

## Синтез 10-алкилсульфанилзамещенных производных пирано-, циклогексано- и циклопентаноаннелированных пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов

Ерванд Г. Пароникян<sup>1</sup>, Шушаник Ш. Дашян<sup>1\*</sup>, Нуне С. Минасян<sup>2</sup>,  
Грачя М. Степанян<sup>1</sup>, Евгений В. Бабаев<sup>3</sup>

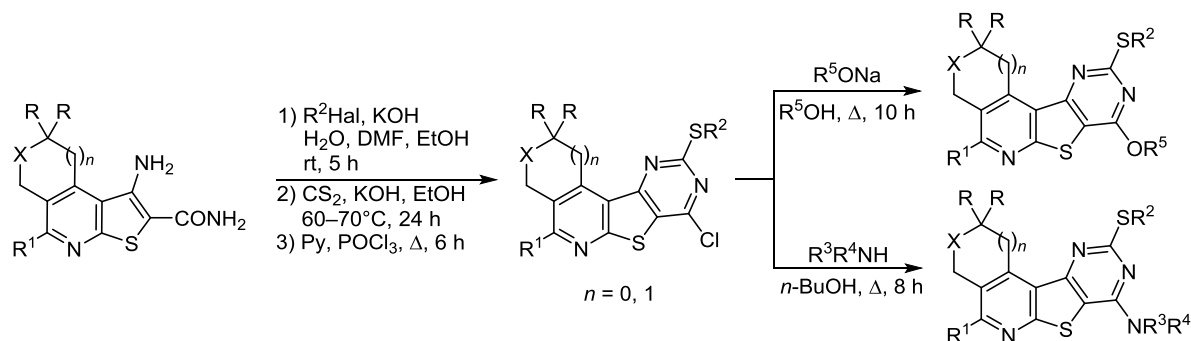
<sup>1</sup> Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения; e-mail: shdashyan@gmail.com

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

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Ленинские горы, 1, Москва 119991, Россия; e-mail: babaev@org.chem.msu.ru

Поступило 3.03.2016

Принято после доработки 29.04.2016



Предложен одностадийный метод синтеза 8-оксо-10-сульфанилпиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов, аннелированных с пираном, циклогексаном и циклопентаном. Показано, что их алкилирование в водном растворе гидроксида калия в ДМФА при комнатной температуре происходит региоселективно и приводит к образованию *S*-замещенных продуктов. Синтезированы amino- и алкоксизамещенные производные тетрациклических тиено[3,2-*d*]пиримидинов. Изучена антимикробная активность полученных соединений на грамположительных стафилококках и грамотрицательных палочках.

**Ключевые слова:** 10-алкилсульфанил-8-оксотииено[3,2-*d*]пиримидины, сероуглерод, функциональные производные пиримидинов, антимикробная активность, региоселективность.

Пиримидиновый цикл входит в состав природных соединений и ряда синтетических препаратов. Производные пиримидина и конденсированные системы на их основе обладают противовоспалительными, анальгетическими и антибактериальными свойствами.<sup>1–4</sup> Описанные в литературе трициклические пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидины получены на основе 3-амино-2-циано(этоксикарбонил)тиено[2,3-*b*]пиридинов и проявляют противоопухолевое, антивирусное и антимикробное действие.<sup>5–12</sup> Биологическая важность производных конденсированных пиримидинов обуславливает значительный интерес к синтезу новых производных пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов, аннелированных с пирановым, циклогексановым и циклопентановым циклами.

В продолжение исследований по синтезу функционально замещенных тетрациклических тиено[3,2-*d*]пиримидинов в настоящей работе изучены методы получения производных соответствующих гетероциклов. Ранее нами сообщалось о двустадийном методе синтеза 8-оксо-10-тиоксотииено[3,2-*d*]пиримидинов **4a–e**: в реакциях 1-амино-2-этоксикарбонилтиено[2,3-*b*]пиридинов **1a–e** с бензоилизотиоцианатом образуются в качестве интермедиатов *N,N'*-дизамещенные тиомочевины **2a–e**, которые в дальнейшем циклизуют щелочью.<sup>13</sup> В работе<sup>14</sup> нами описан более эффективный одностадийный метод синтеза соединений **4b,d** взаимодействием 1-амино-2-карбамоилтиено[2,3-*b*]пиридинов **3b,d** с сероуглеродом в присутствии пиридина. В этой работе для получения соединений **4a–e** из аминоксидов **3a–e**<sup>15</sup>

Схема 1

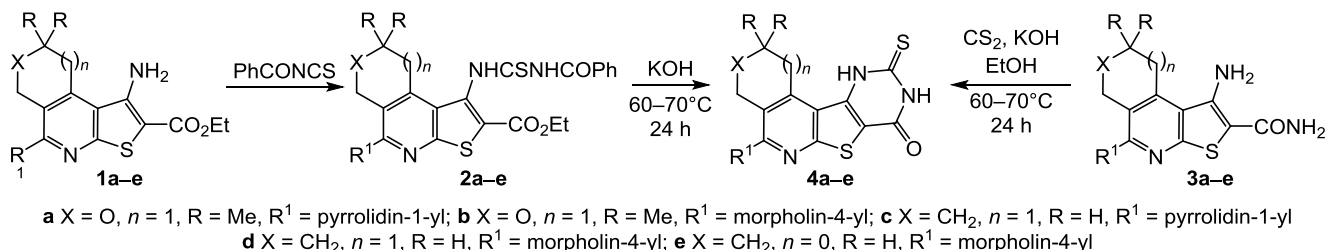
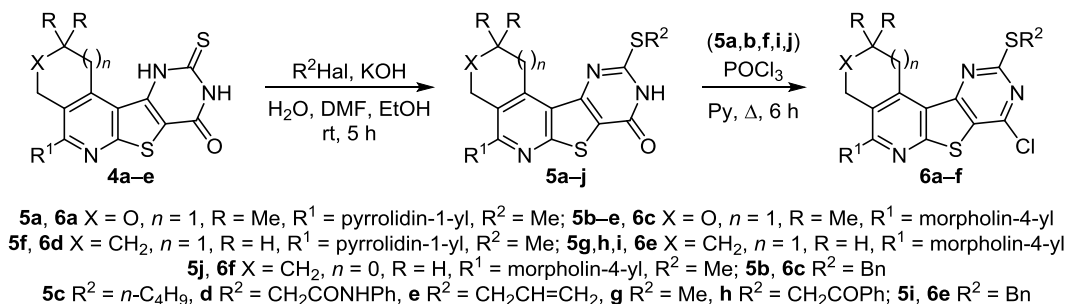


Схема 2



в качестве основания выбран этанольный раствор гидроксида калия, что позволило увеличить выходы целевых продуктов до 90–95% (схема 1).

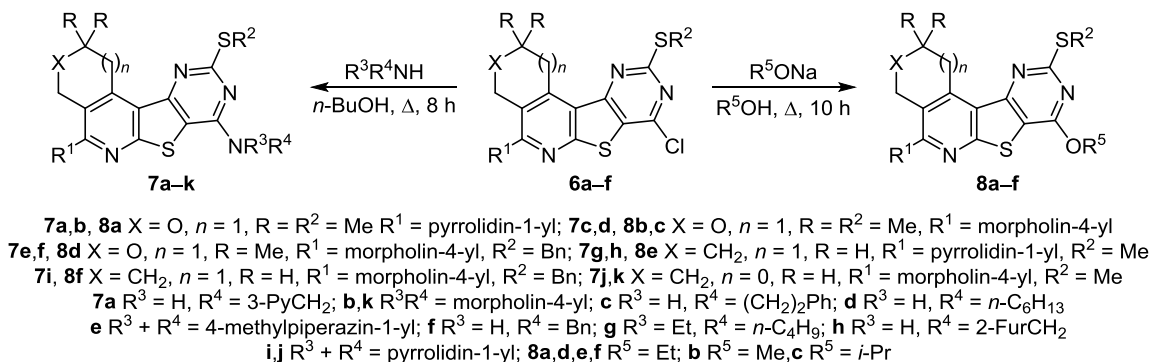
Нами найдено, что алкилирование 8-оксо-10-тиоксо-тиено[3,2-*d*]пиримидинов **4a–e** в водном растворе гидроксида калия и ДМФА при температуре 20–22 °C протекает региоселективно с образованием *S*-алкильных производных **5a–j**. Региоселективность реакции объясняется большей поляризуемостью атома серы по сравнению с атомами азота и кислорода.<sup>16</sup> В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **5a–j** сигналы протонов *S*-метильных и *S*-метиленовых групп проявляются в области 2.60–2.62 и 3.22–4.90 м. д. соответственно, а в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C – при 13.0–13.5 (соединения **5a, f, g, j**) и 31.1–38.5 м. д. (соединения **5b–e, h, i**), что подтверждает образование *S*-алкилированных продуктов.<sup>17</sup>

Далее, обработкой *S*-алкильных производных **5a, b, f, i, j** хлорокисью фосфора получены 10-алкилсульфанил-8-хлортиено[3,2-*d*]пиримидины **6a, c–f** (схема 2). Получение соединения **6b** описано ранее.<sup>18</sup>

Взаимодействием соединений **6a–f** с аминами получены 5,8-диаминозамещенные 10-алкилсульфанилтиено[3,2-*d*]пиримидины **7a–k**, а действием алкоголята натрия в соответствующем спирте синтезированы 8-алкоксипроизводные **8a–f** (схема 3). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **7a, c, d, f, h** сигналы группы NH наблюдаются в области 7.30–8.09 м. д., а сигналы групп OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub> и OCH в спектрах соединений **8a–f** – в области 4.16–5.61 м. д.

Противомикробную активность соединений **5a–j, 7a–k** и **8a–f** изучали по методу диффузия в агар.<sup>19</sup> В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Shigella dysenteriae flexneri* 6858, *Escherichia coli* 0-55). Исследования показали, что соединения **5b, h, 7a, d, e, h** и **8c, d, f** проявляют слабую активность в отношении всех использованных штаммов: диаметр зон ингибирования роста *d* 10–15 мм (табл. 1). Указанные соединения по активности заметно уступают контрольному препарату фуразолидону (*d* 24–25 мм).<sup>20</sup>

Схема 3



**Таблица 1.** Антимикробная активность соединений **5b, h**, **7a, d, e, h**, **8c, d, f** и фуразолидона (диаметр зон ингибирования роста, мм)

Соединение	<i>S. aureus</i>		<i>S. dysenteriae</i>	<i>E. coli</i> 0-55
	209p	1	<i>flexneri</i> 6858	
<b>5b</b>	11	10	11	13
<b>5h</b>	10	11	14	10
<b>7a</b>	12	14	13	12
<b>7d</b>	13	12	13	15
<b>7e</b>	10	12	13	14
<b>7h</b>	12	11	10	15
<b>8c</b>	13	10	15	14
<b>8d</b>	14	11	14	15
<b>8f</b>	10	13	11	14
Фуразолидон	25	24	24	24

Таким образом, в ходе исследования разработан эффективный метод получения 8-оксо-10-сульфанил-пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов, конденсированных с насыщенными циклами (выходы 90–95%). Найдены условия алкилирования последних различными алкилгалогенидами, позволяющие обеспечить региоселективность реакций. Синтезированы функционально замещенные производные конденсированных пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов. Изучение биологической активности синтезированных соединений позволило выделить вещества, оказывающие антимикробное действие на штаммы *Staphylococcus aureus* 209p, 1, *Shigella dysenteriae flexneri* 6858 и *Escherichia coli* 0-55, что делает перспективным поиск антимикробной активности в этих рядах соединений.

#### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Mercury 300 Vx (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  по необходимости использованы методы DEPT, NOESY (время смещения 1 с), НМРС. Элементный анализ на содержание С, Н, N и S выполнен на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000. Содержание хлора определено по классическому методу Прегля. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius. Аминоамиды **3a–e** синтезированы по ранее опубликованной методике.<sup>15</sup>

**Получение соединений 4a–e** (общая методика). К смеси 1.68 г (30 ммоль) КОН и 50 мл EtOH добавляют 10 ммоль соединения **3a–e** и 20 мл (0.33 моль) сероуглерода. Смесь кипятят в колбе с обратным холодильником на водяной бане при 60–70 °С в течение 24 ч. Раствор охлаждают, отгоняют избыток сероуглерода и остаток подкисляют разбавленным раствором уксусной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из ДМСО.

**2,2-Диметил-5-(пирролидин-1-ил)-10-тиоксо-1,4,10,11-тетрагидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидин-8(9H)-он (4a).** Выход 5.41 г (92%), светло-желтые кристаллы, т. пл. > 360 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1260 (C=S), 1668 (CO), 3427 (2NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.35 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 1.92–2.00 (4H, м, 3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 3.28 (2H, с, 1-CH<sub>2</sub>); 3.57–3.65 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> пирролидин); 4.75 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>); 11.04 (1H, уш. с, NH); 12.44 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 25.0 (3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 26.1 (2CH<sub>3</sub>); 35.9 (1-CH<sub>2</sub>); 49.5 (2,5-CH<sub>2</sub> пирролидин); 59.9 (4-CH<sub>2</sub>); 68.6 (C-2); 108.9; 112.5; 114.2; 140.0; 140.1; 156.0; 156.1; 160.2 (C-8); 174.6 (C-10). Найдено, %: С 55.72; Н 5.25; N 14.48; S 16.47. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 55.65; Н 5.19; N 14.42; S 16.51.

**2,2-Диметил-5-(морфолин-4-ил)-10-тиоксо-1,4,10,11-тетрагидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидин-8(9H)-он (4b).** Выход 3.84 г (95%), светло-желтые кристаллы, т. пл. > 360 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.35 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 3.18–3.27 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.37 (2H, с, 1-CH<sub>2</sub>); 3.72–3.81 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 4.64 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>); 11.25 (1H, уш. с, NH); 12.59 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 26.1 (2CH<sub>3</sub>); 35.8 (1-CH<sub>2</sub>); 49.5 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 59.2 (4-CH<sub>2</sub>); 66.0 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 69.5 (C-2); 108.4; 113.5; 118.9; 140.7; 143.3; 156.9; 157.2; 159.4 (C-8); 175.6 (C-10). Найдено, %: С 53.52; Н 4.93; N 13.97; S 15.72. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 53.45; Н 4.98; N 13.85; S 15.85.

**5-(Пирролидин-1-ил)-10-тиоксо-1,2,3,4,10,11-гексагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин-8(9H)-он (4c).** Выход 3.26 г (91%), желтые кристаллы, т. пл. > 360 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.66–1.77 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 1.86–2.00 (6H, м, 3-CH<sub>2</sub>, 3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 2.71 (2H, уш. т, *J* = 5.8, 4-CH<sub>2</sub>); 3.35 (2H, уш. т, *J* = 6.3, 1-CH<sub>2</sub>); 3.58–3.65 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> пирролидин); 10.48 (1H, уш. с, NH); 12.43 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.9 (2-CH<sub>2</sub>); 22.0 (3-CH<sub>2</sub>); 25.2 (3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 26.0 (4-CH<sub>2</sub>); 27.1 (1-CH<sub>2</sub>); 49.8 (2,5-CH<sub>2</sub> пирролидин); 108.3; 113.0; 117.7; 140.3; 143.1; 156.3; 159.4; 159.5 (C-8); 174.3 (C-10). Найдено, %: С 56.88; Н 5.12; N 15.72; S 17.76. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 56.96; Н 5.06; N 15.63; S 17.89.

**5-(Морфолин-4-ил)-10-тиоксо-1,2,3,4,10,11-гексагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин-8(9H)-он (4d).** Выход 3.41 г (91%), белые кристаллы, т. пл. 313–315 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.68–1.79 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 1.87–2.00 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>); 2.68 (2H, уш. т, *J* = 5.9, 4-CH<sub>2</sub>); 3.21–3.32 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.45 (2H, уш. т, *J* = 6.7, 1-CH<sub>2</sub>); 3.72–3.81 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 10.70 (1H, уш. с, NH); 12.59 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.4 (2-CH<sub>2</sub>); 22.0 (3-CH<sub>2</sub>); 26.2 (4-CH<sub>2</sub>); 26.8 (1-CH<sub>2</sub>); 49.8 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 66.2 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 108.3; 113.1; 118.1; 141.3; 145.1; 154.3; 157.8; 159.2 (C-8); 174.8 (C-10). Найдено, %: С 54.61; Н 4.90; N 14.88; S 17.21. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 54.52; Н 4.84; N 14.96; S 17.13.

**4-(Морфолин-4-ил)-9-тиоксо-2,3,9,10-тетрагидро-1H-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-8(9H)-он (4e).** Выход 3.12 г (91%), белые кристаллы, т. пл. 313–315 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.68–1.79 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 1.87–2.00 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>); 2.68 (2H, уш. т, *J* = 5.9, 4-CH<sub>2</sub>); 3.21–3.32 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.45 (2H, уш. т, *J* = 6.7, 1-CH<sub>2</sub>); 3.72–3.81 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 10.70 (1H, уш. с, NH); 12.59 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.4 (2-CH<sub>2</sub>); 22.0 (3-CH<sub>2</sub>); 26.2 (4-CH<sub>2</sub>); 26.8 (1-CH<sub>2</sub>); 49.8 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 66.2 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 108.3; 113.1; 118.1; 141.3; 145.1; 154.3; 157.8; 159.2 (C-8); 174.8 (C-10). Найдено, %: С 54.61; Н 4.90; N 14.88; S 17.21. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 54.52; Н 4.84; N 14.96; S 17.13.

**мидин-7(8H)-он (4e).** Выход 3.24 г (90%), серые кристаллы, т. пл. > 360 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.08–2.20 (2H, м, 2- $\text{CH}_2$ ); 2.95 (2H, т,  $J = 7.2$ , 3- $\text{CH}_2$ ); 3.43 (2H, т,  $J = 7.3$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 3.51–3.57 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 3.71–3.77 (4H, м,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 11.49 (1H, уш. с, NH). 12.43 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 25.2 (2- $\text{CH}_2$ ); 29.2 (3- $\text{CH}_2$ ); 34.1 (1- $\text{CH}_2$ ); 47.9 (3,5- $\text{CH}_2$  морфолин); 66.3 (2,6- $\text{CH}_2$  морфолин); 108.6; 112.1; 115.2; 139.8; 140.0; 156.1; 156.3; 159.6 (C-7); 178.4 (C-9). Найдено, %: С 53.40; Н 4.53; N 15.46; S 17.68.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 53.31; Н 4.47; N 15.54; S 17.79.

**Получение соединений 5a–j** (общая методика). К водному раствору КОН, полученному из 0.28 г (5 ммоль) гидроксида калия и 2.5 мл воды, добавляют 25 мл ДМФА и 5 ммоль соединения 4a–e. К смеси по каплям добавляют раствор 5 ммоль соответствующего алкилгалогенида в 15 мл этанола. Смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси  $\text{EtOH}$ –ДМФА, 2:1.

**2,2-Диметил-10-метилсульфанил-5-(пирролидин-1-ил)-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8(9H)-он (5a).** Выход 1.95 г (97%), белые кристаллы, т. пл. > 360 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1652 (CO), 3420 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.30 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 1.84–1.91 (4H, м, 3,4- $\text{CH}_2$  пирролидин); 2.60 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 3.35 (2H, с, 1- $\text{CH}_2$ ); 3.56–3.62 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  пирролидин); 4.81 (2H, с, 4- $\text{CH}_2$ ); 12.85 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.1 ( $\text{SCH}_3$ ); 25.1 (2 $\text{CH}_3$ ); 26.4 (3,4- $\text{CH}_2$  пирролидин); 37.8 (1- $\text{CH}_2$ ); 49.6 (2,5- $\text{CH}_2$  пирролидин); 60.1 (4- $\text{CH}_2$ ); 68.7 (C-2); 114.8; 116.4; 141.4; 152.4; 152.5; 156.3; 157.6; 158.2 (C-8); 160.0 (C-10). Найдено, %: С 56.76; Н 5.56; N 13.83; S 15.81.  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 56.69; Н 5.51; N 13.92; S 15.93.

**10-Бензилсульфанил-2,2-диметил-5-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8(9H)-он (5b).** Выход 2.25 г (98%), белые кристаллы, т. пл. 314–315 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.17 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 3.15–3.21 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 3.34 (2H, с, 1- $\text{CH}_2$ ); 3.72–3.76 (4H, м,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 4.59 (2H, с,  $\text{SCH}_2$ ); 4.65 (2H, с, 4- $\text{CH}_2$ ); 7.23–7.36 (3H, м, H Ph); 7.43–7.47 (2H, м, H Ph); 13.10 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 26.6 (2 $\text{CH}_3$ ); 33.8 ( $\text{SCH}_2$ ); 37.0 (1- $\text{CH}_2$ ); 49.9 (3,5- $\text{CH}_2$  морфолин); 59.2 (4- $\text{CH}_2$ ); 66.1 (2,6- $\text{CH}_2$  морфолин); 69.3 (C-2); 119.4; 119.8; 127.2 (C-4 Ph); 128.3 (C-3,5 Ph); 128.4 (C-2,6 Ph); 136.9 (C-1 Ph); 142.9; 151.8; 157.8; 157.9; 158.0; 158.9 (C-8); 159.1 (C-10). Найдено, %: С 60.62; Н 5.35; N 11.22; S 13.10.  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 60.71; Н 5.30; N 11.33; S 12.97.

**10-Бутилсульфанил-2,2-диметил-5-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8(9H)-он (5c).** Выход 2.25 г (98%), белые кристаллы, т. пл. > 360 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.92 (3H, т,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.30 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 1.39–1.51 (2H, м,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ); 1.67–1.77 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.16–3.21 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 3.22

(2H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.41 (2H, с, 1- $\text{CH}_2$ ); 3.72–3.77 (4H, м,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 4.68 (2H, с, 4- $\text{CH}_2$ ); 12.99 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 21.6 ( $\text{CH}_2$ ); 26.8 (2 $\text{CH}_3$ ); 29.9 ( $\text{CH}_2$ ); 31.1 ( $\text{SCH}_2$ ); 37.0 (1- $\text{CH}_2$ ); 49.9 (3,5- $\text{CH}_2$  морфолин); 59.2 (4- $\text{CH}_2$ ); 66.1 (2,6- $\text{CH}_2$  морфолин); 69.4 (C-2); 115.0; 117.9; 119.4; 119.8; 142.8; 157.8; 158.3; 158.9 (C-8); 159.1 (C-10). Найдено, %: С 57.46; Н 6.17; N 12.04; S 13.81.  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 57.37; Н 6.13; N 12.16; S 13.92.

**2-{{[2,2-Диметил-5-(морфолин-4-ил)-8-оксо-1,4,8,9-тетрагидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-10-ил}сульфанил}-N-фенилацетамид (5d).** Выход 2.58 г (96%), светло-желтые кристаллы, т. пл. > 360 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.13 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 3.12–3.20 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 3.67–3.76 (4H, м,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 3.31 (2H, с, 1- $\text{CH}_2$ ); 4.23 (2H, с,  $\text{SCH}_2$ ); 4.60 (2H, с, 4- $\text{CH}_2$ ); 6.99–7.06 (1H, м, H Ph); 7.24–7.32 (2H, м, H Ph); 7.52–7.58 (2H, м, H Ph); 10.19 (1H, уш. с, NH); 13.14 (1H, уш. с, 9-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 26.5 (2 $\text{CH}_3$ ); 36.8 ( $\text{SCH}_2$ ); 38.7 (1- $\text{CH}_2$ ); 49.8 (3,5- $\text{CH}_2$  морфолин); 59.0 (4- $\text{CH}_2$ ); 66.0 (2,6- $\text{CH}_2$  морфолин); 69.5 (C-2); 119.1 (C-3,5 Ph); 119.5; 119.8; 123.3 (C-4 Ph); 128.7 (C-2,6 Ph); 138.8 (C-1 Ph); 138.9; 143.1; 152.0; 157.7; 158.8; 158.9 (C-8); 159.1 (C-10); 164.8 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ). Найдено, %: С 58.16; Н 5.10; N 13.15; S 12.10.  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 58.08; Н 5.06; N 13.03; S 11.93.

**10-Аллилсульфанил-2,2-диметил-5-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8(9H)-он (5e).** Выход 2.09 г (94%), белые кристаллы, т. пл. 288–290 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.31 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 3.17–3.25 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 3.43 (2H, с, 1- $\text{CH}_2$ ); 3.74–3.81 (4H, м,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 3.88 (2H, д, т,  $J = 6.6$ ,  $J = 1.2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.67 (2H, с, 4- $\text{CH}_2$ ); 5.15 (1H, д, к,  $J = 10.0$ ,  $J = 1.2$ ) и 5.34 (1H, д, к,  $J = 17.0$ ,  $J = 1.2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 6.04 (1H, д, д, т,  $J = 17.0$ ,  $J = 10.0$ ,  $J = 6.6$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 12.75 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 26.4 (2 $\text{CH}_3$ ); 32.6 ( $\text{SCH}_2$ ); 37.0 (1- $\text{CH}_2$ ); 49.9 (3,5- $\text{CH}_2$  морфолин); 59.2 (4- $\text{CH}_2$ ); 66.0 (2,6- $\text{CH}_2$  морфолин); 69.0 (C-2); 117.2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 118.8; 120.2; 132.8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 141.2; 142.3; 151.4; 156.9; 157.8; 158.6 (C-8); 159.4 (C-10). Найдено, %: С 56.62; Н 5.49; N 12.71; S 14.34.  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 56.73; Н 5.44; N 12.60; S 14.43.

**10-Метилсульфанил-5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-c]изохинолин-8(9H)-он (5f).** Выход 1.73 г (93%), светло-желтые кристаллы, т. пл. > 360 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.61–1.72 (2H, м, 2- $\text{CH}_2$ ); 1.76–1.93 (6H, м, 3,4- $\text{CH}_2$  пирролидин, 3- $\text{CH}_2$ ); 2.60 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 2.67–2.74 (2H, м, 4- $\text{CH}_2$ ); 3.39–3.47 (2H, м, 1- $\text{CH}_2$ ); 3.53–3.61 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  пирролидин); 12.81 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.0 ( $\text{SCH}_3$ ); 22.1 (2- $\text{CH}_2$ ); 25.1 (3,4- $\text{CH}_2$  пирролидин); 25.4 (3- $\text{CH}_2$ ); 26.0 (4- $\text{CH}_2$ ); 26.8 (1- $\text{CH}_2$ ); 49.7 (2,5- $\text{CH}_2$  пирролидин); 113.7; 115.4; 141.2; 151.8; 152.3; 155.6; 157.4; 158.5 (C-8); 161.0 (C-10). Найдено, %: С 58.13; Н 5.45; N 14.92; S 17.14.

$C_{18}H_{20}N_4OS_2$ . Вычислено, %: С 58.04; Н 5.41; N 15.04; S 17.22.

**10-Метилсульфанил-5-(морфолин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин-8(9H)-он (5g).** Выход 1.85 г (95%), белые кристаллы, т. пл. > 360 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.70–1.80 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 1.85–1.96 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>); 2.62 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.68–2.74 (2H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 3.19–3.24 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.75–3.80 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.51–3.57 (2H, м, 1-CH<sub>2</sub>); 12.85 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.0 (SCH<sub>3</sub>); 20.8 (2-CH<sub>2</sub>); 21.9 (3-CH<sub>2</sub>); 26.0 (4-CH<sub>2</sub>); 26.7 (1-CH<sub>2</sub>); 49.6 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 65.7 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 113.2; 115.7; 141.4; 152.1; 153.5; 156.4; 157.6; 158.2 (C-8); 160.5 (C-10). Найдено, %: С 55.73; Н 5.15; N 14.33; S 16.41.  $C_{18}H_{20}N_4O_2S_2$ . Вычислено, %: С 55.65; Н 5.19; N 14.42; S 16.51.

**5-(Морфолин-4-ил)-10-[(2-оксо-2-фенилэтил)-сульфанил]-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин-8(9H)-он (5h).** Выход 2.29 г (93%), белые кристаллы, т. пл. 274–275 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.18–1.27 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 1.49–1.58 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>); 2.57 (2H, т, *J* = 5.9, 4-CH<sub>2</sub>); 3.09 (2H, т, *J* = 6.4, 1-CH<sub>2</sub>); 3.14–3.21 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.71–3.78 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 4.90 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 7.52–7.58 (2H, м, Н Ph); 7.61–7.68 (1H, м, Н Ph); 8.05–8.11 (2H, м, Н Ph); 12.97 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.9 (2-CH<sub>2</sub>); 21.8 (3-CH<sub>2</sub>); 25.8 (4-CH<sub>2</sub>); 26.8 (1-CH<sub>2</sub>); 38.5 (SCH<sub>2</sub>); 49.5 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 65.9 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 115.6; 120.4; 121.4; 127.8 (C-3,5 Ph); 128.2 (C-2,6 Ph); 132.8 (C-4 Ph); 135.4 (C-1 Ph); 145.5; 151.7; 156.3; 157.6; 158.4 (C-8); 160.9 (C-10); 190.4 (CH<sub>2</sub>CO). Найдено, %: С 60.87; Н 4.96; N 11.49; S 13.10.  $C_{25}H_{24}N_4O_3S_2$ . Вычислено, %: С 60.95; Н 4.91; N 11.37; S 13.02.

**10-Бензилсульфанил-5-(морфолин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин-8(9H)-он (5i).** Выход 2.21 г (95%), белые кристаллы, т. пл. 325–327 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.61–1.84 (4H, м, 2,3-CH<sub>2</sub>); 2.67 (2H, т, *J* = 5.3, 4-CH<sub>2</sub>); 3.16–3.22 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.40 (2H, т, *J* = 5.8, 1-CH<sub>2</sub>); 3.72–3.79 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 4.55 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 7.23–7.38 (3H, м, Н Ph); 7.43–7.47 (2H, м, Н Ph); 13.06 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.5 (2-CH<sub>2</sub>); 22.0 (3-CH<sub>2</sub>); 26.0 (4-CH<sub>2</sub>); 26.9 (1-CH<sub>2</sub>); 34.0 (SCH<sub>2</sub>); 49.7 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 66.1 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 120.3; 122.3; 127.2 (C-4 Ph); 128.4 (C-3,5 Ph); 128.5 (C-2,6 Ph); 136.7 (C-1 Ph); 146.2; 152.1; 155.5; 157.4; 157.8; 158.2 (C-8); 161.5 (C-10). Найдено, %: С 61.95; Н 5.26; N 12.18; S 13.71.  $C_{24}H_{24}N_4O_2S_2$ . Вычислено, %: С 62.04; Н 5.21; N 12.06; S 13.80.

**9-Метилсульфанил-4-(морфолин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-7(8H)-он (5j).** Выход 1.80 г (96%), белые кристаллы, т. пл. > 360 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.06–2.16 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 2.60 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.95 (2H, т, *J* = 7.2, 3-CH<sub>2</sub>); 3.34 (2H, т, *J* = 7.5, 1-CH<sub>2</sub>); 3.47–3.53 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.70–3.76 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 12.87 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.5 (SCH<sub>3</sub>); 25.1 (2-CH<sub>2</sub>); 30.5

(3-CH<sub>2</sub>); 30.9 (1-CH<sub>2</sub>); 47.9 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 66.1 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 113.2; 117.5; 140.2; 151.9; 154.3; 155.6; 156.7; 158.6 (C-7); 163.6 (C-9). Найдено, %: С 54.61; Н 4.79; N 14.87; S 17.02.  $C_{17}H_{18}N_4O_2S_2$ . Вычислено, %: С 54.52; Н 4.84; N 14.96; S 17.13.

**Получение соединений ба,с-f** (общая методика). Смесь 5 ммоль соединения **5a,b,f,i,j**, 25 мл (0.268 моль) хлорокси фосфора и 1.3 мл (16 ммоль) пиридина кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 6 ч. Отгоняют избыток хлорокси фосфора, к остатку добавляют 50 мл ледяной воды и нейтрализуют водным раствором аммиака. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из раствора CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 4:1.

**2,2-Диметил-10-метилсульфанил-5-(пирролидин-1-ил)-8-хлоро-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (6a).** Выход 1.71 г (81%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 224–226 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.35 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 1.96–2.02 (4H, м, 3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 2.60 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 3.36 (2H, с, 1-CH<sub>2</sub>); 3.66–3.73 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> пирролидин); 4.84 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.8 (SCH<sub>3</sub>); 25.1 (3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 27.6 (2CH<sub>3</sub>); 36.5 (1-CH<sub>2</sub>); 50.1 (2,5-CH<sub>2</sub> пирролидин); 60.3 (4-CH<sub>2</sub>); 68.6 (C-2); 115.6; 118.4; 121.5; 144.9; 151.7; 159.2; 160.5; 160.4 (C-8); 165.2 (C-10). Найдено, %: С 54.30; Н 5.09; N 13.15; S 15.33; Cl 8.51.  $C_{19}H_{21}ClN_4OS_2$ . Вычислено, %: С 54.21; Н 5.03; N 13.31; S 15.23; Cl 8.42.

**2,2-Диметил-10-метилсульфанил-5-(морфолин-4-ил)-8-хлоро-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (6b).**<sup>18</sup> Белые кристаллы, т. пл. 261–262 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.34 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 2.53 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 3.16–3.27 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.51 (2H, с, 1-CH<sub>2</sub>); 3.73–3.81 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 4.64 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.6 (SCH<sub>3</sub>); 27.3 (2CH<sub>3</sub>); 36.9 (1-CH<sub>2</sub>); 48.4 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 60.2 (4-CH<sub>2</sub>); 66.9 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 68.4 (C-2); 115.7; 118.0; 121.7; 145.4; 151.7; 159.3; 160.6; 161.0 (C-8); 165.2 (C-10). Найдено, %: С 52.45; Н 4.56; N 12.74; S 14.56.  $C_{19}H_{21}ClN_4O_2S_2$ . Вычислено, %: С 52.23; Н 4.84; N 12.82; S 14.67.

**10-Бензилсульфанил-2,2-диметил-5-(морфолин-4-ил)-8-хлоро-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (6с).** Выход 1.90 г (74%), белые кристаллы, т. пл. 247–248 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.27 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 3.28–3.37 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.34 (2H, с, 1-CH<sub>2</sub>); 3.75–3.82 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 4.50 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 4.64 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>); 7.18–7.32 (3H, м, Н Ph); 7.40–7.46 (2H, м, Н Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 27.4 (2CH<sub>3</sub>); 34.1 (SCH<sub>2</sub>); 36.2 (1-CH<sub>2</sub>); 47.8 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 60.1 (4-CH<sub>2</sub>); 66.8 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 69.9 (C-2); 116.4; 119.7; 126.5 (C-4 Ph); 128.3 (C-3,5 Ph); 129.1 (C-2,6 Ph); 138.4 (C-1 Ph); 145.9; 151.4; 157.9; 158.2; 159.7; 160.4 (C-8); 165.1 (C-10). Найдено, %: С 58.40; Н 4.96; N 10.84; S 12.58; Cl 6.83.  $C_{25}H_{25}ClN_4O_2S_2$ . Вычислено, %: С 58.52; Н 4.91; N 10.92; S 12.50; Cl 6.91.

**10-Метилсульфанил-5-(пирролидин-1-ил)-8-хлоро-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изо-**

**хинолин (6d)**. Выход 1.51 г (77%), желтые кристаллы, т. пл. 216–217 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.71–1.79 (2H, м, 2- $\text{CH}_2$ ); 1.86–1.94 (2H, м, 3- $\text{CH}_2$ ); 1.95–2.01 (4H, м, 3,4- $\text{CH}_2$  пирролидин); 2.61 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 2.77 (2H, уш. т,  $J = 5.9$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 3.48 (2H, уш. т,  $J = 6.4$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 3.65–3.72 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  пирролидин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.9 ( $\text{SCH}_3$ ); 21.1 (2- $\text{CH}_2$ ); 22.2 (3- $\text{CH}_2$ ); 25.1 (3,4- $\text{CH}_2$  пирролидин); 27.1 (4- $\text{CH}_2$ ); 27.4 (1- $\text{CH}_2$ ); 50.0 (2,5- $\text{CH}_2$  пирролидин); 115.1; 117.6; 121.1; 145.9; 151.4; 158.9; 160.3; 160.7 (C-8); 167.0 (C-10). Найдено, %: C 55.38; H 4.96; N 14.22; S 16.52; Cl 9.16.  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 55.30; H 4.90; N 14.33; S 16.40; Cl 9.07.

**10-Бензилсульфанил-5-(морфолин-4-ил)-8-хлоро-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин (6e)**. Выход 1.79 г (74%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 246–248 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.72–1.78 (2H, м, 2- $\text{CH}_2$ ); 1.87–1.96 (2H, м, 3- $\text{CH}_2$ ); 2.74 (2H, т,  $J = 5.8$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 3.25–3.34 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 3.51 (2H, т,  $J = 6.3$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 3.77–3.85 (4H, м,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 4.52 (2H, с,  $\text{SCH}_2$ ); 7.13–7.22 (3H, м, H Ph); 7.43–7.51 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 21.2 (2- $\text{CH}_2$ ); 22.1 (3- $\text{CH}_2$ ); 26.9 (4- $\text{CH}_2$ ); 27.2 (1- $\text{CH}_2$ ); 34.0 ( $\text{SCH}_2$ ); 47.9 (3,5- $\text{CH}_2$  морфолин); 66.7 (2,6- $\text{CH}_2$  морфолин); 121.6; 121.8; 126.8 (C-4 Ph); 128.5 (C-3,5 Ph); 128.8 (C-2,6 Ph); 138.2 (C-1 Ph); 145.6; 151.8; 158.0; 158.4; 159.5; 160.1 (C-8); 164.7 (C-10). Найдено, %: C 59.78; H 4.84; N 11.71; S 13.17; Cl 7.25.  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{OS}_2$ . Вычислено, %: C 59.67; H 4.80; N 11.60; S 13.28; Cl 7.34.

**9-Метилсульфанил-4-(морфолин-4-ил)-7-хлоро-2,3-дигидро-1H-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (6f)**. Выход 1.63 г (83%), белые кристаллы, т. пл. 250–251 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.16–2.26 (2H, м, 2- $\text{CH}_2$ ); 2.62 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 3.03 (2H, т,  $J = 7.3$ , 3- $\text{CH}_2$ ); 3.43 (2H, т,  $J = 7.6$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 3.63–3.70 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 3.73–3.80 (4H, м,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$  морфолин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.9 ( $\text{SCH}_3$ ); 24.6 (2- $\text{CH}_2$ ); 27.8 (3- $\text{CH}_2$ ); 28.9 (1- $\text{CH}_2$ ); 47.8 (3,5- $\text{CH}_2$  морфолин); 66.4 (2,6- $\text{CH}_2$  морфолин); 114.6; 117.8; 125.3; 146.4; 151.6; 159.2; 160.5; 160.8 (C-7); 166.7 (C-9). Найдено, %: C 52.03; H 4.40; N 14.34; S 16.21; Cl 9.13.  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS}_2$ . Вычислено, %: C 51.96; H 4.36; N 14.26; S 16.32; Cl 9.02.

**Получение соединений 7a–k** (общая методика). К 3 ммоль соединения 6a–f в 40 мл *n*-BuOH добавляют 12 ммоль соответствующего амина. Смесь кипятят в течение 8 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из смеси  $\text{CHCl}_3$ –EtOH, 1:1.

**2,2-Диметил-10-метилсульфанил-N-(пиридин-3-ил-метил)-5-(пирролидин-1-ил)-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-амин (7a)**. Выход 1.20 г (81%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 211–212 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.34 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 1.93–2.01 (4H, м, 3,4- $\text{CH}_2$  пирролидин); 2.49 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 3.45 (2H, с, 1- $\text{CH}_2$ ); 3.59–3.65 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  пирролидин); 4.73 (2H, д,  $J = 5.9$ ,  $\text{NHCH}_2$ ); 4.77 (2H, с, 4- $\text{CH}_2$ ); 7.25 (1H, д. д,

$J = 7.7$ ,  $J = 4.8$ , H-5 Py); 7.77 (1H, д. д. д,  $J = 7.7$ ,  $J = 1.9$ ,  $J = 1.6$ , H-4 Py); 7.87 (1H, уш. т,  $J = 5.9$ , NH); 8.40 (1H, д. д,  $J = 4.8$ ,  $J = 1.6$ , H-6 Py); 8.58 (1H, д,  $J = 1.9$ , H-2 Py). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.4 ( $\text{SCH}_3$ ); 25.0 (3,4- $\text{CH}_2$  пирролидин); 26.3 (2 $\text{CH}_3$ ); 37.3 (1- $\text{CH}_2$ ); 41.1 ( $\text{NHCH}_2$ ); 49.5 (2,5- $\text{CH}_2$  пирролидин); 60.1 (4- $\text{CH}_2$ ); 68.5 (C-2); 105.9; 113.9; 116.2; 122.8 (C-4(5) Py); 135.2 (C-3 Py); 135.6 (C-5(4) Py); 141.6; 146.7 и 148.3 (C-2,6 Py); 155.4; 155.5; 156.3; 159.3 (C-8), 166.1 (C-10). Найдено, %: C 60.83; H 5.79; N 17.19; S 13.10.  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OS}_2$ . Вычислено, %: C 60.95; H 5.73; N 17.06; S 13.02.

**2,2-Диметил-10-метилсульфанил-8-(морфолин-4-ил)-5-(пирролидин-1-ил)-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (7b)**. Выход 1.10 г (78%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 215–216 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.34 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 1.91–2.03 (4H, м, 3,4- $\text{CH}_2$  пирролидин); 2.53 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 3.46 (2H, с, 1- $\text{CH}_2$ ); 3.59–3.64 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  пирролидин); 3.74–3.80 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 3.84–3.90 (4H, м,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 4.79 (2H, с, 4- $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.5 ( $\text{SCH}_3$ ); 25.1 (3,4- $\text{CH}_2$  пирролидин); 26.5 (2 $\text{CH}_3$ ); 37.0 (1- $\text{CH}_2$ ); 48.6 (3,5- $\text{CH}_2$  морфолин); 49.7 (2,5- $\text{CH}_2$  пирролидин); 59.8 (4- $\text{CH}_2$ ); 66.5 (2,6- $\text{CH}_2$  морфолин); 68.9 (C-2); 107.8; 115.6; 118.4; 142.1; 154.7; 156.5; 157.2; 158.4 (C-8), 165.8 (C-10). Найдено, %: C 58.64; H 6.25; N 14.78; S 13.49.  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 58.57; H 6.20; N 14.85; S 13.60.

**2,2-Диметил-10-метилсульфанил-5-(морфолин-4-ил)-N-(2-фенилэтил)-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-амин (7c)**. Выход 1.30 г (83 %), белые кристаллы, т. пл. 189–190 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.35 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 2.56 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 2.99 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.17–3.24 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 3.53 (2H, с, 1- $\text{CH}_2$ ); 3.70–3.76 (2H, м,  $\text{NHCH}_2$ ); 3.76–3.82 (4H, м,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 4.68 (2H, с, 4- $\text{CH}_2$ ); 7.11–7.20 (1H, м, H Ph); 7.21–7.28 (4H, м, H Ph); 7.47 (1H, уш. т,  $J = 5.5$ , NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.5 ( $\text{SCH}_3$ ); 26.6 (2 $\text{CH}_3$ ); 34.9 ( $\text{NHCH}_2$ ); 37.0 (1- $\text{CH}_2$ ); 41.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 50.0 (3,5- $\text{CH}_2$  морфолин); 59.1 (4- $\text{CH}_2$ ); 66.0 (2,6- $\text{CH}_2$  морфолин); 69.1 (C-2); 107.8; 118.5; 120.0; 125.4 (C-4 Ph); 127.7 (C-3,5 Ph); 128.3 (C-2,6 Ph); 139.2 (C-1 Ph); 142.8; 154.6; 155.7; 158.5; 158.6 (C-8); 166.6 (C-10). Найдено, %: C 62.25; H 6.05; N 13.54; S 12.37.  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 62.16; H 5.99; N 13.42; S 12.29.

**N-Гексил-2,2-диметил-10-метилсульфанил-5-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-амин (7d)**. Выход 1.20 г (80%), белые кристаллы, т. пл. 231–232 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.91 (3H, т,  $J = 6.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.28–1.45 (6H, м,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$ ); 1.34 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 1.61–1.71 (2H, м,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 2.52 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 3.15–3.25 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 3.46–3.56 (4H, м,  $\text{NHCH}_2$ , 1- $\text{CH}_2$ ); 3.74–3.84 (4H, м,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$  морфолин); 4.68 (2H, с, 4- $\text{CH}_2$ ); 7.30 (1H, уш. т,  $J = 5.4$ , NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 13.6 ( $\text{SCH}_3$ ); 22.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 26.1 ( $\text{CH}_2$ ); 28.7 ( $\text{CH}_2$ ); 31.0 ( $\text{CH}_2$ ); 26.6 (2 $\text{CH}_3$ ); 37.0 (1- $\text{CH}_2$ ); 40.1 ( $\text{NHCH}_2$ ); 50.0

(3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 59.1 (4-CH<sub>2</sub>); 66.0 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 69.0 (C-2); 107.7; 118.5; 120.0; 142.8; 154.4; 155.8; 158.5 (C Ar, C-8); 166.5 (C-10). Найдено, %: C 59.93; H 6.98; N 13.81; S 12.67. C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 59.85; H 7.03; N 13.96; S 12.78.

**10-Бензилсульфанил-2,2-диметил-8-(4-метилпиперазин-1-yl)-5-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (7e).** Выход 1.40 г (81%), белые кристаллы, т. пл. 206–207 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.21 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 2.30 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 2.46–2.55 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> пиперазин); 3.16–3.22 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.41 (2H, с, 1-CH<sub>2</sub>); 3.75–3.80 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.89–3.96 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> пиперазин); 4.44 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 4.64 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>); 7.15–7.29 (3H, м, H Ph); 7.37–7.43 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 26.4 (2CH<sub>3</sub>); 34.3 (SCH<sub>2</sub>); 37.1 (1-CH<sub>2</sub>); 45.2 (NCH<sub>3</sub>, 3,5-CH<sub>2</sub> пиперазин); 49.8 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 54.1 (2,6-CH<sub>2</sub> пиперазин); 59.0 (4-CH<sub>2</sub>); 65.9 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 68.9 (C-2); 107.1; 118.7; 118.8; 126.2 (C-4 Ph); 127.7 (C-3,5 Ph); 127.8 (C-2,6 Ph); 137.8 (C-1 Ph); 143.1; 156.4 (C-10); 156.6; 156.9; 158.3; 159.1 (C-8). Найдено, %: C 62.36; H 6.25; N 14.69; S 11.03. C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 62.47; H 6.29; N 14.57; S 11.12.

**N-Бензил-10-бензилсульфанил-2,2-диметил-5-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-амин (7f).** Выход 1.45 г (83%), белые кристаллы, т. пл. 195–196 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.23 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 3.17–3.22 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.42 (2H, с, 1-CH<sub>2</sub>); 3.75–3.81 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 4.40 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 4.66 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>); 4.76 (2H, д, J = 5.7, NHCH<sub>2</sub>); 7.14–7.31 (6H, м, H Ph); 7.33–7.40 (4H, м, H Ph); 8.09 (1H, уш. т, J = 5.7, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 26.4 (2CH<sub>3</sub>); 34.2 (SCH<sub>2</sub>); 36.9 (1-CH<sub>2</sub>); 43.5 (NHCH<sub>2</sub>); 49.9 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 59.0 (4-CH<sub>2</sub>); 65.9 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 68.9 (C-2); 118.5; 119.8; 126.0; 127.6 (4CH Ph); 127.8 (2CH Ph); 127.9 (4CH Ph); 138.2 (C Ph); 139.2 (C Ph); 142.8; 154.7; 155.8; 156.8; 158.6 (C-8); 158.7 (C-10). Найдено, %: C 65.77; H 5.76; N 11.91; S 10.86. C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 65.84; H 5.70; N 12.00; S 10.99.

**N-Бутил-10-метилсульфанил-5-(пирролидин-1-ил)-N-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-c]изохинолин-8-амин (7g).** Выход 1.00 г (73%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 119–120 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.01 (3H, т, J = 7.3, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.30 (3H, т, J = 7.0, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.38–1.51 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.66–1.78 (4H, м, 2,3-CH<sub>2</sub>); 1.84–1.91 (2H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 1.91–1.99 (4H, м, 3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 2.51 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.71 (2H, т, J = 5.9, 1-CH<sub>2</sub>); 3.52–3.62 (6H, м, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> пирролидин); 3.64–3.71 (2H, м, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.76 (2H, к, J = 7.0, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 13.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 13.5 (SCH<sub>3</sub>); 19.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 21.6 (2-CH<sub>2</sub>); 22.3 (3-CH<sub>2</sub>); 25.1 (3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 27.2 (4-CH<sub>2</sub>); 27.4 (1-CH<sub>2</sub>); 30.7 (CH<sub>2</sub>); 40.1 (CH<sub>2</sub>); 43.2 (CH<sub>2</sub>); 48.0 (CH<sub>2</sub>); 49.7 (2,5-CH<sub>2</sub> пирролидин); 104.0; 116.5; 117.3; 145.3; 155.7; 157.4; 158.0; 159.8 (C-8); 165.1 (C-10). Найдено, %: C 63.37; H 7.26; N 15.24; S 14.17.

C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 63.26; H 7.30; N 15.37; S 14.07.

**10-Метилсульфанил-5-(пирролидин-1-ил)-N-(2-фурил-метил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-c]изохинолин-8-амин (7h).** Выход 1.00 г (74%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 159–160 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.70–1.79 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 1.84–1.92 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>); 1.92–1.99 (4H, м, 3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 2.53 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.71 (2H, т, J = 5.7, 4-CH<sub>2</sub>); 3.49–3.65 (6H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> пирролидин, 1-CH<sub>2</sub>); 4.70 (2H, д, J = 5.6, NHCH<sub>2</sub>); 6.25–6.32 (2H, м, H-3,4 Fur); 7.39 (1H, д, д, J = 1.7, J = 0.7, H-5 Fur); 7.66 (1H, уш. т, J = 5.6, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 13.5 (SCH<sub>3</sub>); 21.5 (2-CH<sub>2</sub>); 22.4 (3-CH<sub>2</sub>); 25.1 (3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 27.1 (4-CH<sub>2</sub>); 27.2 (1-CH<sub>2</sub>); 36.7 (NHCH<sub>2</sub>); 49.8 (2,5-CH<sub>2</sub> пирролидин); 106.2; 106.6 (CH Fur); 109.8 (CH Fur); 117.2 (2C); 140.7 (CH Fur); 145.2; 152.5; 155.4; 155.8; 158.4; 159.6 (C-8); 165.7 (C-10). Найдено, %: C 61.25; H 5.64; N 15.42; S 14.34. C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 61.17; H 5.58; N 15.51; S 14.20.

**10-Бензилсульфанил-5-(морфолин-4-ил)-8-(пирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-c]изохинолин (7i).** Выход 1.29 г (83%), белые кристаллы, т. пл. 198–200 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.69–1.79 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 1.81–1.91 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>); 2.01–2.10 (4H, м, 3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 2.70 (2H, т, J = 5.2, 4-CH<sub>2</sub>); 3.17–3.24 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.53 (2H, т, J = 6.5, 1-CH<sub>2</sub>); 3.74–3.80 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.83–3.91 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> пирролидин); 4.41 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 7.14–7.28 (3H, м, H Ph); 7.37–7.42 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 21.8 (2-CH<sub>2</sub>); 22.3 (3-CH<sub>2</sub>); 24.6 (4-CH<sub>2</sub>); 25.1 (3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 26.8 (1-CH<sub>2</sub>); 34.5 (SCH<sub>2</sub>); 47.5 (2,5-CH<sub>2</sub> пирролидин); 49.8 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 66.0 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 108.9; 117.8; 118.6; 126.7 (C-4 Ph); 127.5 (C-3,5 Ph); 127.9 (C-2,6 Ph); 137.8 (C-1 Ph); 143.6; 157.4; 158.3; 158.7; 159.2 (C-8); 166.1 (C-10). Найдено, %: C 65.08; H 5.99; N 13.67; S 12.28. C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 64.96; H 6.04; N 13.53; S 12.39.

**9-Метилсульфанил-4-(морфолин-4-ил)-7-(пирролидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (7j).** Выход 1.03 г (80%), кристаллы кремового цвета, т. пл. 241–242 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.00–2.10 (4H, м, 3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 2.12–2.24 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 2.52 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.95 (2H, т, J = 7.2, 3-CH<sub>2</sub>); 3.47 (2H, т, J = 7.5, 1-CH<sub>2</sub>); 3.47–3.52 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.73–3.78 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.82–3.89 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> пирролидин). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 13.5 (SCH<sub>3</sub>); 25.1 (2-CH<sub>2</sub>); 25.2 (3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин), 31.4 (3-CH<sub>2</sub>); 31.7 (1-CH<sub>2</sub>); 49.4 (2,5-CH<sub>2</sub> пирролидин); 49.8 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 65.9 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 106.8; 117.5; 123.6; 152.1; 156.4; 156.9; 157.3; 158.4 (C-7); 165.8 (C-9). Найдено, %: C 59.08; H 5.83; N 16.49; S 14.88. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 58.99; H 5.89; N 16.38; S 15.00.

**9-Метилсульфанил-4,7-бис(морфолин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (7k).** Выход 1.11 г (83%), светло-розовые кристаллы, т. пл. 240–241 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,



$\delta$ , м. д.: 2.14–2.25 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 2.55 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.98 (2H, т,  $J = 7.2$ , 3-CH<sub>2</sub>); 3.48 (2H, т,  $J = 7.4$ , 1-CH<sub>2</sub>); 3.49–3.55 (4H, м, 4-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.73–3.81 (8H, м, 7-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин, 4-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.86–3.92 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 13.5 (SCH<sub>3</sub>); 25.1 (2-CH<sub>2</sub>); 31.5 (3-CH<sub>2</sub>); 31.9 (1-CH<sub>2</sub>); 45.5 (3,5-CH<sub>2</sub> 4-(морфолин-4-ил)); 47.4 (3,5-CH<sub>2</sub> 7-(морфолин-4-ил)); 65.8 (2,6-CH<sub>2</sub> 4-(морфолин-4-ил)); 65.9 (2,6-CH<sub>2</sub> 7-(морфолин-4-ил)); 106.3; 117.0; 123.8; 152.6; 156.6; 156.7; 157.9; 158.6 (C-7); 166.1 (C-9). Найдено, %: C 56.98; H 5.72; N 15.88; S 14.32. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 56.86; H 5.68; N 15.79; S 14.46.

**Получение соединений 8a–f** (общая методика). К этанольному раствору этилата натрия, полученному из 46 мг (2 ммоль) натрия и 15 мл абс. этанола, добавляют 2 ммоль соединения 6a–e. Смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 10 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из смеси CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 1:2.

**2,2-Диметил-10-метилсульфанил-5-(пирролидин-1-ил)-8-этокси-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (8a)**. Выход 0.66 г (77%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 188–189 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.35 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 1.49 (3H, т,  $J = 7.1$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.95–2.00 (4H, м, 3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 2.58 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 3.43 (2H, с, 1-CH<sub>2</sub>); 3.62–3.67 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> пирролидин); 4.61 (2H, к,  $J = 7.1$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.80 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 13.5 (SCH<sub>3</sub>); 14.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25.0 (3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 26.5 (2CH<sub>3</sub>); 37.1 (1-CH<sub>2</sub>); 49.8 (2,5-CH<sub>2</sub> пирролидин); 59.2 (4-CH<sub>2</sub>); 62.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 68.8 (C-2); 108.7; 115.9; 116.1; 142.8; 156.6; 156.8; 158.5; 161.2 (C-8), 166.3 (C-10). Найдено, %: C 58.49; H 6.15; N 13.15; S 14.78. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 58.58; H 6.09; N 13.01; S 14.89.

**2,2-Диметил-10-метилсульфанил-8-метокси-5-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (8b)**. Выход 0.68 г (79%), белые кристаллы, т. пл. 209–210 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 1.35 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 2.61 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 3.22–3.28 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.49 (2H, с, 1-CH<sub>2</sub>); 3.76–3.81 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 4.16 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.70 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 13.7 (SCH<sub>3</sub>); 26.1 (2CH<sub>3</sub>); 37.0 (1-CH<sub>2</sub>); 49.7 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 54.2 (OCH<sub>3</sub>); 59.4 (4-CH<sub>2</sub>); 66.1 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 68.9 (C-2); 108.6; 119.5; 120.3; 143.7; 155.6; 156.4; 157.5; 158.8 (C-8); 166.1 (C-10). Найдено, %: C 55.60; H 5.64; N 12.83; S 14.97. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 55.53; H 5.59; N 12.95; S 14.83.

**8-Изопропокси-2,2-диметил-10-метилсульфанил-5-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (8c)**. Выход 0.71 г (77%), белые кристаллы, т. пл. 219–220 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.35 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 1.49 (6H, д,  $J = 6.2$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.59 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 3.22–3.28 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.49 (2H, с, 1-CH<sub>2</sub>); 3.76–3.82 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 4.68 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>); 5.61 (1H, сп,  $J = 6.2$ , OCH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.:

13.5 (SCH<sub>3</sub>); 25.1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 26.7 (2CH<sub>3</sub>); 37.1 (1-CH<sub>2</sub>); 49.8 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 59.3 (4-CH<sub>2</sub>); 66.0 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 65.7 (OCH); 69.0 (C-2); 108.4; 118.7; 121.4; 141.6; 153.8; 156.6; 158.2; 158.7 (C-8); 166.4 (C-10). Найдено, %: C 57.45; H 6.19; N 12.27; S 13.84. C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 57.37; H 6.13; N 12.16; S 13.92.

**10-Бензилсульфанил-2,2-диметил-5-(морфолин-4-ил)-8-этокси-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (8d)**. Выход 0.84 г (80%), белые кристаллы, т. пл. 178–179 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.25 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 1.50 (3H, т,  $J = 7.0$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.21–3.26 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.38 (2H, с, 1-CH<sub>2</sub>); 3.75–3.80 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 4.48 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 4.63 (2H, к,  $J = 7.0$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.65 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>). 7.17–7.30 (3H, м, H Ph); 7.39–7.45 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 14.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 26.4 (2CH<sub>3</sub>); 34.5 (SCH<sub>2</sub>); 37.0 (1-CH<sub>2</sub>); 49.8 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 59.1 (4-CH<sub>2</sub>); 62.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 65.9 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 68.9 (C-2); 109.9; 118.6; 118.8; 126.3 (C-4 Ph); 127.8 (C-3,5 Ph); 127.9 (C-2,6 Ph); 137.3 (C-1 Ph); 142.9; 157.3; 159.1; 159.8; 162.4 (C-8); 166.1 (C-10). Найдено, %: C 62.13; H 5.72; N 10.63; S 12.35. C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 62.04; H 5.79; N 10.72; S 12.27.

**10-Метилсульфанил-5-(пирролидин-1-ил)-8-этокси-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-c]изохинолин (8e)**. Выход 0.71 г (88%), желтые кристаллы, т. пл. 206–207 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.49 (3H, т,  $J = 7.0$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.71–1.80 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 1.86–1.93 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>); 1.93–2.00 (4H, м, 3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 2.59 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.74 (2H, т,  $J = 5.9$ , 4-CH<sub>2</sub>); 3.54 (2H, т,  $J = 6.3$ , 1-CH<sub>2</sub>); 3.60–3.66 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> пирролидин); 4.60 (2H, к,  $J = 7.0$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 13.6 (SCH<sub>3</sub>); 14.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 21.3 (2-CH<sub>2</sub>); 22.4 (3-CH<sub>2</sub>); 25.0 (3,4-CH<sub>2</sub> пирролидин); 26.8 (4-CH<sub>2</sub>); 27.1 (1-CH<sub>2</sub>); 49.7 (2,5-CH<sub>2</sub> пирролидин); 62.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 113.7; 115.8; 119.4; 143.6; 152.8; 157.5; 159.4; 160.5 (C-8), 166.1 (C-10). Найдено, %: C 59.90; H 6.10; N 14.08; S 16.14. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 59.97; H 6.04; N 13.99; S 16.01.

**10-Бензилсульфанил-5-(морфолин-4-ил)-8-этокси-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-c]изохинолин (8f)**. Выход 0.78 г (79%), белые кристаллы, т. пл. 236–237 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.50 (3H, т,  $J = 7.1$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.71–1.81 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 1.84–1.95 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>); 2.66–2.74 (2H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 3.22–3.30 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 3.45–3.54 (2H, м, 1-CH<sub>2</sub>); 3.74–3.83 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> морфолин); 4.47 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 4.62 (2H, к,  $J = 7.1$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.17–7.32 (3H, м, H Ph); 7.38–7.46 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 14.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 22.1 (2-CH<sub>2</sub>); 22.4 (3-CH<sub>2</sub>); 26.8 (4-CH<sub>2</sub>); 27.1 (1-CH<sub>2</sub>); 34.4 (SCH<sub>2</sub>); 49.7 (3,5-CH<sub>2</sub> морфолин); 62.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 65.8 (2,6-CH<sub>2</sub> морфолин); 108.7; 118.5; 118.8; 126.4 (C-4 Ph); 127.7 (C-3,5 Ph); 127.8 (C-2,6 Ph); 137.4 (C-1 Ph); 142.7; 157.1; 159.4; 160.2; 162.8 (C-8); 166.5 (C-10). Найдено, %: C 63.46; H 5.78; N 11.46; S 13.14. C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 63.39; H 5.73; N 11.37; S 13.02.



Часть исследования выполнена при финансовой поддержке Государственного комитета по науке Министерства образования и науки Республики Армения и РФФИ в рамках совместных научных программ 15RF-027 и 15-53-05064/15 соответственно.

### Список литературы

1. Sondhi, M. S.; Jain, S.; Dinodia, M.; Shukla, R.; Raghbir, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 3334.
2. El-Gazzar, A.-R. B. A.; Hussein, H. A. R.; Hafez, H. N. *Acta Pharm.* **2007**, 57, 395.
3. Alagarsamy, V.; Meena, S.; Ramseshu, K. V.; Solomon, V. R.; Thirumuragan, K.; Dhanabal, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 1293.
4. Mohamed, M. S.; Kamel, R.; Fatahala, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2994.
5. Kanq, M. A.; Kim, M.-S.; Kim, J. Y.; Shin, Y.-J.; Song, J.-Y.; Jeong, J.-H. *Int. J. Oncol.* **2015**, 46, 342.
6. El-Essawy, F. A. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, 24, 1265.
7. Bakhite, E. A.; Abdel-Rahman, A. E.; Al-Taifi, E. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, 179, 513.
8. Rateb, N. M.; Abdelaziz, Sh. H.; Zohdi H. F. *Int. J. Adv. Res.* **2014**, 2, 446.
9. Yassin, F. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 35. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 43.]
10. Loidreau, Y.; Marchand, P.; Dubouilh-Benard, C.; Nourrisson, M.-R.; Duflos, M.; Lozach, O.; Loac̄, N.; Meijer, L.; Besson, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 58, 171.
11. Bakhite, E. A.; Al-Sehemi, A. G.; Yamada, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 1069.
12. Riyadh, S. N.; Abdallah, M. A.; Abbas, I. M.; Gomha, S. N. *Int. J. Pure Appl. Chem.* **2006**, 1(1), 57.
13. Paronikyan, E. G.; Akopyan, Sh. F.; Noravyan, A. S.; Panosyan, G. A.; Stepanyan, G. M.; Garibdzhanyan, B. T.; Dzhagatspanyan, I. A.; Nazaryan, I. M.; Akopyan, A. G. *Pharm. Chem. J.* **2009**, 43, 139. [Хим.-фарм. журн. **2009**, 43(3), 17.]
14. Paronikyan, E. G.; Akopyan, Sh. F.; Noravyan, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 1003. [Химия гетероцикл. соединений **2008**, 1245.]
15. Paronikyan, E. G.; Akopyan, Sh. F.; Noravyan, A. S.; Mamyan, S. S.; Paronikyan, R. G.; Dzhagatspanyan, I. A. *Pharm. Chem. J.* **2013**, 47, 92. [Хим.-фарм. журн. **2013**, 47(2), 24.]
16. Пожарский, А. Ф. *Теоретические основы химии гетероциклов*; Химия: Москва, 1985, с. 159.
17. Каратаева, Ф. Н.; Клочков, В. В. *Спектроскопия ЯМР в органической химии*; Изд-во Казан. фед. ун-та: Казань, 2012, ч. 1, с. 49.
18. Акопян, Ш. Ф. Дисс. канд. хим. наук, Ереван, 2009.
19. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*; Миронов, А. Н., Ред.; Медицина: Москва, 2012, ч. 1, с. 509.
20. *Лекарственные средства*; Машковский, М. Д., Ред.; 16-е изд., перераб., испр. и доп.; Новая волна: Москва, 2010, с. 851.