

А. В. Задорожний, В. А. Ковтуненко*

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ.

34*. ПРЕВРАЩЕНИЯ 4Н-ТИЕНО[3',2':5,6]- И -[2',3':5,6]ПИРИМИДО-
[1,2-*b*]ИЗОХИНОЛИНОВ

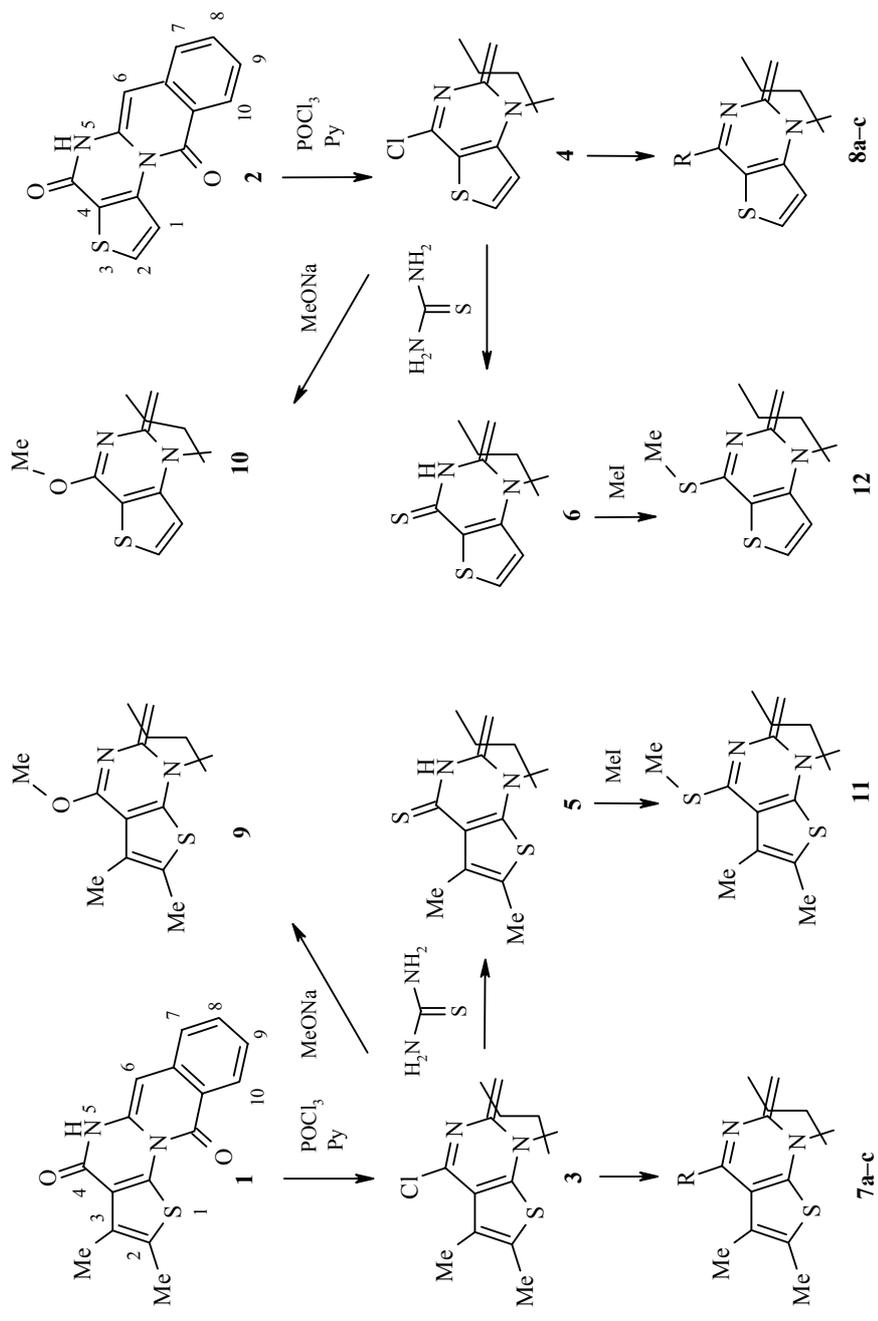
Синтезированы неизвестные ранее 4-хлоропроизводные 4Н-тиено[3',2':5,6]- и -[2',3':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолинов и изучены их реакции с N- и S-нуклеофилами. Проведено сравнение спектральных характеристик и биологической активности позиционных изомеров. Электронные спектры наилучшим образом отражают различия, связанные с положением атома серы в квазиароматических системах.

Ключевые слова: производные систем 4Н-тиено[3',2':5,6]- и -[2',3':5,6]пирими- до[1,2-*b*]изохинолинов, позиционные изомеры, нуклеофильное замещение, расчет биологической активности.

Уже длительное время тиенопиримидины являются объектом химических и биологических исследований. Интерес к ним обусловлен широким спектром биологической активности, который проявляется представителями всех возможных структурных комбинаций систем тиофена и пиримидина. Среди тиенопиримидинов можно найти вещества с анальгетической [2], жаропонижающей [3, 4] и противовоспалительной [7–10] активностями. Некоторые из них обладают свойствами антиаллергенов [5, 6, 11]. Они исследовались как потенциальные антинеопластические агенты [12], а также с целью снижения уровня холестерина в сердечно-сосудистой системе [13, 14]. Эти данные побудили нас продолжить начатые ранее [15] исследования в области производных тиенопиримидинов.

В данном сообщении описываются химические превращения производных двух систем 2,3-диметил-5,11-дигидро-4Н-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-4,11-диона (**1**) и 5,11-дигидро-4Н-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-4,11-диона (**2**) по лактамному фрагменту их структуры. В электронном плане эти системы различаются положением гетероатома и нам представлялось интересным найти среди их функциональных производных такие, которые бы демонстрировали максимальный уровень различий. С другой стороны, весьма интересно было бы попробовать оценить эффективность влияния различных функциональных групп на электронное строение сложной тетрациклической системы. Исследования такого рода известны лишь для моноциклических систем [16–18].

* Сообщение 33 см. [1].



7, 8 a R = пирролидино, **b** R = пиперидино, **c** R = морфолино

Мы провели классические трансформации лактамного фрагмента в лактимные (тиолактимные) структуры, а также превращение первого во фрагмент α -хлоримина.

Это достигается путем обработки соединений **1**, **2** хлороксидом фосфора в присутствии каталитических количеств пиридина. Присутствие последнего необходимо, поскольку без него выходы целевых 4-хлоропроизводных **3**, **4** от количественных снижаются до порядка 60–70%. Спектральные характеристики синтезированных веществ отвечают приписываемой им структуре. В ИК спектрах соединений **3**, **4** по отношению к исходным соединениям **1**, **2**, соответственно, видимых различий не наблюдается, за исключением естественного исчезновения полосы поглощения $\nu_{N-H} \sim 3449$ и возникновения полосы поглощения $\nu_{C-Cl} \sim 746 \text{ см}^{-1}$. В спектрах ЯМР 1H соединений **3**, **4** происходит сдвиг поглощения в более слабое поле по отношению к исходным соединениям **1**, **2** соответственно. Например, для ароматических протонов такой сдвиг δ 0.2–0.3 м. д., а для Н-6 – порядка 0.8 м. д. (табл. 1). При сравнении УФ спектров соединений **1–3** и **2–4**, соответственно, заметны батохромный и гиперхромный эффекты (сдвиг длинноволновой полосы поглощения составляет 40 нм). Последние, по-видимому, объясняются гетероароматизацией пиримидиновой части тетрацикла, а также наличием атома хлора.

Если при взаимодействии соединений **3** и **4** с 2 н. NaOH легко происходит омыление хлориминного фрагмента и можно выделить исходные лактампроизводные **1** и **2**, то обработкой метилатом натрия в метаноле также легко (с выходами до 90%) удастся получить 4-метоксипроизводные **9**, **10**. При комнатной температуре соединения **9**, **10** инертны по отношению как к электрофилу (2 н. HCl), так и нуклеофилу (2 н. NaOH). Хотя при кипячении с 2 н. NaOH в течение 8 ч эти соединения частично гидролизуют, постепенно регенерируя исходные лактамы **1** и **2**. В ИК спектрах соединений **9**, **10** исчезают колебания вблизи $\nu_{C-Cl} \sim 746$, характерные для веществ **3** и **4**, но появляется поглощение при $\nu_{C-H} \sim 2953$ и $\sim 2852 \text{ см}^{-1}$. В спектрах ЯМР 1H соединений **9**, **10** наблюдается сдвиг поглощения ароматических протонов в сильное поле по сравнению со спектрами исходных веществ **3** и **4**. Еще более сильный диамагнитный сдвиг характерен для метинового протона в положении 6 – он составляет 0.3 м. д. (табл. 1). Сравнение электронных спектров соединений **9**, **10** и **3**, **4** демонстрирует уменьшение зазора ВЗМО–НСМО у первых (сдвиг их длинноволновой полосы поглощения составляет 30–50 нм).

Метоксигруппа у соединений **9**, **10** достаточно инертна по отношению к нуклеофильным реагентам. В этом позволяет убедиться эксперимент по кипячению этих веществ в избытке пирролидина в течение 8 ч. Количество продуктов нуклеофильного замещения со строением соединений **7a** и **8a**, судя по данным спектров ЯМР реакционной смеси, не превышает 10%. В варианте аминирования хлоридов **3** и **4** этим же нуклеофилом выходы соответствующих 4-аминопроизводных являются количественными (~90–95%). Именно этим путем были получены серии соединений **7a–c** и **8a–c**. Третичные амины ограничено растворимы в 2 н. HCl и не растворимы в 2 н. NaOH. Они вполне стабильны при хранении. В ИК спектрах

Спектры ЯМР ^1H синтетизированных соединений

| Соединение | Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц) | | | | | | | Другие протоны |
|------------|---|-------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|--|----------------|
| | H-1 (IH) | H-6 (IH, c) | H-7 | H-8 | H-9 (IH) | H-10 (IH, д) | | |
| 3 | – | 7.13 | 7.80 (IH, д, $^3J=7.0$) | 7.87 (IH, т, $^3J=7.5$) | 7.59 (т, $^3J=7.0$) | 8.37 ($^3J=7.0$) | 2.41 (3H, с, 2-CH ₃); 2.37 (3H, с, 3-CH ₃) | |
| 4 | 8.83 (м) | 7.07 | 7.81 (2H, м) | 7.81 (2H, м) | 7.57 (м) | 8.38 ($^3J=7.5$) | 8.23 (IH, м, H-2) | |
| 5 | – | 6.60 | 7.63 (IH, д, $^3J=8.0$) | 7.71 (IH, т, $^3J=8.0$) | 7.41 (т, $^3J=7.5$) | 8.21 ($^3J=7.5$) | 2.58 (3H, с, 2-CH ₃); 2.33 (3H, с, 3-CH ₃); 13.15 (IH, с, 5-NH) | |
| 6 | 8.71 (д, $^3J=6.0$) | 6.57 | 7.61 (IH, д, $^3J=7.5$) | 7.70 (IH, т, $^3J=7.5$) | 7.41 (т, $^3J=8.0$) | 8.25 ($^3J=8.0$) | 8.20 (IH, д, $^3J=5.5$, H-2); 13.46 (IH, с, 5-NH) | |
| 7a | – | 6.64 | 7.62 (2H, м) | 7.62 (2H, м) | 7.29 (м) | 8.21 ($^3J=8.5$) | 2.37 (3H, с, 2-CH ₃); 2.34 (3H, с, 3-CH ₃); 3.63 (4H, м, 4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ –); 1.84 (4H, м, 4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ –) | |
| 7b | – | 6.79 | 7.69 (2H, м) | 7.69 (2H, м) | 7.38 (т, $^3J=7.5$) | 8.26 ($^3J=8.0$) | 2.38 (3H, с, 2-CH ₃); 2.37 (3H, с, 3-CH ₃); 3.32 (4H, м, 4-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ –); 1.68 (4H, м, 4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ –); 1.62 (2H, м, 4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ –) | |
| 7c | – | 6.82 | 7.70 (2H, м) | 7.70 (2H, м) | 7.40 (т, $^3J=8.0$) | 8.26 ($^3J=8.5$) | 2.36 (6H, с, 2-CH ₃ , 3-CH ₃); 3.77 (4H, м, 4-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ –); 3.34 (4H, м, 4-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ –) | |

| | | | | | | |
|-----------|-----------------------------------|------|--|-----------------------------------|---------------------------------|---|
| 9 | – | 6.82 | 7.72 (2H, m) | 7.44 (m) | 8.27 (³ J = 8.0) | 2.32 (3H, c, 2-CH ₃); 2.29 (3H, c, 3-CH ₃); 4.02 (3H, c, 4-OCH ₃) |
| 8a | 9.00 (π, ³ J = 6.0) | 6.49 | 7.54 (1H, π, ³ J = 7.5) | 7.24 (τ, ³ J = 7.5) | 8.22 (³ J = 7.5) | 8.18 (1H, π, ³ J = 5.5, H-2); 3.85 (4H, m, 4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -); 2.00 (4H, m, 4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -) |
| 8b | 8.90 (π, ³ J = 5.5) | 6.56 | 7.61 (2H, m) | 7.29 (τ, ³ J = 7.5) | 8.25 (³ J = 8.0) | 8.14 (1H, π, ³ J = 5.5, H-2); 3.89 (4H, m, 4-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -); 1.67 (6H, m, 4-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -) |
| 8c | 8.92 (π, ³ J = 6.0) | 6.58 | 7.59 (1H, π, ³ J = 7.5) | 7.31 (τ, ³ J = 7.5) | 8.27 (³ J = 8.0) | 8.14 (1H, π, ³ J = 5.5, H-2); 3.90 (4H, m, 4-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -); 3.78 (4H, m, 4-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -) |
| 10 | 8.80 (m) | 6.77 | 7.68 (2H, m) | 7.43 (m) | 8.32 (³ J = 6.0) | 8.11 (1H, m, H-2); 4.07 (3H, c, 4-OCH ₃) |
| 11 | – | 6.87 | 7.72 (2H, m) | 7.44 (τ, ³ J = 7.5) | 8.24 (³ J = 8.0) | 2.33 (3H, c, 2-CH ₃); 2.24 (3H, c, 3-CH ₃); 2.53 (3H, c, 4-SCH ₃ -) |
| 12 | 8.87 (π, ³ J = 5.0) | 7.05 | 7.79 (2H, m) | 7.51 (τ, ³ J = 7.0) | 8.36 (³ J = 8.5) | 8.15 (1H, π, ³ J = 5.0, H-2); 2.71 (3H, c, 4-SCH ₃) |

соединений **7a-c** и **8a-c** по отношению к исходным соединениям **3** и **4** наблюдается исчезновение полосы поглощения $\nu_{C-Cl} \sim 746$ и появление полос поглощения $\nu_{C-H} \sim 2925$ и ~ 2858 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H соединений **7a-c** и **8a-c** происходит сдвиг поглощения в более сильное поле по отношению к исходным соединениям **3** и **4**, соответственно, так для ароматических протонов δ 0.10–0.15 м. д., а для C(6)–H – порядка 0.3 м. д. (табл. 1).

При сопоставлении УФ спектров соединений **7a-c**, **8a-c** и **3**, **4** заметен батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения у аминов на 30 нм.

При сравнении спектральных характеристик пар **7a-9** и **8a-10** отсутствуют заметные различия в спектрах ЯМР ^1H (табл. 1). Сравнение электронных спектров показывает, что при переходе от соединений **9** и **10** к соединениям **7a** и **8a** наблюдается батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения на 20 нм.

Реакцией с тиомочевинной хлоропроизводные **3**, **4** превращены в тионы **5**, **6** – вполне стабильные вещества, индифферентные к действию как 2 н. HCl, так и 2 н. NaOH. В ИК спектрах соединений **5**, **6** по отношению к исходным соединениям **3**, **4** наблюдается исчезновение полосы поглощения $\nu_{C-Cl} \sim 746$ и появление полос поглощения $\nu_{N-H} \sim 3356$ и $\nu_{C=S} \sim 1220$ cm^{-1} , что подтверждает существование данных соединений в твердом состоянии в тионной форме. В спектрах ЯМР ^1H соединений **5**, **6** происходит сдвиг поглощения в более сильное поле по отношению к исходным соединениям **3**, **4**, соответственно, как для ароматических протонов на величину δ 0.10–0.15 м. д., так и для H-6 – порядка 0.5 м. д. (табл. 1). Сравнение УФ спектров соединений **3**, **4** и **5**, **6** демонстрирует заметный батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения тионов, который составляет 30 нм.

При сравнении спектральных характеристик пар **1,5** и **2,6** в спектрах ЯМР ^1H соединений **5**, **6** заметен парамагнитный сдвиг резонансного поглощения по отношению к положению такового у исходных соединений **1**, **2** соответственно. Например, для ароматических протонов δ 0.1 м. д., а для H-6 – порядка 0.3 м. д. (табл. 1). При сравнении УФ спектров отмечается незначительный батохромный эффект при переходе от **1** к **5** и от **2** к **6**, который более ярко проявляется в случае тиона **6**.

При метилировании тионов **5**, **6** с помощью иодистого метила в присутствии метилата натрия образуются S-метильные производные **11**, **12** с близкими к количественным выходами. В ИК спектрах соединений **11**, **12** по отношению к исходным соединениям **5**, **6** наблюдается исчезновение полосы поглощения $\nu_{C=S} \sim 1220$ и возникновение полос поглощения $\nu_{C-H} \sim 2980$, $\nu_{C-S} \sim 580$ cm^{-1} . В УФ спектрах соединений **11**, **12** заметен батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения (~ 20 нм), при этом также наблюдается гиперхромный эффект.

S-Метильные производные **11**, **12** – химически инертны по отношению к 2 н. NaOH и 2 н. HCl, а в реакциях со вторичными аминами легко меняют группу SMe на третичную аминную. Так, при кипячении соединений **11**, **12** с избытком пирролидина с обратным холодильником в течение 8 ч были получены с препаративным выходом $\sim 90\%$ соединения **7a**, **8a**.

Сравнение различных спектральных характеристик пар **9,11** и **10,12** позволяет зафиксировать различия, вносимые заместителем в положение 4 исследуемых систем, только методом электронной спектроскопии. При переходе от **9** и **10** к **11** и **12** наблюдается сдвиг длинноволновой полосы поглощения на 30 нм.

На рис. 1 показаны наблюдаемые изменения в электронных спектрах как результат влияния природы заместителя в положении 4 в серии производных 11Н-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-она (**3**, **7a**, **9** и **11**). По величине оказываемого влияния заместителя при С-4 на положение длинноволновой полосы поглощения исследованные функциональные группы можно расставить в такую последовательность Cl > SMe > NR₂ > OMe. Наименьший зазор между ВЗМО и НСМО наблюдается в случае атома хлора (соединение **3**).

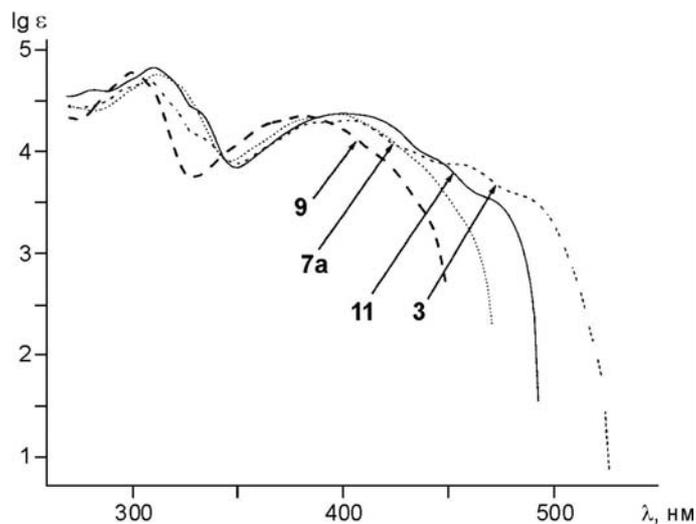


Рис. 1. УФ спектры соединений **3**, **7a**, **9**, **11**

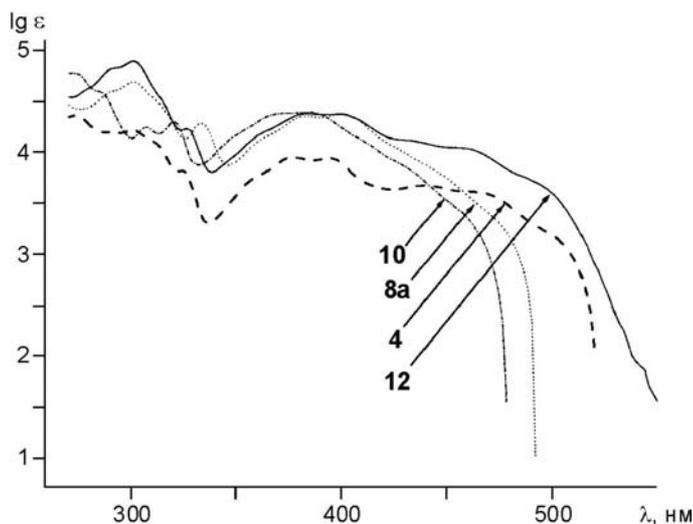


Рис. 2. УФ спектры соединений **4**, **8a**, **10**, **12**

Рис. 2 отражает такие же изменения, но уже в серии производных

11Н-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолинов (**4**, **8a–c**, **10**, **12**). Правда для этих соединений наблюдается небольшая инверсия положения длинноволновой полосы поглощения и последовательность несколько иная: $SMe > Cl > NR_2 > OMe$.

Наблюдаемые на рис. 1 и 2 изменения в длинноволновом поглощении – суть комбинаций мезомерных, индуктивных и пространственных эффектов взаимодействия неподеленной пары электронов "полярного" атома замещающей группы (азота, кислорода или серы) при С-4 в резонансе квазиароматической системы.

Анализ физико-химических характеристик с целью выявления их различий у позиционных изомеров ряда 4-замещенных 11Н-тиено-[3',2':5,6]- и -[2',3':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-онов показал, что ИК и ЯМР спектры ввиду их подобия для этих целей не подходят. Основным методом, с помощью которого можно продемонстрировать значимые различие у позиционных изомеров, является УФ спектроскопия. Во всех вариантах сравнений УФ спектров соединений **9** и **10**, **7a–c** и **8a–c**, **5** и **6**, **11** и **12** у веществ 11Н-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-оновой серии (**6**, **8a–c**, **10**, **12**) наблюдается bathochromный сдвиг длинноволновой полосы поглощения в среднем на 20–25 нм по сравнению с их позиционными изомерами. Исключение составляет пара 4-хлоропроизводных со структурой **3** и **4**. Здесь в УФ спектре наблюдается близость зазоров между ВЗМО и НСМО.

С целью оценки биологического потенциала веществ, описанных в настоящей работе, был произведен расчет их спектра биологической активности. В расчетах была использована программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [19, 20], порогом активности было выбрано $P_a > 0.85$; $P_i < 0.20$. Найдено, что среди позиционных изомеров наибольшим фармакологическим потенциалом обладают соединения 11Н-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-оновой серии (соединения **6**, **8a–c**, **10**, **12**) (см. табл. 2).

Для всех соединений этой серии предполагается высокий уровень активности относительно дофаминовых рецепторов типа D_4 , по отношению к которым они выступают как агонисты [21]. Особое внимание в этом плане заслуживают соединения **8a,b**.

Т а б л и ц а 2

Оценка биологической активности синтезированных соединений

| Соединение | Вид биологической активности | P_a | P_i |
|------------|--|-------|-------|
| 6 | <i>Агонист дофаминовых D_4 рецепторов</i> | 0.895 | 0.006 |
| 8a | | 0.910 | 0.005 |
| 8b | | 0.910 | 0.005 |
| 8c | | 0.882 | 0.006 |
| 10 | | 0.897 | 0.006 |
| 12 | | 0.897 | 0.006 |

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления синтезированных веществ измерены в пирексовых капиллярах в приборе Тиле и не подвергались коррекции. Индивидуальность полученных соединений подтверждена с помощью масс-хроматографа Agilent 1100 Series, с селективным детектором Agilent LC/MSD SL, образец вводится в матрице трифторуксусной кислоты, ионизация ЭУ, приведены значения m/z [$M^+ + 1$] – пик молекулярного иона. Хроматографическая подвижность синтезированных соединений **3–10**, по данным ТСХ (проводилась на пластинках Merck 60 F₂₅₄), несколько ниже ($R_f \sim 70–75$), чем у исходных соединений **1, 2** ($R_f \sim 85$). Применялась система бензол–метанол, 9:1.

Спектры ЯМР ¹H получены в ДМСО-d₆ на приборах Varian Unity plus 400 (400 МГц) (соединение **4**) и Bruker Avance DRX 500 (500 МГц). Внутренний стандарт ТМС. ИК спектры зарегистрированы на приборе Nicolett-470 Nexus в таблетках KBr, УФ спектры 5·10⁻⁵ М растворов соединений – в ДМФА на спектрофотометре UV-vis Spectrometer Lambda 20 Perkin–Elmer.

2,3-Диметил-5,11-дигидро-4H-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11-дион (1). А. Получают с т. пл. 325 °С согласно методике [12].

Б. Кипятят 0.314 г (1 ммоль) соединения **3** в течение 2 ч в 20 мл 2 н. NaOH, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход ~90% (депрессии температуры плавления с соединением, полученным методом А, не наблюдают).

5,11-Дигидро-4H-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11-дион (2).

А. Получают с т. пл. 290 °С согласно методике [12].

Б. Кипятят 0.286 г (1 ммоль) соединения **4** в течение 2 ч в 20 мл 2 н. NaOH, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход ~90% (депрессии температуры плавления с соединением, полученным методом А, не наблюдают).

4-Хлоро-2,3-диметил-11H-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-11-он (3). Смесь 2.96 г (10 ммоль) соединения **1**, 15.3 мл (25.62 г, 167 ммоль) хлороксида фосфора и 1.53 мл сухого пиридина кипятят 1 ч 30 мин, охлаждают, выливают в воду со льдом и прибавляют 25% водный раствор аммиака до pH 4. Осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход 3.1 г (98.4%), желтые кристаллы. Т. пл. 235 °С (ДМФА). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1664 (C=O), 1575 (C=N), 1533, 1463, 1432, 1220, 1149, 1020, 746 (C–Cl), 686. Масс-спектр, m/z : 315 [$M^+ + 1$]. Найдено, %: С 61.00; Н 3.48; Cl 11.48; N 8.82; S 10.24. C₁₆H₁₁ClN₂OS. Вычислено, %: С 61.05; Н 3.52; Cl 11.26; N 8.90; S 10.19.

4-Хлоро-11H-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-11-он (4). Смесь 2.68 г (10 ммоль) соединения **2**, 15.3 мл (25.62 г, 167 ммоль) хлороксида фосфора и 1.53 мл сухого пиридина кипятят 1 ч 30 мин, охлаждают, выливают в воду со льдом и прибавляют 25% водный раствор аммиака до pH 4. Осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход 2.81 г (98.4%), бурые кристаллы. Т. пл. 200 °С (ДМФА). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1664 (C=O), 1571 (C=N), 1546, 1475, 1425, 1392, 1083, 995, 817, 748 (C–Cl), 675. Масс-спектр, m/z : 287 [$M^+ + 1$]. Найдено, %: С 58.45; Н 2.51; Cl 12.28; N 9.86; S 11.24. C₁₄H₇ClN₂OS. Вычислено, %: С 58.64; Н 2.46; Cl 12.36; N 9.77; S 11.18.

2,3-Диметил-4-тиоксо-5,11-дигидро-4H-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-11-он (5). К раствору 0.84 г (11 ммоль) тиомочевинны в 40 мл этилового спирта прибавляют 3.14 г (10 ммоль) соединения **3**. Смесь кипятят 3 ч 30 мин, охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход 2.98 г (95.5%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 290 °С (ДМСО). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3356 (N–H), 3302, 1670 (C=O), 1614, 1596, 1560 (C=N), 1489, 1456, 1430, 1350, 1211 (C=S), 688. Масс-спектр, m/z : 313 [$M^+ + 1$]. Найдено, %: С 61.48; Н 3.92; N 9.03; S 20.67. C₁₆H₁₂N₂OS₂. Вычислено, %: С 61.51; Н 3.87; N 8.97; S 20.53.

4-Тиоксо-5,11-дигидро-4H-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-11-он (6). К раствору 0.84 г (11 ммоль) тиомочевинны в 40 мл этилового спирта

прибавляют 2.86 г (10 ммоль) соединения **4**. Смесь кипятят 3 ч 30 мин, охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход 2.70 г (95.0%), желтые кристаллы. Т. пл. 320 °С (ДМСО). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3403 (N–H), 1662 (C=O), 1618, 1601, 1562 (C=N), 1444, 1396, 1232 (C=S), 1022, 746. Масс-спектр, m/z : 285 [M^+ +1]. Найдено, %: С 59.21; Н 2.90; N 9.90; S 22.52. $C_{14}H_8N_2OS_2$. Вычислено, %: С 59.13; Н 2.84; N 9.85; S 22.55.

4-Метокси-2,3-диметил-11Н-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-он (9). К раствору метилата натрия, приготовленному из 0.34 г (14.8 ммоль) металлического натрия и 45 мл метилового спирта, прибавляют 3.14 г (10 ммоль) соединения **3**, кипятят 6 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход 2.79 г (90%), бесцветные кристаллы. Т. пл. 205 °С (ДМФА). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2918, 2852 (C–H), 1655 (C=O), 1588, 1536 (C=N), 1501, 1473, 1439, 1415, 1346, 1330, 1306, 1286, 1172, 1150 (C–O), 990, 748, 612. Масс-спектр, m/z : 311 [M^+ +1]. Найдено, %: С 65.83; Н 4.62; N 9.10; S 10.51. $C_{17}H_{14}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 65.79; Н 4.55; N 9.03; S 10.33.

2,3-Диметил-4-тетрагидро-1Н-1-пирролил-11Н-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-он (7а). А. К суспензии 3.14 г (10 ммоль) соединения **3** в 20 мл абсолютного спирта прибавляют 2.5 мл (2.13 г, 30 ммоль) пирролидина, смесь кипятят 9 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход 3.36 г (96.2%), желтые кристаллы. Т. пл. 190 °С (ДМСО).

Б. Кипятят 0.326 г (1 ммоль) соединения **11** в течение 8 ч в 20 мл пирролидина, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход ~90% (депрессии температуры плавления с соединением, полученным методом А, не наблюдают). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2925, 2883 (C–H), 1648 (C=O), 1583, 1568 (C=N), 1517, 1456, 1411, 808. Масс-спектр, m/z : 350 [M^+ +1]. Найдено, %: С 68.82; Н 5.52; N 11.98; S 9.24. $C_{20}H_{19}N_3OS$. Вычислено, %: С 68.74; Н 5.48; N 12.02; S 9.18.

2,3-Диметил-4-пиперидино-11Н-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-он (7б). К суспензии 3.14 г (10 ммоль) соединения **3** в 20 мл абсолютного спирта прибавляют 3 мл (2.55 г, 30 ммоль) пиперидина, смесь кипятят 9 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход 3.48 г (96%), желтые кристаллы. Т. пл. 180 °С (ДМСО). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2927, 2856 (C–H), 1655 (C=O), 1587, 1572 (C=N), 1523, 1463, 1417. Масс-спектр, m/z : 364 [M^+ +1]. Найдено, %: С 69.48; Н 5.78; N 11.63; S 8.93. $C_{21}H_{21}N_3OS$. Вычислено, %: С 69.39; Н 5.82; N 11.56; S 8.82.

2,3-Диметил-4-морфолино-11Н-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-он (7с). К суспензии 3.14 г (10 ммоль) соединения **3** в 20 мл абсолютного спирта прибавляют 2.65 мл (2.61 г, 30 ммоль) морфолина, смесь кипятят 9 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход 3.50 г (96%), желтые кристаллы. Т. пл. 230 °С (ДМСО). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2966, 2858 (C–H), 1645 (C=O), 1583, 1570 (C=N), 1525, 1466, 1419, 1248, 1119 (C–O). Масс-спектр, m/z : 366 [M^+ +1]. Найдено, %: С 65.86; Н 5.32; N 11.61; S 8.83. $C_{20}H_{19}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 65.73; Н 5.24; N 11.50; S 8.77.

4-Метокси-11Н-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-он (10). К раствору метилата натрия, приготовленному из 0.34 г (14.8 ммоль) металлического натрия и 45 мл метилового спирта, прибавляют 2.86 г (10 ммоль) соединения **4**, кипятят 6 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход 2.54 г (90%); бесцветные кристаллы. Т. пл. 165 °С (ДМСО). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2993, 2953 (C–H), 1660 (C=O), 1593, 1558 (C=N), 1527, 1479, 1469, 1445, 1352, 1180, 1151 (C–O), 1125, 1085, 1025, 948, 822, 760, 633, 616. Масс-спектр, m/z : 283 [M^+ +1]. Найдено, %: С 63.92; Н 3.62; N 10.02; S 11.28. $C_{15}H_{10}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 63.82; Н 3.57; N 9.92; S 11.36.

4-Тетрагидро-1Н-1-пирролил-11Н-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-он (8а). А. К суспензии 2.86 г (10 ммоль) соединения **4** в 20 мл абсолютного спирта прибавляют 2.5 мл (2.13 г, 30 ммоль) пирролидина, смесь кипятят 9 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход 3.11 г (97%), 628

оранжевые кристаллы. Т. пл. 232 °С (ДМСО).

Б. Кипятят 0.298 г (1 ммоль) соединения **12** в течение 8 ч в 20 мл пирролидина, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход ~90% (депрессии температуры плавления с соединением, полученным методом А, не наблюдают). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2956, 2869 (C–H), 1649 (C=O), 1566, 1552 (C=N), 1495, 1464, 766. Масс-спектр, m/z : 322 [$M^+ + 1$]. Найдено, %: С 67.32; Н 4.64; N 13.12; S 10.04. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 67.27; Н 4.70; N 13.07; S 9.98.

4-Пиперидино-11Н-тиено[2',3':5,6]пиримида[1,2-*b*]изохинолин-11-он (8b).

К суспензии 2.86 г (10 ммоль) соединения **4** в 20 мл абсолютного спирта прибавляют 3 мл (2.55 г, 30 ммоль) пиперидина, смесь кипятят 9 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход 3.25 г (97%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 200 °С (ДМСО). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2926, 2858 (C–H), 1653 (C=O), 1591, 1562 (C=N), 1460, 765. Масс-спектр, m/z : 336 [$M^+ + 1$]. Найдено, %: С 68.12; Н 5.17; N 12.58; S 9.63. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 68.04; Н 5.11; N 12.53; S 9.56.

4-Морфолино-11Н-тиено[2',3':5,6]пиримида[1,2-*b*]изохинолин-11-он (8c).

К суспензии 2.86 г (10 ммоль) соединения **4** в 20 мл абсолютного спирта прибавляют 2.65 мл (2.61 г, 30 ммоль) морфолина, смесь кипятят 9 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход 3.24 г (96%), желтые кристаллы. Т. пл. 230 °С (ДМСО). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2958, 2852 (C–H), 1655 (C=O), 1614, 1593, 1556 (C=N), 1491, 1466, 1113 (C–O), 758. Масс-спектр, m/z : 338 [$M^+ + 1$]. Найдено, %: С 64.12; Н 4.52; N 12.52; S 9.54. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.08; Н 4.48; N 12.45; S 9.50.

2,3-Диметил-4-метилсульфанил-11Н-тиено[3',2':5,6]пиримида[1,2-*b*]изохинолин-11-он (11). К раствору метилата натрия, приготовленному из 0.24 г (11 ммоль) металлического натрия и 75 мл метанола, прибавляют 3.12 г (10 ммоль) соединения **5**, затем 0.65 мл (1.42 г, 10 ммоль) метилиодида и перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Осадок отфильтровывают, промывают 5% раствором гидрокарбоната натрия и водой. Выход 3.10 г (95%), желтые кристаллы. Т. пл. 182 °С (ДМСО). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2925, 2850 (C–H), 1653 (C=O), 1614, 1587, 1570 (C=N), 1518, 1460, 1432, 1219, 1147, 1026, 688 (C–S). Масс-спектр, m/z : 327 [$M^+ + 1$]. Найдено, %: С 62.57; Н 4.28; N 8.65; S 19.68. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 62.55; Н 4.32; N 8.58; S 19.64.

4-Метилсульфанил-11Н-тиено[2',3':5,6]пиримида[1,2-*b*]изохинолин-11-он (12). К раствору метилата натрия, приготовленному из 0.24 г (11 ммоль) металлического натрия и 75 мл метанола, прибавляют 2.84 г (10 ммоль) соединения **6**, затем 0.65 мл (1.42 г, 10 ммоль) метилиодида и перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Осадок отфильтровывают, промывают 5% раствором гидрокарбоната натрия и водой. Выход 2.83 г (95%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 150 °С (ДМСО). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2925 (C–H), 1662 (C=O), 1618, 1595, 1541 (C=N), 1471, 1421, 1006, 748, 677 (C–S). Масс-спектр, m/z : 299 [$M^+ + 1$]. Найдено, %: С 60.44; Н 3.40; N 9.40; S 21.38. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 60.38; Н 3.38; N 9.39; S 21.49.

Все синтезированные соединения доступны по адресу: www.enamine.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. М. Потиха, Р. М. Гуцул, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 52 (2009).
2. С. G. Dave, P. R. Shah, K. C. Dave, V. J. Patel, *J. Indian Chem. Soc.*, **66**, 48 (1989).
3. E. Bousquet, G. Romero, F. Guerrero, A. Caruso, M. A. Roxas, *Farmaco Ed. Sci.*, **40**, 869 (1985).
4. E. Bousquet, F. Guerrero, N. A. Siracusa, A. Caruso, M. A. Roxas, *Farmaco Ed.*

- Sci.*, **39**, 110 (1984).
5. H. Vieweg, S. Leistner, G. Wagner, N. Boehm, U. Krasset, R. Gruppe, D. Lohmann, G. Loban, East German Pat. DD 257830 (1988); *Chem Abstr.*, **110**, 95262 (1989).
 6. H. Vieweg, S. Leistner, G. Wagner, N. Boehm, U. Krasset, R. Grupe, D. Lohmann, G. Loban, East German Pat. DD 258234 (1988); *Chem. Abstr.*, **110**, 95263 (1989).
 7. E. F. Elslager, P. W. Jacob, M. Leslic, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 775 (1972).
 8. M. Chaykovsky, M. Lin, A. Rosowsky, E. J. Modest, *J. Med. Chem.*, **10**, 188 (1973).
 9. Л. А. Родиновская, Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопапов, В. П. Литвинов, *ХГС*, 805 (1988). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **24**, 658 (1988)].
 10. S. Leistner, G. Wagner, M. Guetscharo, E. Glusa, *Pharmazie*, **41**, 54 (1986).
 11. G. D. Madding, M. D. Thompson, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 581 (1987).
 12. C. C. Cheng, in: *Progress in Medicinal Chemistry*, G. P. Ellis, G. B. West (Eds.), Elsevier Sci. Publ. B. V. 1000 AE Amsterdam, The Netherlands, 1989, vol. 25, p 35.
 13. C. J. Shishoo, M. B. Devani, V. S. Bhadti, Indian Pat. 151456 (1983); *Chem. Abstr.*, **100**, 209858 (1984).
 14. V. P. Arya, *Drugs Future*, **10**, 123 (1985).
 15. А. В. Задорожный, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, Т. Т. Кучеренко, *ХГС*, 1053 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 845 (2008)].
 16. L. Doub, J. M. Vandenbelt, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2714 (1947).
 17. L. Doub, J. M. Vandenbelt, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2414 (1949).
 18. K. Bowden, E. A. Braude, *J. Chem. Soc.*, **1**, 1068 (1952).
 19. D. A. Filimonov, V. V. Poroikov, *PASS: Computerized Prediction of Biological Activity Spectra for Chemical Substances*, in: *Bioactive Compound Design: Possibilities for Industrial Use*, BOIS Sci. Publ., Oxford (UK), 1996, p. 47.
 20. В. В. Поройков, *Химия в России*, **2**, 8 (1999).
 21. P. Seeman, S. List, in: *Abstracts of 8th International Symposium Congr. Pharmacol.*, Okayama, July (1981), Oxford e. Q., 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 19.09.2008