

Е. Г. Пароникян, Ш. Ф. Акопян, А. С. Норавян

СИНТЕЗ 2,3-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ПИРАНО-, ТИОПИРАНО- И БЕНЗОАННЕЛИРОВАННЫХ  
ПИРИДО[2,3-*b*]ТИЕНО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНОВ

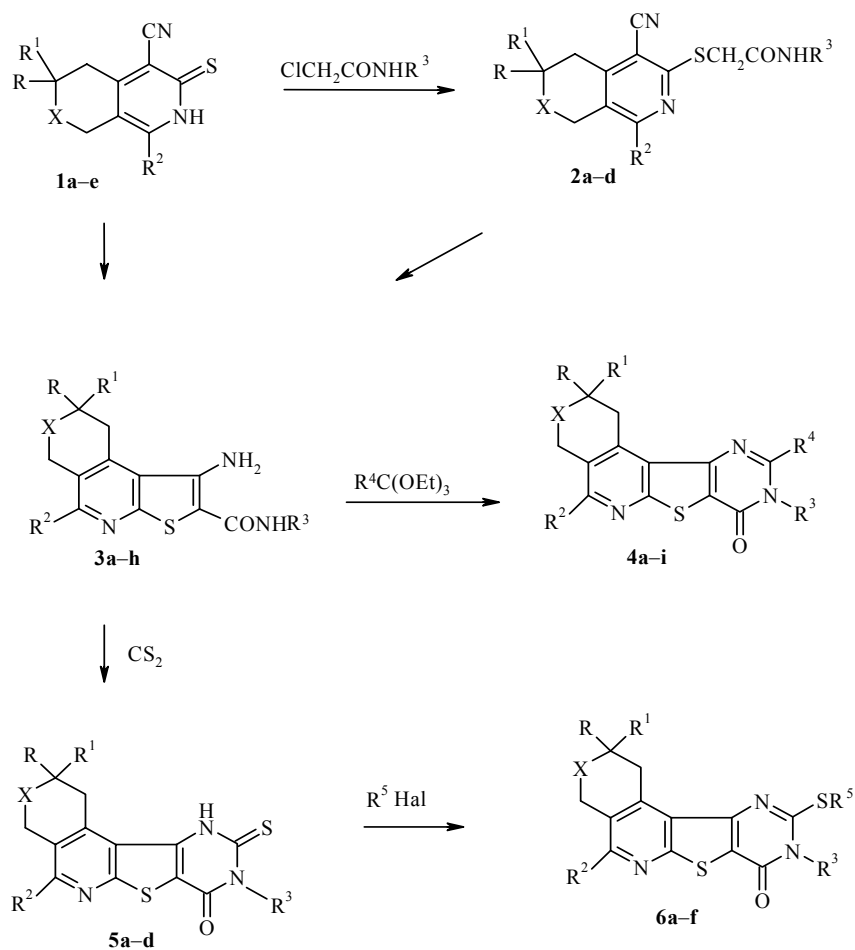
Разработаны методы синтеза конденсированных пиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидинов на основе циклических производных 4-цианопиридин-3-тионов. Наличие двух смежных реакционноспособных функциональных групп NH<sub>2</sub> и CONH дало возможность осуществить некоторые превращения тиено[2,3-*b*]пиримидинов.

**Ключевые слова:** N-алкил-4-оксотиено[3,2-*d*]пиримидин-2-тионы, пирано(тиопирано)[4',3':4,5]пиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидины, пиридотиено[3,2-*d*]пиримидин, пиримидо[5',4':2,3]тиено[2,3-*c*]изохинолины, 4-цианопиридин-3-тионы.

Пиридотиено[3,2-*d*]пиримидины являются одним из интересных классов гетероциклов. Многие из них представляют интерес в качестве биологически активных соединений [1–3]. В настоящей работе нами описаны методы синтеза новых тетрациклических систем – пирано(тиопирано)[4',3':4,5]пиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидинов и пиримидо[5',4':2,3]-тиено[2,3-*c*]изохинолинов.

Для получения 2,3-замещенных производных в качестве исходных соединений были использованы 4-цианпиридин-3-тионы **1a–e**, конденсированные с циклогексановым или тетрагидропирановым (тиопирановым) циклом [4]. Взаимодействием соединений **1** с амидами хлоруксусной кислоты в щелочной среде получены соответствующие 1-амино-2-карбамоилпирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиримидины и -тиено[2,3-*b*]изохинолины **3a–h**. Кроме того, в некоторых случаях нами выделены промежуточные соединения – конденсированные 3-аминоацилтио(N-алкиламиноацил)-4-цианопиримидины **2a–d** (табл. 1). Структуры продуктов **3** были подтверждены данными ИК и ЯМР <sup>1</sup>N спектров (табл. 2). Так, в ИК спектрах соединений **2** имеется полоса поглощения нитрильной группы в области  $\nu$  2220 см<sup>-1</sup>. После замыкания тиофенового цикла и образования продуктов **3** полоса в этой области исчезает и появляется несколько полос поглощения в области  $\nu$  3160–3420 см<sup>-1</sup>, характерных для групп NH<sub>2</sub> и NH.

Наличие групп NH<sub>2</sub> и CONH позволило осуществить дальнейшие некоторые превращения соединений **3**. Так, конденсацией с триэтиловыми эфирами ортокислот получены соответствующие тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3H)-оны **4a–i**, а обработкой сероуглеродом – N-алкил-4-оксотиено[3,2-*d*]пиримидин-2-тионы **5a–d**. Соответствующие S-замещенные производные **6a–f** были получены алкилированием соединений **5** алкилгалогенидами.



**1 a** X = O, R = R<sup>1</sup> = Me; **b** X = O, R = R<sup>1</sup> = Me; **c** X = CH<sub>2</sub>, R = R<sup>1</sup> = H; **d** X = O, R = H, R<sup>1</sup> = *i*-Pr; **e** X = S, R = R<sup>1</sup> = Me; **a, c-e** R<sup>2</sup> = морфолино, **b** R<sup>2</sup> = пирролидино; **2, 3 a** X = O, R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H; **b** X = O, R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Ph; **c** X = CH<sub>2</sub>, R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Ph; **d** X = CH<sub>2</sub>, R = R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H; **3 e** X = CH<sub>2</sub>, R = R<sup>1</sup> = H, R<sup>3</sup> = *o*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f** X = O, R = H, R<sup>1</sup> = *i*-Pr, R<sup>3</sup> = 2,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **g** X = S, R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H; **h** X = S, R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>3</sup> = *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **2 a,d, 3 a,d-h** R<sup>2</sup> = морфолино, **2, 3 b, c** R<sup>2</sup> = пирролидино; **4 a-d** X = O, R = R<sup>1</sup> = Me; **a** R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H; **b** R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = Me; **c** R<sup>3</sup> = Ph, R<sup>4</sup> = H; **d** R<sup>3</sup> = Ph, R<sup>4</sup> = H; **e** X = O, R = H, R<sup>1</sup> = *i*-Pr, R<sup>3</sup> = 2,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = H; **f** X = S, R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H; **g** X = S, R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>3</sup> = *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>4</sup> = H; **h** X = CH<sub>2</sub>, R = R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H; **i** X = CH<sub>2</sub>, R = R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = Me; **a-c, e-i** R<sup>2</sup> = морфолино, **b** R<sup>2</sup> = пирролидино; **5 a** X = O, R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H; **b** X = O, R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Ph; **c** X = O, R = H, R<sup>1</sup> = *i*-Pr, R<sup>3</sup> = H; **d** X = CH<sub>2</sub>, R = R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H; **a-d** R<sup>2</sup> = морфолино; **6 a-d** X = O, **a** R = R<sup>1</sup> = R<sup>5</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H; **b** R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Ph, R<sup>5</sup> = Et; **c** R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H, R<sup>5</sup> = Et; **d** R = H, R<sup>1</sup> = *i*-Pr, R<sup>3</sup> = H, R<sup>5</sup> = Et; **e, f** X = CH<sub>2</sub>, R = R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, **f** R<sup>5</sup> = Me; **f** R<sup>5</sup> = Et; **a-f** R<sup>2</sup> = морфолино

Т а б л и ц а 1

## Физико-химические характеристики соединений 2–6

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Н	С		
1	2	3	4	5	6	7	8
2a	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>56.47</u>	<u>6.31</u>	<u>15.22</u>	<u>8.78</u>	226–229	74
		56.33	6.11	15.46	8.84		
2b	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>63.24</u>	<u>5.84</u>	<u>12.65</u>	<u>7.24</u>	246–250	77
		62.99	5.98	12.77	7.31		
2c	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>65.54</u>	<u>6.32</u>	<u>13.44</u>	<u>7.39</u>	203–205	73
		65.37	6.20	13.25	7.58		
2d	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>57.78</u>	<u>6.24</u>	<u>16.74</u>	<u>9.48</u>	194–196	64
		57.81	6.06	16.85	9.65		
3a	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>56.52</u>	<u>6.31</u>	<u>15.24</u>	<u>8.98</u>	308–309	80
		56.33	6.12	15.46	8.85		
3b	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>63.27</u>	<u>5.78</u>	<u>12.98</u>	<u>7.49</u>	259–261	79
		62.99	5.98	12.77	7.31		
3c	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>65.58</u>	<u>6.31</u>	<u>13.45</u>	<u>7.36</u>	234–235	83
		65.37	6.20	13.26	7.59		
3d	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>57.68</u>	<u>6.21</u>	<u>16.98</u>	<u>9.41</u>	255–256	80
		57.81	6.06	16.85	9.65		
3e	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>63.17</u>	<u>5.72</u>	<u>12.95</u>	<u>7.57</u>	221–222	60
		62.99	5.98	12.77	7.31		
3f	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	<u>60.84</u>	<u>6.41</u>	<u>10.78</u>	<u>6.35</u>	218–220	67
		60.92	6.29	10.93	6.25		
3g	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>53.71</u>	<u>5.69</u>	<u>14.68</u>	<u>16.74</u>	264–266	64
		53.94	5.86	14.80	16.94		
3h	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>56.67</u>	<u>5.36</u>	<u>11.62</u>	<u>13.34</u>	226–227	80
		56.48	5.15	11.46	13.11		
4a	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>58.22</u>	<u>5.12</u>	<u>15.24</u>	<u>8.88</u>	371–372	75
		58.05	5.41	15.04	8.61		
4b	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>59.27</u>	<u>5.58</u>	<u>14.62</u>	<u>8.43</u>	>360	64
		59.05	5.74	14.49	8.29		
4c	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>64.14</u>	<u>5.11</u>	<u>12.64</u>	<u>7.32</u>	205–208	87
		64.26	5.39	12.49	7.15		
4d	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>66.85</u>	<u>5.32</u>	<u>12.84</u>	<u>7.68</u>	210–213	88
		66.64	5.59	12.95	7.41		
4e	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	<u>62.25</u>	<u>5.56</u>	<u>10.84</u>	<u>6.28</u>	257–260	98
		62.05	5.79	10.72	6.14		
4f	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>55.84</u>	<u>5.38</u>	<u>14.57</u>	<u>16.62</u>	>360	98
		55.65	5.19	14.42	16.51		
4g	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>57.54</u>	<u>4.74</u>	<u>11.35</u>	<u>12.94</u>	210–212	97
		57.76	4.64	11.23	12.85		
4h	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>59.84</u>	<u>5.54</u>	<u>16.58</u>	<u>9.11</u>	>360	73
		59.63	5.29	16.36	9.36		

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>4i</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>60.79</u>	<u>5.45</u>	<u>15.52</u>	<u>8.72</u>	>360	65
		60.65	5.65	15.72	8.99		
<b>5a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	<u>53.64</u>	<u>4.85</u>	<u>13.67</u>	<u>15.64</u>	>360	80
		53.45	4.98	13.85	15.85		
<b>5b</b>	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	<u>59.84</u>	<u>5.25</u>	<u>11.47</u>	<u>13.46</u>	269–271	85
		59.98	5.03	11.66	13.34		
<b>5c</b>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	<u>54.64</u>	<u>5.41</u>	<u>13.14</u>	<u>15.54</u>	228–230	98
		54.53	5.29	13.39	15.32		
<b>5d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>54.67</u>	<u>4.94</u>	<u>14.78</u>	<u>17.33</u>	313–316	85
		54.52	4.84	14.96	17.12		
<b>6a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	<u>54.65</u>	<u>5.44</u>	<u>13.54</u>	<u>15.47</u>	>360	88
		54.53	5.29	13.39	15.32		
<b>6b</b>	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	<u>61.21</u>	<u>5.67</u>	<u>11.15</u>	<u>12.75</u>	233–235	94
		61.39	5.55	11.01	12.61		
<b>6c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	<u>55.44</u>	<u>5.34</u>	<u>12.84</u>	<u>14.65</u>	324–326	42
		55.53	5.59	12.95	14.82		
<b>6d</b>	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	<u>56.34</u>	<u>5.76</u>	<u>12.69</u>	<u>14.21</u>	283–286	83
		56.48	5.87	12.54	14.36		
<b>6e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>55.41</u>	<u>5.34</u>	<u>14.54</u>	<u>16.68</u>	>360	86
		55.65	5.19	14.42	16.51		
<b>6f</b>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>56.85</u>	<u>5.31</u>	<u>13.72</u>	<u>15.78</u>	345–350	58
		56.69	5.51	13.92	15.93		

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H получены на приборе Mercury 300 (300 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, стандарт ТМС, масс-спектры – на приборе MX-1320 с системой прямого ввода образца в источник ионов. Чистота соединений контролировалась с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

**2-(5-Циано-3,3-диметил-8-морфолино-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-c]пиридин-6-илсульфанил)ацетамид (2a).** К раствору 1 г (3.3 ммоль) соединения **1a** в 20 мл водного раствора 0.35 г (3.3 ммоль) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> прибавляют 0.3 г (3.3 ммоль) хлорацетамида. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Продукт перекристаллизовывают из этанола.

**Соединения 2b–d** получают аналогично.

**1-Амино-8,8-диметил-5-морфолино-8,9-дигидро-6H-пирано[4,3-d]тиено[2,3-b]-пиридин-2-карбоксамид (3a).** К раствору этилата натрия, полученного из 0.23 г (10 ммоль) натрия и 50 мл абсолютного этанола, прибавляют 3.62 г (10 ммоль) соединения **2a**. Реакционную смесь нагревают 2 ч при 60 °С. После охлаждения добавляют воду. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и высушивают. Перекристаллизовывают из смеси этанол–хлороформ, 1:1.

**Соединения 3b–d** получают аналогично.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 2–6

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
1	2
<b>2a</b>	1.30 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 2.69 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3.33 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.71 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.76 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ); 4.47 (2H, c, OCH <sub>2</sub> ); 6.90 (1H, ш) и 7.16 (1H, ш, NH <sub>2</sub> )
<b>2b</b>	1.30 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 2.70 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3.24 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.59 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 4.01 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ); 4.46 (2H, c, OCH <sub>2</sub> ); 6.98 (1H, т. т., $^3J = 7.4$ , $^4J = 1.2$ , H <sub>Ph-4</sub> ); 7.24 (2H, м, H <sub>Ph-3,5</sub> ); 7.57 (2H, м, H <sub>Ph-2,6</sub> ); 9.90 (1H, c, NH)
<b>2c</b>	1.28 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 1.85 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.62 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3.62 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.98 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ); 4.70 (2H, c, OCH <sub>2</sub> ); 6.97 (1H, т. т., $^1J = 7.4$ , $^2J = 1.2$ , H <sub>Ph-4</sub> ); 7.22 (2H, м, H <sub>Ph-3,5</sub> ); 7.56 (2H, м, H <sub>Ph-2,6</sub> ); 9.80 (1H, c, NH)
<b>2d</b>	1.70 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1.85 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.51 (2H, т, $J = 5.7$ , CH <sub>2</sub> ); 2.82 (2H, т, $J = 6.5$ , CH <sub>2</sub> ); 3.31 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.72 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.76 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ); 6.87 (1H, ш) и 7.10 (1H, ш, NH <sub>2</sub> )
<b>3a</b>	1.29 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 3.08 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.20 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3.73 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 4.64 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 6.81 (2H, c, NH <sub>2</sub> ); 7.07 (2H, c, NH <sub>2</sub> )
<b>3b</b>	1.33 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 3.15 (4H, м) и 3.77 (4H, м, C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NO); 3.22 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 4.65 (2H, c, OCH <sub>2</sub> ); 6.81 (2H, c, NH <sub>2</sub> ); 7.00 (1H, т. т., $^3J = 7.3$ , $^4J = 1.2$ , H <sub>Ph-4</sub> ); 7.25 (2H, м, H <sub>Ph-3,5</sub> ); 7.69 (2H, м, H <sub>Ph-2,6</sub> ); 8.85 (1H, c, NH)
<b>3c</b>	1.34 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 1.96 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.16 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3.56 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 4.70 (2H, c, OCH <sub>2</sub> ); 6.77 (2H, ш, NH <sub>2</sub> ); 6.97 (1H, т. т., $^3J = 7.3$ , $^4J = 1.2$ , H <sub>Ph-4</sub> ); 7.23 (2H, м, H <sub>Ph-3,5</sub> ); 7.67 (2H, м, H <sub>Ph-2,6</sub> ); 8.62 (1H, c, NH)
<b>3d</b>	1.71 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1.88 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.65 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 3.12 (2H, т, $J = 6.5$ , CH <sub>2</sub> ); 3.30 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.74 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 6.51 (2H, c, NH <sub>2</sub> ); 6.63 (2H, c, NH <sub>2</sub> )
<b>3e</b>	1.74 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1.91 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.68 (2H, т, $J = 5.9$ , CH <sub>2</sub> ); 3.16 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.33 (2H, т, $J = 6.4$ , CH <sub>2</sub> ); 3.76 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.97 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 6.8 (2H, c, NH <sub>2</sub> ); 6.86–7.00 (3H, м, H <sub>Ar-3,4,5</sub> ); 7.83 (1H, c, NH); 8.31 (2H, д. д., $^3J = 7.8$ , $^4J = 1.3$ , H <sub>Ar-6</sub> )
<b>3f</b>	1.05 (6H, д., $^3J = 6.7$ , CH <sub>3</sub> ); 1.06 (3H, д., $^3J = 6.7$ , CH <sub>3</sub> ); 1.84 (1H, окт., $^3J = 6.7$ , CH); 3.01–3.42 (7H, м, CH <sub>2</sub> , N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> и OCH); 3.67–3.84 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.79 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3.93 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 4.59 (1H, д., $^2J = 14.6$ ) и 4.76 (1H, д., $^2J = 14.6$ , OCH <sub>2</sub> ); 6.44 (1H, д. д., $^3J = 8.9$ , $^4J = 2.7$ , H <sub>Ar-5</sub> ); 6.53 (1H, д., $^4J = 2.7$ , H <sub>Ar-3</sub> ); 6.73 (2H, ш, NH <sub>2</sub> ); 7.70 (1H, c, NH); 8.08 (1H, д., $^3J = 8.9$ , H <sub>Ar-6</sub> )
<b>3g</b>	1.35 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 3.21 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.55 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3.79 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.81 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 7.43 (2H, c, NH <sub>2</sub> ); 7.21–7.41 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 8.26 (1H, c, NH)
<b>3h</b>	1.42 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 3.18 (4H, м) и 3.80 (4H, м, C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NO); 3.35 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3.79 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ); 6.97 (2H, c, NH <sub>2</sub> ); 7.06 (1H, т. д., $^3J = 7.7$ , $^4J = 1.3$ ) и 7.28 (1H, т. д., $^3J = 7.8$ , $^4J = 1.3$ , H <sub>Ar-4,5</sub> ); 7.40 (1H, д. д., $^3J = 7.8$ , $^4J = 1.3$ , H <sub>Ar-3</sub> ); 8.05 (1H, c, NH); 8.28 (1H, д. д., $^3J = 8.0$ , $^4J = 1.3$ , H <sub>Ar-6</sub> )
<b>4a</b>	1.35 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 3.21 (4H, м) и 3.79 (4H, м, C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NO); 3.43 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 4.68 (2H, c, OCH <sub>2</sub> ); 8.06 (1H, c, N=CHN); 12.61 (1H, ш, NH)
<b>4b</b>	1.34 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 2.48 (3H, м, CH <sub>3</sub> ); 3.20 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.43 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3.78 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 4.67 (2H, c, OCH <sub>2</sub> ); 12.56 (1H, ш, NH)
<b>4c</b>	1.37 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 3.26 (4H, м) и 3.81 (4H, м, C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NO); 3.44 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 4.69 (2H, c, OCH <sub>2</sub> ); 7.49–7.62 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 8.29 (1H, c, N=CHN)

Продолжение таблицы 2

1	2
4d	1.36 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 1.99 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.99 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3.66 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 4.81 (2H, c, OCH <sub>2</sub> ); 7.47–7.61 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 8.23 (1H, c, N=CH)
4e	1.07 (6H, д, $J=6.8$ , CH <sub>3</sub> ); 1.86 (1H, окт, $J=6.8$ , CH); 3.11–3.21 (3H, м) и 3.32 (2H, д. д. д., ${}^2J=12.9$ , ${}^3J=6.5$ , ${}^3J=3.0$ , N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> и CH <sub>2</sub> ); 3.46 (1H, д. д. д., ${}^3J=11.0$ , ${}^3J=6.8$ , ${}^3J=3.6$ , OCH); 3.67–3.88 (5H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> и CH <sub>2</sub> ); 3.84 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3.89 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 4.68 (1H, д., ${}^2J=14.6$ ) и 4.80 (1H, д., ${}^2J=14.6$ , OCH <sub>2</sub> ); 6.64 (1H, д. д., ${}^3J=8.7$ , ${}^4J=2.6$ , H <sub>Ar-5</sub> ); 6.71 (1H, д., ${}^4J=2.6$ , H <sub>Ar-3</sub> ); 7.26 (1H, д., ${}^3J=8.7$ , H <sub>Ar-6</sub> ); 8.05 (1H, c, N=CH)
4f	1.38 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 3.24 (4H, м) и 3.81 (4H, м, C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NO); 3.75 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3.80 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ); 8.09 (1H, c, N=CHN); 12.65 (1H, ш, NH)
4g	1.41 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 1.45 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 3.29 (4H, м) и 3.84 (4H, м, C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NO); 3.72 (2H, д., ${}^2J=15.8$ , CH <sub>2</sub> ); 3.84 (1H, д., ${}^2J=15.8$ ) и 3.84 (1H, д., ${}^2J=15.8$ , CH <sub>2</sub> ); 3.84 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ); 7.52–7.70 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8.18 (1H, c, N=CHN)
4h	1.77 (2H, м) и 1.92 (2H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.72 (2H, т, $J=5.8$ , CH <sub>2</sub> ); 3.23 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.53 (2H, т, $J=6.5$ , CH <sub>2</sub> ); 3.78 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 8.03 (1H, c, N=CH); 12.56 (1H, ш, NH)
4i	1.77 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1.91 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.45 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.71 (2H, т, $J=5.7$ , CH <sub>2</sub> ); 3.21 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.53 (2H, т, $J=6.5$ , CH <sub>2</sub> ); 3.78 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 12.50 (1H, c, NH)
5a	1.35 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 3.24 (4H, м) и 3.77 (4H, м, C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NO); 3.37 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 4.64 (2H, c, OCH <sub>2</sub> ); 11.24 (1H, ш, NH); 12.59 (1H, c, NH)
5b	1.38 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 3.28 (4H, м) и 3.78 (4H, м, C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NO); 3.42 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 4.66 (2H, c, OCH <sub>2</sub> ); 7.23 (2H, м, H <sub>Ph-2,6</sub> ); 7.43 (1H, м, H <sub>Ph-4</sub> ); 7.50 (2H, м, H <sub>Ph-3,5</sub> ); 11.65 (1H, ш, NH)
5c	1.07 (3H, д., ${}^3J=6.7$ , CH <sub>3</sub> ); 1.09 (3H, д., ${}^3J=6.7$ , CH <sub>3</sub> ); 1.86 (1H, окт, ${}^3J=6.7$ , CH); 3.14 (1H, д. д. д., ${}^2J=17.3$ , ${}^3J=10.5$ ) и 3.63 (1H, д. д., ${}^2J=17.3$ , ${}^3J=3.9$ , CH <sub>2</sub> ); 3.71 (2H, д. д. д., ${}^2J=11.4$ , ${}^3J=6.5$ , ${}^3J=2.9$ ) и 3.81 (2H, д. д. д., ${}^2J=11.4$ , ${}^3J=6.5$ , ${}^3J=2.9$ , N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.44 (1H, д. д. д., ${}^3J=10.5$ , ${}^3J=6.6$ , ${}^3J=3.9$ , OCH); 3.70 (2H, д. д. д., ${}^2J=11.4$ , ${}^3J=6.5$ , ${}^3J=2.9$ ) и 3.81 (2H, д. д. д., ${}^2J=11.4$ , ${}^3J=6.3$ , ${}^3J=2.9$ , O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 4.63 (1H, д., ${}^2J=14.5$ ) и 4.72 (1H, д., ${}^2J=14.5$ , OCH <sub>2</sub> ); 11.20 (1H, ш, NH); 12.59 (1H, c, NH)
5d	1.75 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1.95 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.68 (2H, т, $J=5.9$ , CH <sub>2</sub> ); 3.26 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.45 (2H, т, $J=6.7$ , CH <sub>2</sub> ); 3.76 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 10.70 (1H, ш, NH); 12.59 (1H, c, NH)
6a	1.33 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 2.61 (3H, c, SCH <sub>3</sub> ); 3.21 (4H, м) и 3.78 (4H, м, C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NO); 3.45 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 4.67 (2H, c, OCH <sub>2</sub> ); 12.85 (1H, ш, NH)
6b	1.35 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 1.41 (3H, т, ${}^3J=7.3$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3.15 (2H, к, ${}^3J=7.3$ , SCH <sub>2</sub> ); 3.26 (4H, м) и 3.80 (4H, м, C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NO); 3.48 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 4.70 (2H, c, OCH <sub>2</sub> ); 7.30–7.36 (2H, м) и 7.55–7.61 (3H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
6c	1.33 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 1.47 (3H, т, ${}^3J=7.2$ , CH <sub>3</sub> ); 3.21 (2H, к, ${}^3J=7.2$ , SCH <sub>2</sub> ); 3.22 (4H, м) и 3.78 (4H, м, C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NO); 3.44 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 4.67 (2H, c, OCH <sub>2</sub> ); 12.80 (1H, ш, NH)
6d	1.04 (3H, д., ${}^3J=6.7$ , CH <sub>3</sub> ); 1.06 (3H, д., ${}^3J=6.7$ , CH <sub>3</sub> ); 1.43 (3H, т, ${}^3J=7.3$ , CH <sub>3</sub> ); 1.83 (1H, окт, ${}^3J=6.7$ , CH); 3.22 (2H, м, SCH <sub>2</sub> ); 3.07–3.33 (5H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> и CH <sub>2</sub> ); 3.43 (1H, д. д. д., ${}^3J=10.9$ , ${}^3J=6.7$ , ${}^3J=3.6$ , OCH); 3.63–3.86 (5H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> и CH <sub>2</sub> ); 4.65 (1H, д., ${}^2J=14.7$ ) и 4.77 (1H, д., ${}^2J=14.7$ , OCH <sub>2</sub> ); 12.79 (1H, ш, NH)

Окончание таблицы 2

1	2
<b>6e</b>	1.75 (2H, м) и 1.91 (2H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.62 (3H, с, SCH <sub>3</sub> ); 2.71 (2H, т, <i>J</i> = 5.8, CH <sub>2</sub> ); 3.22 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.54 (2H, т, <i>J</i> = 6.5, CH <sub>2</sub> ); 3.77 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 12.84 (1H, ш, NH)
<b>6f</b>	1.45 (3H, т, <i>J</i> = 7.3, CH <sub>3</sub> ); 1.77 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1.92 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.71 (2H, т, <i>J</i> = 5.8, CH <sub>2</sub> ); 3.21 (2H, к, <i>J</i> = 7.3, SCH <sub>2</sub> ); 3.22 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.54 (2H, т, <i>J</i> = 6.5, CH <sub>2</sub> ); 3.78 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 12.74 (1H, ш, NH)

**1-Амино-5-морфолино-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]изохинолин-2-(3-метокси-фенил)карбоксамид (3e).** К раствору этилата натрия, полученного из 0.46 г (20 ммоль) натрия и 55 мл абсолютного этанола, прибавляют 2.75 г (10 ммоль) соединения **1c**. Перемешивают до полного растворения и прибавляют 2.0 г (10 ммоль) N-(2-метоксифенил)-2-хлорцетамида. Реакционную смесь нагревают 2 ч при 60 °С. После охлаждения к смеси добавляют воду, отфильтровывают, промывают этанолом, высушивают и перекристаллизовывают из смеси этанол–хлороформ, 1:1.

**Соединения 3f–h** получают аналогично.

**2,2-Диметил-5-морфолино-1,4,8,9-тетрагидро-2H-пирано[4'',3':4',5'] пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-он (4a).** Смесь 3.62 г (10 ммоль) соединения **3a**, 25 мл уксусного ангидрида и 15 мл этилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником 3 ч. Отгоняют избыток растворителя, остаток растворяют в 10 мл этанола. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и высушивают. Перекристаллизовывают из ДМСО. ИК спектр,  $\nu_{\max}$ , см<sup>-1</sup>: 3170 (NH), 1650 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 372 [M]<sup>+</sup> (100), 357 (13), 341 (30), 329 (22), 302 (78).

**Соединение 4b.** Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 386 [M]<sup>+</sup> (100), 385 (32), 355 (20), 343 (10), 329 (19), 315 (16).

**Соединения 4b–i** получают аналогично.

**Соединение 4a** получают также другим методом [1].

**2,2-Диметил-5-морфолино-10-тиоксо-1,4,8,9,10,11-гексагидро-2H-пирано-[4'',3':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-он (5a).** Смесь 2 г (5.5 ммоль) соединения **3a**, 15 мл сероуглерода и 60 мл пиридина кипятят с обратным холодильником 15 ч. Растворитель отгоняют и остаток растворяют в 50 мл 2 н. водного раствора гидроксида калия. Смесь отфильтровывают и фильтрат подкисляют 10% соляной кислотой. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из ДМФА. ИК спектр,  $\nu_{\max}$ , см<sup>-1</sup>: 3440 (NH), 1680 (C=O).

**Соединения 5b–d** получают аналогично.

**2,2-Диметил-10-метилсульфанил-5-морфолино-10-тиоксо-1,4,8,9,10,11-гексагидро-2H-пирано[4'',3':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-он (6a).** К раствору 0.56 г (10 ммоль) КОН в 5 мл воды прибавляют 50 мл ДМФА и 4.04 г (10 ммоль) соединения **5a**. К смеси, охлажденной до 10 °С, постепенно добавляют раствор 1.42 г (10 ммоль) иодистого метила в 30 мл этанола. Смесь перемешивают 5 ч при комнатной температуре. Далее в реакционную смесь добавляют 50 мл воды и 50 мл этанола. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из смеси этанол–ДМФА, 2:1. ИК спектр,  $\nu_{\max}$ , см<sup>-1</sup>: 1670 (C=O).

**Соединения 6b–f** получают аналогично.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, Г. В. Мирзоян, С. А. Варганян, Ю. З. Тер-Захарян, Ш. Г. Оганян, А. с. СССР 1282510; *Б. И.*, № 26, 290 (1995).
2. E. Bousquent, G. Romero, F. Guerrero, A. Caruso, M. A. Roxas, *Farmaco. Ed. Sci.*, **40**, 869 (1985).
3. C. G. Dave, P. R. Shah, K. C. Dave, V. J. Patee, *J. Indian Chem. Soc.*, **66**, 48 (1998).
4. Е. Г. Пароникян, Г. В. Мирзоян, А. С. Норавян, Д. А. Авакимян, Ю. З. Тер-Захарян, *Хим.-фарм. журн.*, № 11, 29 (1993).

*Институт тонкой органической химии  
им. А. Л. Мнджояна НАН Республики Армения,  
Ереван 375091  
e-mail: shogikakopyan@rambler.ru*

*Поступило 07.06.2007  
После доработки 02.10.2007*