 (OCH₂); 97.6 (C-5); 109.7 (C-β-pirrol); 114.6 (CN); 122.6 (C-3a); 122.9 (C-α-pirrol); 127.2, 128.1, 129.0, 132.4 (C₆H₅); 134.1 (C-2); 138.5 (CH=NOH); 153.2 (C-7a); 162.0, 162.3 (C-4, C-6). EM (IE, *m/z*, %): 388 (M⁺, 5); 371 (M⁺ - OH, 68); 343 (78). Anál. Calc. C₂₁H₁₆N₄O₂S: C, 64.93; H, 4.15; N, 14.42. Enc. C, 65.19; H, 4.29; N, 14.31.

2-Aminometil-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-3-(1*H*-pirrol-1-il)tieno[2,3-*b*]piridina (100**).**



Sobre una suspensión de las oximas **99** (0.77 g, 2.0 mmol) en AcOH (20 mL) se añade en porciones y durante 10 min zinc (1.31 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. Sobre el residuo se adiciona agua (50 mL) y se basicifica con NaOH (1N) hasta pH = 10-11. Se extrae con cloroformo (3 X 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄). El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/EtOH (99:1) se obtiene **100** (0.60 g, 81 %); pf 186-188 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3400 (NH); 2220 (CN); 1550; 1490; 1380; 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.51 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 1.55 (s ancho, 2H, NH₂); 3.83 (s, 2H, CH₂NH₂); 4.62 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 5.80 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz, H-β-pirrol); 6.20 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz, H-α-pirrol); 7.00-7.29 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (OCH₂CH₃); 38.6 (CH₂NH₂); 63.8 (OCH₂); 95.9 (C-5); 109.0 (C-β-pirrol); 114.9 (CN); 121.5 (C-3a); 121.8 (C-α-pirrol); 127.3, 127.9, 128.6, 132.6 (C₆H₅); 127.6 (C-2); 141.6 (C-3); 152.1 (C-7a); 160.0, 161.1 (C-4, C-6). EM (IE, *m/z*, %): 374 (M⁺, 68); 357 (100); 345 (39); 329 (43). Anál. Calc. C₂₁H₁₈N₄OS: C, 67.36; H, 4.85; N, 14.96. Enc. C, 67.41; H, 5.04; N, 15.15.

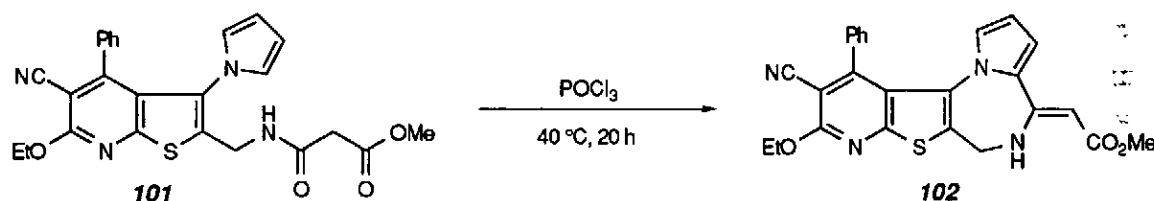
5-Ciano-6-etoxi-4-fenil-2-metoxicarbonilacetamidometil-3-(1*H*-pirrol-1-il)tieno[2,3-*b*]piridina (101**).**



Sobre una disolución de la amina **100** (0.18 g, 0.48 mmol) y trietilamina (0.075 mL, 0.51 mmol) en diclorometano seco (5 mL) enfriada en baño de hielo se añade otra de cloroformilacetato de metilo (0.076 g,

0.51 mmol) en el mismo disolvente (3 mL). Terminada la adición se retira el baño de hielo y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La disolución se lava sucesivamente con HCl (2N) (10 mL) y disoluciones saturadas de NaHCO₃ (10 mL) y NaCl (10 mL). El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/AcOEt (9:1) se obtiene **101** (0.21 g, 92 %); pf. IR (KBr, cm⁻¹): 3280 (NH); 2220 (CN); 1750, 1640 (CO); 1550; 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.49 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 3.31 (s, 2H, COCH₂); 3.74 (s, 3H, OCH₃); 4.36 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, NHCH₂); 4.59 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 5.82 (t, 2H, *J* = 2.2 Hz, H-β-pirrol); 6.24 (t, 2H, *J* = 2.2 Hz, H-α-pirrol); 7.00-7.27 (m, 5H, C₆H₅); 7.50 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz, NH). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.3 (OCH₂CH₃); 35.7, 40.3 (COCH₂, CH₂NH); 52.5 (OCH₃); 64.0 (OCH₂); 96.2 (C-5); 109.4 (C-β-pirrol); 114.8 (CN); 120.9 (C-3a); 122.0 (C-α-pirrol); 127.3, 127.9, 128.7, 132.4 (C₆H₅); 129.7 (C-2); 135.4 (C-3); 152.5 (C-7a); 160.3, 161.3 (C-4, C-6). EM (IE, *m/z*, %): 474 (M⁺, 8); 373 (11); 357 (100); 329 (33). Anál. Calc. C₂₁H₁₈N₄O₃S: C, 63.28; H, 4.67; N, 11.81. Enc. C, 63.39; H, 4.60; N, 11.92.

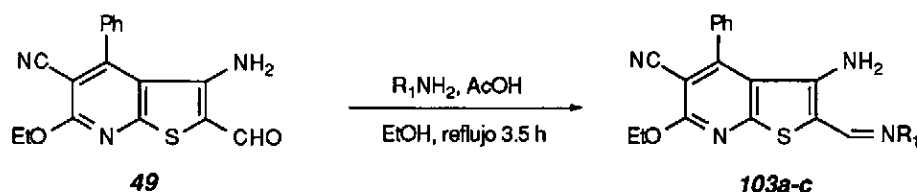
10-Ciano-9-etoxi-11-fenil-4-metoxicarbonilmetilen-5,6-dihidro-4-H-pirido[3',2':4,5]tieno[2,3-f]pirrolo[1,2-a]-1,4-diazepina (102)



Una disolución del derivado **101** (0.3 g, mmol) en oxicluro de fósforo (1.5 mL) se calienta a 40 °C durante 20h. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y el precipitado formado se filtra. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂, da lugar a **102** (0.15 g, 52 %); pf °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3300 (NH); 2225 (CN); 1650 (CO); 1590; 1550; 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.56 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 4.17-4.50 (m, 2H, *J* = 6.0 Hz, NHCH₂); 4.62 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 5.00 (s, 1H, CHCO); 5.53 (t, 2H, *J* = 3.1 Hz, H-β-pirrol); 5.89 (s, 1H, H_{arom}); 6.39-6.91 (m, 3H, H_{arom}); 7.32-7.75 (m, 3H, H_{arom}); 9.15 (t, 1H, *J* = 5.3 Hz, NH). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (OCH₂CH₃); 39.5 (CH₂NH); 50.5 (OCH₃); 64.2 (OCH₂); 83.1 (CHCO); 95.7 (C-CN); 108.6 (CH-pirrol); 112.1 (CH-pirrol); 114.9 (CN); 119.4 (C-11a); 125.0; 127.9; 128.4; 128.6; 129.5; 129.7; 131.6; 133.1; 151.2; 154.3; 160.3; 161.6; 170.8 (CO). EM (IE, *m/z*, %): 456 (M⁺, 100); 424 (13); 397 (33); 369 (48). Anál. Calc. C₂₅H₂₀N₄O₃S: C, 65.78; H, 4.42; N, 12.27. Enc. C, 65.99; H, 4.31; N, 12.06.

3-Amino-2-[(N-arilimino)metil]-5-ciano-6-etoxi-4-feniltieno[2,3-b]piridinas (103a-c).

Procedimiento General.



Una disolución de **49** (4.64 mmol), la adecuada amina aromática (4.64 mmol) y ácido acético (5 mL) en EtOH (75 mL) se calienta a reflujo durante 3.5 h. Después de enfriar el precipitado se filtra y purifica por cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂:hexano (3:2) se obtuvieron los siguientes derivados:

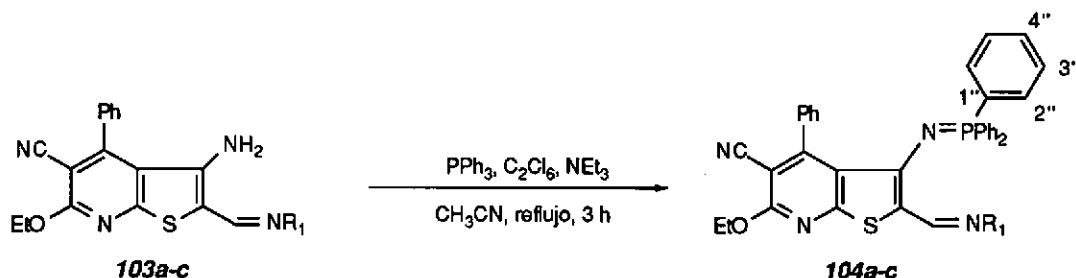
3-Amino-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-2-[(N-fenilimino)metil]tieno[2,3-b]piridina (103a). Rdto. (80 %); pf 242-244 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3460, 3280 (NH); 2220 (CN); 1600; 1550; 1470. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.51 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 4.62 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 6.30 (s ancho, 2H, NH₂); 7.10-7.63 (m, 10H, C₆H₅); 8.44 (s, 1H, CH=N). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 64.2 (CH₂O); 95.1 (C-5); 104.5 (C-2); 114.5 (CN); 117.8 (C-3a); 120.7 (C-2'); 125.4 (C-4'); 129.2 (C-3'); 128.1, 129.3, 130.4, 133.7 (PiC₆H₅); 143.5 (C-3); 151.5 (C-1'); 153.1 (C-7a); 153.9 (HC=N); 161.9, 163.9 (C-4, C-6). EM (IE, m/z, %): 398 (M⁺, 100); 369 (64); 266 (16). Anál. Calc. C₂₃H₁₈N₄OS: C, 69.33; H, 4.55; N, 14.06. Enc. C, 69.21; H, 4.39; N, 14.21.

3-Amino-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-2-[(N-p-tolilimino)metil]tieno[2,3-b]piridina (103b): Rdto. (84 %); pf 253-255 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3460, 3240 (NH); 2220 (CN); 1600; 1550; 1480. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.51 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃); 2.34 (s, 3H, CH₃); 4.61 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 6.28 (s ancho, 2H, NH₂); 7.01-7.64 (m, 9H, H_{arom}); 8.43 (s, 1H, CH=N). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₂CH₃); 20.3 (CH₃); 64.1 (CH₂O); 95.0 (C-5); 104.6 (C-2); 114.5 (CN); 117.8 (C-3a); 120.5 (C-2'); 129.8 (C-3'); 128.1, 129.3, 130.3, 133.2 (PiC₆H₅); 135.2 (C-4'); 143.2 (C-3); 148.9 (C-1'); 153.0 (C-7a); 153.1 (HC=N); 161.8, 163.8 (C-4, C-6). EM (IE, m/z, %): 412 (M⁺, 9); 383 (4). Anál. Calc. C₂₄H₂₀N₄OS: C, 69.88; H, 4.89; N, 13.58. Enc. C, 69.84; H, 4.88; N, 13.37.

3-Amino-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-2-[(N-p-metoxifenilimino)metil]tieno[2,3-b]piridina (103c). Rdto. (89 %); pf 234-236 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 3460 (NH); 2220 (CN); 1595; 1540. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.50 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4.60 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 6.24 (s ancho, 2H, NH₂); 6.87, 7.08 (sistema AA'BB', 4H, J = 8.8 Hz, C₆H₄OCH₃); 7.45-7.64 (m, 5H, C₆H₅); 8.42 (s, 1H, CH=N). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 55.5 (OCH₃); 64.1 (CH₂O); 95.0 (C-5); 104.8 (C-2); 114.4 (C-3'); 114.5 (CN); 117.9 (C-3a); 121.6 (C-2'); 128.1, 129.2, 130.3, 133.3 (PiC₆H₅); 142.9 (C-3); 144.6 (C-1'); 152.1 (HC=N); 152.9 (C-7a); 157.7 (C-4'); 161.7, 163.7 (C-4, C-6). EM (IE, m/z, %): 428 (M⁺, 24); 399 (7). Anál. Calc. C₂₄H₂₀N₄O₂S: C, 67.27; H, 4.70; N, 13.08. Enc. C, 67.51; H, 4.74; N, 13.14.

2-[(N-arilimino)metil]-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-3-[(trifenilfosforaniliden)amino]tieno[2,3-b]-piridinas (104a-c).

Procedimiento General.



Sobre una disolución de la adecuada imina **103a-c** (3.19 mmol) en acetonitrilo seco (90 mL) se añade trifenilfosfina (0.84 g, 3.19 mmol), trietilamina (0.57 g, 5.58 mmol) y hexacloroetano (0.76 g, 3.19 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo en atmósfera de Ar durante 3 h. Después de enfriar el sólido se filtra y se recristaliza de EtOH/CH₂Cl₂ obteniéndose los siguientes derivados:

5-Ciano-6-etoxi-4-fenil-2-[(N-fenilimino)metil]-3-[(trifenilfosforaniliden)amino]tieno[2,3-b]piridina (104a):

Rdto. (70 %); pf 210-212 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2210 (CN); 1540; 1470; 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.48 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 4.60 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 6.51-7.42 (m, 25H, C₆H₅); 8.03 (s, 1H, CH=N). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (CH₃); 63.7 (OCH₂); 95.2 (C-5); 115.5 (CN); 119.3 (d, J = 5.9 Hz, C-3a); 121.0 (C-2'); 124.6 (C-2); 124.7 (C-4'); 127.6 (C-3'); 128.4, 128.7, 129.1, 135.4 (PiC₆H₅); 128.6 (d, J = 12 Hz, C-3''); 129.0 (d, J = 102 Hz, C-1''); 131.9 (d, J = 2.7 Hz, C-4''); 132.2 (d, J = 10 Hz, C-2''); 148.6 (C-3); 151.9 (C-1'); 153.9 (HC=N); 162.2, 164.2 (C-4, C-6). EM (FAB, m/z, %): 659 [(MH)⁺, 100]; 631 (10); 584 (13); 262 (18); 183 (72). Anál. Calc. C₄₁H₃₁N₄O₂PS: C, 74.76; H, 4.74; N, 8.51. Enc. C, 74.90; H, 4.66; N, 8.47.

5-Ciano-6-etoxi-4-fenil-2-[(N-p-tolilimino)metil]-3-[(trifenilfosforaniliden)amino]tieno[2,3-b]piridina (104b)

Rdto. (82 %); pf 269-271 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2210 (CN); 1540; 1480; 1440; 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.48 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃); 2.28 (s, 3H, CH₃); 4.60 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 6.44, 6.90 (sistema AA'BB', 4H, J = 8.2 Hz, C₆H₄CH₃); 7.14-7.43 (m, 20H, C₆H₅); 8.07 (s, 1H, CH=N). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4 (OCH₂CH₃); 20.9 (CH₃); 63.7 (OCH₂); 95.2 (C-5); 115.5 (CN); 119.8 (C-3a); 121.0 (C-2'); 127.6 (C-3'); 128.7, 129.0, 129.2, 135.4 (PiC₆H₅); 128.8 (d, J = 12 Hz, C-3''); 131.9 (d, J = 2.7 Hz, C-4''); 132.2 (d, J = 10 Hz, C-2''); 134.4 (C-4'); 148.2 (C-3); 149.0 (C-1'); 152.8 (HC=N); 153.7 (C-7a); 162.2, 164.3 (C-4, C-6). EM (FAB, m/z, %): 673 [(MH)⁺, 100]; 645 (11); 568 (15); 262 (29); 183 (75). Anál. Calc. C₄₂H₃₃N₄O₂PS: C, 74.98; H, 4.94; N, 8.33. Enc. C, 74.76; H, 4.96; N, 8.44.

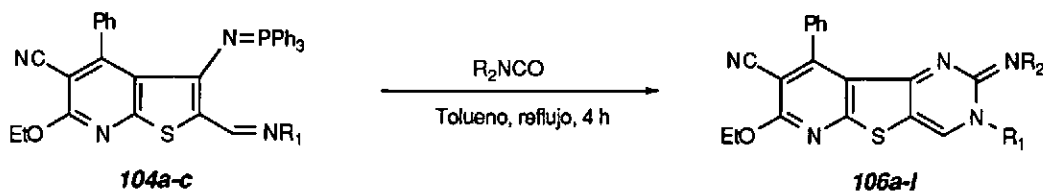
5-Ciano-6-etoxi-4-fenil-2-[(N-metoxifenilimino)metil]-3-[(trifenilfosforaniliden)amino]tieno[2,3-b]piridina

(104c). Rdto. (68 %); pf 254-256 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2210 (CN); 1540; 1470; 1390; 1330. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.48 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 4.61 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 6.52, 6.67 (sistema AA'BB', 4H, J = 8.9 Hz, C₆H₄OCH₃); 7.14-7.47 (m, 20H, C₆H₅); 8.05 (s, 1H, CH=N). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.4

(OCH₂CH₃): 55.3 (OCH₃); 63.7 (OCH₂); 95.1 (C-5); 113.6 (C-3'); 115.5 (CN); 119.6 (d, $J = 6.3$ Hz, C-3a); 122.0 (C-2'); 124.4 (d, $J = 6.1$ Hz, C-2); 127.6, 128.6, 129.1, 135.4 (PiC₆H₅); 128.7 (d, $J = 12$ Hz, C-3''); 131.8 (d, $J = 2.7$ Hz, C-4''); 132.2 (d, $J = 10$ Hz, C-2''); 145.0 (C-1'); 147.7 (C-3); 152.2 (HC=N); 153.7 (C-7a); 157.2 (C-4'); 162.0, 164.0 (C-4, C-6). EM (FAB, m/z , %): 689 [(MH)⁺, 86]; 674 (64); 568 (23); 262 (42), 183 (100). Anál. Calc. C₄₂H₃₃N₄O₂PS: C, 73.24; H, 4.83; N, 8.13. Enc. C, 72.99; H, 4.89; N, 8.21.

3-Aril-8-ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(etil o arilimino)-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]-tieno [3,2-d]pirimidinas (106a-l)

Procedimiento General.



Sobre una disolución del iminofosforano **104a-c** (0.30 mmol) en tolueno seco (10 mL) se añade una disolución del adecuado isocianato (0.4 mmol) en el mismo disolvente (1 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo en atmósfera de Ar durante 4 h. Después de enfriar, el disolvente se evapora a presión reducida y se añade eter (20 mL). El sólido formado se filtra y recristaliza de acetonitrilo obteniéndose los siguientes derivados :

8-Ciano-7-etoxi-2-etilimino-3,9-difenil-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (106a). Rdto. (52 %); pf 260-262 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1630; 1590; 1540; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.50 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.02 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2N); 4.62 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.64-7.30 (m, 10H, C_6H_5); 7.74 (s, 1H, H-4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 13.6 (NCH_2CH_3); 14.4 (OCH_2CH_3); 48.7 (NCH_2); 63.7 (OCH_2); 96.3 (C-8); 107.2 (C-4a); 114.3 (CN); 117.4 (C-9a); 121.0 (C-2'); 122.4 (C-4'); 127.9 (C-3'); 128.4, 128.6, 130.4, 132.0 (PiC_6H_5); 140.7 (C-4); 147.7 (C-1'); 148.5 (C-9b); 156.8 (C-5a); 162.3 (C-2); 165.1, 170.5 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z , %): 451 [(MH) $^+$, 100]; 423 (14); 287 (17). Anál. Calc. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$: C, 69.16; H, 4.69; N, 15.51. Enc. C, 69.29; H, 4.83; N, 15.26.

8-Ciano-7-etoxi-2-etilimino-9-fenil-3-p-tolil-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (106b). Rdto. (52 %); pf 255-257 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1640; 1590; 1540; 1490; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.49 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2.32 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 3.99 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2N); 4.60 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.53, 6.78 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.2$ Hz, C_6H_4); 7.12-7.30 (m, 5H, C_6H_5); 7.71 (s, 1H, H-4). EM (FAB, m/z , %): 466 [(MH) $^+$, 100]; 438 (31); 410 (22); 408 (26). Anál. Calc. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$: C, 69.66; H, 4.98; N, 15.04. Enc. C, 69.39; H, 4.82; N, 15.09.

8-Ciano-7-etoxi-2-etilimino-9-fenil-3-(4-metoxifenil)-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (106c) Rdto. (55 %); pf 255-257 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1630; 1540; 1490; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.50 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 3.82 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 3.99 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2N); 4.62 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.52-6.54 (m, 4H, C_6H_4); 7.20-7.34 (m, 5H, C_6H_5); 7.70 (s, 1H, H-4). EM (FAB, m/z , %): 482 [(MH) $^+$, 100]; 454 (31); 426 (17); 410 (24). Anál. Calc. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 67.34; H, 4.81; N, 14.54. Enc. C, 67.39; H, 4.59; N, 14.65.

2-(4-Clorofenilimino)-8-ciano-7-etoxi-3,9-difenil-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (106d). Rdto. (50 %); pf 182-184 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1630; 1550; 1480; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.64 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.45, 6.86 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.7$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.23-7.54 (m, 10H, C_6H_5); 7.73 (s, 1H, H-4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.4 (CH_3); 65.1 (OCH_2); 96.7 (C-8); 108.3 (C-4a); 114.3 (CN); 117.2 (C-9a); 123.7 (C-2''); 126.0 (C-4''); 126.6 (C-2'); 128.1, 128.4, 130.5, 132.1 (PiC_6H_5); 128.5 (C-3''), 128.8 (C-3'); 129.7 (C-4'); 141.5 (C-4); 142.5 (C-1'); 147.2 (C-1''); 149.5 (C-9b); 157.2 (C-5a); 163.3 (C-2); 165.5, 171.4 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z , %): 536 [(MH) $^{+2}$, 47]; 534 [(MH) $^+$, 100]; 506 (71); 470 (14); 301 (31). Anál. Calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{OCIS}$: C, 67.47; H, 3.78; N, 13.11. Enc. C, 67.53; H, 3.60; N, 12.90.

2-(4-Clorofenilimino)-8-ciano-7-etoxi-9-fenil-3-p-tolil-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (106e). Rdto. (50 %); pf 252-254 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1630; 1540; 1480; 1320. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.51 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3); 2.38 (s, 3H, CH_3); 4.62 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.44, 6.86 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.6$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.14-7.46 (m, 9H, H_{arom}); 7.71 (s, 1H, H-4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_2CH_3); 21.2 (CH_3); 64.9 (OCH_2); 96.5 (C-8); 108.1 (C-4a); 114.2 (CN); 130.1 (C-3'); 117.1 (C-9a); 123.6 (C-2''); 125.8 (C-4''); 126.2 (C-2'); 128.3, 128.4, 130.3, 131.9 (PiC_6H_5); 127.9 (C-3''); 138.7 (C-1'); 141.5 (C-4); 147.2 (C-1''); 149.6 (C-9b); 157.0 (C-5a); 163.1 (C-2); 165.4, 171.2 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z , %): 549 (M^{+2} , 47); 547 (M^+ , 100), 519 (27). Anál. Calc. $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{OCIS}$: C, 67.94; H, 4.05; N, 12.78. Enc. C, 67.76; H, 4.17; N, 12.91.

2-(4-Clorofenilimino)-8-ciano-7-etoxi-3-(4-metoxifenil)-9-fenil-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (106f). Rdto. (56 %); pf 195-197 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1620; 1540; 1500; 1470; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.51 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3); 3.83 (s, 3H, OCH_3); 4.63 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.45, 6.86 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.7$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 6.96, 7.35 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.9$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 7.14-7.60 (m, 5H, C_6H_5); 7.73 (s, 1H, H-4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_2CH_3); 55.5 (OCH_3); 64.9 (OCH_2); 96.6 (C-8); 108.1 (C-4a); 114.2 (CN); 114.7 (C-3'); 117.1 (C-9a); 123.6 (C-2''); 125.8 (C-4''); 126.6 (C-2'); 128.3, 128.4, 130.3 (PiC_6H_5); 128.5 (C-2'); 128.6 (C-3''); 135.0 (C-1'); 141.7 (C-4); 147.2 (C-1''); 149.7 (C-9b); 157.0 (C-5a); 163.0 (C-2); 165.4, 171.3 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z , %): 565 (M^{+2} , 47); 563 (M^+ , 98); 535 (21); 278 (100). Anál. Calc. $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2\text{CIS}$: C, 66.01; H, 3.93; N, 12.42. Enc. C, 66.19; H, 3.90; N, 12.20.

8-Ciano-7-etoxi-2-(4-fluorfenilimino)-3,9-difenil-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (106g). Rdto. (52 %); pf 254-256 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1630; 1600; 1540; 1490; 1380; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.52 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.64 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.45-7.51 (m, 14H, H_{arom}); 7.69 (s, 1H, H-4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_3); 64.9 (OCH_2); 96.5 (C-8); 107.8 (C-4a); 114.2 (CN); 114.8 (d, $J = 21$ Hz, C-3''); 117.1 (C-9a); 123.3 (d, $J = 7$ Hz, C-2''); 126.5 (C-2'); 128.0, 128.4, 130.2, 132.1 (PiC_6H_5); 129.4 (C-3'); 130.4 (C-4'); 141.5 (C-4); 142.4 (C-1'); 144.2 (C-1''); 149.1 (C-9b); 156.9 (C-5a); 158.4 (d, $J = 237$ Hz, C-4''); 163.0 (C-2); 165.3, 171.2 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z , %): 518 [(MH) $^+$, 100]; 490 (71). Anál. Calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{OFS}$: C, 69.62; H, 3.90; N, 13.53. Enc. C, 69.38; H, 3.69; N, 13.35.

8-Ciano-7-etoxi-2-(4-fluorfenilimino)-9-fenil-3-p-tolil-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (106h). Rdto. (51 %); pf 252-254 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1630; 1540; 1490; 1370; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.51 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3); 2.38 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 4.63 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.42-7.34 (m, 13H, H_{arom}); 7.70 (s, 1H, H-4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_2CH_3); 21.2 (CH_3); 64.9 (OCH_2); 96.4 (C-8); 107.7 (C-4a); 114.2 (CN); 114.8 (d, $J = 22$ Hz, C-3''); 117.2 (C-9a); 123.3 (d, $J = 8$ Hz, C-2''); 126.2 (C-2'); 128.0, 128.2, 130.2, 132.1 (PiC_6H_5); 130.1 (C-3'); 138.6 (C-1'); 139.9 (C-4'); 141.5 (C-4); 144.4 (d, $J = 4$ Hz, C-1''); 149.3 (C-9b); 156.9 (C-5a); 158.4 (d, $J = 238$ Hz, C-4''); 163.0 (C-2); 165.3, 171.2 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z , %): 532 [(MH) $^+$, 100]; 504 (60). Anál. Calc. $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{OFS}$: C, 70.04; H, 4.17; N, 13.17. Enc. C, 69.87; H, 4.01; N, 13.31.

8-Ciano-7-etoxi-2-(4-fluorfenilimino)-3-(4-metoxifenil)-9-fenil-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (106i). Rdto. (65 %); pf 220-222 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1630; 1590; 1540; 1510; 1490. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.51 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3); 3.83 (s, 3H, OCH_3); 4.63 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.43-7.40 (m, 13H, H_{arom}); 7.71 (s, 1H, H-4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_2CH_3); 55.5 (OCH_3); 64.9 (OCH_2); 96.5 (C-8); 107.7 (C-4a); 114.2 (CN); 114.6 (C-3'); 114.8 (d, $J = 22$ Hz, C-3''); 117.2 (C-9a); 123.3 (d, $J = 8$ Hz, C-2''); 127.6 (C-2'); 128.0, 128.3, 130.2, 132.1 (PiC_6H_5); 135.2 (C-1'); 141.7 (C-4); 144.4 (C-1''); 149.2 (C-9b); 156.9 (C-5a); 158.4 (d, $J = 238$ Hz, C-4''); 159.4 (C-4'); 163.0 (C-2); 165.3, 171.1 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z , %): 548 [(MH) $^+$, 100]; 520 (75). Anál. Calc. $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2\text{FS}$: C, 67.99; H, 4.05; N, 12.79. Enc. C, 68.20; H, 4.25; N, 12.58.

8-Ciano-7-etoxi-3,9-difenil-2-p-tolilimino-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (106j). Rdto. (54 %); pf 218-220 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1630; 1590; 1540; 1480; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.51 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3); 2.38 (s, 3H, CH_3); 4.63 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.50-7.42 (m, 14H, H_{arom}); 7.73 (s, 1H, H-4). EM (FAB, m/z , %): 514 [(MH) $^+$, 94]; 486 (45). Anál. Calc. $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$: C, 72.49; H, 4.51; N, 13.64. Enc. C, 72.29; H, 4.72; N, 13.55.

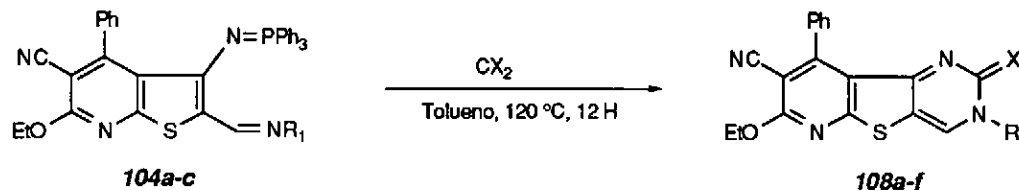
8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-3-p-tolil-2-p-tolilimino-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (106k). Rdto. (52 %); pf 242-244 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1630; 1540; 1490; 1310. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.47 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3); 2.26 (s, 3H, CH_3); 2.34 (s, 3H, CH_3); 4.60 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.40, 6.70 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.1$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 7.10-7.31 (m, 9H, H_{arom}); 7.65 (s, 1H, H-4). ^{13}C RMN δ (CCl_3D): 14.3 (CH_2CH_3); 21.0, 21.2 (CH_3); 64.8 (OCH_2); 96.3 (C-8); 107.4 (C-4a); 114.3 (CN); 117.2 (C-9a); 122.1 (C-2''); 126.2 (C-2'); 127.8, 129.1, 130.7 (PiC_6H_5); 128.4 (C-3''); 130.0 (C-3'); 132.0 (C-4''); 138.4 (C-1'); 141.5 (C-4); 145.6 (C-1''); 140.8 (C-4'); 148.8 (C-9b); 156.9 (C-5a); 162.9 (C-2); 165.3, 171.2 (C-7, C-9). EM (FAB, m/z , %): 528 [(MH) $^+$, 100]; 500 (66). Anál. Calc. $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{OS}$: C, 72.84; H, 4.78; N, 13.27. Enc. C, 73.05; H, 4.63; N, 13.08.

8-Ciano-7-etoxi-3-(4-metoxifenil)-9-fenil-2-p-tolilimino-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (106l). Rdto. (55 %); pf 259-261 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1630; 1540; 1480; 1340. ^1H RMN δ (CCl_3D): 1.58 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3); 2.36 (s, 3H, CH_3); 3.89 (s, 3H, OCH_3); 4.70 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2O); 6.50,

6.80 (sistema AA'BB', 4H, $J = 8.1$ Hz, $C_6H_4CH_3$); 7.01, 7.43 (sistema AA'BB', 4H, $J = 9.0$ Hz, $C_6H_4OCH_3$); 7.19-7.47 (m, 5H, C_6H_5); 7.75 (s, 1H, H-4). EM (FAB, m/z , %): 544 [(MH)⁺, 100]; 516 (68). Anál. Calc. $C_{32}H_{25}N_5O_2S$: C, 70.70; H, 4.64; N, 12.88. Enc. C, 70.84; H, 4.41; N, 12.99.

3-Arilo-8-ciano-7-etoxi-9-fenil-2-(oxo o tloxo)-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno [3,2-d] pirimidinas (108a-f).

Procedimiento General.



Una disolución del iminofosforano **104a-c** (0.30 mmol) y un exceso de dióxido de carbono o sulfuro de carbono en tolueno seco (15 mL) se calienta en tubo sellado a 120°C en atmósfera de Ar durante 12 h. Después de enfriar, el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se recristaliza de CH₂Cl₂/eter obteniéndose los siguientes derivados:

8-Ciano-7-etoxi-3,9-difenil-2-oxo-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (108a). Rdto. (62 %); pf >300 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1670 (CO); 1540; 1480; 1420. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.53 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 4.68 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 7.37-7.50 (m, 10H, C₆H₅); 8.08 (s, 1H, H-4). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 65.1 (OCH₂); 96.7 (C-8); 111.5 (C-4a); 114.1 (CN); 116.9 (C-9a); 126.0 (C-2'); 128.1, 129.0, 130.4, 131.9 (PiC₆H₅); 129.1 (C-4'); 129.4 (C-3'); 141.9 (C-1'); 140.7 (C-4); 153.9 (C-5a); 157.5 (C-9b); 165.5, 165.9 (C-7, C-9); 171.0 (C-2). EM (FAB, m/z, %): 425 [(MH)⁺, 100]; 397 (83); 301 (39). Anál. Calc. C₂₄H₁₆N₄O₂S: C, 67.91; H, 3.80; N, 13.20. Enc. C, 68.04; H, 3.72; N, 13.09.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-oxo-3-p-tolil-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (108b). Rdto. (57 %); pf 277-279 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1660 (CO); 1540; 1480; 1420. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.53 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 2.36 (s, 3H, CH₃C₆H₄); 4.67 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 7.21 (s, 4H, C₆H₄); 7.48 (s, 5H, C₆H₅); 8.07 (s, 1H, H-4). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.3 (OCH₂CH₃); 21.1 (CH₃); 65.1 (OCH₂); 96.6 (C-8); 111.3 (C-4a); 114.1 (CN); 116.9 (C-9a); 125.7 (C-2'); 128.1, 129.0, 130.3, 131.9 (PiC₆H₅); 129.9 (C-3'); 138.1 (C-4'); 139.1 (C-1'); 142.3 (C-4); 154.0 (C-5a); 157.0 (C-9b); 165.4, 165.7 (C-7, C-9); 170.9 (C-2). EM (FAB, m/z, %): 438 [(MH)⁺, 75]; 410 (100); 278 (82). Anál. Calc. C₂₅H₁₈N₄O₂S: C, 68.48; H, 4.14; N, 12.78. Enc. C, 68.21; H, 4.16; N, 12.74.

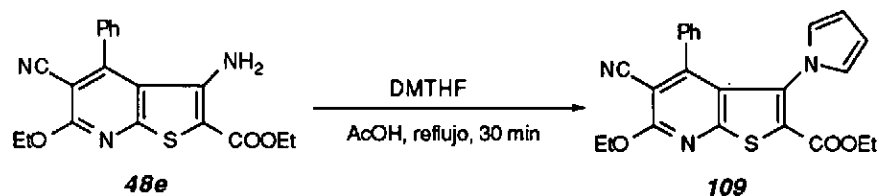
8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-3-(p-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (108c). Rdto. (81 %); pf 280-282 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1660 (CO); 1540; 1500; 1410. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.53 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4.67 (c, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂O); 6.90, 7.25 (sistema AA'BB', 4H, J = 9.0 Hz, C₆H₄); 7.49 (s, 5H, C₆H₅); 8.06 (s, 1H, H-4). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.3 (OCH₂CH₃); 55.6 (OCH₃); 65.1 (OCH₂); 96.8 (C-8); 111.3 (C-4a); 114.0 (CN); 114.6 (C-3'); 117.0 (C-9a); 127.2 (C-2'); 128.1, 129.0, 130.3, 132.1 (PiC₆H₅); 133.6 (C-1'); 142.0 (C-4); 154.1 (C-5a); 157.6 (C-9b); 159.9 (C-4'); 165.5,

165.8 (C-7, C-9); 170.9 (C-2). EM (FAB, m/z , %): 455 [(MH)⁺, 100]; 427 (93). Anál. Calc. C₂₅H₁₈N₄O₃S: C, 66.07; H, 3.99; N, 12.33. Enc. C, 66.30; H, 4.15; N, 12.27.

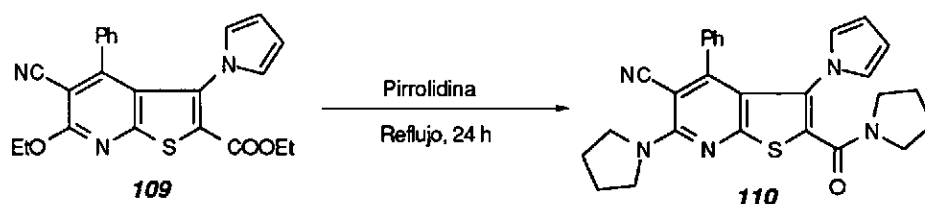
8-Ciano-7-etoxi-3,9-difenil-2-tioxo-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (108d). Rdto. (62 %); pf 228-230 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1560; 1480; 1420. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.56 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 4.70 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 7.24-7.57 (m, 10H, C₆H₅); 8.16 (s, 1H, H-4). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.3 (CH₃); 65.4 (OCH₂); 97.2 (C-8); 113.9 (CN); 116.1 (C-4a); 116.5 (C-9a); 126.4 (C-2'); 128.1, 129.8, 130.7, 131.5 (PiC₆H₅); 129.3 (C-4'); 129.5 (C-3'); 142.6 (C-4); 144.3 (C-1'); 157.7 (C-5a); 159.8 (C-9b); 165.8, 171.0 (C-7, C-9); 179.8 (C-2). EM (FAB, m/z , %): 441 [(MH)⁺, 100]; 413 (71); 301 (14). Anál. Calc. C₂₄H₁₆N₄OS₂: C, 65.44; H, 3.66; N, 12.72. Enc. C, 65.25; H, 3.59; N, 12.55.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-2-tioxo-3-p-tolil-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina (108e). Rdto. (75 %); pf 218-220 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1600; 1540; 1480; 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.56 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₂CH₃); 2.23 (s, 3H, C₆H₄CH₃); 4.70 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 7.03 (s, 4H, C₆H₄); 7.50 (s, 5H, C₆H₅); 8.11 (s, 1H, H-4). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.2 (OCH₂CH₃); 21.1 (CH₃); 65.3 (OCH₂); 96.6 (C-8); 115.8 (C-4a); 114.0 (CN); 116.9 (C-9a); 125.9 (C-2'); 127.8, 129.9, 130.7, 131.2 (PiC₆H₅); 129.5 (C-3'); 139.4 (C-4'); 141.4 (C-1'); 143.9 (C-4); 157.0 (C-5a); 159.2 (C-9b); 165.5, 171.1 (C-7, C-9); 179.2 (C-2). EM (FAB, m/z , %): 455 [(MH)⁺, 100]; 427 (86); 395 (18); 299 (20). Anál. Calc. C₂₅H₁₈N₄OS₂: C, 66.06; H, 3.99; N, 12.33. Enc. C, 65.82; H, 3.91; N, 12.31.

8-Ciano-7-etoxi-9-fenil-3-(p-metoxifenil)-2-tioxo-2,3-dihidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d] pirimidina (108f). Rdto. (88 %); pf 220-222 °C. IR (KBr, cm⁻¹): 2220 (CN); 1600; 1540; 1500; 1340. ¹H RMN δ (CCl₃D): 1.55 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 4.69 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂O); 6.99, 7.24 (sistema AA'BB", 4H, $J = 8.9$ Hz, C₆H₄); 7.52-7.61 (m, 5H, C₆H₅); 8.18 (s, 1H, H-4). ¹³C RMN δ (CCl₃D): 14.2 (OCH₂CH₃); 55.5 (OCH₃); 65.0 (OCH₂); 96.2 (C-8); 114.3 (CN); 114.4 (C-3'); 116.0 (C-4a); 116.2 (C-9a); 127.7 (C-2'); 128.0, 129.2, 129.9, 132.2 (PiC₆H₅); 137.7 (C-1'); 146.3 (C-4); 156.5 (C-5a); 158.8 (C-4'); 159.2 (C-9b); 164.9, 170.6 (C-7, C-9); 178.9 (C-2). EM (FAB, m/z , %): 471 [(MH)⁺, 100]; 443 (54); 427 (10); 288 (14). Anál. Calc. C₂₅H₁₈N₄O₂S₂: C, 63.81; H, 3.86; N, 11.91. Enc. C, 63.96; H, 3.78; N, 11.68.

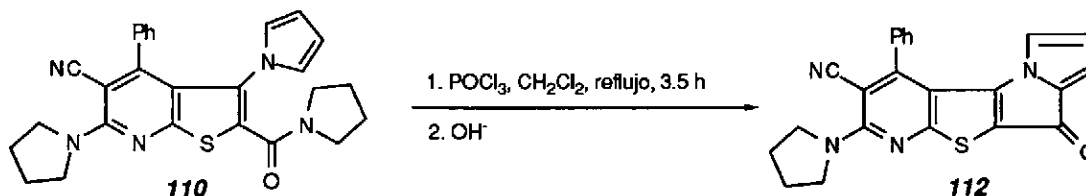
5-Ciano-6-etoxi-4-fenil-3-(pirrol-1-il)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de etilo (109)

Una disolución del carboxilato de etilo **48e** (1.02 g, 2.72 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0.53 mL, 4.08 mmol) en ácido acético (11 mL) se calienta a reflujo durante 30 min. Después de enfriar, el sólido se filtra y recristaliza de etanol obteniéndose **109** (0.90 g, 78%); pf 168-170 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1700 (CO); 1550; 1480; 1340. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.18 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.51 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3); 4.49 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.64 (c, 2H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2); 5.78 (t, 2H, $J = 2.1$ Hz, Hpirrol); 6.22 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz, Hpirrol); 7.01-7.30 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 13.9, 14.3 (CH_3); 61.9, 64.5 (OCH_2); 97.7 (C-5); 109.1 (CH); 114.2 (CN); 121.6 (C-3a); 122.0 (NCH); 125.4 (C-2); 127.2, 128.1, 129.0, 132.1 (C_6H_5); 136.8 (C-3); 155.2 (C-7a); 160.3, 161.4, 162.5 (CO, C-4, C-6). EM (IE, m/z , %): 417 (M^+ , 100); 344 (38); 317 (59); 316 (67); 286 (42); 272 (13). Anál. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 66.17; H, 4.59; N, 10.07. Enc. C, 66.32; H, 4.42; N, 10.15.

4-Fenil-2-(pirrolidino-1-carbonil)-6-(pirrolidino-1-il)-3-(pirrol-1-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (110)

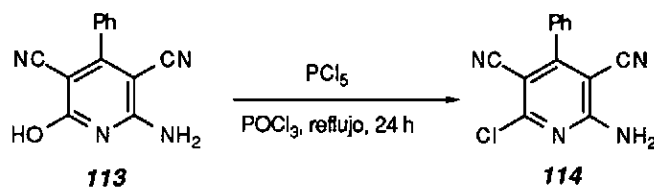
Una disolución del compuesto **109** (1.02 g, 2.44 mmol) en pirrolidina (8.5 mL) se calienta a reflujo durante 24 h. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (99:1) para obtener **110** (1.01 g, 89%); pf 237-239 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1630 (CO); 1550; 1480; 1430. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.52-1.77 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 1.98-2.04 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.65 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, NCH_2); 3.41 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, NCH_2); 3.81-3.88 (m, 4H, NCH_2); 5.69 (t, 2H, $J = 2.1$ Hz, Hpirrol); 6.20 (t, 2H, $J = 2.0$ Hz, Hpirrol); 7.02-7.25 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 24.0, 25.5, 25.6 (CH_2); 45.8, 47.3, 49.9 (NCH_2); 91.4 (C-5); 109.2 (CH); 116.2 (CN); 117.7, 125.4, 129.2 (C-2, C-3, C-3a); 121.0 (NCH); 127.9, 128.9, 133.6 (C_6H_5); 153.9 (C-6); 155.6 (C-7a); 161.1, 163.2 (CO, C-4). EM (IE, m/z , %): 467 (M^+ , 38); 398 (62); 369 (44); 341 (26). Anál. Calc. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: C, 69.35; H, 5.39; N, 14.98. Enc. C, 69.50; H, 5.51; N, 15.14.

3-Ciano-4-fenil-9-oxo-2-(pirrolidino-1-il)pirrido[3',2':4,5]tieno[2,3-b]pirrollizina (112)

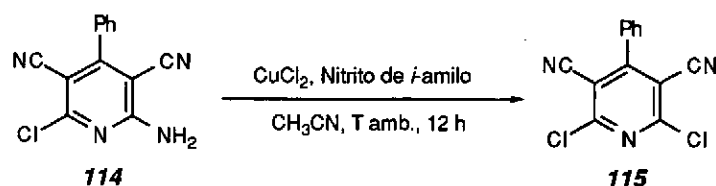


Una disolución de la amida **110** (0.32 g, 0.68 mmol) y $POCl_3$ (2 mL, 7.8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se calienta a reflujo durante 3.5 h. Una vez enfriada la mezcla de reacción, se adiciona diclorometano (10 mL) y se vierte sobre 50 mL de KOH (25%). La mezcla se extrae con CH_2Cl_2 (2X30 mL) y las fases orgánicas se juntan y lavan sucesivamente con HCl (10 %) y agua, la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se evapora a presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 se obtiene **112** (0.21 g, 83 %); $pf >300^\circ C$. IR (KBr, cm^{-1}): 2220 (CN); 1670 (CO); 1550; 1440. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 2.04 (m, 4H, Hpirrolidina); 3.89 (m, 4H, Hpirrolidina); 4.06 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz, H-8); 5.63 (dd, 1H, $J = 3.7$, $J = 2.8$ Hz, H-7); 6.52 (dd, 1H, $J = 3.7$ Hz, $J = 0.9$ Hz, H-6); 7.41-7.64 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ ($CDCl_3$): 25.6 (CH_2); 50.0 (NCH_2); 92.1 (C-3); 111.3 (CN); 113.0 (CH); 115.7(CH); 117.0; 118.8; 123.3 (CH); 128.2, 130.0, 130.5, 134.5 (C_6H_5); 136.0; 146.1; 153.0 (C-10a); 154.5 (C-2); 170.2, 175.2 (CO, C-4). EM (IE, m/z , %): 396 (M^+ , 100); 395 (47); 368 (25); 341 (12). Anál. Calc. $C_{23}H_{16}N_4OS$: C, 69.68; H, 4.07; N, 14.13. Enc. C, 69.58; H, 3.91; N, 13.98.

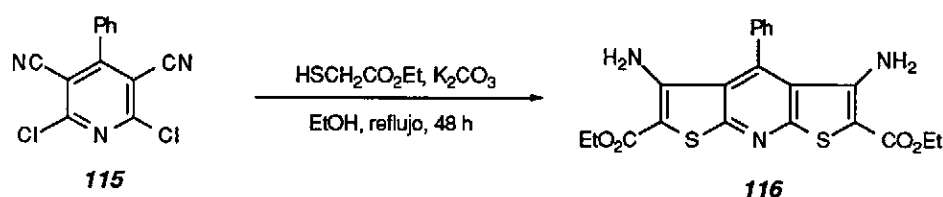
2-Amino-6-cloro-4-fenilpiridina-3,5-dicarbonitrilo (114)



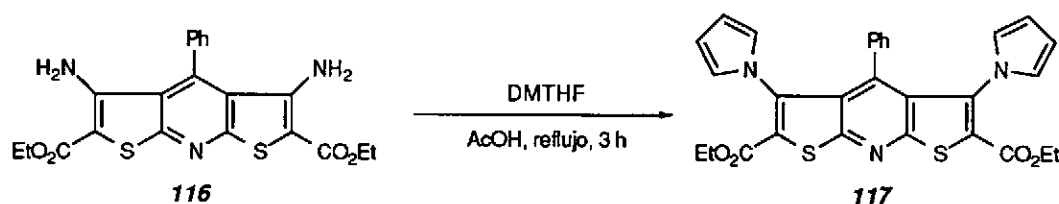
Una disolución de **113** (1.0 g, 1.29 mmol) y PCl_5 (0.27 g, 1.29 mmol) en $POCl_3$ (20 mL) se calienta a reflujo durante 24 h. El disolvente se evapora a presión reducida y se añade hielo (200 g). El sólido formado se filtra y purifica por cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 se obtiene **114** (0.3 g, 33%); pf 194-196 $^\circ C$. IR (KBr): 3400 (NH); 3200 (NH); 2220 (CN); 1650. 1H RMN δ ($CDCl_3$): 7.56 (s, 5H, C_6H_5); 8.35 (s ancho, 2H, NH_2). ^{13}C RMN δ ($CDCl_3$): 89.7 (C-3); 114.4 (CN); 115.0 (CN); 128.4, 128.8, 130.7, 133.6 (C_6H_5); 155.3 (C-6); 160.3; 160.5. EM (IE, m/z , %): 254 (M^+ , 100); 219 (40); 192 (11); 165 (59). Anál. Calc. $C_{13}H_7N_4Cl$: C, 61.31; H, 2.77; N, 21.99. Enc. C, 61.20; H, 2.96; N, 22.11.

2,6-Dicloro-4-fenilpiridina-3,5-dicarbonitrilo (115)


Sobre una disolución vigorosamente agitada de cloruro de cobre (II) anhidro (0.19 g, 1.41 mmol) y nitrito de *i*-amilo (0.21 g, 1.79 mmol) en acetonitrilo seco (20 mL) se adiciona **114** (0.3 g, 1.18 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 65 °C durante 5 h. Después de enfriar, la disolución se vierte sobre ácido clorhídrico (20 %, 30 mL). El sólido formado se filtra y purifica por cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂ se obtiene **115** (0.2 g, 63 %); pf 204-206 °C. IR (KBr): 2220 (CN); 1530; 1350; 1100. ¹H RMN δ (CDCl₃): 7.54-7.68 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CDCl₃): 110.0 (C-3); 112.4 (CN); 128.5, 129.5, 131.1, 132.2 (C₆H₅); 156.0 (C-2); 161.1 (C-4). EM (IE, *m/z*, %): 273 (M⁺, 100); 238 (30); 237 (90); 211 (10); 202 (52). Anál. Calc. C₁₃H₅N₃Cl₂: C, 56.94; H, 1.84; N, 15.33. Enc. C, 57.13; H, 1.70; N, 15.45.

3,5-Diamino-4-fenilditieno[3',2'-e:2,3-b]piridina-2,6-dicarboxilato de etilo (116)


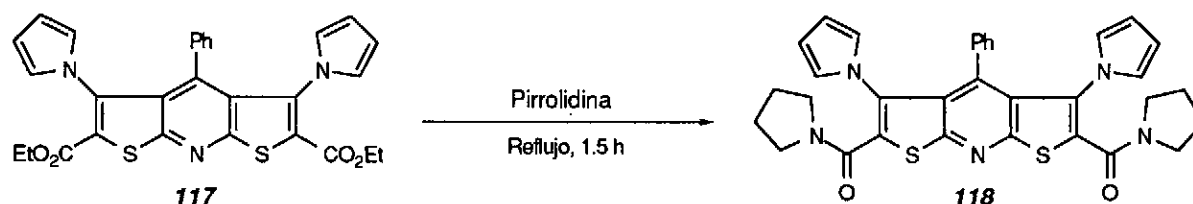
Una disolución de **115** (4.0 g, 14.6 mmol), mercaptoacetato de etilo (3.15 mL, 32.1 mmol) and Na₂CO₃ (3.0 g, 29.2 mmol) en etanol/THF (2:1, 150 mL) se calienta a reflujo durante 48 h. Después de enfriar, el sólido se filtra y recristaliza de etanol/CH₂Cl₂, obteniéndose **116** (5.2 g, 81 %); pf >300 °C. IR (KBr): 3495, 3400 (NH); 1680 (CO); 1600; 1530; 1350. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1.35 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz, 2CH₃); 4.31 (c, 4H, *J* = 7.2 Hz, 2OCH₂); 5.42 (s ancho, 4H, 2NH₂); 7.54-7.68 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C RMN δ (CDCl₃): 14.4 (CH₃); 60.5 (OCH₂); 96.2 (C-2); 119.6 (C-3a); 128.4, 129.6, 130.5, 133.0 (C₆H₅); 143.0, 148.1 (C-3, C-7a); 162.1, 165.5 (C-4, CO). EM (IE, *m/z*, %): 441 (M⁺, 100); 413 (13); 395 (14); 394 (46); 366 (12); 294 (11). Anál. Calc. C₂₁H₁₉N₃O₄S₂: C, 57.11; H, 4.33; N, 9.52. Enc. C, 57.02; H, 4.19; N, 9.41.

3,5-di(pirrol-1-il)-4-fenilditieno[3',2'-e:2,3-b]piridina-2,6-dicarboxilato de etilo (117)


Una disolución de **116** (0.2 g, 0.45 mmol) y DMTHF (0.17 mL, 1.36 mmol) en ácido acético (30 mL) se calienta a reflujo durante 3 h. Después de enfriar, el sólido se filtra y recristaliza de etanol/CH₂Cl₂,

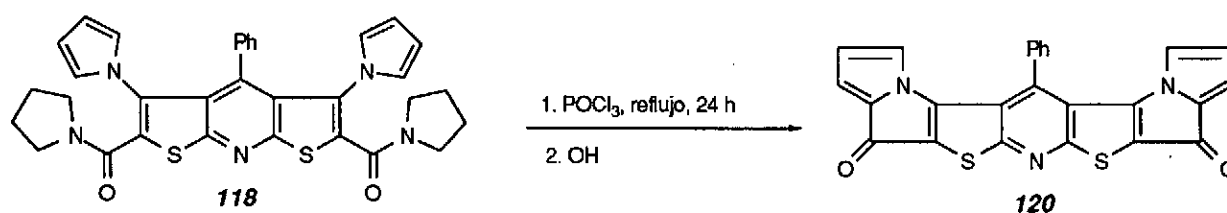
obteniéndose **117** (0.24 g, 98 %); pf 276-277 °C. IR (KBr): 1730 (CO). ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.17 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz, 2 CH_3); 4.19 (c, 4H, $J = 7.2$ Hz, 2 OCH_2); 5.74 (t, 4H, $J = 2.0$ Hz, 4H pirrol); 6.13 (t, 4H, $J = 2.1$ Hz, 4H pirrol); 6.69-6.94 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 13.8 (CH_3); 62.0 (OCH_2); 109.0 (CH); 122.3 (NCH); 125.5 (C-2); 127.1, 127.2, 129.3, 130.1 (C_6H_5); 137.0 (C-3); 146.7 (C-7a); 159.8 (CO); 160.6 (C-4). EM (IE, m/z , %): 541 (M^+ , 98); 422 (10); 397 (20); 393 (17); 224 (13). Anál. Calc. $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$: C, 64.31; H, 4.28; N, 7.76. Enc. C, 64.19; H, 4.35; N, 7.67.

4-Fenil-2,6-di(pirrolidin-1-carbonil)-3,5-di(pirrol-1-il)ditieno[3',2'-e:2,3-b]piridina (118)



Una disolución de **117** (0.12 g, 0.22 mmol) en pirrolidina (6 mL) se calienta a reflujo durante 1.5 h. Después de enfriar, el sólido se filtra y recristaliza de etanol/ CH_2Cl_2 , obteniéndose **118** (0.13 g, 95 %); pf >300 °C. IR (KBr): 1620 (CO); 1555; 1525; 1480; 1440. ^1H RMN δ (CDCl_3): 1.54-1.74 (m, 8H, 2 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2.82 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz, N- CH_2); 3.40 (t, 4H, $J = 6.9$ Hz, N CH_2); 5.66 (t, 4H, $J = 2.1$ Hz, 4H pirrol); 6.16 (t, 4H, $J = 2.1$ Hz, 4H pirrol); 6.63-6.97 (m, 5H, C_6H_5). ^{13}C RMN δ (CDCl_3): 24.0 (CH_2); 25.3 (CH_2); 45.7 (CH_2); 47.6 (CH_2); 109.0 (CH); 121.2 (NCH); 122.8, 129.2, 132.2 (C-2, C-3, C-3a); 126.9, 127.1, 127.3, 131.3 (C_6H_5); 142.9 (C-7a); 158.2 (CO); 160.8 (C-4). EM (IE, m/z , %): 591 (M^+ , 13); 522 (8); 453 (15); 396 (10). Anál. Calc. $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$: C, 66.98; H, 4.94; N, 11.83. Enc. C, 67.05; H, 4.74; N, 11.72.

10,13-Dioxo-5-fenilpirido[6',5':4,5][3',2':4,5]ditieno[2,3-b':2,3-b]dipirrollizina (120)



Una disolución de **118** (0.1 g, 0.16 mmol) en POCl_3 (5 mL) se calienta a reflujo durante 36 h. El disolvente se evapora a presión reducida, se añade hielo (100 g) y CH_2Cl_2 (10 mL) y se vierte sobre KOH (25 mL, 25 %). El producto se extrae con CH_2Cl_2 (2X30 mL) lavándose con HCl (10 %) y agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida, el residuo es purificado por cromatografía en columna usando CH_2Cl_2 como eluyente para obtener **120** (0.03 g, 42 %); pf >300 °C. IR (KBr): 1700 (CO); 1550; 1450. EM (IE, m/z , %): 449 (M^+ , 100); 419 (7). Anál. Calc. $\text{C}_{25}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C, 66.80; H, 2.47; N, 9.35. Enc. C, 66.92; H, 2.59; N, 9.55.

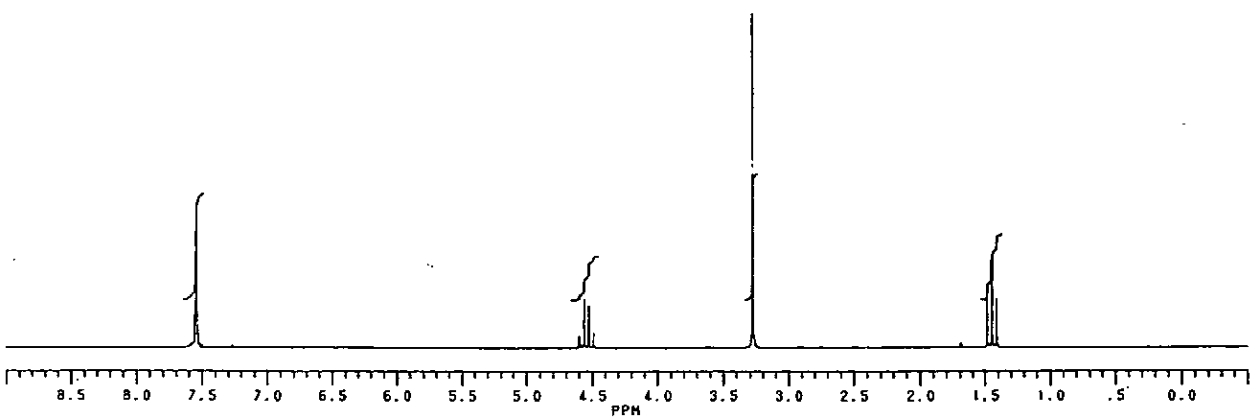
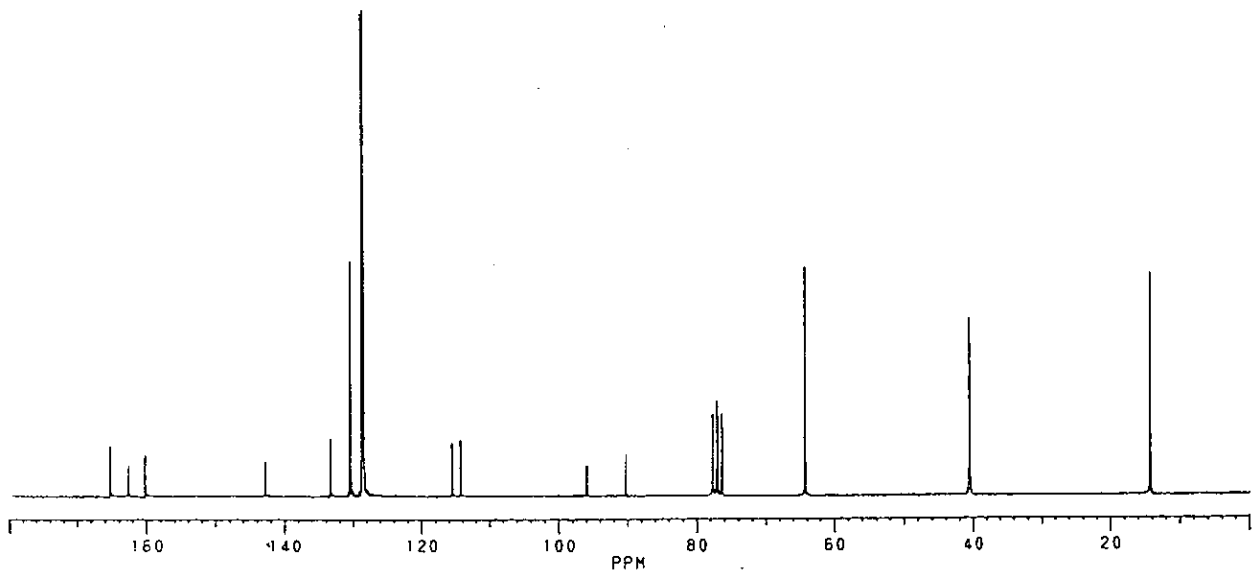
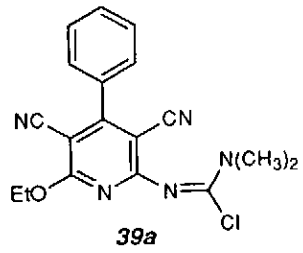
CONCLUSIONES

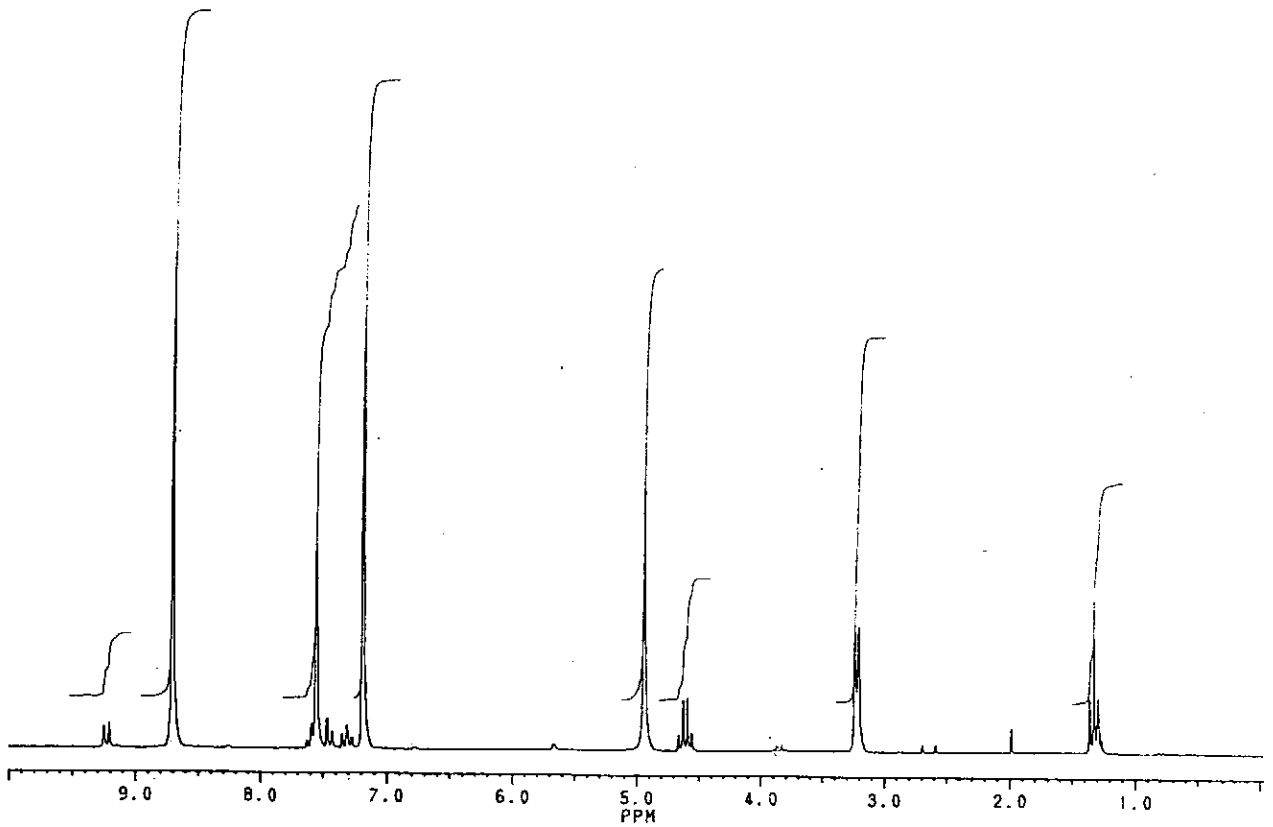
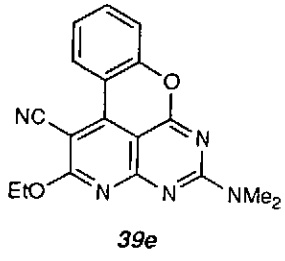
CONCLUSIONES

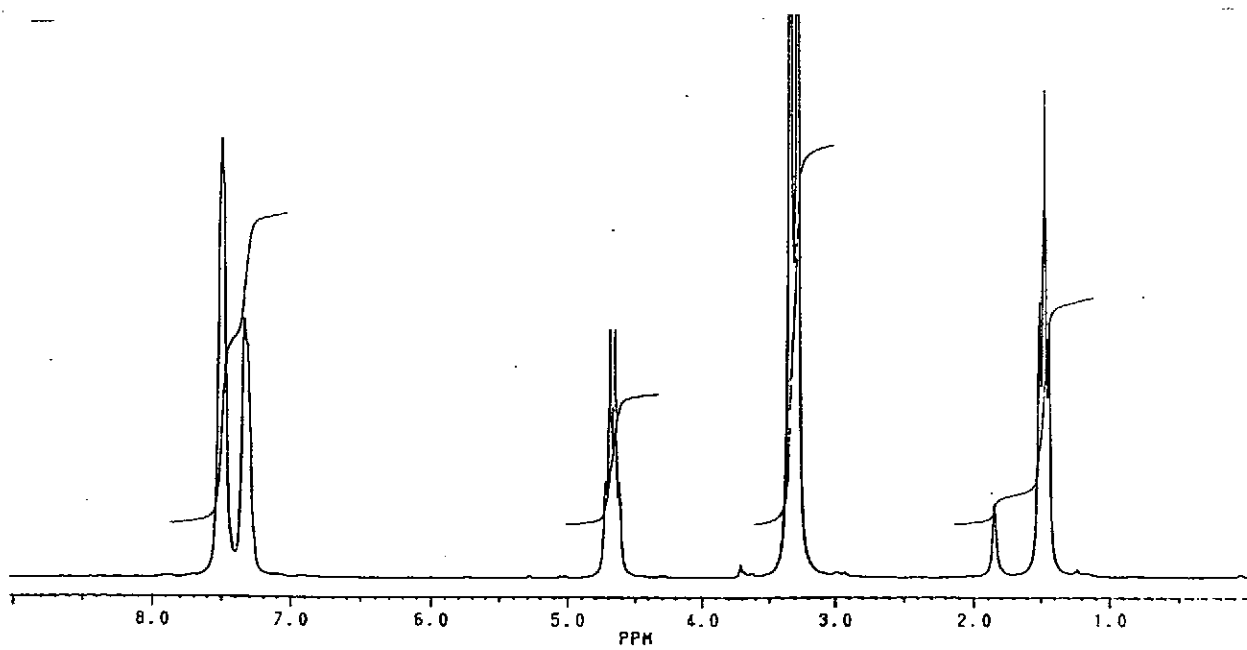
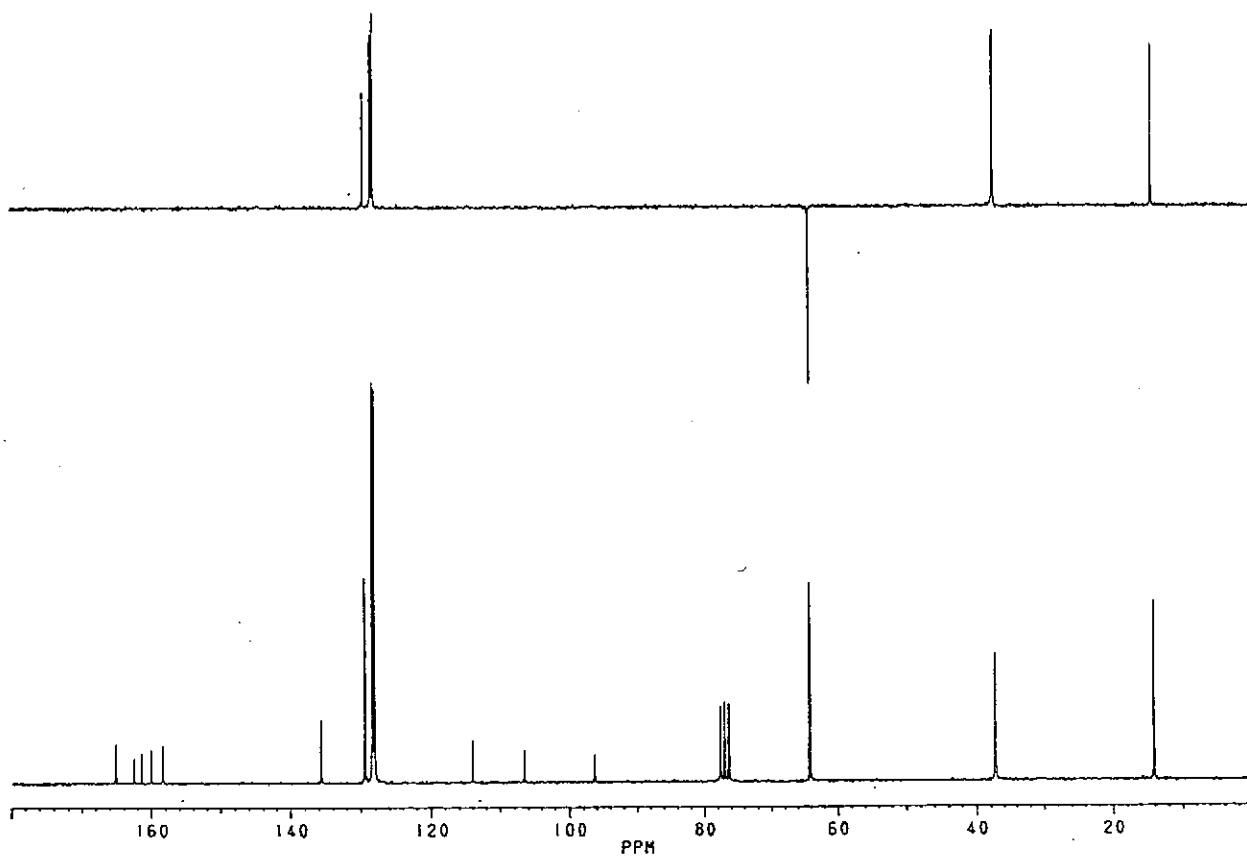
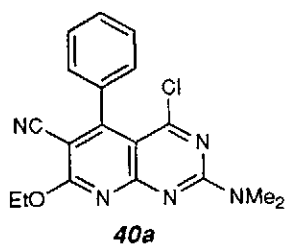
1. La reacción de condensación de un sistema *o*-aminonitrilo como las piridinas **37a-d** con el cloruro de diclorometilendimetilimonio conduce a los intermedios **39a-d** que son ciclados a las piridopirimidinas **40a-d**. Tanto el átomo de cloro del anillo de pirimidina como el del intermedio pueden ser sustituidos por agentes nucleófilos.
2. Se ha mejorado notablemente el rendimiento y simplificado el método experimental en la preparación de 3,5-diciano-6-etoxi-4-fenil-2-mercaptopiridina **45a** mediante la reacción de 2-cloro-3,5-diciano-6-etoxi-4-fenilpiridina **44** con hidrosulfuro sódico en etanol.
3. Se han preparado diversas 3-aminotieno[2,3-*b*]piridinas **48a-e** convenientemente funcionalizadas en la posición 2. La función aldehído en esa posición se consiguió por reducción parcial y regioselectiva del dicarbonitrilo **48c**. La gran variedad de estructuras sintetizadas pone de manifiesto la versatilidad de las 3-aminotieno-[2,3-*b*]piridinas como sintones y su importancia en la preparación de nuevos sistemas heterocíclicos de potencial interés farmacológico.
4. La reacción de una 3-aminotieno[2,3-*b*]piridina (2-carboxamida **48a,b** o 2-carbonitrilo **48c,d**) con reactivos que aportan un fragmento monoatómico, en todo los casos el átomo de carbono de la posición 2, conduce a piridotienopirimidinas. Se han utilizado para este fin los siguientes reactivos: aldehídos aromáticos y alifáticos, ortoformiato de trietilo, cloroformiato de etilo, DMFDMA y cloruro de diclorometilendimetilimonio. En los casos en que no se obtiene directamente el 4-cloro derivado puede ser preparado por cloración de la correspondiente pirimidona con pentacloruro de fósforo. El átomo de cloro de la posición 4 puede ser desplazado por distintos agentes nucleófilos, obteniéndose así una serie de piridotienopirimidinas sustituidas en las posiciones 2 y 4.
5. Los intentos de transformación de la triazinona **71** en el 4-cloro derivado **74a** no tuvieron éxito. La reacción de **71** en presencia de oxiclорuro de fósforo produce mayoritariamente la descomposición de la triazinona en la oxazina **73** y minoritariamente el derivado clorado **74a**. Este compuesto fue obtenido finalmente con buen rendimiento por diazotación del carbonitrilo **47c** en HCl.
6. Las reacciones de 3-amino-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-2-formiltieno[2,3-*b*]piridina **49** con cetonas alifáticas, metilarilcetonas, piperidonas y cetonas cíclicas conduce a diversos sistemas poliheterocíclicos **86a-h** y **87a-g**.

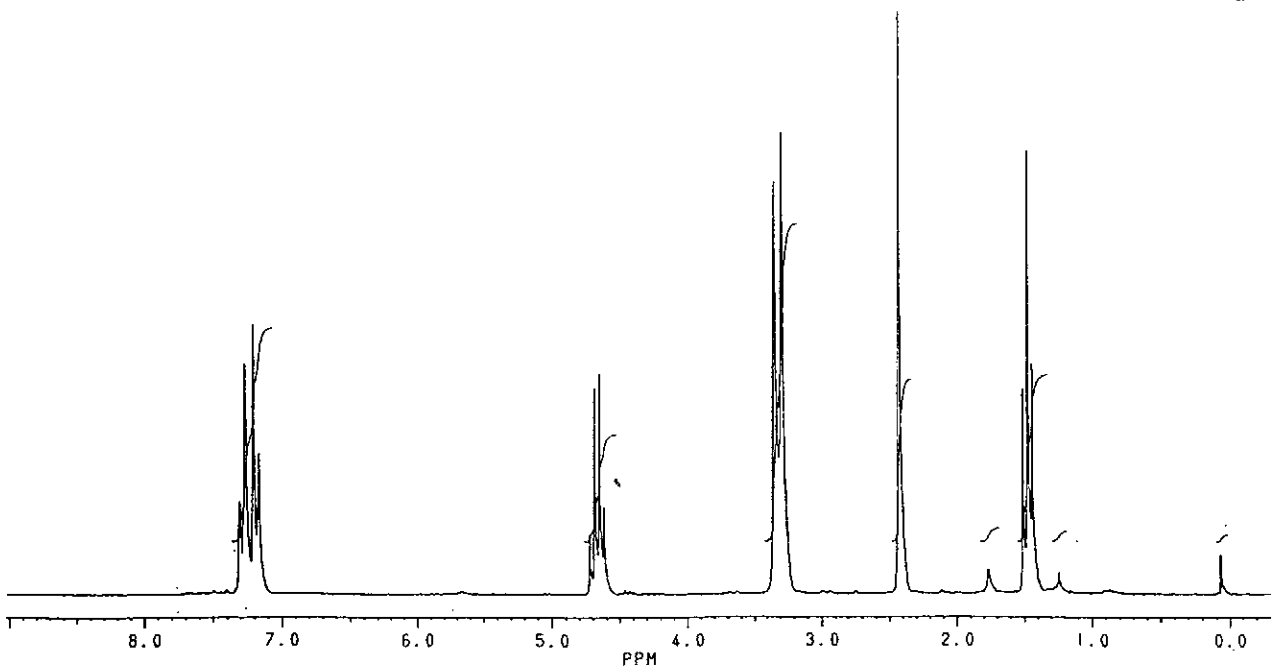
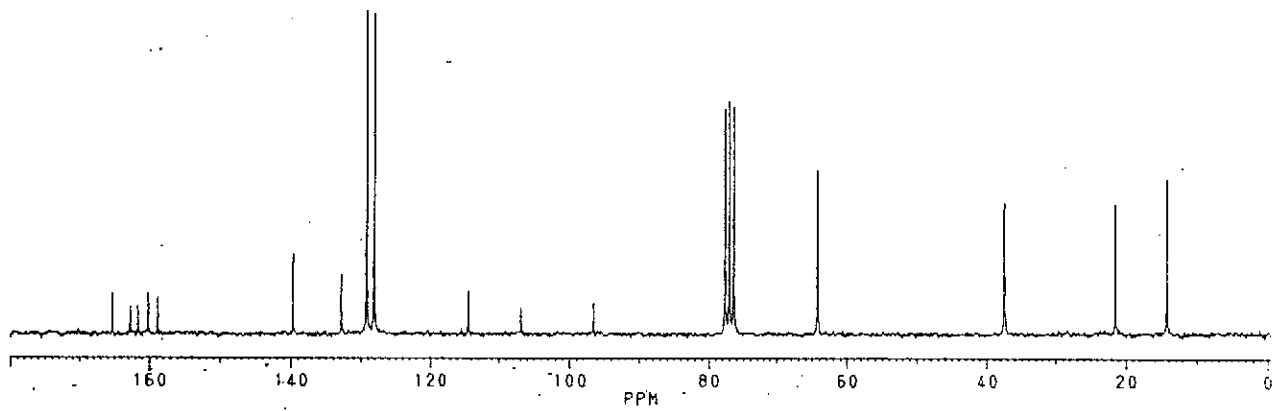
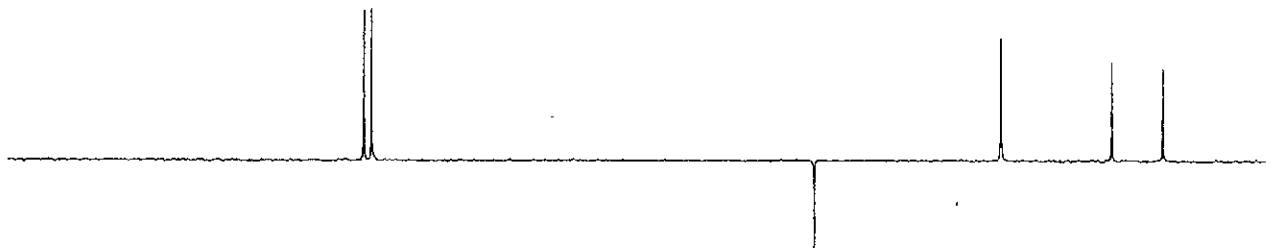
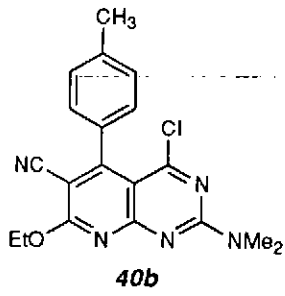
7. La reacción de 3-amino-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-2-formiltieno[2,3-*b*]piridina **49** con diferentes cetonas α,β -insaturadas transcurre a través de una adición conjugada 1,4 y posterior condensación aldólica, dando lugar a derivados de 1,2-dihidro-tieno[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina **88a-c**. Estos derivados experimentan una aromatización oxidativa en presencia de DDQ a los compuestos **89a-c**.
8. El tratamiento de 2-amino-3,8-diciano-7-etoxi-9-feniltieno[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina **91** con cloruro de diclorometilendimetilimonio conduce al intermedio 2-(clorodimetilaminometilnamino)-7-etoxi-9-feniltieno[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridin-3,8-dicarbonitrilo **92**. Al hacer pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco a través de una disolución de dicho intermedio se obtiene **93**, un nuevo sistema tetraheterocíclico. El átomo de cloro unido al anillo pirimidínico del compuesto **93** presenta una gran reactividad frente a la sustitución nucleófila. La reacción con nucleófilos como etóxido sódico, fenol, tiofenol, azida sódica y aminas primarias o secundarias produce los derivados **94a-i**.
9. Se sintetiza, 3-amino-8-ciano-7-etoxi-9-fenilditieno[5',4'-*b'*:2',3'-*e*:2,3-*b*]dipirido-2-carboxilato de etilo **97**, un nuevo sistema poliheterocíclico a partir de 3,8-diciano-2-cloro-7-etoxi-9-feniltieno[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina **96**, fácilmente accesible desde 2-amino-3,8-diciano-7-etoxi-9-feniltieno[2,3-*b*:4,5-*b'*]dipiridina **91**.
10. Se ha aplicado por primera vez la reacción aza-Wittig/electrociclación en la síntesis de piridotienopirimidinas. La condensación de los iminofosforanos **104a-c** con heterocumulenos (isocianatos, CO₂ y CS₂) conduce a los intermedios **105** y **107** que sufren una electrociclación del sistema 1,5-diazahexatriénico a las 2,3-dihidropirido-[3',2':4,5]tieno[3,2-*d*]pirimidinas **106a-l** y **108a-f**.
11. El derivado de pirrolizina **112** se obtiene a partir del carboxilato de etilo **47e** mediante una secuencia de reacciones en la que en la etapa final se sintetiza el sistema de pirrolizina en una ciclación Bischler-Napieralski. Una ciclación similar permite la síntesis del anillo de diazepina en el compuesto **102**. En este caso el aldehído **48** es el producto de partida.
12. La condensación de un sistema heterocíclico *o*-aminonitrilo con cloruro de diclorometilendimetilimonio da lugar a un anillo de pirimidina fusionado. La reacción tiene lugar tanto con sistemas *o*-aminonitrílicos de heterociclos π -excedentes (tiofenos) como π -deficientes (piridinas). En todos los casos es posible aislar el derivado clorodimetilaminometilnamino intermedio que es ciclado al anillo de pirimidina por acción de HCl seco.

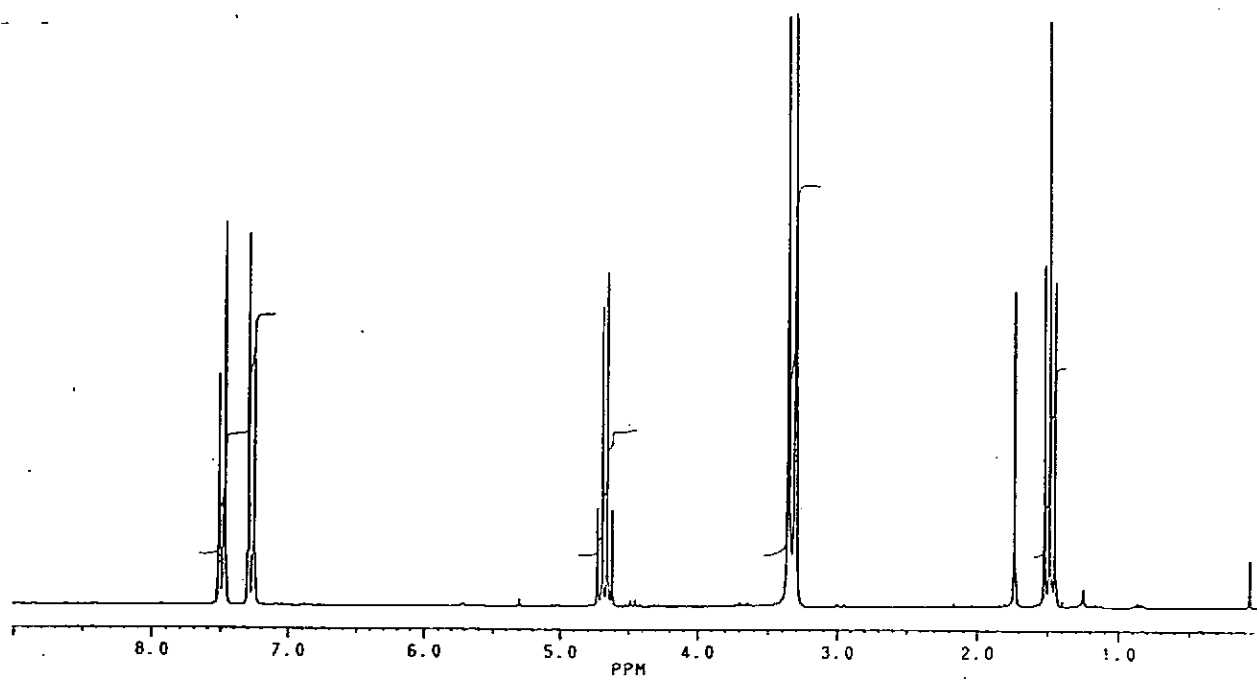
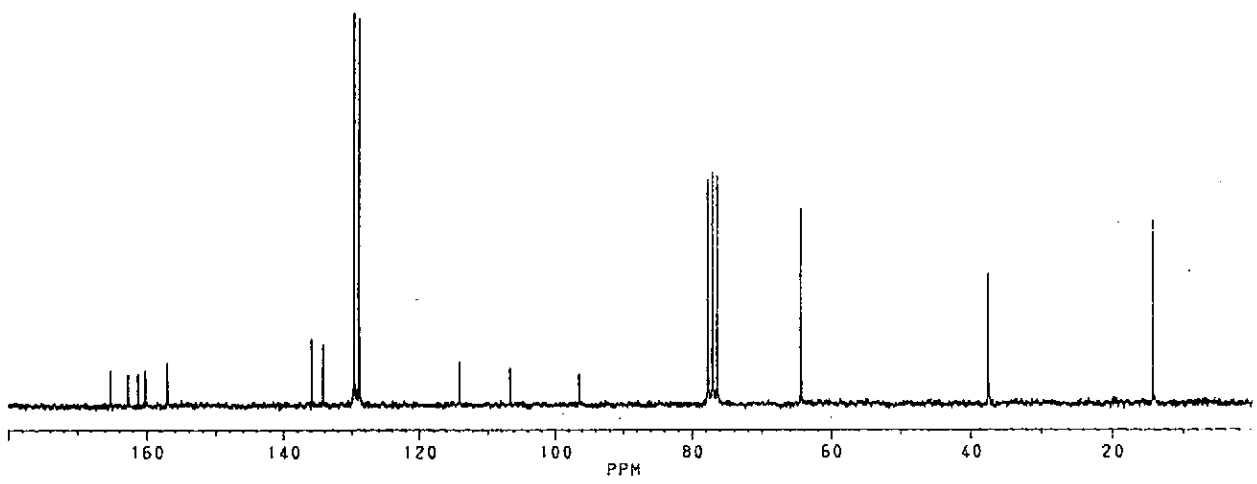
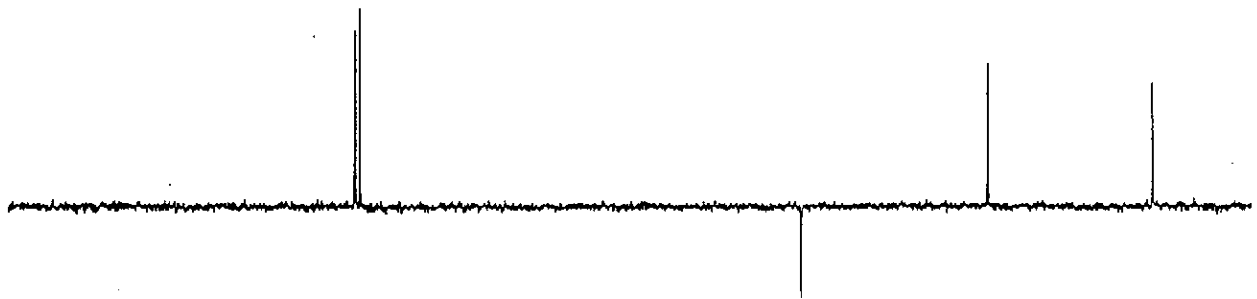
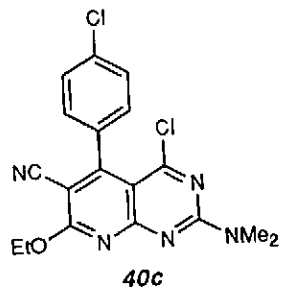
ESPECTROS

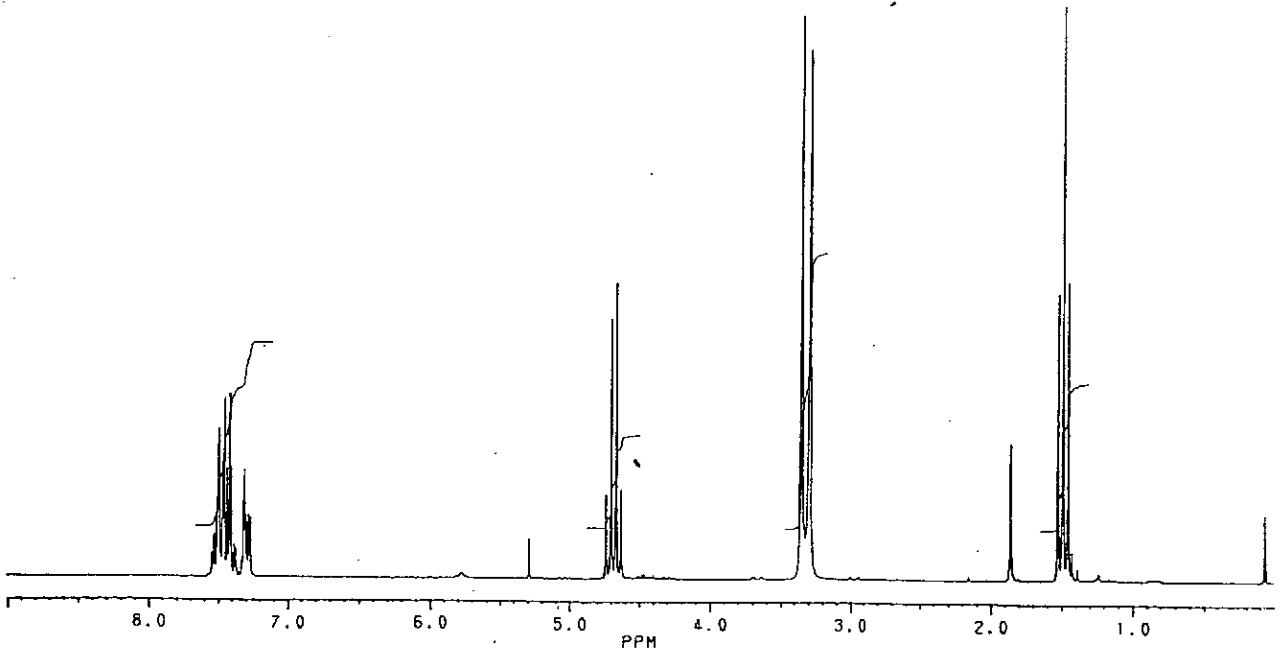
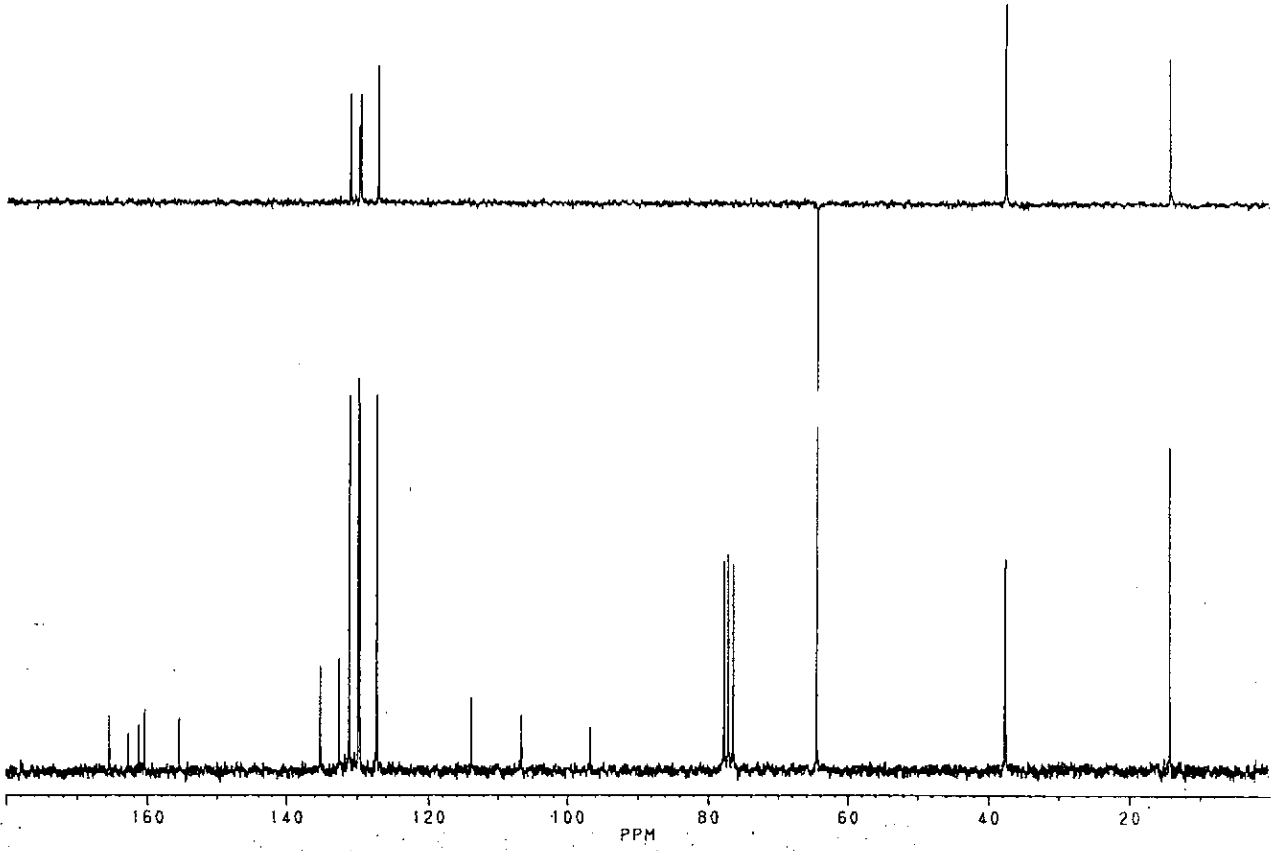
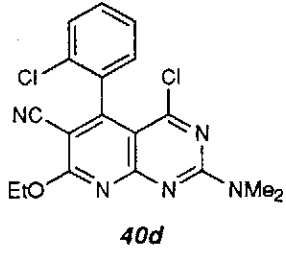


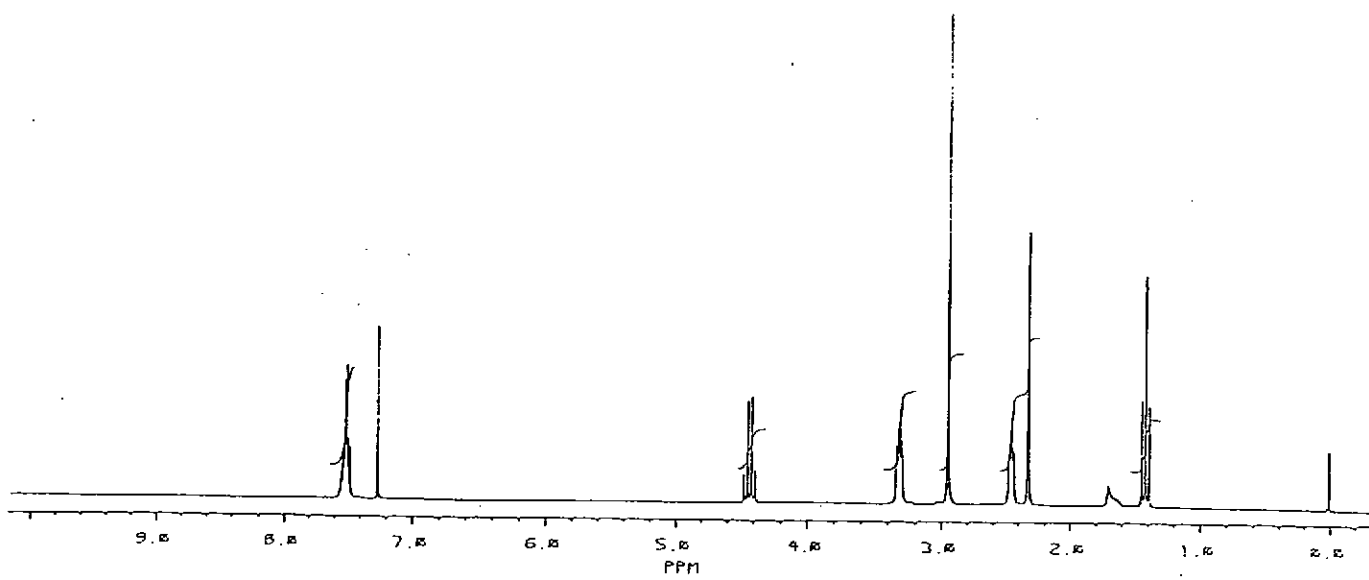
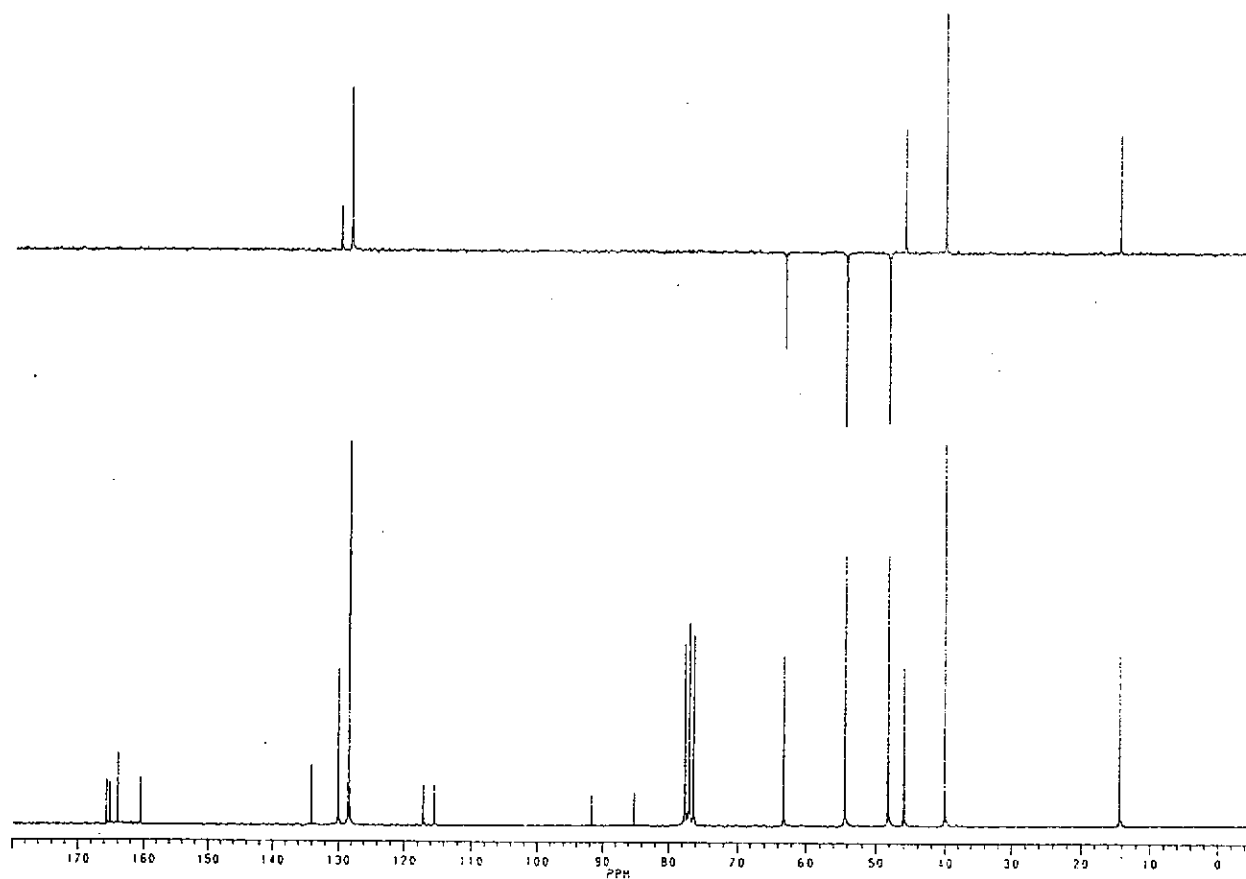
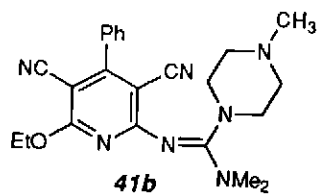


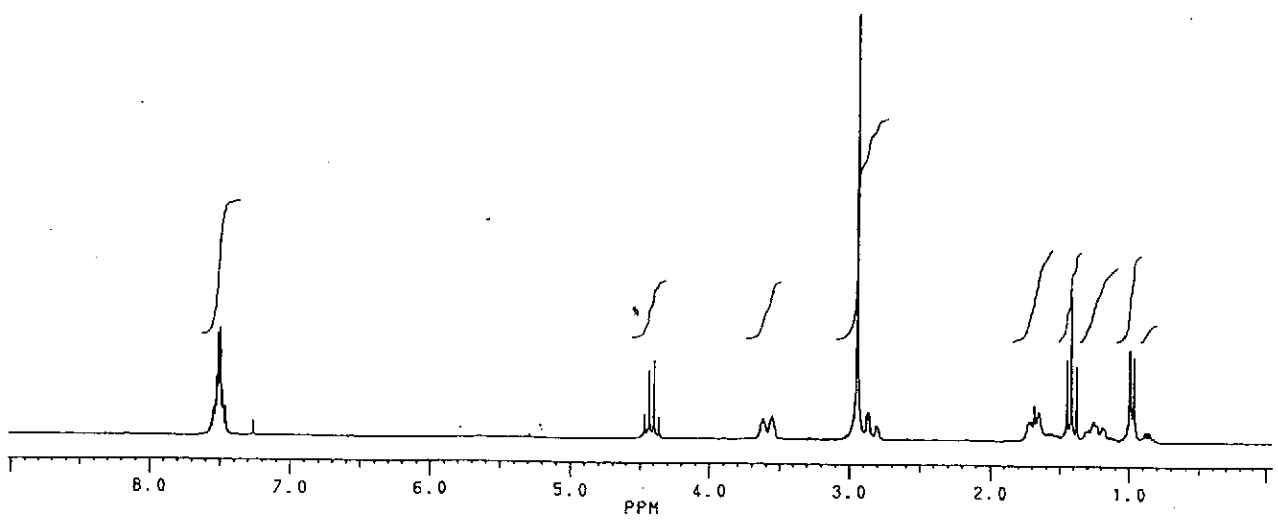
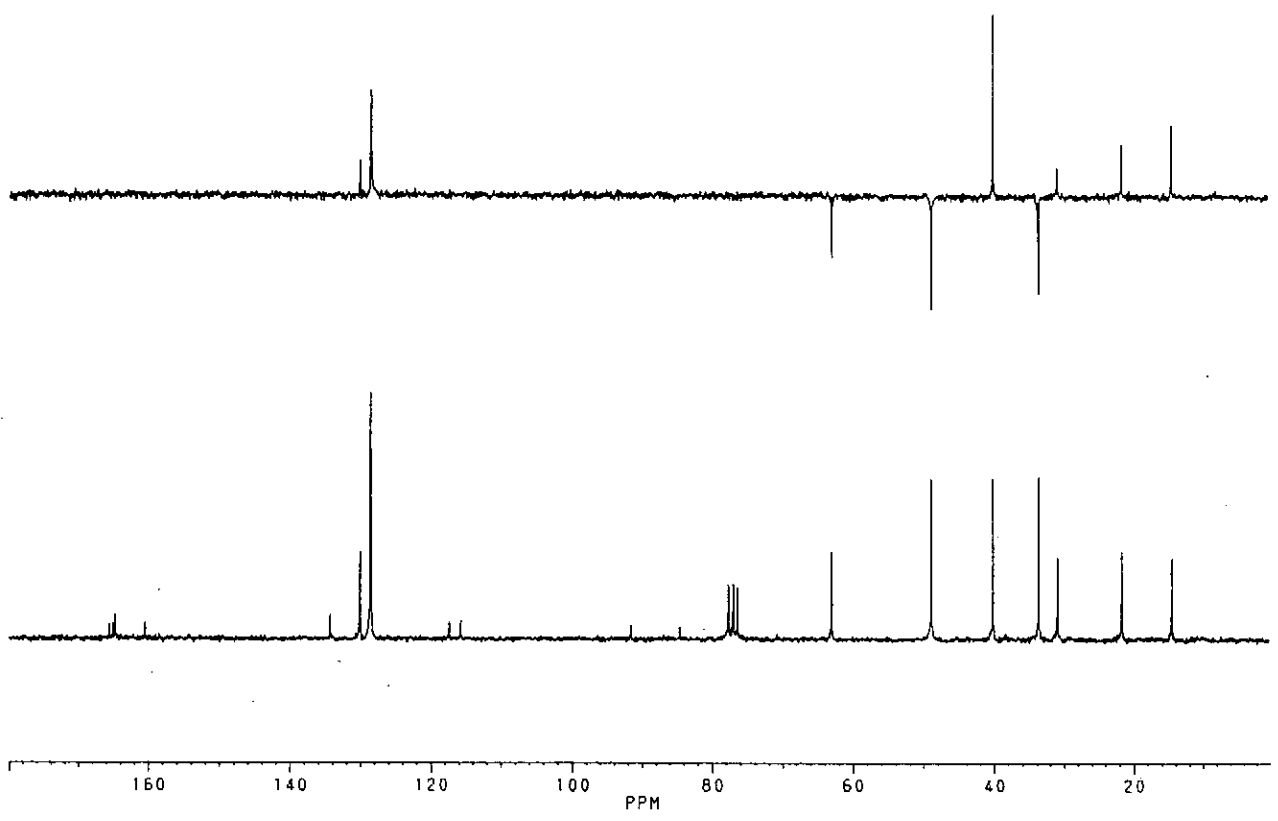
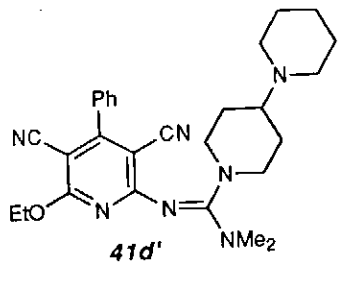


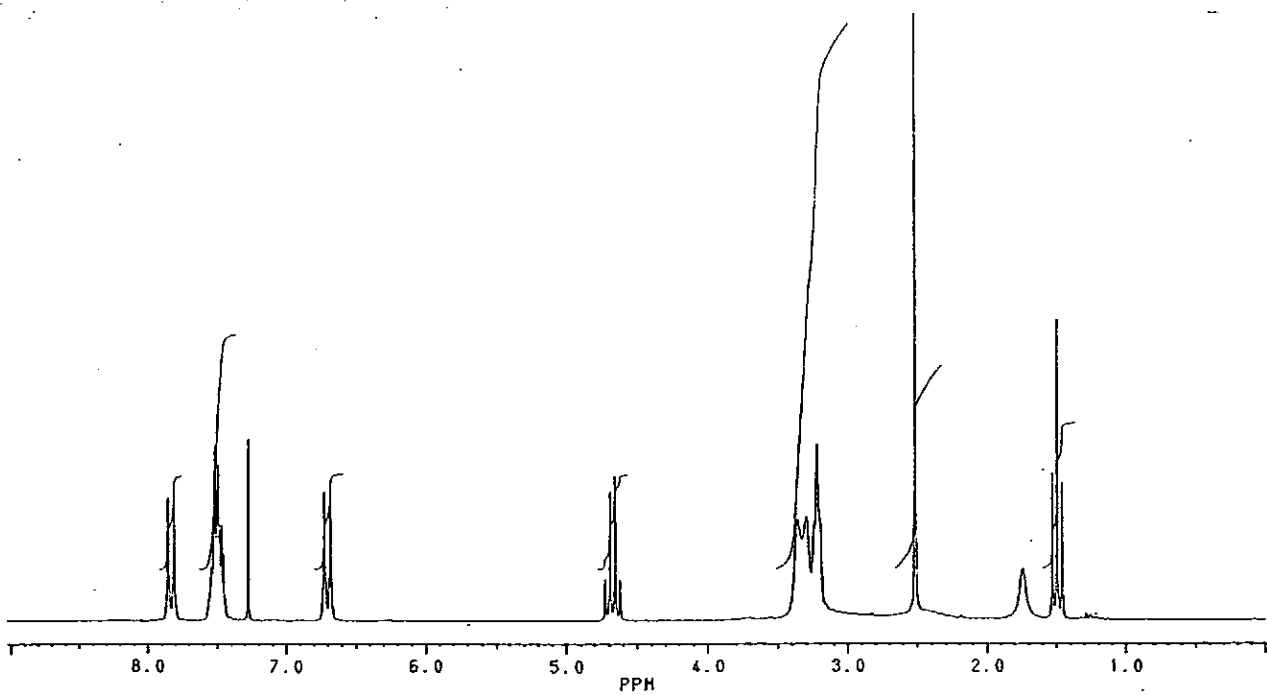
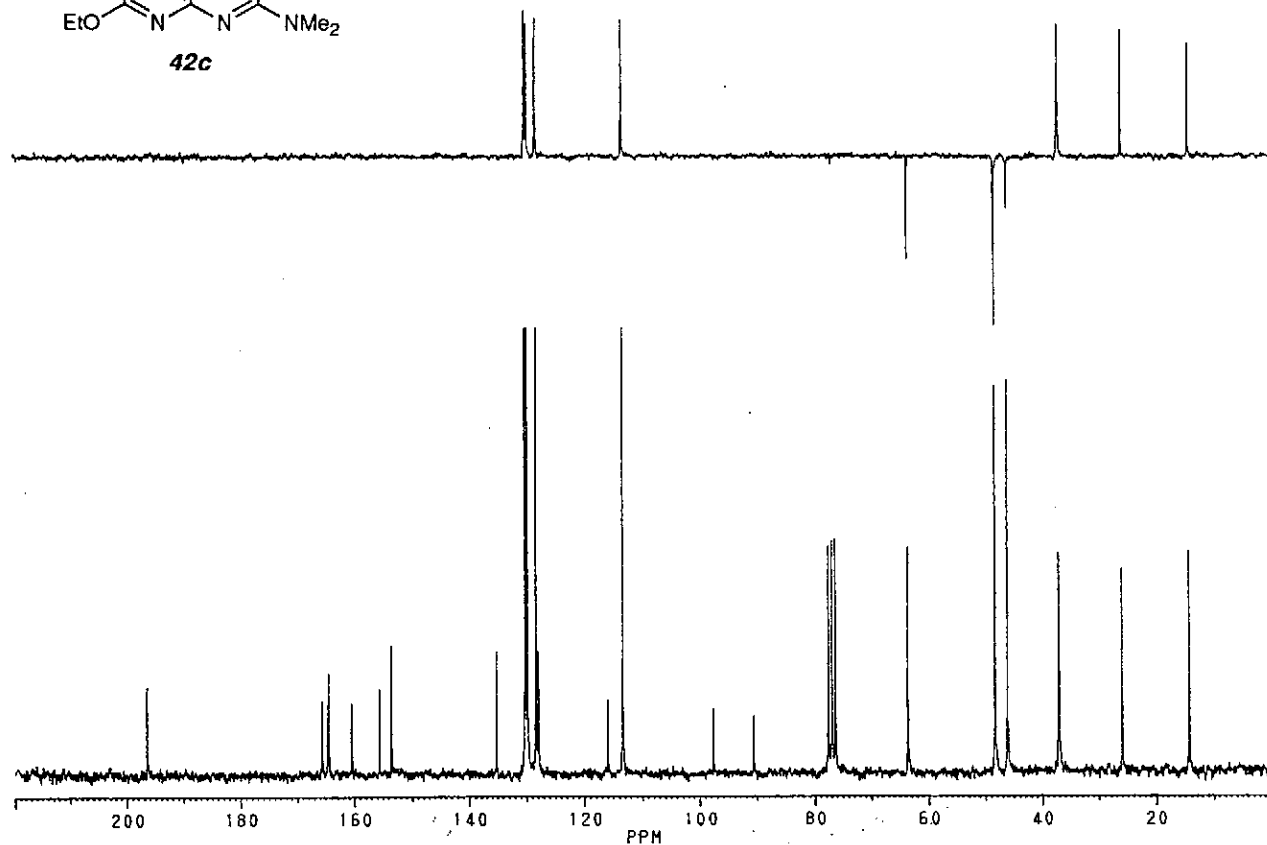
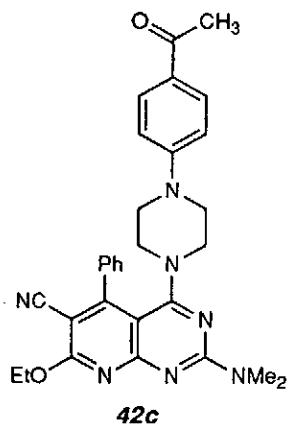


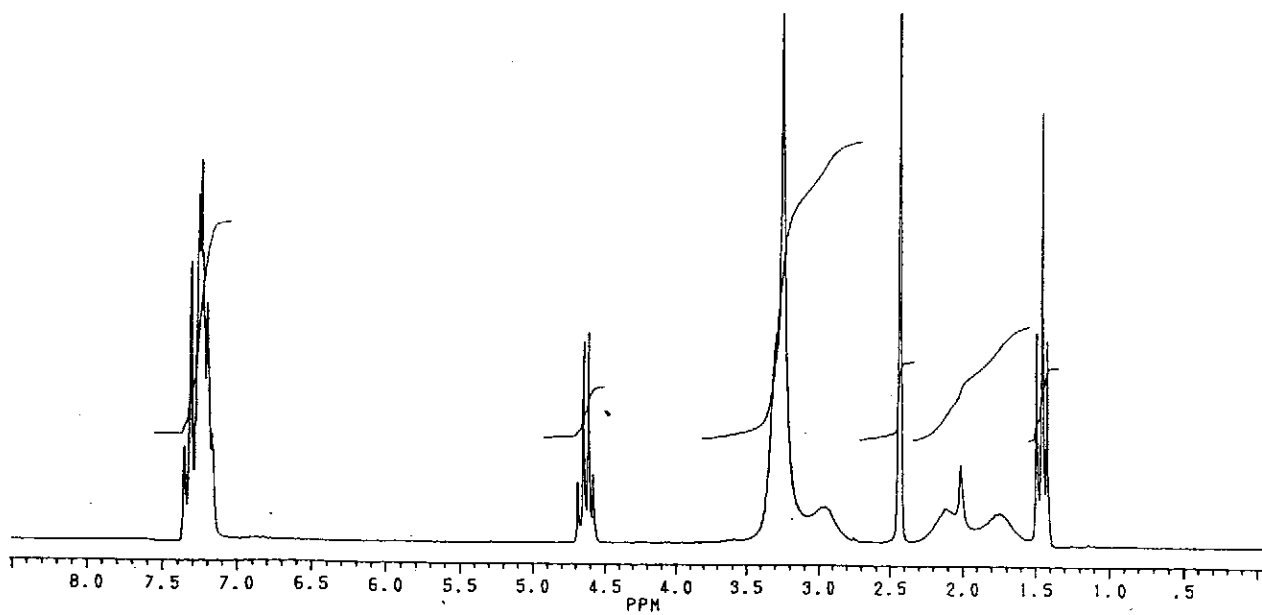
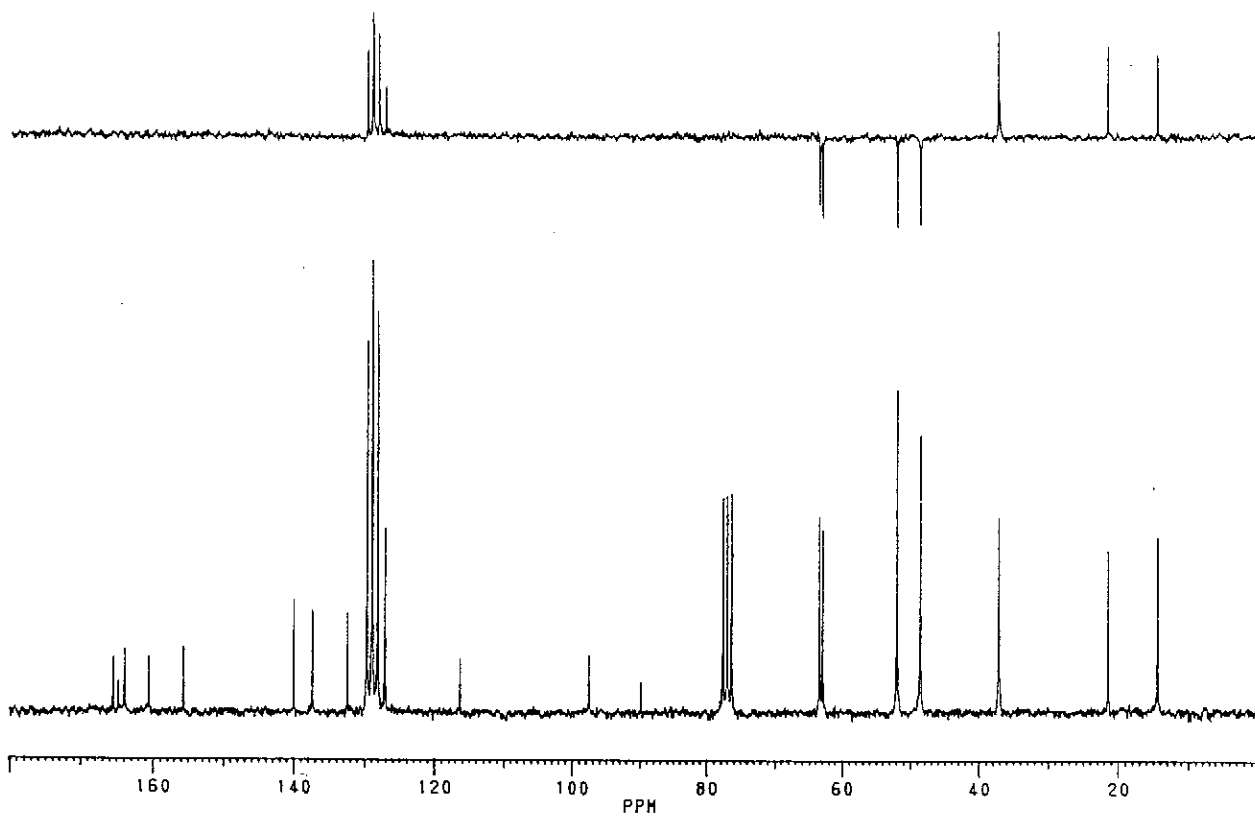
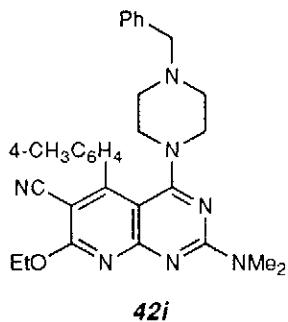


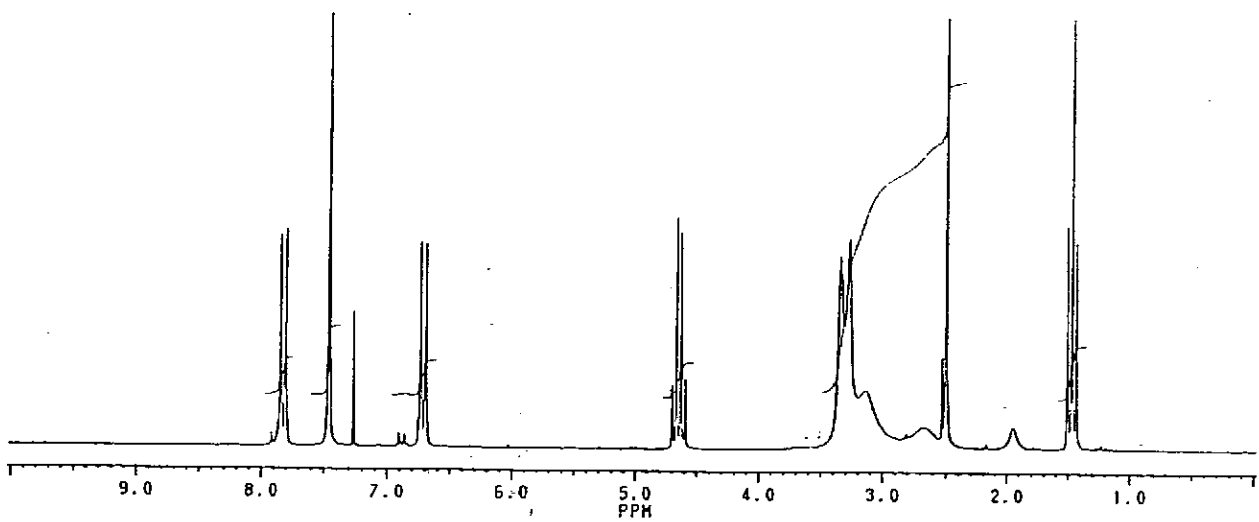
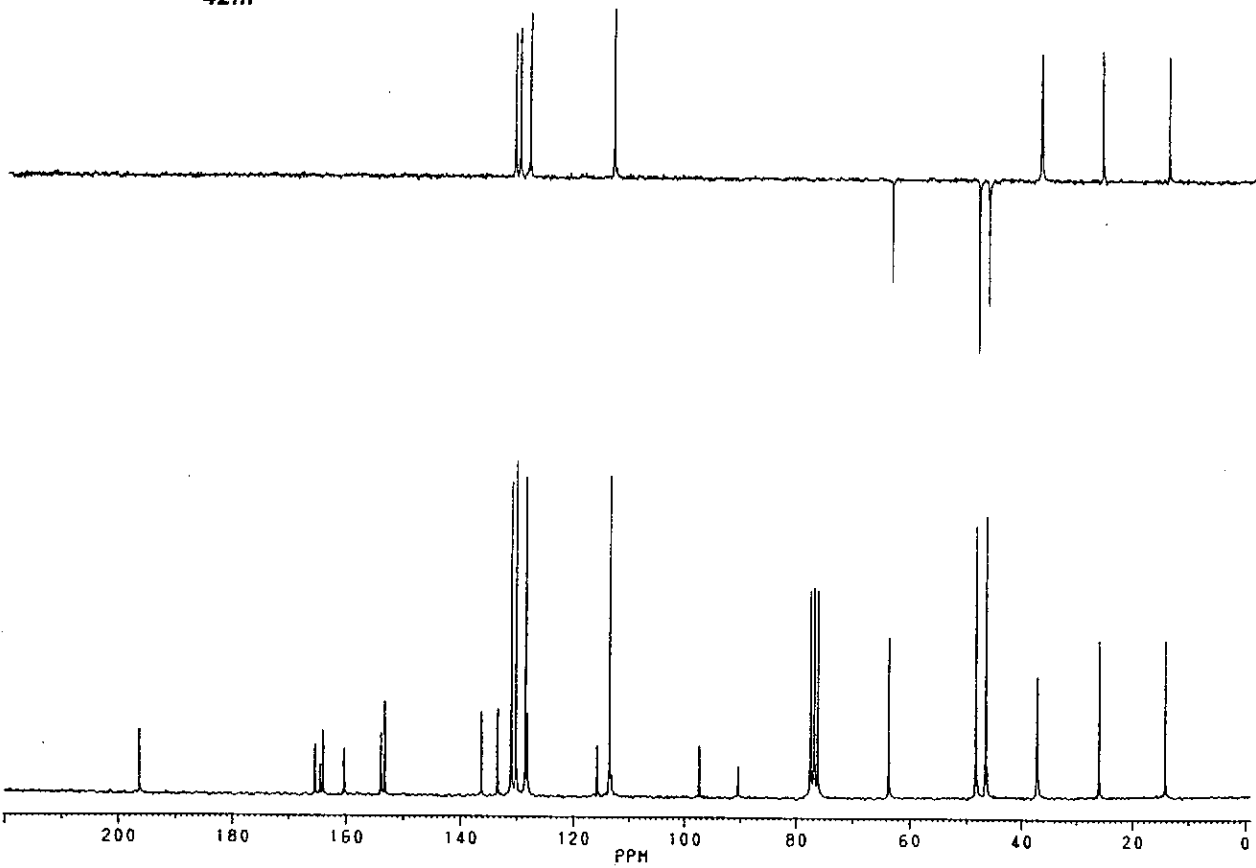
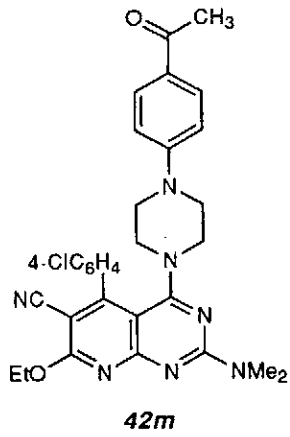


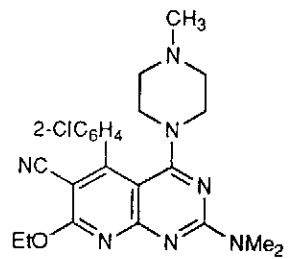




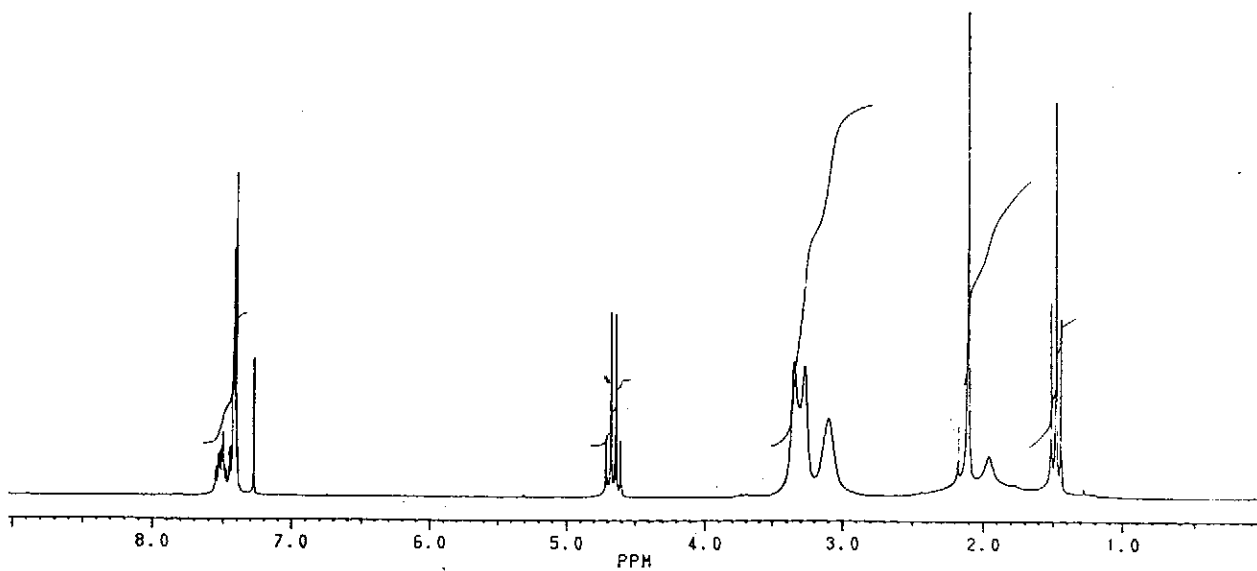
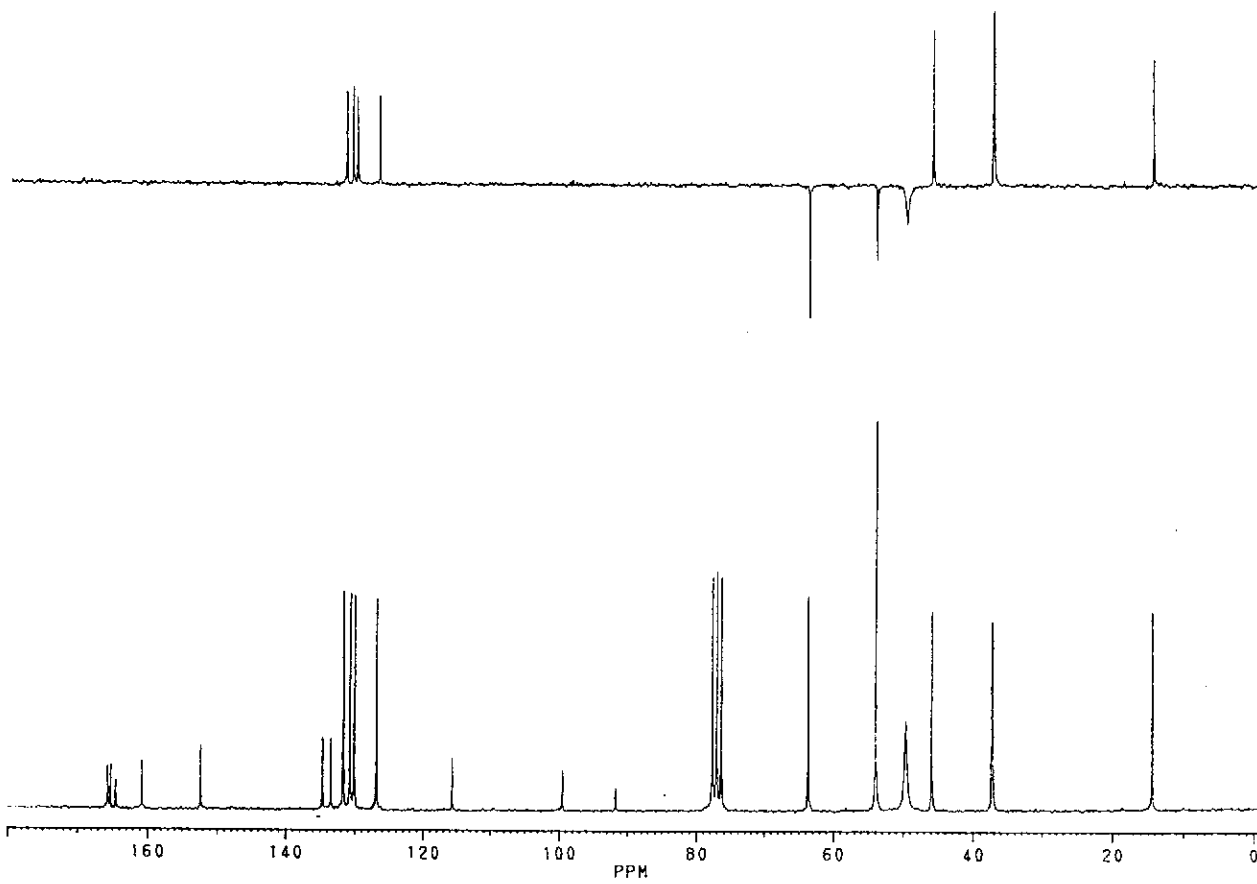


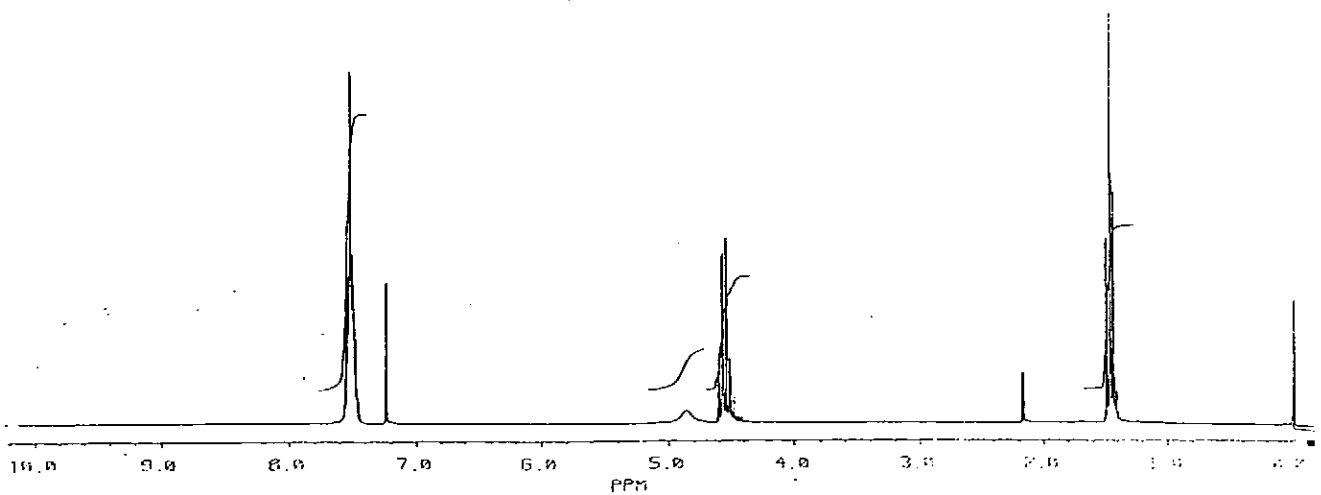
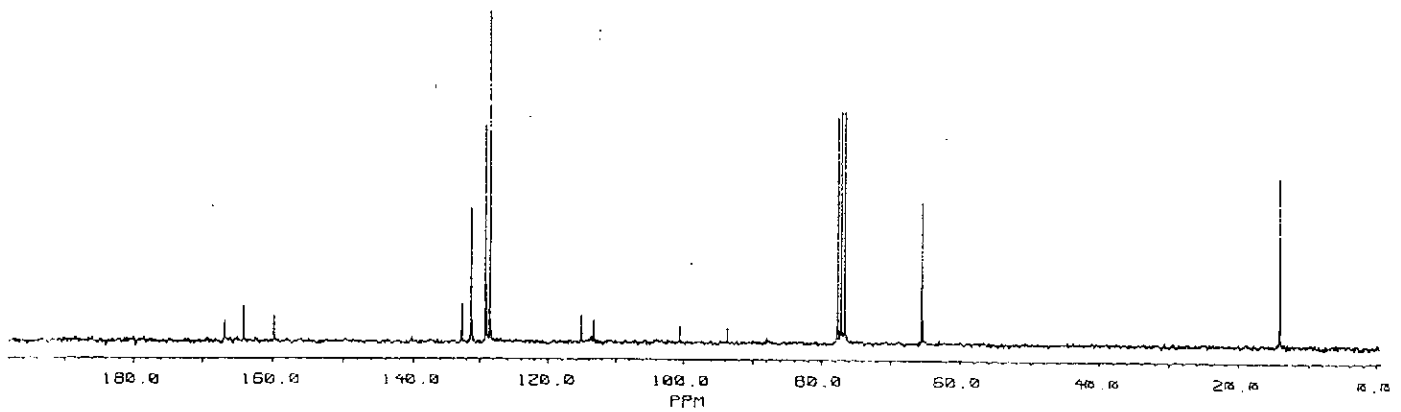
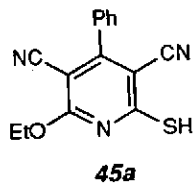


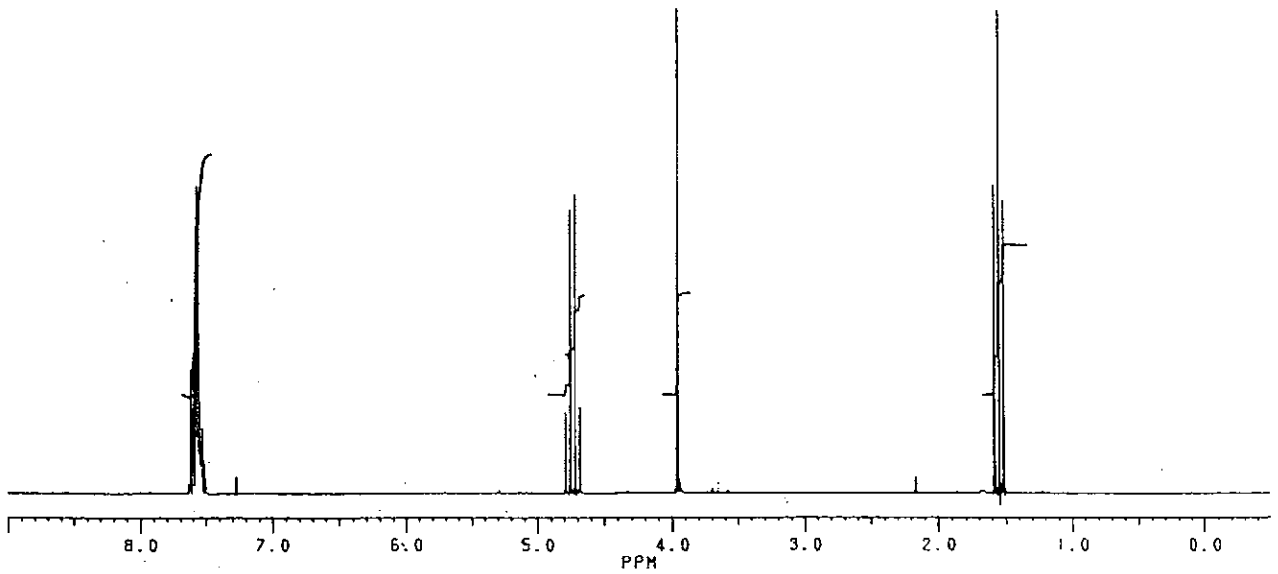
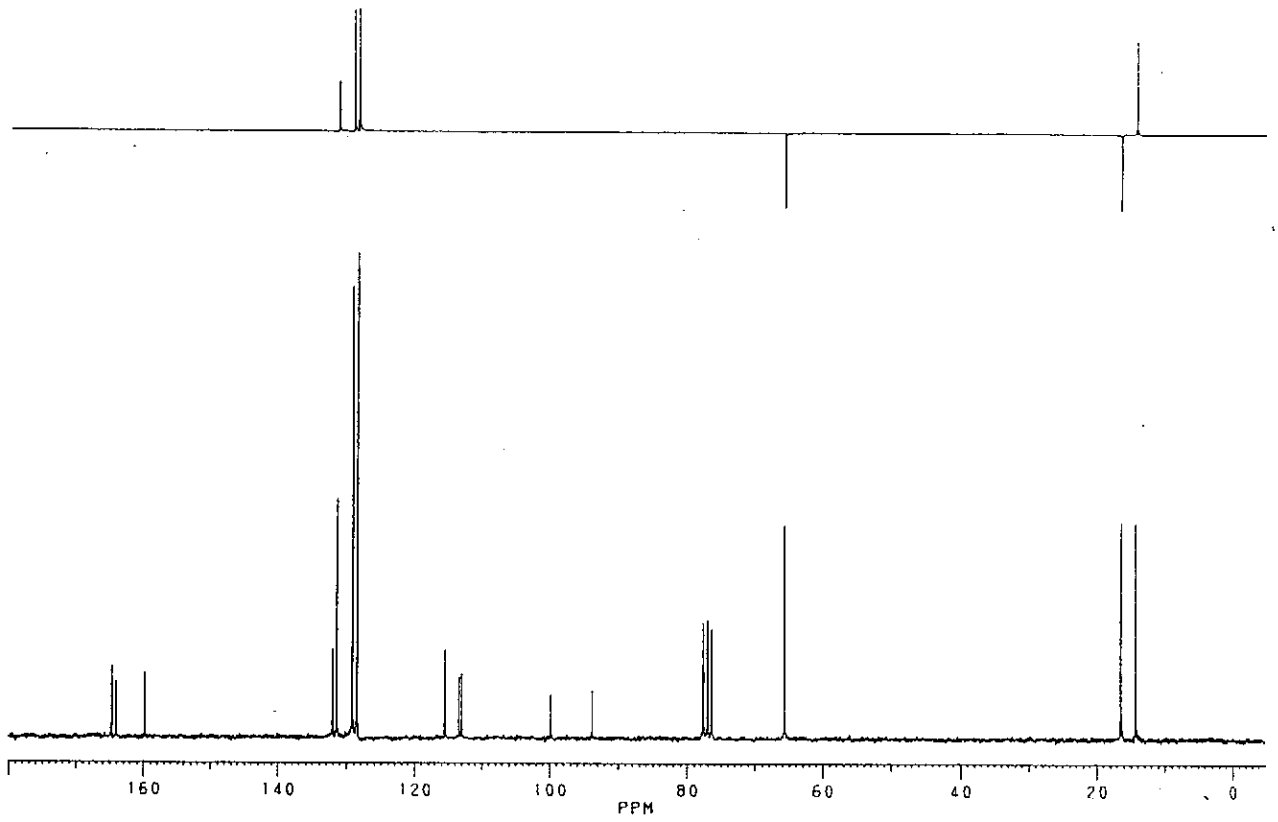
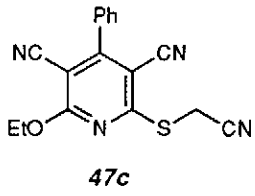


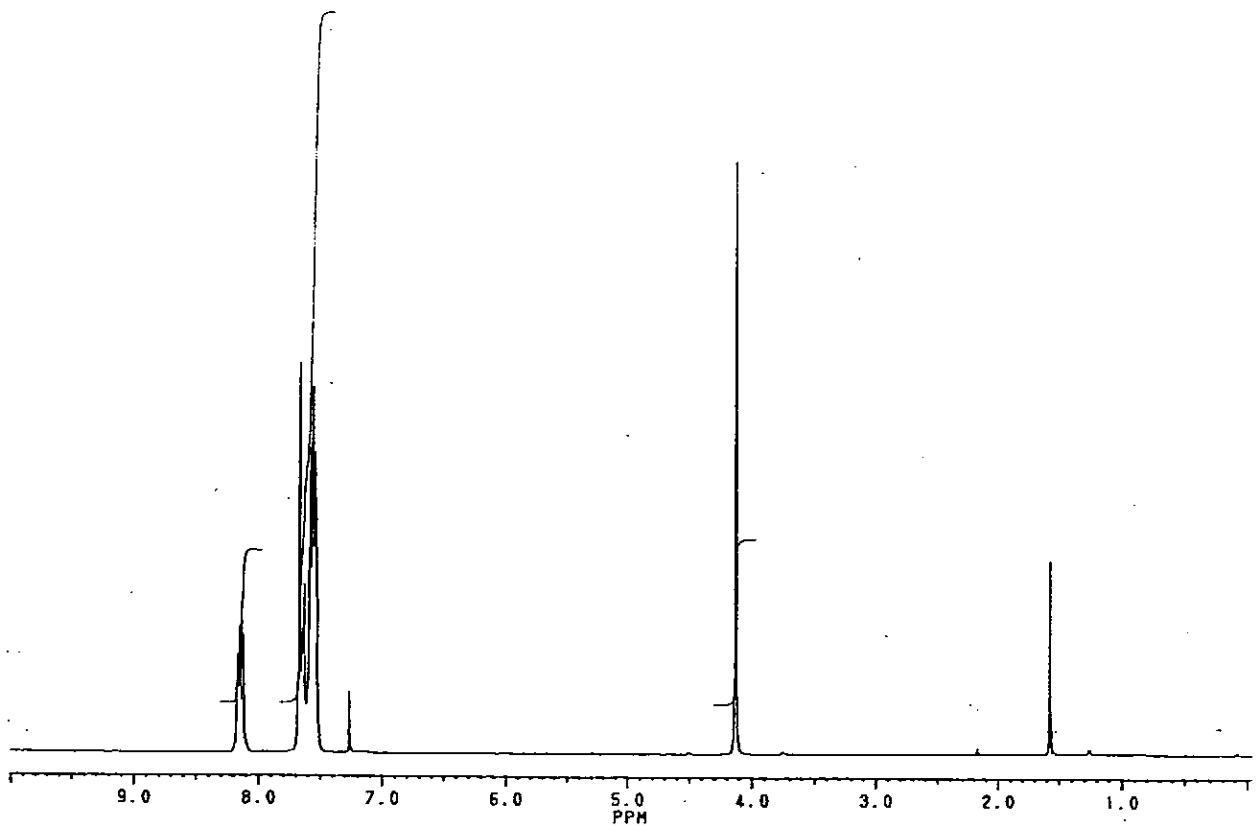
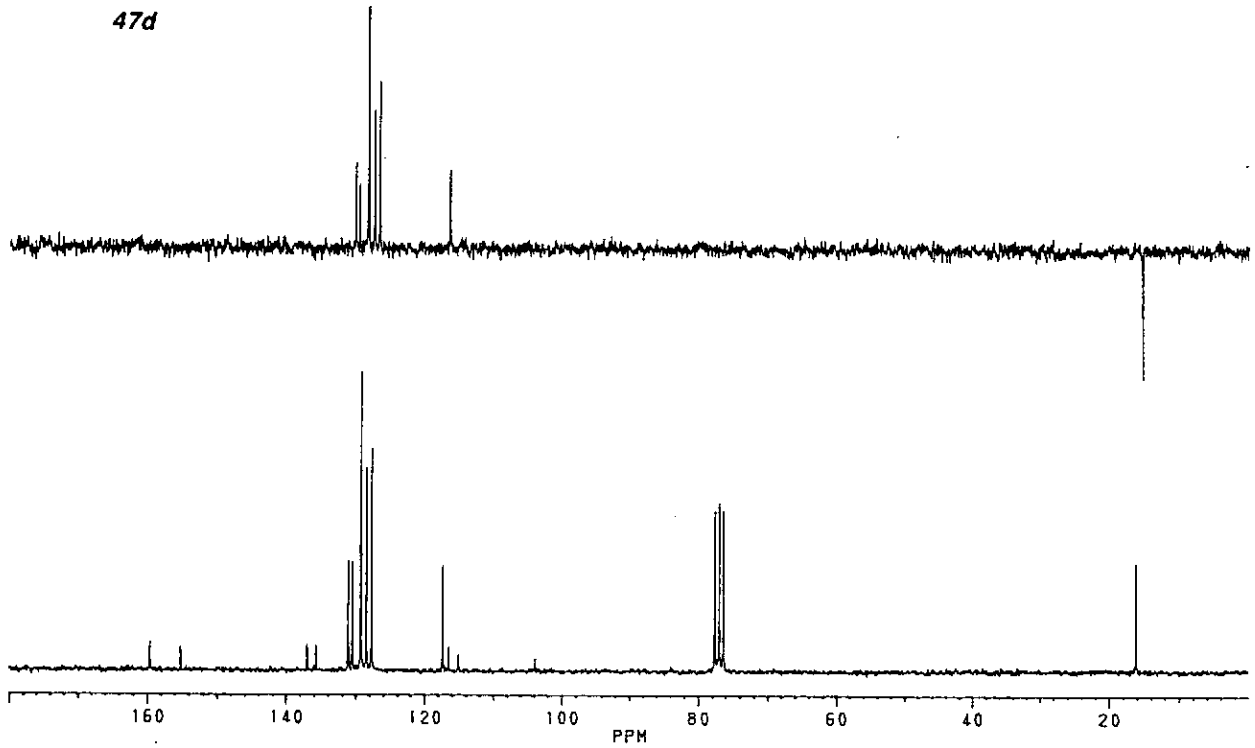
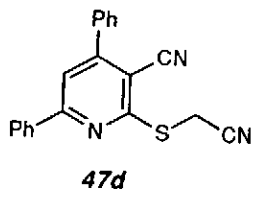


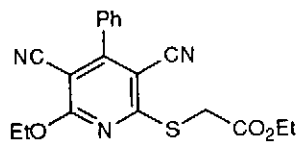
42ñ



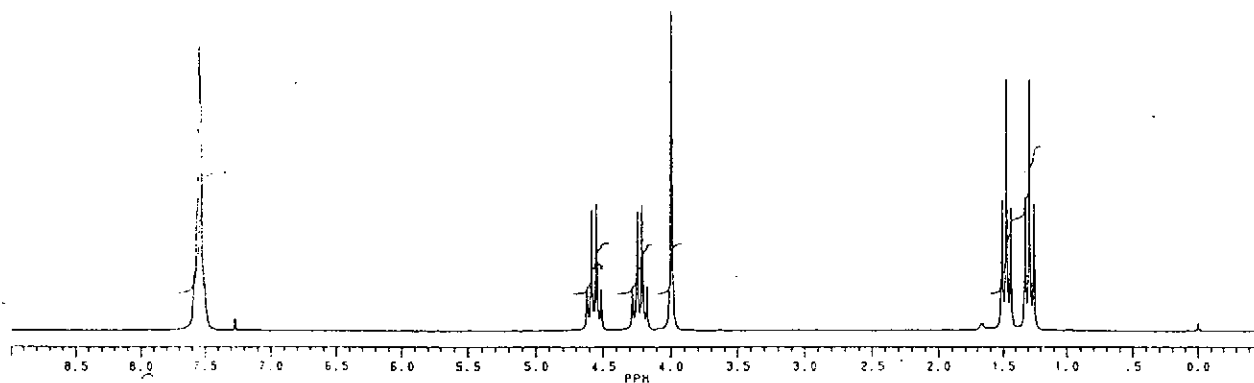
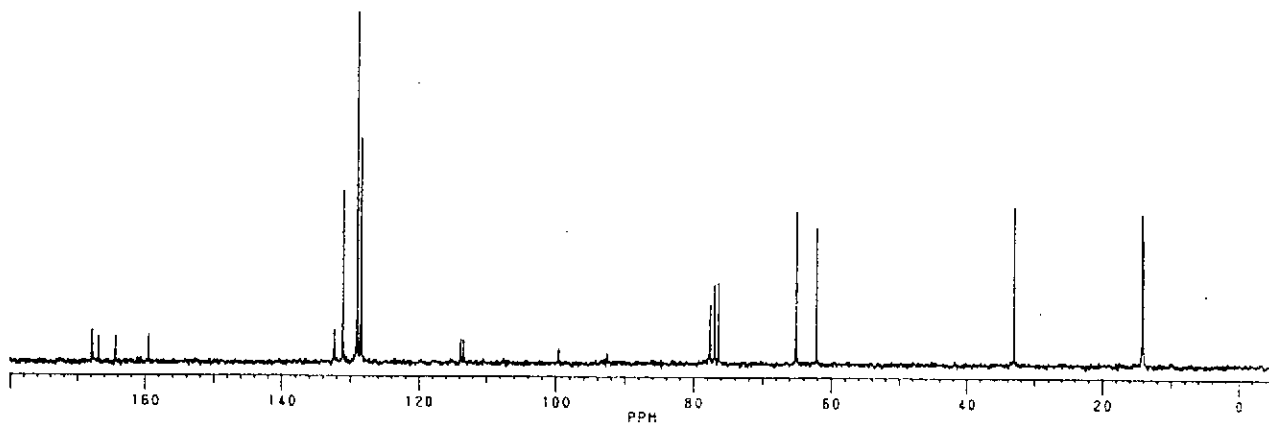


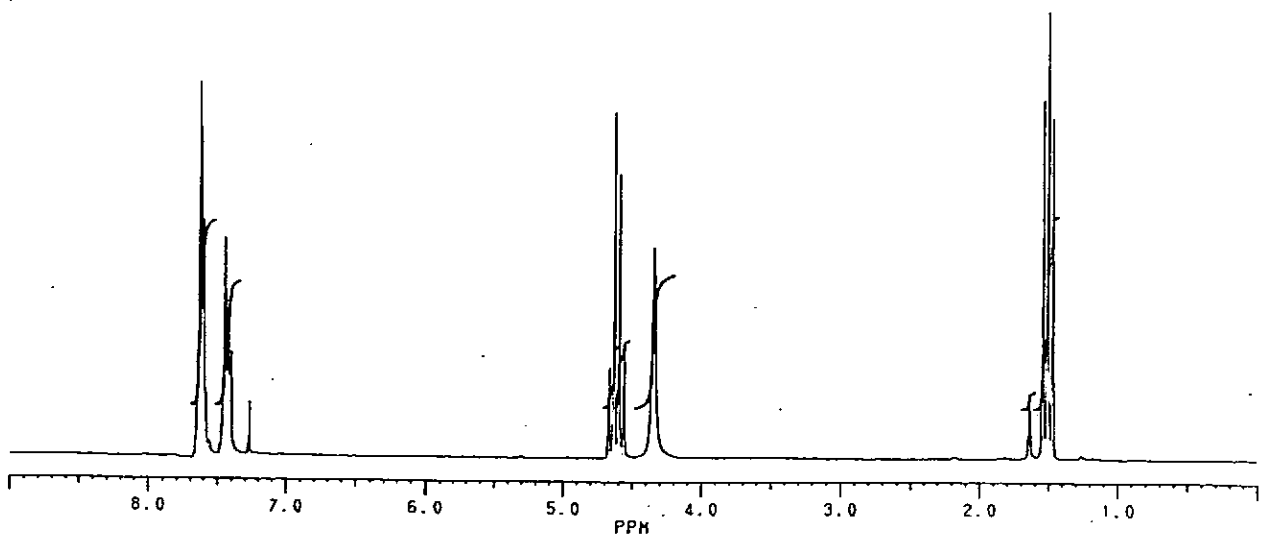
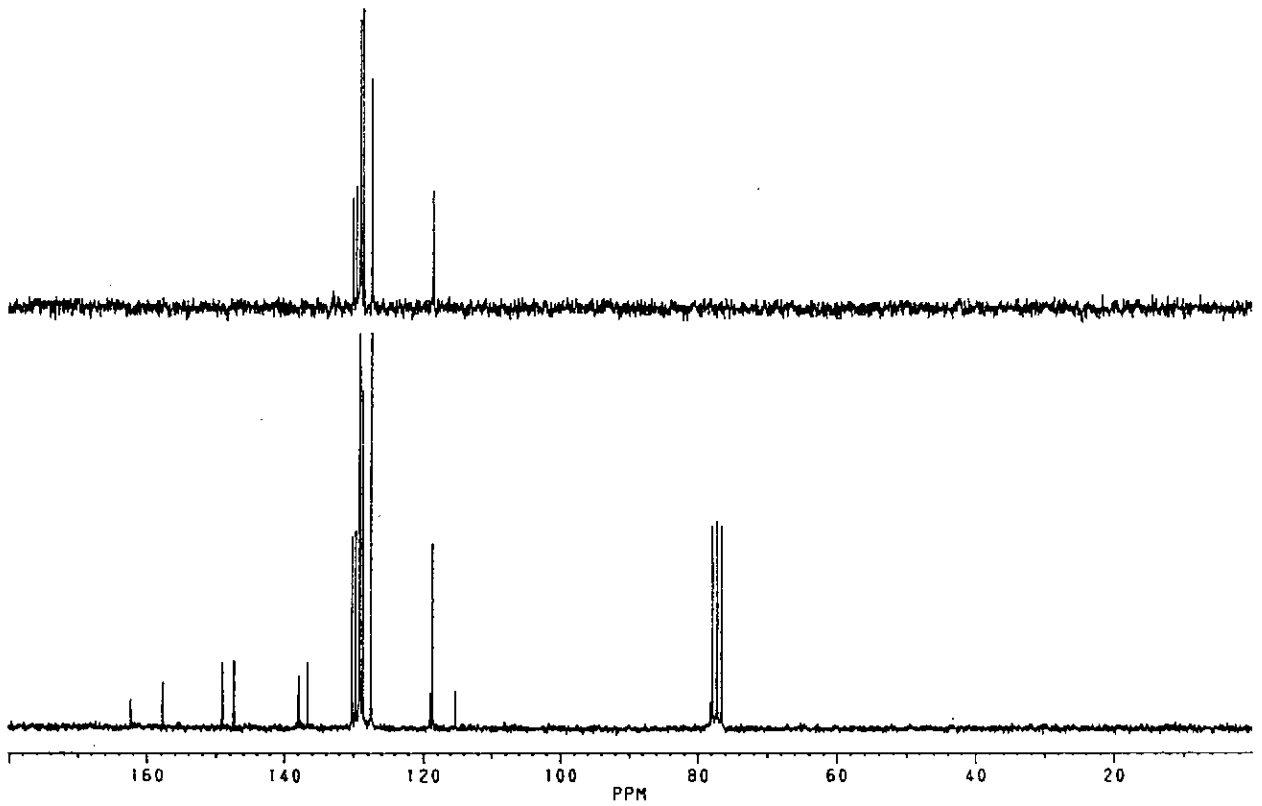
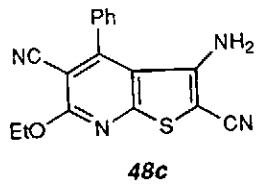


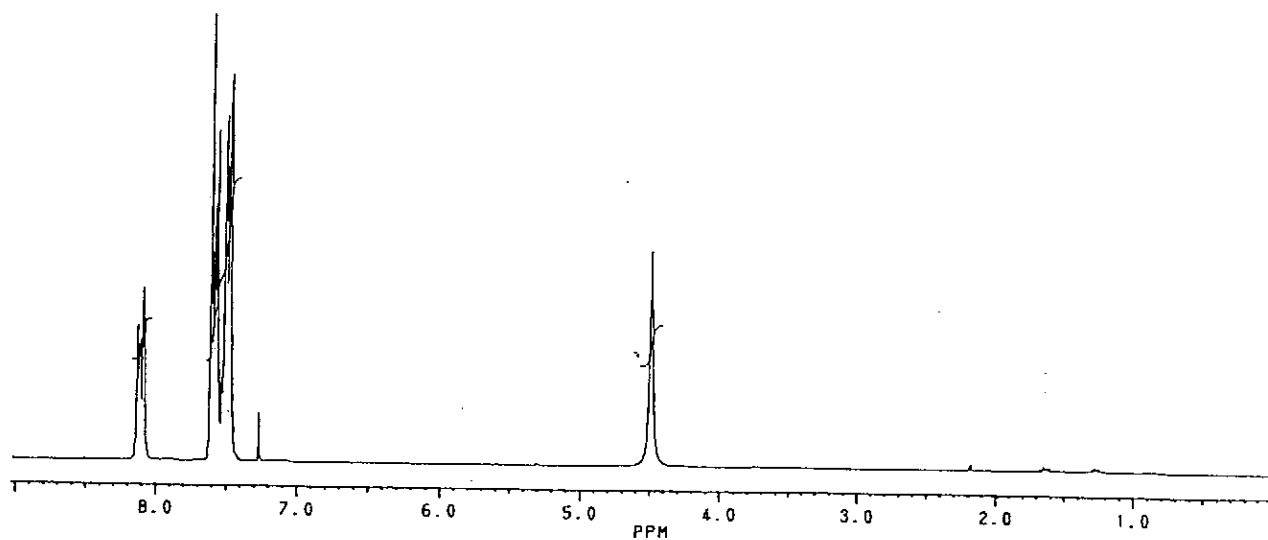
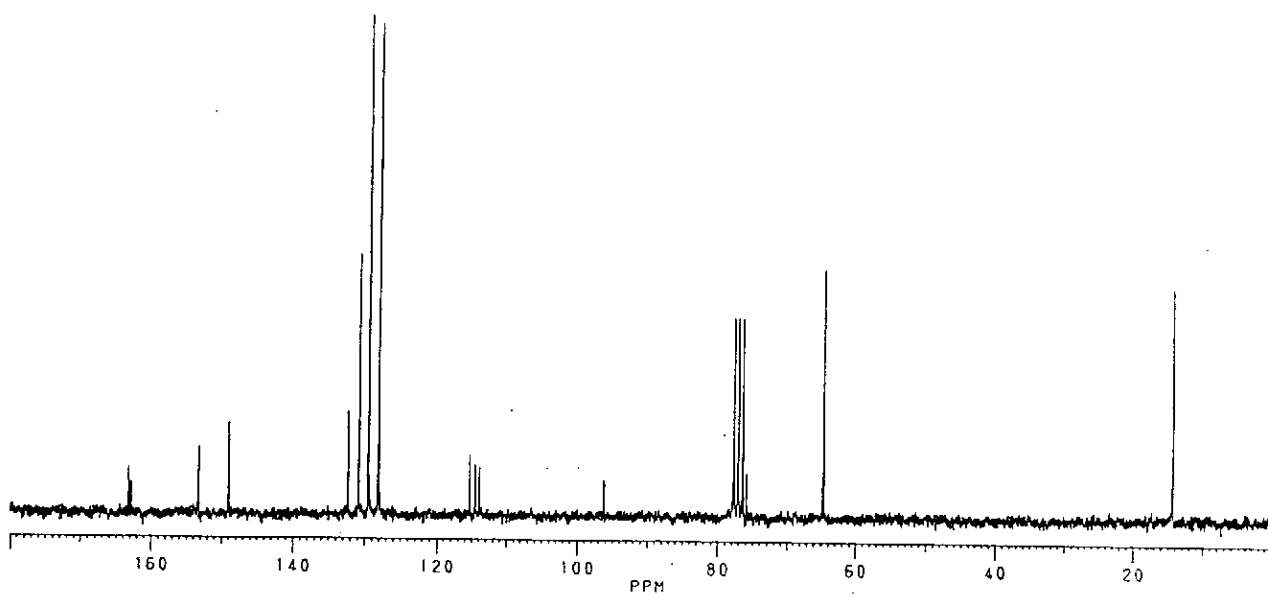
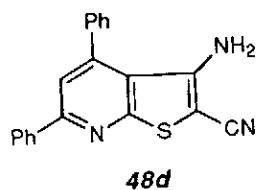


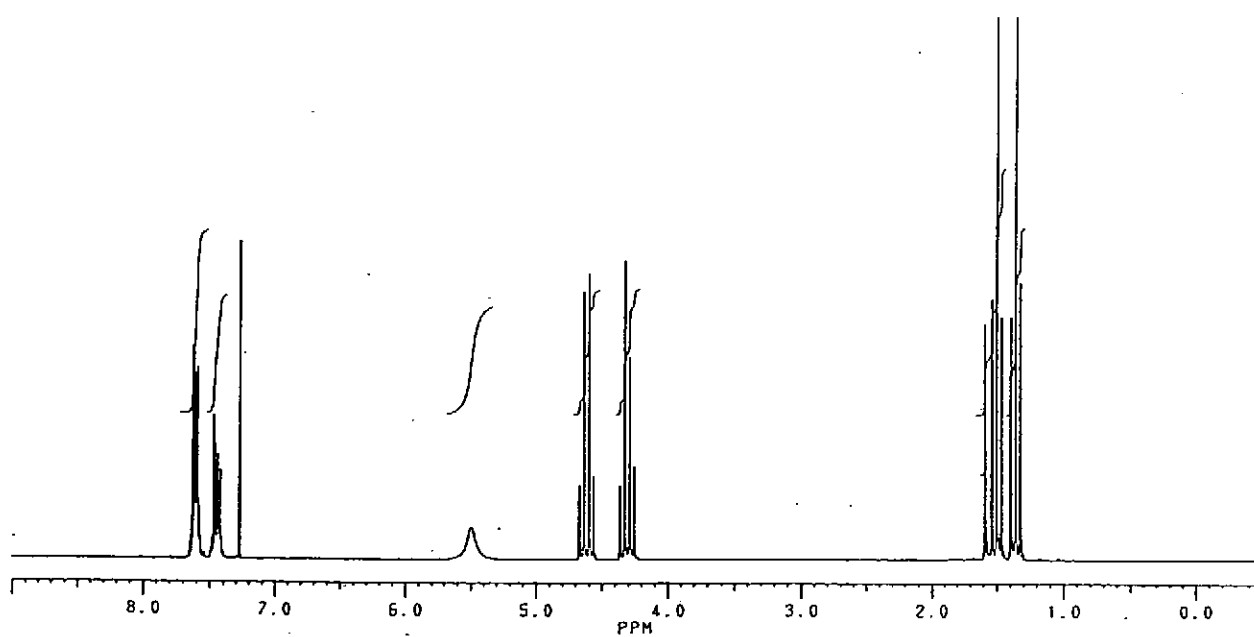
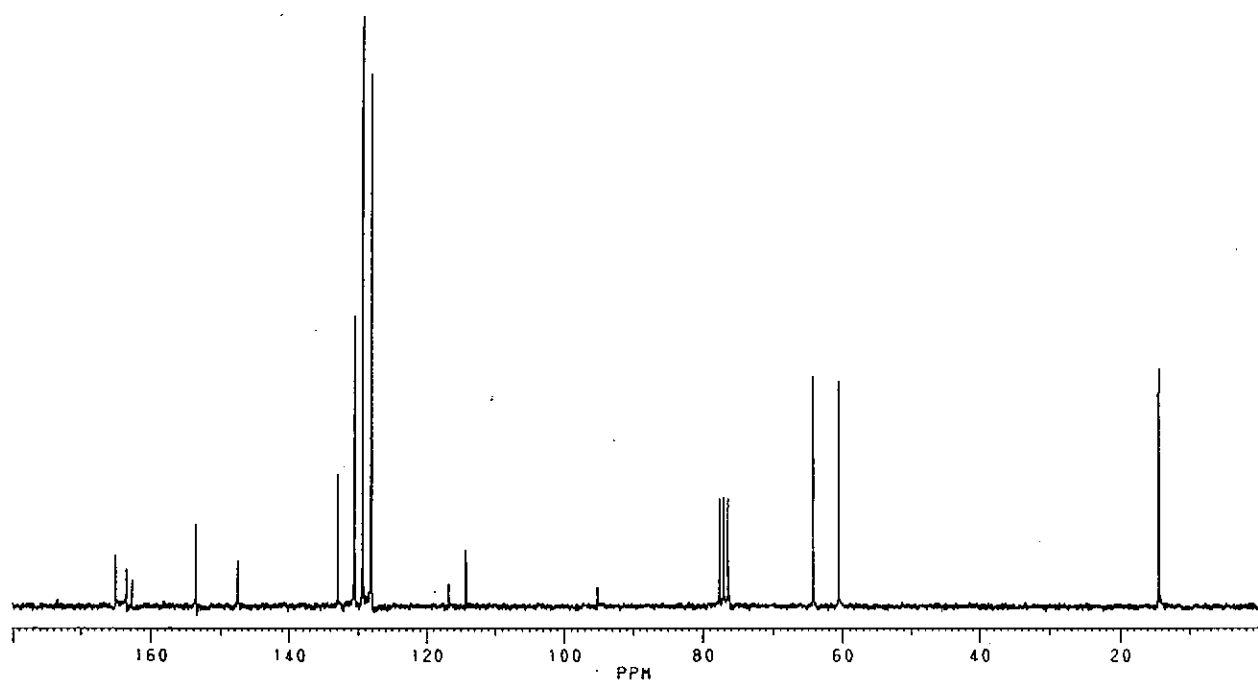
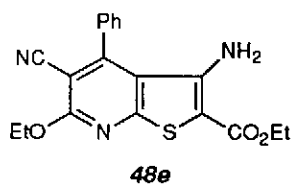


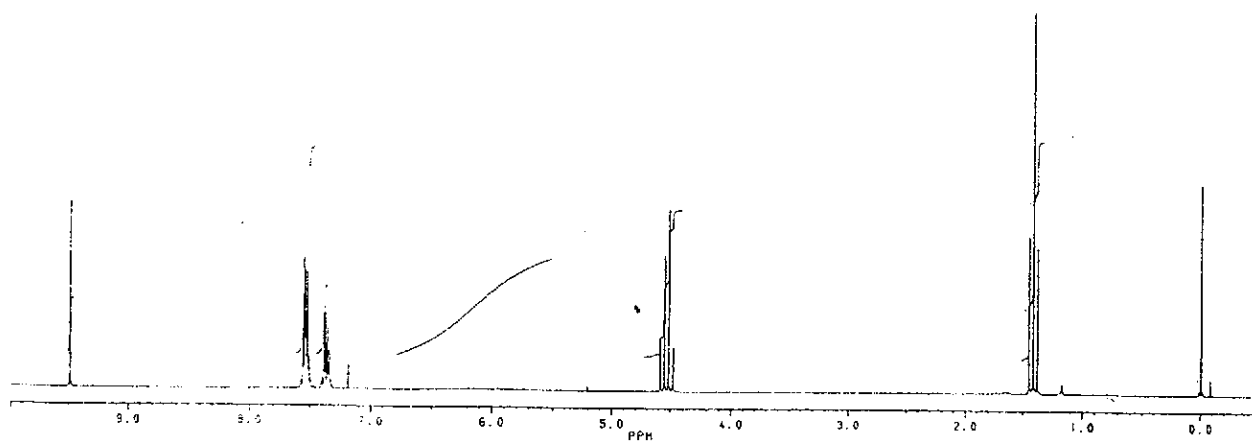
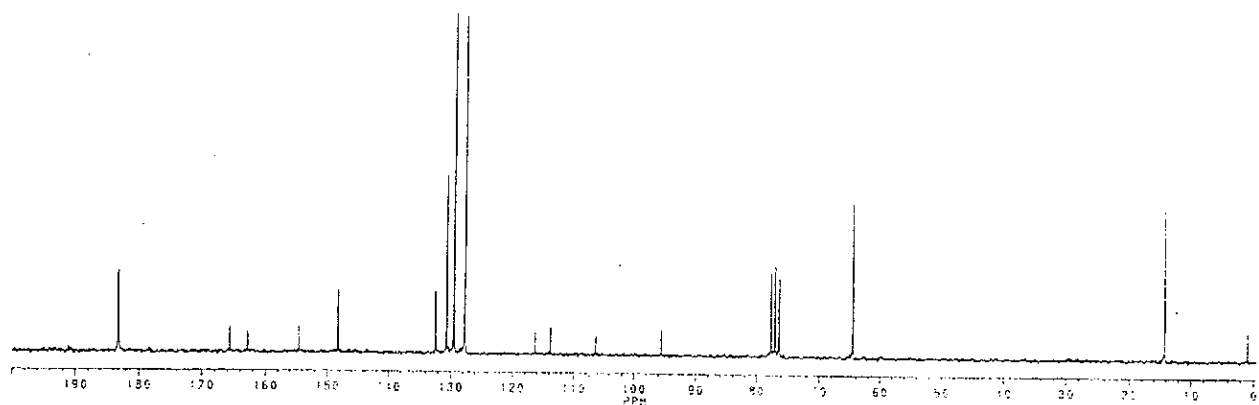
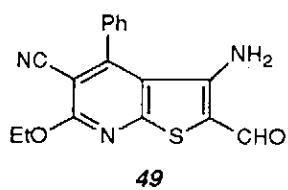
47e

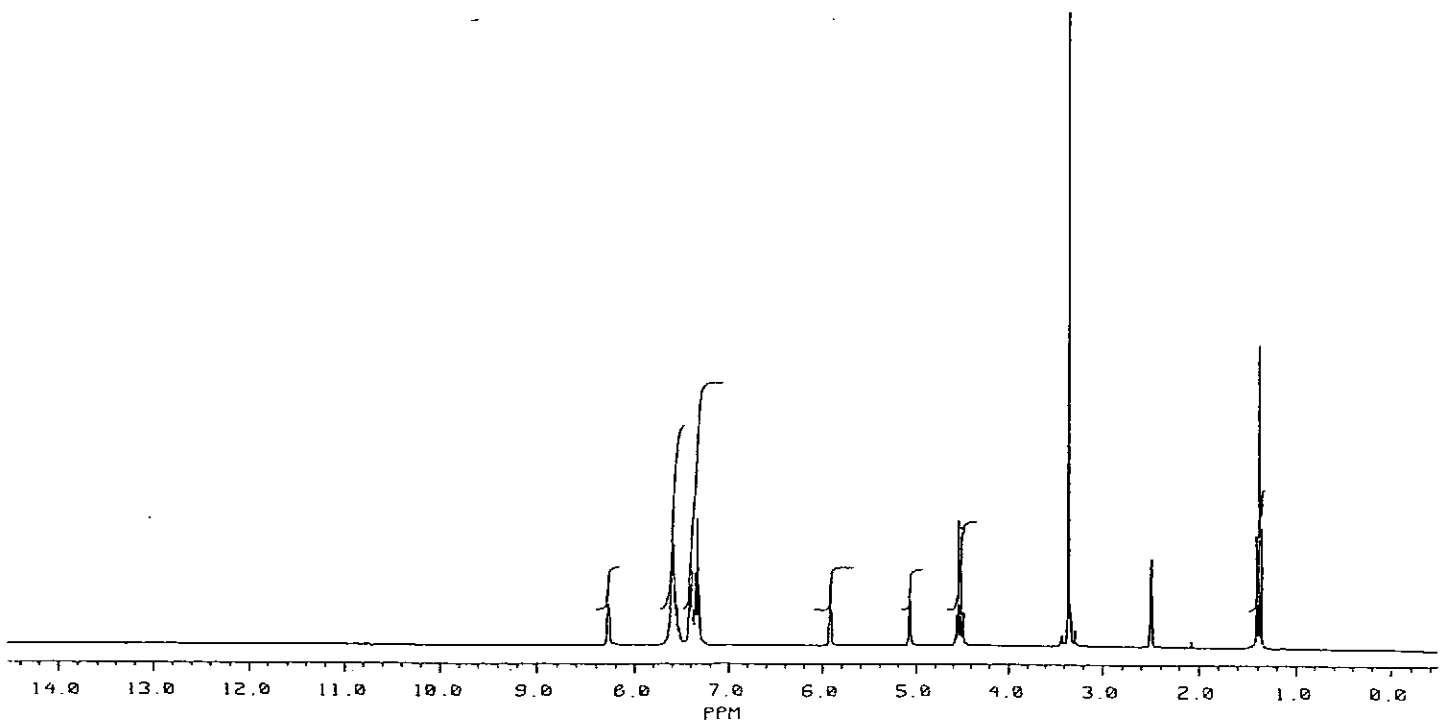
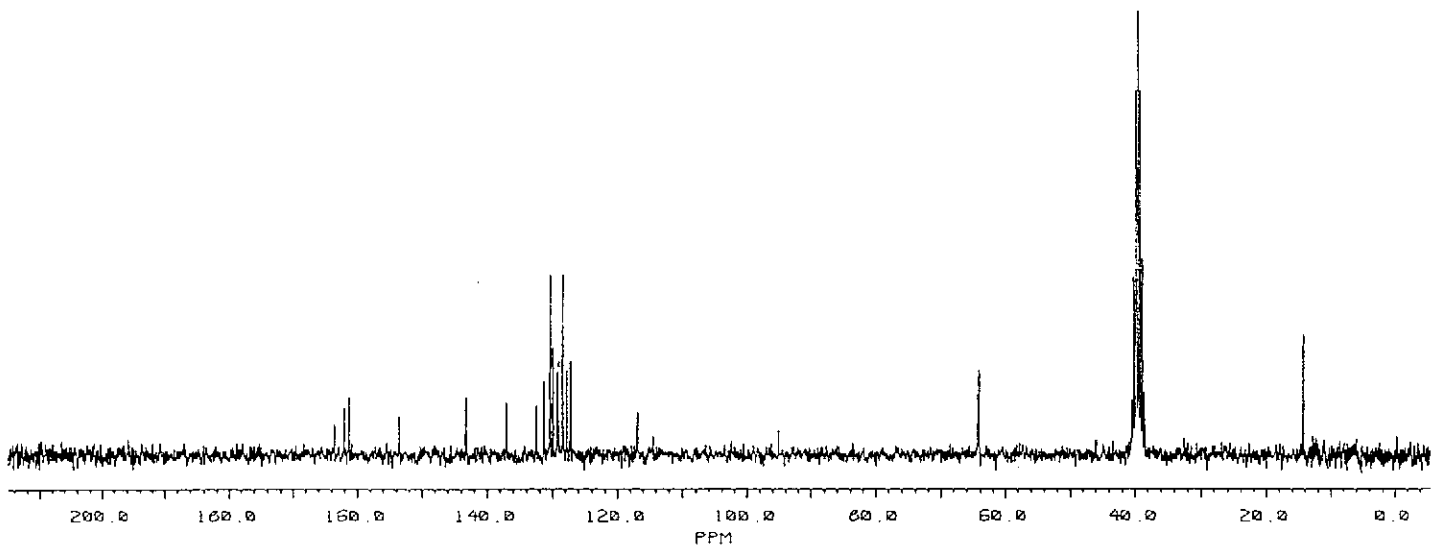
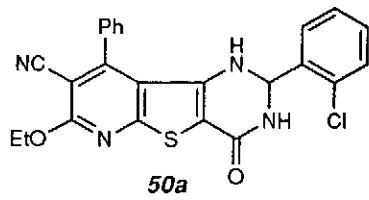


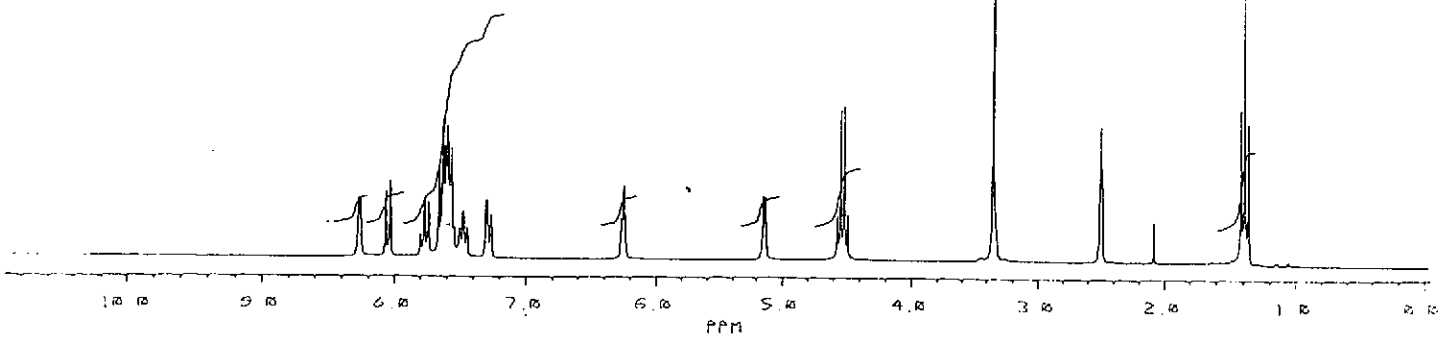
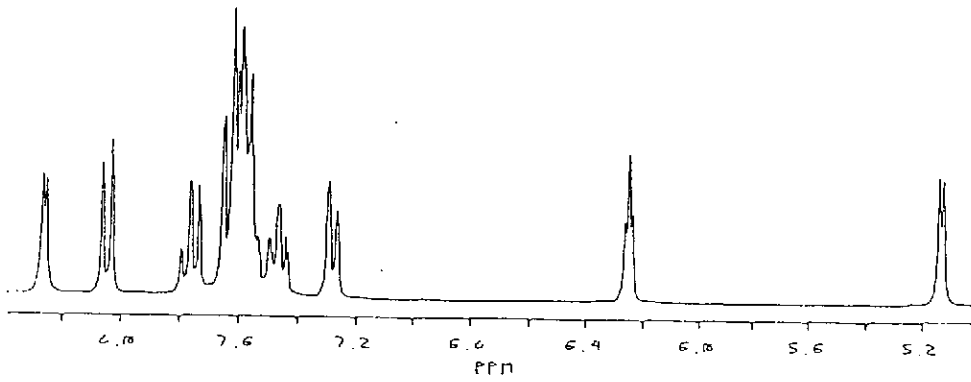
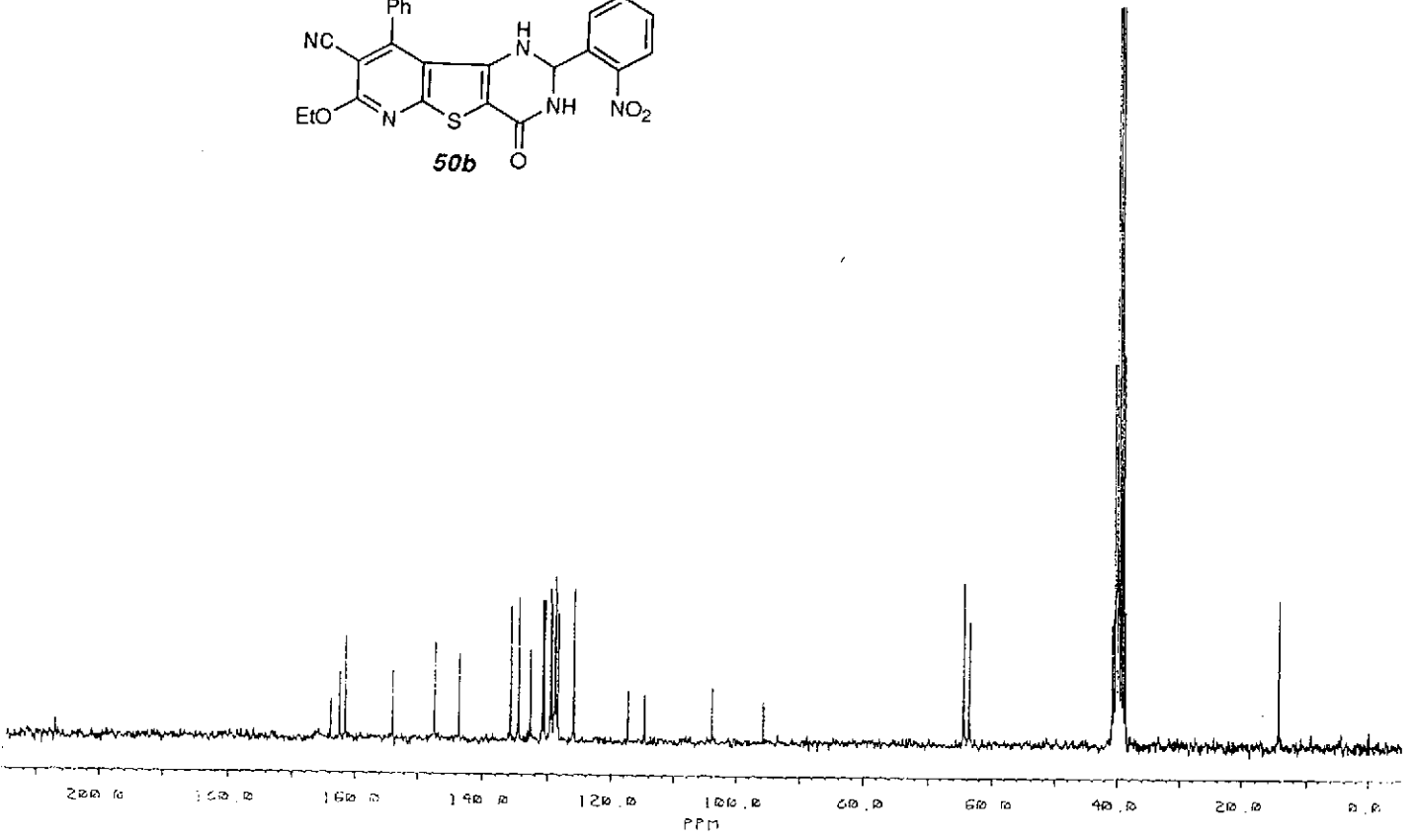
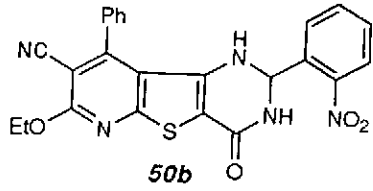


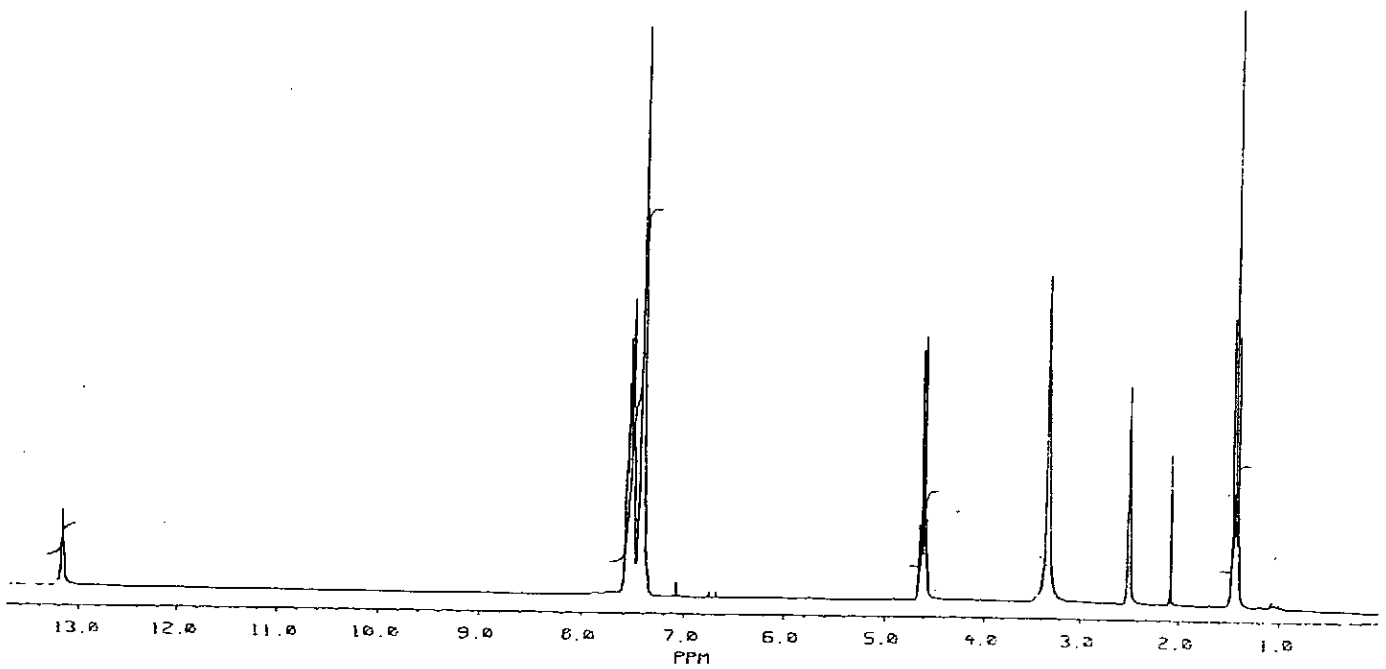
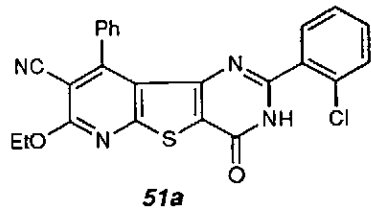


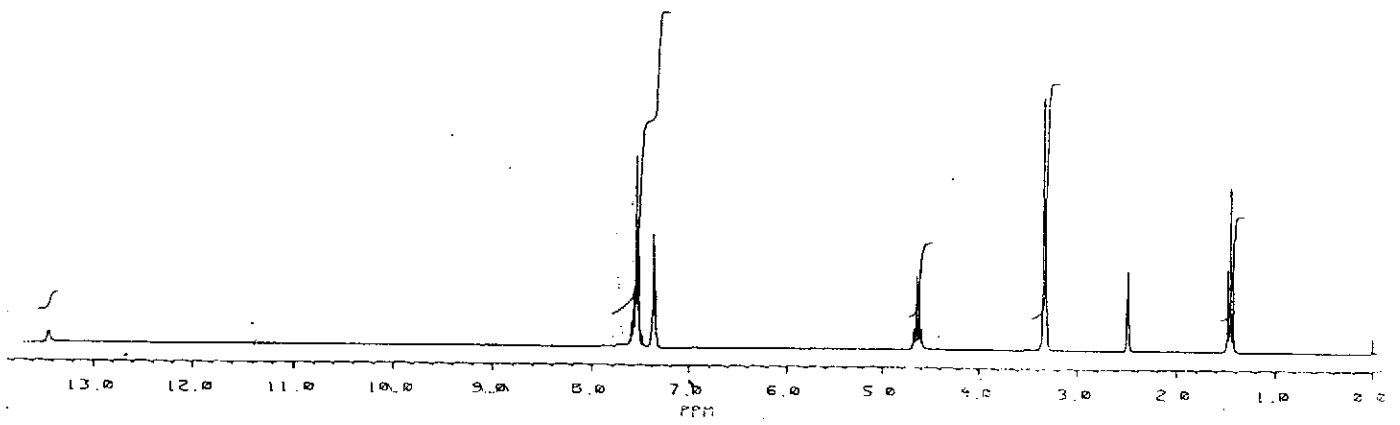
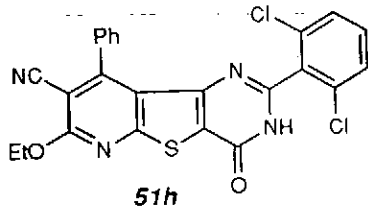


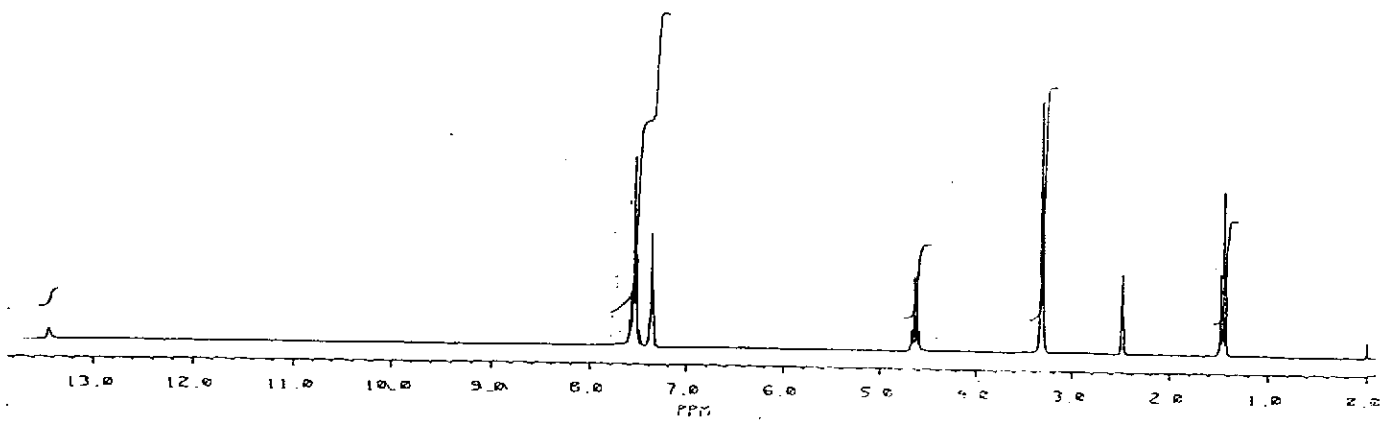
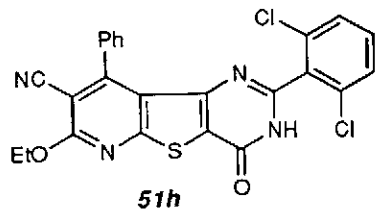


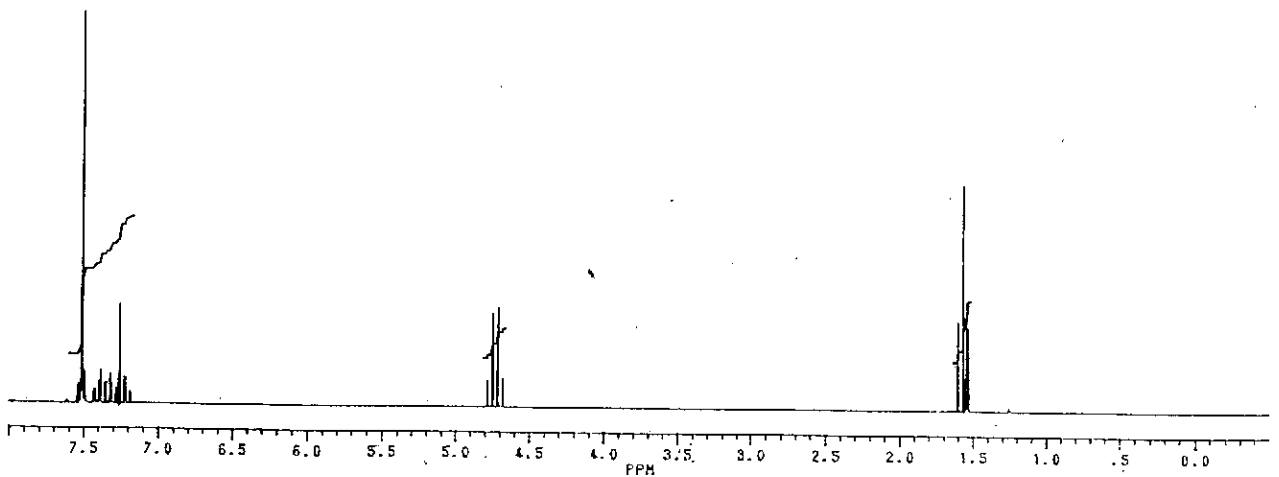
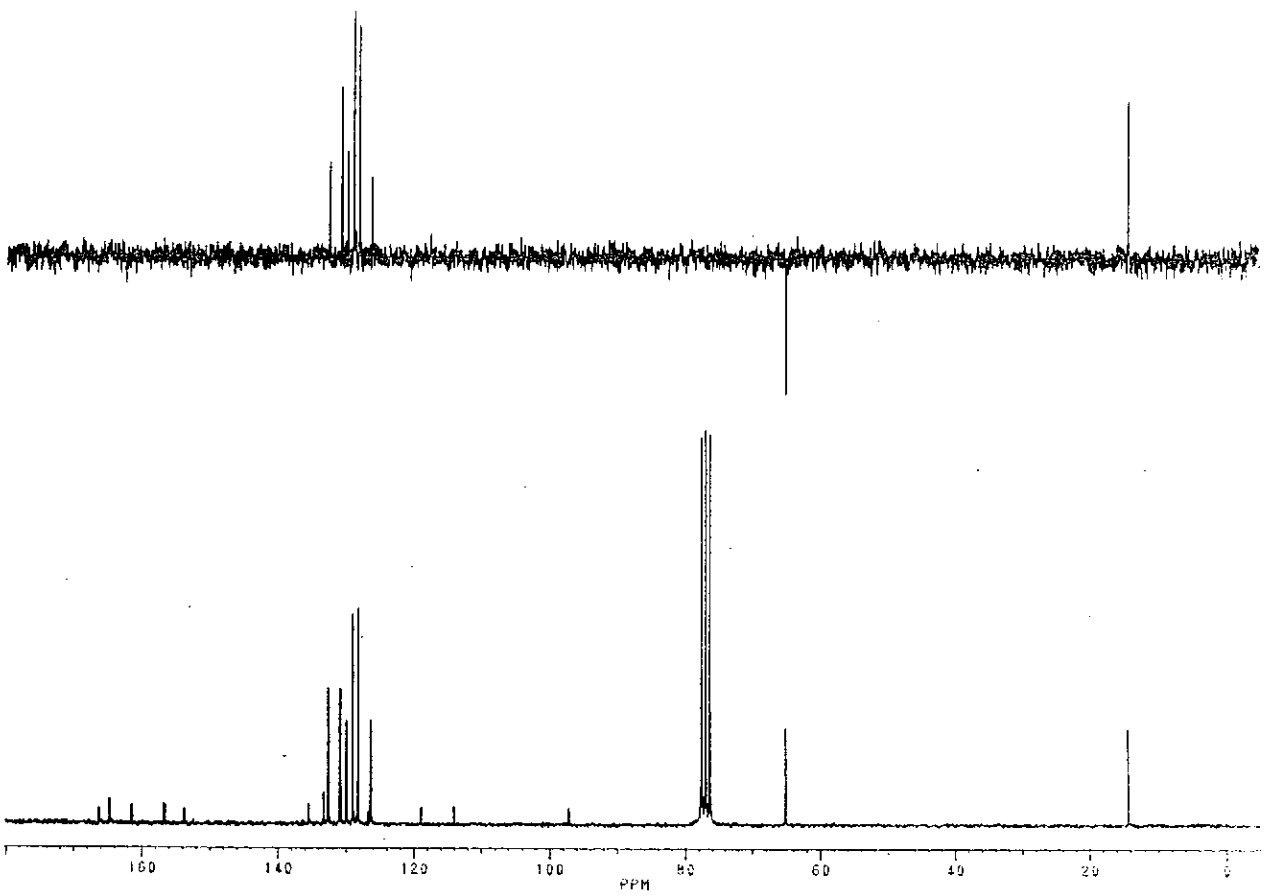
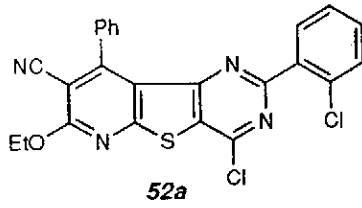


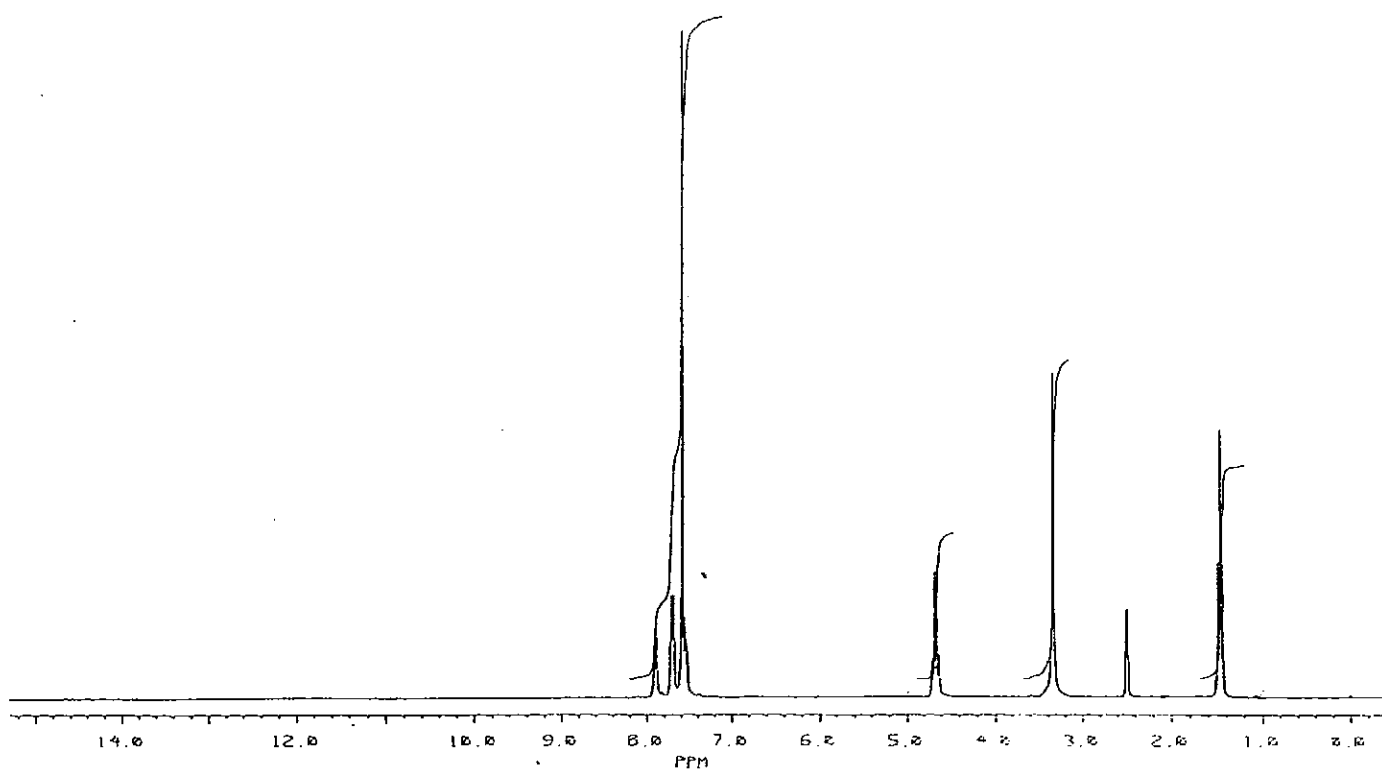
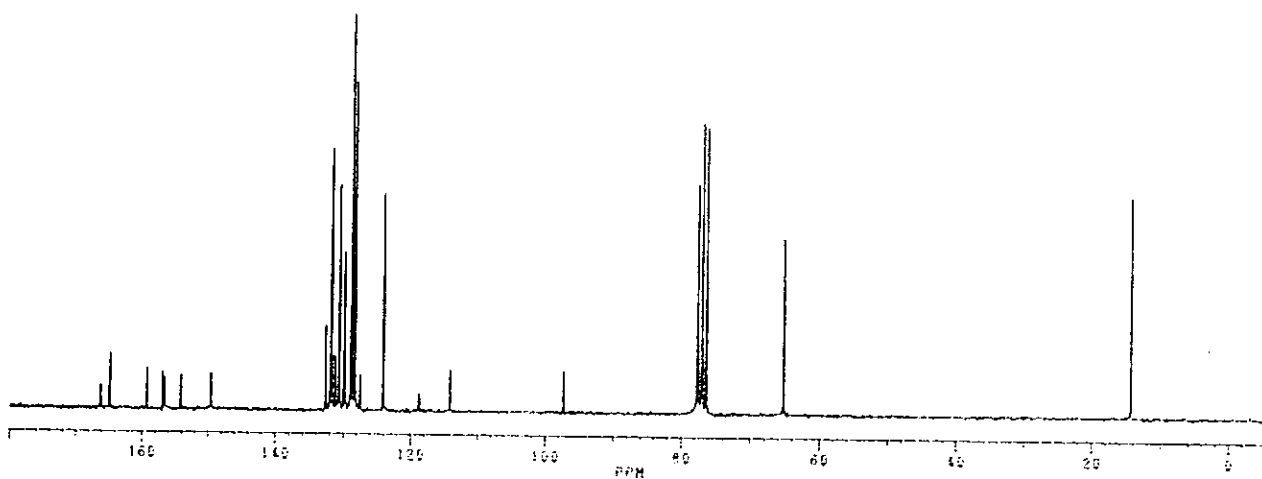
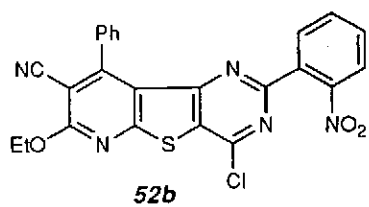


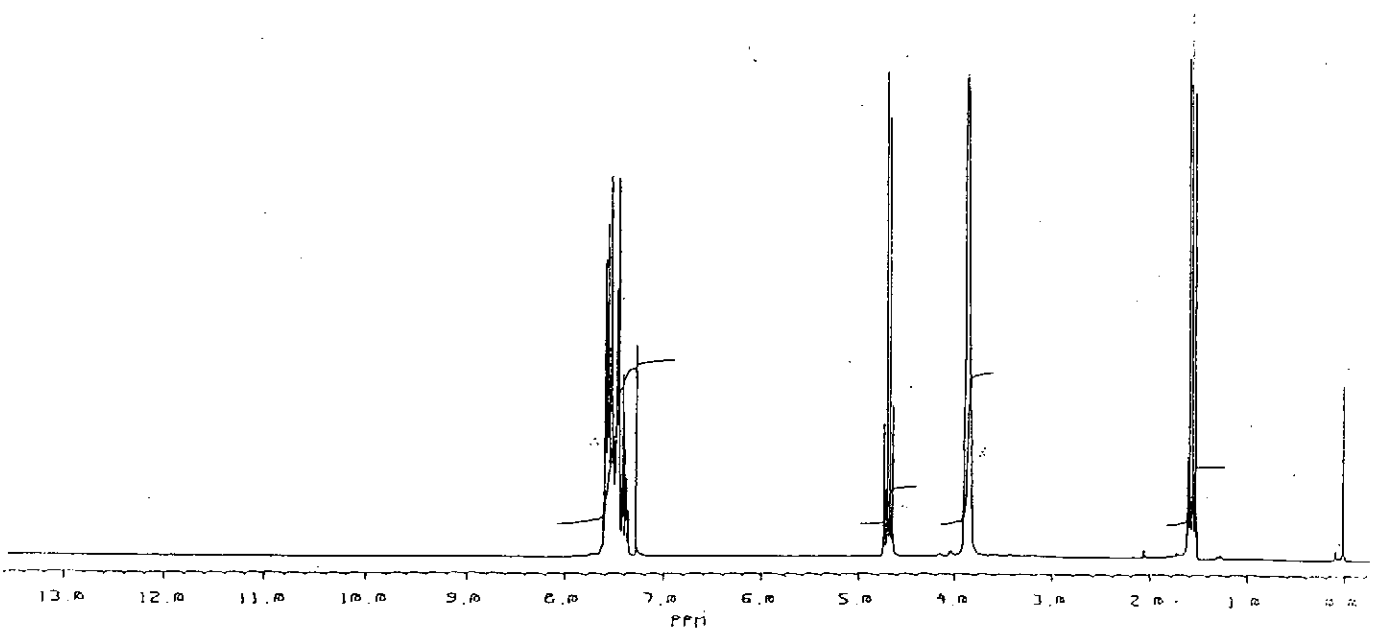
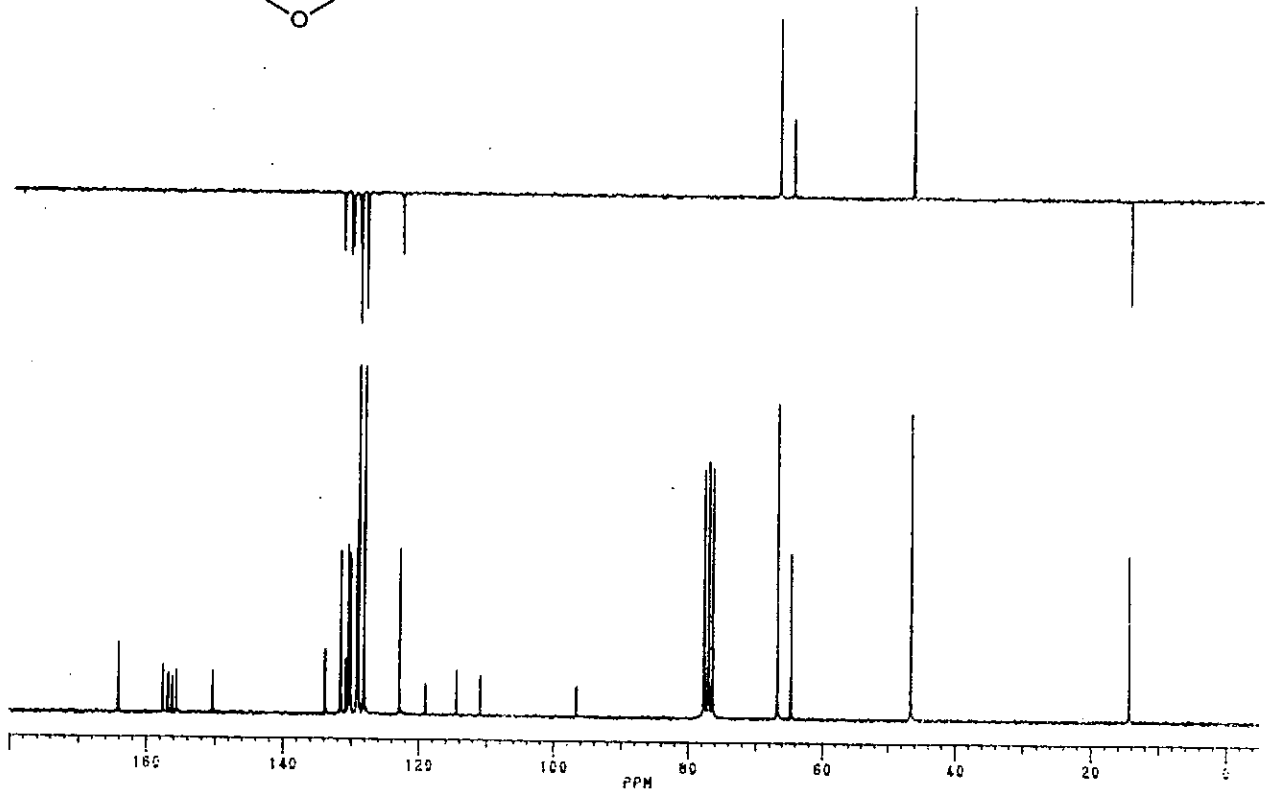
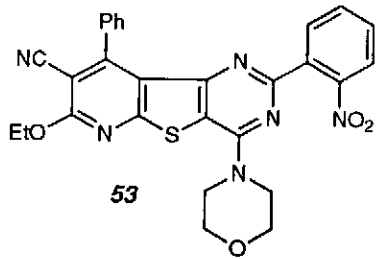


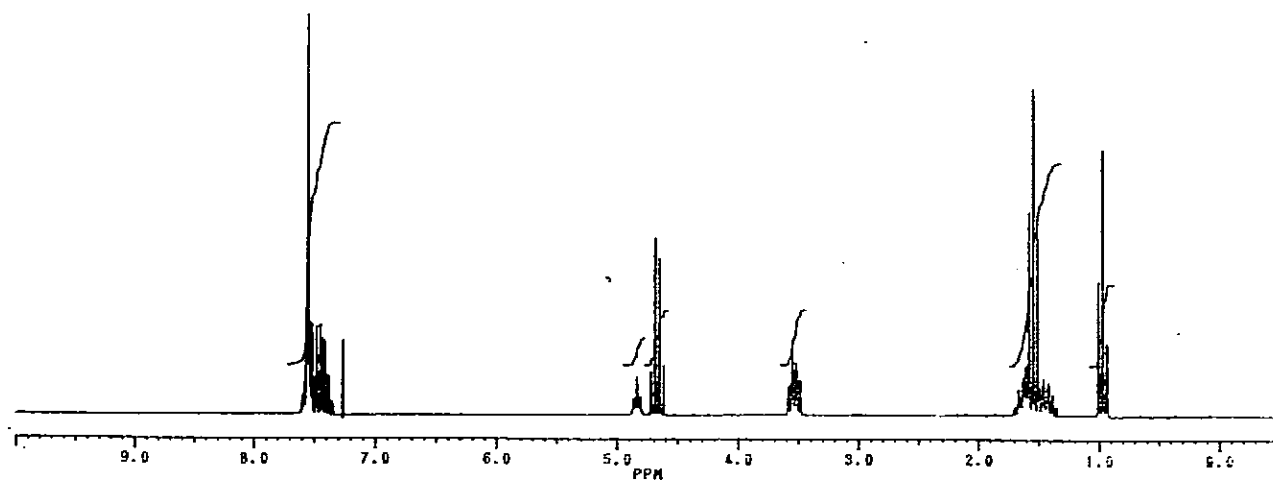
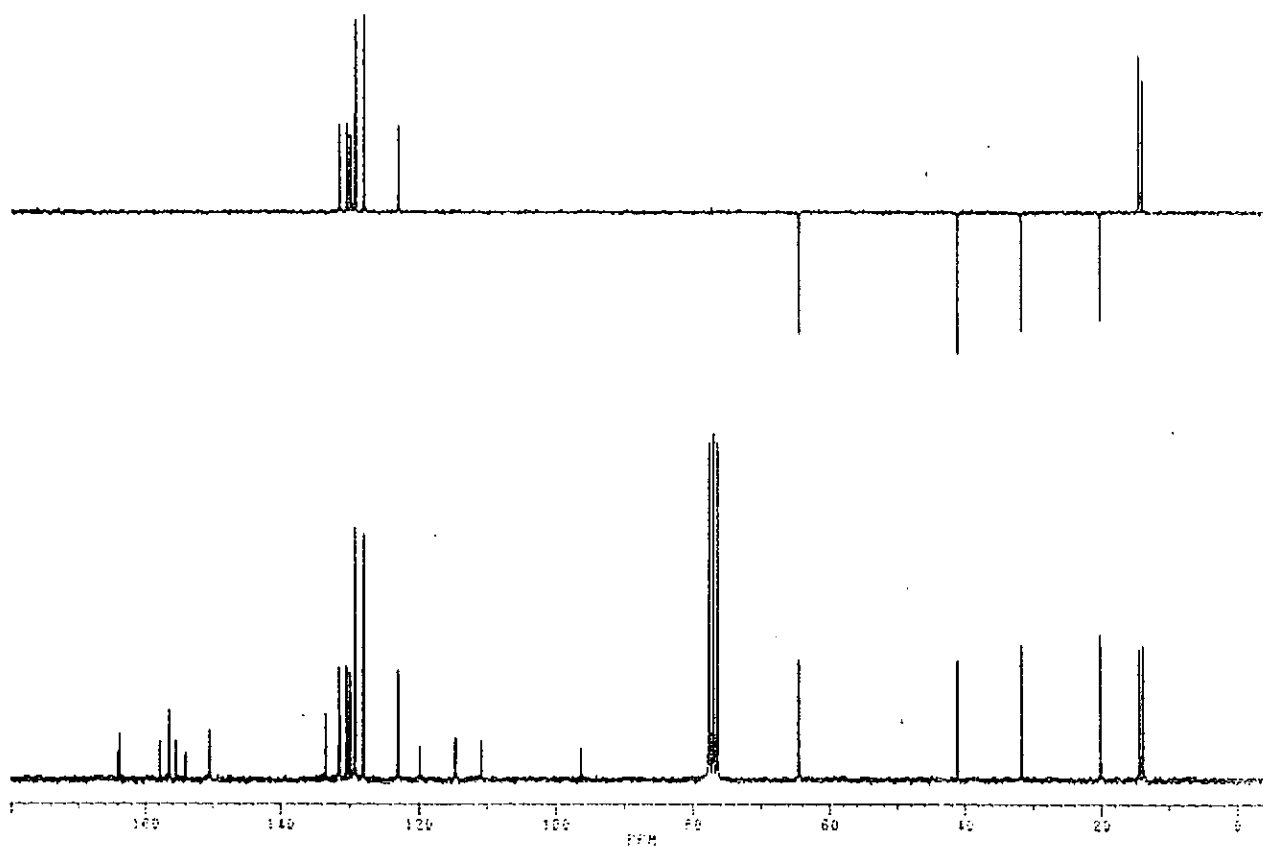
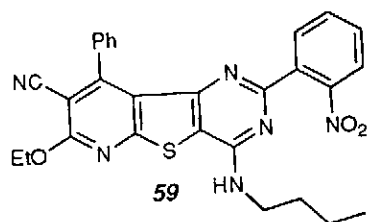


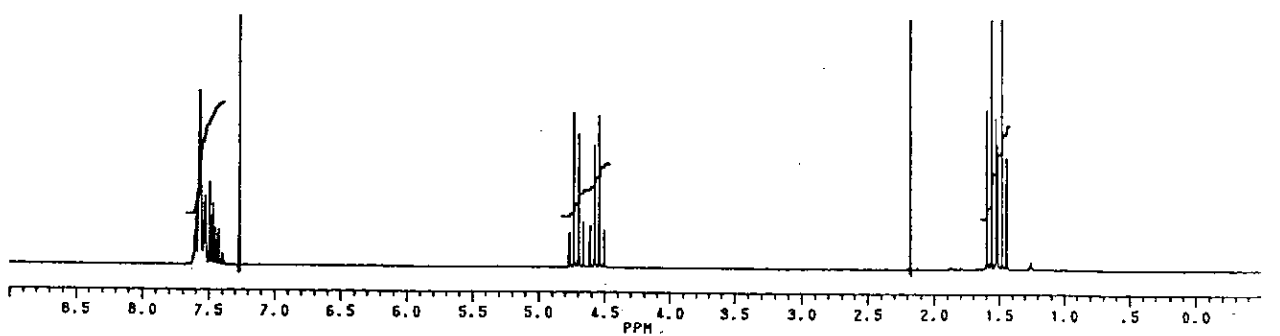
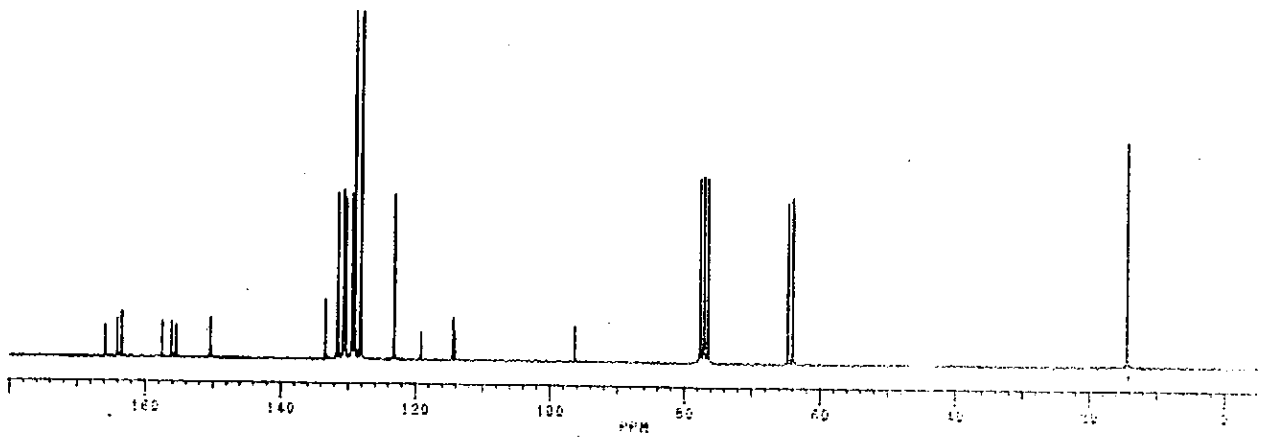
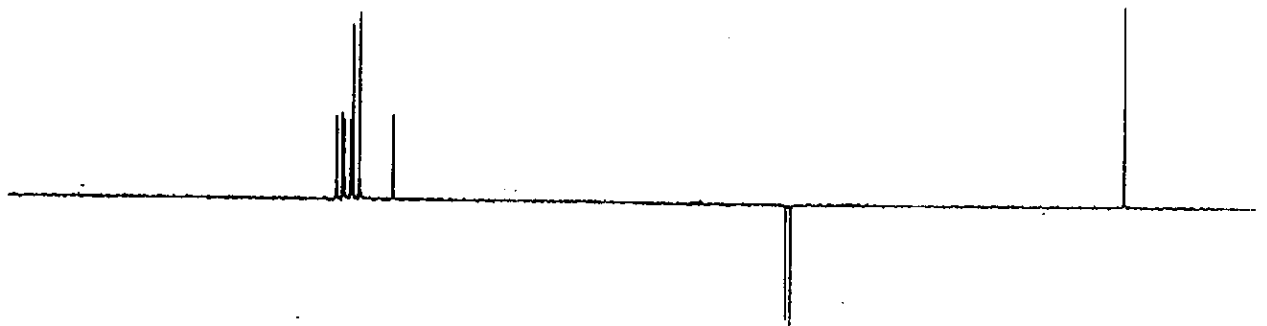
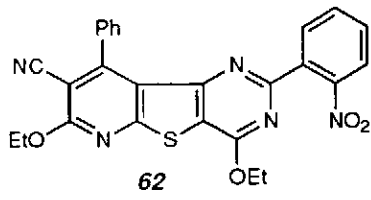


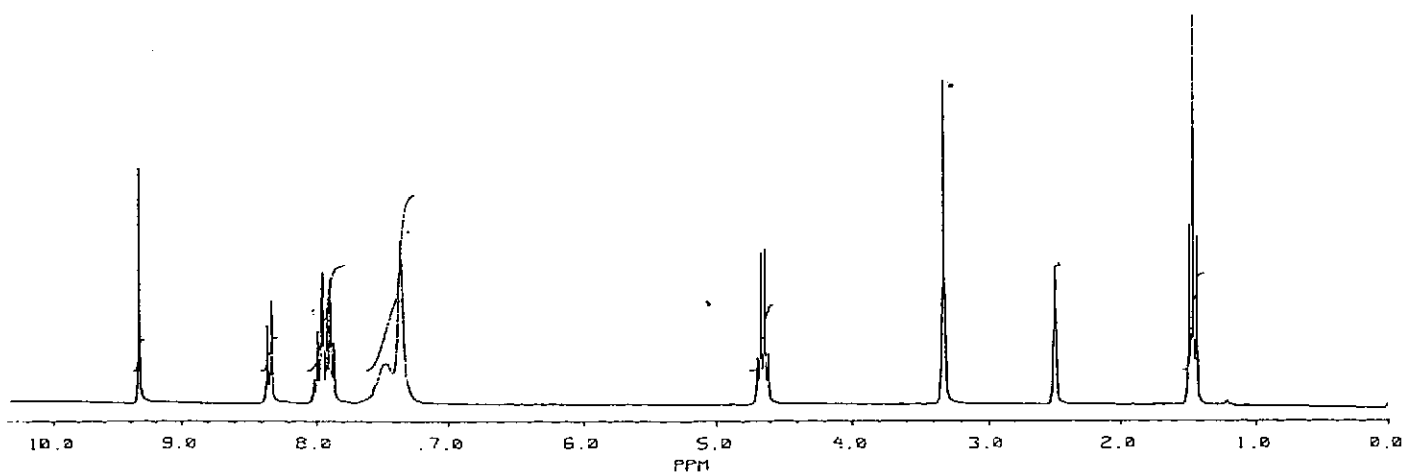
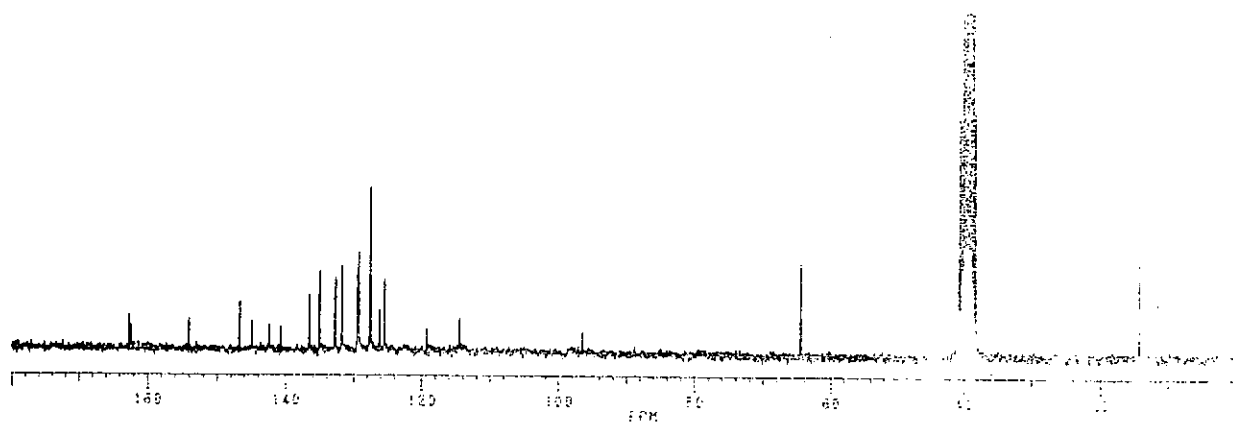
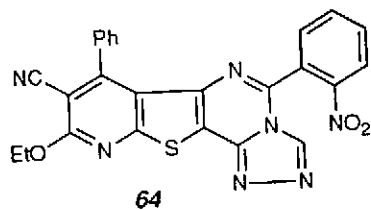


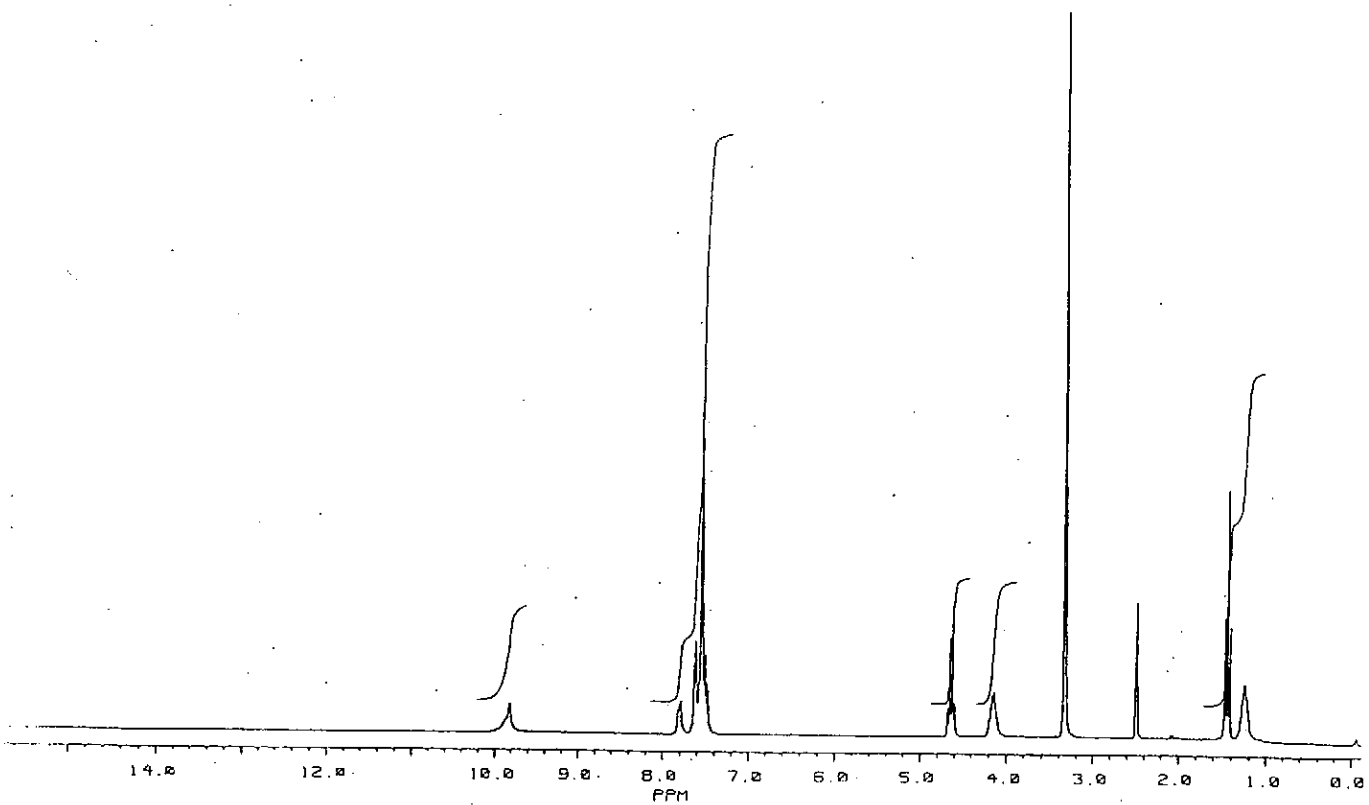
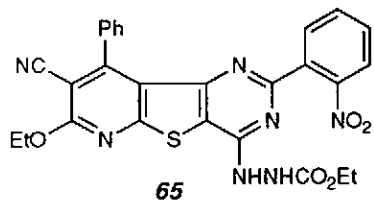


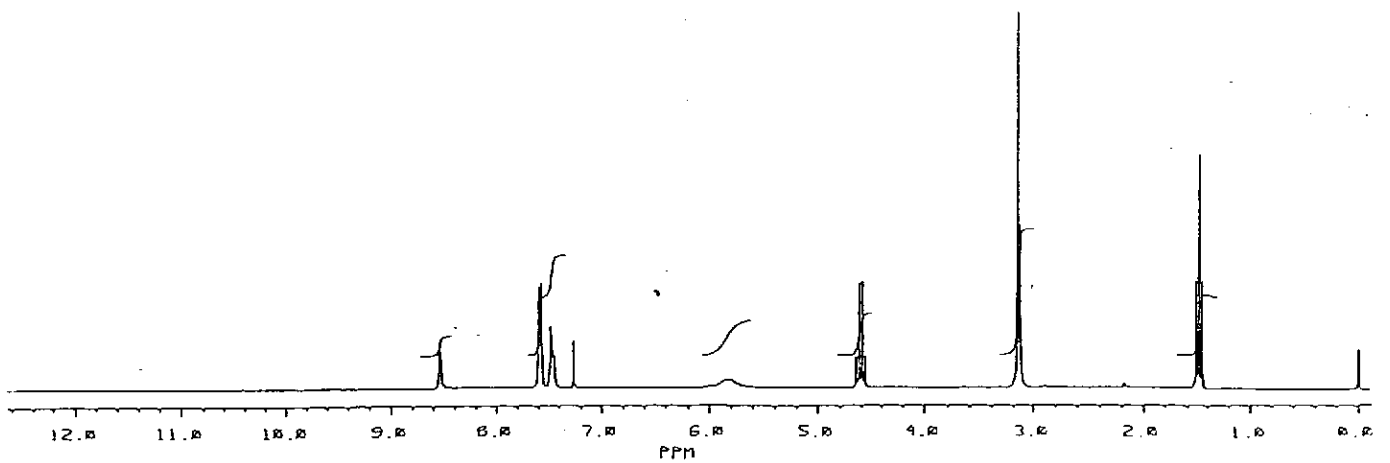
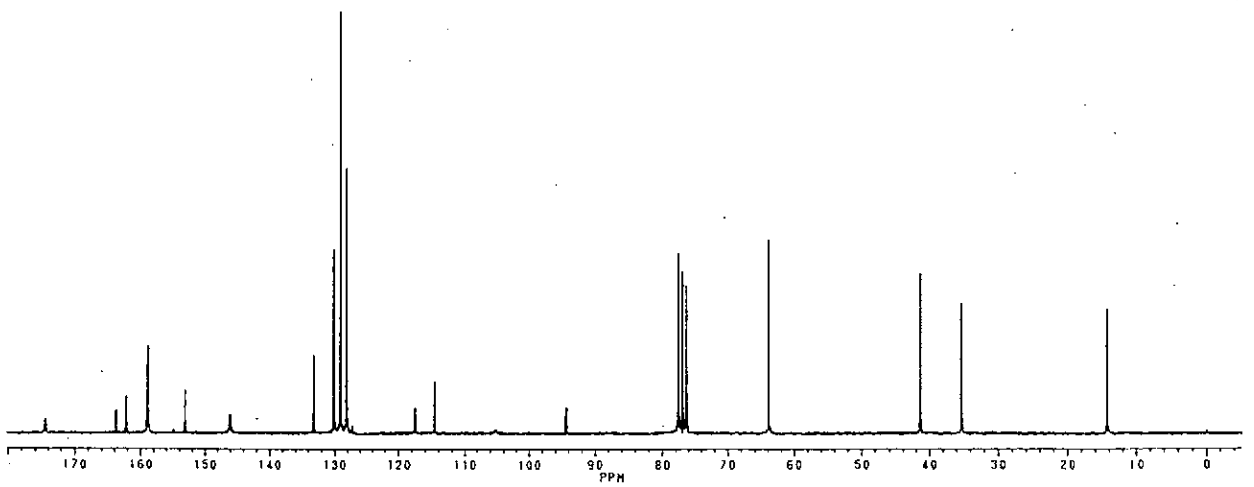
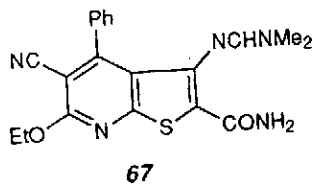


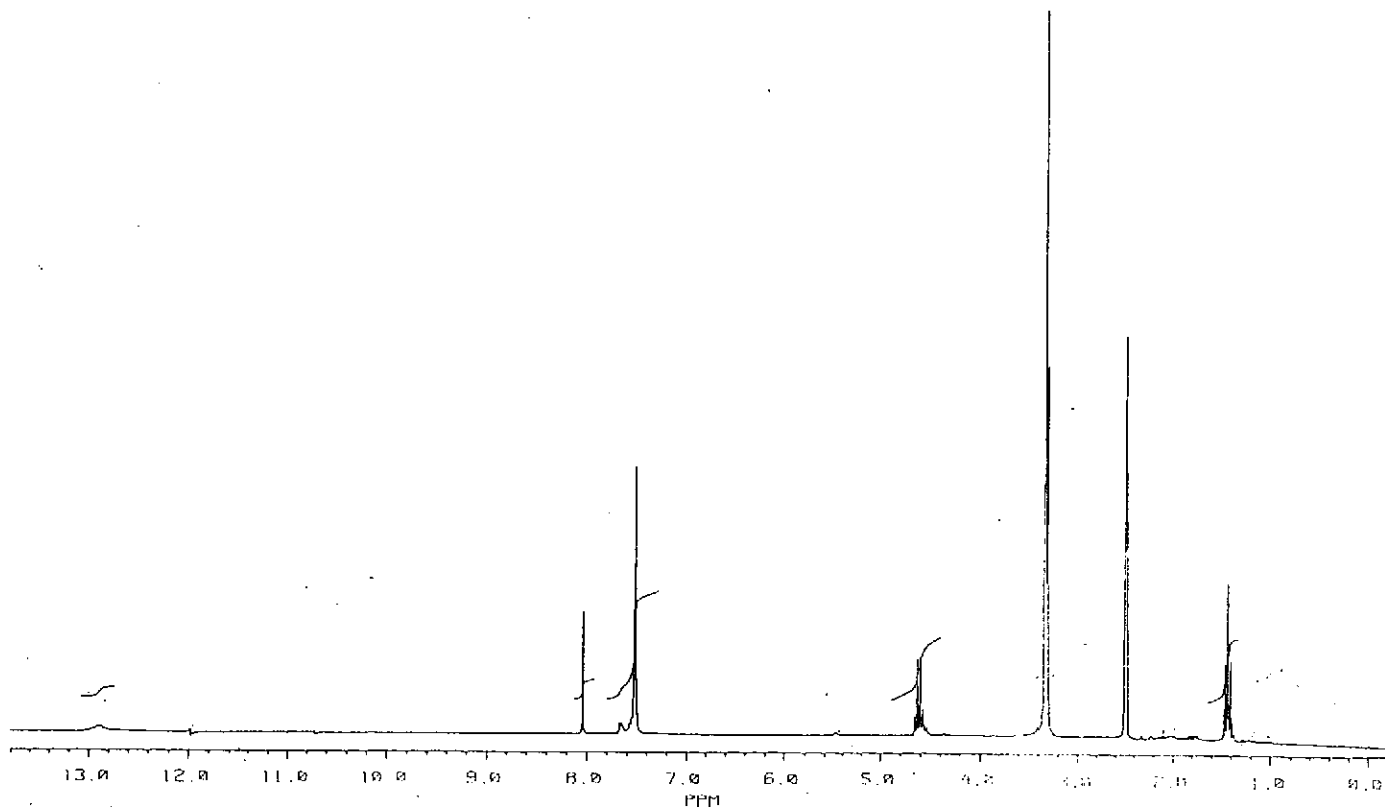
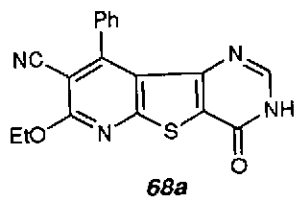


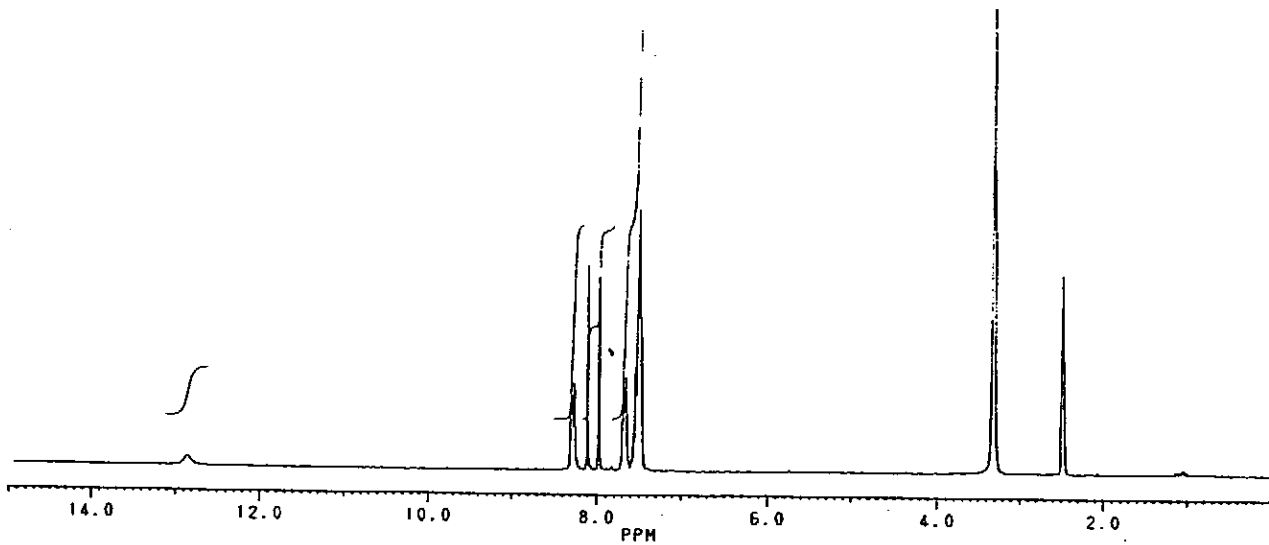
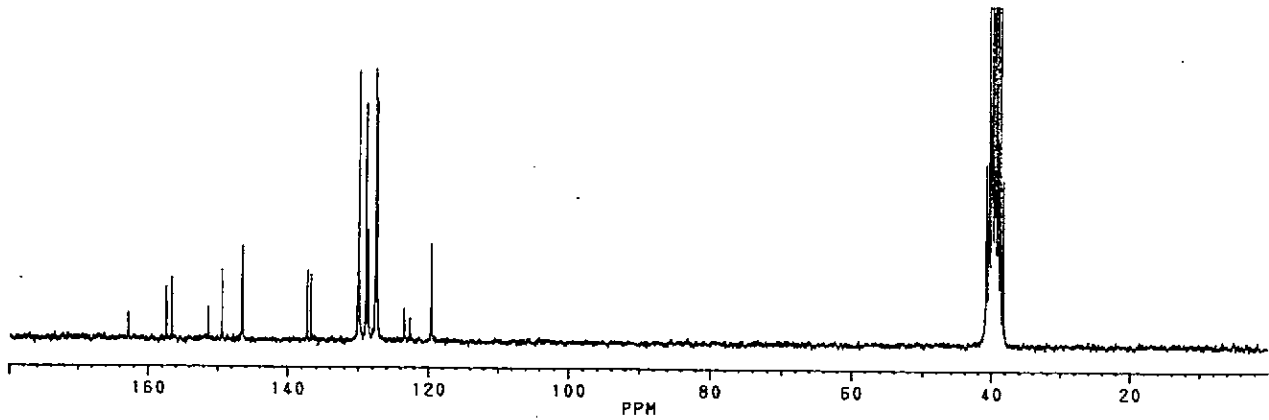
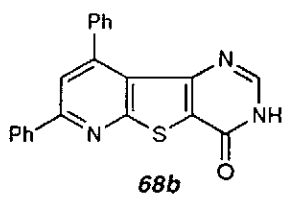


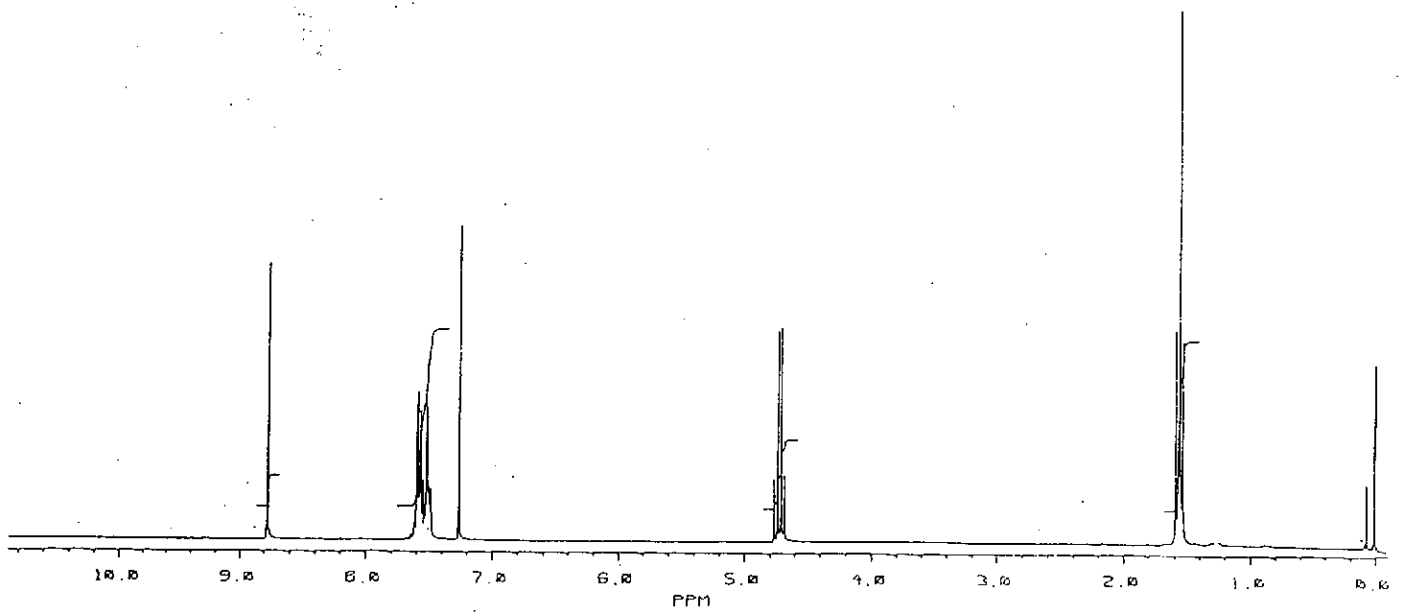
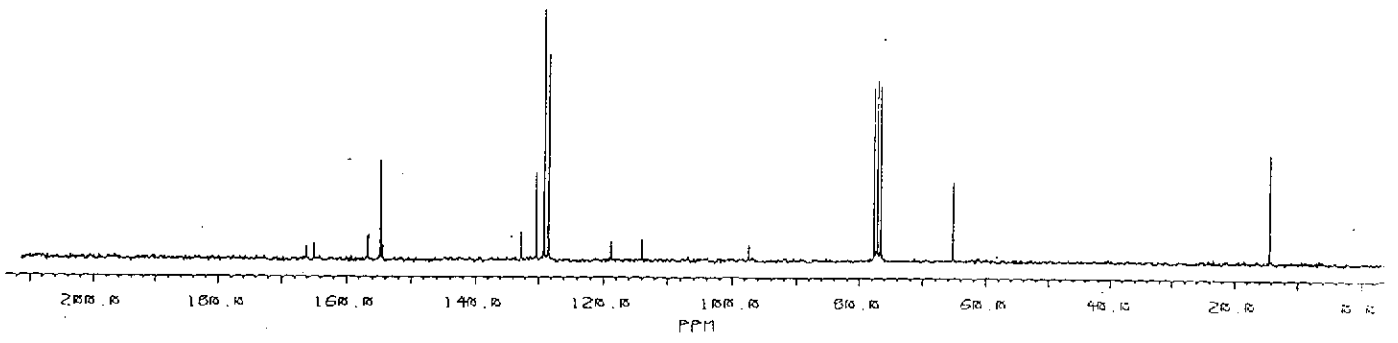
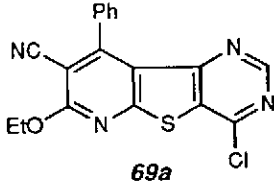


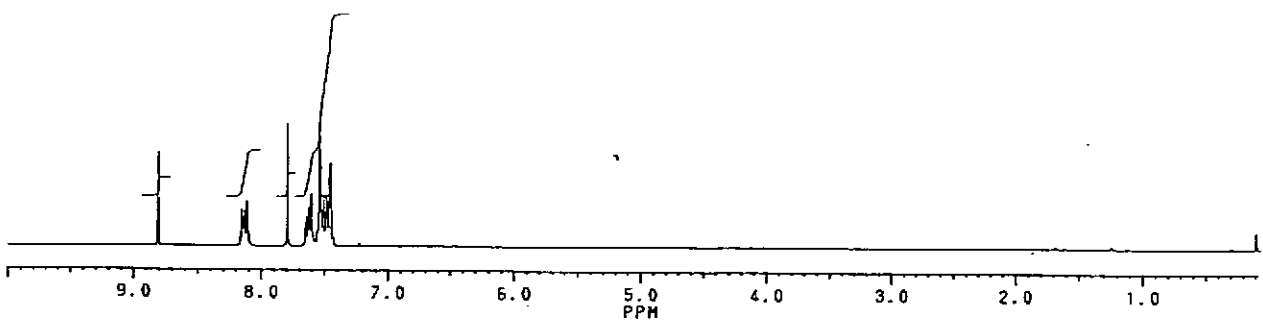
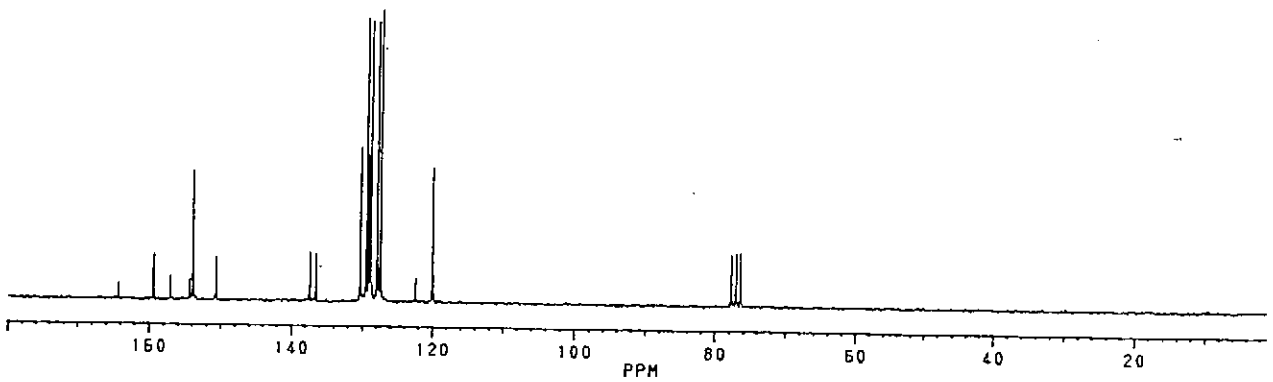
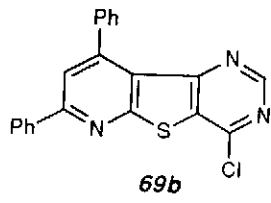


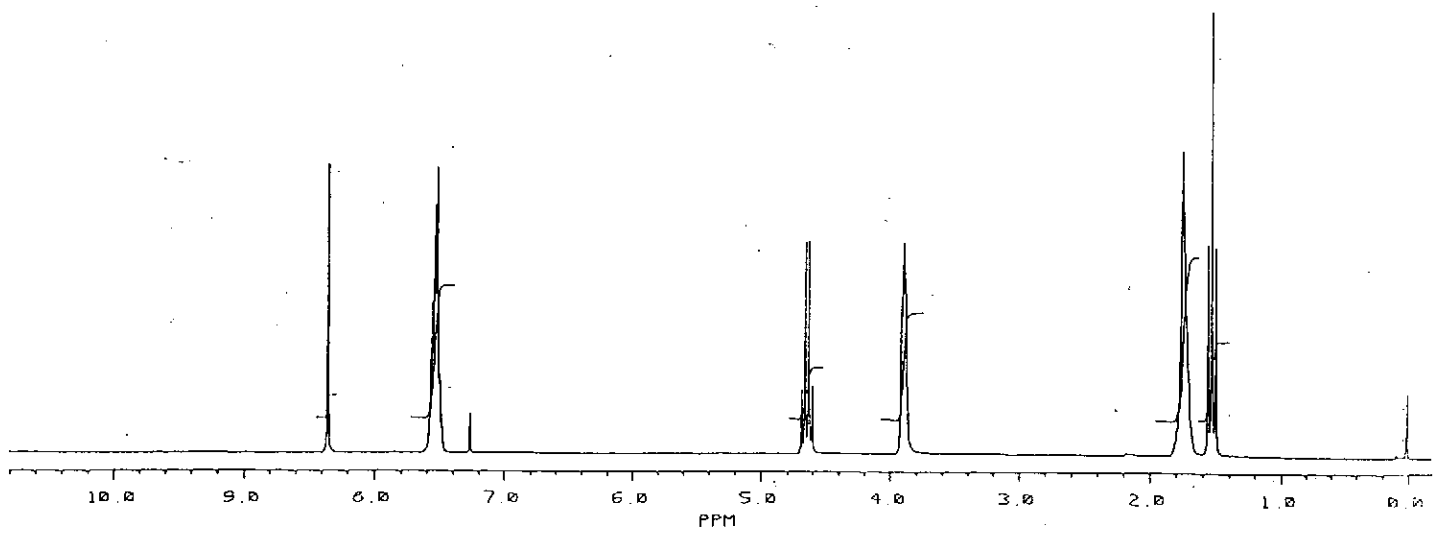
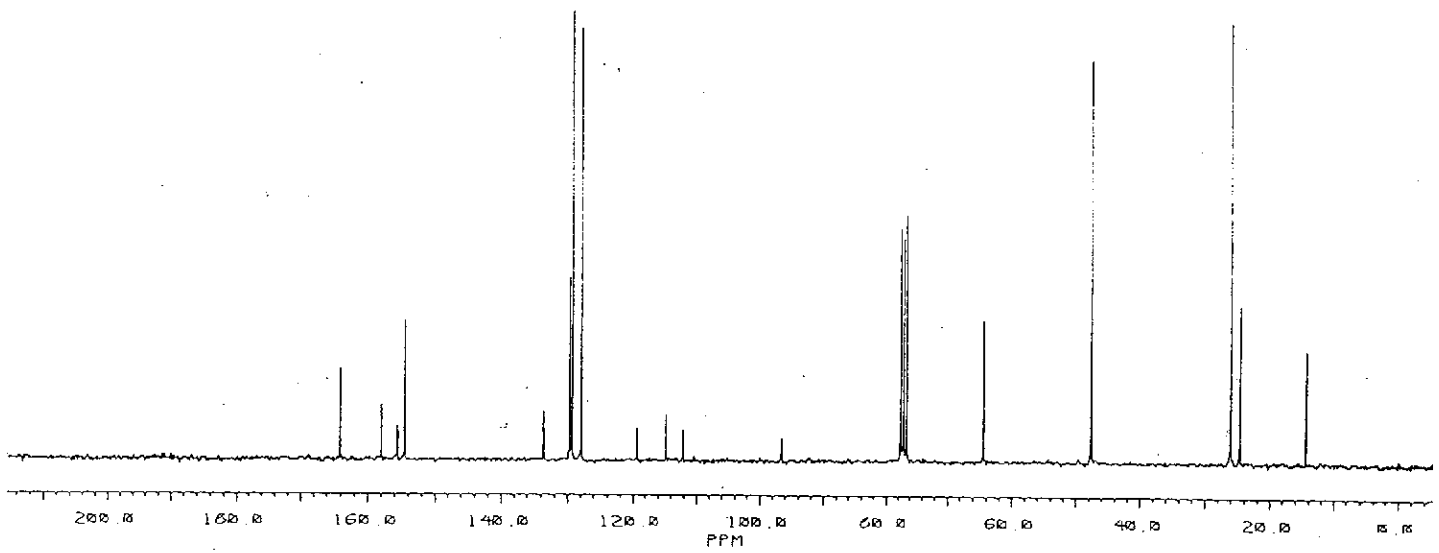
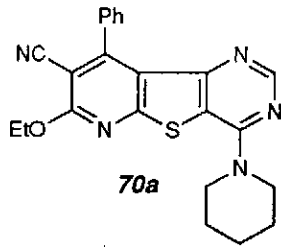


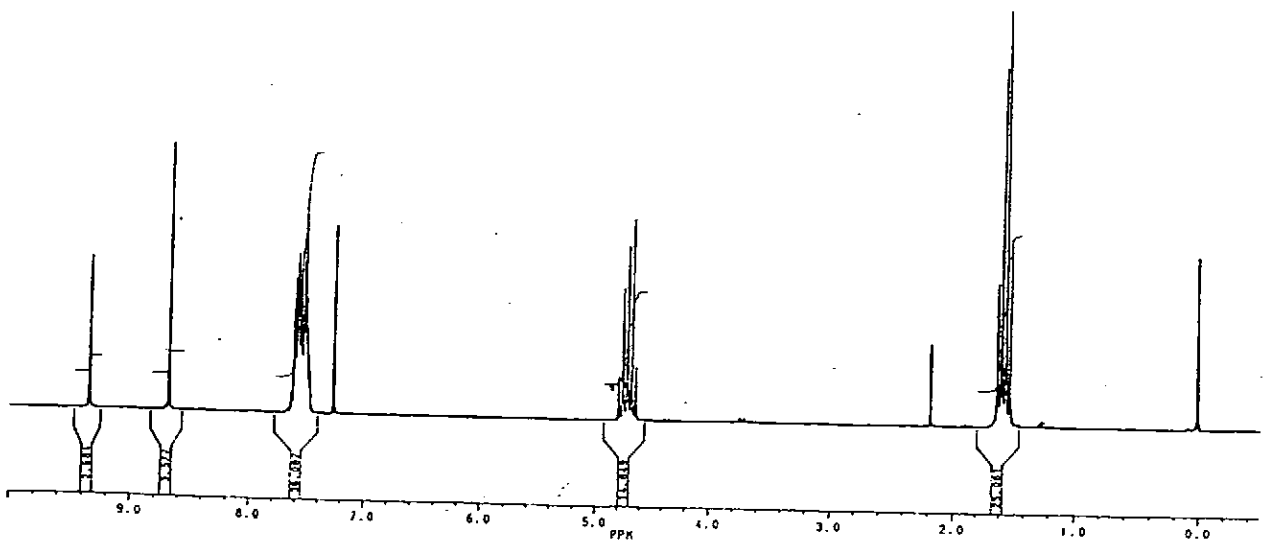
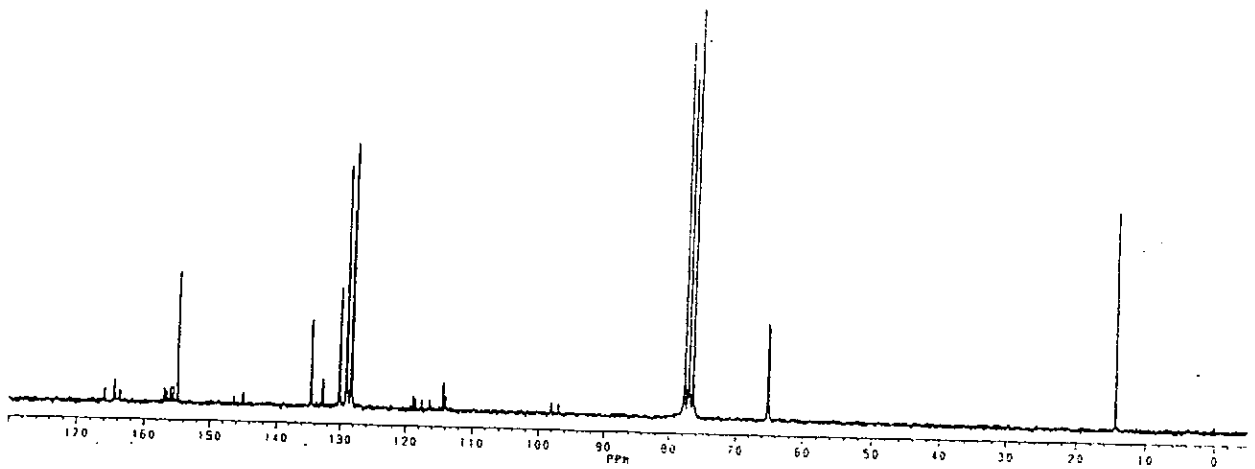
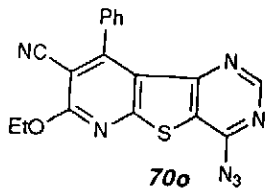


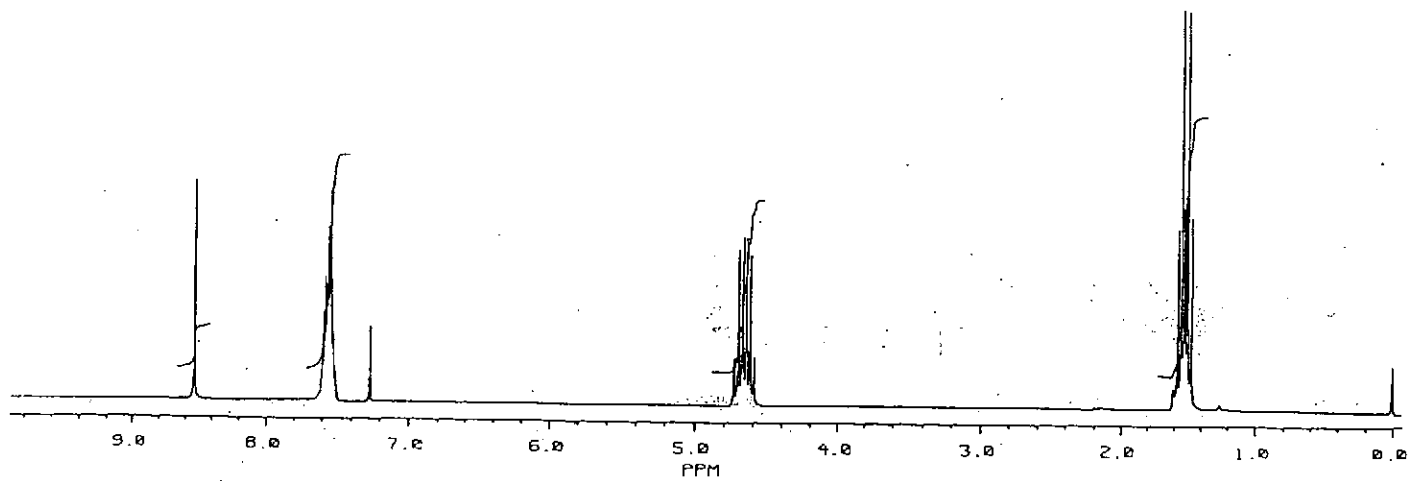
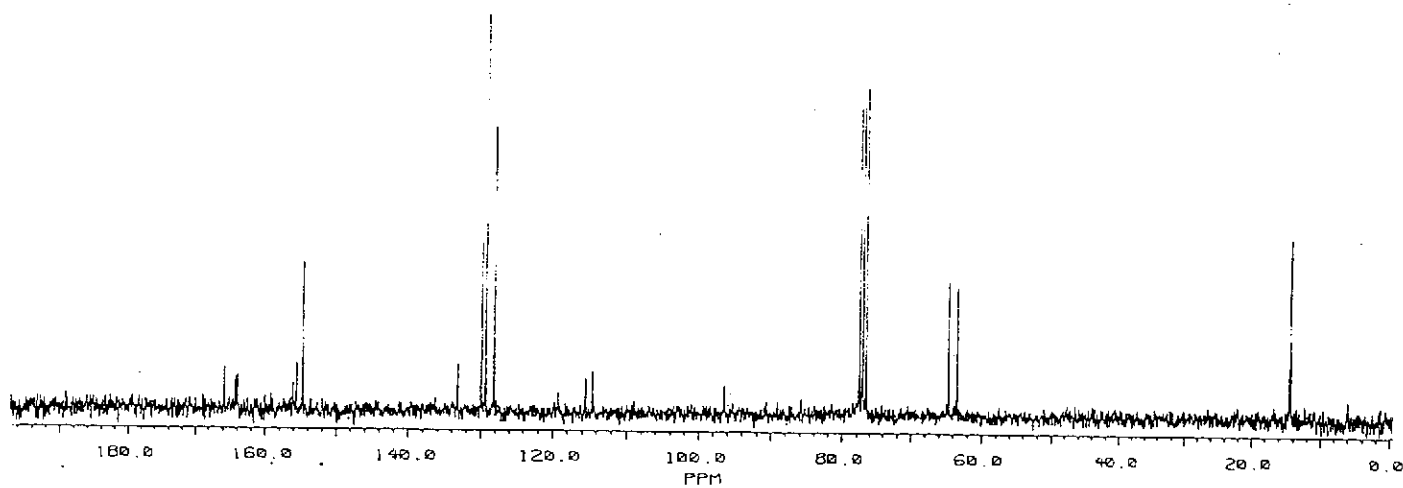
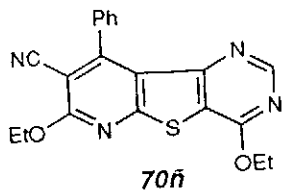


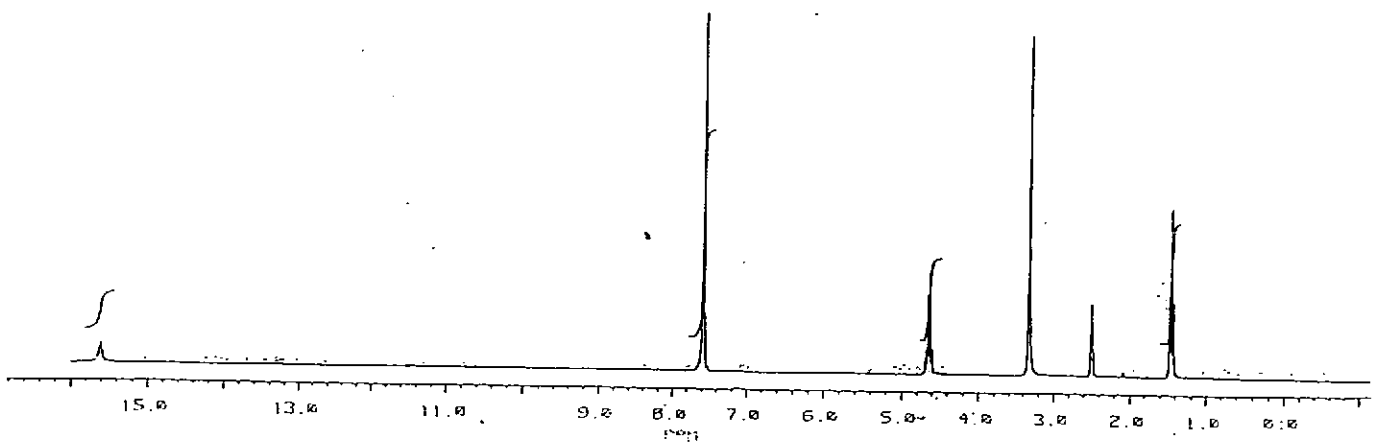
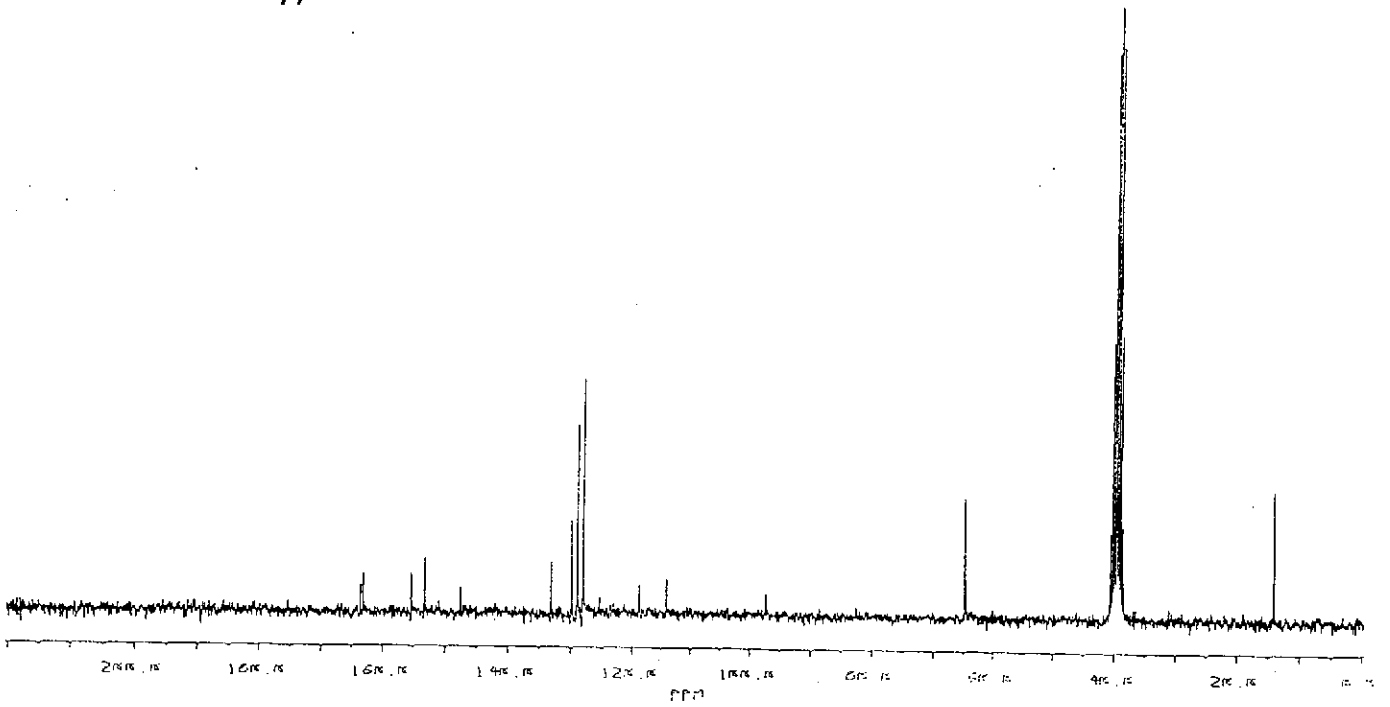
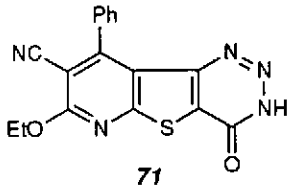


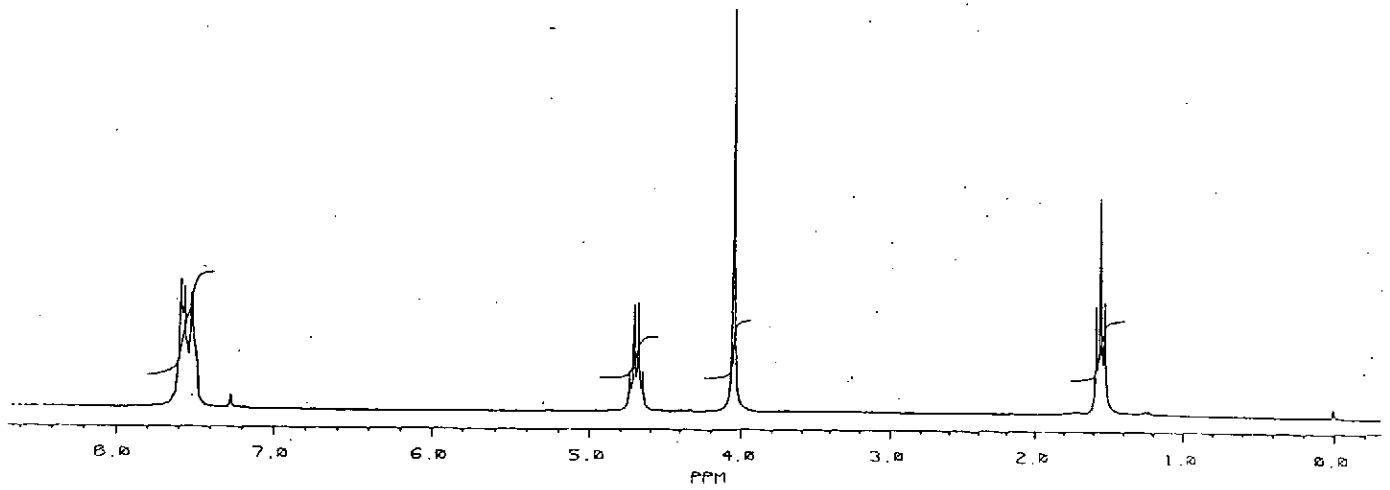
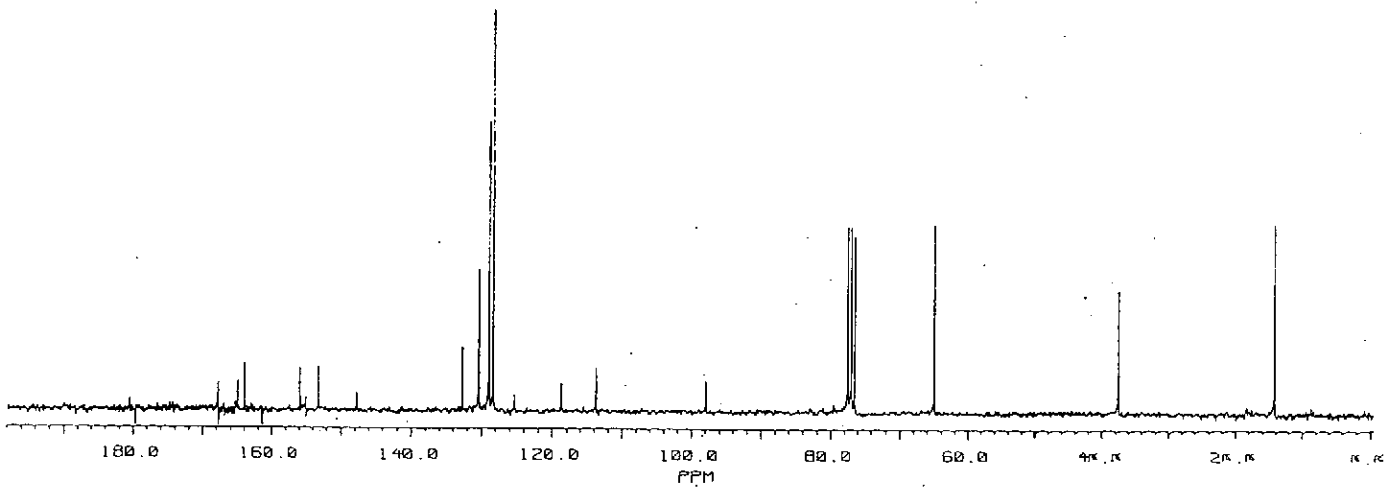
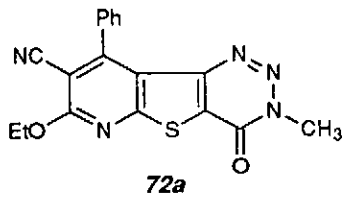


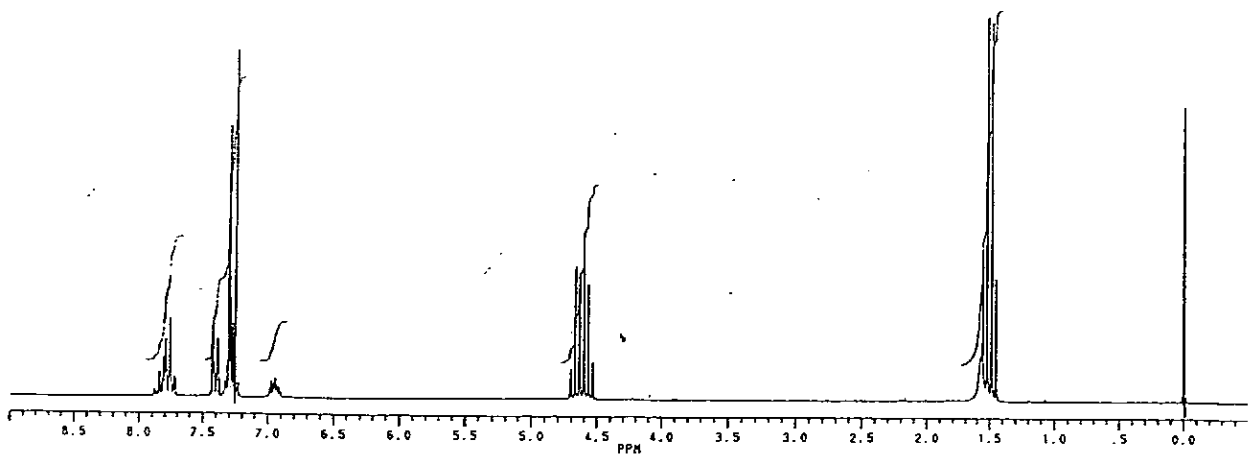
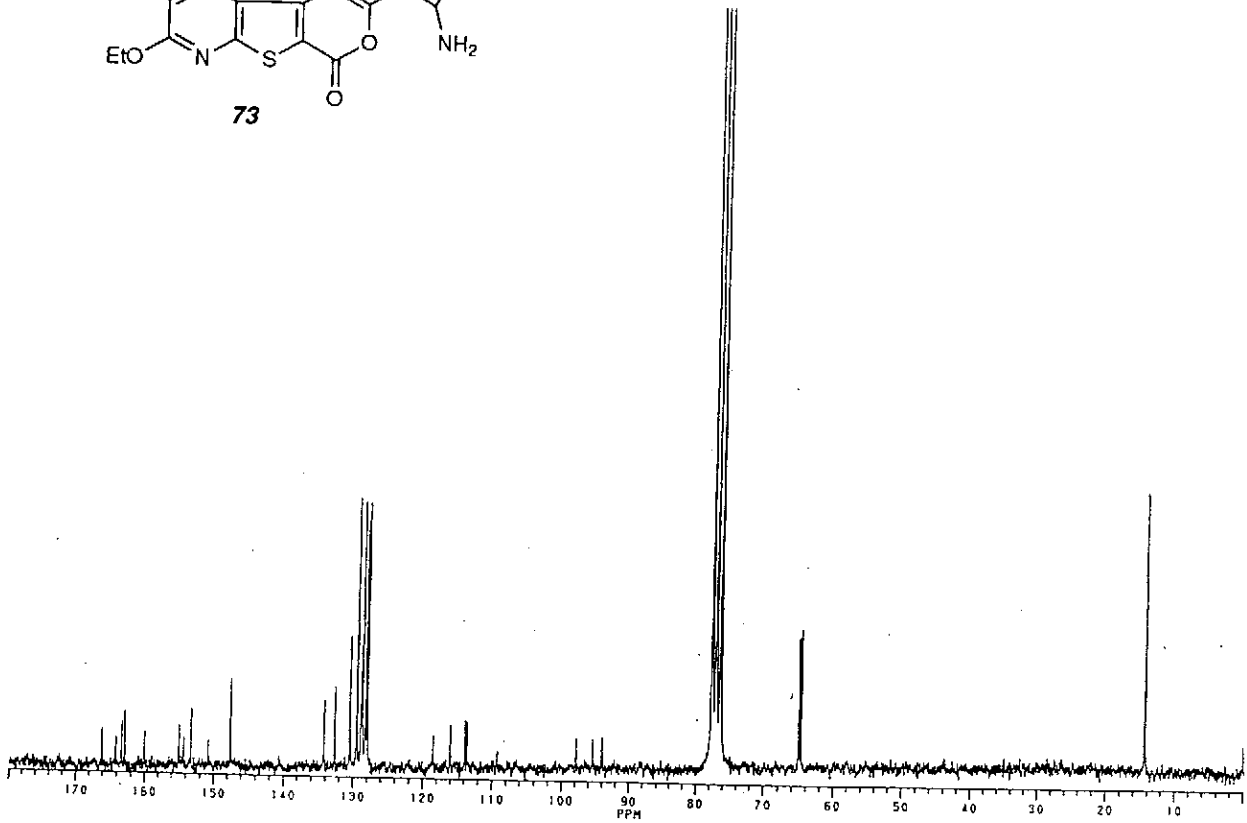
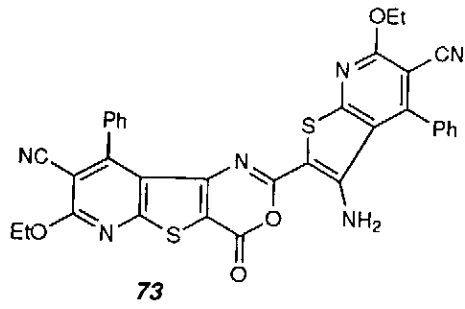


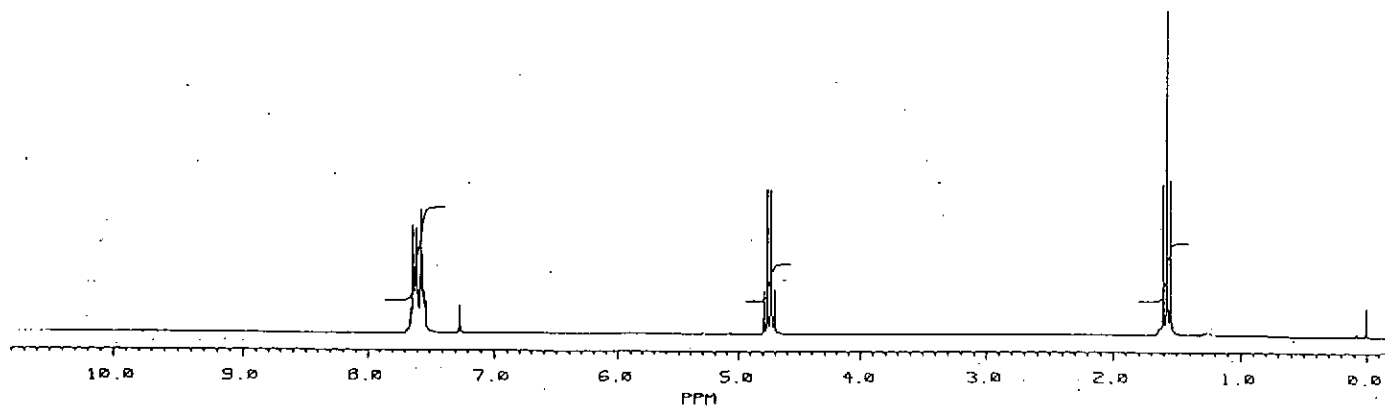
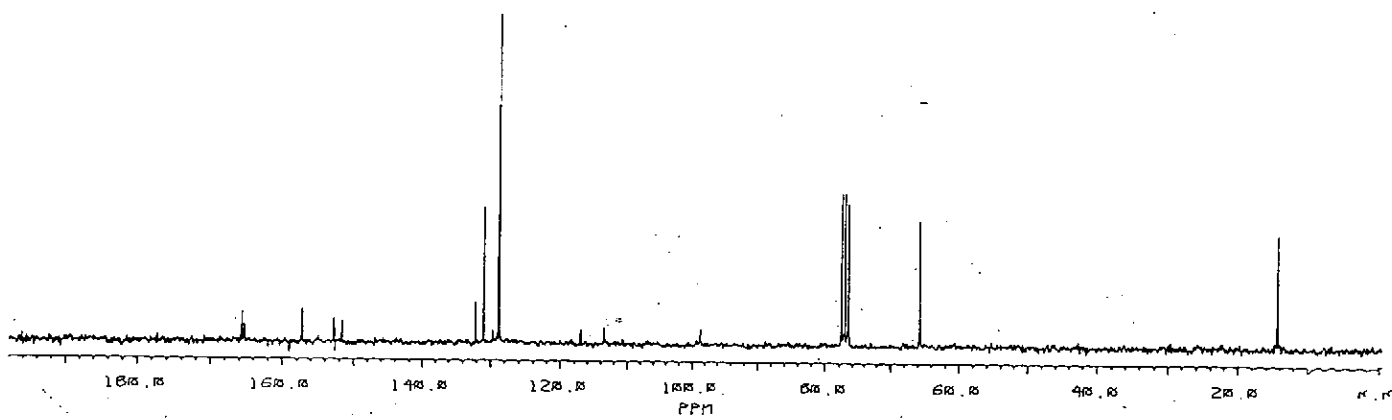
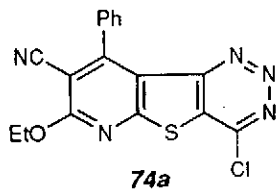


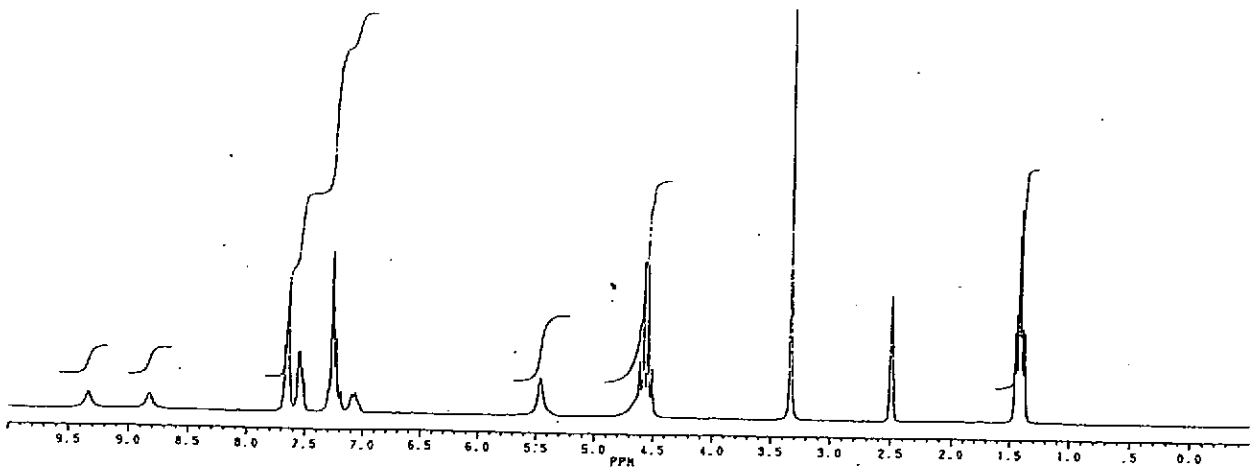
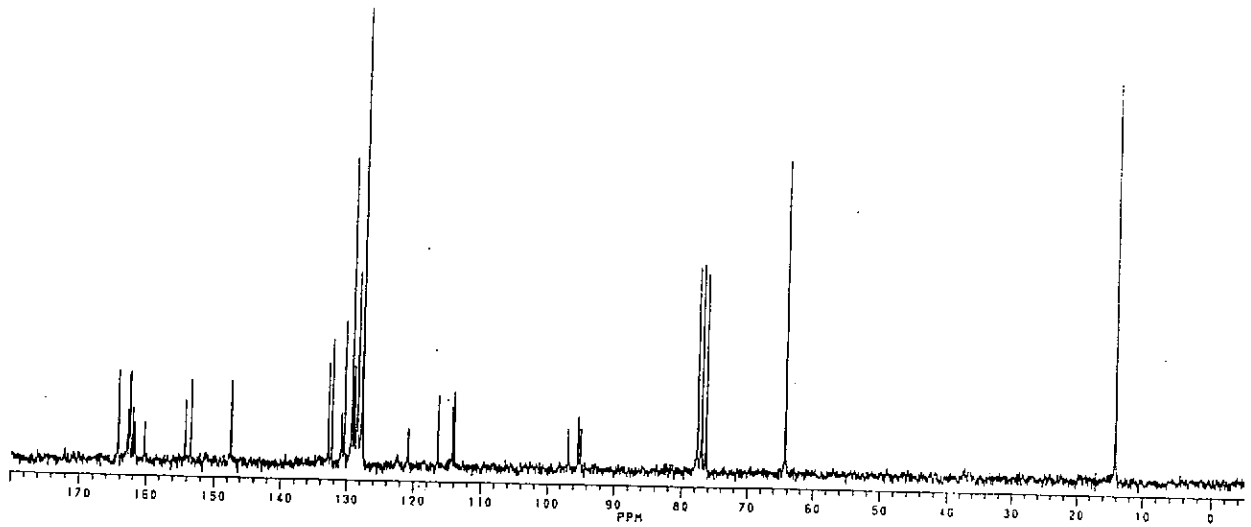
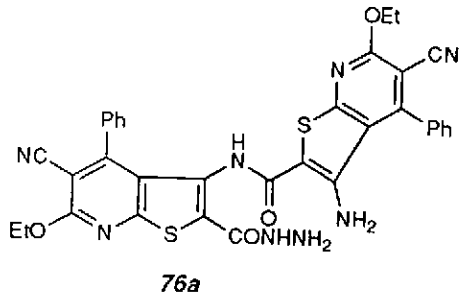


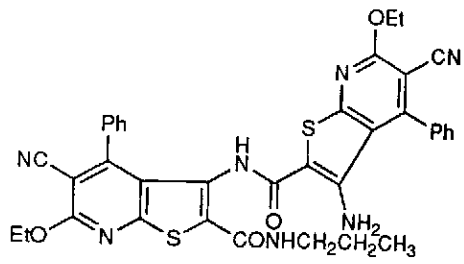




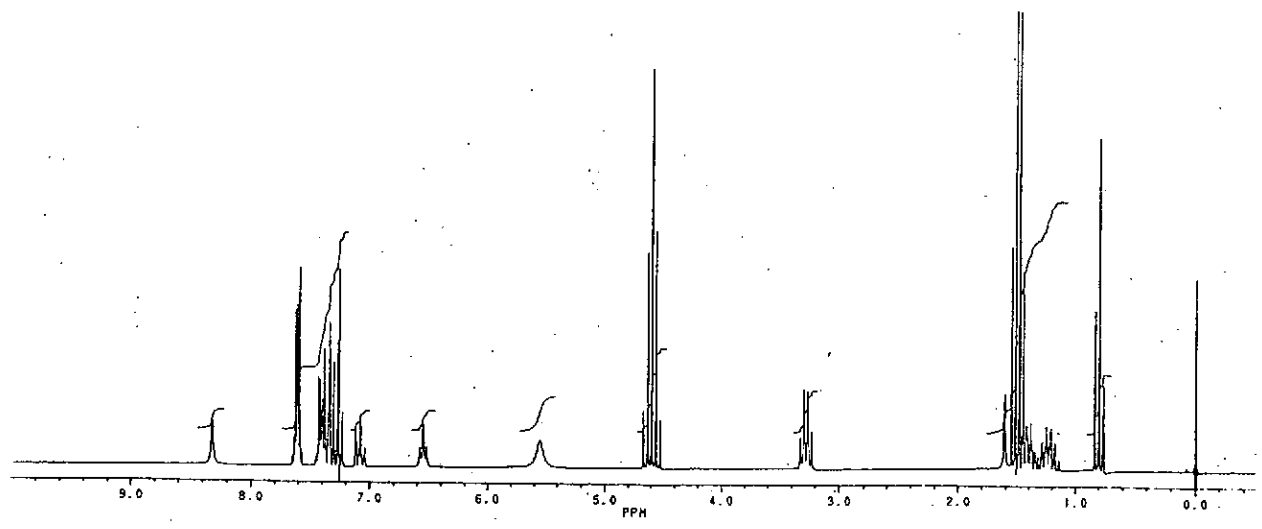
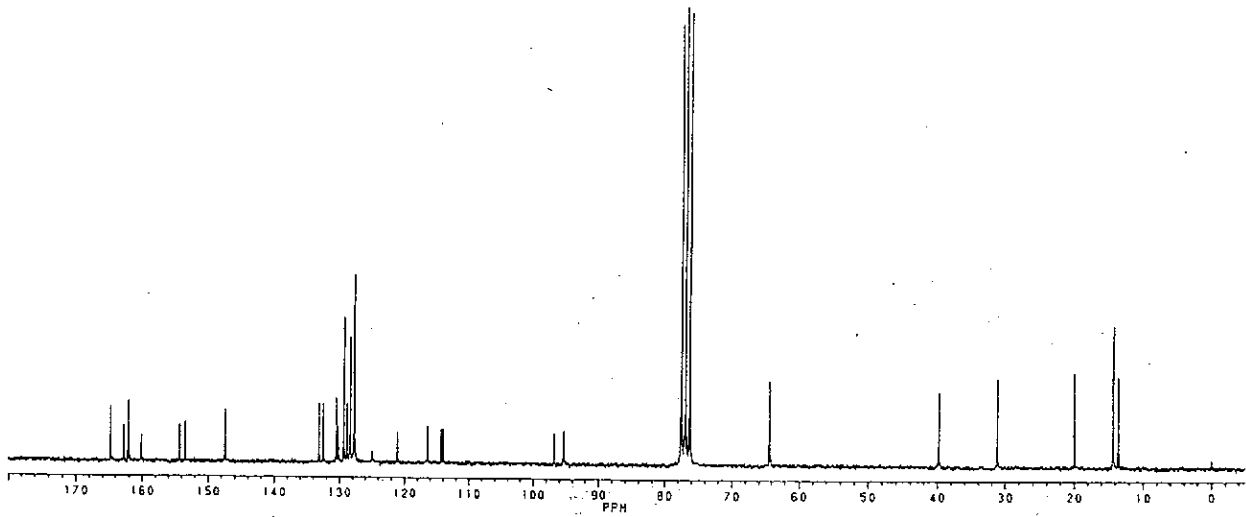


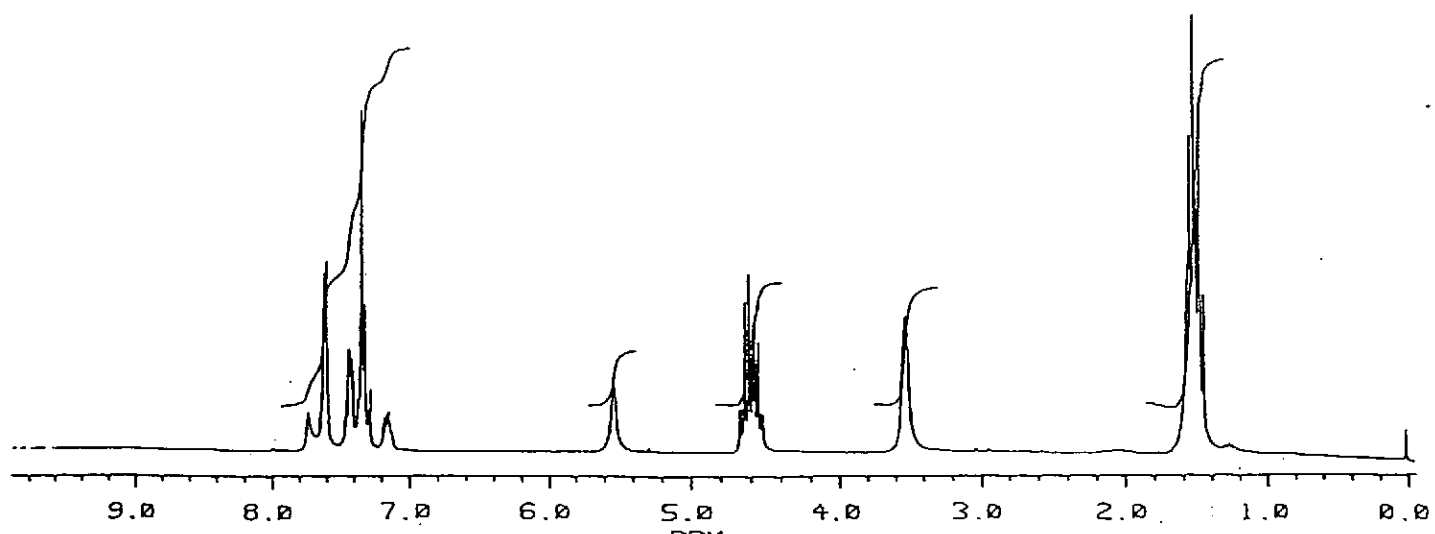
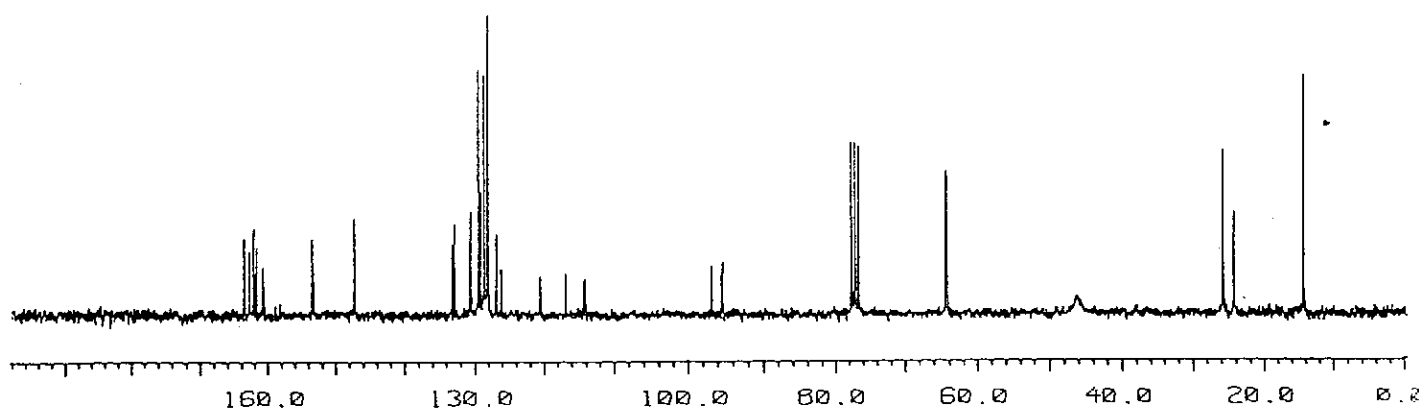
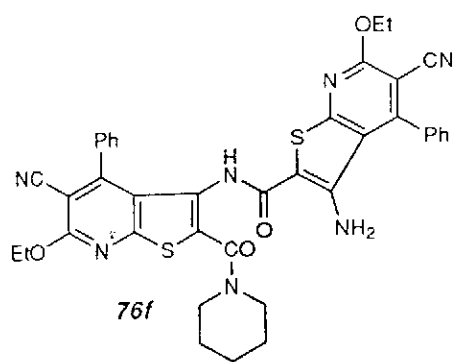


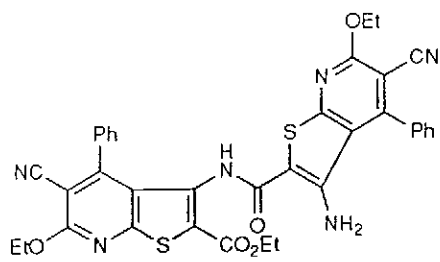




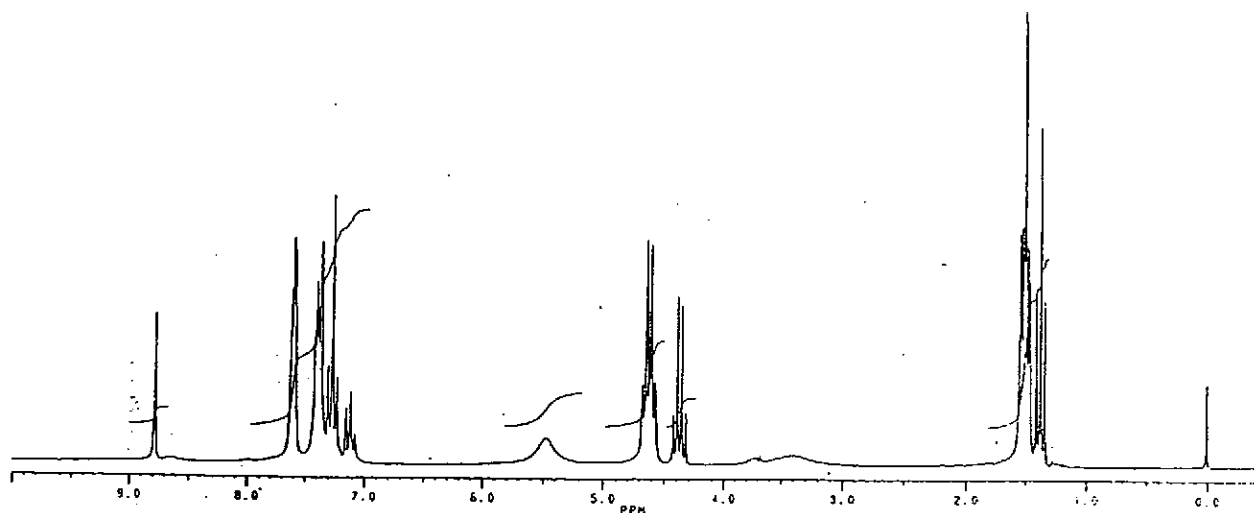
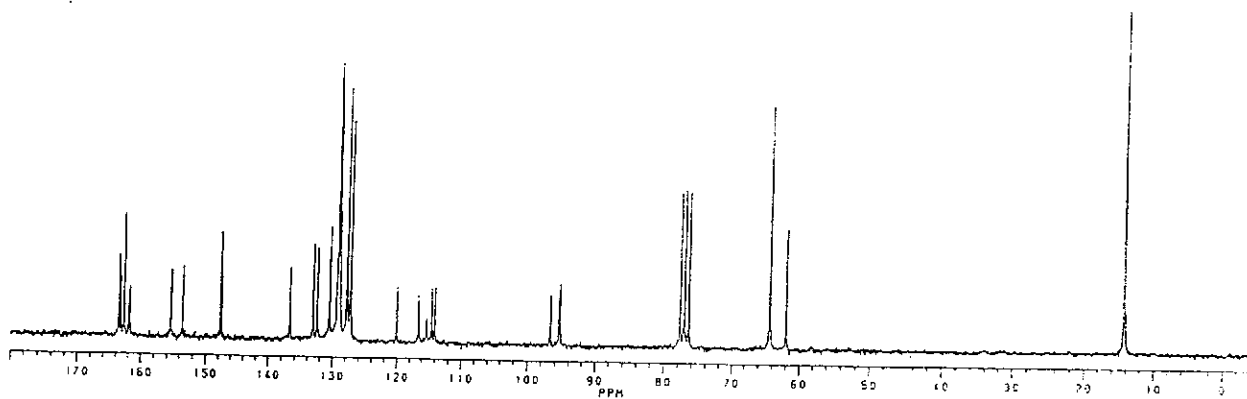
76d

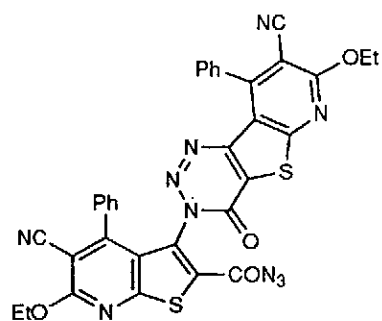




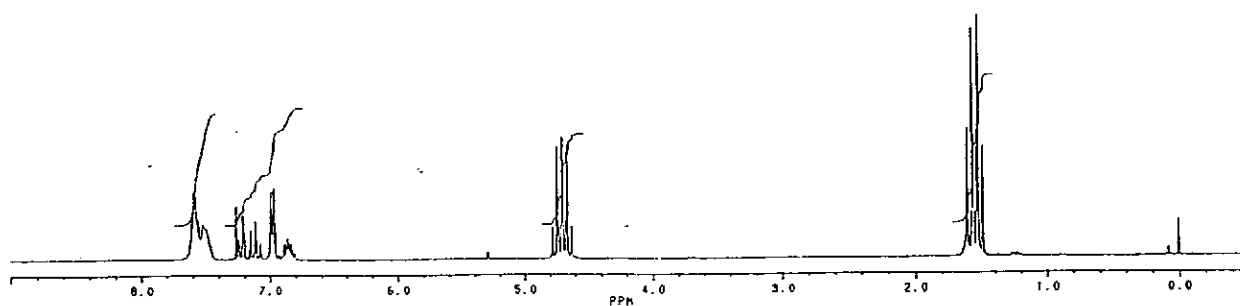
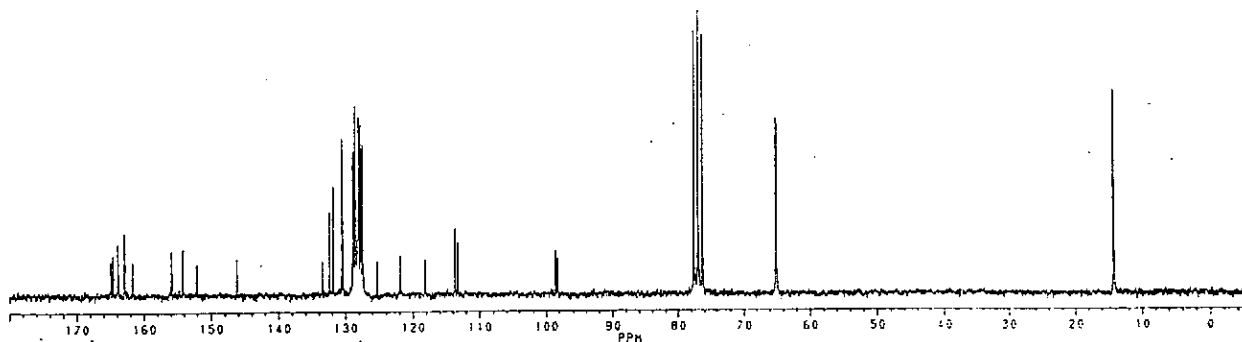


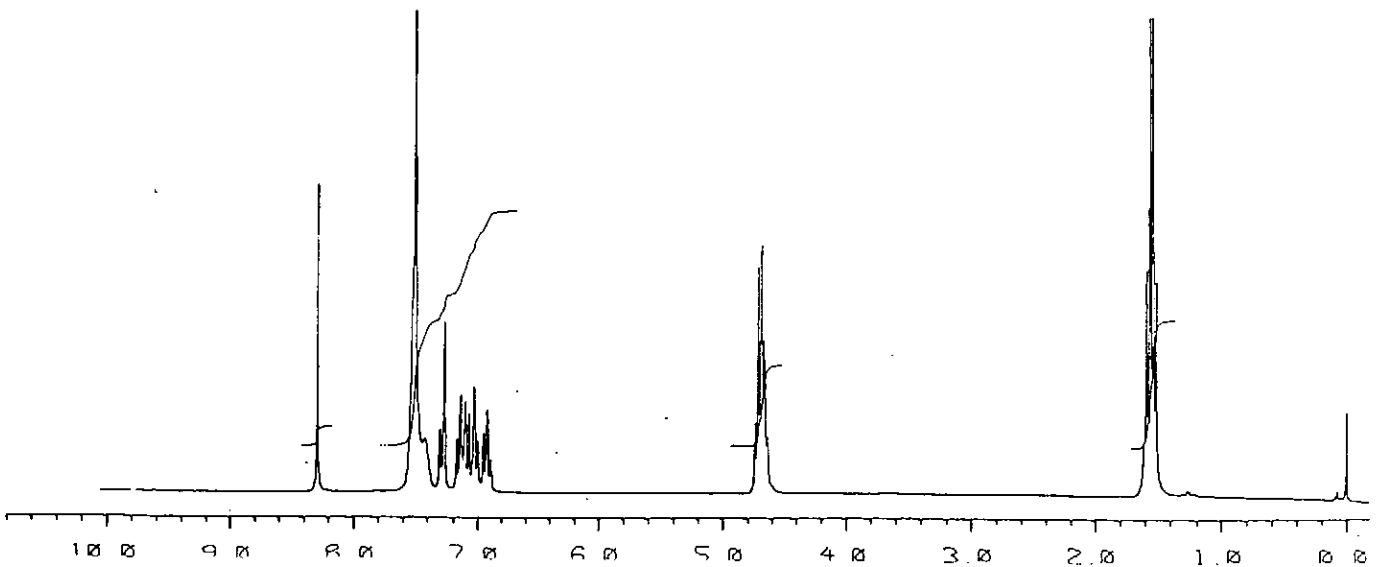
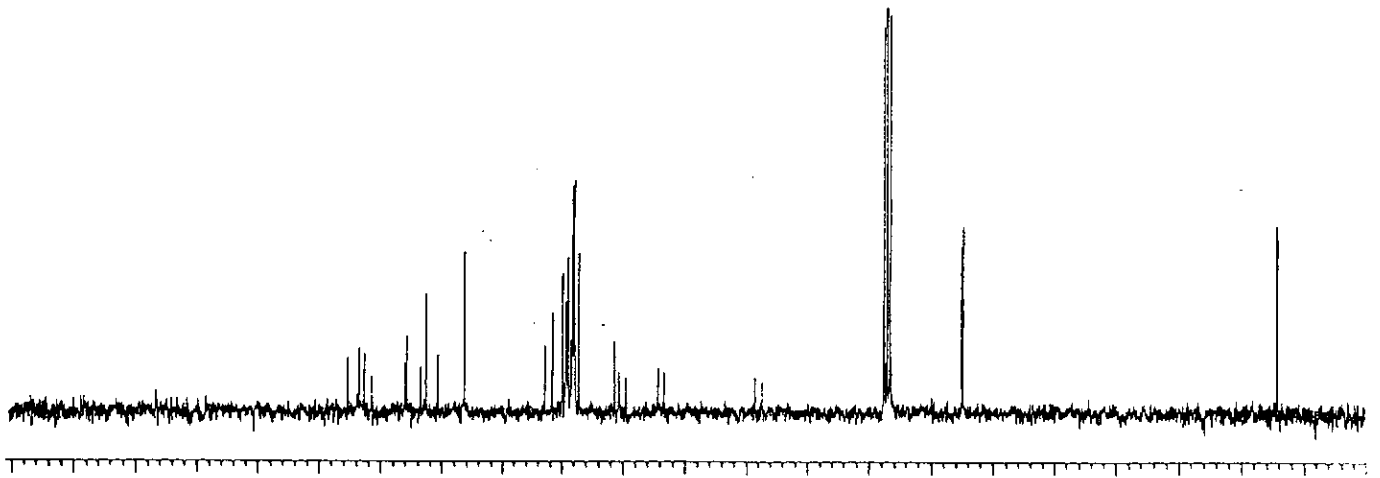
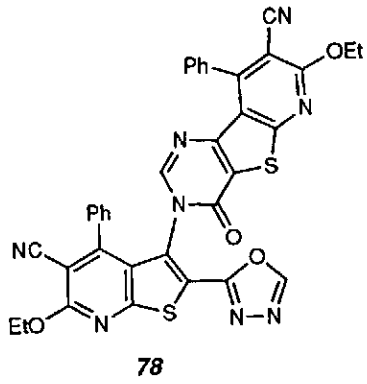
76i

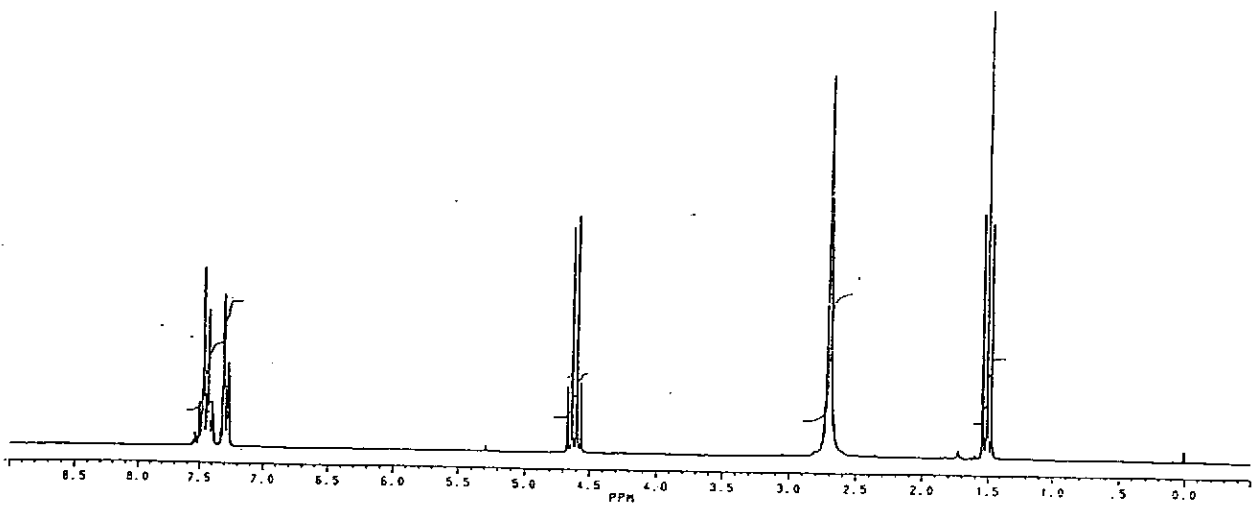
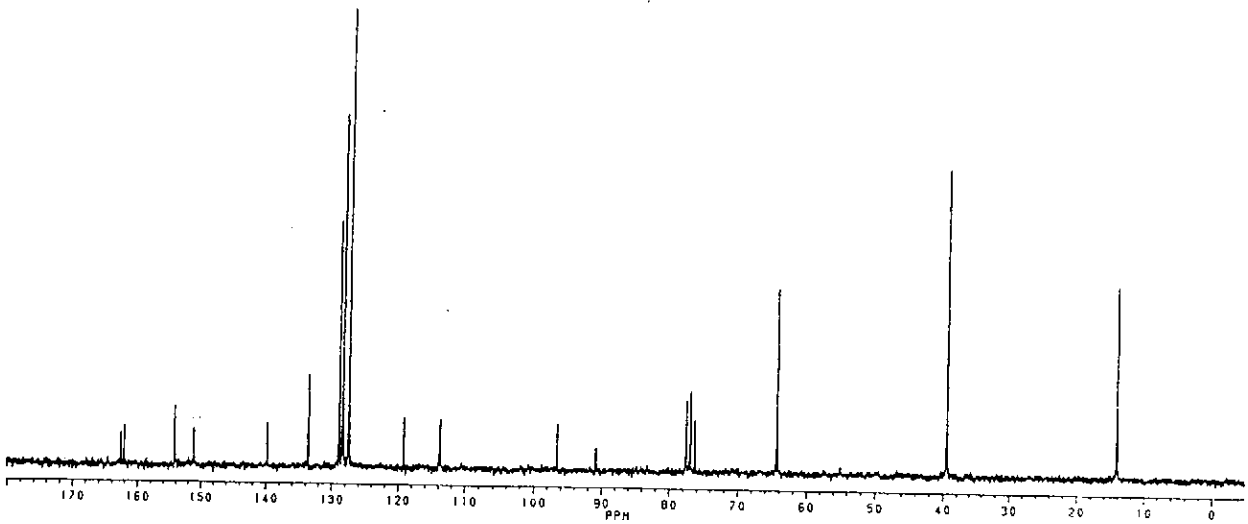
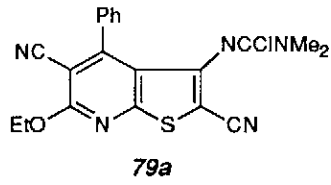


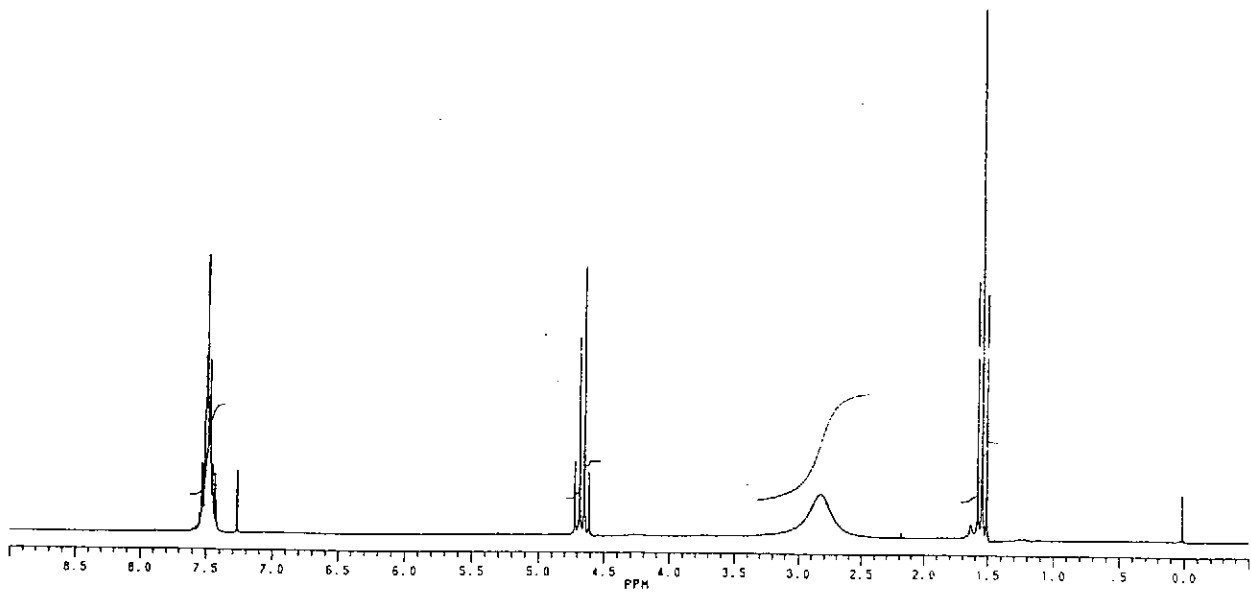
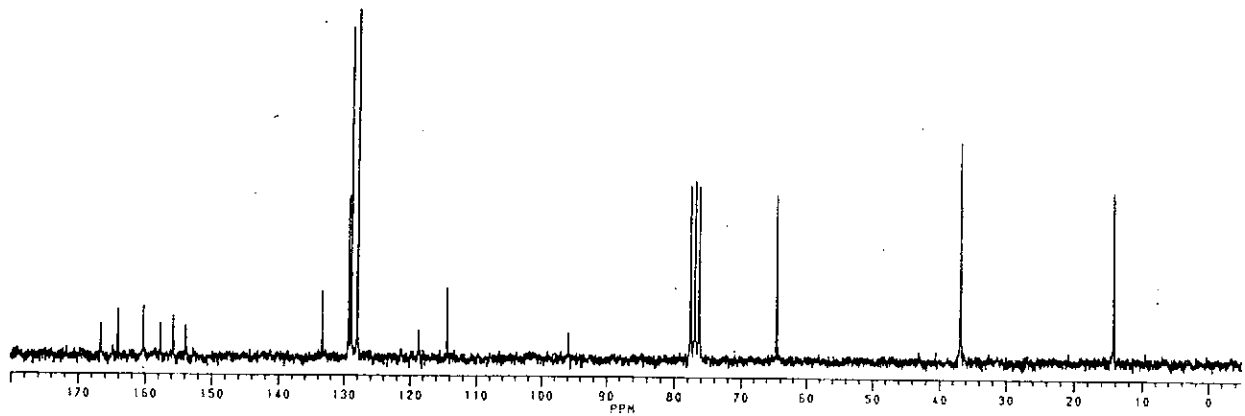
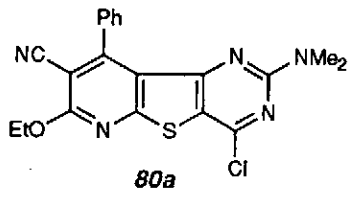


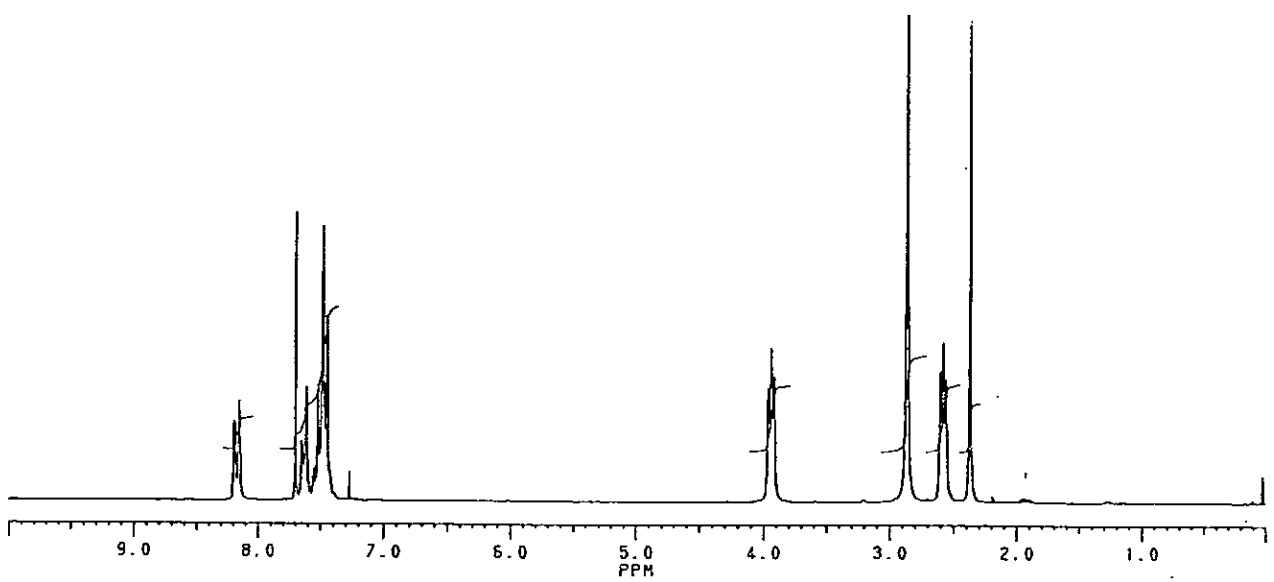
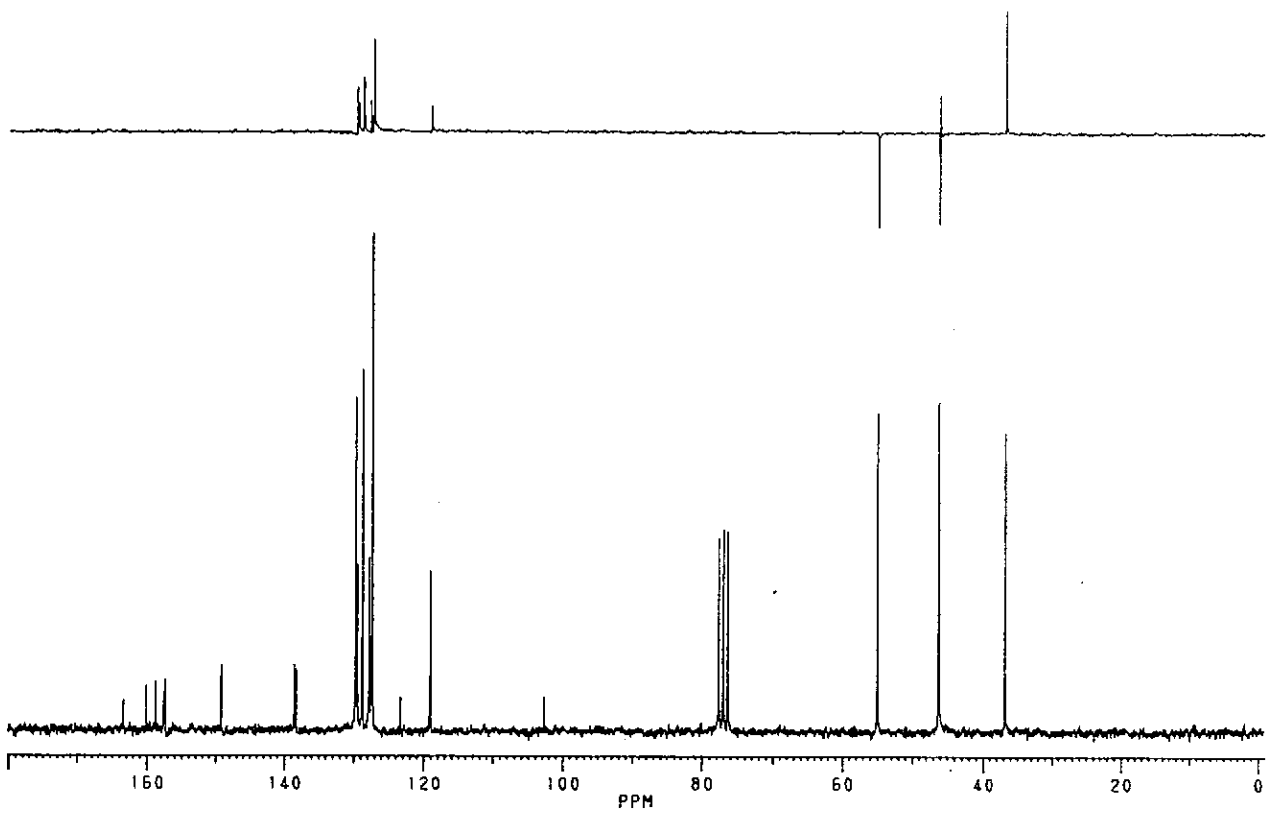
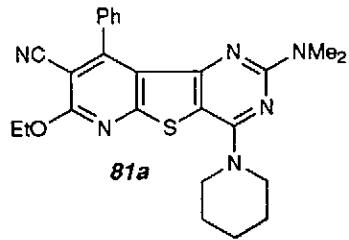
77

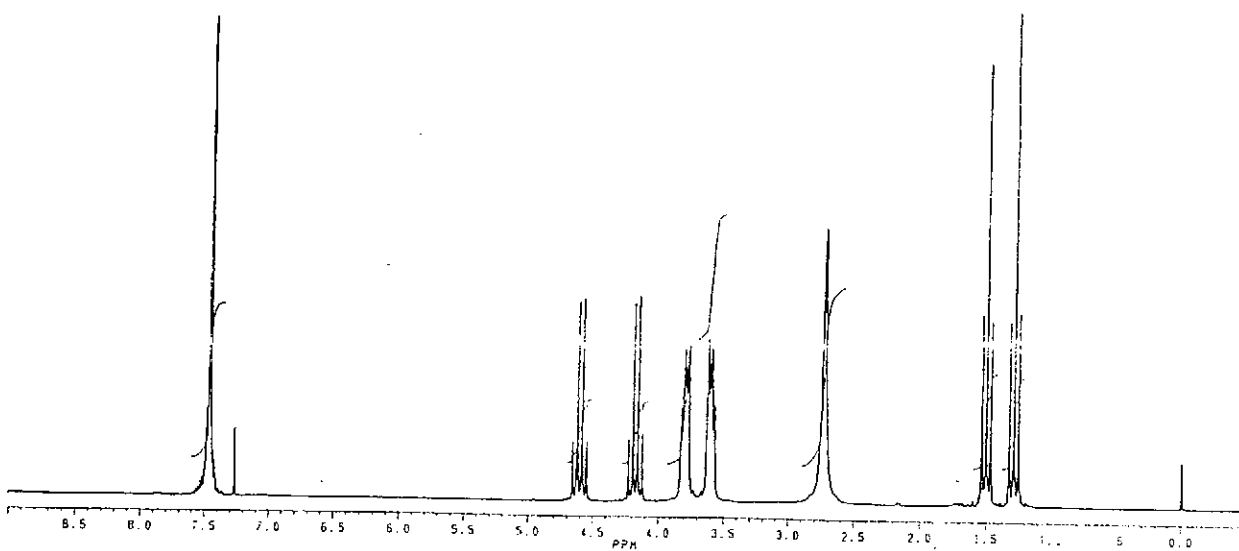
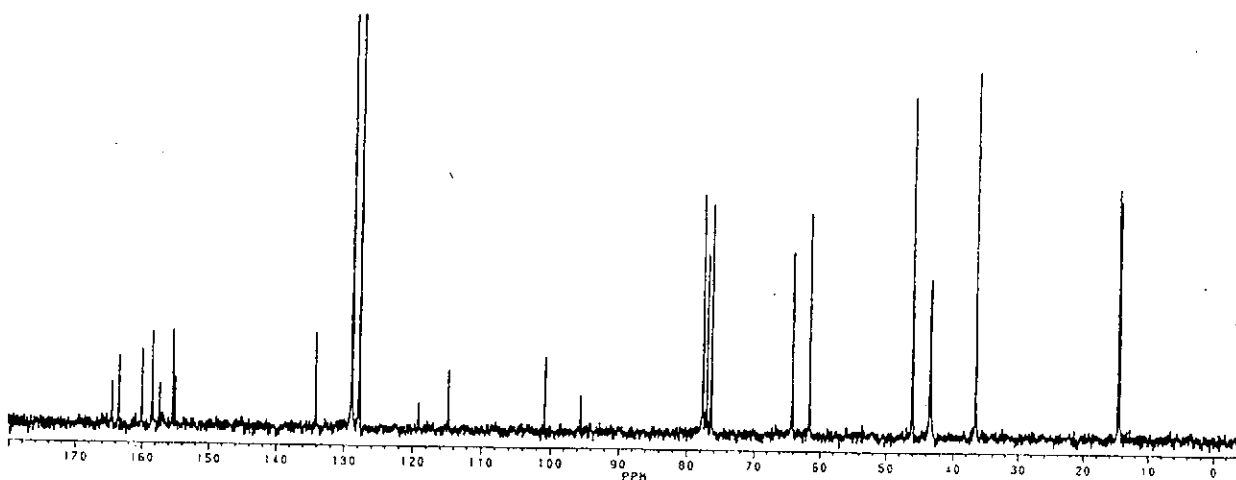
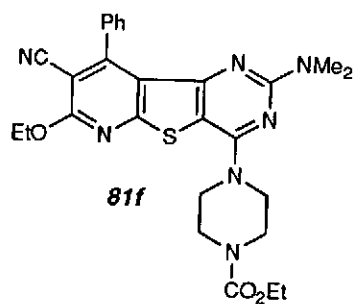


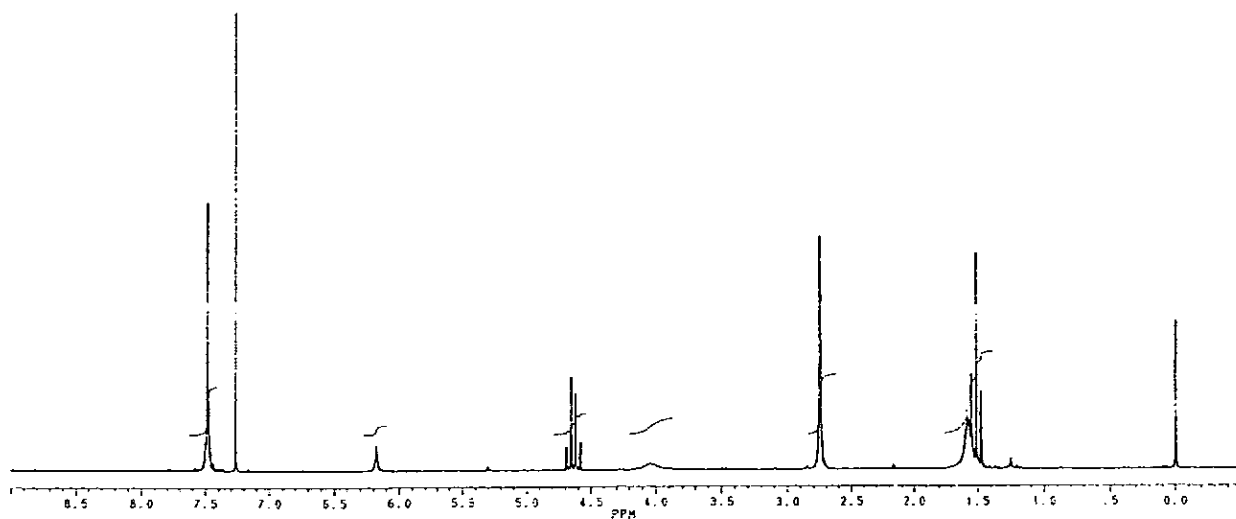
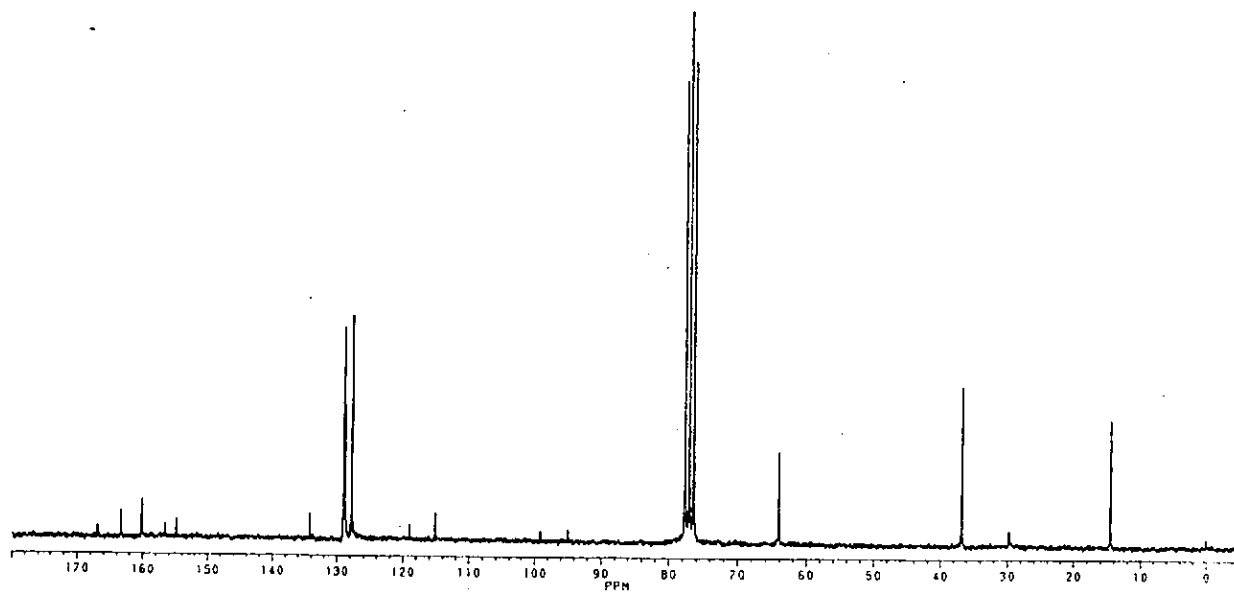
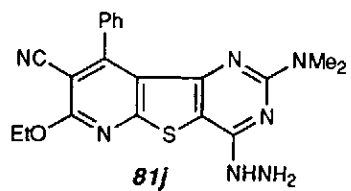


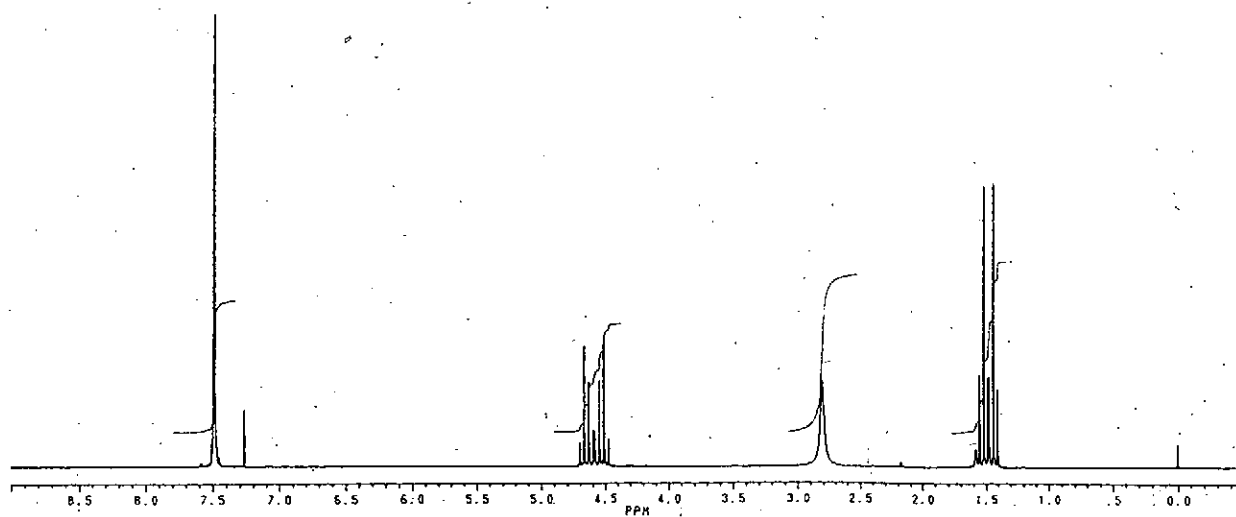
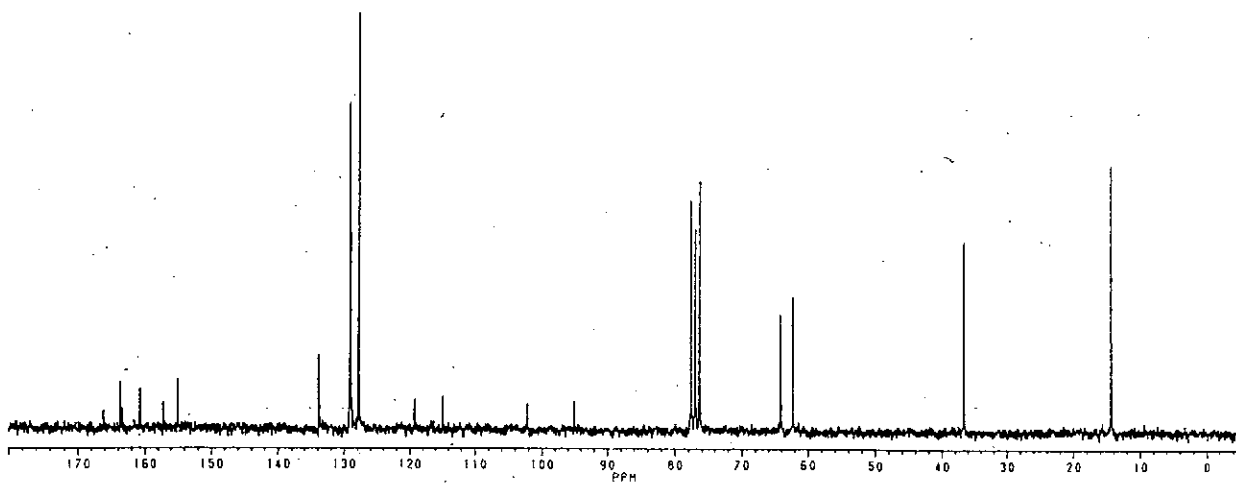
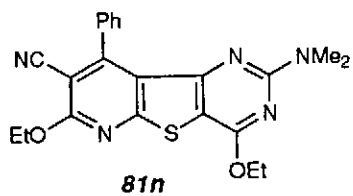


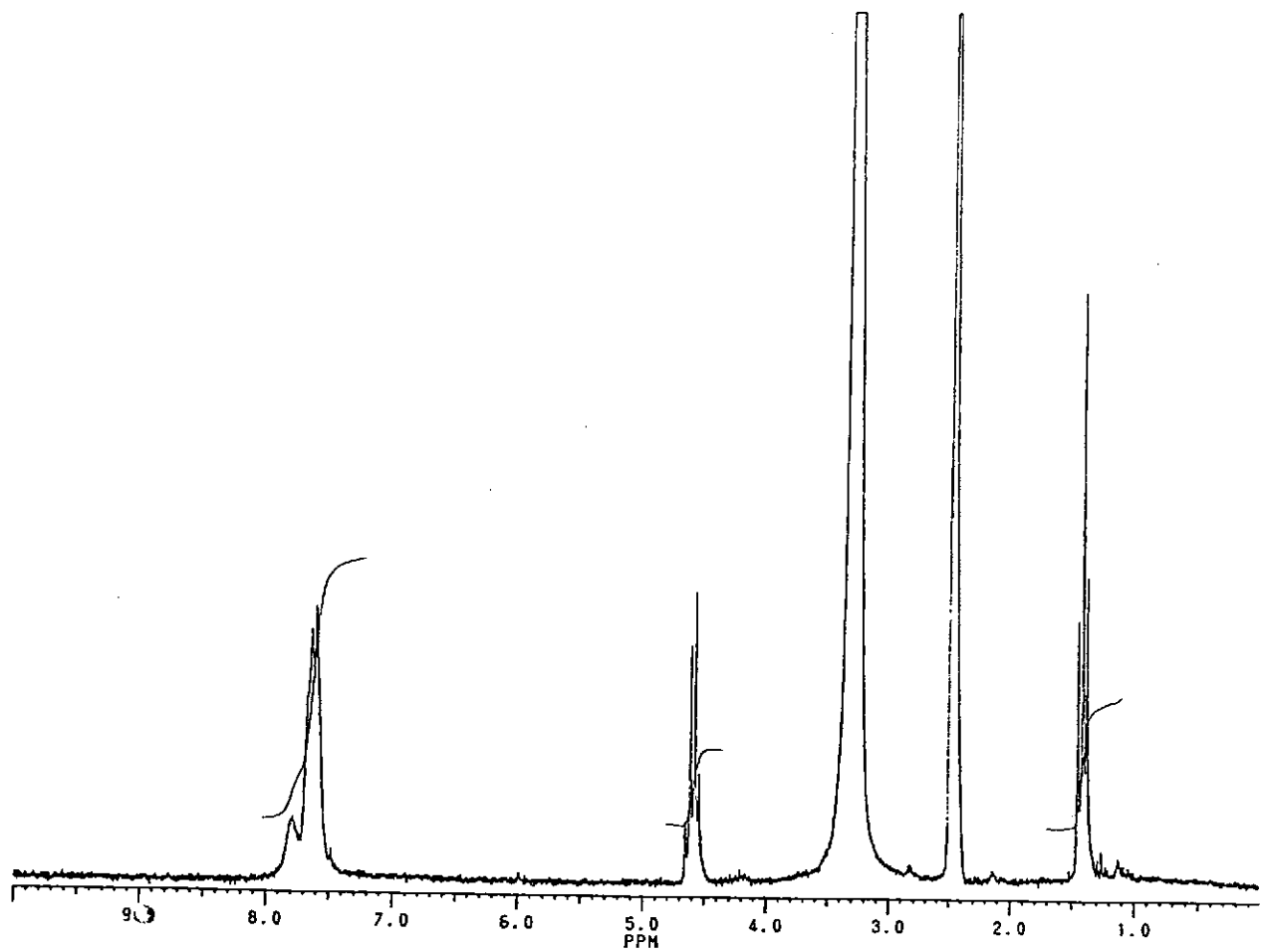
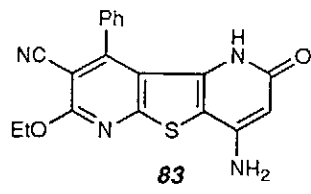


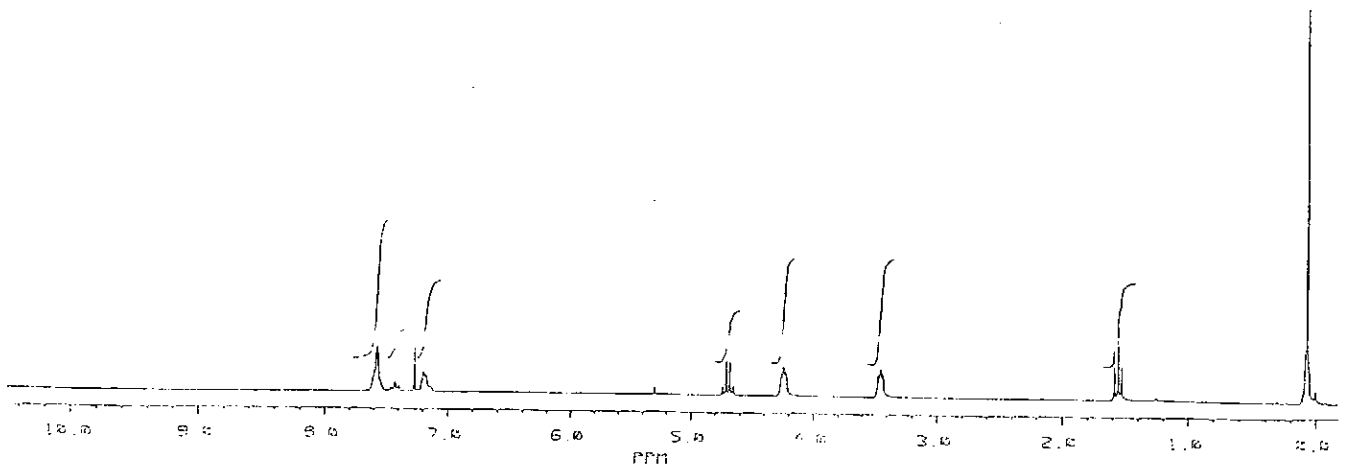
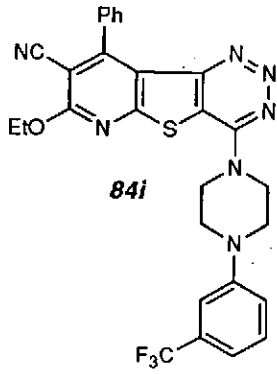


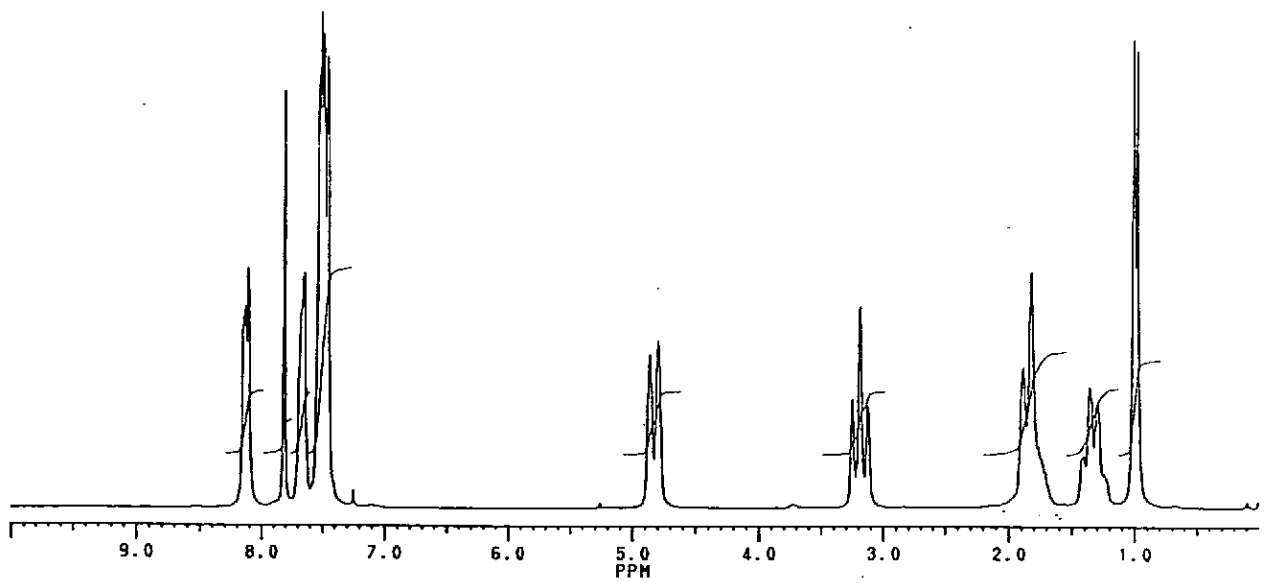
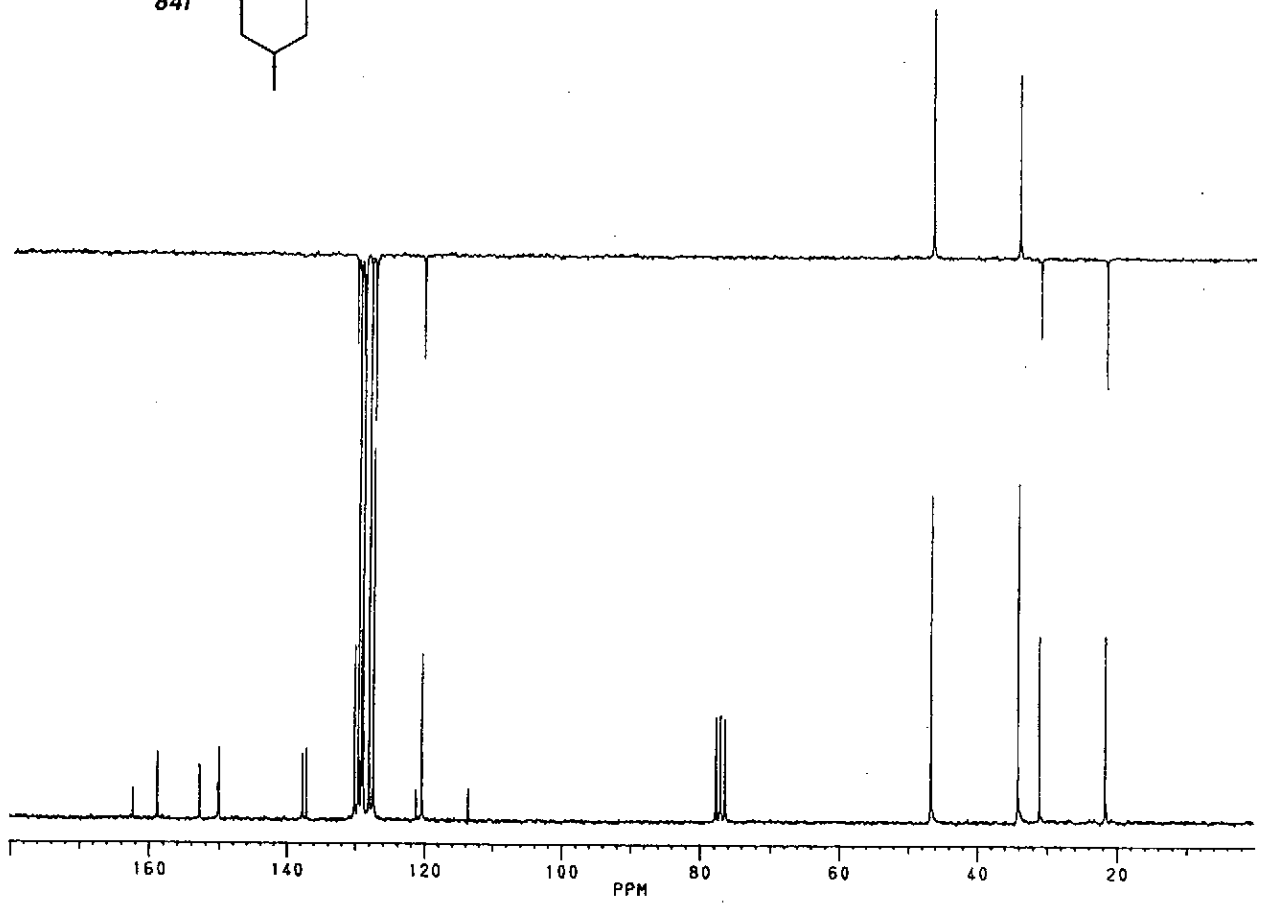
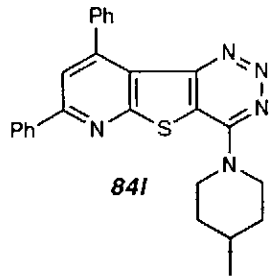


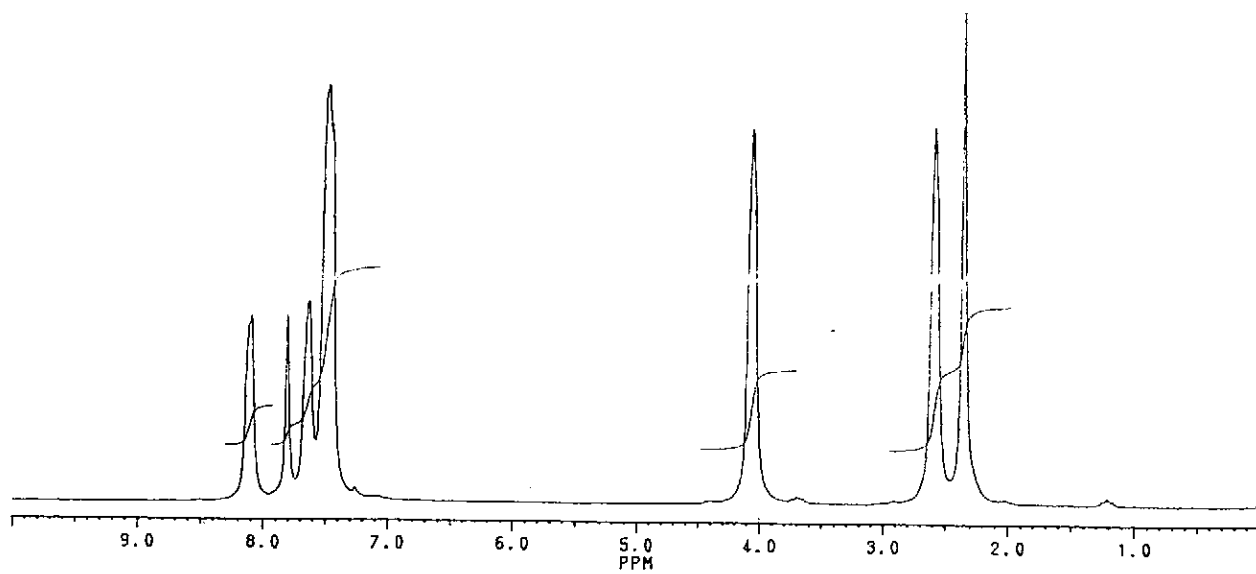
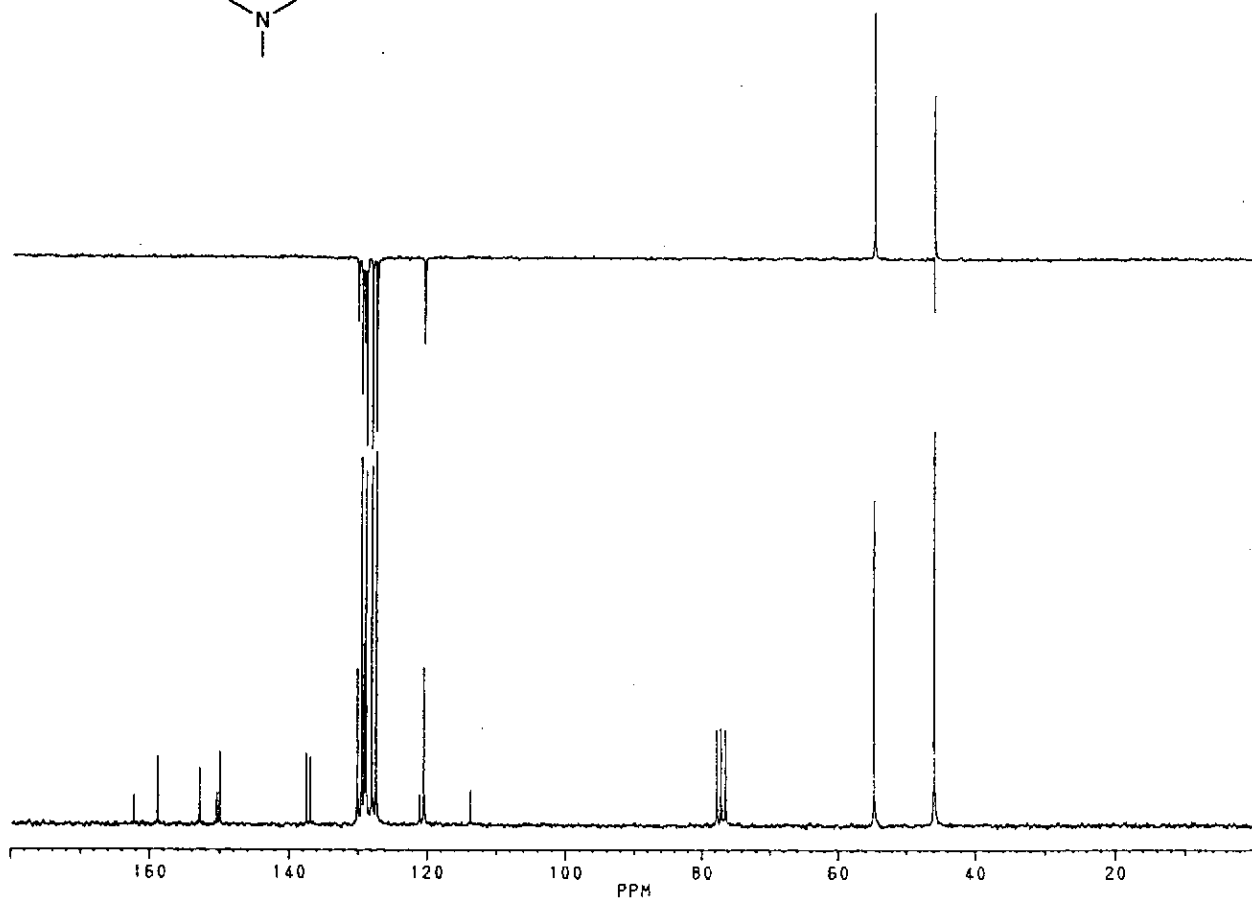
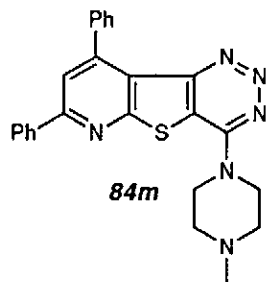


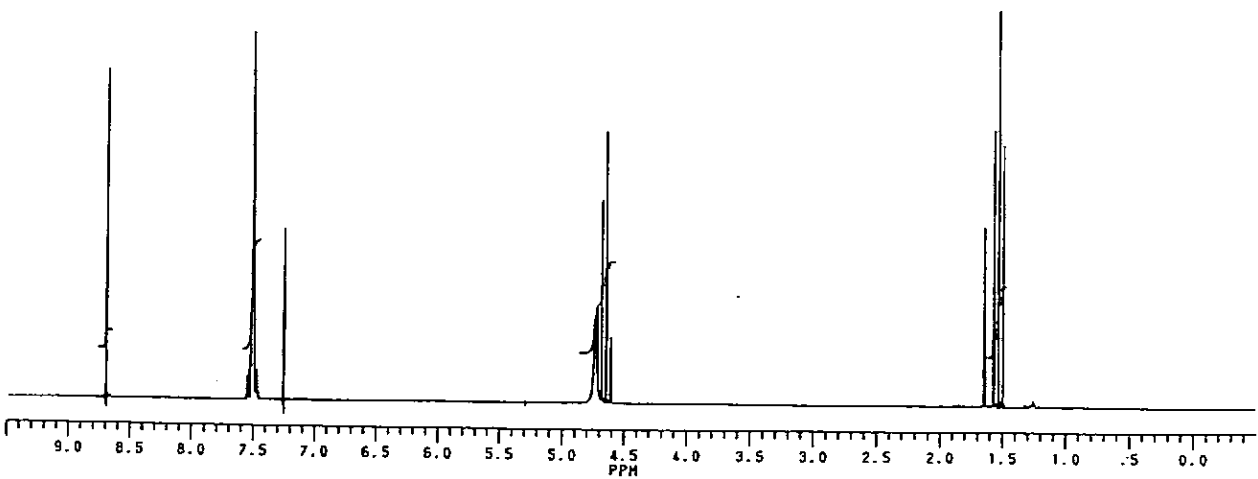
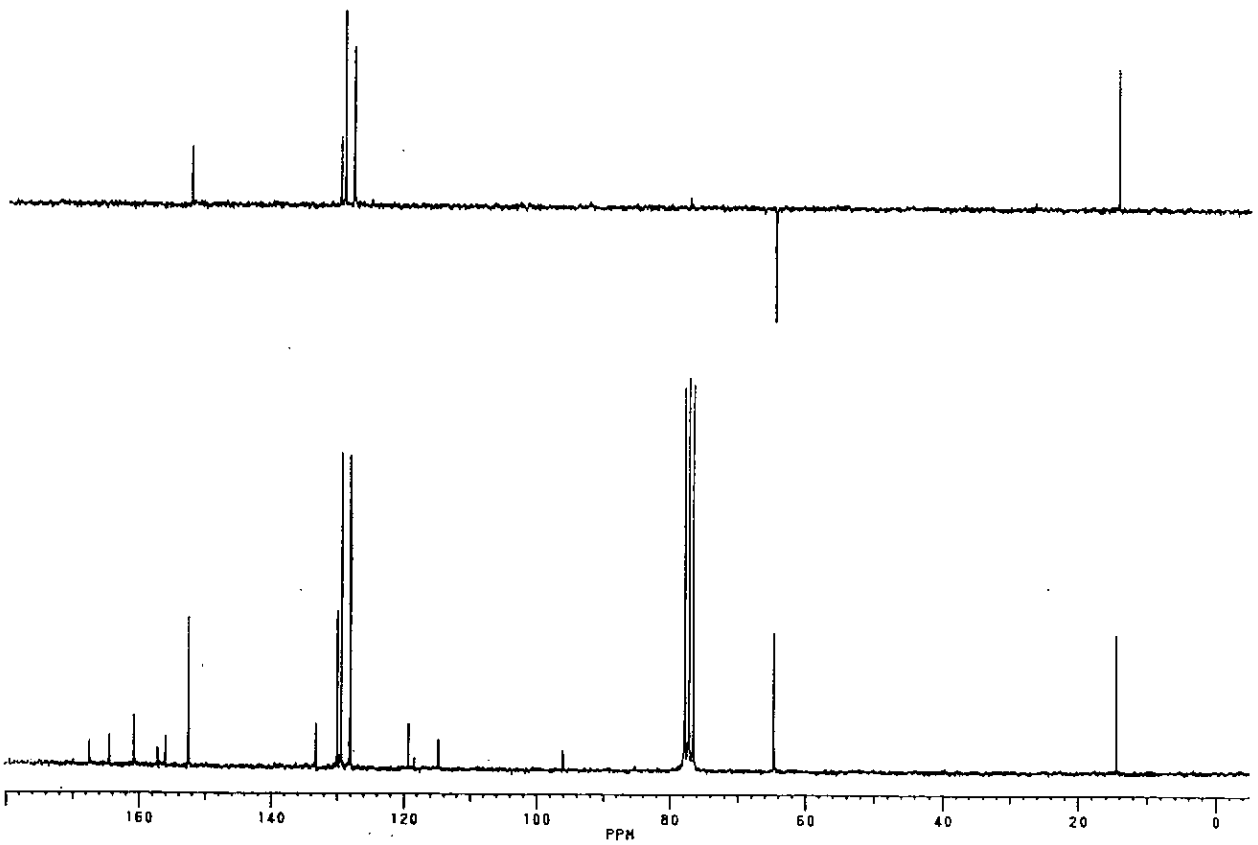
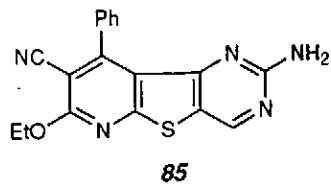


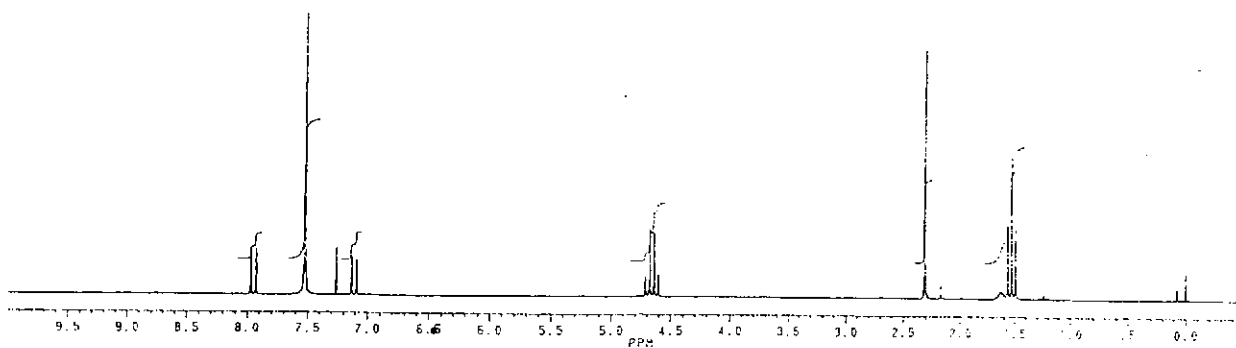
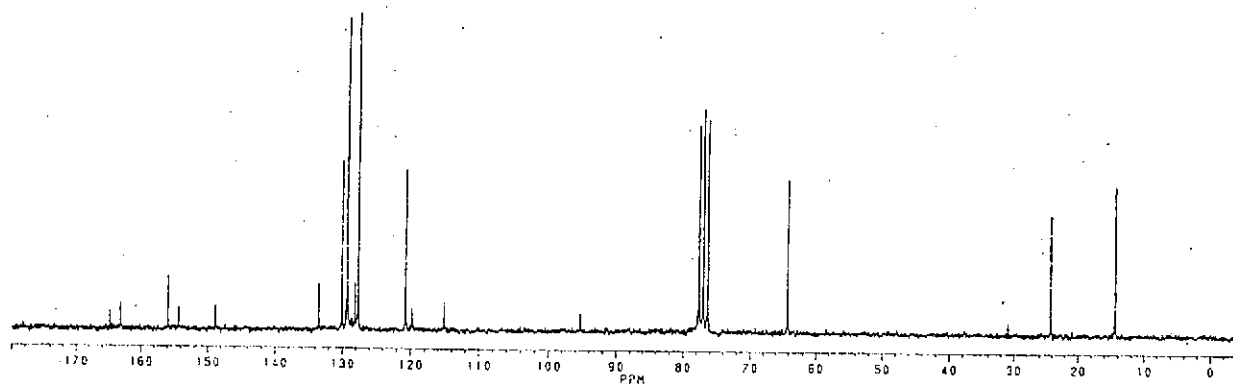
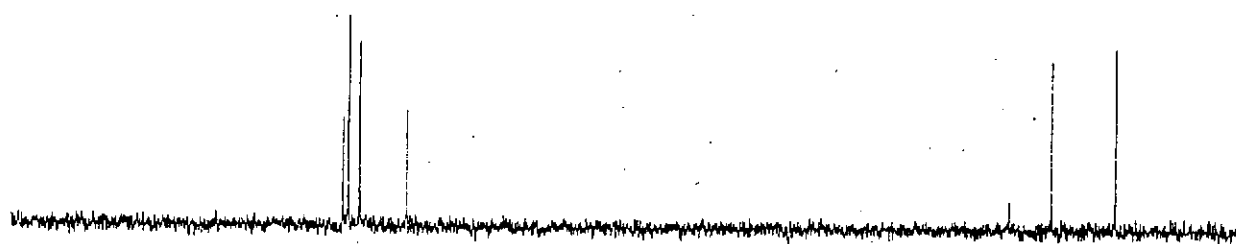
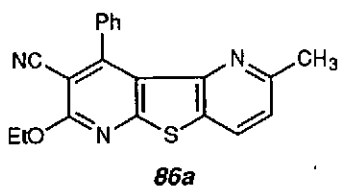


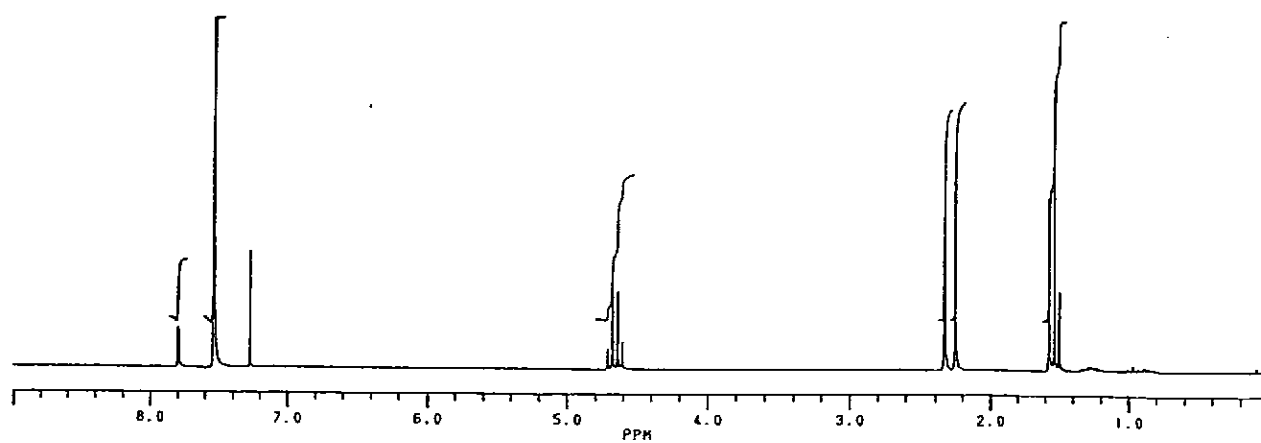
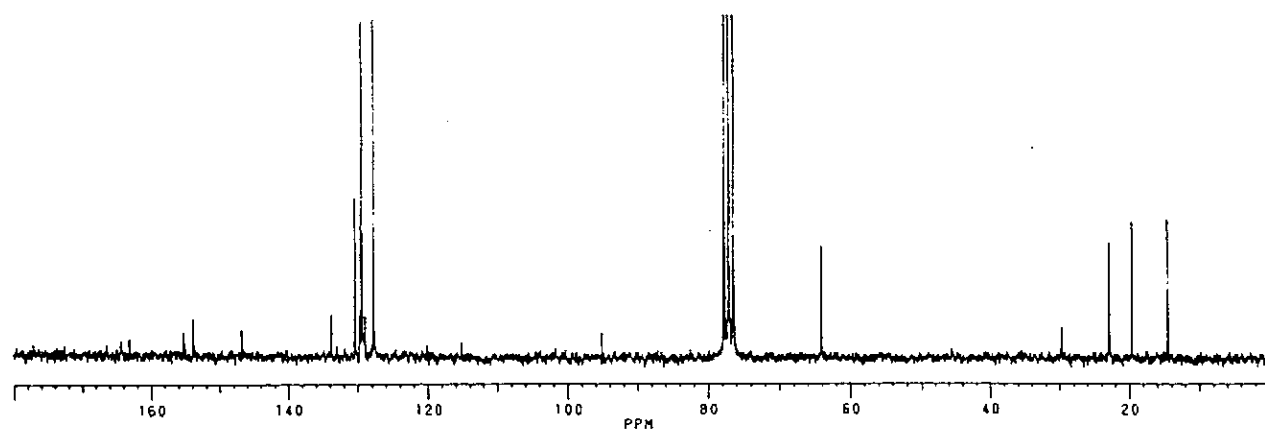
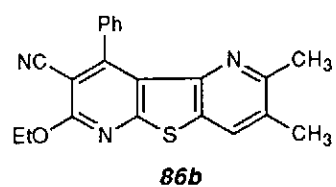


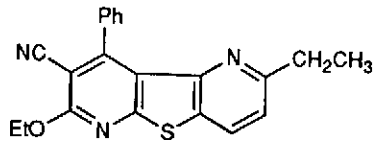




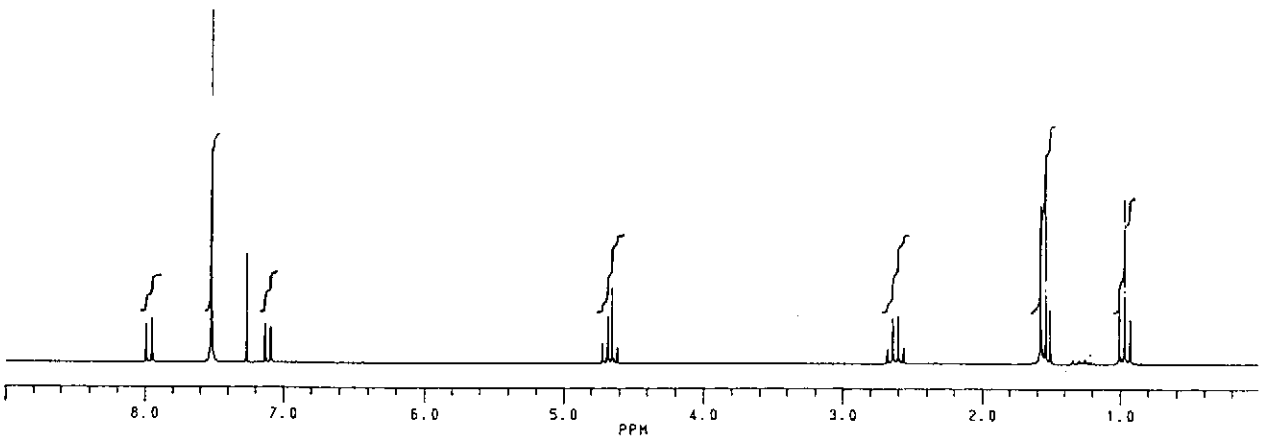
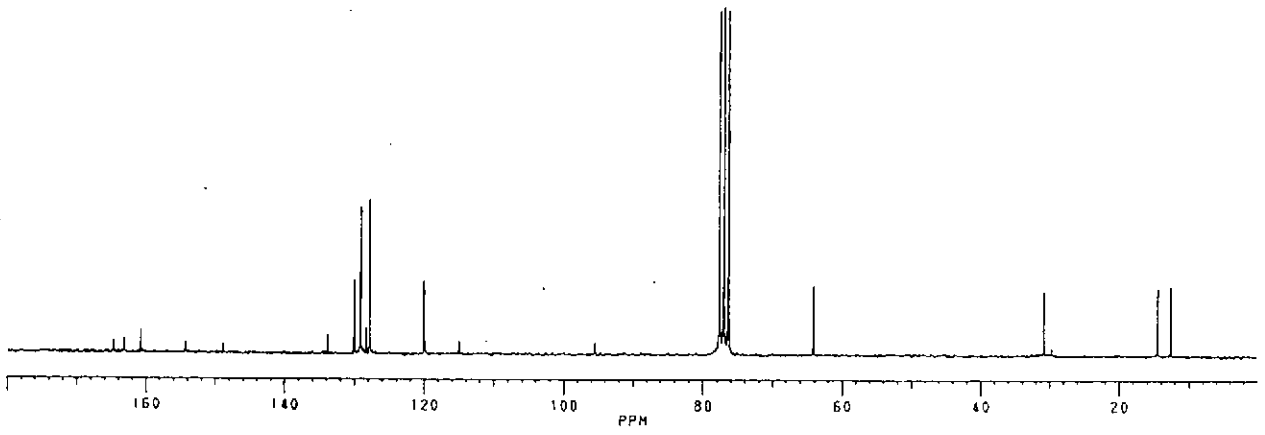


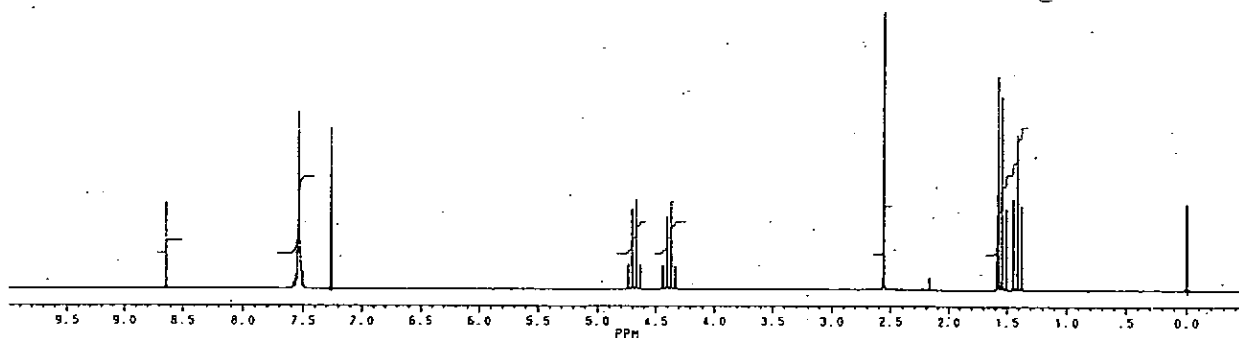
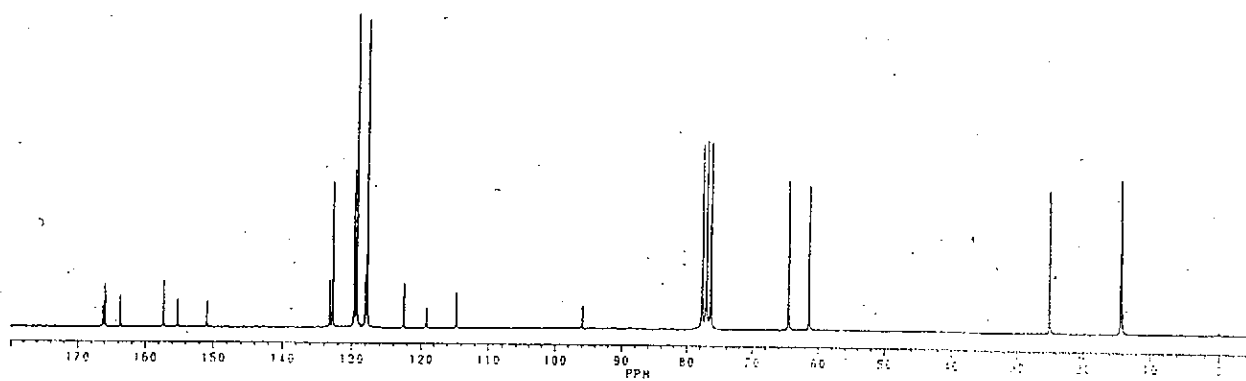
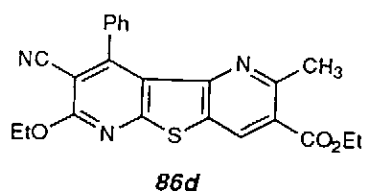


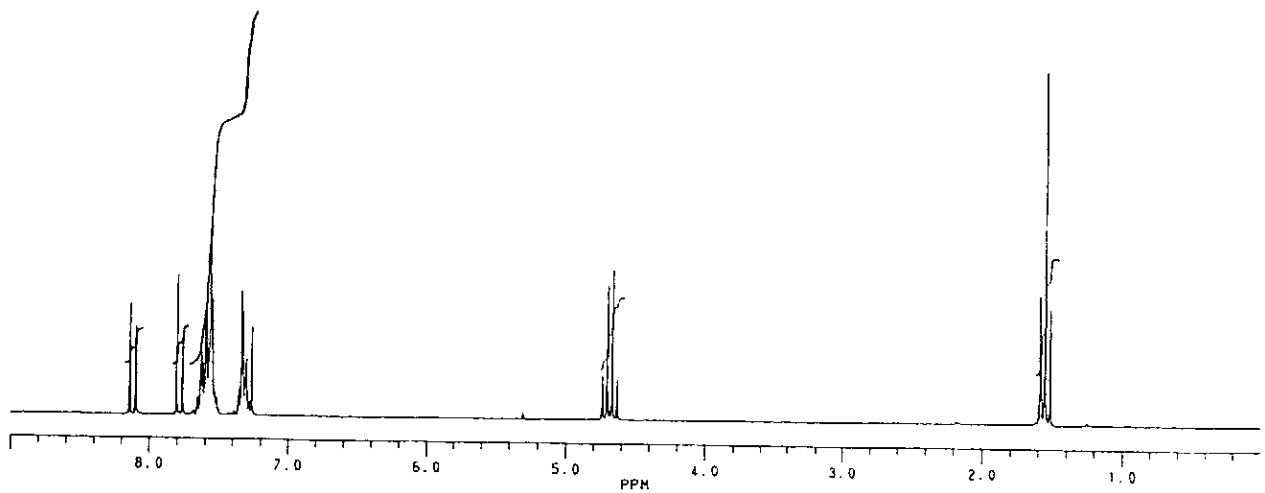
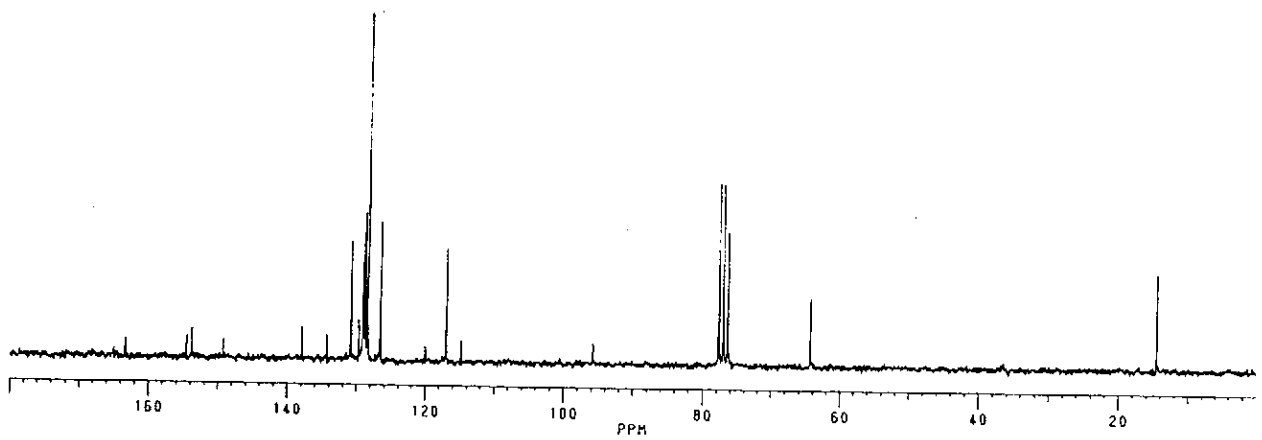
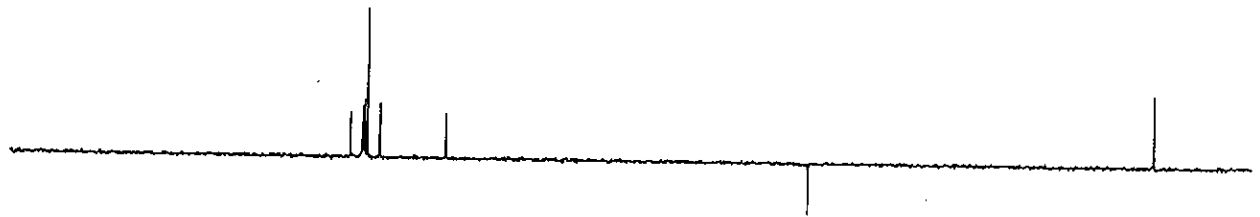
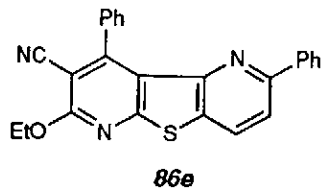


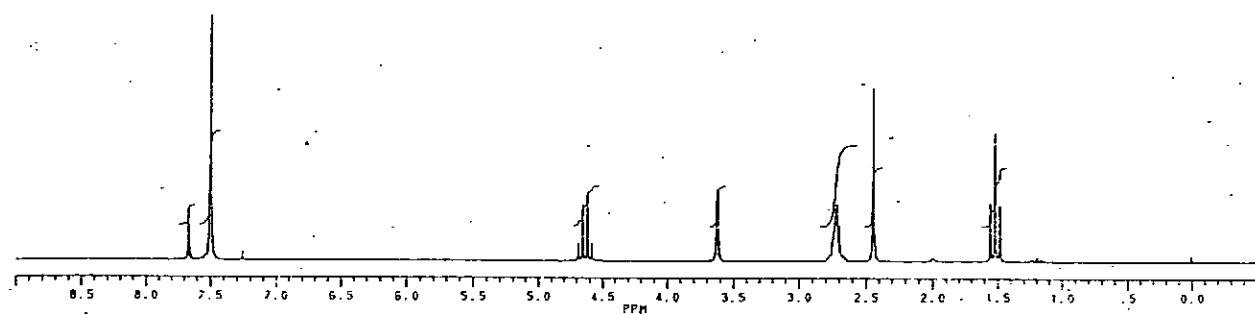
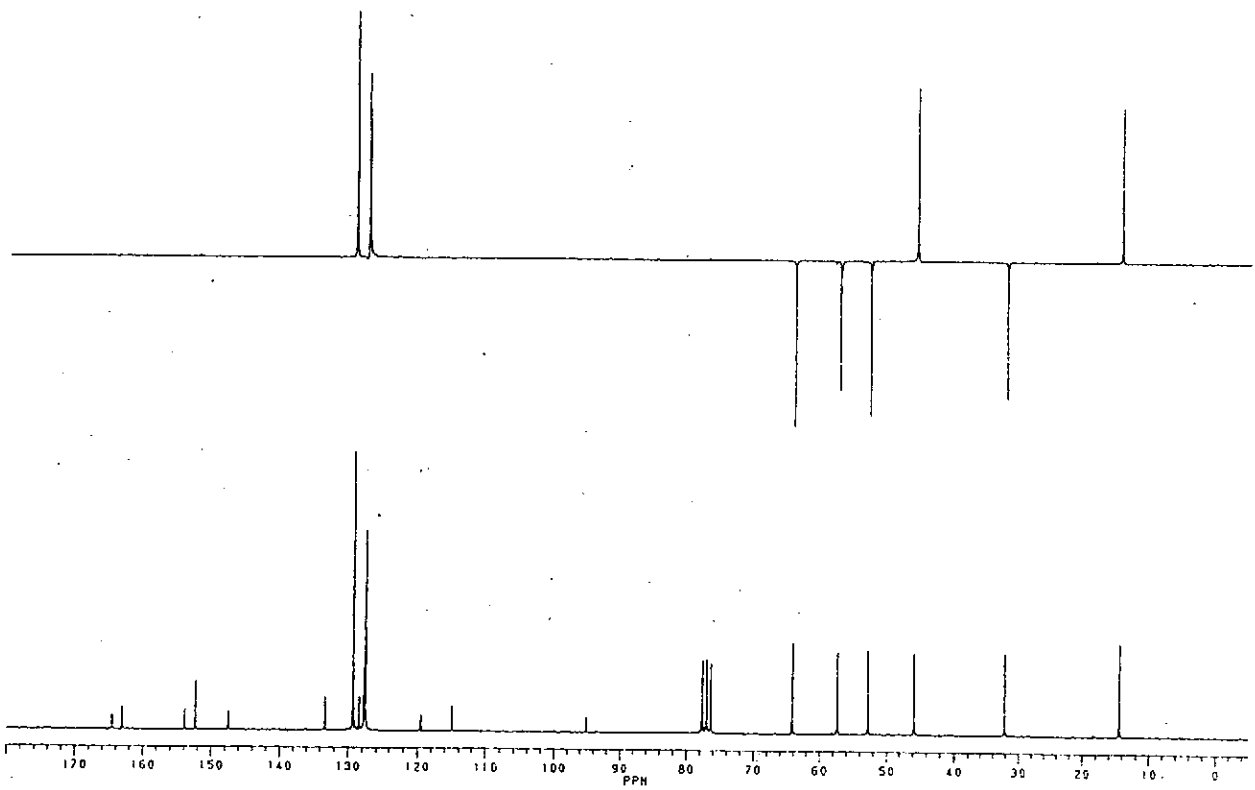
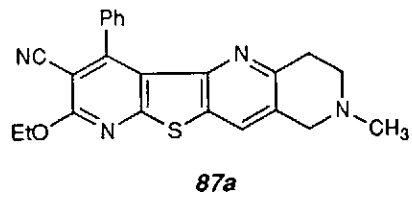


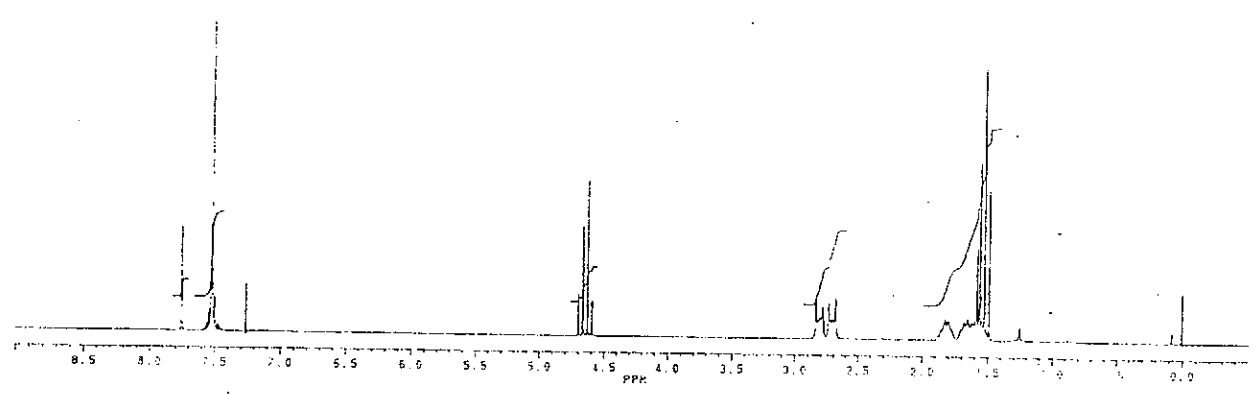
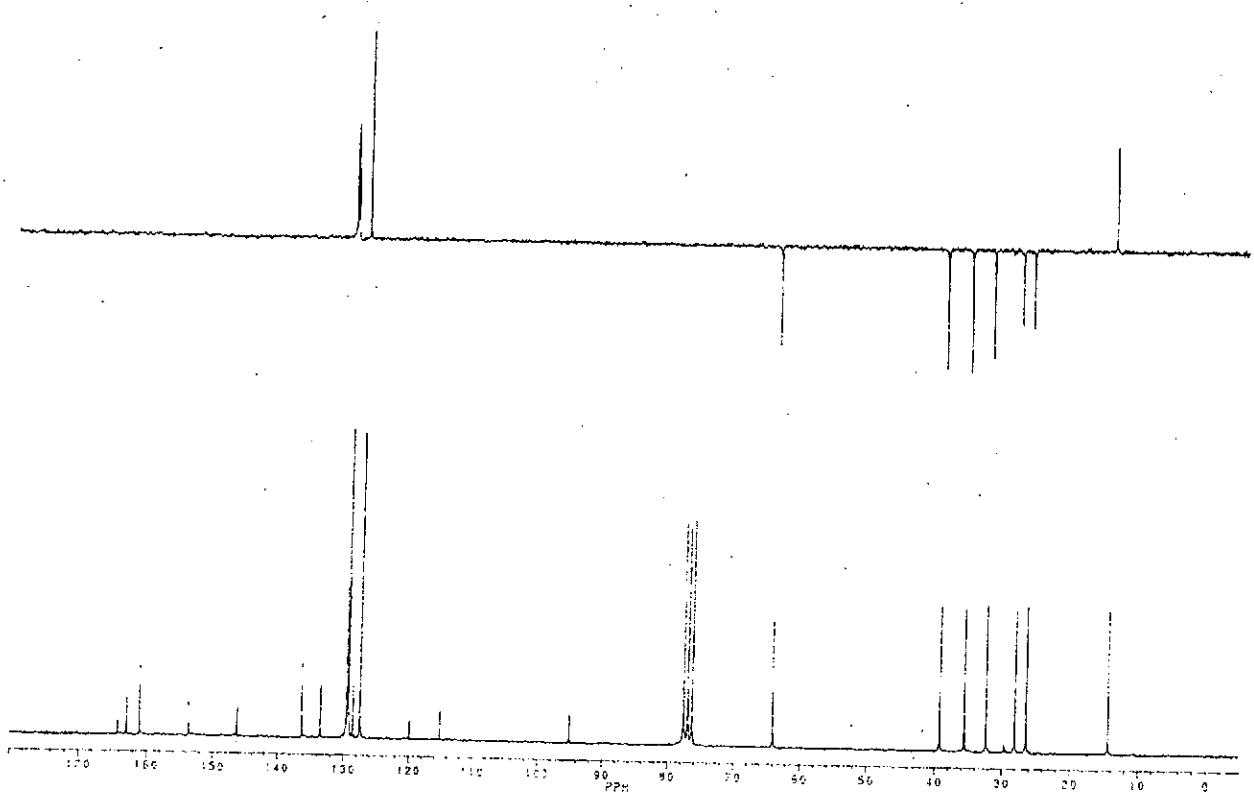
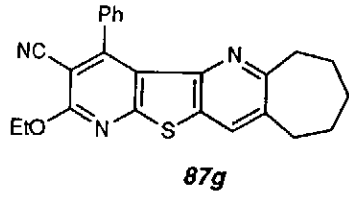
86c

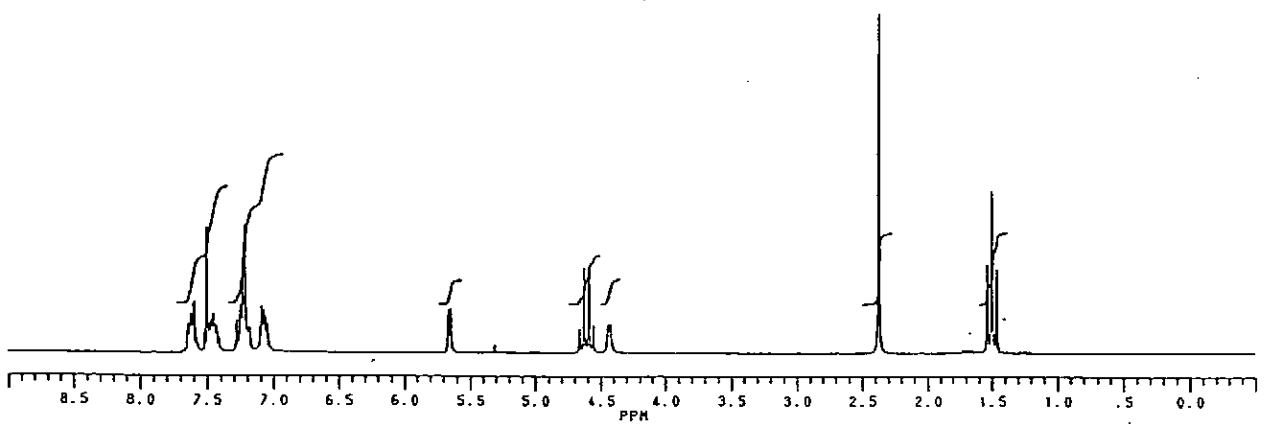
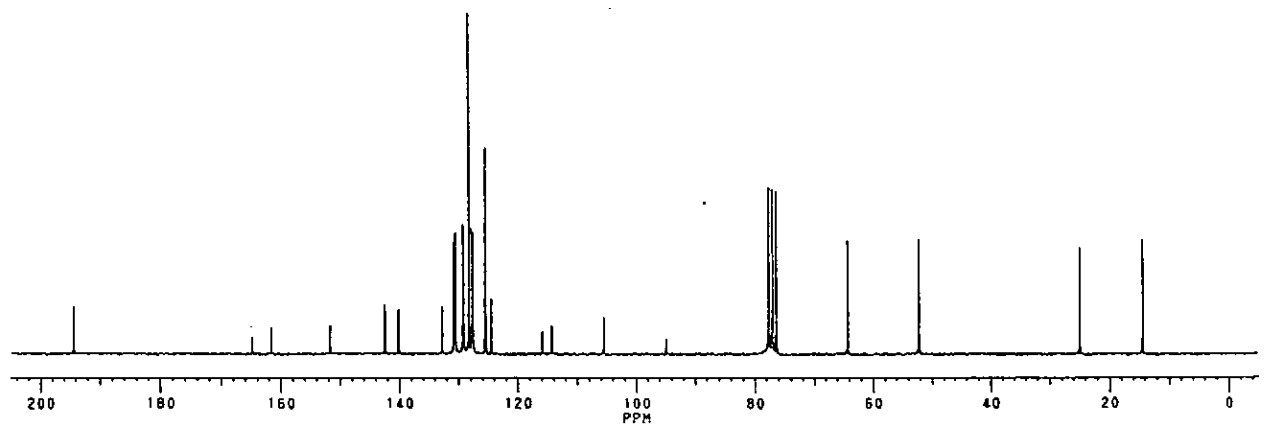
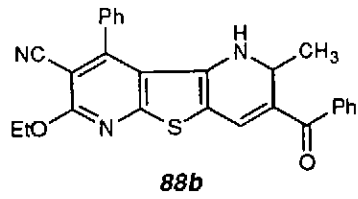


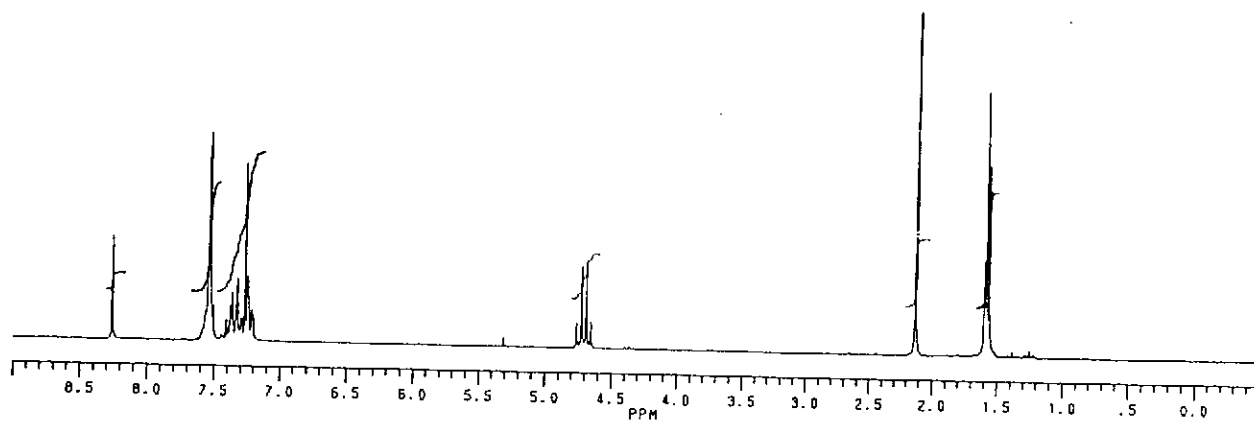
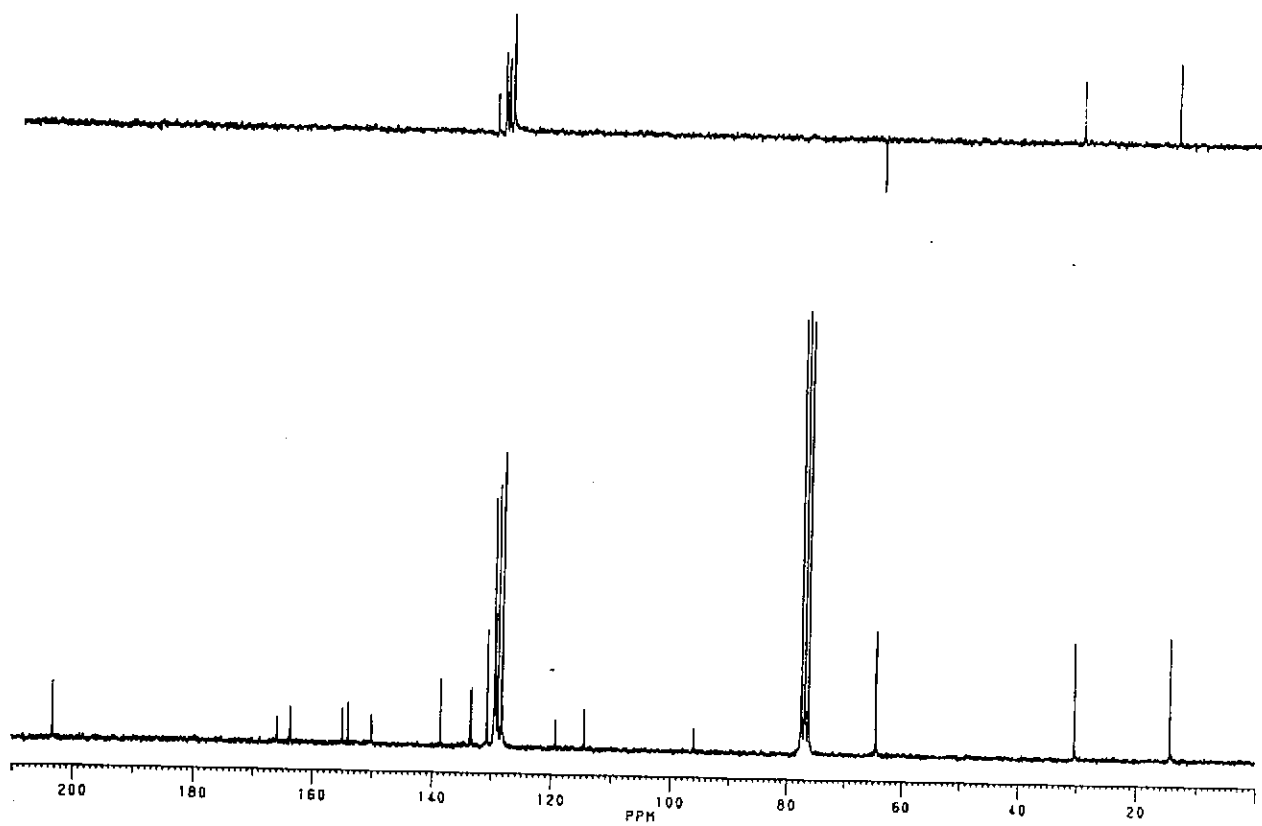
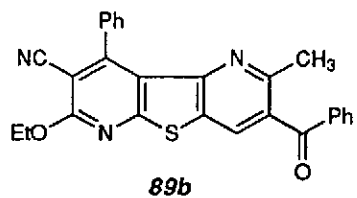


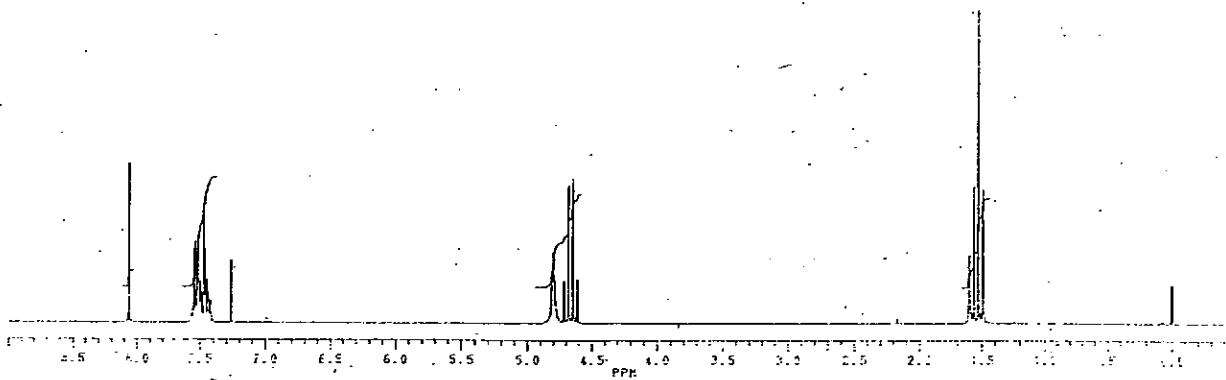
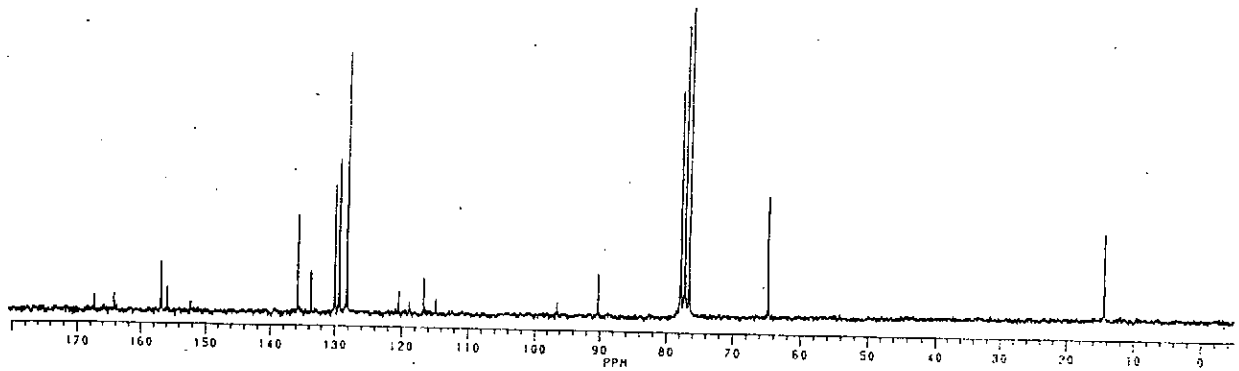
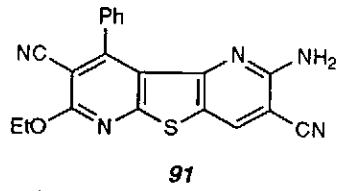


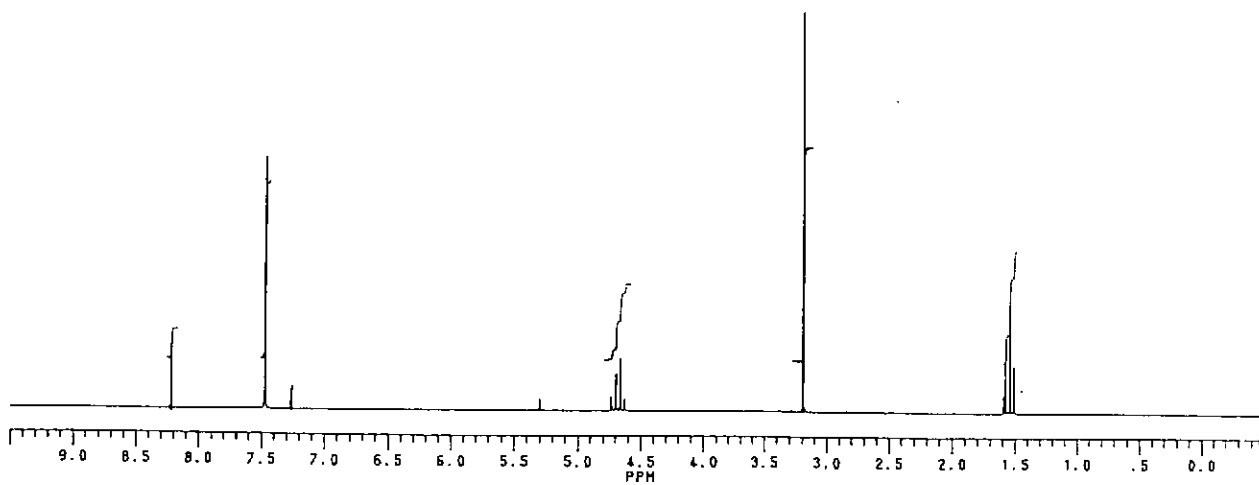
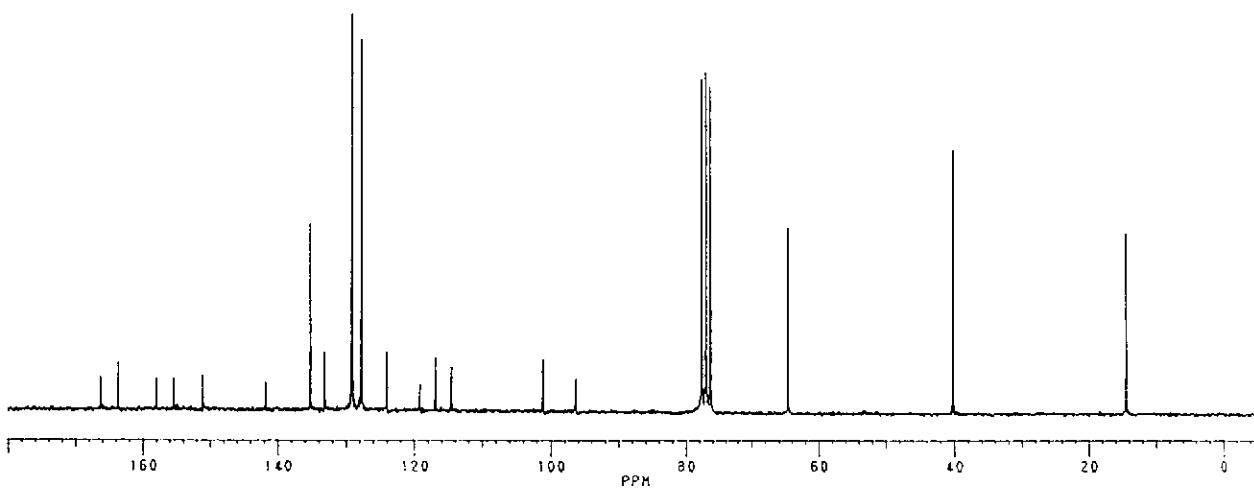
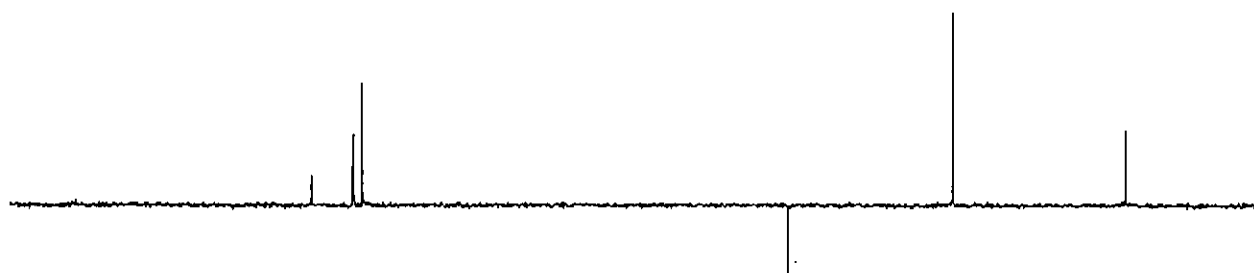
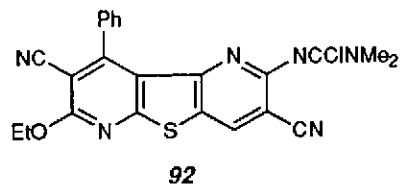


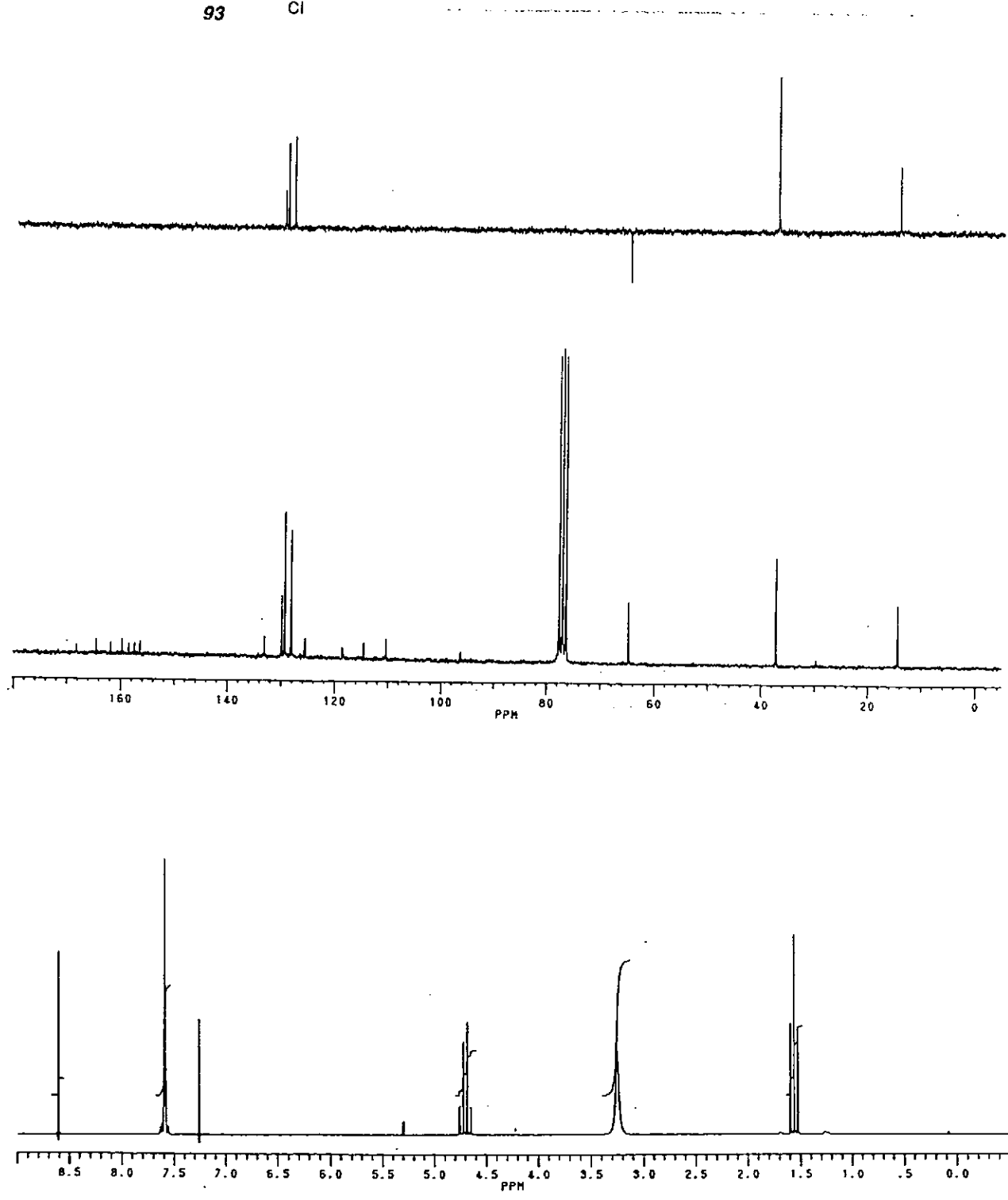
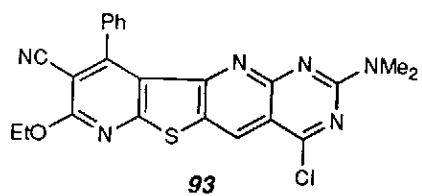


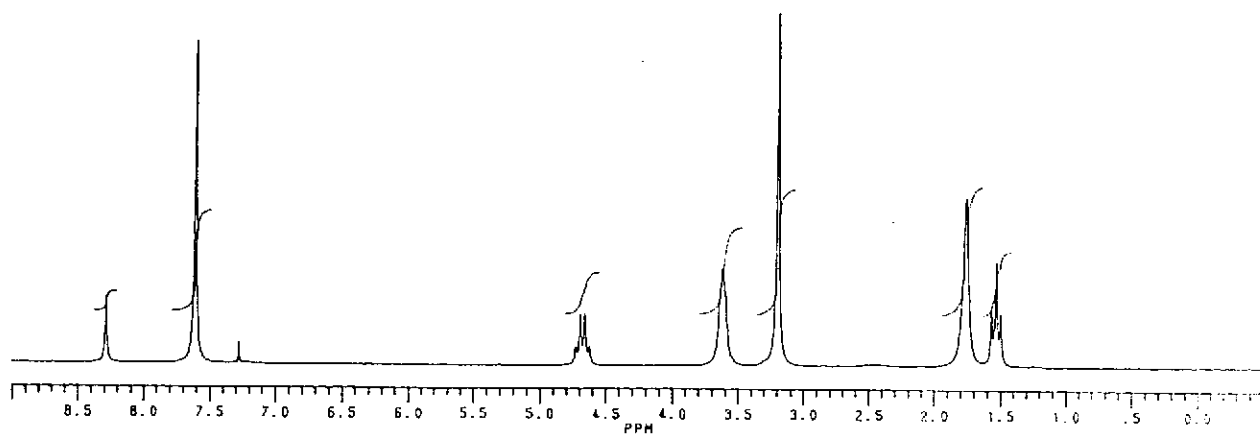
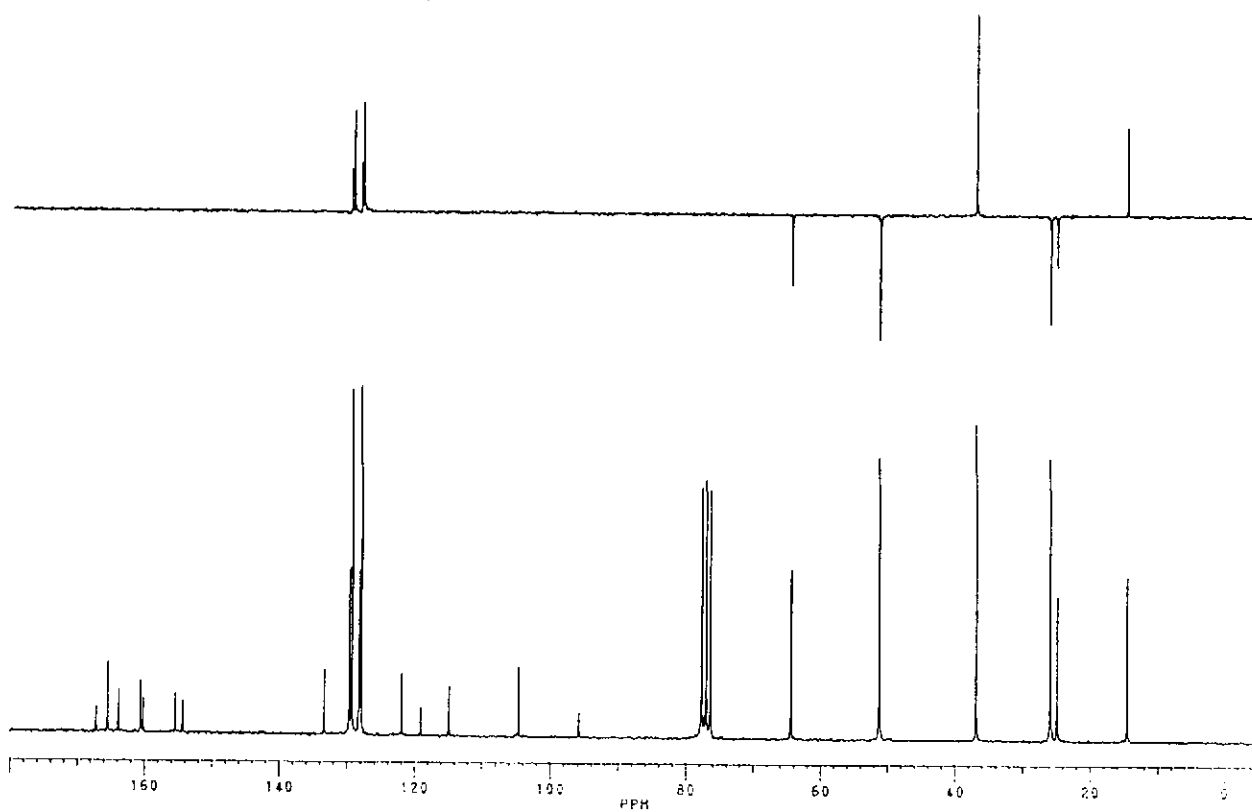
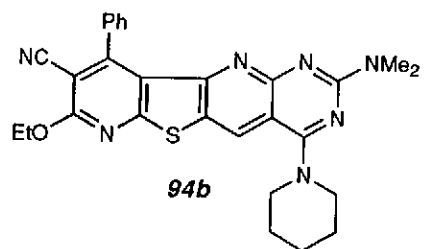


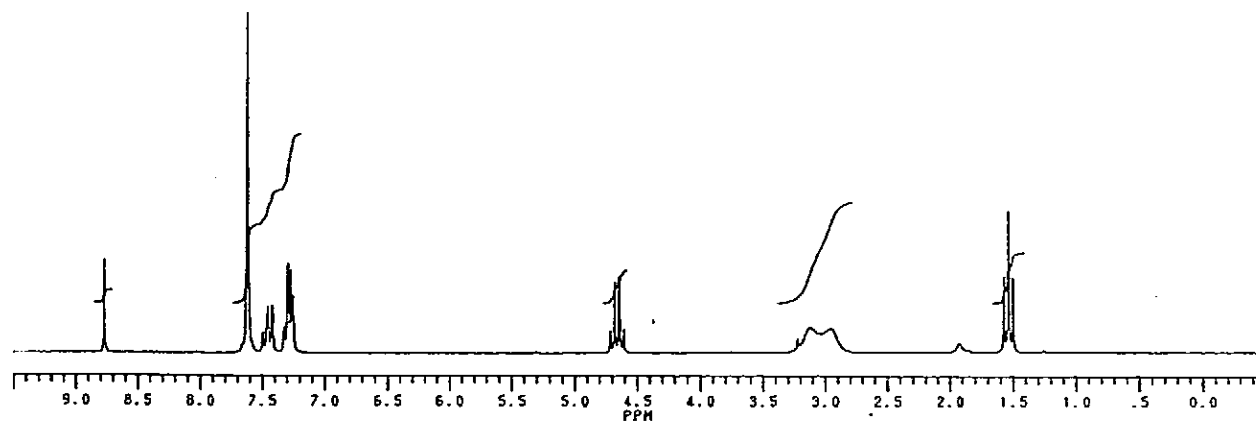
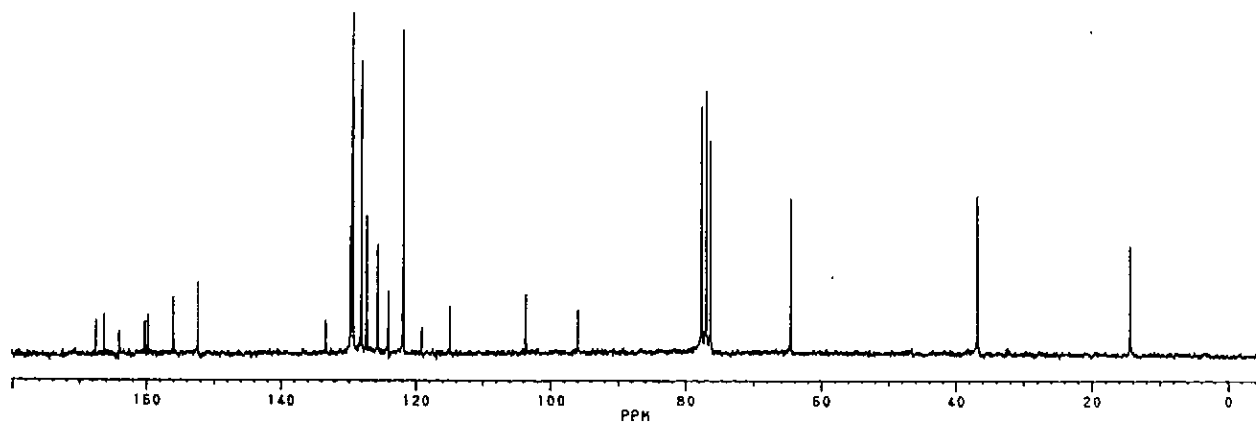
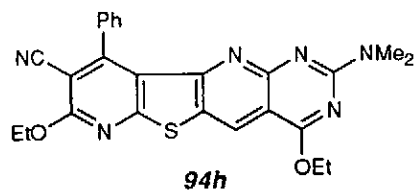


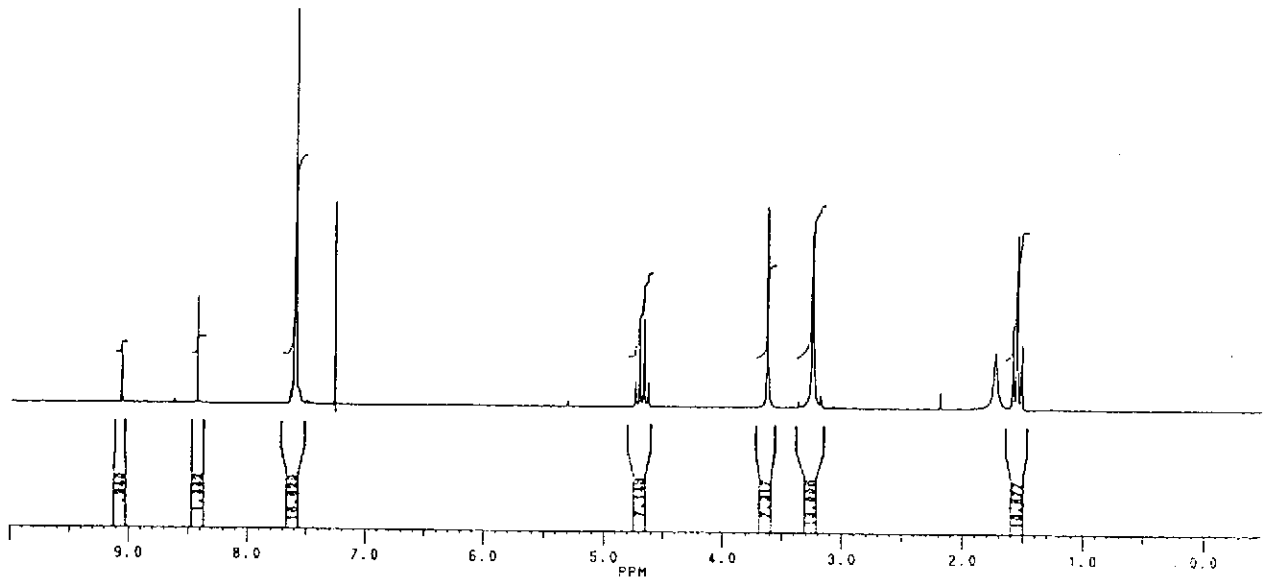
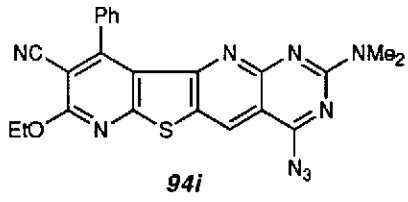


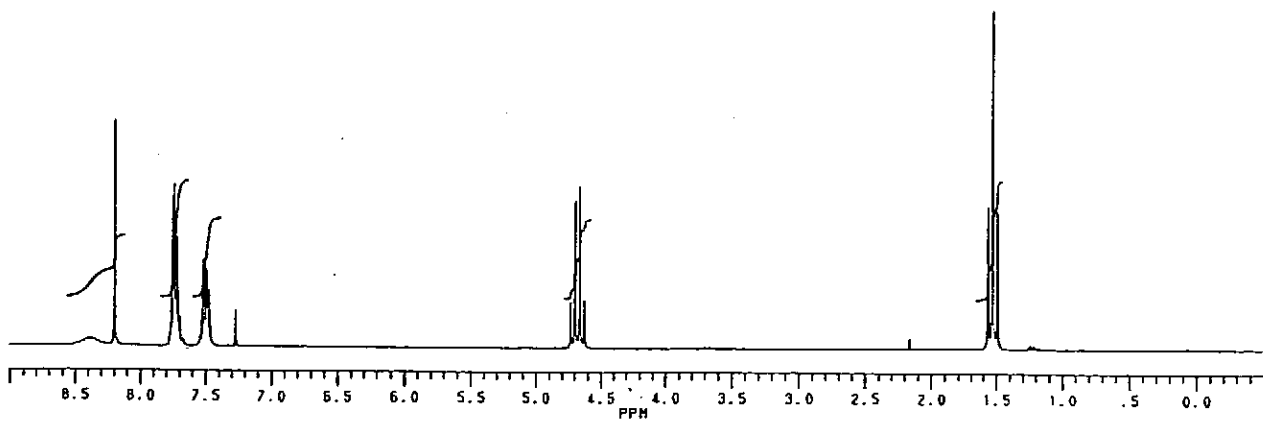
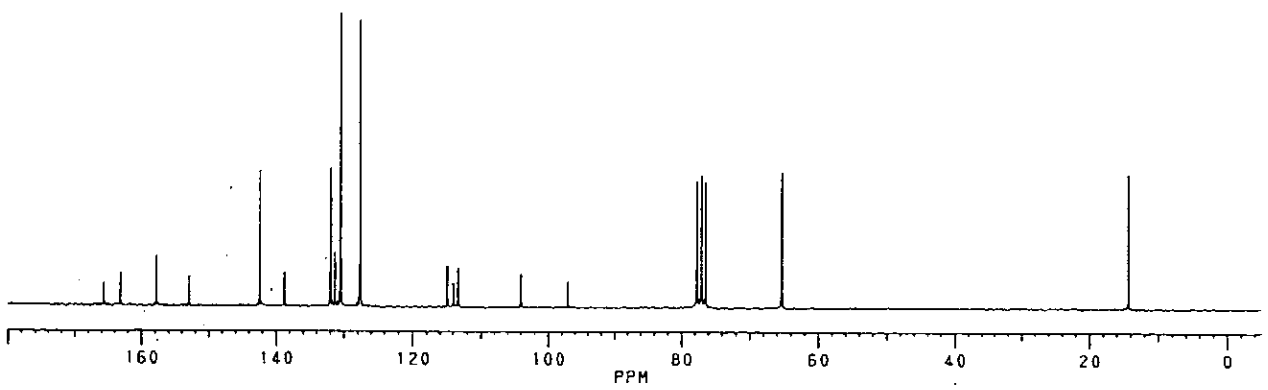
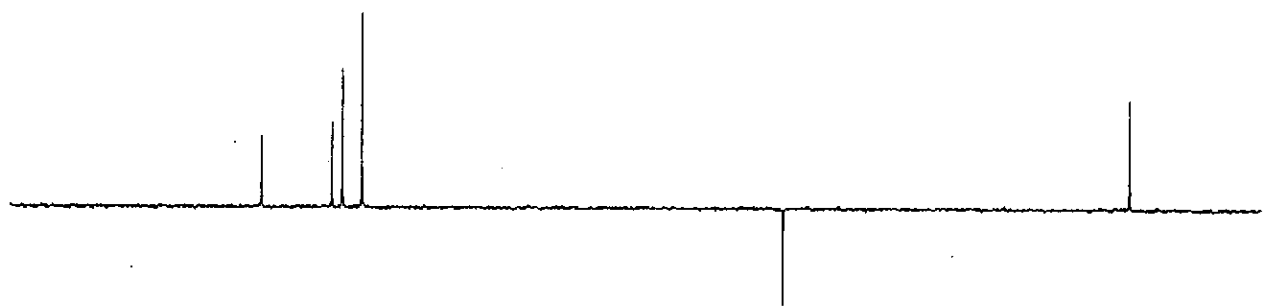
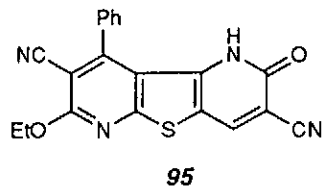


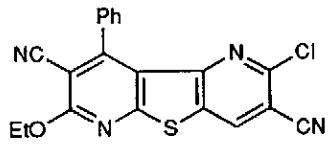




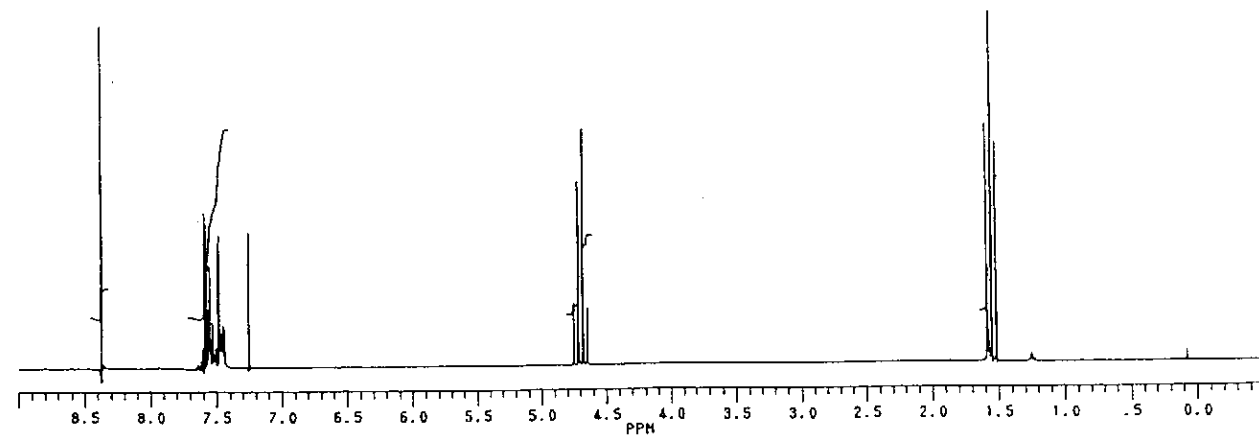
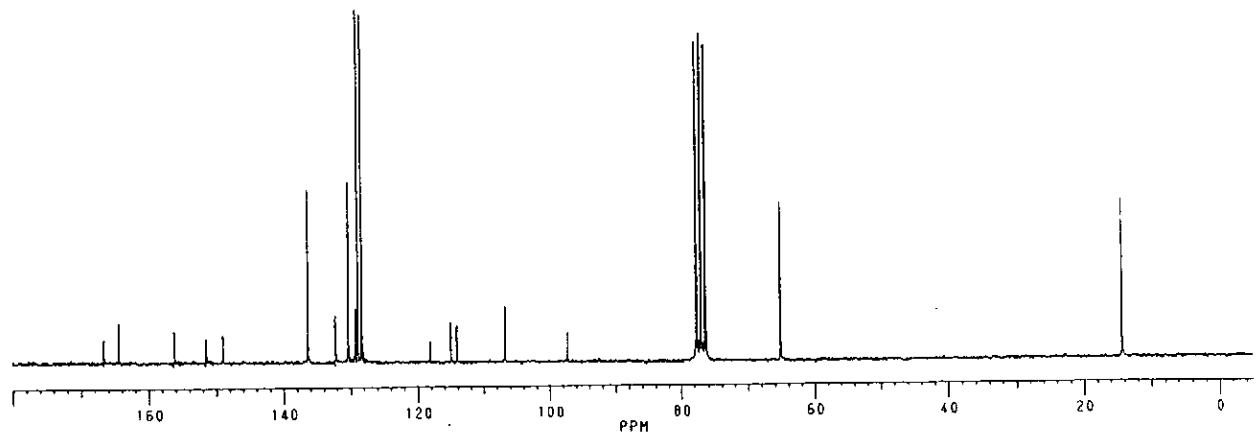
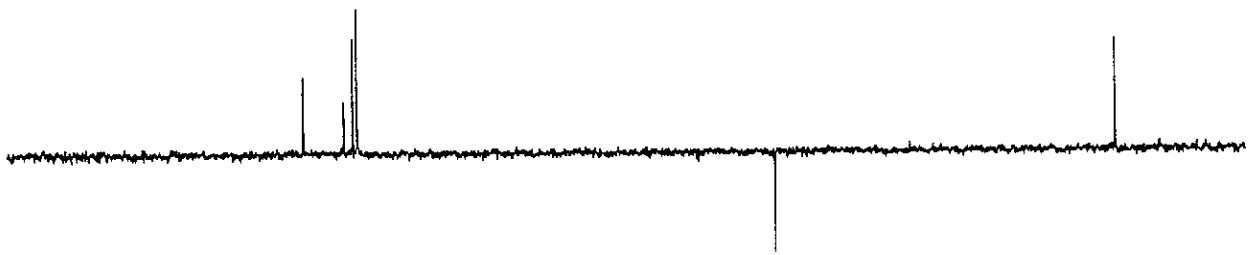


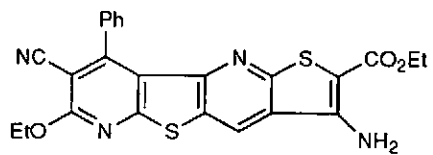




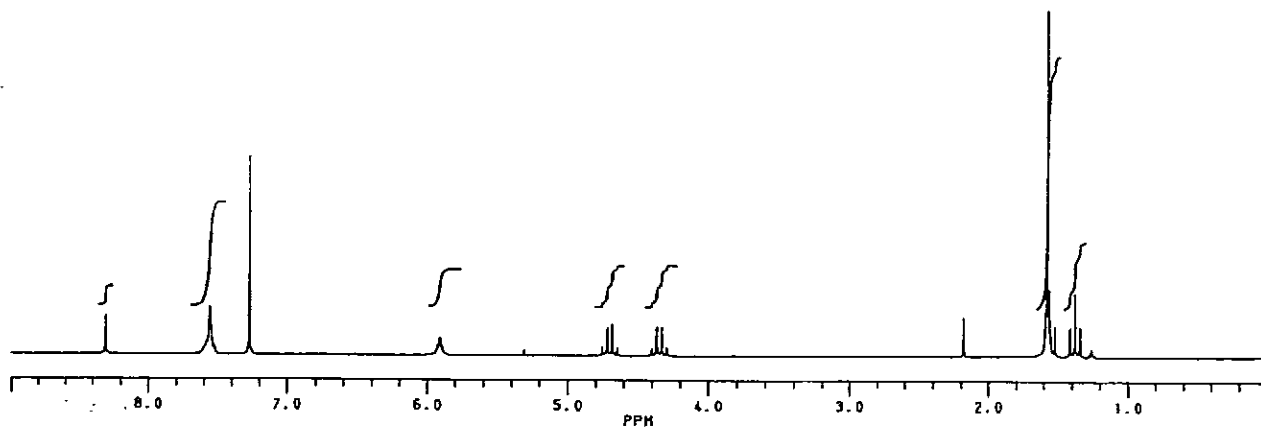


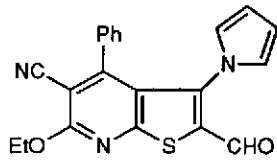
96



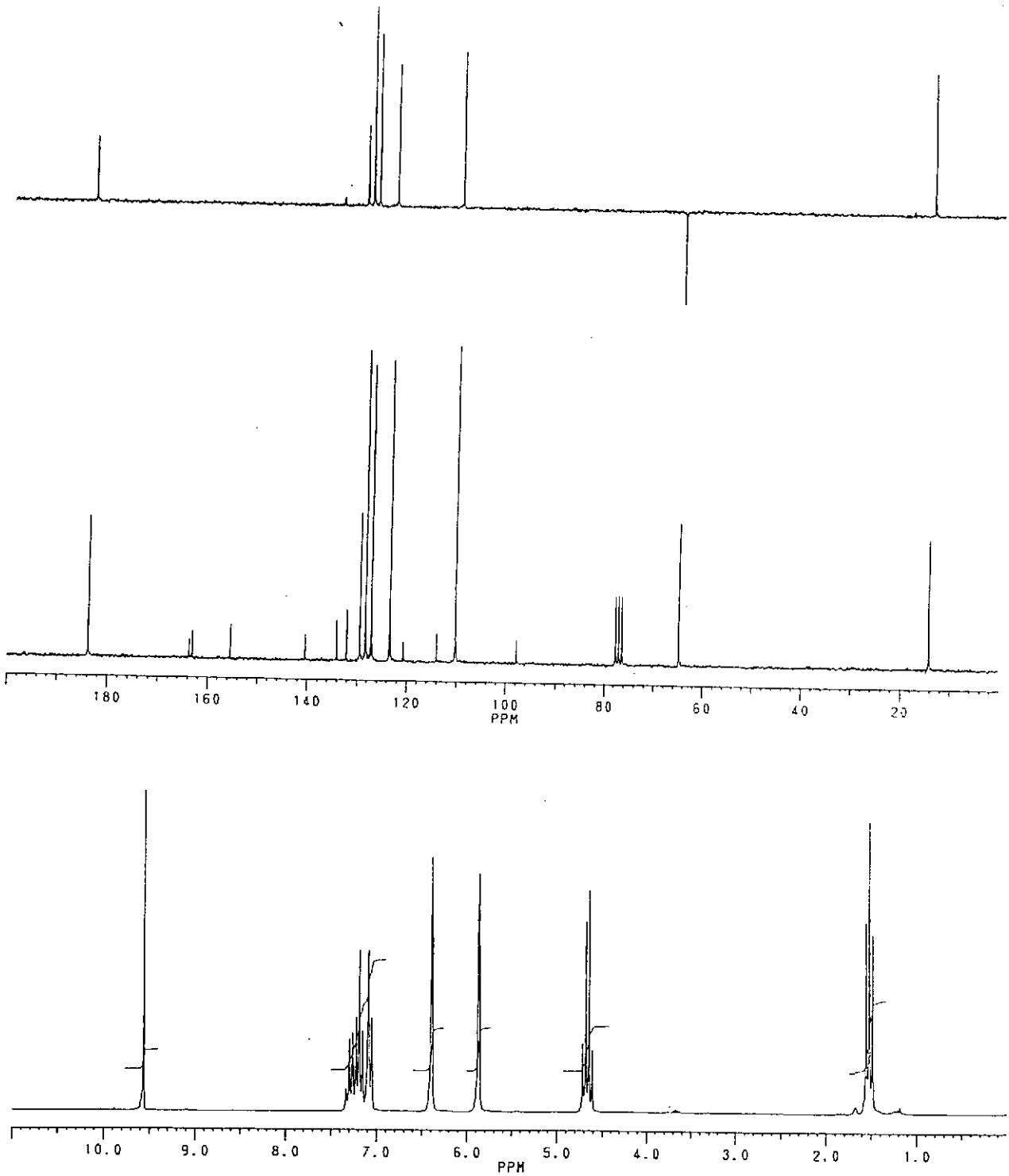


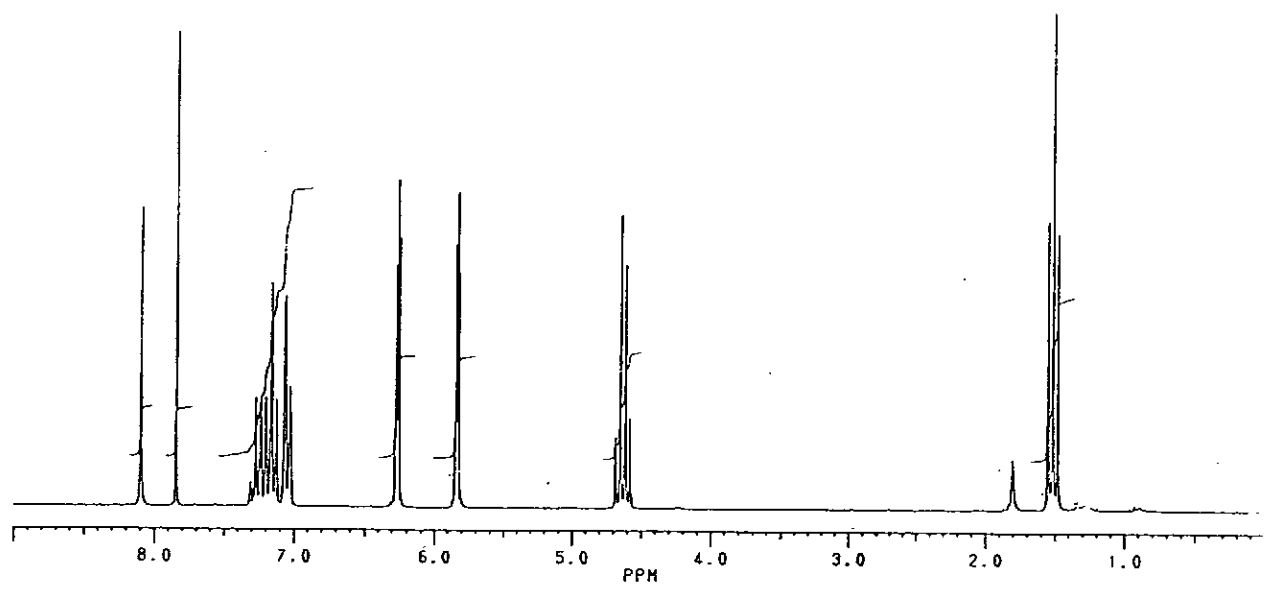
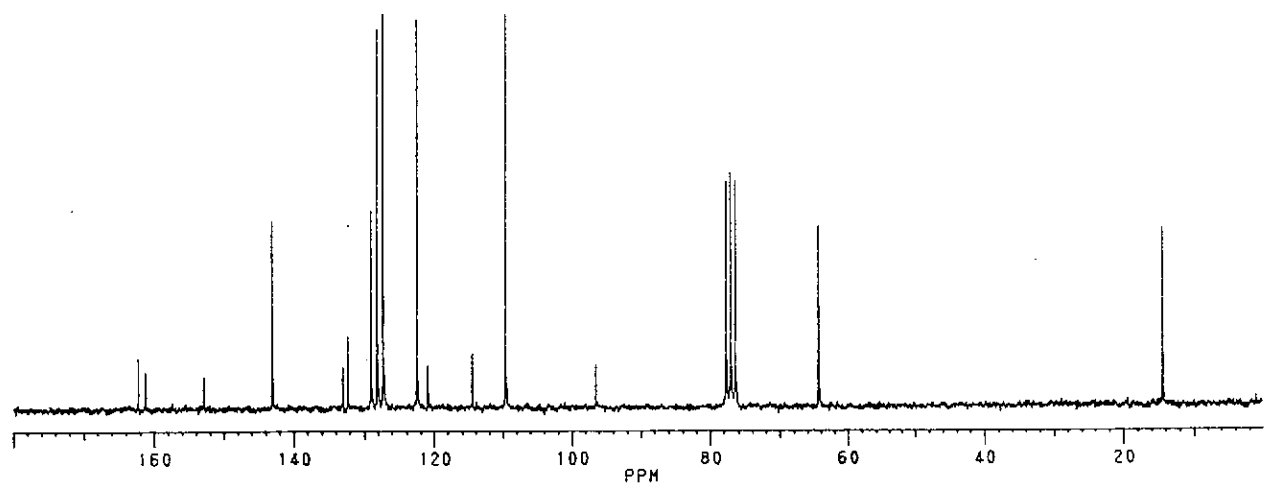
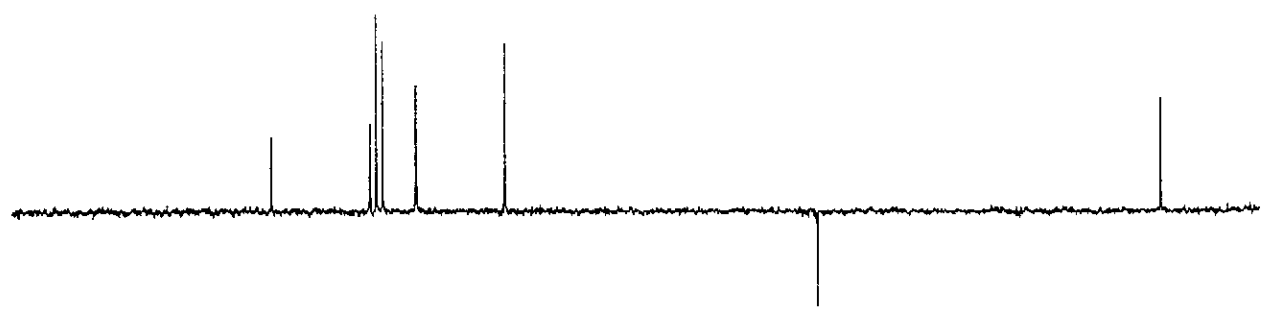
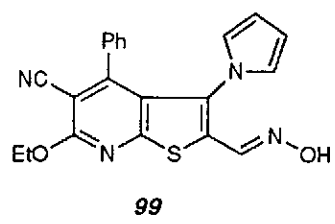
97

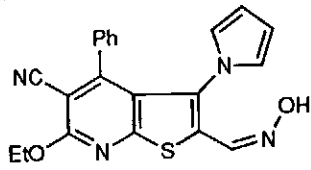




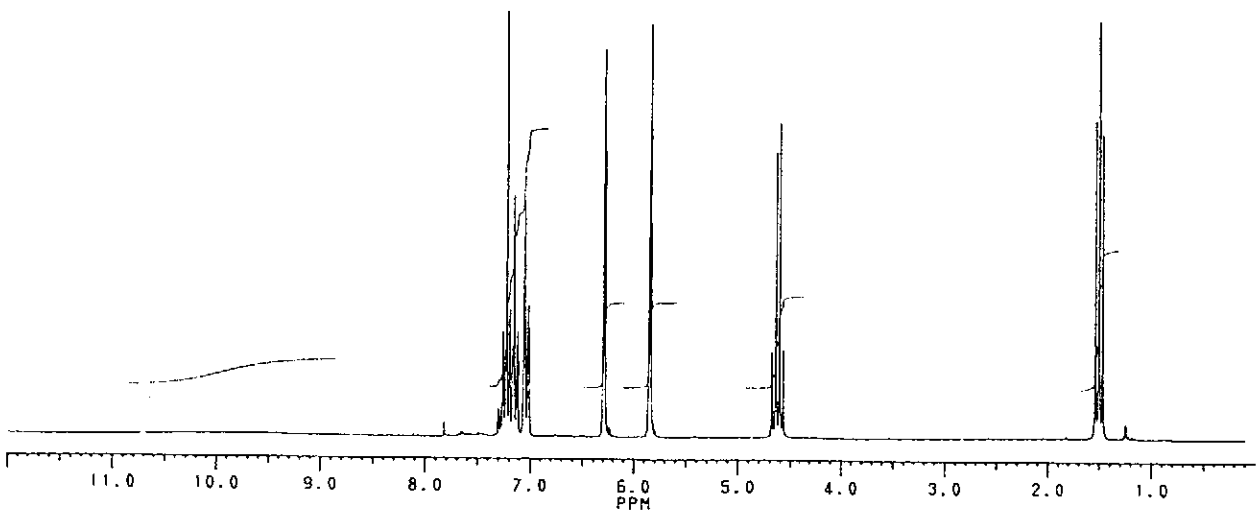
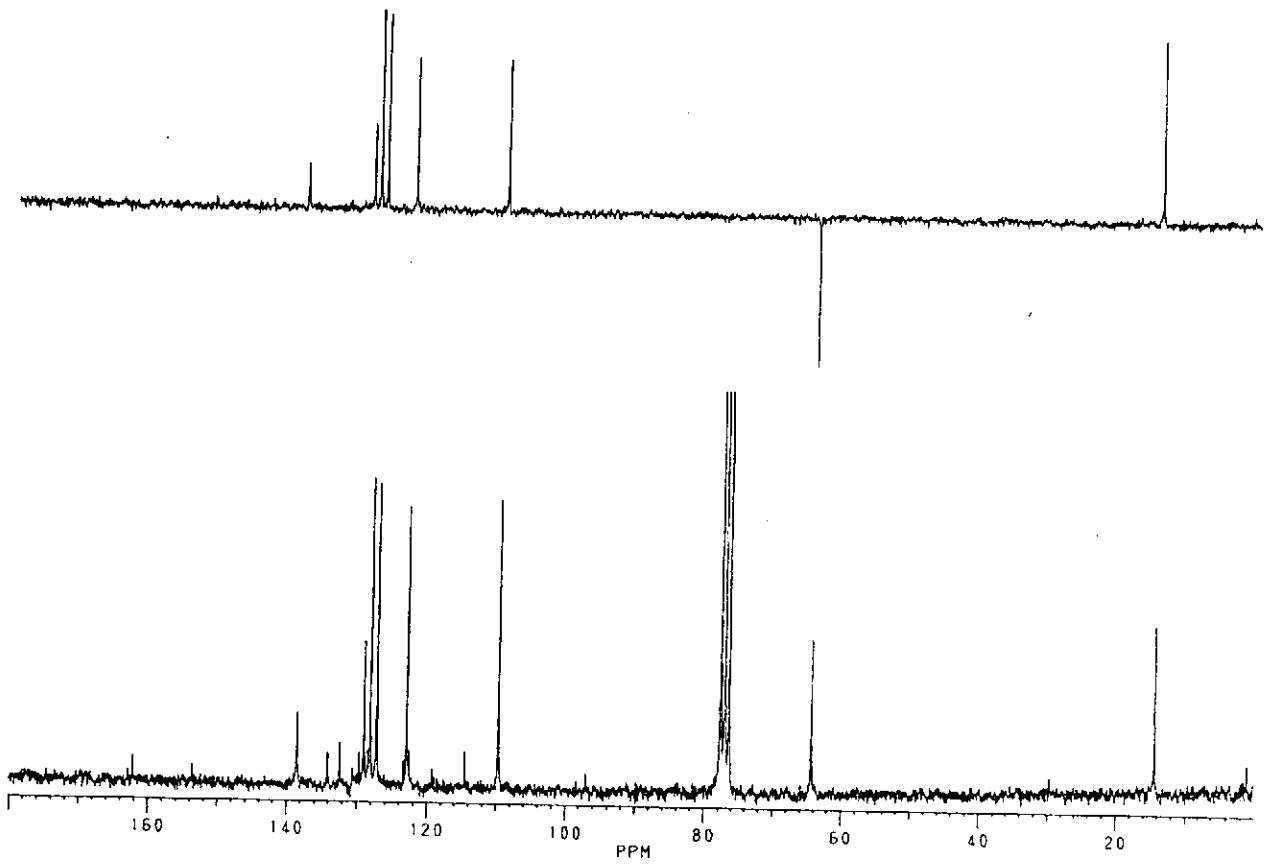
98

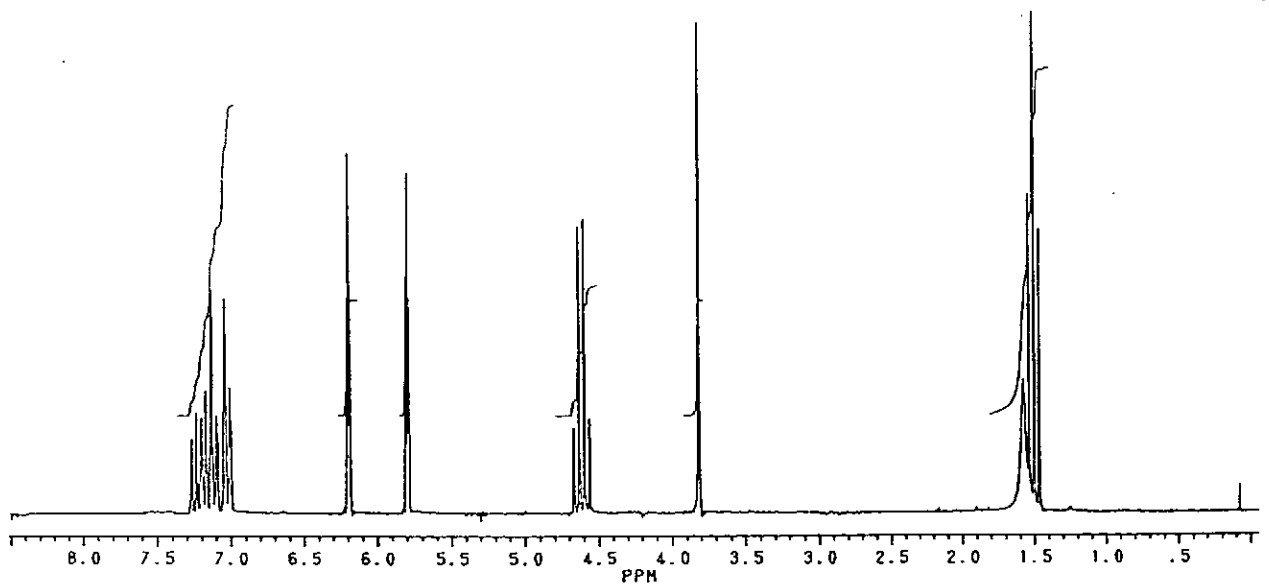
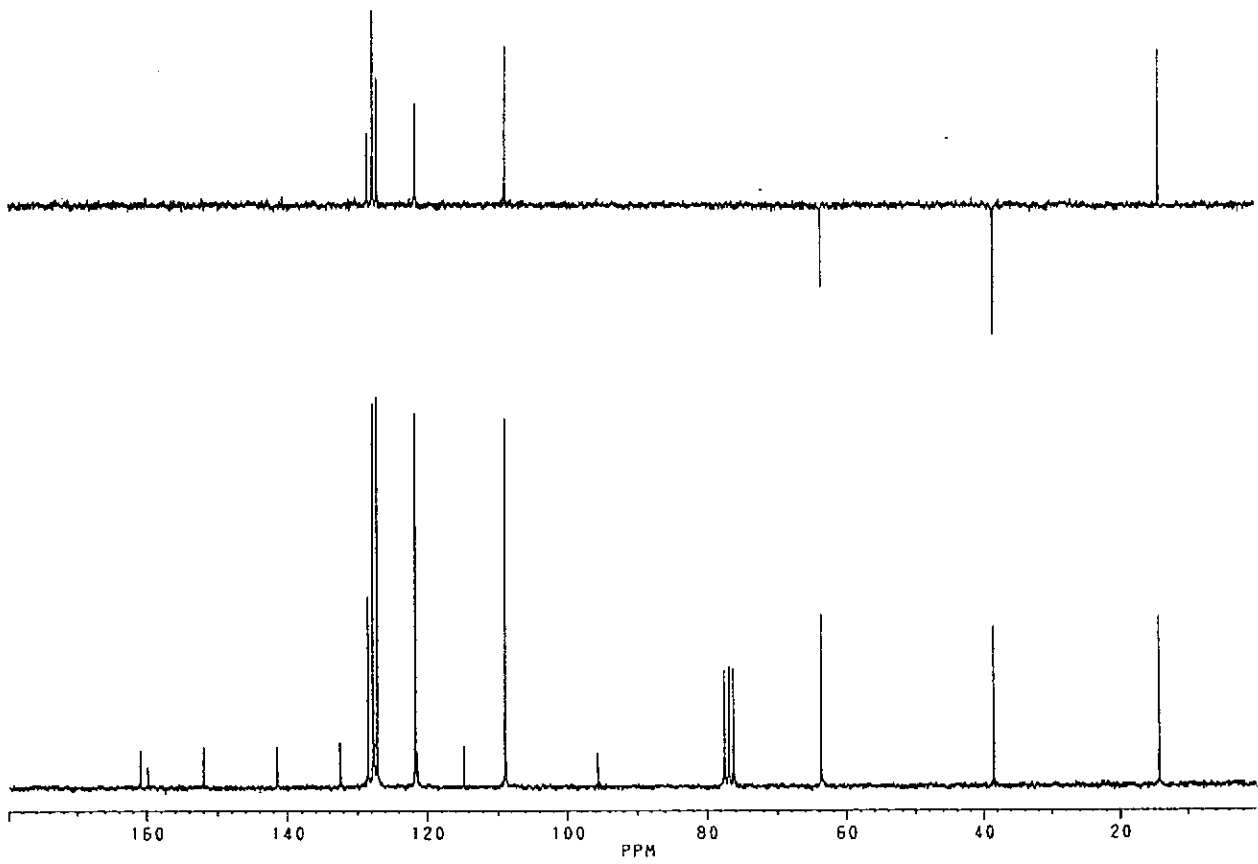
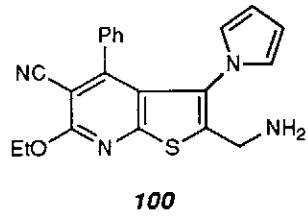


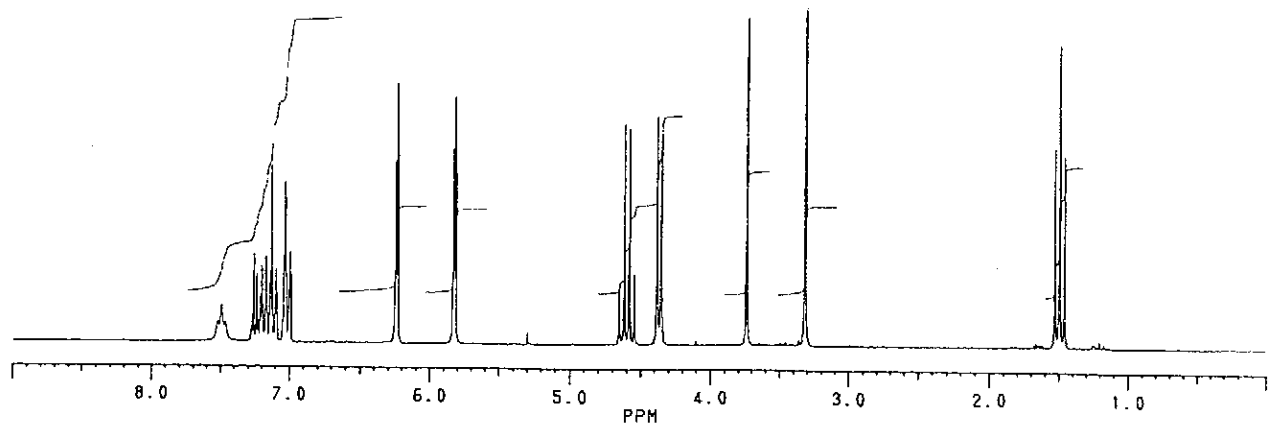
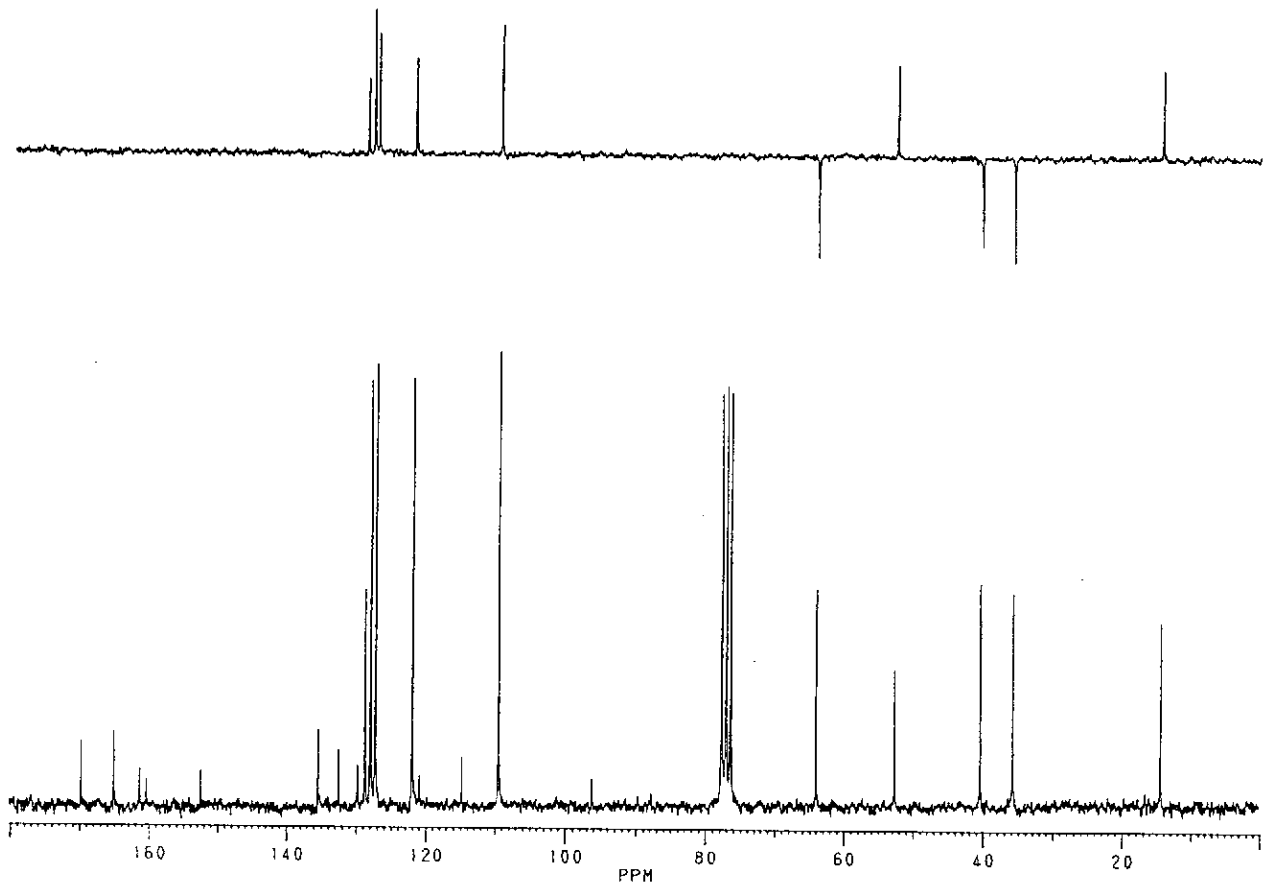
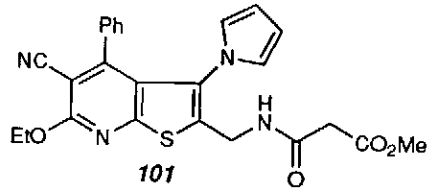


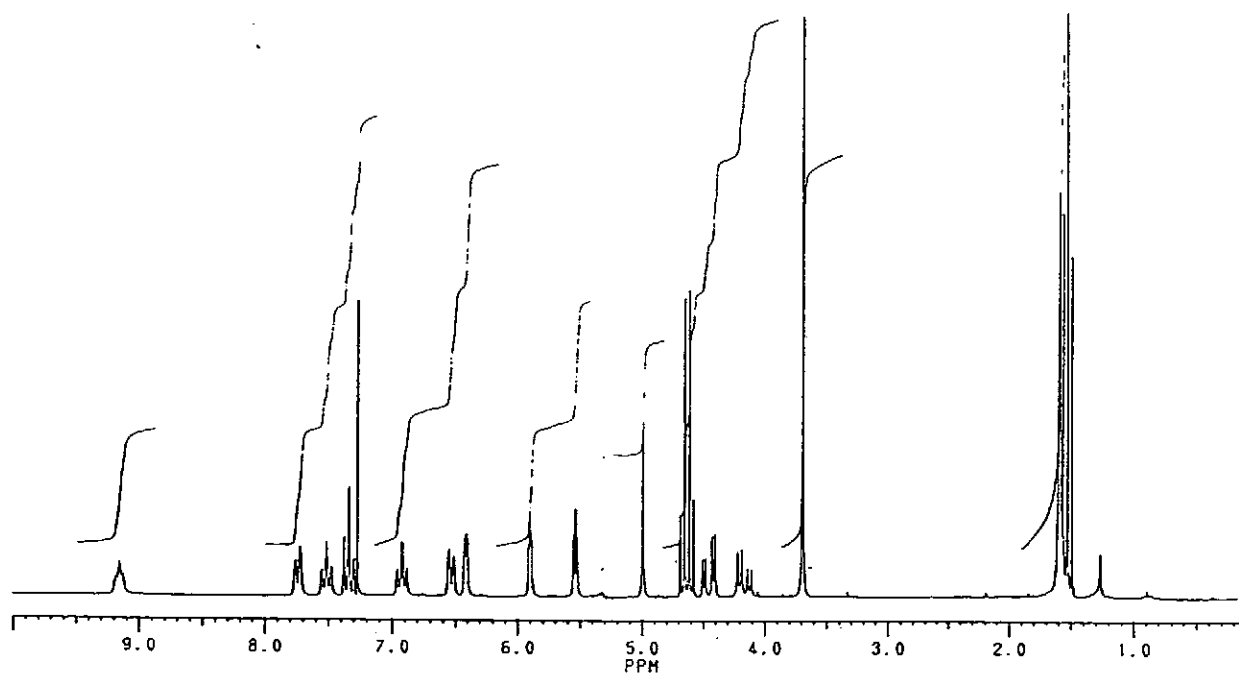
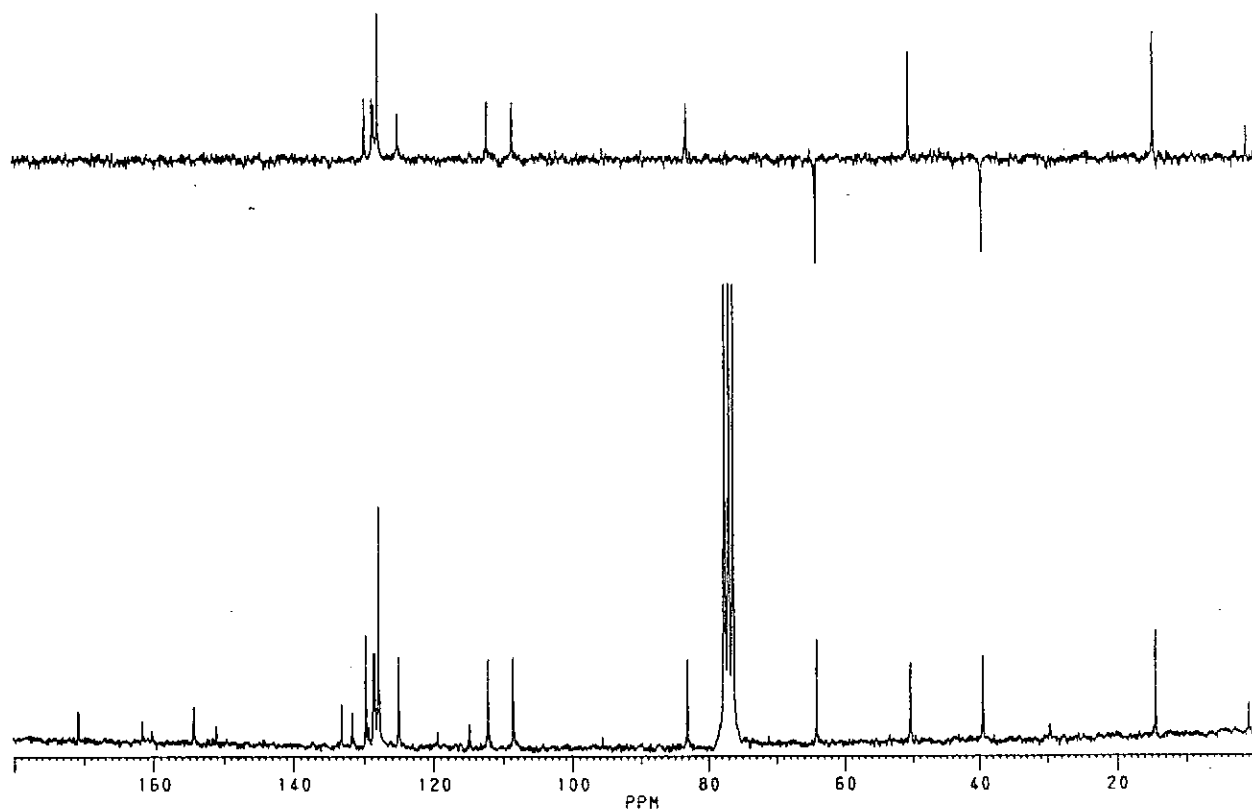
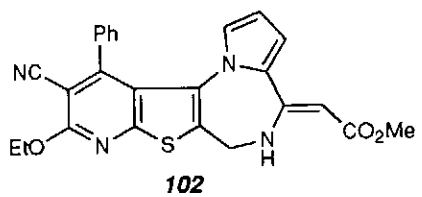


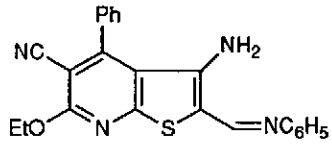
99



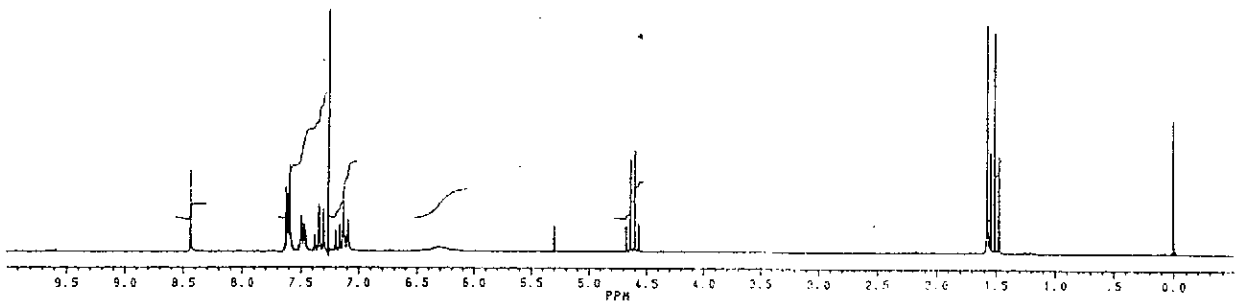
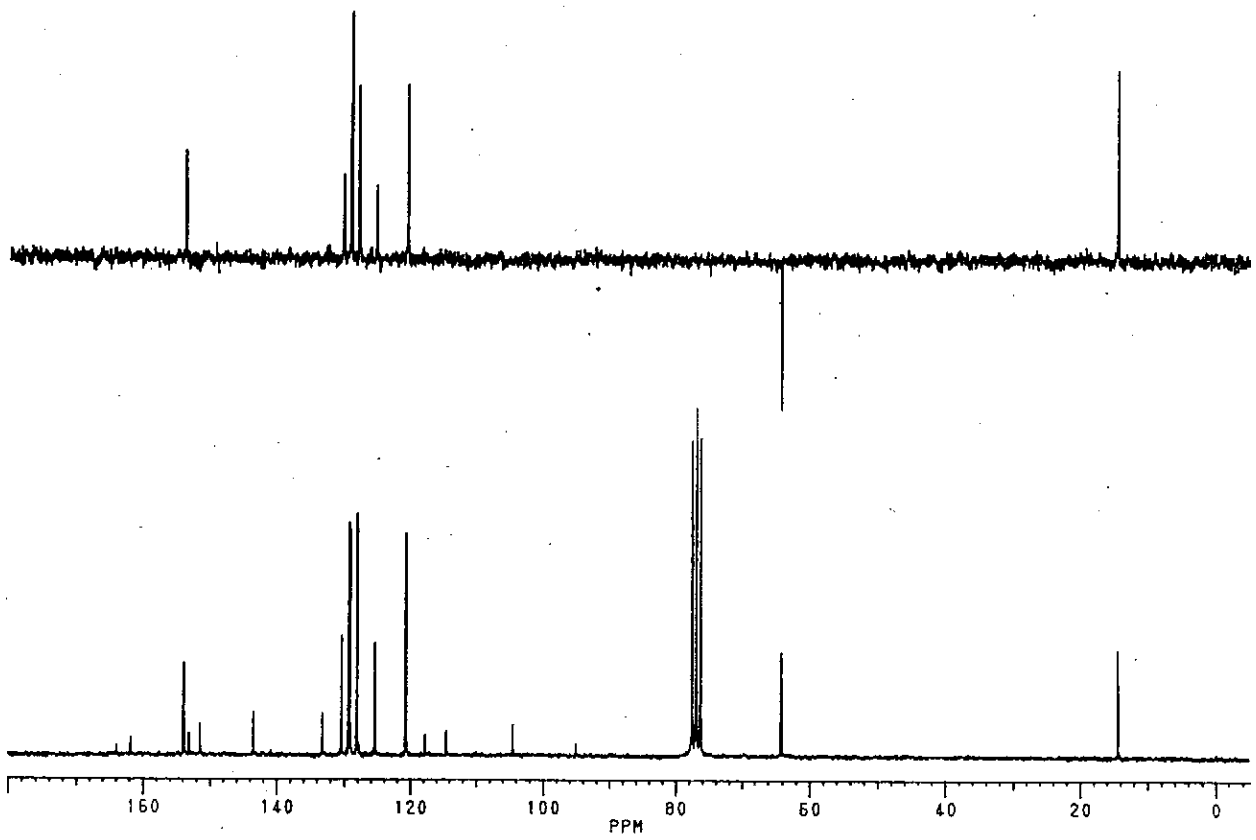


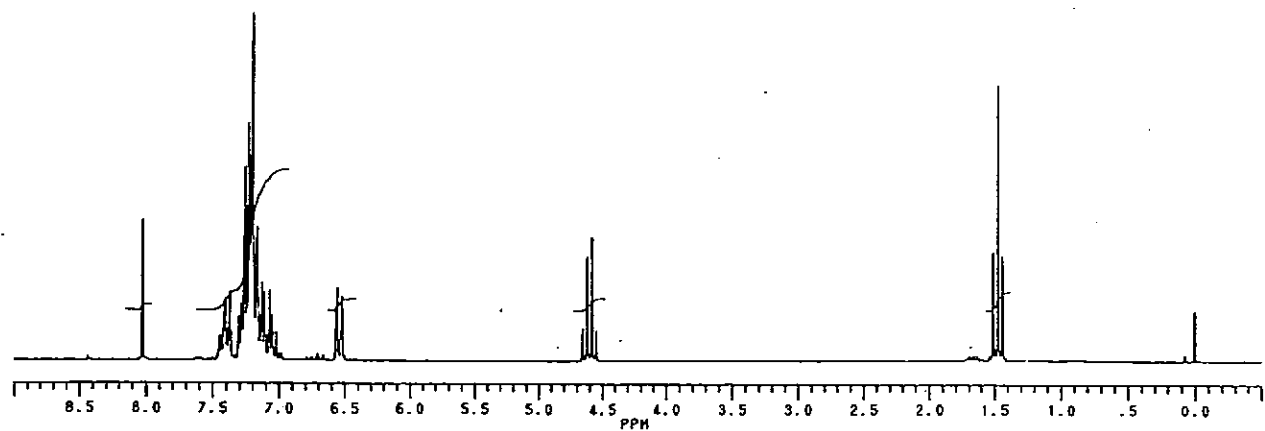
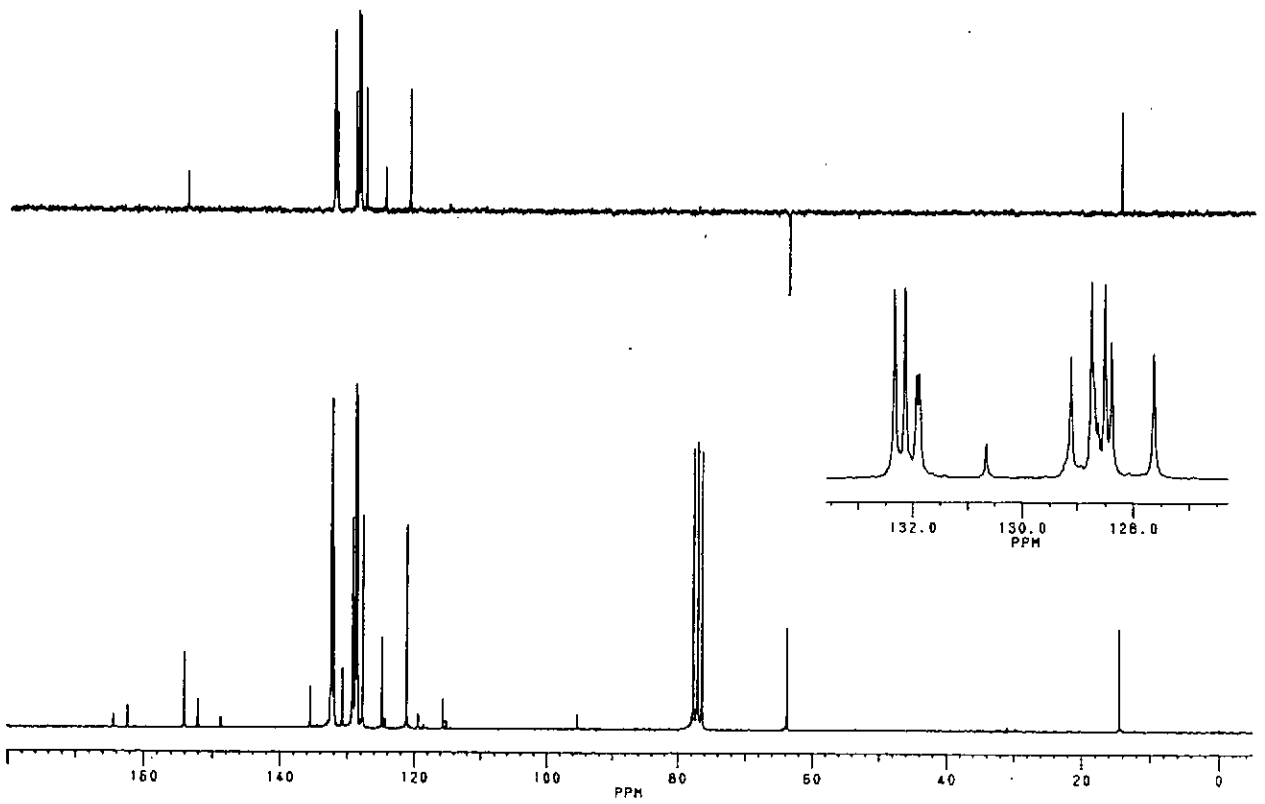
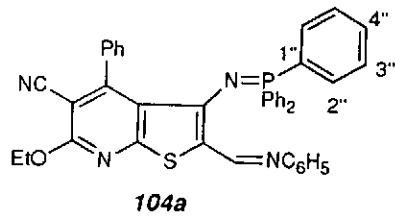


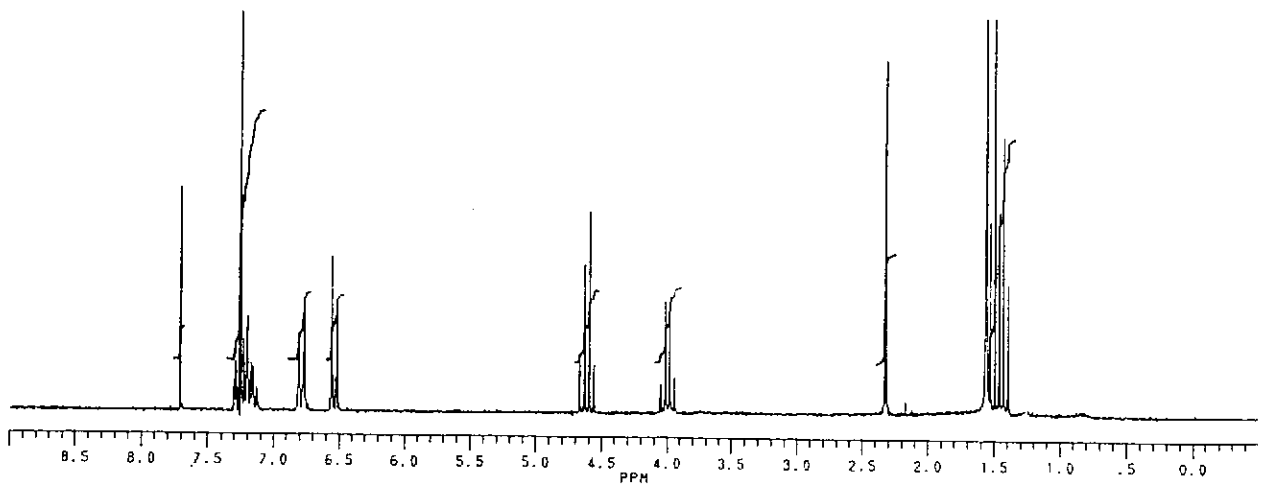
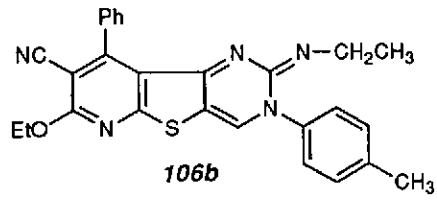


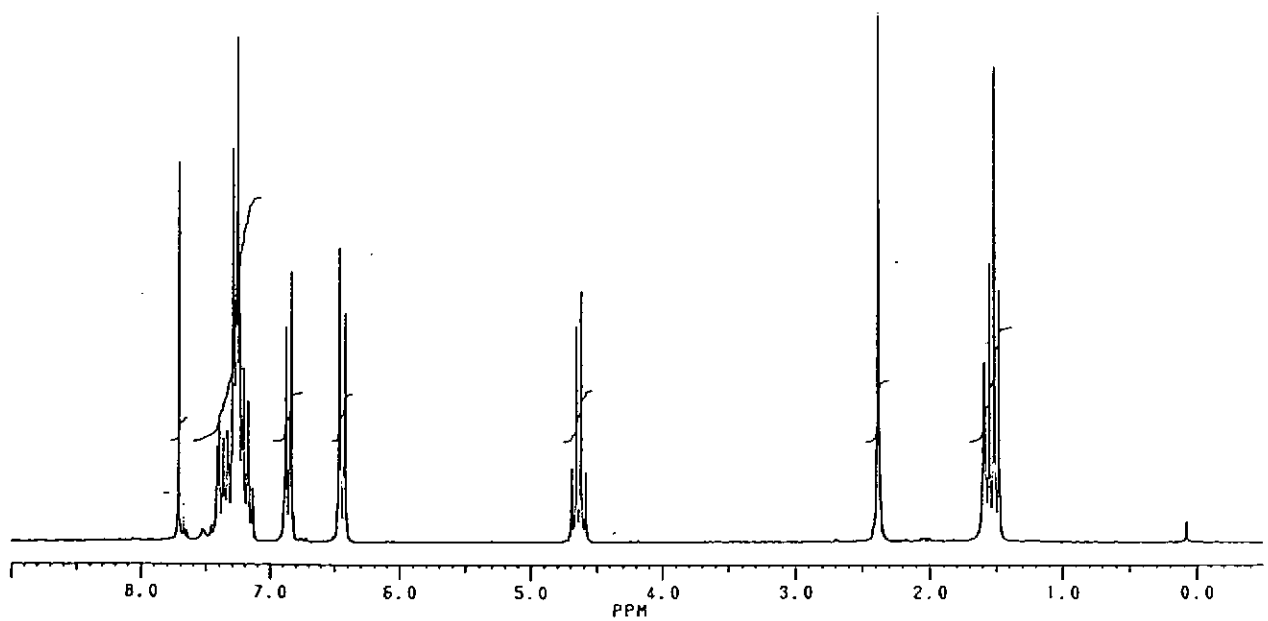
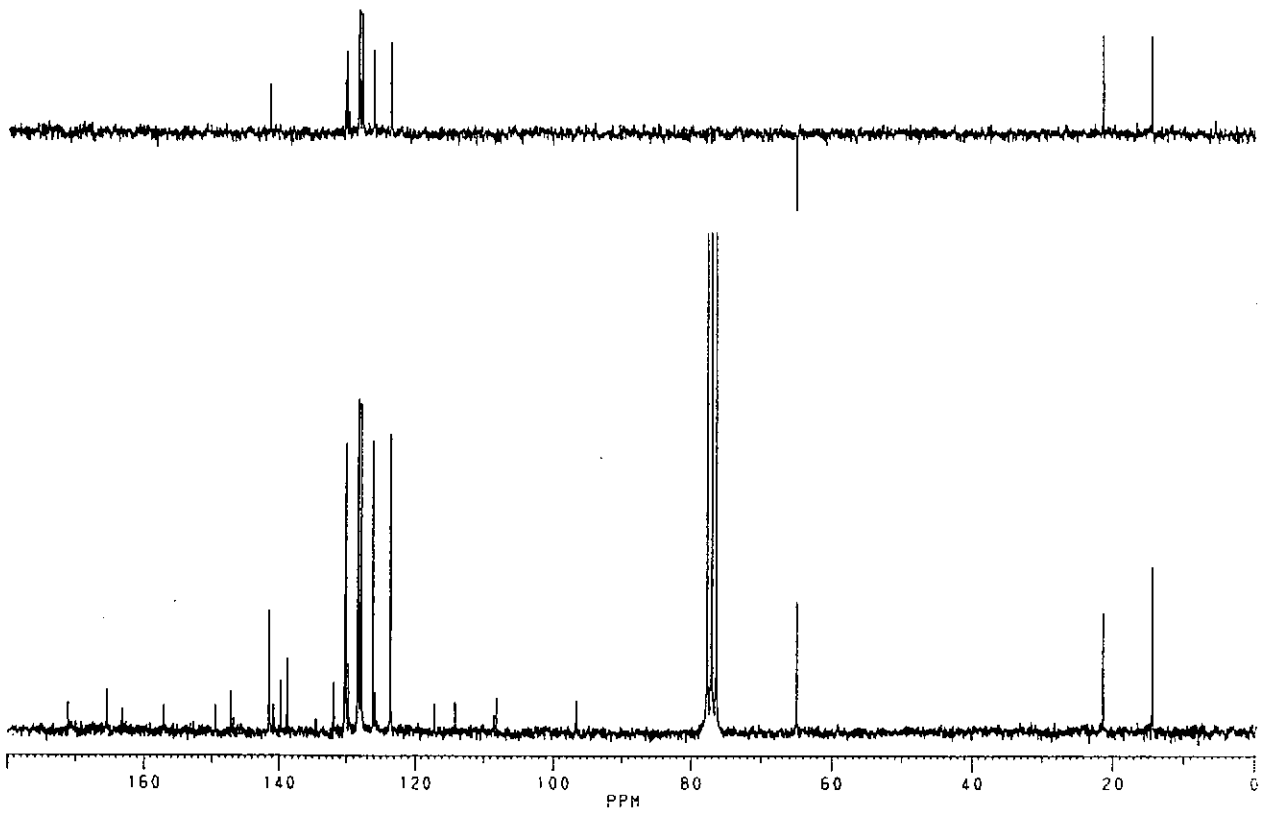
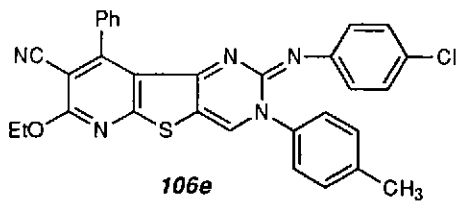


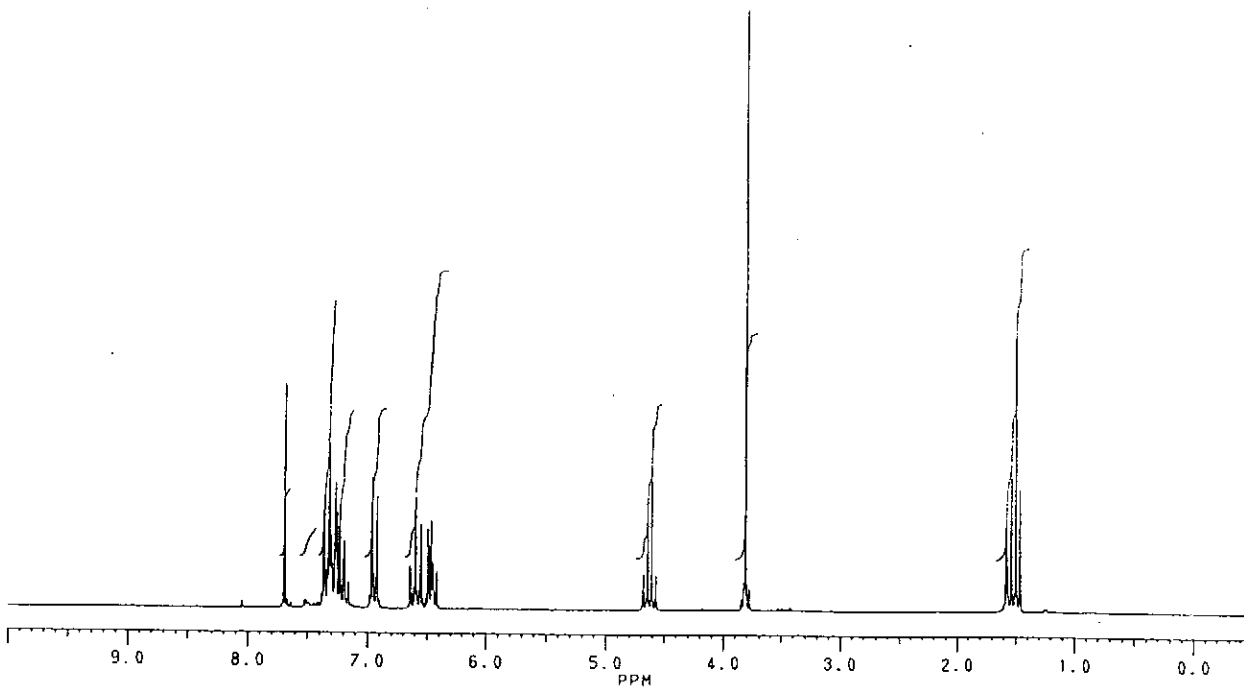
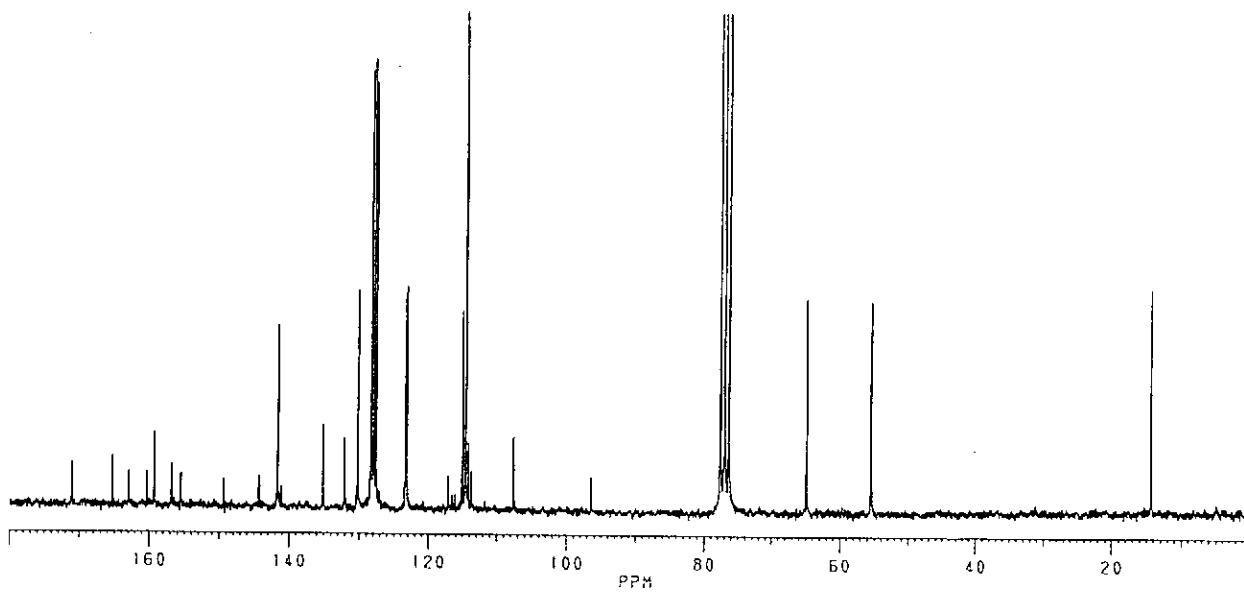
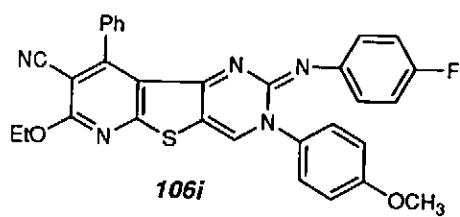
103a

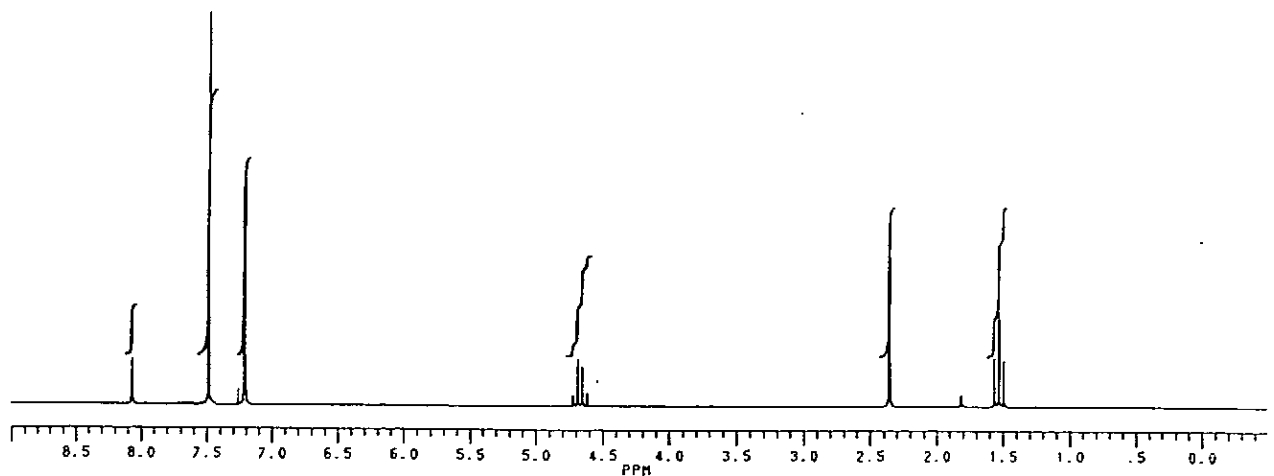
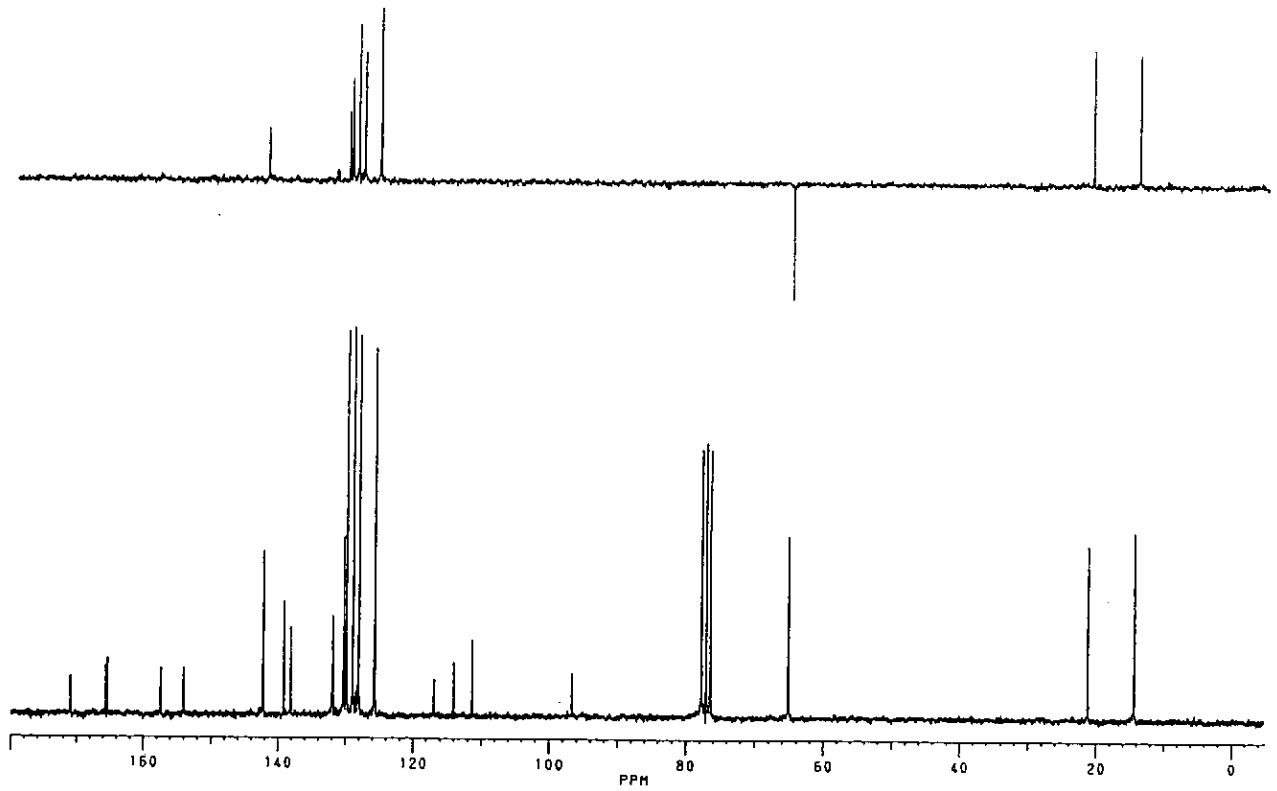
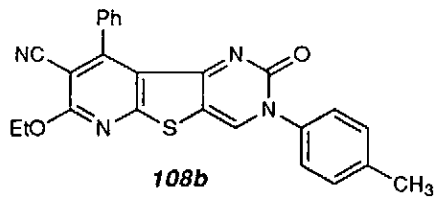


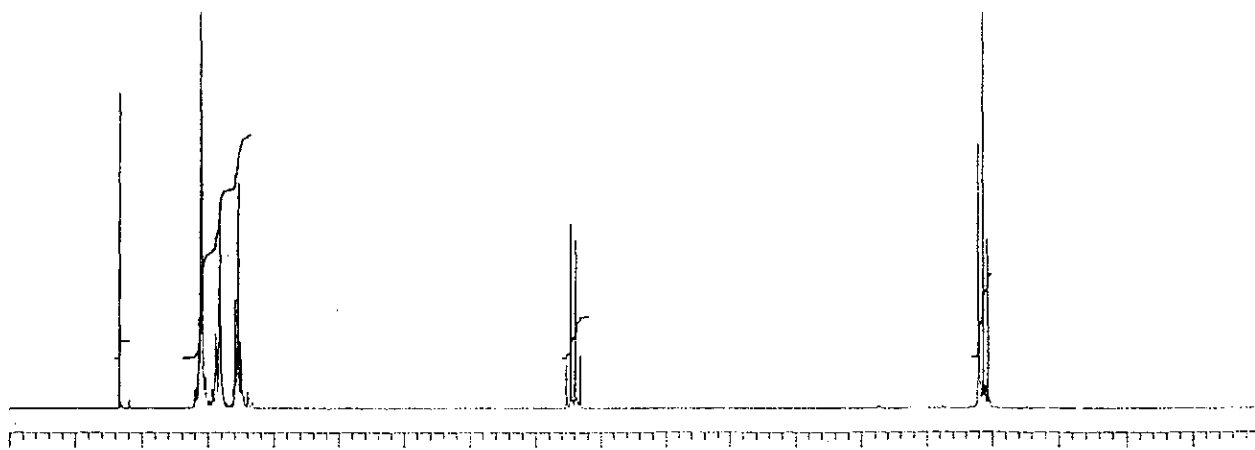
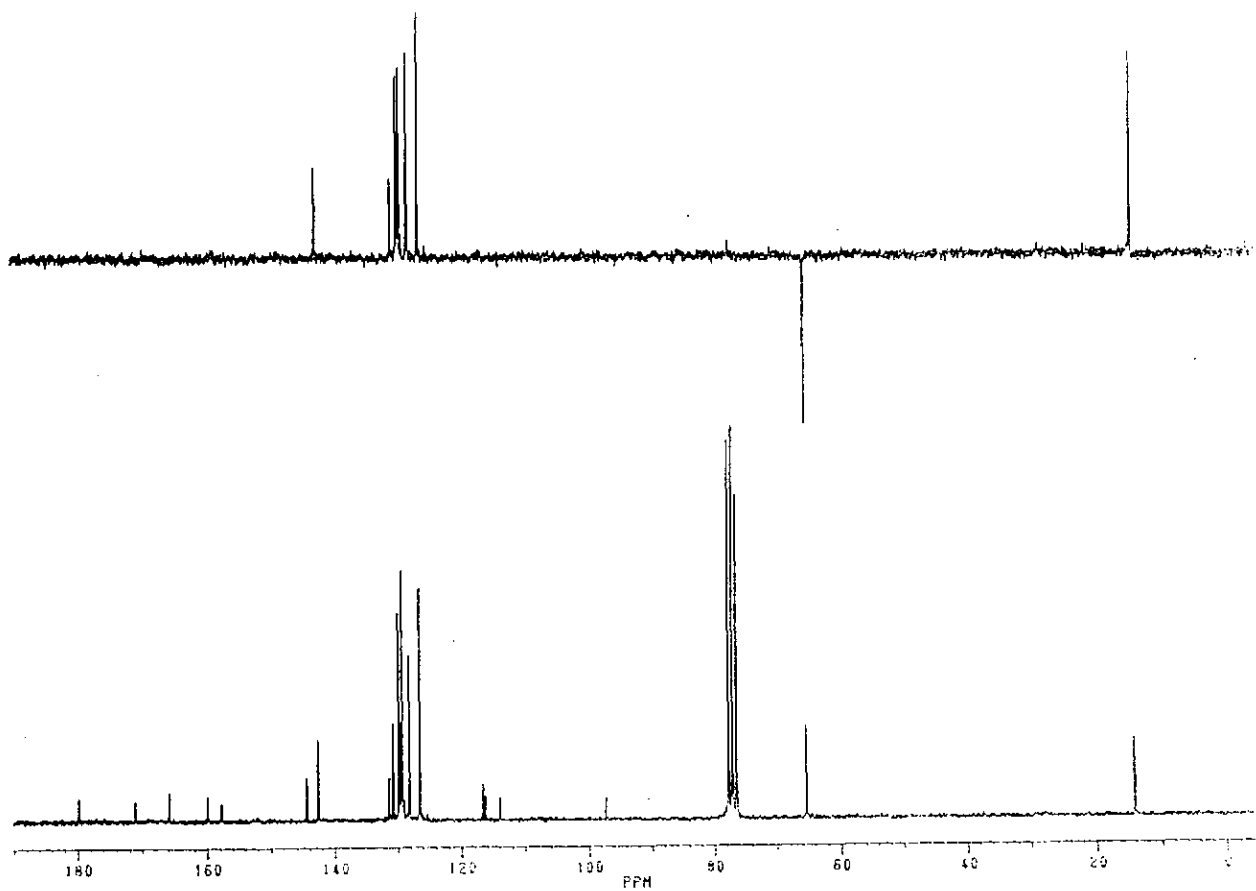
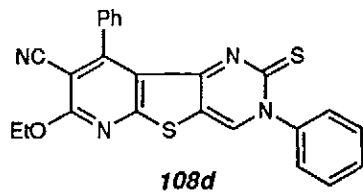


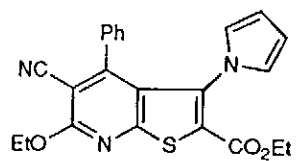




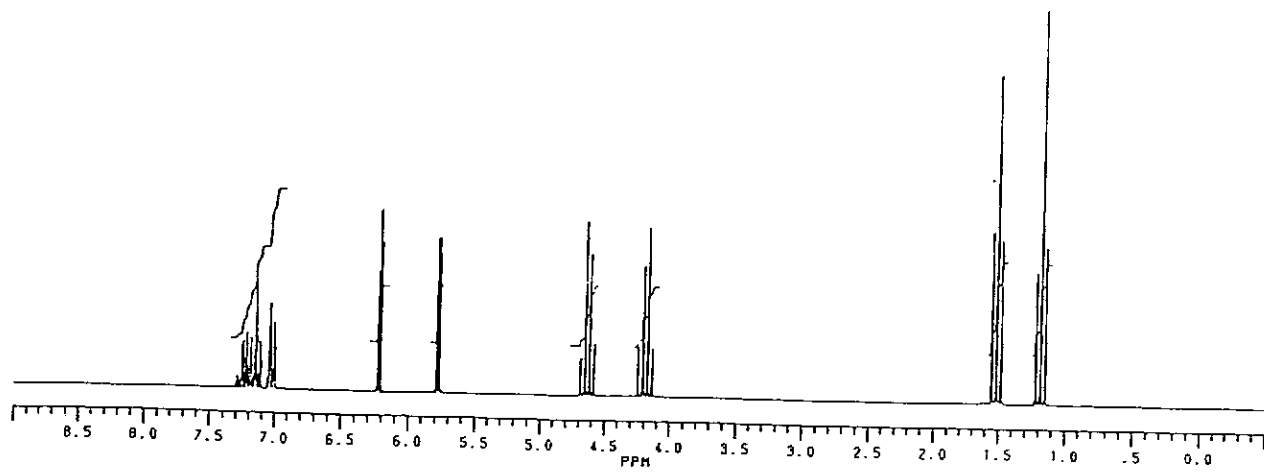
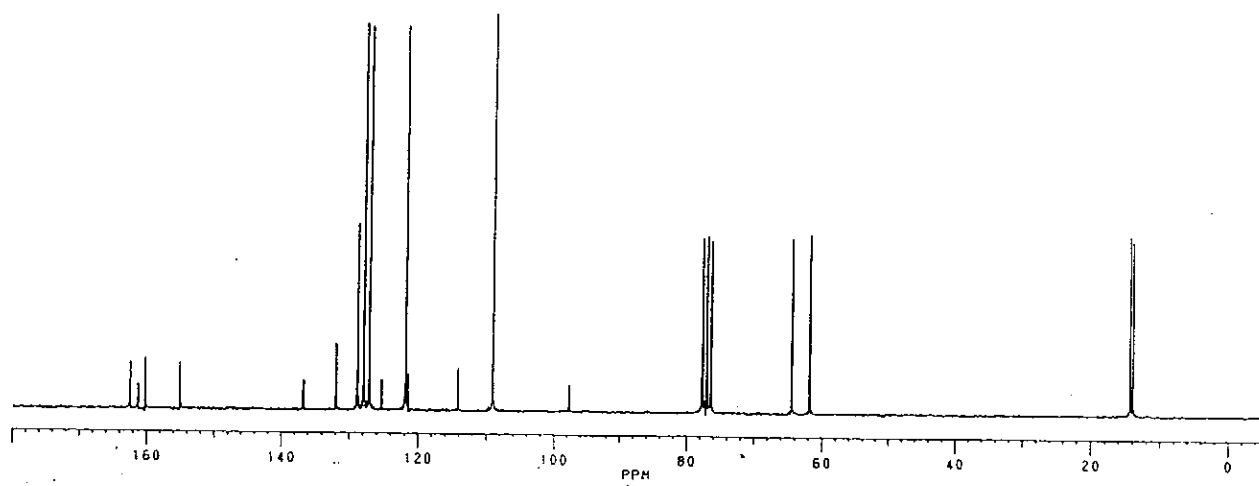


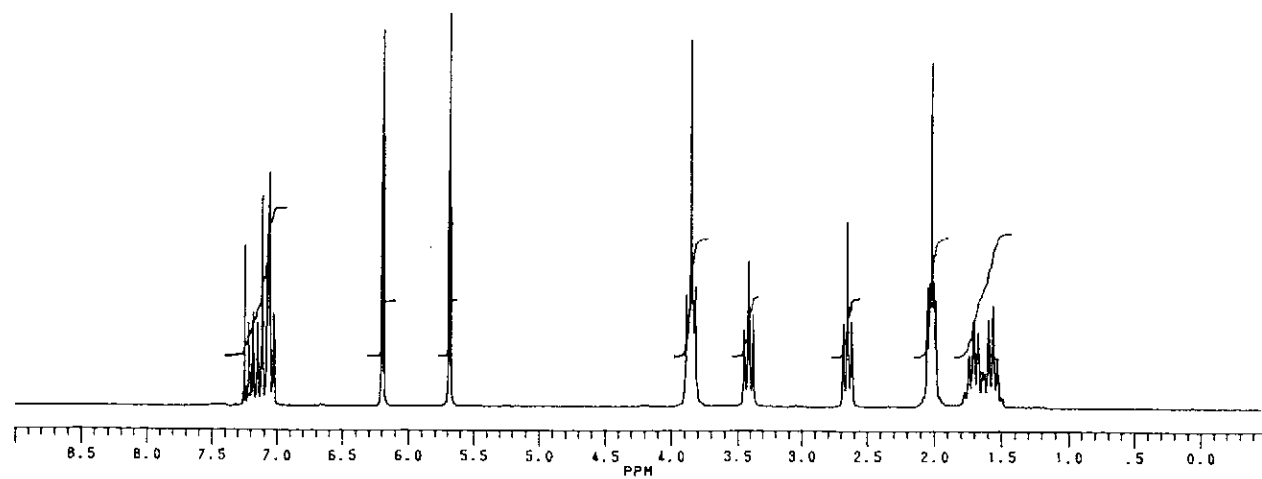
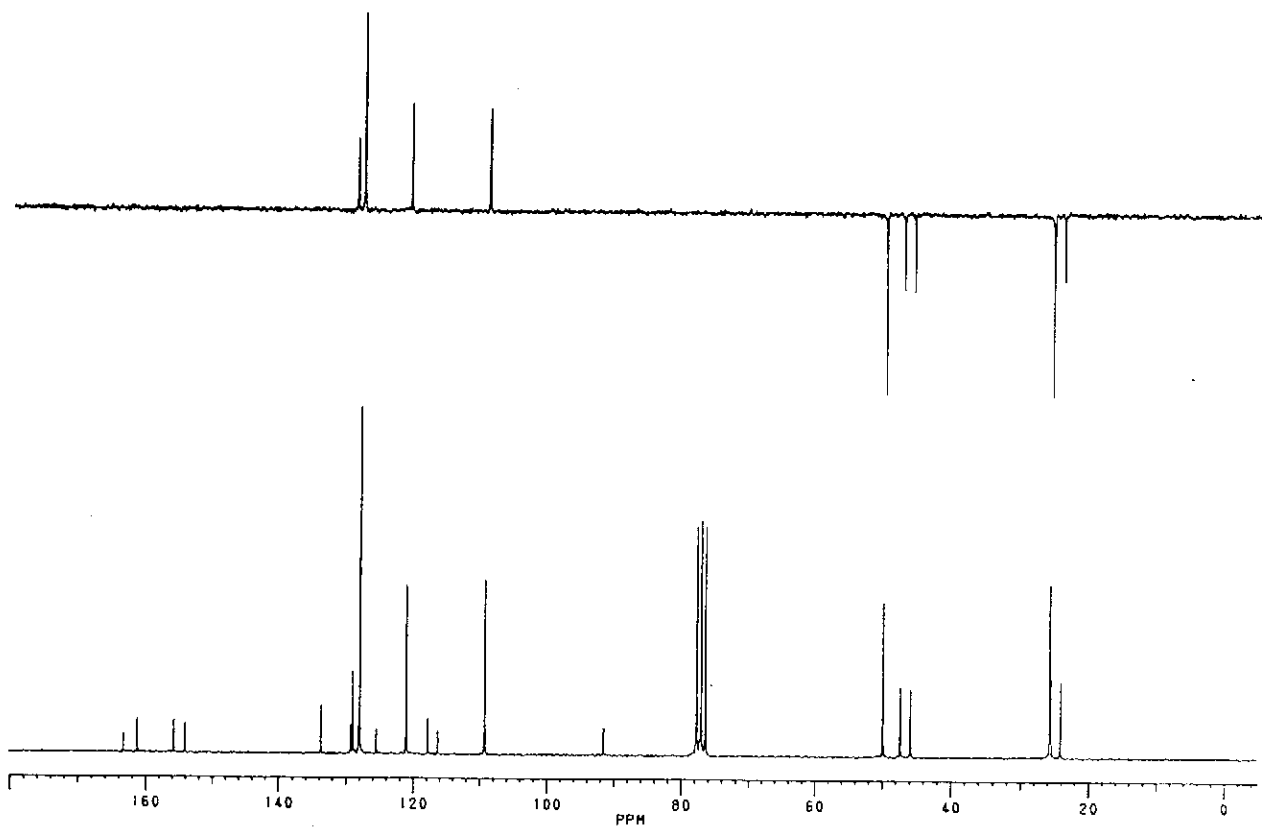
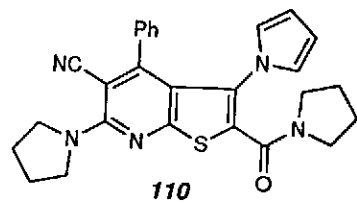


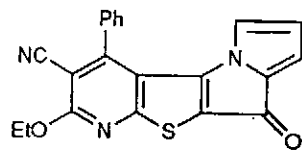




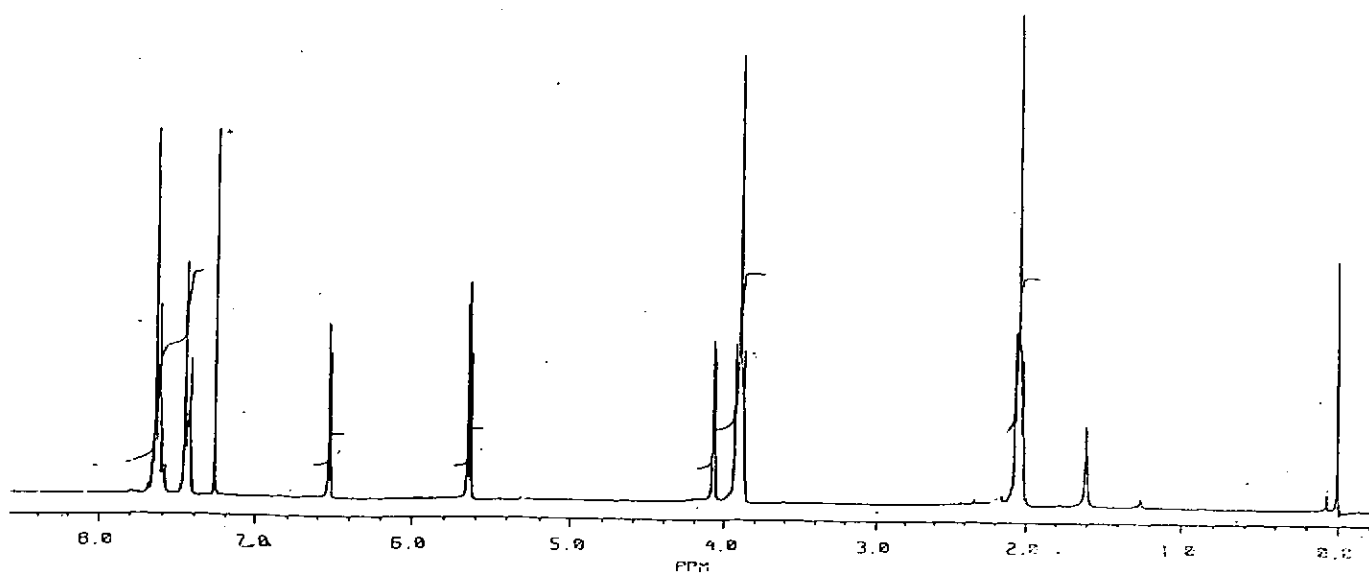
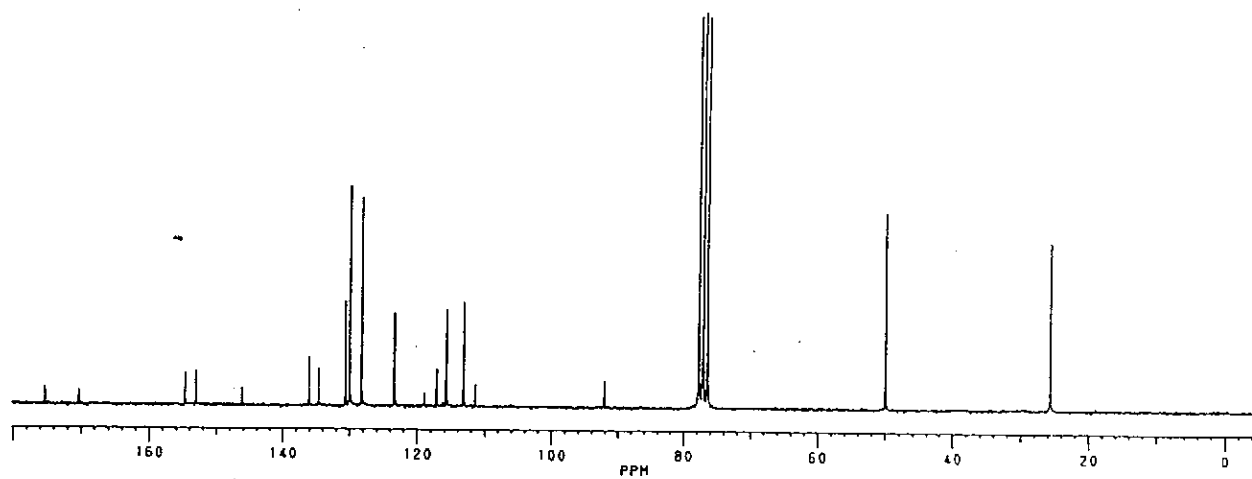
109

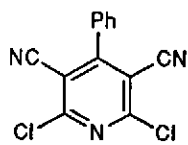




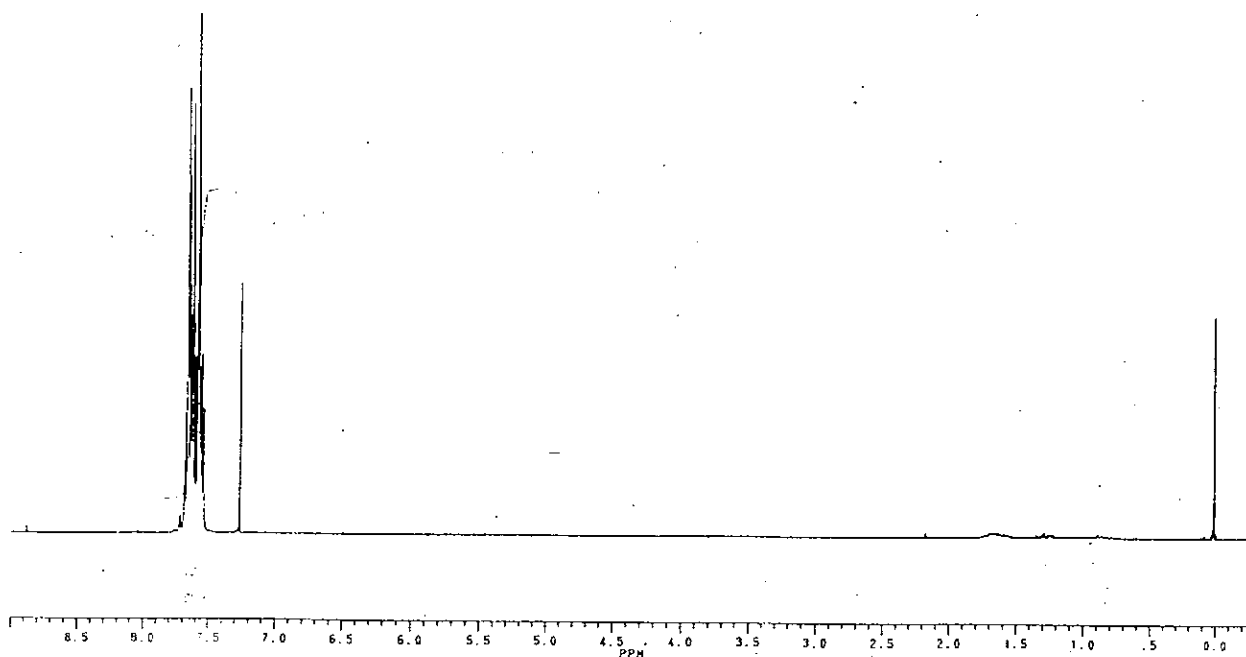
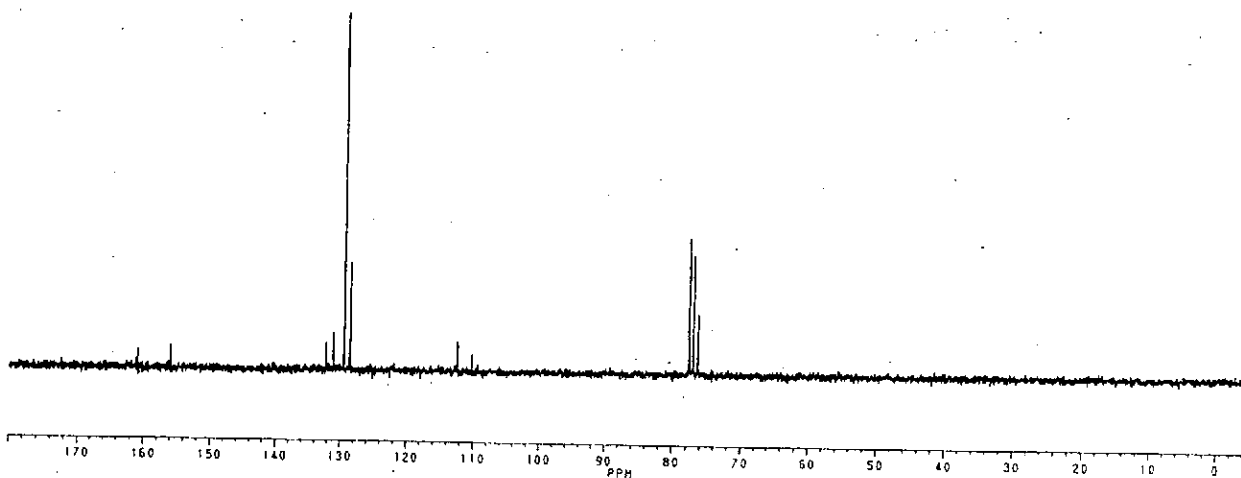


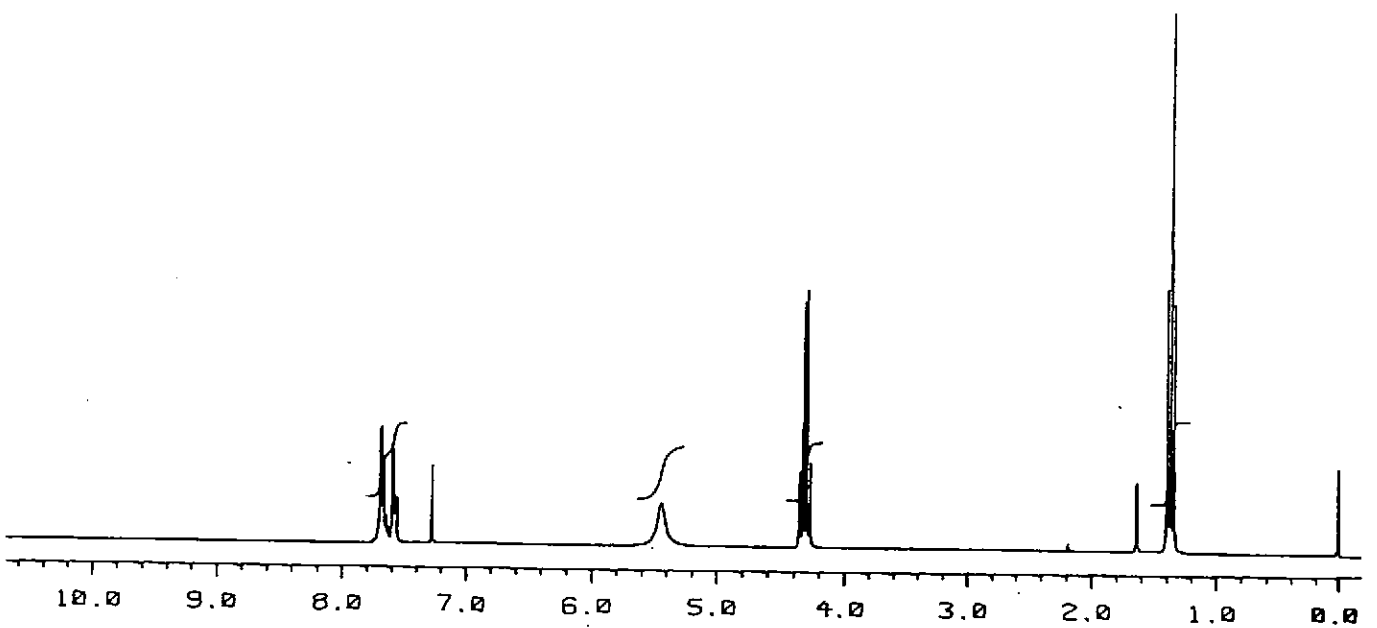
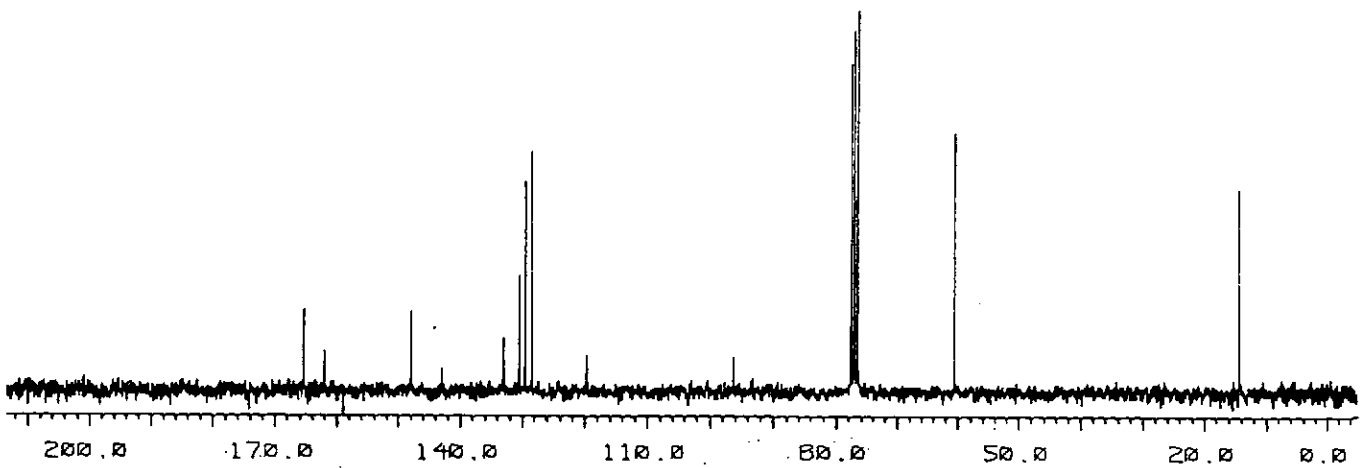
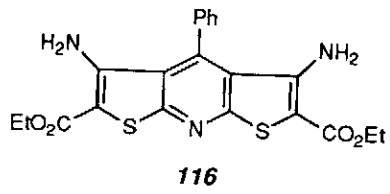
112

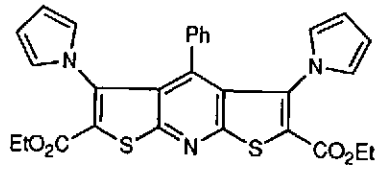




115







117

