

Л. Г. Воскресенский^{1*}, М. В. Овчаров¹, Т. Н. Борисова¹,
 А. В. Листратова¹, Л. Н. Куликова¹, Е. А. Сорокина¹,
 С. П. Громов², А. В. Варламов¹

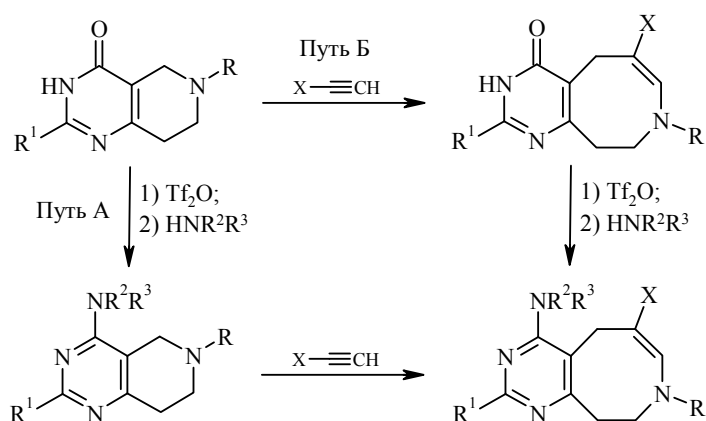
СИНТЕЗ 4-АМИНОЗАМЕЩЁННЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИМИДО[4,5-*d*]АЗОЦИНОВ

Разработан метод получения 4-аминозамещённых тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцинов, содержащих ароматический пиримидиновый фрагмент. Установлено, что тетрагидропиримидо[4,3-*d*]пиримидины под действием активированных алкинов расщепляются с образованием 6-винилпиримидинов.

Ключевые слова: 4-аминопиримидоазоцин, винилпиримидин, расширение цикла, расщепление по Гофману, тандемная трансформация.

Замещённые и конденсированные пиримидины перспективны для поиска среди них биологически активных соединений различного характера действия. Пиримидины широко распространены в природе и играют большую роль в процессах метаболизма [1]. Аминозамещённые производные пиримидинов находят применение в медицинской практике [2], например, сульфаниламидные препараты Сульфазин, Сульфадимезин, Сульфодиметоксин. Противомаларийный препарат Хлоридин является замещённым 2,4-диаминопиримидином [3]. На основе пиримидинов были созданы противораковые препараты [4, 5].

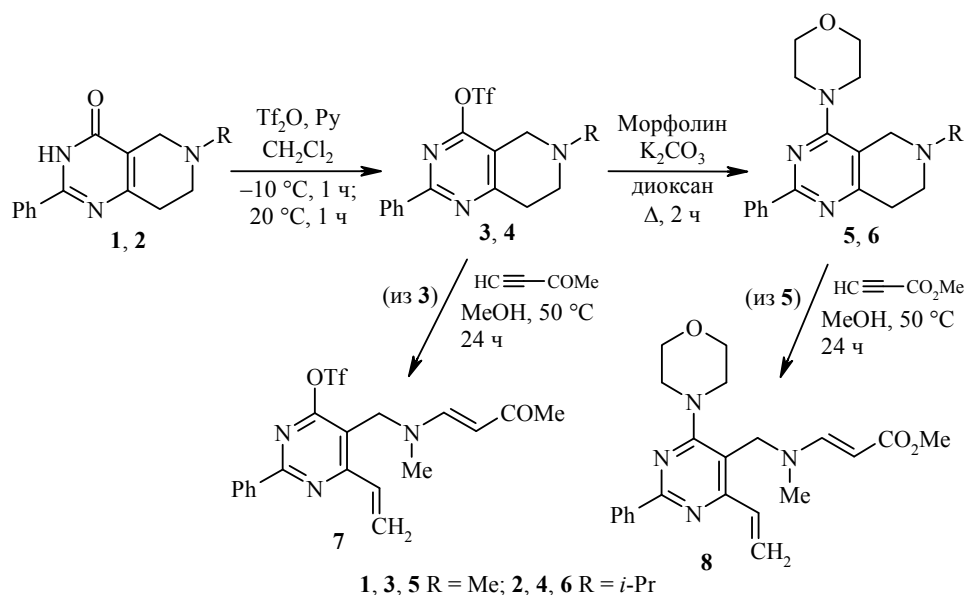
Недавно из 2-замещённых 4-оксопиримидо[4,3-*d*]пиримидинов действием терминальных алкинов, активированных электроноакцепторными заместителями, осуществлён синтез новой гетероциклической системы – 4-оксо-тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцина [6]. Эти производные, являясь высокоэффективными ингибиторами ацетил- и бутирилхолинэстераз *in vitro*, представляют интерес в качестве антинейродегенеративных препаратов. Нами разработаны два возможных пути синтеза 4-аминозамещённых тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцинов, содержащих ароматический пиримидиновый фрагмент.



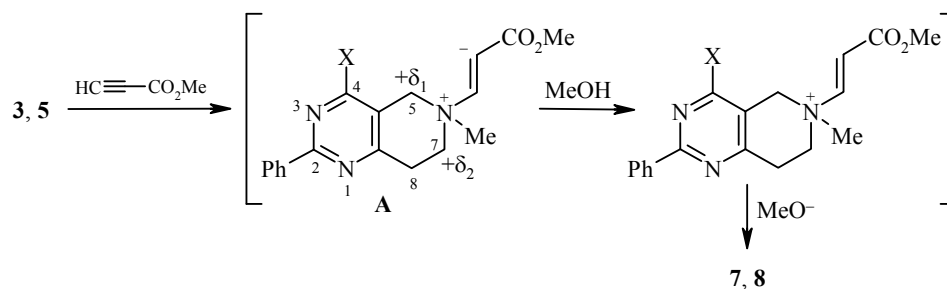
Первый из них предполагает получение 4-аминозамещённых тетрагидропиридопиримидинов замещением соответствующего *O*-трифлатного производного по методу, описанному в [7, 8], и последующее тандемное расширение тетрагидропиридинового кольца в азоциновое (Путь А). Второй вариант синтеза заключается в первоначальном превращении 4-оксопиридопиримидина в 4-оксопиримидоазоцин, как описано в [6], с дальнейшей ароматизацией и аминированием пиримидинового фрагмента (Путь Б). С целью поиска оптимального варианта были изучены оба подхода.

6-Метил(изопропил)-4-оксо-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидины **1** и **2** действием ангидрида трифторметансульфоновой кислоты превращали в производные **3** и **4**. Получение трифлатных производных, в отличие от методики [7], проводили при более низкой температуре ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$), в результате чего выходы соединений **3** и **4** достигали 98 и 82% соответственно.

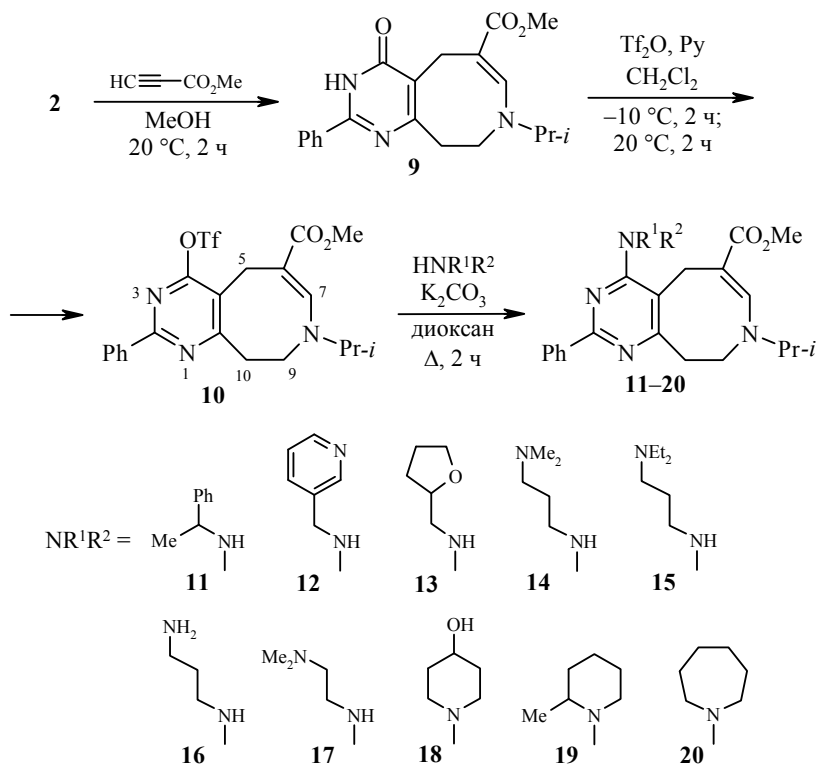
При действии морфолина на соединения **3**, **4** получены 4-морфолинилзамещённые тетрагидропиридопиримидины **5**, **6**.



Превратить 4-замещённые пиридопиримидины **3** и **5** действием ацетилacetилена и метилпропиолата в метаноле в 4-замещённые пиридоазоцины не удалось. Вместо этого происходило Гофмановское расщепление тетрагидропиридинового кольца, приводящее к образованию 6-винилзамещённых пиримидинов **7**, **8**. Такое протекание реакции, по-видимому, связано с тем, что в 4-трифлюксо- и 4-морфолинопиримидинах, в отличие от 4-оксопроизводных **1** и **2**, пиримидиновое кольцо ароматическое, что существенно нейтрализует дефицит электронной плотности $+\delta_1$ группы CH_2 в положении 5 первоначально образующегося цвиттер-иона **A**. В силу этого атака нуклеофильного центра на атом С-5 становится менее выгодной, чем атака на молекулу метанола, в результате которой генерируется метоксид-анион. Последний и обуславливает раскрытие тетрагидропиридинового кольца. Таким образом, метод, связанный с предварительным превращением 4-оксопиримидинового фрагмента в соединениях **1** и **2** в его 4-трифлюксо- и аминозамещённые производные не может быть использован для получения 4-аминопиримидоазоцинов.



Для реализации второго способа пиридопиримидин **2** действием метилпропиолата в метаноле был превращён в 4-оксотетрагидропиримидоазоцин **9**. Действие на это производное ангидрида трифторметансульфоновой кислоты при 0 °С в дихлорметане практически с количественным выходом давало производное **10**, содержащее ароматический пиримидиновый фрагмент. Из последнего реакцией с первичными и вторичными аминами в кипящем диоксане в присутствии поташа получены 4-аминозамещённые пиримидо[4,5-*d*]азоцины **11–20**.



Таким образом, нами разработан метод получения 4-аминозамещённых тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцинов из 4-оксотетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидинов. Этот метод основан на превращении последних действием алкинов в 4-оксотетрагидропиримидоазоцины и последующих трансформациях 4-оксопиримидинового фрагмента. Тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидины с ароматическим пиримидиновым фрагментом при действии алкинов расщепляют тетрагидропиридиновое кольцо, образуя 6-винилпиримидины.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Инфралом ФТ-801 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker WHT 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.25 м. д. для ядер ^1H и 77.2 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометрах Thermo Scientific FOCUS DSQ II (ЭУ, 70 эВ) и Varian Saturn 2100T/3900 (ЭУ, 70 эВ). LCMS спектры соединений **3**, **5**, **7**, **8**, **11–13**, **18–20** зарегистрированы на системе Agilent Technologies LC/MSD VL (ионизация электрораспылением). Масс-спектры высокого разрешения соединений **9**, **10**, **16** записаны на приборе JEOL JMS-T100LP-DART 100 методом прямого анализа в режиме реального времени (DART, точность 5 м. д.). Элементный анализ проведён на приборе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены в открытых капиллярах на приборе Stuart SMP10. Контроль протекания реакций осуществляли методом ТСХ с использованием пластин Silufol UV-254 и Sorbifil (проявление в УФ камере при 254 нм, парами иода или раствором KMnO_4). Для колоночной хроматографии использовали силикагель Acros 60Å (зернистость 0.04–0.06 мм).

(6-Метил-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)трифторметансульфонат (3). В токе аргона при -10°C к раствору 1.50 г (6.22 ммоль) пиридопиримидина **1** в смеси 100 мл CH_2Cl_2 (свежеперегнанного над CaH_2) и 2 мл пиридина в течение 20 мин прикапывают раствор 1.45 мл (8.85 ммоль) TF_2O в 20 мл CH_2Cl_2 . Через 1 ч охлаждающую баню убирают, реакционную смесь нагревают до 20°C и выдерживают в течение 1 ч (контроль ТСХ, Silufol, EtOAc). Растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в 200 мл EtOAc. Раствор промывают водой (3×30 мл) и насыщенным раствором NaCl (1×30 мл), сушат над Na_2SO_4 . Остаток после упаривания хроматографируют на колонке с силикагелем. Выход 2.27 г (98%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. $122\text{--}124^\circ\text{C}$ (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (S=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.55 (3H, с, CH_3); 2.91 (2H, т, $J = 5.6$, 8- CH_2); 3.10 (2H, т, $J = 5.6$, 7- CH_2); 3.74 (2H, с, 5- CH_2); 7.43–7.45 (3H, м, H Ph); 8.36–8.39 (2H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374. Найдено, %: C 48.19; H 3.73; N 11.39. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 48.26; H 3.78; N 11.26.

(6-Изопропил-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)трифторметансульфонат (4) получают аналогично соединению **3** из 1.68 г (6.22 ммоль) пиридопиримидина **2** и 1.45 мл (8.85 ммоль) TF_2O в 100 мл CH_2Cl_2 . Выход 1.75 г (82%). Светло-коричневые кристаллы. Т. пл. $131\text{--}133^\circ\text{C}$ (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (S=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (6H, д, $J = 6.5$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.85 (2H, т, $J = 5.8$, 8- CH_2); 3.03–3.05 (1H, м, CHMe_2); 3.14 (2H, т, $J = 5.8$, 7- CH_2); 3.62 (2H, с, 5- CH_2); 7.45–7.55 (3H, м, H Ph); 8.38–8.41 (2H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 401 $[\text{M}]^+$ (6), 386 (100), 253 (11), 211 (25), 104 (5). Найдено, %: C 50.93; H 4.40; N 10.50. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 50.87; H 4.52; N 10.47.

6-Метил-4-(морфолин-4-ил)-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин (5) и 6-изопропил-4-(морфолин-4-ил)-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин (6) (общая методика). Смесь 2.14 ммоль 4-трифлатзамещённых производных **3** или **4**, 0.40 мл (4.60 ммоль) морфолина и 0.30 г (2.14 ммоль) измельчённого K_2CO_3 в 30 мл абс. диоксана кипятят в течение 2 ч (контроль ТСХ, Silufol, EtOAc). Диоксан удаляют в вакууме. Сухой остаток растворяют в 100 мл EtOAc, промывают водой (3×50 мл). Органический слой сушат над MgSO_4 , остаток после удаления растворителя перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc.

Соединение 5. Выход 0.58 г (88%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. $136\text{--}138^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51 (3H, с, CH_3); 2.89 (2H, т, $J = 5.9$, 8- CH_2); 3.03 (2H, т, $J = 5.9$, 7- CH_2); 3.46–3.48 (4H, м, CH_2NCH_2); 3.56 (2H, с, 5- CH_2); 3.85–3.87 (4H, м, CH_2OCH_2); 7.43–7.45 (3H, м, H Ph); 8.35–8.37 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м. д.: 32.0; 45.8; 48.3 (2C); 52.2; 54.9; 66.5 (2C); 113.6; 127.5 (2C); 127.9 (2C); 129.6; 137.9; 160.8; 162.6; 163.2. Масс-спектр, m/z : 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 69.48; H 7.20; N 18.14. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 69.65; H 7.14; N 18.06.

Соединение 6. Выход 0.53 г (74%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 145–146 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (6H, д, $J = 6.5$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.81 (2H, т, $J = 6.1$, 8- CH_2); 2.95–2.97 (1H, м, CHMe_2); 3.06 (2H, т, $J = 6.1$, 7- CH_2); 3.42 (2H, с, 5- CH_2); 3.45–3.47 (4H, м, CH_2NCH_2); 3.85–3.87 (4H, м, CH_2OCH_2); 7.43–7.45 (3H, м, H Ph); 8.36–8.39 (2H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 [$\text{M}]^+$ (100), 323 (33), 295 (24), 280 (64), 266 (14), 251 (16), 238 (50), 210 (13), 148 (10), 133 (15), 104 (20), 56 (16). Найдено, %: C 71.10; H 7.65; N 16.61. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 70.98; H 7.74; N 16.56.

[6-Винил-5-({метил[(1E)-3-оксобут-1-ен-1-ил]амино}метил)-2-фенилпиримидин-4-ил]трифторметансульфонат (7) и метил-(2E)-3-(метил{[6-винил-4-(морфолин-4-ил)-2-фенилпиримидин-6-ил]метил}амино)акрилат (8) (общая методика). Раствор 0.66 ммоль пиридопиримидина **3** или **5** и 0.99 ммоль метилпропиолата или ацетилацетилена в 20 мл MeOH нагревают при 50 °С в течение 24 ч (контроль ТСХ, Silufol, EtOAc). Остаток после удаления MeOH хроматографируют на силикагеле (элюент EtOAc).

Соединение 7. Выход 0.15 г (52%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 105–108 °С (гексан–EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1685 (C=O), 1620 (S=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.16 (3H, с, COCH_3); 2.74 (3H, с, NCH_3); 4.51 (2H, с, CH_2NMe); 5.24 (1H, д, $J = 13.0$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$); 5.95 (1H, д, $J = 4.4$, $J = 7.8$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.96–6.99 (2H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.49–7.57 (3H, м, H Ph); 7.59 (1H, д, $J = 13.0$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$); 8.45–8.48 (2H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z : 442 [$\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 51.51; H 4.15; N 9.59. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 51.70; H 4.11; N 9.52.

Соединение 8. Выход 0.19 г (73%). Белые кристаллы. Т. пл. 136–138 °С (гексан–EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1630 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.63 (3H, с, NCH_3); 3.40–3.42 (4H, м, CH_2NCH_2); 3.68 (3H, с, COOCH_3); 3.86–3.88 (4H, м, CH_2OCH_2); 4.39 (2H, с, CH_2NMe); 4.68 (1H, д, $J = 13.0$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$); 5.71 (1H, д, $J = 6.0$, $J = 7.0$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.80–6.82 (2H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.44–7.49 (3H, м, H Ph); 7.58 (1H, д, $J = 13.0$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$); 8.49–8.55 (2H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z : 395 [$\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 66.91; H 6.57; N 14.39. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 66.99; H 6.64; N 14.20.

Метил-8-изопропил-4-оксо-2-фенил-3,4,5,8,9,10-гексагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (9). Раствор 1.10 г (4.1 ммоль) тетрагидропиридопиримидина **2** и 0.36 г (4.3 ммоль) метилпропиолата в 50 мл MeOH перемешивают при 20 °С в течение 2 ч (контроль ТСХ, Silufol, EtOAc). Метанол упаривают до объёма ≈ 10 мл. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc. Выход 0.93 г (65%). Белые кристаллы. Т. пл. 253–255 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1642, 1697 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (6H, д, $J = 6.6$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.48 (2H, т, $J = 6.6$, 10- CH_2); 3.54 (1H, септ, $J = 6.6$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.74 (3H, с, COOCH_3); 3.90 (2H, т, $J = 6.6$, 9- CH_2); 4.15 (2H, с, 5- CH_2); 7.65–7.67 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.78 (1H, с, H-7); 7.79–7.81 (1H, м, H-4 Ph); 8.44 (2H, д, $J = 7.8$, H-2,6 Ph); 8.75 (1H, с, NH). Найдено, m/z : 354.1851 [$\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 354.1818.

Метил-8-изопропил-4-[(трифторметил)сульфонил]окси-2-фенил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (10). К раствору 0.74 г (2.1 ммоль) азоцина **9** в смеси 20 мл CH_2Cl_2 и 5 мл пиридина при -10 °С прикапывают в течение 10 мин раствор 0.42 мл (2.5 ммоль) Tf_2O в 5 мл CH_2Cl_2 . Через 2 ч охлаждающую баню убирают, реакционную смесь нагревают до 20 °С и выдерживают в течение 2 ч (контроль ТСХ, Silufol, CHCl_3). Промывают водой (3×30 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 . Остаток после удаления растворителя очищают на силикагеле, элюент Et_2O . Выход 0.96 г (98%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 106–108 °С (Et_2O). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1682, 1608 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (6H, д, $J = 6.7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.42 (1H, септ, $J = 6.7$, CHMe_2); 3.60 (2H, т, $J = 6.7$, 10- CH_2); 3.74 (3H, с, COOCH_3); 3.86 (2H, т, $J = 6.7$, 9- CH_2); 4.06 (2H, с, 5- CH_2); 7.43–7.52 (3H, м, H Ph); 7.54 (1H, с, H-7); 8.35–8.43 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 21.3 (2C); 21.6; 25.4; 40.8; 45.0; 51.4; 57.1; 93.8; 118.7 (к, $J = 240.0$); 128.4 (2C); 128.7 (2C); 131.4; 135.8; 150.9; 160.0; 161.4; 169.2; 171.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 485 [$\text{M}]^+$ (32), 470 (100), 454 (14), 442 (18), 426 (16), 412 (6), 398 (10), 384 (6), 352 (43), 320 (24), 292 (10),

278 (8), 250 (15), 235 (10), 103 (9), 69 (19), 43 (7). Найдено, m/z : 486.1345 $[M+H]^+$. $C_{21}H_{23}F_3N_3O_5S$. Вычислено, m/z : 486.1311.

Аминолиз соединения 10 (общая методика). Раствор 0.15 г (0.31 ммоль) трифлата **10** и 0.46 ммоль соответствующего амина в 5 мл диоксана кипятят в течение 2 ч в присутствии 0.15 г (1.10 ммоль) K_2CO_3 . Остаток после удаления диоксана растворяют в 20 мл EtOAc и промывают водой (2×5 мл). Органический экстракт сушат над Na_2SO_4 . Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают. Получают 4-аминозамещённые пиримидоазоцины **11–20**.

Метил-8-изопропил-2-фенил-4-[(1-фенилэтил)амино]-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (11). Выход 0.09 г (65%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 120–123 °С (гексан–EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1648 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (6H, д, $J = 6.7$, $CH(CH_3)_2$); 1.63 (3H, д, $J = 6.5$, $CH(Ph)CH_3$); 3.30–3.40 (2H, м, 10- CH_2); 3.47–3.49 (1H, м, $CHMe_2$); 3.72 (3H, с, $COOCH_3$); 3.75–3.86 (2H, м, 9- CH_2); 3.90 (2H, с, 5- CH_2); 5.48–5.49 (1H, м, $CH(Ph)Me$); 6.76 (1H, уш. с, NH); 7.20–7.50 (8H, м, H Ph); 7.55 (1H, с, H-7); 8.25–8.35 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 21.0 (2C); 21.6; 22.7; 39.5; 45.3; 50.0; 51.1; 56.8; 93.8; 112.0; 125.9 (2C); 126.2; 127.5 (2C); 127.6 (2C); 127.9 (2C); 128.9; 138.8; 145.3; 150.6; 159.8; 160.2; 160.6; 171.0. Масс-спектр, m/z : 457 $[M+H]^+$. Найдено, %: C 73.62; H 7.20; N 12.02. $C_{28}H_{32}N_4O_2$. Вычислено, %: C 73.66; H 7.06; N 12.27.

Метил-8-изопропил-4-[(пиридин-3-илметил)амино]-2-фенил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (12). Выход 0.11 г (79%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 128–130 °С (гексан–EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (6H, д, $J = 6.6$, $CH(CH_3)_2$); 3.42–3.44 (3H, м, $CHMe_2$, 10- CH_2); 3.63 (3H, с, $COOCH_3$); 3.79 (2H, с, 5- CH_2); 3.80–4.04 (2H, м, 9- CH_2); 4.80 (2H, д, $J = 5.4$, $NHCH_2Py$); 6.96 (1H, уш. с, NH); 7.23–7.25 (1H, м, H Py); 7.33–7.39 (3H, м, H Ph); 7.55 (1H, с, H-7); 7.74 (1H, д, $J = 7.7$, H Py); 8.30–8.35 (2H, м, H Ph); 8.48 (1H, д, $J = 4.4$, H Py); 8.65 (1H, с, H Py). Масс-спектр, m/z : 444 $[M+H]^+$. Найдено, %: C 70.50; H 6.70; N 15.83. $C_{26}H_{29}N_5O_2$. Вычислено, %: C 70.41; H 6.59; N 15.79.

Метил-8-изопропил-4-[(тетрагидрофуран-2-илметил)амино]-2-фенил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (13). Выход 0.09 г (65%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 99–101 °С (гексан–EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1651 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (6H, д, $J = 6.6$, $CH(CH_3)_2$); 1.81–1.82 (2H, м, 3'- CH_2); 1.84–2.01 (2H, м, 4'- CH_2); 3.40–3.41 (1H, м, $CHMe_2$); 3.41–3.42 (2H, м, 10- CH_2); 3.59–3.74 (2H, м, 5'- CH_2); 3.75 (3H, с, $COOCH_3$); 3.76 (2H, с, 5- CH_2); 3.77–3.86 (2H, м, 9- CH_2); 3.98–4.00 (2H, м, $NHCH_2$); 4.19–4.21 (1H, м, H-2'); 6.44 (1H, уш. с, NH); 7.39 (1H, с, H-7); 7.39–7.42 (3H, м, H Ph); 8.34–8.37 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.0 (2C), 21.5; 25.4; 28.7; 39.5; 44.7; 45.5; 51.1; 56.7; 67.7 (2C); 77.3; 93.8; 111.9; 127.5 (2C); 127.7 (2C); 129.0; 138.7; 150.4; 160.2; 160.8; 170.7. Масс-спектр, m/z : 437 $[M+H]^+$. Найдено, %: C 68.83; H 7.51; N 12.75. $C_{25}H_{32}N_4O_3$. Вычислено, %: C 68.78; H 7.39; N 12.83.

Метил-4-[[3-(диметиламино)пропил]амино]-8-изопропил-2-фенил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (14). Выход 0.13 г (96%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 76–78 °С (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.14 (6H, д, $J = 6.7$, $CH(CH_3)_2$); 1.84–1.86 (2H, м, $CH_2CH_2CH_2$); 2.24 (6H, с, $N(CH_3)_2$); 2.39 (2H, д, $J = 5.5$, $J = 7.1$, CH_2NMe_2); 3.35–3.44 (3H, м, $CHMe_2$, 10- CH_2); 3.57 (2H, д, $J = 5.5$, $J = 7.1$, $NHCH_2$); 3.70 (3H, с, $COOCH_3$); 3.72 (2H, с, 5- CH_2); 3.73–3.90 (2H, м, 9- CH_2); 6.38 (1H, уш. с, NH); 7.34–7.40 (4H, м, H-7, H Ph); 8.32–8.36 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.5 (2C); 22.0; 27.6; 39.5; 40.0; 45.6 (2C); 45.9; 51.6; 57.2; 57.6; 94.3; 112.3; 127.9 (2C); 128.1 (2C); 129.4; 139.3; 150.9; 160.8; 160.9; 161.2; 171.5. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 437 $[M]^+$ (15), 394 (8), 378 (24), 366 (59), 353 (36), 347 (100), 333 (27), 323 (19), 321 (14), 308 (28), 294 (17), 104 (12), 58 (89). Найдено, %: C 68.51; H 8.14; N 16.14. $C_{25}H_{35}N_5O_2$. Вычислено, %: C 68.62; H 8.06; N 16.00.

Метил-4-[[3-(диэтиламино)пропил]амино]-8-изопропил-2-фенил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (15). Выход 0.09 г (64%). Кремо-

вые кристаллы. Т. пл. 82–84 °С (гексан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1656 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.02 (6H, т, $J = 7.1$, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.16 (6H, д, $J = 6.7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.81–1.87 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.52 (4H, к, $J = 7.1$, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.55–2.58 (2H, м, CH_2NEt_2); 3.36–3.43 (3H, м, CHMe_2 , 10- CH_2); 3.57–3.59 (2H, м, NHCH_2); 3.71 (3H, с, COOCH_3); 3.73 (2H, с, 5- CH_2); 3.79–3.86 (2H, уш. с, 9- CH_2); 6.38 (1H, уш. с, NH); 7.37–7.43 (4H, м, H-7, H Ph); 8.35–8.37 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.8 (2C); 21.6 (2C); 22.1; 26.8; 39.8; 39.9; 46.0; 47.0 (2C); 50.6; 51.6; 57.2; 94.3; 112.3; 127.9 (2C); 128.1 (2C); 129.4; 139.3; 150.8; 160.8 (2C); 161.2; 171.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 465 $[\text{M}]^+$ (19), 436 (14), 404 (6), 379 (16), 353 (23), 347 (100), 333 (21), 323 (15), 321 (10), 307 (20), 293 (9), 104 (8), 86 (44), 58 (21). Найдено, %: C 69.78; H 8.35; N 14.96. $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.65; H 8.44; N 15.04.

Метил-4-[(3-аминопропил)амино]-8-изопропил-2-фенил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (16). Выход 0.11 г (87%). Кремновые кристаллы. Т. пл. 72–74 °С (гексан–EtOAc). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1651 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (6H, д, $J = 6.7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.64–1.65 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.74–1.76 (2H, м, CH_2NH_2); 2.00 (2H, уш. с, NH_2); 2.71–2.73 (2H, м, NHCH_2); 3.28–3.37 (3H, м, CHMe_2 , 10- CH_2); 3.64 (3H, с, COOCH_3); 3.66 (2H, с, 5- CH_2); 3.70–3.80 (2H, м, 9- CH_2); 6.30 (1H, уш. с, NH); 7.28–7.35 (4H, м, H-7, H Ph); 8.26–8.29 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.5 (2C); 22.0; 33.6; 38.4; 39.7; 40.0; 45.9; 51.6; 57.3; 94.4; 112.4; 127.9 (2C); 128.2 (2C); 129.4; 139.3; 150.9; 160.8; 160.9; 161.3; 171.6. Найдено, m/z : 410.2555 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 410.2556.

Метил-4-{2-(диметиламино)этил}амино}-8-изопропил-2-фенил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (17). Выход 0.10 г (76%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 92–94 °С (CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1651 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (6H, д, $J = 6.7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.33 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.58–2.60 (2H, м, CH_2NMe_2); 3.36–3.43 (3H, м, CHMe_2 , 10- CH_2); 3.68–3.70 (2H, м, NHCH_2); 3.72 (3H, с, COOCH_3); 3.79–3.83 (2H, м, 9- CH_2); 4.06 (2H, с, 5- CH_2); 6.40 (1H, уш. с, NH); 7.40 (1H, с, H-7); 7.37–7.43 (3H, м, H Ph); 8.35–8.38 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.6 (2C); 22.0; 25.6; 39.4; 40.0; 45.8; 46.0; 51.5; 57.2; 58.7; 94.4; 112.5; 128.0 (2C); 128.1 (2C); 129.4; 139.2; 150.9; 160.8; 161.1; 161.2; 171.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 423 $[\text{M}]^+$ (4), 392 (4), 353 (100), 333 (62), 321 (34), 309 (25), 293 (29), 282 (11), 104 (7), 57 (70). Найдено, %: C 68.19; H 7.71; N 16.48. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.06; H 7.85; N 16.53.

Метил-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-8-изопропил-2-фенил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (18). Выход 0.08 г (58%). Светло-коричневые кристаллы. Т. пл. 102–104 °С (гексан–EtOAc). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1677 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (6H, д, $J = 6.7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.57 (1H, уш. с, OH); 1.71–1.86 (2H, м) и 2.03–2.11 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$); 3.13–3.28 (2H, м) и 3.60–3.68 (2H, м, CH_2NCH_2); 3.41–3.47 (3H, м, CHMe_2 , 10- CH_2); 3.69 (3H, с, COOCH_3); 3.79 (2H, т, $J = 6.5$, 9- CH_2); 3.83–3.93 (1H, м, CHOH); 4.02 (2H, с, 5- CH_2); 7.38–7.46 (3H, м, H Ph); 7.58 (1H, с, H-7); 8.35–8.43 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.9 (2C); 23.7; 28.8 (2C); 34.2; 40.0; 45.1; 47.6; 50.7; 56.4; 65.8; 94.9; 117.9; 127.4 (2C); 127.8 (2C); 129.4; 137.9; 150.1; 159.4; 166.1; 167.4; 169.6. Масс-спектр, m/z : 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 68.59; H 7.50; N 12.73. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 68.78; H 7.39; N 12.83.

Метил-8-изопропил-4-(2-метилпиперидин-1-ил)-2-фенил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (19). Выход 0.09 г (66%). Светло-коричневое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1682 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.08 (3H, д, $J = 6.2$, 2'- CH_3); 1.16 (6H, д, $J = 6.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.42–1.95 (6H, м, 3',4',5'- CH_2); 3.04–3.26 (2H, м, 6'- CH_2); 3.34–3.39 (1H, м, CHMe_2); 3.39–3.49 (2H, м, 10- CH_2); 3.67 (3H, с, COOCH_3); 3.73–3.84 (1H, м, 2'-CH); 3.86–4.00 (2H, м, 9- CH_2); 3.93 (2H, с, 5- CH_2); 7.41–7.43 (3H, м, H Ph); 7.58 (1H, с, H-7); 8.37–8.43 (2H, м, H Ph). Спектр ^{13}C , δ , м. д.: 17.0; 20.1 (2C); 21.2; 23.4; 25.6; 31.8; 40.1; 45.0; 48.0; 50.6; 51.8; 56.4; 95.3; 119.8; 127.4 (2C); 127.8 (2C); 129.2; 138.2; 149.6; 159.3; 166.2; 168.3; 169.6. Масс-спектр, m/z : 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 71.63; H 7.70; N 12.65. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.86; H 7.89; N 12.89.

Метил-4-(азепан-1-ил)-8-изопропил-2-фенил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо-[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (20). Выход 0.05 г (39%). Светло-коричневое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1685 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.21 (6H, д, *J* = 6.7, CH(CH₃)₂); 1.61–1.63 (4H, м, 4',5'-CH₂); 1.84–1.89 (4H, м, 3',6'-CH₂); 3.41–3.44 (3H, м, CHMe₂, 10-CH₂); 3.64 (3H, с, COOCH₃); 3.68–3.73 (4H, м, 2',7'-CH₂); 3.79 (2H, т, *J* = 6.5, 9-CH₂); 3.92 (2H, с, 5-CH₂); 7.38–7.44 (3H, м, H Ph); 7.52 (1H, с, H-7); 8.36–8.38 (2H, м, H Ph). Масс-спектр, *m/z*: 435 [M+H]⁺. Найдено, %: C 71.55; H 7.95; N 12.71. C₂₆H₃₄N₄O₂. Вычислено, %: C 71.86; H 7.89; N 12.89.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 11-03-00164-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Г. Граник, *Метаболизм эндогенных соединений*, Вузовская книга, Москва, 2006.
2. М. Д. Машковский, *Лекарства XX века*, Новая волна, Москва, 1998, с. 65.
3. В. Г. Граник, *Лекарства*, Вузовская книга, Москва, 2001, с. 228.
4. M. Zink, H. Lanig, R. Troschütz, *Eur. J. Med. Chem.*, **39**, 1079 (2004).
5. F. Schönfeld, R. Troschütz, *Heterocycles*, **55**, 1679 (2001).
6. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, I. S. Kostenev, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 999 (2006).
7. А. Ю. Кузнецов, Ю. А. Холопов, С. В. Чапышев, Н. Л. Нам, *Известия ТСХА*, **2**, 119 (2006).
8. А. Ю. Кузнецов, Н. Л. Нам, С. В. Чапышев, *ХГС*, 762 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 640 (2007).]

¹ Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия
e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru

Поступило 7.02.2013

² Центр фотохимии РАН,
ул. Новаторов, 7а, Москва 119421, Россия
e-mail: gromov@photonics.ru