

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.732:547.8

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНОВ, КОН-
ДЕНСИРОВАННЫХ С ТЕТРАГИДРОПИРАНОВЫМ
ИЛИ ЦИКЛОГЕКСАНОВЫМ ЦИКЛОМ

Ս. Ս. ԴԱՏՅԱՆ

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: shdashyan@gmail.com

Поступило 15 VII 2013

Разработан метод синтеза новых представителей 9-замещенных пирано[4'',3'':4',5']пиримидо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-8-онов и пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин-8-онов. Взаимодействием конденсированных 4-цианпиридинтионов с амидами хлоруксусной кислоты получены продукты S-алкилирования, которые циклизованы в производные тиенопиримидинов. Наличие реакционноспособных NH₂ и CONH групп позволило получить конденсированные тиено[3,2-*d*]пиримидины.

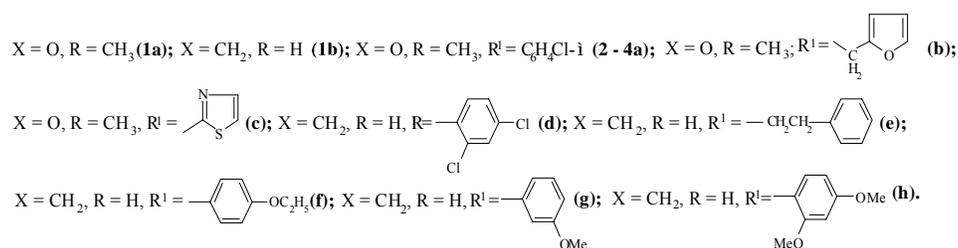
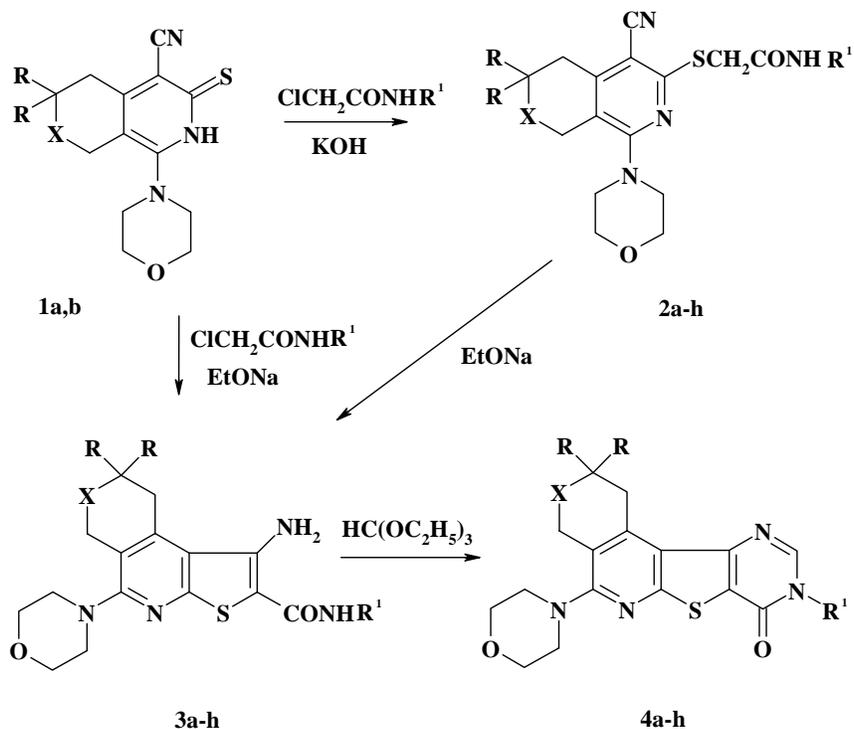
Библ. ссылок 5.

Производные тиено[3,2-*d*]пиримидинов с различными функциональными группами представляют интерес в качестве биологически активных соединений [1-3]. В связи с этим в настоящем исследовании продолжены работы по синтезу 9-замещенных конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинов.

Взаимодействием 4-цианпиридинтионов **1a,b** [4,5] с амидами хлоруксусной кислоты в присутствии гидроксида калия получены S-алкилзамещенные производные **2a-h**, циклизацией которых в этанольном растворе этилата натрия были получены соответствующие аминопроизводные тиенопиримидинов **3a-h**. Последние получены также в одну стадию взаимодействием соединений **1a,b** с амидами хлоруксусной кислоты в присутствии этилата натрия. Далее конденсацией соединений **3a-h** с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты синтезированы новые производные тиено[3,2-*d*]пиримидинов **4a-h** (схема). Структуры соединений **2-4** подтверждены данными ИК- и ЯМР ¹H спектров. Так, в ИК-спект-

рах соединений **2a-h** имеется полоса поглощения нитрильной группы в области 2220 см^{-1} . После замыкания тиофенового цикла (соединения **3a-h**) полоса в этой области исчезает и появляются полосы поглощения в области $3200\text{--}3450\text{ см}^{-1}$, характерные для групп NH_2 и NH . Сигналы этих групп исчезают после образования пиридинового цикла (соединения **4a-h**).

Схема



Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на приборе “Varian Mercury 300” в DMSO-d_6 . Температуру плавления определяли на микронагревательном столике “Бозеиус”. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системах этанол–хлороформ, 1:1 (**2a-h**); ДМФА–этанол, 1:2 (**3a-h**); этанол–хлороформ, 1:3 (**4a-h**); проявитель – пары йода.

Общая методика получения соединений 2a-h. К раствору соединений 0.003 моля **1a,b** в 10 мл ДМФА при перемешивании прибавляют 2 мл водного раствора КОН (0.2 г, 0.0035 моля) и 0.0035 моля соответствующего амида хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь прибавляют к 50 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из раствора этанол-хлороформ, 1:1. ИК-спектры, ν , см^{-1} : 3530 (NH), 2210 (CN), 1660 (C=O).

N1-(3-Хлорофенил)-2-(5-циано-3,3-диметил-8-морфолино-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-илсульфанил)ацетамид (2a). Выход 70%, т. пл. 222-224°C, R_f 0.65. Найдено, %: С 58.57; Н 5.45; N 11.67; S 6.63. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 58.41; Н 5.33; N 11.85; S 6.78. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.30 (с, 6H, 2CH₃); 2.70 (с, 2H, 4-CH₂); 3.21-3.26 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.58-3.63 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.01 (с, 2H, SCH₂); 4.46 (с, 2H, 1-CH₂); 6.98 (ддд, 1H, H_{AГ-2}, $^1J = 8.0$, $^2J = 2.0$, $^3J = 1.0$); 7.22 (дд, 1H, H_{AГ-3}, $^1J = 8.2$, $^2J = 8.0$); 7.46 (ддд, 1H, H_{AГ-4}, $^1J = 8.2$, $^2J = 2.0$, $^3J = 0.9$); 7.74 (дд, 1H, H_{AГ-6}, $^1J = 1.0$, $^2J = 0.9$); 10.09 (с, 1H, NH).

N1-(2-Фурилметил)-2-(5-циано-3,3-диметил-8-морфолино-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-илсульфанил)ацетамид (2b). Выход 68%, т. пл. 168-170°C, R_f 0.68. Найдено, %: С 59.87; Н 5.78; N 12.54; S 7.08. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 59.71; Н 5.92; N 12.66; S 7.24. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.30 (с, 6H, 2CH₃); 2.70 (с, 2H, 4-CH₂); 3.22-3.29 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.64-3.71 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.84 (с, 2H, SCH₂); 4.27 (д, 2H, NHCH₂, $J = 5.5$); 4.47 (с, 2H, 1-CH₂); 6.14 (дд, 1H, H_{AГ-3}, $^1J = 3.1$, $^2J = 0.8$); 6.28 (дд, 1H, H_{AГ-4}, $^1J = 3.1$, $^2J = 1.8$); 7.36 (дд, 1H, H_{AГ-5}, $^1J = 1.8$, $^2J = 0.8$); 8.22 (т, 1H, NH, $J = 5.5$).

N1-(1,3-Тиазол-2-ил)-2-(5-циано-3,3-диметил-8-морфолино-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-илсульфанил)ацетамид (2c). Выход 74%, т. пл. 225-226°C, R_f 0.59. Найдено, %: С 54.11; Н 5.32; N 15.83; S 14.21. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 53.92; Н 5.20; N 15.72; S 14.39. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.29 (с, 6H, 2CH₃); 2.70 (с, 2H, 4-CH₂); 3.17-3.22 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.55-3.60 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.11 (с, 2H, SCH₂); 4.45 (с, 2H, 1-CH₂); 6.97 (д, 1H, H_{AГ-5}, $J = 3.5$); 7.38 (д, 1H, H_{AГ-4}, $J = 3.5$); 12.23 (ш, 1H, NH).

N1-(2,4-Дихлорофенил)-2-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидро-3-изохинолинилсульфанил)ацетамид (2d). Выход 68%, т. пл. 153-154°C, R_f 0.63. Найдено, %: С 55.23; Н 4.75; N 11.67; S 6.83. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 55.35; Н 4.64; N 11.74; S 6.72. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.68-1.77 (м, 2H, 6-CH₂); 1.85-1.95 (м, 2H, 7-CH₂); 2.49-2.56 (м, 2H, 8-CH₂); 2.82-2.96 (м, 2H, 5-CH₂); 3.19-3.27 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.65-3.74 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.13 (с, 2H, SCH₂); 7.26 (дд, 1H, H_{AГ-5}, $^1J = 8.8$, $^2J = 2.3$); 7.40 (д, 1H, H_{AГ-3}, $J = 2.3$); 8.14 (д, 1H, H_{AГ-6}, $J = 8.8$); 9.37 (с, 1H, NH).

N1-Фенэтил-2-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидро-3-изохинолинилсульфанил)ацетамид (2e). Выход 72 %, т. пл. 140-141°C, R_f 0.67. Найдено, %: С 66.27; Н 6.59; N 12.71; S 7.56. C₂₄H₂₈N₄O₂S. Вычислено, %: С 66.03; Н 6.46; N 12.83; S 7.34. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.67-1.78 (м, 2H, 6-CH₂); 1.84-1.93 (м, 2H, 7-CH₂); 2.64-2.70 (м, 2H, 8-CH₂); 2.77 (т, 2H, NHCH₂CH₂, J = 7.5); 2.82-1.93 (м, 2H, 5-CH₂); 3.23-3.38 (м, 6H, N(CH₂)₂, NHCH₂CH₂); 3.68-3.76 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.78 (с, 2H, SCH₂); 7.12-7.24 (м, 5H, C₆H₅); 7.64-7.76 (т, 1H, NH, J = 5.6).

N1-(4-Этоксифенил)-2-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидро-3-изохинолинилсульфанил)ацетамид (2f). Выход 73%, т. пл. 213-214°C, R_f 0.69. Найдено, %: С 63.84; Н 6.41; N 12.53; S 6.92. C₂₄H₂₈N₄O₃S. Вычислено, %: С 63.70; Н 6.24; N 12.38; S 7.08. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.40 (т, 3H, OCH₂CH₃, J = 7.1); 1.70-1.78 (м, 2H, 6-CH₂); 1.86-1.95 (м, 2H, 7-CH₂); 2.45-2.58 (м, 2H, 8-CH₂); 2.78-2.94 (м, 2H, 5-CH₂); 3.22-3.36 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.58-3.72 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.98 (к, 2H, OCH₂CH₃, J = 7.1); 4.08 (с, 2H, SCH₂); 6.72-6.80 (м, 2H, H_{Ar}-2,6); 7.45-7.51 (м, 2H, H_{Ar}-3,5); 9.77 (с, 1H, NH).

N1-(3-Метоксифенил)-2-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидро-3-изохинолинилсульфанил)ацетамид (2g). Выход 65 %, т. пл. 229-230°C, R_f 0.62. Найдено, %: С 62.78; Н 5.83; N 12.92; S 7.15. C₂₃H₂₆N₄O₃S. Вычислено, %: С 62.99; Н 5.98; N 12.78; S 7.31. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.74-1.78 (м, 2H, 6-CH₂); 1.81-1.94 (м, 2H, 7-CH₂); 2.45-2.54 (м, 2H, 8-CH₂); 2.80-2.93 (м, 2H, 5-CH₂); 3.21-3.34 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.57-3.64 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.76 (с, 3H, OCH₃); 4.06 (с, 2H, SCH₂); 6.55 (дд, 1H, H_{Ar}-2, ¹J = 8.0, ²J = 2.0); 7.09-7.18 (м, 2H, H_{Ar}-4,5); 7.35 (т, 1H, H_{Ar}-6, J = 2.0); 9.87 (с, 1H, NH).

N1-(2,4-Диметоксифенил)-2-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидро-3-изохинолинилсульфанил)ацетамид (2h). Выход 68 %, т. пл. 181-182°C, R_f 0.69. Найдено, %: С 61.38; Н 5.89; N 12.15; S 6.92. C₂₄H₂₈N₄O₄S. Вычислено, %: С 61.52; Н 6.02; N 11.96; S 6.84. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.72-1.78 (м, 2H, 6-CH₂); 1.83-1.94 (м, 2H, 7-CH₂); 2.46-2.57 (м, 2H, 8-CH₂); 2.82-2.95 (м, 2H, 5-CH₂); 3.25-3.35 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.64-3.73 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 4.01 (с, 2H, SCH₂); 6.41 (дд, 1H, H_{Ar}-5, ¹J = 8.8, ²J = 2.5); 6.55 (д, 1H, H_{Ar}-3, J = 2.5); 7.98 (д, 1H, H_{Ar}-6, J = 8.8); 8.82 (с, 1H, NH).

Общая методика получения соединений 3a-h.

Метод А (из соединений 2a-h). К раствору этилата натрия, полученного из 0.23 г (0.01 моля) натрия и 50 мл абсолютного этанола, прибавляют 0.01 моля соответствующих соединений 2a-h. Смесь нагревают при перемешивании в течение 2 ч при 60°C. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Перекристаллизовывают из раствора этанол-хлороформ, 1:3. ИК-спектры, ν, см⁻¹: 3200-3450 (NH, NH₂), 1650 (C=O).

Метод В (из соединений 1a,b). К раствору этилата натрия, полученного из 0.46 г (0.02 моля) натрия и 50 мл абсолютного этанола, прибавляют 0.01 моля соединений 1a,b. Перемешивают до растворения и прибавляют 0.01 моля соответствующего амида хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают 2 ч при 60°C. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из раствора этанол-хлороформ, 1:3.

N2-(3-Хлорофенил)-1-амино-8,8-диметил-5-морфолино-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (3a). Выход 79(A) и 75(B)%, т. пл. 273-275°C, R_f 0.71. Найдено, %: С 58.57; Н 5.45; N 11.71; S 6.85. C₂₃H₂₅ClN₄O₃S. Вычислено, %: С 58.41; Н 5.33; N 11.85; S 6.78. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.32 (с, 6H, 2CH₃); 3.12-3.17 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.21 (с, 2H, 9-CH₂); 3.74-3.79 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.64 (с, 2H, 6-CH₂); 6.88 (ш, 2H, NH₂); 6.97 (ддд, 1H, H_{Ar}-2, ¹J = 7.9, ²J = 1.9, ³J = 0.8); 7.21 (дд, 1H, H_{Ar}-3, ¹J = 8.3, ²J = 7.9); 7.63 (ддд, 1H, H_{Ar}-4, ¹J = 8.3, ²J = 1.9, ³J = 0.8); 7.91 (т, 1H, H_{Ar}-6, J = 0.8); 9.08 (с, 1H, NH).

N2-(2-Фурилметил)-1-амино-8,8-диметил-5-морфолино-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (3b). Выход 82(A) и 78(B)%, т. пл. 225-226°C, R_f 0.68. Найдено, %: С 59.63; Н 5.72; N 12.77; S 7.31. C₂₂H₂₆N₄O₄S. Вычислено, %: С 59.71; Н 5.92; N 12.66; S 7.24. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.32 (с, 6H, 2CH₃); 3.08-3.14 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.19 (с, 2H, 9-CH₂); 3.73-3.78 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.42 (д, 2H, NHCH₂, J = 5.7); 4.63 (с, 2H, 6-CH₂); 6.19-6.22 (м, 1H, H_{Ar}-3); 6.28-6.32 (м, 1H, H_{Ar}-4); 6.65 (ш, 2H, NH₂); 7.37-7.39 (м, 1H, H_{Ar}-5); 7.60 (т, 1H, NH, J = 5.7).

N2-(1,3-Тиазол-2-ил)-1-амино-8,8-диметил-5-морфолино-8,9-дигидро-6Н-пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (3c). Выход 80(A) и 78(B)%, т. пл. 195-196°C, R_f 0.63. Найдено, %: С 53.77; Н 5.28; N 15.85; S 14.45. C₂₀H₂₃N₅O₃S₂. Вычислено, %: С 53.92; Н 5.20; N 15.72; S 14.39. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.32 (с, 6H, 2CH₃); 3.09-3.15 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.21 (с, 2H, 9-CH₂); 3.72-3.78 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.64 (с, 2H, 6-CH₂); 6.94 (ш, 2H, NH₂); 6.95 (д, 1H, H_{Ar}-5, J = 3.5); 7.35 (д, 1H, H_{Ar}-4, J = 3.5); 12.14 (ш, 1H, NH).

N2-(2,4-Дихлорофенил)-1-амино-5-морфолино-6,7,8,9-тетрагидротие-но[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксамид (3d). Выход 85(A) и 80(B)%, т. пл. 259-260°C, R_f 0.65. Найдено, %: С 55.47; Н 4.74; N 11.83; S 6.89. C₂₂H₂₂Cl₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 55.35; Н 4.64; N 11.74; S 6.72. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.69-1.78 (м, 2H, 7-CH₂); 1.86-1.95 (м, 2H, 8-CH₂); 2.64-2.70 (м, 2H, 9-CH₂); 3.14-3.20 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.28-3.35 (м, 2H, 6-CH₂); 3.73-3.79 (м, 4H, O(CH₂)₂); 6.88 (уш, 2H, NH₂); 7.27 (дд, 1H, H_{Ar}-5, ¹J = 8.8, ²J = 2.3); 7.42 (д, 1H, H_{Ar}-3, J = 2.3); 7.97 (с, 1H, NH); 8.27 (д, 1H, H_{Ar}-6, J = 8.8).

N2-Фенэтил-1-амино-5-морфолино-6,7,8,9-тетрагидротие-но[2,3-*c*]изохинолин-2-карбоксамид (3e). Выход 77(A) и 74(B)%, т. пл. 209-210°C, R_f 0.61. Найдено, %: С 66.21; Н 6.36; N 12.75; S 7.52. C₂₄H₂₈N₄O₂S. Вычислено, %: С 66.03; Н 6.46;

N 12.83; S 7.34. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.69-1.78 (м, 2H, 7-CH₂); 1.84-1.94 (м, 2H, 8-CH₂); 2.64-2.71 (м, 2H, 9-CH₂); 2.86 (т, 2H, NHCH₂CH₂, $J = 7.1$); 3.11-3.17 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.28-3.35 (м, 2H, 6-CH₂); 3.41-3.49 (м, 2H, NHCH₂CH₂); 3.73-3.79 (м, 4H, O(CH₂)₂); 5.19 (ш, 2H, NH₂); 7.01 (т, 1H, NH, $J = 5.4$); 7.12-7.29 (м, 5H, C₆H₅).

N2-(4-Этоксифенил)-1-амино-5-морфолино-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]изохинолин-2-карбоксамид (3f). Выход 83(A) и 79(B) %, т. пл. 245-246°C, R_f 0.66. Найдено, %: C 63.58; H 6.16; N 12.49; S 7.17. C₂₄H₂₈N₄O₃S. Вычислено, %: C 63.70; H 6.24; N 12.38; S 7.08. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.40 (т, 3H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$); 1.70-1.79 (м, 2H, 7-CH₂); 1.86-1.95 (м, 2H, 8-CH₂); 2.65-2.73 (м, 2H, 9-CH₂); 3.13-3.20 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.30-3.36 (м, 2H, 6-CH₂); 3.73-3.80 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.00 (к, 2H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$); 6.74 (ш, 2H, NH₂); 6.72-6.81 (м, 2H, H_A-2,6); 7.50-7.56 (м, 2H, H_A-3,5); 8.64 (с, 1H, NH).

N2-(3-Метоксифенил)-1-амино-5-морфолино-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]изохинолин-2-карбоксамид (3g). Выход 82(A) и 78(B) %, т. пл. 207-208°C, R_f 0.70. Найдено, %: C 62.79; H 5.88; N 12.96; S 7.24. C₂₃H₂₆N₄O₃S. Вычислено, %: C 62.99; H 5.98; N 12.78; S 7.31. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.70-1.79 (м, 2H, 7-CH₂); 1.86-1.95 (м, 2H, 8-CH₂); 2.64-2.72 (м, 2H, 9-CH₂); 3.14-3.21 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.29-3.37 (м, 2H, 6-CH₂); 3.74-3.79 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 6.53 (дд, 1H, H_A-2, $^1J = 8.0$, $^2J = 2.0$); 6.81 (ш, 2H, NH₂); 7.11 (дд, 1H, H_A-4, $^1J = 8.0$, $^2J = 2.0$); 7.24 (дд, 1H, H_A-5, $^1J = 7.8$, $^2J = 2.0$); 7.40 (т, 1H, H_A-6, $J = 2.0$); 8.71 (с, 1H, NH).

N2-(2,4-Диметоксифенил)-1-амино-5-морфолино-6,7,8,9-тетрагидротиено[2,3-с]изохинолин-2-карбоксамид (3h). Выход 78(A) и 72(B)%, т. пл. 253-255°C, R_f 0.67. Найдено, %: C 61.63; H 6.13; N 11.78; S 6.71. C₂₄H₂₈N₄O₄S. Вычислено, %: C 61.52; H 6.02; N 11.96; S 6.84. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.70-1.79 (м, 2H, 7-CH₂); 1.86-1.95 (м, 2H, 8-CH₂); 2.64-2.71 (м, 2H, 9-CH₂); 3.13-3.19 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.30-3.36 (м, 2H, 6-CH₂); 3.73-3.79 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.94 (с, 3H, OCH₃); 5.49 (ш, 2H, NH₂); 6.43 (дд, 1H, H_A-5, $^1J = 8.8$, $^2J = 2.5$); 6.51 (д, 1H, H_A-3, $J = 2.5$); 7.65 (с, 1H, NH); 8.11 (д, 1H, H_A-6, $J = 8.8$).

Общая методика получения соединений 4a-h. Смесь соединений **3a-h** (0.01 моля), 20 мл ортоэфира муравьиной кислоты и 20 мл уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником 3 ч. Отгоняют избыток растворителя, к остатку прибавляют 20 мл этанола. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Перекристаллизовывают из раствора ДМСО-EtOH, 1:2. ИК-спектры, ν , см⁻¹: 1670 (C=O).

9-(3-Хлорофенил)-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). Выход 88%, т. пл. 266-268°C, R_f 0.59. Найдено, %: C 59.54; H 4.68; N 11.82; S 6.52. C₂₄H₂₃ClN₄O₃S.

Вычислено, %: С 59.68; Н 4.80; N 11.60; S 6.64. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.37 (с, 6H, 2CH₃); 3.23-3.29 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.44 (с, 2H, 1-CH₂); 3.77-3.83 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.69 (с, 2H, 4-CH₂); 7.46-7.63 (м, 4H, H_{Ar}-2,3,4,6); 8.33 (с, 1H, 10-CH).

9-(2-Фурилметил)-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 (4b). Выход 85%, т. пл. 217-218°C, R_f 0.64. Найдено, %: С 59.88; Н 5.47; N 12.53; S 7.24. C₂₂H₂₆N₄O₄S. Вычислено, %: С 61.05; Н 5.35; N 12.38; S 7.08. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.34 (с, 6H, 2CH₃); 3.19-3.25 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.41 (с, 2H, 1-CH₂); 3.75-3.81 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.67 (с, 2H, 4-CH₂); 5.31 (с, 2H, NCH₂); 6.37 (дд, 1H, H_{Ar}-3, $^1J = 3.1$, $^2J = 1.8$); 6.49 (дд, 1H, H_{Ar}-4, $^1J = 3.2$, $^2J = 0.8$); 7.46 (дд, 1H, H_{Ar}-5, $^1J = 1.8$, $^2J = 0.8$); 8.45(с, 1H, 10-CH).

2,2-Диметил-5-морфолино-9-(1,3-тиазол-2-ил)-1,4,8,9-тетрагидро-2H-пирано[4'', 3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-он (4c). Выход 78%, т. пл. 308-°C, R_f 0.71. Найдено, %: С 55.53; Н 4.56; N 15.29; S 14.18. C₂₁H₂₁N₅O₃S₂. Вычислено, %: С 55.37; Н 4.65; N 15.37; S 14.08. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.34 (с, 6H, 2CH₃); 3.21-3.26 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.44 (с, 2H, 1-CH₂); 3.73-3.78 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.69 (с, 2H, 4-CH₂); 7.76 (д, 1H, H_{Ar}-5, $J = 3.5$); 7.84 (д, 1H, H_{Ar}-4, $J = 3.5$); 9.46 (с, 1H, 10-CH).

9-(2,4-Дихлорофенил)-5-морфолино-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[4', 3':4',5'] тиено[2,3-с]изохинолин-8-он (4d). Выход 84%, т. пл. 286-288°C, R_f 0.63. Найдено, %: С 56.47; Н 4.23; N 11.63; S 6.49. C₂₃H₂₀Cl₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 56.58; Н 4.14; N 11.49; S 6.58. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.74-1.85 (м, 2H, 3-CH₂); 1.89-2.00 (м, 2H, 2-CH₂); 2.71-2.77 (м, 2H, 1-CH₂); 3.24-3.31 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.54-3.60 (м, 2H, 4-CH₂); 3.76-3.82 (м, 4H, O(CH₂)₂); 7.56 (дд, 1H, H_{Ar}-5, $^1J = 8.5$, $^2J = 2.2$); 7.66 (д, 1H, H_{Ar}-3, $J = 8.5$); 7.70 (д, 1H, H_{Ar}-6, $J = 2.2$); 8.13 (с, 1H, 10-CH).

5-Морфолино-9-фенэтил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[4', 3':4',5']тиено [2,3-с]изохинолин-8-он (4e). Выход 79%, т. пл. 236-238°C, R_f 0.73. Найдено, %: С 67.37; Н 5.74; N 12.33; S 7.05. C₂₅H₂₆N₄O₂S. Вычислено, %: С 67.24; Н 5.87; N 12.55; S 7.18. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.72-1.82 (м, 2H, 3-CH₂); 1.85-1.94 (м, 2H, 2-CH₂); 2.68-2.74 (м, 2H, 1-CH₂); 3.08 (т, 2H, NHCH₂CH₂, $J = 7.2$); 3.20-3.26 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.44-3.51 (м, 2H, 4-CH₂); 3.75-3.81 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.29 (м, 2H, NHCH₂CH₂); 7.16-7.30 (м, 5H, C₆H₅); 8.08 (с, 1H, 10-CH).

9-(4-Этоксифенил)-5-морфолино-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо [4', 3':4',5']тиено [2,3-с]изохинолин-8-он (4f). Выход 82%, т. пл. 215-216°C, R_f 0.68. Найдено, %: С 64.85; Н 5.74; N 12.23; S 6.79. C₂₅H₂₆N₄O₃S. Вычислено, %: С 64.92; Н 5.67; N 12.11; S 6.93. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.46 (т, 3H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$); 1.75-1.85 (м, 2H, 3-CH₂); 1.89-1.99 (м, 2H, 2-CH₂); 2.70-2.77 (м, 2H, 1-CH₂); 3.24-3.30 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.51-3.58 (м, 2H, 4-CH₂); 3.76-3.83 (м, 4H, O(CH₂)₂); 4.12 (к, 2H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$); 7.01-7.07 (м, 2H, H_{Ar}-2,6); 7.35-7.41 (м, 2H, H_{Ar}-3,5); 8.22 (с, 1H, 10-CH).

9-(3-Метоксифенил)-5-морфолино-1,2,3,4,8,9-гексагидропирими-
до[4',3':4',5']тиено [2,3-с]изохинолин-8-он (4g). Выход 84%, т. пл. 199-200°C, R_f
0.62. Найдено, %: С 64.36; Н 5.48; N 12.60; S 7.08. C₂₅H₂₆N₄O₃S. Вычислено, %: С
64.27; Н 5.39; N 12.49; S 7.15. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.,: 1.75-1.85 (м, 2H, 3-CH₂);
1.90-1.99 (м, 2H, 2-CH₂); 2.70-2.78 (м, 2H, 1-CH₂); 3.24-3.30 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.51-
3.58 (м, 2H, 4-CH₂); 3.76-3.83 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.87 (с, 3H, OCH₃); 7.02-7.08 (м, 3H,
H_{Ar}-2,4,6); 7.42-7.49 (м, 1H, H_{Ar}-3); 8.26 (с, 1H, 10-CH).

9-(2,4-Диметоксифенил)-5-морфолино-1,2,3,4,8,9-гексагидропирими-
до[4',3':4',5'] тиено[2,3-с]изохинолин-8-он (4h). Выход 78 %, т. пл. 295-296°C, R_f
0.65. Найдено, %: С 62.55; Н 5.29; N 11.86; S 6.78. C₂₅H₂₆N₄O₄S. Вычислено, %: С
62.75; Н 5.48; N 11.71; S 6.70. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.75-1.84 (м, 2H, 3-CH₂);
1.89-1.99 (м, 2H, 2-CH₂); 2.71-2.77 (м, 2H, 1-CH₂); 3.23-3.30 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3.53-
3.60 (м, 2H, 4-CH₂); 3.77-3.83 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.84 (с, 3H, OCH₃); 3.89 (с, 3H,
OCH₃); 6.63 (дд, 1H, H_{Ar}-5, ¹J = 8.6, ²J = 2.2); 6.70 (д, 1H, H_{Ar}-3, J = 2.2); 7.26 (д, 1H,
H_{Ar}-6, J = 8.6); 8.01 (с, 1H, 10-CH).

**ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆԱՅԻՆ ԿԱՍ ՑԻԿԼՈՆԵՔՍԱՆԱՅԻՆ ՑԻԿԼՈՎ
ԿՈՆԴԵՆՍԱՎԱԾ ԹԻԵՆՈ[3,2-d]ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶԸ**

Շ. Շ. ԴԱՇՅԱՆ

Մշակվել է 9-տեղակալված
պիրանո[4'',3''':4',5']պիրիդոն[3',2':4,5]թիենո[3,2-d] պիրիմիդին-8-ոնների և
պիրիմիդո[4',5':4,5]թիենո[2,3-с]իզոխինոլին-8-ոնների նոր ներկայացուցիչների
սինթեզի մեթոդ կոնդենսված 4-ցիանպիրիդինթիոնները քլորքացալաթթվի
ամիդների հետ փոխազդեցությամբ: Ստացվել են S-ալկիլացման
արգասիքներ, որոնք ցիկլացվել են թիենոպիրիդինների ածանցյալների:
Ռեակցիոնունակ NH₂ և CONH խմբերի առկայությունը թույլ տվեց ստանալ
կոնդենսված թիենո[3,2-d]պիրիմիդինների նոր ածանցյալներ:

**SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF THIENO[3,2-d]PYRIMIDINES
CONDENSED WITH THE TETRAHYDROPYRANE
OR CYCLOHEXANE RING**

Sh. Sh. DASHYAN

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: shdashyan@gmail.com

The method of synthesis of the new derivatives of 9-substituted pyrano[4'', 3''':
4',5']pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidine-8-ones and pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-
c]isoquinoline-8-ones was developed by reacting the condensed 4-cyanopyridinthiones

with the amides of chloroacetic acid. Obtained S-alkylation products were cyclized to the thienopyridine derivatives. Presence of the reactive NH₂ and CONH groups has enabled to obtain the condensed thieno[3,2-*d*]pyrimidines.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Agarwal A., Louise-May Sh., Thanassi J.A., Podos S.D., Cheng J., Thoma Ch., Liu C., Wiles J.A., Nelson D.M., Phadke A.S., Bradbury B.J., Desphande M.S., Pucci M.J.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, v. 17, p. 2807.
- [2] *Пароникян Е.Г., Акопян А.Ш., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г.* // *Хим.-фарм. ж.*, 2010, №4, с. 19.
- [3] *Taltavull J., Serrat J., Gracia J., Gawalda A., Andres M., Grhoba M., Miralpeix M., Villeta D., Beleta J., Ryder H., Pages Z.* // *J. Med. Chem.*, 2010, v. 53, p. 6912.
- [4] *Пароникян Е.Г., Мирзоян Т.В., Норавян А.С., Авакимян Д.А., Тар-Захарян Ю.З.* // *Хим.-фарм. ж.*, 1993, №11, с. 29.
- [5] *Gewald K., Hentschel M., Illigen U.* // *J. prakt. Chem.*, 1974, v. 316, p. 1030.