

А. В. Задорожний, В. А. Ковтуненко\*, А. В. Туров

**КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ**  
**35\*. СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 4Н-ТИЕНО[3',4':5,6]ПИРИМИДО[1,2-*b*]-**  
**ИЗОХИНОЛИН-4,11(5Н)-ДИОНА**

Синтезированы производные неизвестной ранее тетрациклической системы 4Н-тиено[3',4':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-4,11(5Н)-диона. Проведено сравнение спектральных характеристик и биологической активности этих соединений, а также их позиционных изомеров и бензольных изостеров. Различия, связанные с положением атома серы, наиболее определенно отражают электронные спектры.

**Ключевые слова:** позиционные изомеры, производные 4Н-тиено[3',4':5,6]-пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-4,11(5Н)-диона, нуклеофильное замещение, расчёт биологической активности, УФ спектры, циклизация.

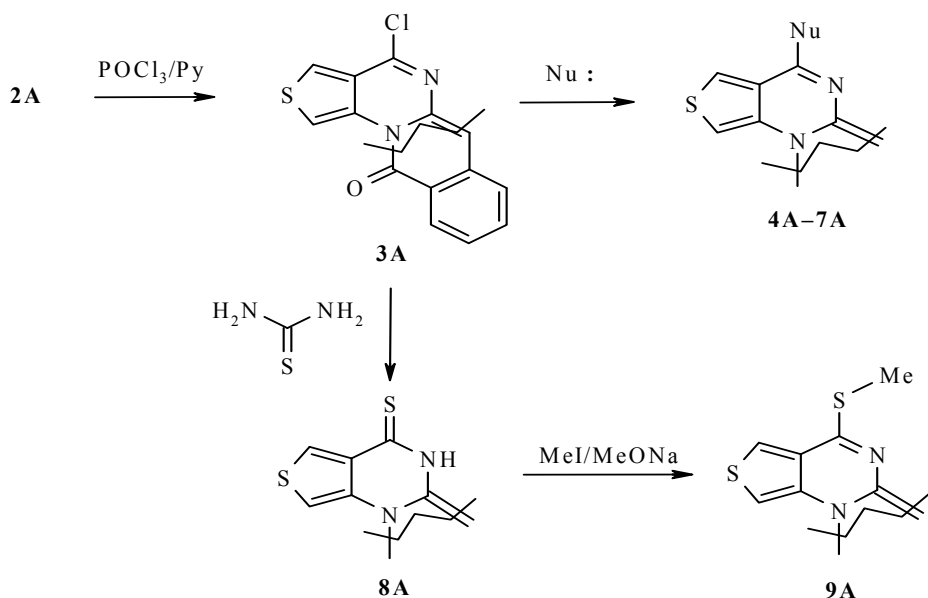
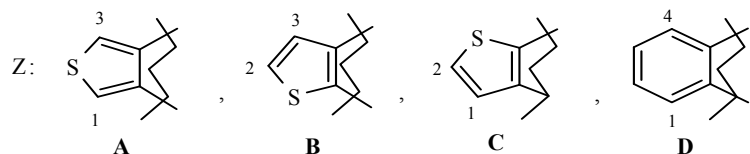
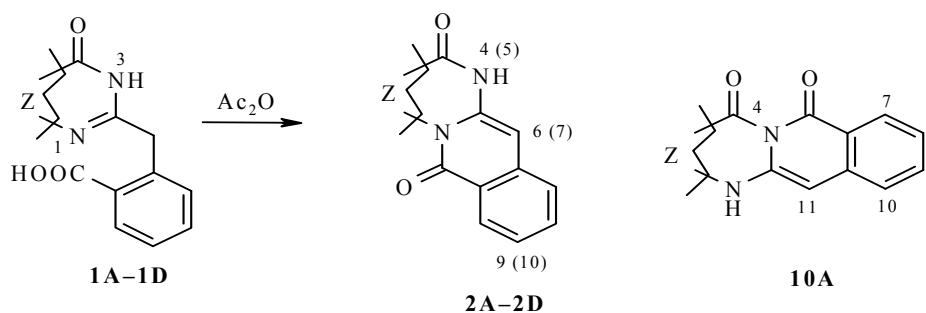
Настоящая работа является продолжением наших исследований в области производных тиено[3,4-*d*]-, тиено[2,3-*d*]-, тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов и хиназолин-4-онов, относящихся к сериям **A**, **B**, **C**, **D** соответственно. Ранее нами были описаны *орто*-(4-оксо-3,4-дигидротиенопиримидин-2-илметил)бензойные кислоты **1A** [2], **1B**, **1C** [3], а также *орто*-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-илметил)бензойная кислота **1D** [4].

Из кислот **1B–1D** кипячением в уксусном ангидриде были получены продукты их внутримолекулярной циклизации по атому N(1) – **2B–2D** [5]. В данной работе циклизацией в аналогичных условиях кислоты **1A** был синтезирован тиенопиримидоизохинолиндион **2A**. Последний обработкой POCl<sub>3</sub> в присутствии каталитических количеств пиридина был превращён в 4-хлорзамещённый продукт **3A**, из которого действием циклических аминов (пирролидина, пиперидина, морфолина) и метилата натрия были получены соответствующие производные по положению 4: **4A–7A**, а действием тиомочевины – 4-тиоксо-4,5-дигидротиенопиримидоизохинолин-11-он **8A**. Алкилирование соединения **8A** (MeI/MeONa) привело к 4-метилтиотиенопиримидоизохинолин-11-ону **9A**.

Строение соединения **2A** – исходного для получения производных **3A–9A**, было доказано разными методами. Так, квантово-химические расчёты энергий изомерных систем **2A** и **10A**, выполненные с помощью компьютерной программы HyperChem Professional 5.1 [6] в рамках метода *ab initio*, в базисе 3-21G\*\* (с учётом *d*-орбиталей) и с полной оптимизацией геометрии, для молекулы **2A** дают значение 743238.8, а для **10A** –

---

\* Сообщение 34 см. [1].



**4A** NuH = пирролидин, **5A** NuH = пиперидин, **6A** NuH = морфолин,  
**7A** Nu: = метилат-анион

Приведённая на схеме нумерация атомов, не всегда согласующаяся с правилами ИЮПАК, использована далее для отнесения сигналов протонов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (см. табл. 2).

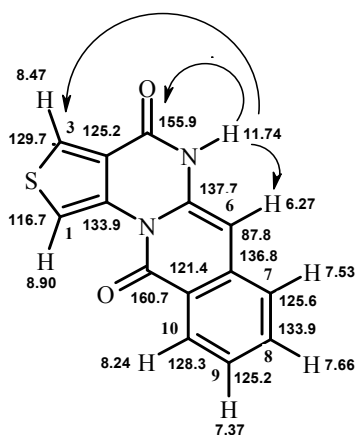
743227.6 ккал·моль<sup>-1</sup>. Таким образом, внутримолекулярная циклизация по атому N(1) кислоты **1A** – термодинамически выгодный процесс.

Аналогичные выводы о циклизации по атому N(1) кислоты **1A** следуют из анализа данных двумерных спектров гомоядерной (COSY, NOESY) и гетероядерной  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляции через одну связь (HMQC) и через 2–3 связи (HMBC) соединения **2A** (табл. 1).

Рассмотрение формул изомеров **2A** и **10A** показывает, что в случае линейного изомера **10A** следует ожидать пространственной близости

протона фрагмента NH с двумя ароматическими протонами H-1 и H-11, а в

случае ангулярного изомера **2A** – только с одним (H-6). В NOESY спектре имеется только кросс-пик между сигналом протона фрагмента NH и сигналом при 6.27 м. д. Другие кросс-пики для указанного фрагмента не обнаружены, что свидетельствует в пользу соединения **2A**. Дальнейшее подтверждение структуры **2A** следует из данных по гетероядерной корреляции, представленных в табл. 1 и на рисунке. Отнесения химических сдвигов атомов углерода, связанных с атомами водорода, сделаны на основании корреляций НМQC, а отнесение четвертичных атомов углерода – на основании имеющихся корреляций НМВС. Наиболее важным, с точки зрения установления структуры, является отсутствие корреляции между сигналом протона фрагмента NH и сигналом атома  $^{13}\text{C}$  с химическим сдвигом 116.7 м. д., отвечающим атому  $^{13}\text{C}(1)$  тиофенового цикла. В альтернативной линейной структуре **10A** данная корреляция должна была бы быть достаточно интенсивной.



Т а б л и ц а 1

Результаты экспериментов по гомоядерной (спектр NOESY) и гетероядерной корреляции (НМВС и НМQC) для соединения **2A**

Положение атома (см. рис.)	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д.	НМQC	НМВС	NOESY
1	8.90	116.7	129.7, 125.2	–
3	8.47	129.7	155.9 (с), 133.9, 125.2, 116.7	–
5	11.74	–	155.9, 137.7, 129.7 (с), 125.2, 87.9	6.27
6	6.27	87.8	137.7, 133.9, 128.3 (с), 125.6, 121.4	7.53, 11.74
7	7.53	125.6	136.8 (с), 125.2, 121.4, 87.9	6.27, 7.66
8	7.66	133.9	136.8, 128.3	7.37, 7.53
9	7.37	125.2	133.9 (с), 125.6, 121.4	7.66, 8.24
10	8.24	128.3	160.7, 136.8, 133.9	7.37

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных веществ (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц)

Шифр соединения	Н-1 (1H)	Н-2/2-CH <sub>3</sub>	Н-3/3-CH <sub>3</sub>	Н-(4)*/4-R	Н-5(6), 1H, с	Н-6(7), 1H, с	Н-7(8)	Н-8(9)	Н-9(10), 1H	Н-10(11), 1H
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<b>2A</b>	8.40 (д, <sup>4</sup> J=3.5)	-	8.90 (1H, д, <sup>4</sup> J=3.5)	-	11.39	6.31	7.52 (1H, д, <sup>3</sup> J=8.0)	7.66 (1H, т, <sup>3</sup> J=8.0)	7.37 (т, <sup>3</sup> J=8.0)	8.28 (д, <sup>3</sup> J=8.5)
<b>2B</b>	-	2.41 (3H, с)	2.36 (3H, с)	-	11.71	6.30	7.50 (1H, д, <sup>3</sup> J=8.0)	7.62 (1H, т, <sup>3</sup> J=7.6)	7.32 (т, <sup>3</sup> J=7.6)	8.22 (д, <sup>3</sup> J=8.4)
<b>2C</b>	8.68 (д, <sup>3</sup> J=5.2)	8.17 (1H, д, <sup>3</sup> J=5.2)	-	-	12.03	6.27	7.47 (1H, д, <sup>3</sup> J=7.6)	7.65 (1H, т, <sup>3</sup> J=8.0)	7.33 (т, <sup>3</sup> J=8.0)	8.21 (д, <sup>3</sup> J=8.0)
<b>2D</b>	9.24 (д, <sup>3</sup> J=7.2)	7.74 (1H, т, <sup>3</sup> J=6.8)	7.48 (2H, м)	8.10 (1H, д, <sup>3</sup> J=6.0)	11.87	6.20	7.48 (2H, м)	7.63 (1H, т, <sup>3</sup> J=5.6)	7.32 (т, <sup>3</sup> J=5.6)	8.19 (д, <sup>3</sup> J=6.4)
<b>3A</b>	8.92 (д, <sup>4</sup> J=3.0)	-	8.34 (1H, д, <sup>4</sup> J=3.0)	-	-	7.06	7.81 (2H, м)	7.81 (2H, м)	7.62 (т, <sup>3</sup> J=6.5)	8.42 (д, <sup>3</sup> J=8.0)
<b>3B</b>	-	2.41 (3H, с)	2.37 (3H, с)	-	-	7.13	7.80 (1H, д, <sup>3</sup> J=7.0)	7.87 (1H, т, <sup>3</sup> J=7.5)	7.59 (т, <sup>3</sup> J=7.0)	8.37 (д, <sup>3</sup> J=7.0)
<b>3C</b>	8.83 (м)	8.23 (1H, м)	-	-	-	7.07	7.81 (2H, м)	7.81 (2H, м)	7.57 (м)	8.38 (д, <sup>3</sup> J=7.5)

<b>4A</b>	9.09 (c)	-	8.38 (1H, c)	3.88 (4H, m, NCH <sub>2</sub> ); 2.00 (4H, m, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	-	6.40	7.50 (1H, d, <sup>3</sup> J = 6.5)	7.57 (t, <sup>3</sup> J = 6.0)	7.26 (t, <sup>3</sup> J = 7.0)
<b>4B</b>	-	2.37 (3H, c)	2.34 (3H, c)	3.63 (4H, m, NCH <sub>2</sub> ); 1.84 (4H, m, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	-	6.64	7.62 (2H, m)	7.29 (m)	8.21 (d, <sup>3</sup> J = 8.5)
<b>4C</b>	9.00 (d, <sup>3</sup> J = 6.0)	8.18 (1H, d, <sup>3</sup> J = 5.5)	-	3.85 (4H, m, NCH <sub>2</sub> ); 2.00 (4H, m, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	-	6.49	7.54 (1H, d, <sup>3</sup> J = 7.5)	7.59 (t, <sup>3</sup> J = 7.5)	7.24 (t, <sup>3</sup> J = 7.5)
<b>5A</b>	9.00 (d, <sup>4</sup> J = 3.0)	-	8.31 (1H, d, <sup>4</sup> J = 2.5)	3.78 (4H, m, NCH <sub>2</sub> ); 1.69 (6H, m, NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )	-	6.55	7.62 (2H, m)	7.34 (t, <sup>3</sup> J = 7.5)	8.26 (d, <sup>3</sup> J = 8.5)
<b>5B</b>	-	2.38 (3H, c)	2.37 (3H, c)	3.32 (4H, m, NCH <sub>2</sub> ); 1.68 (4H, m, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.62 (2H, m, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	-	6.79	7.69 (2H, m)	7.38 (t, <sup>3</sup> J = 7.5)	8.26 (d, <sup>3</sup> J = 8.0)
<b>5C</b>	8.90 (d, <sup>3</sup> J = 5.5)	8.14 (1H, d, <sup>3</sup> J = 5.5)	-	3.89 (4H, m, NCH <sub>2</sub> ); 1.67 (6H, m, NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )	-	6.56	7.61 (2H, m)	7.29 (t, <sup>3</sup> J = 7.5)	8.25 (d, <sup>3</sup> J = 8.0)

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<b>6A</b>	9.02 (д, $^4J=3.0$ )	—	8.42 (1H, д, $^4J=3.5$ )	3.78 (8H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )	—	6.60	7.64 (2H, м)	7.37 (т, $^3J=7.5$ )	8.28 (д, $^3J=8.0$ )	
<b>6B</b>	—	2.36 (6H, с)	—	3.77 (4H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O); 3.34 (4H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O); 3.90 (4H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O); 3.78 (4H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)	—	6.82	7.70 (2H, м)	7.40 (т, $^3J=8.0$ )	8.26 (д, $^3J=8.5$ )	
<b>6C</b>	8.92 (д, $^3J=6.0$ )	8.14 (1H, д, $^3J=5.5$ )	—	4.05 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.02 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.07 (3H, с, OCH <sub>3</sub> )	—	6.58	7.59 (1H, д, $^3J=7.5$ )	7.63 (т, $^3J=7.0$ )	7.31 (т, $^3J=7.5$ )	
<b>7A</b>	8.88 (с)	—	8.25 (1H, с)	—	—	6.77	7.71 (2H, м)	7.47 (с)	8.32 (д, $^3J=8.0$ )	
<b>7B</b>	—	2.32 (3H, с)	2.29 (3H, с)	—	—	6.82	7.72 (2H, м)	7.44 (м)	8.27 (д, $^3J=8.0$ )	
<b>7C</b>	8.80 (м)	8.11 (1H, м)	—	—	—	6.77	7.68 (2H, м)	7.43 (м)	8.32 (д, $^3J=6.0$ )	
<b>8A</b>	8.92 (д, $^4J=3.5$ )	—	8.57 (1H, д, $^4J=3.5$ )	—	13.30	6.60	7.62 (1H, д, $^3J=8.5$ )	7.71 (1H, т, $^3J=7.5$ )	7.45 (т, $^3J=7.5$ )	8.28 (д, $^3J=8.0$ )

<b>8B</b>	–	2.58 (3H, c)	2.33 (3H, c)	–	13.15	6.60	7.63 (1H, д, <sup>3</sup> J=8.0)	7.71 (1H, т, <sup>3</sup> J=8.0)	7.41 (т, <sup>3</sup> J=7.5)	8.21 (д, <sup>3</sup> J=7.5)
<b>8C</b>	8.71 (д, <sup>3</sup> J=6.0)	8.20 (1H, д, <sup>3</sup> J=5.5)	–	–	13.46	6.57	7.61 (1H, д, <sup>3</sup> J=7.5)	7.70 (1H, т, <sup>3</sup> J=7.5)	7.41 (т, <sup>3</sup> J=8.0)	8.25 (д, <sup>3</sup> J=8.0)
<b>9A</b>	8.95 (c)	–	8.26 (1H, c)	2.69 (3H, c, SCH <sub>3</sub> )	–	6.98	7.79 (2H, м)	–	7.55 (т, <sup>3</sup> J=7.0)	8.38 (д, <sup>3</sup> J=8.5)
<b>9B</b>	–	2.33 (3H, c)	2.24 (3H, c)	2.53 (3H, c, SCH <sub>3</sub> )	–	6.87	7.72 (2H, м)	–	7.44 (т, <sup>3</sup> J=7.5)	8.24 (д, <sup>3</sup> J=8.0)
<b>9C</b>	8.87 (д, <sup>3</sup> J=5.0)	8.15 (1H, д, <sup>3</sup> J=5.0)	–	2.71 (3H, c, SCH <sub>3</sub> )	–	7.05	7.79 (2H, м)	–	7.51 (т, <sup>3</sup> J=7.0)	8.36 (д, <sup>3</sup> J=8.5)

\* Здесь и далее по горизонтали в скобках указано положение протона в соединении **2D**.

Найденные корреляции позволили произвести надежное отнесение остальных сигналов и сделать выбор в пользу ангулярной структуры **2A**.

Для синтезированного соединения **2A** и полученных ранее [5] его позиционных изомеров **2B**, **2C** и изостера **2D** представлялось интересным рассмотреть, как изменение положения атома серы и замена тиофенового цикла на бензольный влияют на их физико-химические характеристики.

Сопоставление ИК спектров соединений **2A–2D** свидетельствует о том, что указанные трансформации структуры не влияют на поглощение карбонильной группы, которое наблюдается при 1664–1674 см<sup>-1</sup>.

Анализ спектров ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 2) позволяет отметить некоторое влияние изменения структуры на химический сдвиг протона фрагмента NH: он находится в наиболее слабом поле (12.03) в случае изомера **2C** и в наиболее сильном (11.39 м. д.) – в случае изомера **2A**. Химические сдвиги аналогичного протона изостеров **2B** и **2C** различаются мало (11.71 и 11.87 м. д. соответственно).

Электронные спектры соединений **2A–2D** свидетельствуют об интенсивном поглощении в длинноволновой УФ и видимой области 300–420 нм. Их отличительной чертой являются заметные батохромные сдвиги длинноволновых максимумов поглощения соединений **2A**, **2B** (28 и 56 нм соответственно) и небольшой сдвиг в случае изостера **2C** (12 нм) относительно аналогичного максимума соединения **2D** (табл. 3).

Анализ влияния заместителя в положении 4 на физико-химические характеристики синтезированных соединений **3**, **4**, **7**, **9** серии **A** (данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H и ИК спектров) показывает, что оно подобно описанному нами в [1] для их аналогов серий **B** и **C**. Однако сравнение электронных спектров соединений **3**, **4**, **7**, **9** серий **A**, **B**, **C** выявляет определенное различие между ними. Так, замена заместителя OMe в соединении **7A** на хлор, группы SMe и пирролидино вызывает почти одинаковый батохромный сдвиг полосы поглощения ( $\Delta\lambda \approx 30$  нм). В случае производных

Т а б л и ц а 3

УФ спектры соединений **2–4**, **7** и **9**

Соединение	$\lambda_{\max}$ , нм (lg $\epsilon$ )*
<b>2A</b>	333 (3.94), 374 (3.83), 389 (3.66)
<b>2B</b>	303 (4.56), 376 (3.80), 396 (3.83), 417 (3.71)
<b>2C</b>	310 (4.01), 336 (3.87), 353 (3.86), 373 (3.80)
<b>2D</b>	294 (4.28), 361 (3.84)
<b>3A</b>	381 (3.96), 399 (4.01), 422 (4.04), 447 (3.80)
<b>4A</b>	312 (4.29), 397 (4.23), 422 (4.24), 445 (4.09)
<b>7A</b>	348 (4.05), 363 (4.16), 380 (4.20), 400 (4.20), 421 (3.95)
<b>9A</b>	381 (4.28), 403 (4.40), 425 (4.38), 450 (4.09)
<b>9B</b>	309 (4.83), 327 (4.44), 404 (4.38), 438 (3.99), 465 (3.58)
<b>9C</b>	324 (4.28), 380 (4.43), 398 (4.43), 432 (4.17), 459 (4.08), 485 (3.78)

\* Для соединений **2B–D** приведены данные [7], для соединений **9B,C** – [1].



серий **B** и **C** влияние разных заместителей на указанный сдвиг различно [1]. Для соединений **3**, **4**, **7**, **9** серии **B** оно возрастает в ряду  $\text{OMe} < \text{N}(\text{CH}_2)_4 < \text{SMe} < \text{Cl}$ , а для их аналогов серии **C** – в ряду  $\text{OMe} < \text{N}(\text{CH}_2)_4 < \text{Cl} < \text{SMe}$ . Таким образом, изменение положения атома серы в тиофеновом цикле и замена последнего на бензольный существенно меняют электронную структуру рассмотренных производных. Данные электронных спектров 4-SMe-замещённых **9A**, **9B** и **9C** (позиционных изомеров) подтверждают сделанный ранее вывод: относительно полосы поглощения соединения **9A** полосы поглощения соединений **9B** и **9C** сдвинуты на 15 и 35 нм соответственно.

С целью выяснения биологического потенциала соединений **2–9** серии **A** с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [8–10] была произведена оценка спектра их биологической активности. Результаты оценки спектра вероятного вида биологической активности синтезированных веществ: **2A**, **4A–9A** – агонист допаминовых  $D_4$ -рецепторов,  $p_a = 0.853–0.892$ ; **3A** – стимулятор серотониновых рецепторов,  $p_a = 0.858$ , агонист допаминовых  $D_4$ -рецепторов,  $p_a = 0.878$ .

В основу выборки активных соединений положена многоуровневая оценка ближайшего окружения атомов и сравнение рассчитанных  $2D$  дескрипторов с набором таковых, отвечающих либо высокой активности, либо её отсутствию. Конечный результат представляется программой как вероятность проявления соединением активности ( $p_a$ ) и неактивности ( $p_i$ ) в долях единицы. Для каждого соединения был рассчитан спектр более чем 3000 типов активностей. Вещества **2A–9A** имеют  $p_a > 0.8$  и  $p_i < 0.2$ .

Для всех соединений **2–9** серии **A** предполагается высокий уровень активности относительно допаминовых рецепторов типа  $D_4$ , по отношению к которым они выступают как агонисты [11].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin–Elmer Spectrum BX (использовалась приставка НПВО фирмы Pike), УФ спектры  $5 \cdot 10^{-5}$  М растворов в ДМФА – на спектрофотометре UV-vis Spectrometer Lambda 20 Perkin–Elmer. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на приборе Bruker Avance DRX 500 (500 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС. Индивидуальность полученных соединений подтверждена с помощью хромато-масс-спектрометра Agilent 1100 Series, с селективным детектором Agilent LC/MSD SL, образец вводился в матрице трифторуксусной кислоты, ионизация ЭУ. Температуры плавления измерены в пирексовых капиллярах в приборе Тиле и подвергались коррекции.

**4H-Тиено[3',4':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-4,11(5H)-дион (2A)** получают по методике [4] из кислоты **1A** и уксусного ангидрида. Т. пл. 300–302 °С (ДМФА). Выход 90%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1664 (C=O), 1623 (C=C), 1565, 1510, 1365, 1151, 812 (C=C–H), 776, 749, 691. Масс-спектр,  $m/z$ : 269 [ $M^+ + 1$ ]. Найдено, %: С 62.66; Н 3.05; N 10.46; S 11.98.  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 62.68; Н 3.01; N 10.44; S 11.95.

**4-Хлоро-11H-тиено[3',4':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-он (3A)** получают по методике [7] из соединения **2A** и хлороксида фосфора. Т. пл. 230–232 °С (ДМФА). Выход 95%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1661 (C=O), 1578 (C=N), 1548, 1479, 1297, 1232, 1077, 923, 799, 751 (C–Cl). Масс-спектр,  $m/z$ : 287 [ $M^+ + 1$ ]. Найдено, %: С 58.68; Н 2.48; Cl 12.31; N 9.79; S 11.23.  $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{OS}$ . Вычислено, %: С 58.64;

H 2.46; Cl 12.36; N 9.77; S 11.18.

**4-Пирролидин-1-ил-11Н-тиено[3',4':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-он (4А)** получают по методике [7] из соединения **3А** и пирролидина. Т. пл. 220–222 °С (EtOH). Выход 90%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1641 (C=O), 1565 (C=N), 1530, 1335, 880, 800. Масс-спектр,  $m/z$ : 324 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. Найдено, %: C 67.24; H 4.68; N 13.01; S 10.00.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: C 67.27; H 4.70; N 13.07; S 9.98.

**4-Пиперидин-1-ил-11Н-тиено[3',4':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-он (5А)** получают по методике [7] из соединения **3А** и пиперидина. Т. пл. 160–162 °С (EtOH). Выход 95%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2932, 2851 (C–H), 1646 (C=O), 1613 (C=C), 1565 (C=N), 1535, 1280, 880, 794. Масс-спектр,  $m/z$ : 338 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. Найдено, %: C 68.02; H 5.08; N 12.52; S 10.00.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: C 68.04; H 5.11; N 12.53; S 9.56.

**4-Морфолин-4-ил-11Н-тиено[3',4':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-он (6А)** получают по методике [7] из соединения **3А** и морфолина. Т. пл. 180–182 °С (EtOH). Выход 95%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2851 (C–H), 1664 (C=O), 1618 (C=C), 1565 (C=N), 1540, 1482, 1450, 1267, 1113 (C–O), 1001, 880, 800, 749, 690. Масс-спектр,  $m/z$ : 338 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. Найдено, %: C 64.00; H 4.45; N 12.41; S 9.54.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 64.08; H 4.48; N 12.45; S 9.50.

**4-Метокси-11Н-тиено[3',4':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-он (7А)** получают по методике [7] из соединения **3А** и метилата натрия. Т. пл. 190–192 °С (ДМФА). Выход 90%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1656 (C=O), 1593 (C=C), 1555 (C=N), 1487, 1328, 1306, 1105 (C–O), 812. Масс-спектр,  $m/z$ : 383 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. Найдено, %: C 63.80; H 3.60; N 9.98; S 11.30.  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 63.82; H 3.57; N 9.92; S 11.36.

**4-Тиоксо-4,5-дигидро-11Н-тиено[3',4':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-он (8А)** получают по методике [7] из соединения **3А** и тиомочевинны. Т. пл. 320–322 °С (EtOH). Выход 95%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1684 (C=O), 1625 (C=C), 1555, 1484, 1370, 1234 (C=S), 802, 736, 688. Найдено, %: C 59.10; H 2.80; N 9.82; S 22.50.  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}_2$ . Вычислено, %: C 59.13; H 2.84; N 9.85; S 22.55.

**4-Метилтио-11Н-тиено[3',4':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-он (9А)** получают по методике [7] из соединения **8А** и метилиодида. Т. пл. 180–182 °С (ДМФА). Выход 95%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1651 (C=O), 1618 (C=C), 1537 (C=N), 1517, 1479, 1229, 935, 782, 738, 682 (C–S). Масс-спектр,  $m/z$ : 299 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. Найдено, %: C 60.40; H 3.36; N 9.42; S 21.45.  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$ . Вычислено, %: C 60.38; H 3.38; N 9.39; S 21.49.

*Авторы благодарят фирму "Енамин" (г. Киев) за поддержку проекта.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Задорожний, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 619 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 489 (2009)].
2. А. В. Задорожний, А. В. Туров, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1227 (2010).
3. Т. Т. Кучеренко, А. В. Задорожний, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 932 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 750 (2008)].
4. В. А. Ковтуненко, Т. Т. Кучеренко, О. В. Шишкин, В. М. Кисель, *XTC*, 1408 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 1242 (2002)].
5. А. В. Задорожний, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, Т. Т. Кучеренко, *XTC*, 1053 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 845 (2008)].
6. HyperChem Professional 5.1; Hypercube © Inc., 2002 [была любезно предоставлена проф. О. Д. Качковским (ИОХ НАН Украины, г. Киев)].
7. А. В. Задорожний, В. А. Ковтуненко, А. А. Винийчук, А. Д. Качковский,

- Журн. орг. фарм. хим.*, **7**, вып. 3(24), 64 (2009).
8. D. A. Filimonov, V. V. Poroikov, Yu. V. Borodina, T. Glorizova, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, 666 (1999).
  9. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, Yu. V. Borodina, A. A. Lagunin, A. Kos, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **40**, 1349 (2000).
  10. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **16**, 819 (2002).
  11. P. Seeman, S. List, in: *Abstracts of the 8th Symposium International Congr. Pharmacol.*, Okayama, July, 1981, Oxford, 1982, p. 61.

*Киевский национальный университет  
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина  
e-mail: vkovtunenko@univ.kiev.ua  
e-mail: shura\_zd@ukr.net*

*Поступило 03.04.2009  
После доработки 13.05.2010*