

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

СИНТЕЗ ПИРАНО(ТИОПИРАНО)ПИРИДОТИЕНОПИРИМИДИНОВ И ПИРИМИДОТИЕНОИЗОХИНОЛИНОВ, АННЕЛИРОВАННЫХ ПО ПИРИМИДИНОВОМУ ЦИКЛУ ТРИАЗОЛОМ И ТЕТРАЗОЛОМ

Реакцией циклоконденсации синтезированы 7,10-дигидро-8*H*-пирано(тиопирано)-пиридотиенопиримидины и 7,8,9,10-тетрагидропиримидотиеноизохинолины, аннелированные по пиримидиновому циклу триазолом или тетразолом.

Ключевые слова: 7,10-дигидро-8*H*-пирано[4",3":4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]-тетразоло[1,5-*c*]пиримидины, 7,10-дигидро-8*H*-пирано[4",3":4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*(4,3-*c*)]пиримидины, 7,8,9,10-тетрагидротетразоло[1",5':1',6"]пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолины, 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1",5":1',6'(4",3":1',6')]пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолины, аннелирование, циклоконденсация.

Известно, что многие конденсированные соединения с тиенопиримидиновым фрагментом обладают биологической активностью. Так, аминокзамещённые производные этих соединений проявляют противоопухолевую [1], антимикробную [2] и антивирусную активность [3], а их пиперазинзамещённые аналоги являются антидепрессантами [4]; тиенопиримидиноны оказывают антигипертензивное действие [5], а алкоксизамещённые производные могут использоваться в качестве фунгицидов [6].

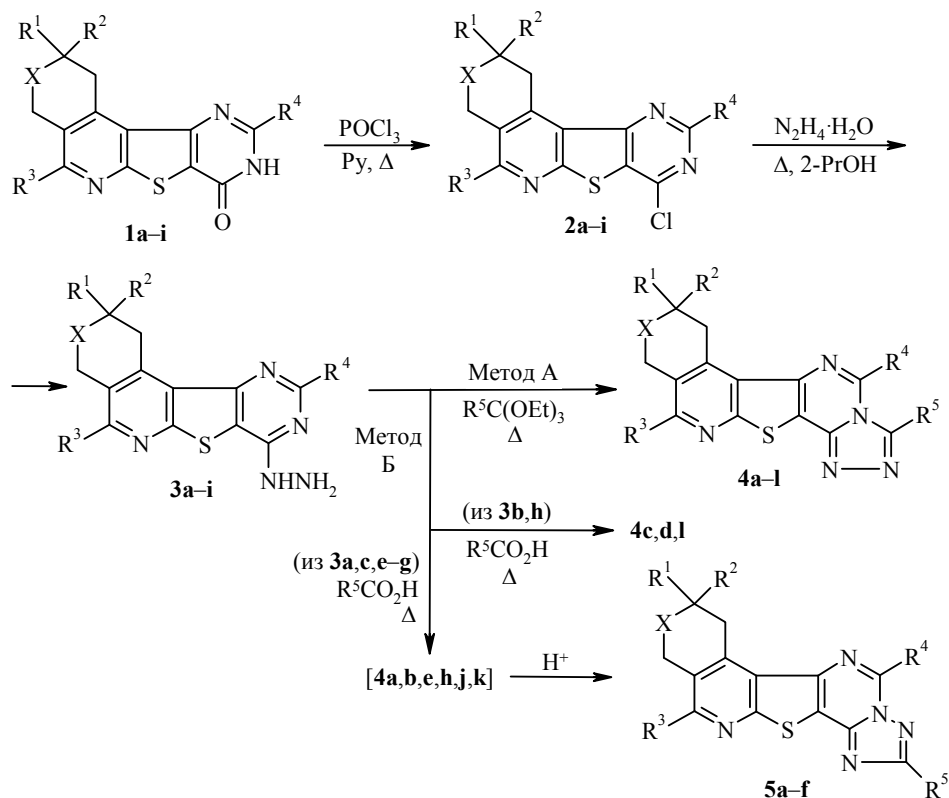
Широкий спектр биологической активности конденсированных тиенопиримидинов и возможность дальнейшей модификации их циклической структуры, делают эти соединения чрезвычайно привлекательными для синтеза новых биологически активных веществ.

Задача настоящей работы заключалась в разработке методов синтеза 7,10-дигидро-8*H*-пирано(тиопирано)пиридотиенопиримидинов и 7,8,9,10-тетрагидропиримидотиеноизохинолинов, аннелированных по пиримидиновому циклу триазолом или тетразолом.

Синтез целевых соединений осуществлялся на основе описанных ранее конденсированных производных тиено[3,2-*d*]пиримидина **1a–i** [7], которые после преобразования в 8-хлорпроизводные **2a–i** [8], были превращены в соответствующие 8-гидразиномзамещённые **3a–i** [9–11]. Соединения **2b**, **3b**, **f** синтезированы впервые (табл. 1).

Кипячение соединений **3a–h** в соответствии с методикой А приводит к 1,2,4-триазоло[4,3-*c*]пиримидинам **4a–l**, а кипячение соединений **3a–c, e–h** в соответствии с методикой Б, приводит к неоднозначным результатам. Так, из гидразинов **3b, h** получены с высокими выходами триазоло[4,3-*c*]пиримидины **4c, d, l**, а из гидразинов **3a, c, e–g** – продукты **5a–f**, являющиеся [1,5-*c*]-изомерами соединений **4a, b, e, h, j, k**. Следует также отметить, что выдерживание соединения **3g** в муравьиной кислоте (методика В) приводит только к продукту **4k**.

Полученные результаты позволяют предположить первоначальное образование соединений **4**, которые под действием кислоты могут перегруппиро-



- 1a–3a, 4a,b, 5a,b** X = O, R¹ = R² = Me, R³ = морфолин-4-ил, R⁴ = H; **4a, 5a** R⁵ = H; **4b, 5b** R⁵ = Me;
1b–3b, 4c,d X = O, R¹ = R² = R⁴ = Me, R³ = морфолин-4-ил; **4c** R⁵ = H; **4d** R⁵ = Me;
1c–3c, 4e, 5c X = O, R¹ = R² = Me, R³ = морфолин-4-ил, R⁴ = SBn; **4e, 5c** R⁵ = H;
1d–3d, 4f,g X = O, R¹ = R² = Me, R³ = пирролидин-1-ил, R⁴ = H; **4f** R⁵ = H; **4g** R⁵ = Me;
1e–3e, 4h,i, 5d X = O, R¹ = R⁴ = H, R² = *i*-Pr, R³ = морфолин-4-ил; **4h, 5d** R⁵ = H; **4i** R⁵ = Me;
1f–3f, 4j, 5e X = S, R¹ = R² = Me, R³ = морфолин-4-ил, R⁴ = H; **4j, 5e** R⁵ = H;
1g–3g, 4k, 5f X = CH₂, R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = морфолин-4-ил, **4k, 5f** R⁵ = H;
1h–3h, 4l X = CH₂, R¹ = R² = H, R³ = морфолин-4-ил, R⁴ = SMe; **4l** R⁵ = H;
1i–3i X = CH₂, R¹ = R² = H, R³ = морфолин-4-ил, R⁴ = SBn

вываться по Димроту с разрывом связи C–N пиримидинового цикла в соединения **5**. Устойчивость триазолопиримидинов **4** к указанной перегруппировке различна и определяется характером замещения пиримидинового цикла, а также температурой реакции.

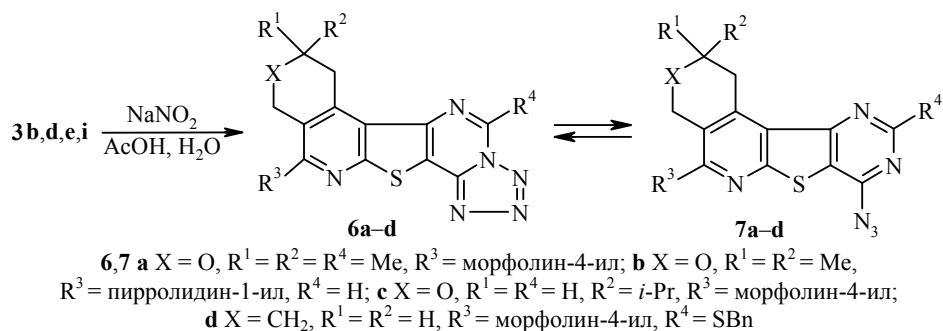
Так, соединения **4c,d** или **4l**, содержащие группы Me или SMe в положении 4 пиримидинового цикла, при кипячении в кислоте устойчивы, а соединения **4a,b,h,j,k** или **4e**, содержащие заместители H или SBn, легко превращаются в соответствующие изомеры **5a–f**. Неустойчивое в условиях кипячения соединение **4k** при 50–60 °C не подвергается перегруппировке в изомер **5k**.

Изомеры **4** и **5** с незамещённым триазольным циклом легко различаются по положению сигнала протона этого цикла в спектрах ЯМР ¹H [12]: сигнал протона H-3 соединений **4** смещён в более слабое поле (9.23–9.44 м. д.) относительно сигнала H-2 соединений **5** (8.42–8.57 м. д.), что, вероятно, связано с эффектом магнитной анизотропии пиримидинового цикла (табл. 2). Отметим также, что изомеры **4** имеют более высокие температуры плавления по сравнению с соединениями **5** (табл. 1).

Физико-химические характеристики соединений 2–6

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, % (метод)	R _f
		С	Н	Н	С			
2b	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ S	<u>56.22</u>	<u>5.32</u>	<u>13.62</u>	<u>7.72</u>	253–255	75	0.61
		56.36	5.23	13.84	7.92			
3b	C ₁₉ H ₂₄ N ₆ O ₂ S	<u>56.75</u>	<u>6.16</u>	<u>20.78</u>	<u>8.14</u>	272–274	92	0.51
		56.98	6.04	20.98	8.01			
3f	C ₁₈ H ₂₂ N ₆ OS ₂	<u>53.65</u>	<u>5.36</u>	<u>20.71</u>	<u>15.81</u>	272–274	94	0.53
		53.71	5.51	20.88	15.93			
4a	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₂ S	<u>57.75</u>	<u>5.16</u>	<u>21.48</u>	<u>8.15</u>	324–325	87 (А)	0.53
		57.56	5.08	21.20	8.09			
4b	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ S	<u>58.41</u>	<u>5.48</u>	<u>20.63</u>	<u>7.65</u>	334–336	70 (А)	0.48
		58.52	5.40	20.47	7.81			
4c	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ S	<u>58.78</u>	<u>5.66</u>	<u>20.33</u>	<u>7.56</u>	342–344	66 (А)	0.51
		58.52	5.40	20.47	7.81			
4d	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₂ S	<u>59.68</u>	<u>5.76</u>	<u>19.61</u>	<u>7.49</u>	305–307	75 (А)	0.48
		59.41	5.70	19.80	7.55			
4e	C ₂₆ H ₂₆ N ₆ O ₂ S ₂	<u>60.34</u>	<u>5.26</u>	<u>16.38</u>	<u>12.58</u>	243–244	91 (А)	0.48
		60.21	5.05	16.20	12.36			
4f	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ OS	<u>59.78</u>	<u>5.56</u>	<u>22.18</u>	<u>8.56</u>	307–309	92 (А)	0.52
		59.98	5.30	22.09	8.43			
4g	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ OS	<u>60.78</u>	<u>5.43</u>	<u>21.54</u>	<u>8.28</u>	333–335	94 (А)	0.61
		60.89	5.62	21.30	8.13			
4h	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ S	<u>58.32</u>	<u>5.46</u>	<u>20.63</u>	<u>7.56</u>	300–302	88 (А)	0.62
		58.52	5.40	20.47	7.81			
4i	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₂ S	<u>59.32</u>	<u>5.41</u>	<u>19.63</u>	<u>7.32</u>	298–300	66 (А)	0.51
		59.41	5.70	19.80	7.55			
4j	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ OS ₂	<u>55.42</u>	<u>4.67</u>	<u>20.52</u>	<u>15.62</u>	318–320	94 (А)	0.55
		55.32	4.89	20.37	15.55			
4k	C ₁₈ H ₁₈ N ₆ OS	<u>59.35</u>	<u>4.77</u>	<u>22.80</u>	<u>8.92</u>	300–303	55 (А)	0.51
		59.00	4.95	22.93	8.75			
4l	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ OS ₂	<u>55.45</u>	<u>4.77</u>	<u>20.50</u>	<u>15.31</u>	300–301	81 (А)	0.48
		55.32	4.89	20.37	15.55			
5a	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₂ S	<u>57.18</u>	<u>5.26</u>	<u>21.31</u>	<u>8.18</u>	271–272	75 (Б)	0.53
		57.56	5.08	21.20	8.09			
5b	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ S	<u>58.41</u>	<u>5.52</u>	<u>20.31</u>	<u>7.76</u>	248–250	72 (Б)	0.53
		58.52	5.40	20.47	7.81			
5c	C ₂₆ H ₂₆ N ₆ O ₂ S ₂	<u>60.41</u>	<u>5.14</u>	<u>16.45</u>	<u>12.63</u>	236–238	83 (Б)	0.51
		60.21	5.05	16.20	12.36			
5d	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ S	<u>58.32</u>	<u>5.45</u>	<u>20.61</u>	<u>7.64</u>	243–245	61 (Б)	0.48
		58.52	5.40	20.47	7.81			
5e	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ OS ₂	<u>55.52</u>	<u>4.74</u>	<u>20.52</u>	<u>15.32</u>	253–255	75 (Б)	0.58
		55.32	4.89	20.37	15.55			
5f	C ₁₈ H ₁₈ N ₆ OS	<u>59.23</u>	<u>4.78</u>	<u>22.74</u>	<u>8.56</u>	219–221	71 (Б)	0.53
		59.00	4.95	22.93	8.75			
6a	C ₁₉ H ₂₁ N ₇ O ₂ S	<u>55.62</u>	<u>5.24</u>	<u>23.52</u>	<u>7.62</u>	258–260	97	0.46
		55.46	5.14	23.83	7.79			
6b	C ₁₈ H ₁₉ N ₇ OS	<u>56.78</u>	<u>5.16</u>	<u>25.58</u>	<u>8.22</u>	214–216	76	0.62
		56.68	5.02	25.70	8.41			
6c	C ₁₉ H ₂₁ N ₇ O ₂ S	<u>55.62</u>	<u>5.35</u>	<u>23.64</u>	<u>7.81</u>	227–229	97	0.64
		55.46	5.14	23.83	7.79			
6d	C ₂₄ H ₂₃ N ₇ OS ₂	<u>58.74</u>	<u>4.56</u>	<u>20.16</u>	<u>13.26</u>	231–233	98	0.44
		58.87	4.73	20.03	13.10			

Обработка 8-гидразинопиримидинов **3b,d,e,i** водным раствором нитрита натрия в уксусной кислоте при комнатной температуре приводит к образованию продуктов, которые могут существовать в виде смеси тетразоло[1,5-*c*]-тиено[3,2-*d*]пиримидинов **6a-d** и их азидных таутомеров **7a-d**.



Образование таких смесей, полученных из гидразинов **3d,e,i** подтверждают спектры ЯМР ¹H продуктов **6a-d**, в которых наблюдаются удвоенные сигналы некоторых протонов. Слабополюный сигнал каждой пары отнесён нами к протонам тетразольного таутомера **6a-d**, поскольку они должны испытывать влияние ароматического тетразольного цикла. Соотношение таутомеров **6** и **7** определено по соотношению интенсивностей пиков удвоенных сигналов: **6b:7b** = 55:45, **6c:7c** = 60:40, **6d:7d** = 83:17 (содержание таутомера **7a** незначительно). Азидная форма **7** существует, вероятно, только в растворе ДМСО-*d*₆ при записи спектров ЯМР ¹H, а не образуется в ходе реакции: в ИК спектрах продуктов реакции присутствуют сигналы при 1010–1100 см⁻¹, характерные для тетразольного цикла, и отсутствуют полосы при 2130–2150 см⁻¹, характерные для азидной формы. Аналогичная азидотетразольная таутомерия наблюдается у тетразоло[4,5-*a*]пиридинов [13].

Таким образом в ходе исследования синтезированы производные новых пентациклических гетероциклических систем – конденсированных триазоло[4,3-*c*]пиримидинов, триазоло[1,5-*c*]пиримидинов и тетразоло[1,5-*c*]пиримидинов. Осуществлена перегруппировка конденсированных триазоло[4,3-*c*]пиримидинов в триазоло[1,5-*c*]пиримидины. Установлена азидотетразольная таутомерия у конденсированных тетразоло[1,5-*c*]пиримидинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Mercury 300 (300 МГц) в ДМСО-*d*₆, стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе MX-1320 с системой прямого ввода образца в источник ионов (ЭУ, 50 эВ). Элементный анализ проведён на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius. Чистота соединений контролировалась методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системах EtOH–CHCl₃, 2:1 (соединение **2b**), EtOH–CHCl₃, 1:1 (соединения **3b,f**), *n*-BuOH–пиридин–EtOH, 3:1:1 (соединения **4a-l**, **5a-f**), CHCl₃–C₆H₆, 1:1 (соединения **6a-d**), проявитель – пары иода.

2,2,10-Триметил-5-(морфолин-4-ил)-8-хлор-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин (2b). Смесь 3.86 г (0.01 моль) соединения **1b**, 40.0 мл POCl₃ и 0.5 мл пиридина кипятят в течение 2 ч. Отгоняют избыток POCl₃, остаток охлаждают, разбавляют 100 мл ледяной воды и нейтрализуют водным раствором NH₃. Выпавшие кристаллы продукта **2b** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси CHCl₃–EtOH, 4:1.

Спектры ЯМР ^1H соединений 2–7

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1	2
2b	1.37 (6H, c, 2-(CH ₃) ₂); 2.80 (3H, c, 10-CH ₃); 3.29–3.33 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.46 (2H, c, 1-CH ₂); 3.77–3.82 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 4.68 (2H, c, 4-CH ₂)
3b	1.34 (6H, c, 2-(CH ₃) ₂); 2.51 (3H, c, 10-CH ₃); 3.15–3.19 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.51 (2H, c, 1-CH ₂); 3.76–3.80 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 4.53 (2H, c, NH ₂); 4.68 (2H, c, 4-CH ₂); 8.48 (1H, c, NH)
3f	1.23 (6H, c, 2-(CH ₃) ₂); 3.19–3.25 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.51 (2H, c, 1-CH ₂); 3.79–3.84 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 3.95 (2H, c, SCH ₂); 4.51 (2H, c, NH ₂); 8.29 (1H, c, NH); 8.41 (1H, c, H-10)
4a	1.38 (6H, c, 8-(CH ₃) ₂); 3.20–3.26 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.51 (2H, c, 7-CH ₂); 3.77–3.83 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 4.72 (2H, c, 10-CH ₂); 9.44 (1H, c, H-3(5)); 9.47 (1H, c, H-5(3))
4b	1.38 (6H, c, 8-(CH ₃) ₂); 2.81 (3H, c, 3-CH ₃); 3.15–3.23 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.41 (2H, c, 7-CH ₂); 3.76–3.80 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 4.66 (2H, c, 10-CH ₂); 9.38 (1H, c, H-5)
4c	1.37 (6H, c, 8-(CH ₃) ₂); 3.01 (3H, c, 5-CH ₃); 3.19–3.24 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.50 (2H, c, 7-CH ₂); 3.78–3.83 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 4.71 (2H, c, 10-CH ₂); 9.44 (1H, c, H-3)
4d	1.37 (6H, c, 8-(CH ₃) ₂); 3.02 (3H, c, 3-CH ₃); 3.09 (3H, c, 5-CH ₃); 3.17–3.23 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.45 (2H, c, 7-CH ₂); 3.78–3.82 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 4.69 (2H, c, 10-CH ₂)
4e	1.21 (6H, c, 8-(CH ₃) ₂); 3.21–3.25 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.43 (2H, c, 7-CH ₂); 3.78–3.83 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 4.71 (2H, c, 10-CH ₂); 4.82 (2H, c, SCH ₂); 7.23–7.53 (5H, м, H Ph); 9.23 (1H, c, H-3)
4f	1.38 (6H, c, 8-(CH ₃) ₂); 1.94–2.05 (4H, м, N(CH ₂ CH ₂) ₂); 3.44 (2H, c, 7-CH ₂); 3.58–3.69 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 4.80 (2H, c, 10-CH ₂); 9.35 (1H, c, H-3(5)); 9.38 (1H, c, H-5(3))
4g	1.39 (6H, c, 8-(CH ₃) ₂); 1.95–2.05 (4H, м, N(CH ₂ CH ₂) ₂); 2.82 (3H, c, 3-CH ₃); 3.44 (2H, c, 7-CH ₂); 3.59–3.69 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 4.81 (2H, c, 10-CH ₂); 9.18 (1H, c, H-5)
4h	1.09 (3H, д, $^3J = 6.7$) и 1.11 (3H, д, $^3J = 6.7$, CH(CH ₃) ₂); 1.89 (1H, септ. д, $^3J = 6.7$, $^3J = 6.3$, CH(CH ₃) ₂); 3.10–3.18 (2H, м) и 3.26–3.34 (2H, м, N(CH ₂) ₂); 3.18–3.23 (1H, м, 7-CH _A); 3.47 (1H, д. д. д, $^3J = 10.9$, $^3J = 6.3$, $^3J = 3.4$, OCH); 3.69–3.78 (3H, м) и 3.81–3.89 (2H, м, O(CH ₂) ₂ , 7-CH _B); 4.68 (1H, д, $^2J = 14.6$) и 4.81 (1H, д, $^2J = 14.6$, 10-CH ₂); 9.43 (1H, c, H-3(5)); 9.44 (1H, c, H-5(3))
4i	1.09 (3H, д, $^3J = 6.7$) и 1.10 (3H, д, $^3J = 6.7$, CH(CH ₃) ₂); 1.83–1.95 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 2.88 (3H, c, 3-CH ₃); 3.10–3.34 (5H, м, N(CH ₂) ₂ и 7-CH _A); 3.44–3.52 (1H, м, OCH); 3.71–3.78 (3H, м) и 3.80–3.89 (2H, м, O(CH ₂) ₂ , 7-CH _B); 4.68 (1H, д, $^2J = 14.7$) и 4.82 (1H, д, $^2J = 14.7$, 10-CH ₂); 9.27 (1H, c, H-5)
4j	1.41 (6H, c, 8-(CH ₃) ₂); 3.24–3.29 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.80–3.86 (8H, м, O(CH ₂) ₂ , 7-CH ₂ и SCH ₂); 9.46 (1H, c, H-3(5)); 9.48 (1H, c, H-5(3))
4k	1.77–1.86 (2H, м) и 1.93–2.02 (2H, м, 8,9-CH ₂); 2.76 (2H, т, $^3J = 5.8$, 10-CH ₂); 3.22–3.27 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.62 (2H, т, $^3J = 6.5$, 7-CH ₂); 3.78–3.83 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 9.39 (1H, c, H-3(5)); 9.41 (1H, c, H-5(3))
4l	1.74–1.84 (2H, м) и 1.91–2.00 (2H, м, 8,9-CH ₂); 2.71–2.79 (2H, м) и 3.55–3.62 (2H, м, 7,10-CH ₂); 2.88 (3H, c, SCH ₃); 3.22–3.27 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.77–3.83 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 9.30 (1H, c, H-3)
5a	1.47 (6H, c, 8-(CH ₃) ₂); 3.23–3.29 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.63 (2H, c, 7-CH ₂); 3.78–3.84 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 4.87 (2H, c, 10-CH ₂); 8.57 (1H, c, H-2); 9.45 (1H, c, H-5)
5b	1.39 (6H, c, 8-(CH ₃) ₂); 2.78 (3H, c, 2-CH ₃); 3.17–3.27 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.46 (2H, c, 7-CH ₂); 3.75–3.85 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 4.68 (2H, c, 10-CH ₂); 9.39 (1H, c, H-5)
5c	1.23 (6H, c, 8-(CH ₃) ₂); 3.20–3.25 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.43 (2H, c, 7-CH ₂); 3.77–3.82 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 4.71 (2H, c, 10-CH ₂); 4.82 (2H, c, SCH ₂); 7.23–7.45 (5H, м, H Ph); 8.45 (1H, c, H-2)
5d	1.10 (3H, д, $^3J = 6.7$) и 1.12 (3H, д, $^3J = 6.7$, CH(CH ₃) ₂); 1.90 (1H, септ. д, $^3J = 6.7$, $^3J = 6.3$, CH(CH ₃) ₂); 3.12–3.36 (5H, м, N(CH ₂) ₂ и 7-CH _A); 3.48 (1H, д. д. д, $^3J = 11.0$, $^3J = 6.3$, $^3J = 3.6$, OCH); 3.71–3.89 (5H, м, O(CH ₂) ₂ и 7-CH _B); 4.68 (1H, д, $^2J = 14.6$) и 4.80 (1H, д, $^2J = 14.6$, 10-CH ₂); 8.47 (1H, c, H-2); 9.53 (1H, c, H-5)
5e	1.43 (6H, c, 8-(CH ₃) ₂); 3.26–3.31 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.81–3.86 (8H, м, O(CH ₂) ₂ , 7-CH ₂ и SCH ₂); 8.48 (1H, c, H-2); 9.58 (1H, c, H-5)
5f	1.78–1.86 (2H, м) и 1.95–2.04 (2H, м, 8,9-CH ₂); 2.77 (2H, т, $^3J = 5.8$, 10-CH ₂); 3.25–3.30 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.65 (2H, т, $^3J = 6.5$, 7-CH ₂); 3.78–3.83 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 8.46 (1H, c, H-2); 9.55 (1H, c, H-5)

1	2
6a	1.40 (6H, c, 8-(CH ₃) ₂); 3.23 (3H, c, 5-CH ₃); 3.26–3.31 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.53 (2H, c, 7-CH ₂); 3.79–3.83 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 4.71 (2H, c, 10-CH ₂)
6b, 7b	1.37 (2.7H, c) и 1.40 (3.3H, c, 8-(CH ₃) ₂); 1.95–2.05 (4H, м, N(CH ₂ CH ₂) ₂); 3.42 (0.9H, c) и 3.47 (1.1H, c, 7-CH ₂); 3.63–3.72 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 4.83 (0.9H, c) и 4.85 (1.1H, c, 10-CH ₂); 8.77 (0.45H, c) и 9.95 (0.55H, c, H-5)
6c, 7c	1.07–1.14 (6H, м, CH(CH ₃) ₂); 1.82–1.97 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 3.11–3.41 (5H, м) и 3.42–3.53 (1H, м, 7-CH ₂ , N(CH ₂) ₂); 3.66–3.90 (5H, м, H-8, O(CH ₂) ₂); 4.64–4.79 (2H, м, 10-CH ₂); 8.86 (0.4H, c) и 10.10 (0.6H, c, H-5)
6d, 7d	1.71–1.82 (2H, м, 8-CH ₂); 1.84–1.96 (2H, м, 9-CH ₂); 2.69 (1.65H, т, ³ J = 5.7) и 2.74 (0.35H, т, ³ J = 5.7, 10-CH ₂); 3.26–3.32 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.47 (1.65H, т, ³ J = 6.5) и 3.52 (0.35H, т, ³ J = 6.5, 7-CH ₂); 3.75–3.82 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 4.48 (1.65H, c) и 4.81 (0.35H, c, SCH ₂); 7.17–7.54 (5H, м, H Ph)

8-Гидразино-2,2,10-триметил-5-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидро-2H-пирано- (3b) и 8-гидразино-2,2-диметил-5-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидро-2H-тиопирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (3f) (общая методика). К 0.01 моль соединения **2b** или **2f** в 40 мл абс. 2-PrOH прибавляют 2 г (0.04 моль) гидразингидрата. Смесь кипятят в течение 5 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы продукта **3b** или **3f** отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из смеси CHCl₃–EtOH, 2:1.

Соединение **3f**. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1580–1600 (C=C_{Ar}), 3250–3300 (NHNH₂).

7,10-Дигидро-8H-пирано(тиопирано)[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-e]-[1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидины 4a–j и 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло-[4'',3'':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-c]изохинолины 4k,l (общая методика).

А. Смесь 0.01 моль соединения **3a–h** и 0.70 моль триэтилового эфира ортомуравьиной или ортоуксусной кислоты кипятят 15 ч. Выпавшие при охлаждении реакционной смеси кристаллы продукта **4a–l** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси CHCl₃–EtOH, 2:1.

Б. Соединения **4c,d,l** синтезируют так же, используя соединения **3b,h** (описание см. ниже для соединений **5**). Продукты **4c,d,l** идентичны образцам, полученным по методике А (R_f, т. пл.).

В. Смесь 3.56 г (0.01 моль) соединения **3g** и 10 мл HCOOH выдерживают при 50–60 °С в течение 2 ч. Остывшую смесь нейтрализуют 1 н. водным раствором KOH. Выпавшие кристаллы продукта **4k** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси CHCl₃–EtOH, 2:1. Полученный продукт **4k** идентичен образцу, синтезированному по методике А (R_f, т. пл.).

Соединение **4a**. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 396 [M]⁺ (100), 372 (78), 356 (28), 326 (25), 302 (62).

Соединение **4b**. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 410 [M]⁺ (100), 351 (51), 294 (46), 241 (20), 187 (63), 130 (12).

Соединение **4f**. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 380 [M]⁺ (100), 365 (17), 351 (15), 325 (16), 310 (72), 296 (15).

Соединение **4g**. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 1580 (C=C_{аром}), 1600 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 412 [M]⁺ (100), 383 (7), 381 (36), 355 (52), 354 (27), 327 (21).

Соединение **4j**. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 412 [M]⁺ (100), 381 (46), 379 (61), 355 (52), 353 (68), 321 (47).

7,10-Дигидро-8H-пирано(тиопирано)[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-e]-[1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидины 5a–e и 11-(морфолин-4-ил)-7,8,9,10-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1'',5'':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-c]изохинолин (5f) (общая методика). Смесь 0.01 моль соединения **3a,c,e–g**, 68 мл (1.80 моль) HCOOH или 69 мл (1.20 моль) AcOH кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 5 ч.

Затем избыток кислоты отгоняют, остаток нейтрализуют водным раствором КОН. Выделившиеся кристаллы продукта **5a–f** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси CHCl_3 –EtOH, 2:1.

7,10-Дигидро-8H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]тетразоло[1,5-*c*]-пиримидины **6a–c и 5-бензилсульфанил-11-(морфолин-4-ил)-7,8,9,10-тетрагидротетразоло[1'',5''':1',6']пиримида[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин (**6d**) (общая методика). К суспензии 0.010 моль соединения **3b,d,e,i** в 69 мл (1.200 моль) AcOH порциями добавляют раствор 5 г (0.072 моль) NaNO_2 в 25 мл воды. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 48 ч, периодически перемешивая. Выпавшие кристаллы продукта отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из ДМСО.**

Соединения **6a–d**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1010–1100 (тетразол), 1580–1600 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1620–1630 ($\text{C}=\text{N}$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. J. Munchhof, S. B. Sobolov-Jaynes, WO Pat. Appl. 9924440; *Chem. Abstr.*, **131**, 5266z (1999).
2. J. G. Buchanan, D. A. Craven, R. H. Wightman, M. R. Harnden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 195 (1991).
3. L. G. Webber, African Pat. Appl. 7202648 (1979); *Chem. Abstr.*, **92**, 35997 (1980).
4. N. Kunihiro, N. Kazamasa, T. Akihiro, E. Mitsuo, K. Kyoji, JP Pat. Appl. 6200427 (1987); *Chem. Abstr.*, **107**, 59050 (1987).
5. R. K. Russell, J. B. Prees, R. A. Rampulla, J. J. McNally, R. Falotico, J. A. Keiser, D. A. Bright, A. Tobia, *J. Med. Chem.*, **31**, 1786 (1988).
6. R. Preuss, G. Salbeck, W. Schaper, P. Broun, EU Pat. Appl. 534341; *Chem. Abstr.*, **120**, 245136 (1994).
7. Е. Г. Пароникян, Ш. Ф. Акопян, А. С. Норавян, *ХТС*, 1245 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 1003 (2008).]
8. Ш. Ф. Акопян, *Хим. журн. Армении*, **59**, 105 (2006).
9. Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, Ш. Ф. Акопян, И. А. Джагацпанян, И. М. Назарян, Р. Г. Пароникян, *Хим.-фарм. журн.*, **41**, № 9, 14 (2007). [*Pharm. Chem. J.*, **41**, 466 (2007).]
10. Е. Г. Пароникян, Ш. Ф. Акопян, А. С. Норавян, *Хим. журн. Армении*, **62**, 140 (2009).
11. E. G. Paronikyan, S. N. Sirakanyan, Sh. F. Hakobyan, A. S. Noravyan, *4th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry*, Thessaloniki, Greece, 2006, с. 327.
12. C. J. Shishoo, M. V. Devani, G. V. Ullas, S. Ananthan, V. S. Bhadti, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 43 (1981).
13. H. Ritter, H. H. Licht, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 585 (1995).

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна НТЦ ОФХ НАН РА,
пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Республика Армения
e-mail: noravyan@mail.ru

Поступило 7.04.20011
После обработки 28.11.2011