

Е. Г. Пароникян<sup>1</sup>, Ш. Ш. Дашян<sup>1\*</sup>, А. С. Норавян<sup>1</sup>, Н. С. Минасян<sup>2</sup>

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ  
ЦИКЛОПЕНТА[4',5']ПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНОВ  
И ПИРИМИДО[5',4':2,3]ТИЕНО[2,3-*c*]ИЗОХИНОЛИНОВ**

Разработаны методы получения amino-, алкокси- и алкилсульфанилпроизводных циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов и пиримидо[5',4':2,3]тиено[2,3-*c*]изохинолинов нуклеофильным замещением 4-хлорпроизводных конденсированных пиримидинов.

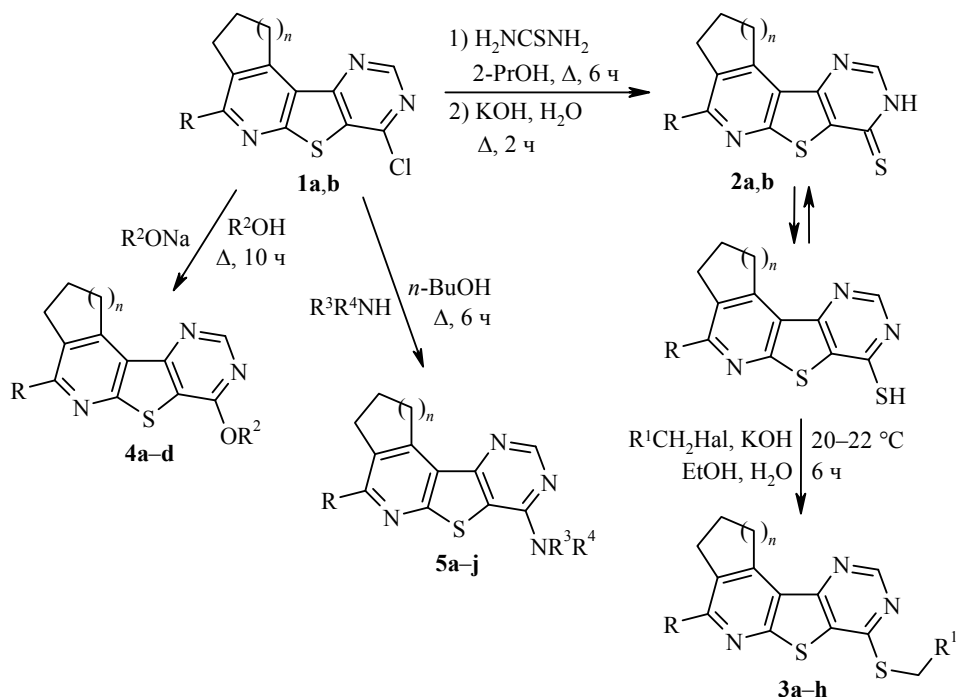
**Ключевые слова:** алкилсульфанилпиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидины, алкоксипиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидины, аминопиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидины, пиримидин, конденсированные системы.

Функционализированные производные пиримидинов составляют основу ряда природных и синтетических биологически активных соединений. Конденсированные пиримидинсодержащие системы также представляют большой интерес в связи с возникновением новых свойств при аннелировании различных циклов [1–4].

В продолжение исследований по синтезу и превращениям конденсированных пиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидинов [5, 6] нами разработаны условия получения функционально замещённых производных гетероциклических систем: циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов и пиримидо[5',4':2,3]тиено[2,3-*c*]изохинолинов.

В литературе описаны методы получения трициклических пиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидинов [7, 8]: алкилсульфанильные производные получены с применением этилата натрия при кипячении в этаноле, а аминопроизводные – многочасовым кипячением в этаноле. В настоящей работе использованы новые условия реакций для синтеза производных тетрациклических систем, которые отличаются от условий, описанных в этих работах.

В качестве исходных соединений мы использовали 4-хлортиено[3,2-*d*]пиримидины **1a,b**. Взаимодействием соединений **1a,b** с тиомочевинной и обработкой выделенных изотиоурониевых солей водным раствором КОН получены тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-тионы **2a,b** (табл. 1), которые могут существовать в тиолактаманной и тиолактимной формах. В ИК спектрах соединений **2a,b** отсутствуют полосы поглощения группы SH при 2550–2600 см<sup>-1</sup> и присутствуют полосы при 1250 и 3120 см<sup>-1</sup>, характерные для групп C=S и NH. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **2a,b** сигналы протонов NH наблюдаются при 13.84 и 13.91 м. д. (табл. 2). Приведённые спектральные данные свидетельствуют о том, что соединения **2a,b** существуют в тиолактаманной форме. Однако в процессе взаимодействия тионов **2a,b** с алкилгалогенидами равновесие смещается в сторону тиолактимной формы и с выходами 67–93% образуются *S*-алкилпроизводные **3a-h** (табл. 1), что объясняется большей поляризуемостью атома серы по сравнению с атомом азота [9]. Реакции проводили при комнатной температуре в водно-этанольном растворе КОН.



**1a, 2a, 3a–d, 4a,b, 5a–e**  $n = 1$ , R = морфолин-4-ил; **1b, 2b, 3e–h, 4c,d, 5f–j**  $n = 2$ , R = пиперидин-1-ил;  
**3 a,e**  $\text{R}^1 = \text{H}$ , **b**  $\text{R}^1 = \text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ , **c**  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-NO}_2$ , **d**  $\text{R}^1 = \text{CONHC}_6\text{H}_4\text{-2-NO}_2$ ,  
**f**  $\text{R}^1 = \text{CONHCH}_2\text{Ph}$ , **g**  $\text{R}^1 = \text{CONHCH}_2\text{-2-фурил}$ , **h**  $\text{R}^1 = \text{COC}_6\text{H}_4\text{-3-NO}_2$ ;  
Hal = Cl (для **3b–d,f,g**), Hal = Br (для **3h**), Hal = I (для **3a,e**); **4 a,c**  $\text{R}^2 = \text{Me}$ , **b,d**  $\text{R}^2 = \text{Et}$ ;  
**5 a**  $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Et}$ ; **b**  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^4 = i\text{-Bu}$ ; **c,g**  $\text{R}^3 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^4 = n\text{-Bu}$ ; **d,i**  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{Ph}$ ;  
**e**  $\text{NR}^3\text{R}^4 = 4\text{-этилпиперазин-1-ил}$ ; **f**  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^4 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ ; **h**  $\text{R}^3 + \text{R}^4 = (\text{CH}_2)_5$ ; **j**  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

Образование *S*-алкильных производных **3a–h** подтверждается спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Несмотря на то, что в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  синглетный сигнал протонов метиленовой группы проявляется в области 4–5 м. д., что не позволяет сделать однозначный выбор между *S*- или *N*-алкилированием, тем не менее замечено, что сигнал группы  $\text{SCH}_2$  проявляется виде узкого синглета, тогда как в *N*-алкилированных соединениях сигнал группы  $\text{NCH}_2$  обычно несколько уширен из-за квадрупольного момента ядра  $^{14}\text{N}$ . Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  более убедительны при выборе между *S*- или *N*-производными, так как на примере многочисленных соединений подобного типа установлено, что сигнал группы  $\text{NCH}_2$  наблюдается при 45–50 м. д., тогда как сигнал группы  $\text{SCH}_2$  обычно проявляется при 30–35 м. д. [10]. На примере соединения **3c** показано, что в то время как протоны метиленовой группы достаточно дезэкранированы ( $\delta$  4.78 м. д.), сигнал  $^{13}\text{C}$  наблюдается при 31.6 м. д., что окончательно подтверждает образование *S*-алкилированного продукта.

Обработкой 4-хлортиено[3,2-*d*]пиримидинов **1a,b** алкоголятом натрия в соответствующем спирте получены 4-алкоксипроизводные **4a–d**, а действием аминов в 1-бутаноле – 4-аминопроизводные **5a–j**. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **4a,c** сигналы группы  $\text{OCH}_3$  наблюдаются при 4.17 м. д., а сигналы групп  $\text{NH}$  соединений **5b,d,f,i,j** – при 7.05–7.78 м. д. (табл. 2).

Таким образом, в ходе исследования синтезированы новые функционализированные производные цикlopента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов и пиримидо[5',4':2,3]тиено[2,3-*c*]изохинолинов.

## Физико-химические характеристики соединений 2–5

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	S		
<b>2a</b>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	<u>55.71</u>	<u>4.53</u>	<u>16.15</u>	<u>18.78</u>	301–303	71
		55.79	4.68	16.27	18.62		
<b>2b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	<u>60.56</u>	<u>5.49</u>	<u>15.63</u>	<u>17.87</u>	278–280	69
		60.64	5.65	15.72	17.99		
<b>3a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	<u>57.15</u>	<u>5.23</u>	<u>15.54</u>	<u>17.97</u>	209–210	84
		56.96	5.06	15.63	17.89		
<b>3b</b>	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>61.67</u>	<u>5.46</u>	<u>13.78</u>	<u>12.52</u>	231–232	85
		61.76	5.38	13.85	12.68		
<b>3c</b>	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	<u>57.72</u>	<u>4.54</u>	<u>14.48</u>	<u>13.26</u>	248–250	93
		57.60	4.41	14.60	13.37		
<b>3d</b>	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	<u>55.23</u>	<u>4.35</u>	<u>15.92</u>	<u>12.18</u>	206–208	78
		55.16	4.24	16.08	12.27		
<b>3e</b>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	<u>61.67</u>	<u>6.13</u>	<u>15.26</u>	<u>17.48</u>	157–158	90
		61.59	5.98	15.12	17.31		
<b>3f</b>	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>	<u>64.26</u>	<u>5.91</u>	<u>13.96</u>	<u>12.84</u>	174–175	70
		64.38	5.80	13.90	12.73		
<b>3g</b>	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>60.77</u>	<u>5.46</u>	<u>14.28</u>	<u>12.84</u>	166–167	67
		60.83	5.51	14.19	12.99		
<b>3h</b>	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	<u>60.16</u>	<u>4.69</u>	<u>13.55</u>	<u>12.46</u>	192–194	84
		60.10	4.85	13.48	12.34		
<b>4a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>59.57</u>	<u>5.24</u>	<u>16.28</u>	<u>9.42</u>	216–217	91
		59.63	5.30	16.36	9.36		
<b>4b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>60.72</u>	<u>5.73</u>	<u>15.81</u>	<u>8.89</u>	170–171	91
		60.65	5.66	15.72	9.00		
<b>4c</b>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>64.45</u>	<u>6.42</u>	<u>15.73</u>	<u>9.12</u>	149–150	89
		64.38	6.26	15.81	9.05		
<b>4d</b>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>65.28</u>	<u>6.67</u>	<u>15.38</u>	<u>8.77</u>	134–135	87
		65.19	6.56	15.20	8.70		
<b>5a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> OS	<u>62.72</u>	<u>6.65</u>	<u>18.34</u>	<u>8.43</u>	171–172	81
		62.64	6.57	18.26	8.36		
<b>5b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> OS	<u>62.56</u>	<u>6.63</u>	<u>18.32</u>	<u>8.46</u>	201–202	86
		62.64	6.57	18.26	8.36		
<b>5c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> OS	<u>63.51</u>	<u>6.92</u>	<u>17.58</u>	<u>8.13</u>	154–155	84
		63.45	6.85	17.62	8.07		
<b>5d</b>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> OS	<u>66.21</u>	<u>5.65</u>	<u>16.85</u>	<u>7.59</u>	210–212	87
		66.16	5.55	16.77	7.68		
<b>5e</b>	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> OS	<u>62.18</u>	<u>6.75</u>	<u>19.85</u>	<u>7.62</u>	174–175	92
		62.24	6.65	19.79	7.55		
<b>5f</b>	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> S	<u>67.51</u>	<u>7.69</u>	<u>16.95</u>	<u>7.76</u>	124–125	78
		67.45	7.63	17.10	7.83		
<b>5g</b>	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> S	<u>67.53</u>	<u>7.58</u>	<u>17.17</u>	<u>7.78</u>	124–125	84
		67.45	7.63	17.10	7.83		
<b>5h</b>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> S	<u>67.85</u>	<u>7.22</u>	<u>17.25</u>	<u>7.79</u>	137–139	85
		67.78	7.17	17.18	7.87		
<b>5i</b>	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> S	<u>69.82</u>	<u>6.45</u>	<u>16.17</u>	<u>7.51</u>	165–166	82
		69.90	6.34	16.30	7.46		
<b>5j</b>	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> S	<u>70.51</u>	<u>6.65</u>	<u>15.85</u>	<u>7.39</u>	154–155	80
		70.40	6.59	15.79	7.23		

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 2–5

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
1	2
<b>2a</b>	2.14–2.24 (2H, м, 2-CH <sub>2</sub> ); 2.99 (2H, т, $J = 7.2$ , 3-CH <sub>2</sub> ); 3.40 (2H, т, $J = 7.5$ , 1-CH <sub>2</sub> ); 3.57–3.62 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.73–3.79 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 8.18 (1H, д, $J = 3.7$ , H-9); 13.84 (1H, уш. с, NH)
<b>2b</b>	1.63–1.97 (10H, м, 2,3-CH <sub>2</sub> , 3,4,5-CH <sub>2</sub> пиперидин); 2.69 (2H, т, $J = 6.5$ , 4-CH <sub>2</sub> ); 3.19–3.28 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.50 (2H, т, $J = 6.5$ , 1-CH <sub>2</sub> ); 8.18 (1H, д, $J = 3.6$ , H-10); 13.91 (1H, уш. с, NH)
<b>3a</b>	2.17–2.27 (2H, м, 2-CH <sub>2</sub> ); 2.75 (3H, с, SCH <sub>3</sub> ); 3.00 (2H, т, $J = 7.2$ , 3-CH <sub>2</sub> ); 3.47 (2H, т, $J = 7.5$ , 1-CH <sub>2</sub> ); 3.56–3.61 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.73–3.79 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 8.86 (1H, с, H-9)
<b>3b</b>	2.18–2.29 (2H, м, 2-CH <sub>2</sub> ); 2.76 (2H, т, $J = 7.2$ , 3-CH <sub>2</sub> ); 3.03 (2H, т, $J = 7.2$ , NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.34–3.41 (2H, м, NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.48 (2H, т, $J = 7.5$ , 1-CH <sub>2</sub> ); 3.59–3.64 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.75–3.79 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 4.03 (2H, с, SCH <sub>2</sub> ); 7.05–7.20 (5H, м, H Ph); 7.92 (1H, т, $J = 5.9$ , NH); 8.80 (1H, с, H-9)
<b>3c</b>	2.17–2.27 (2H, м, 2-CH <sub>2</sub> ); 3.01 (2H, т, $J = 7.2$ , 3-CH <sub>2</sub> ); 3.47 (2H, т, $J = 7.5$ , 1-CH <sub>2</sub> ); 3.58–3.63 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.73–3.79 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 4.78 (2H, с, SCH <sub>2</sub> ); 7.70–7.76 (2H, м, H-2,6 Ar); 8.11–8.17 (2H, м, H-3,5 Ar); 8.90 (1H, с, H-9)
<b>3d</b>	2.08–2.20 (2H, м, 2-CH <sub>2</sub> ); 3.00 (2H, т, $J = 7.2$ , 3-CH <sub>2</sub> ); 3.38 (2H, т, $J = 7.5$ , 1-CH <sub>2</sub> ); 3.56–3.63 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.70–3.77 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 4.41 (2H, с, SCH <sub>2</sub> ); 7.36 (1H, д. д. д, $J = 8.2$ , $J = 7.4$ , $J = 1.3$ , H-4 Ar); 7.72 (1H, д. д. д, $J = 8.2$ , $J = 7.4$ , $J = 1.4$ , H-5 Ar); 7.87 (1H, д. д, $J = 8.2$ , $J = 1.3$ , H-6 Ar); 7.98 (1H, д. д, $J = 8.2$ , $J = 1.4$ , H-3 Ar); 8.99 (1H, с, H-9); 10.76 (1H, уш. с, NH)
<b>3e</b>	1.64–2.00 (10H, м, 2,3-CH <sub>2</sub> , 3,4,5-CH <sub>2</sub> пиперидин); 2.71 (2H, т, $J = 6.5$ , 4-CH <sub>2</sub> ); 2.75 (3H, с, SCH <sub>3</sub> ); 3.21–3.26 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.58 (2H, т, $J = 6.5$ , 1-CH <sub>2</sub> ); 8.88 (1H, с, H-10)
<b>3f</b>	1.65–2.00 (10H, м, 2,3-CH <sub>2</sub> , 3,4,5-CH <sub>2</sub> пиперидин); 2.72 (2H, т, $J = 5.9$ , 4-CH <sub>2</sub> ); 3.22–3.28 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.58 (2H, т, $J = 5.9$ , 1-CH <sub>2</sub> ); 4.14 (2H, с, SCH <sub>2</sub> ); 4.34 (2H, д, $J = 5.9$ , NHCH <sub>2</sub> Ph); 7.16–7.28 (5H, м, H Ph); 8.45 (1H, т, $J = 5.9$ , NH); 8.88 (1H, с, H-10)
<b>3g</b>	1.64–2.00 (10H, м, 2,3-CH <sub>2</sub> , 3,4,5-CH <sub>2</sub> пиперидин); 2.71 (2H, т, $J = 6.5$ , 4-CH <sub>2</sub> ); 3.22–3.28 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.58 (2H, т, $J = 6.5$ , 1-CH <sub>2</sub> ); 4.13 (2H, с, SCH <sub>2</sub> ); 4.32 (2H, д, $J = 5.6$ , NHCH <sub>2</sub> Fur); 6.20 (1H, д. д, $J = 3.2$ , $J = 0.8$ , H-3 Fur); 6.30 (1H, д. д, $J = 3.2$ , $J = 1.8$ , H-4 Fur); 7.39 (1H, д. д, $J = 1.8$ , $J = 0.8$ , H-5 Fur); 8.46 (1H, т, $J = 5.6$ , NH); 8.88 (1H, с, H-10)
<b>3h</b>	1.65–2.00 (10H, м, 2,3-CH <sub>2</sub> , 3,4,5-CH <sub>2</sub> пиперидин); 2.71 (2H, т, $J = 6.5$ , 4-CH <sub>2</sub> ); 3.22–3.29 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.57 (2H, т, $J = 6.5$ , 1-CH <sub>2</sub> ); 5.05 (2H, с, SCH <sub>2</sub> ); 7.83 (1H, т, $J = 8.0$ , H-5 Ar); 8.45–8.51 (2H, м, H-4,6 Ar); 8.81 (1H, с, H-10); 8.90 (1H, д. д, $J = 2.2$ , $J = 1.4$ , H-2 Ar)
<b>4a</b>	2.16–2.28 (2H, м, 2-CH <sub>2</sub> ); 3.00 (2H, т, $J = 7.2$ , 3-CH <sub>2</sub> ); 3.48 (2H, т, $J = 7.5$ , 1-CH <sub>2</sub> ); 3.54–3.60 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.73–3.79 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 4.17 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 8.66 (1H, с, H-9)

1	2
<b>4b</b>	1.52 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.17–2.28 (2H, м, 2- $\text{CH}_2$ ); 3.00 (2H, т, $J = 7.2$ , 3- $\text{CH}_2$ ); 3.48 (2H, т, $J = 7.5$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 3.53–3.60 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.74–3.80 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 4.64 (2H, κ, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 8.63 (1H, с, Н-9)
<b>4c</b>	1.64–2.00 (10H, м, 2,3- $\text{CH}_2$ , 3,4,5- $\text{CH}_2$ пиперидин); 2.72 (2H, т, $J = 5.8$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 3.19–3.25 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.59 (2H, т, $J = 6.5$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 4.17 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 8.67 (1H, с, Н-10)
<b>4d</b>	1.52 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.64–2.00 (10H, м, 2,3- $\text{CH}_2$ , 3,4,5- $\text{CH}_2$ пиперидин); 2.72 (2H, т, $J = 5.8$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 3.19–3.26 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.59 (2H, т, $J = 6.5$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 4.64 (2H, κ, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 8.65 (1H, с, Н-10)
<b>5a</b>	1.34 (6H, т, $J = 7.0$ , $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ); 2.15–2.26 (2H, м, 2- $\text{CH}_2$ ); 2.97 (2H, т, $J = 7.1$ , 3- $\text{CH}_2$ ); 3.49 (2H, т, $J = 7.4$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 3.49–3.53 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.73–3.78 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.80 (4H, κ, $J = 7.0$ , $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ); 8.41 (1H, с, Н-9)
<b>5b</b>	0.98 (6H, д, $J = 6.7$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.98–2.11 (1H, м, $\text{CHMe}_2$ ); 2.15–2.26 (2H, м, 2- $\text{CH}_2$ ); 2.97 (2H, т, $J = 7.2$ , 3- $\text{CH}_2$ ); 3.35 (2H, д, $J = 7.1$ , $J = 6.0$ , $\text{NHCH}_2$ ); 3.47 (2H, т, $J = 7.5$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 3.48–3.53 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.74–3.80 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 7.15 (1H, уш. т, $J = 6.0$ , NH); 8.38 (1H, с, Н-9)
<b>5c</b>	1.01 (3H, т, $J = 7.3$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.38–1.51 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.64–1.76 (2H, м, $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.14–2.26 (2H, м, 2- $\text{CH}_2$ ); 2.96 (2H, т, $J = 7.2$ , 3- $\text{CH}_2$ ); 3.37 (3H, с, $\text{NCH}_3$ ); 3.49 (2H, т, $J = 7.6$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 3.49–3.54 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.74–3.80 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.75 (2H, т, $J = 6.0$ , $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 8.40 (1H, с, Н-9)
<b>5d</b>	2.15–2.25 (2H, м, 2- $\text{CH}_2$ ); 2.96 (2H, т, $J = 7.2$ , 3- $\text{CH}_2$ ); 3.47 (2H, т, $J = 7.5$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 3.48–3.54 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.74–3.80 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 4.77 (2H, д, $J = 5.9$ , $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ); 7.15–7.41 (5H, м, Н Ph); 7.78 (1H, уш. т, $J = 5.9$ , NH); 8.42 (1H, с, Н-9)
<b>5e</b>	1.12 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.15–2.26 (2H, м, 2- $\text{CH}_2$ ); 2.47 (2H, κ, $J = 7.1$ , $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.56–2.64 (4H, м, 2,6- $\text{CH}_2$ пиперазин); 2.97 (2H, т, $J = 7.2$ , 3- $\text{CH}_2$ ); 3.48 (2H, т, $J = 7.5$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 3.49–3.54 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 3.73–3.79 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.91–3.98 (4H, м, 3,5- $\text{CH}_2$ пиперазин); 8.47 (1H, с, Н-9)
<b>5f</b>	0.94 (3H, т, $J = 6.6$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.32–1.46 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.60–1.98 (12H, м, 2,3- $\text{CH}_2$ , 3,4,5- $\text{CH}_2$ пиперидин, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 2.71 (2H, т, $J = 5.8$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 3.13–3.21 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.47–3.55 (2H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.59 (2H, т, $J = 6.5$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 7.05 (1H, уш. т, $J = 5.6$ , NH); 8.40 (1H, с, Н-10)
<b>5g</b>	1.00 (3H, т, $J = 7.3$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.37–1.50 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.61–1.97 (12H, м, 2,3- $\text{CH}_2$ , 3,4,5- $\text{CH}_2$ пиперидин, $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.71 (2H, т, $J = 5.8$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 3.13–3.21 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.37 (3H, с, $\text{NCH}_3$ ); 3.60 (2H, т, $J = 6.5$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 3.72–3.79 (2H, м, $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 8.41 (1H, с, Н-10)
<b>5h</b>	1.62–1.98 (16H, м, 2,3- $\text{CH}_2$ , 3,4,5- $\text{CH}_2$ 5-пиперидин, 3,4,5- $\text{CH}_2$ 8-пиперидин); 2.71 (2H, т, $J = 5.8$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 3.13–3.21 (4H, м, 5- $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.61 (2H, т, $J = 6.5$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 3.86–3.94 (4H, м, 8- $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 8.47 (1H, с, Н-10)
<b>5i</b>	1.62–1.98 (10H, м, 2,3- $\text{CH}_2$ , 3,4,5- $\text{CH}_2$ пиперидин); 2.72 (2H, т, $J = 5.7$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 3.14–3.22 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.59 (2H, т, $J = 6.5$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 4.77 (2H, д, $J = 5.9$ , $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ); 7.14–7.40 (5H, м, Н Ph); 7.75 (1H, уш. т, $J = 5.9$ , NH); 8.43 (1H, с, Н-10)
<b>5j</b>	1.62–1.98 (10H, м, 2,3- $\text{CH}_2$ , 3,4,5- $\text{CH}_2$ пиперидин); 2.72 (2H, т, $J = 5.7$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 2.94–3.01 (2H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.14–3.22 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.60 (2H, т, $J = 6.4$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 3.71–3.79 (2H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 7.12–7.28 (6H, м, NH, Н Ph); 8.46 (1H, с, Н-10)

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Mercury 300 Vx (300 и 75 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **3c** сделано на основании двумерной корреляционной спектроскопии НМРС. Элементный анализ проведён на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius.

Производные 4-хлортиено[3,2-*d*]пиримидинов **1a,b** получены по литературной методике [11].

**4-(Морфолин-4-ил)-2,3-дигидро-1*H*-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]-пиримидин-7(8*H*)-тион (2a).** Смесь 3.85 г (0.01 моль) соединения **1a**, 3.80 г (0.05 моль) тиомочевины и 60 мл 2-PrOH кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают EtOH и сушат. Получают 4 г изотиурониевой соли, которую разлагают раствором 2.8 г (0.05 моль) КОН в 50 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения подкисляют 10% HCl, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают  $\text{H}_2\text{O}$  и перекристаллизовывают из ДМСО.

**5-(Пиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин-8(9*H*)-тион (2b)** получают аналогично соединению **2a**. ИК спектр  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1250 (C=S), 1560–1570 (C=C<sub>Ar</sub>), 3120 (NH).

**Получение 7-алкилсульфанил-4-(морфолин-4-ил)-2,3-дигидро-1*H*-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов 3a–d и 8-алкилсульфанил-5-(пиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолинов 3e–h** (общая методика). К раствору 0.112 г (2 ммоль) КОН в 20 мл 80% EtOH добавляют 2 ммоль соединения **2a,b**. К полученному раствору при перемешивании добавляют 2 ммоль алкилгалогенида. Смесь перемешивают при 20–22 °C в течение 6 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают  $\text{H}_2\text{O}$ , EtOH. Перекристаллизовывают из смеси  $\text{CHCl}_3$ –EtOH, 1:2. ИК спектры,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : **3a**: 1580 (C=C<sub>Ar</sub>); **3b**: 1570 (C=C<sub>Ar</sub>), 1660 (C=O), 3280 (NH); **3c**: 1370, 1520 (NO<sub>2</sub>), 1580 (C=C<sub>Ar</sub>); **3d**: 1370, 1540 (NO<sub>2</sub>), 1560 (C=C<sub>Ar</sub>), 1690 (C=O); **3e**: 1570 (C=C<sub>Ar</sub>); **3f**: 1580 (C=C<sub>Ar</sub>), 1650 (C=O), 3270 (NH); **3g**: 1570 (C=C<sub>Ar</sub>), 1650 (C=O), 3270 (NH); **3h**: 1370, 1530 (NO<sub>2</sub>), 1560 (C=C<sub>Ar</sub>), 1690 (C=O).

**Соединение 3c.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 25.1 (2-CH<sub>2</sub>); 31.4 (1-CH<sub>2</sub>); 31.6 (SCH<sub>2</sub>); 32.1 (3-CH<sub>2</sub>); 47.2 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 66.0 (O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 116.3; 123.0 (C-2,6 Ar); 123.7; 124.9; 129.8 (C-3,5 Ar); 145.3; 146.4; 153.3 (N=CH); 153.4; 154.3; 158.1; 159.4; 159.5.

**Получение 7-алкокси-4-(морфолин-4-ил)-2,3-дигидро-1*H*-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов 4a,b, 8-алкокси-5-(пиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолинов 4c,d** (общая методика). К раствору метилата или этилата натрия, полученному из 46 мг (2 ммоль) Na и 15 мл MeOH или EtOH, добавляют 2 ммоль соединения **1a,b**. Смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 10 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают  $\text{H}_2\text{O}$ . Перекристаллизовывают из смеси  $\text{CHCl}_3$ –MeOH, 1:2.

**Получение 7-амино-4-(морфолин-4-ил)-2,3-дигидро-1*H*-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов 5a–e и 8-амино-5-(пиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолинов 5f–j** (общая методика). К смеси 10 ммоль соединения **1a,b** и 30 мл *n*-BuOH добавляют 50 ммоль соответствующего амина. Смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ . Перекристаллизовывают из смеси  $\text{CHCl}_3$ –EtOH, 1:3.

*Работа выполнена при финансовой поддержке ГКН МОН Республики Армении в рамках программы "Поддержка аспирантов и молодых соискателей – 2013", № 14A-1d43.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A.-R. B. A. El-Gazzar, H. A. R. Hussein, H. N. Hafez, *Acta Pharm.*, **57**, 395 (2007).
2. Y. Loidreau, P. Marchand, C. Dubouilh-Benard, M.-R. Nourrisson, M. Duflos, O. Lozach, N. Loaёс, L. Meijer, Th. Besson, *Eur. J. Med. Chem.*, **58**, 171 (2012).
3. N. M. Rateb, S. H. Abdelaziz, H. F. Zohdi, *Int. J. Adv. Res.*, **2**, 446 (2014).
4. A. A. Aly, E. A. Ishak, M. Ramadan, M. O. Germoush, T. I. El-Emary, N. S. Al-Muaikel, *J. Heterocycl. Chem.*, **50**, 451 (2013).
5. Е. Г. Пароникян, Ш. Ф. Акопян, А. С. Норавян, *ХГС*, 1491 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1390 (2012).]
6. Е. Г. Пароникян, Ш. Ф. Акопян, А. С. Норавян, И. А. Двагачпанян, И. М. Назарян, А. Г. Акопян, *Хим.-фарм. журн.*, **44**, № 4, 17 (2010). [*Pharm. Chem. J.*, **44**, 183 (2010).]
7. S. W. Schneller, F. W. Clough, *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 975 (1974).
8. В. И. Шведов, Т. П. Сычева, Т. В. Сакович, *ХГС*, 1340 (1979). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **15**, 1078 (1979).]
9. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985, с. 159.
10. Ф. Н. Каратаева, В. В. Клочков, *Спекроскопия ЯМР в органической химии*, ч. 1, Изд-во КФУ, Казань, 2013, с. 49.
11. Е. Г. Пароникян, Ш. Ш. Дашян, А. С. Норавян, Н. С. Минасян, *Хим. журн. Армении*, **66**, 611 (2013).

<sup>1</sup> Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миндзояна  
Научно-технологического центра органической  
и фармацевтической химии НАН РА,  
пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения  
e-mail: shdashyan@gmail.com

Поступило 3.04.2014  
После доработки 26.05.2014

<sup>2</sup> Центр исследования строения молекул  
Научно-технологического центра органической  
и фармацевтической химии НАН РА,  
пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения  
e-mail: nupetin@gmail.com