

С. Н. Сиракян*, В. Г. Карцев^а, А. А. Овакимян,
А. С. Норавян, А. А. Шахатуни

НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ
НА ОСНОВЕ 5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ

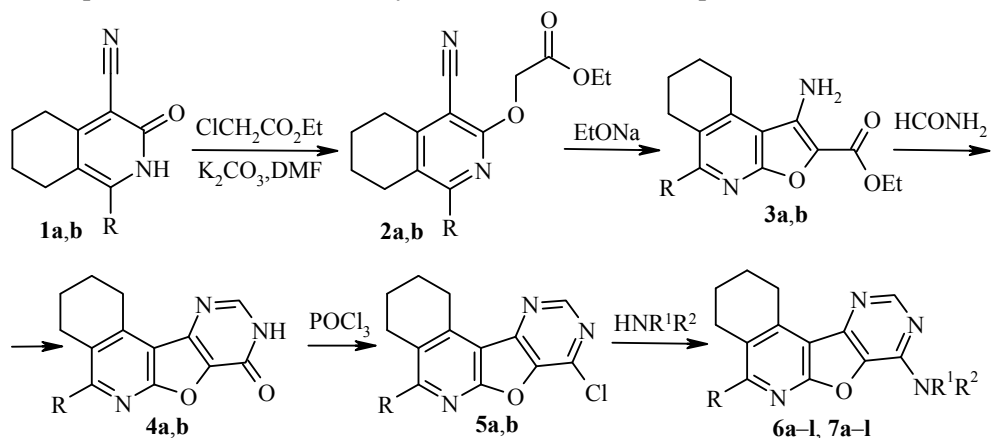
Разработаны методы синтеза новых 8-аминозамещённых 5-пропил(*изо*-бутил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]фуро[2,3-*c*]изохинолинов из 3-оксопроизводных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов. На основе 8-гидразинопроизводных получены изомерные триазолы, конденсированные по ребру [*c*] пиримидинового кольца. Осуществлена перегруппировка Димрота в кислой среде.

Ключевые слова: 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин, фууро[3,2-*d*]пиримидины, аминирование, конденсация, перегруппировка Димрота, хлорирование, циклизация.

В последние годы значительно возрос интерес к конденсированным фууро[3,2-*d*]пиримидинам, что обусловлено выявлением в этих рядах биологически высокоактивных соединений. Об этом свидетельствуют многочисленные публикации, в основе которых лежат результаты биологических исследований синтезированных, в том числе и в нашей лаборатории, соединений [1–4]. Ранее мы сообщали о синтезе конденсированных фууро[3,2-*d*]пиримидинов на основе пирано[3,4-*c*]пиридинов [5] и циклопента[*c*]пиридинов [6].

Настоящая работа является продолжением наших исследований в этой области и посвящена синтезу конденсированных производных фууро[3,2-*d*]пиримидинов на основе 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов.

В качестве исходных соединений были использованы 3-оксопроизводные 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **1a,b** [7], образующие при взаимодействии с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты соответствующие *O*-алкилированные производные **2a,b**, последующая циклизация которых действием этилата



1–5 **a** R = Pr, **b** R = *i*-Bu; **6a-l** R = *n*-Pr, **7a-l** R = *i*-Bu, **6**, **7 a** R¹ = H, R² = NH₂;
b R¹ = H, R² = (CH₂)₂OH; **c** R¹ = H, R² = CH₂CH(Me)OH; **d** R¹ = H, R² = (CH₂)₂OMe;
e R¹ = H, R² = (CH₂)₂NMe₂; **f** R¹ = H, R² = 2-морфолиноэтил; **g** R¹ = H, R² = 2-фурилметил;
h R¹ = H, R² = 4-пиридилметил; **i** R¹ = H, R² = 3-пиридилметил; **j** R¹+R² = (CH₂)₂NMe(CH₂)₂;
k R¹+R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂; **l** R¹+R² = (CH₂)₂NCO₂Et(CH₂)₂

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики полученных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, % (метод)
		С	Н	N		
1	2	3	4	5	6	7
2a	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃	<u>67.48</u>	<u>7.21</u>	<u>9.09</u>	71–73	73
		67.53	7.33	9.26		
2b	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃	<u>68.41</u>	<u>7.71</u>	<u>8.93</u>	49–51	72
		68.33	7.65	8.85		
3a	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃	<u>67.47</u>	<u>7.22</u>	<u>9.09</u>	124–126	86
		67.53	7.33	9.26		
3b	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃	<u>68.41</u>	<u>7.70</u>	<u>8.92</u>	135–138	87
		68.33	7.65	8.85		
4a	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>67.94</u>	<u>6.12</u>	<u>14.95</u>	>350	84
		67.83	6.05	14.83		
4b	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>68.61</u>	<u>6.38</u>	<u>14.02</u>	328–330	85
		68.67	6.44	14.13		
5a	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ O	<u>63.58</u>	<u>5.21</u>	<u>13.87</u>	136–138	82
		63.68	5.34	13.92		
5b	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ O	<u>64.74</u>	<u>5.86</u>	<u>13.42</u>	130–132	80
		64.66	5.75	13.31		
6a	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O	<u>64.57</u>	<u>6.38</u>	<u>23.58</u>	191–193	75
		64.63	6.44	23.55		
6b	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂	<u>66.31</u>	<u>6.68</u>	<u>17.05</u>	231–233	82
		66.24	6.79	17.16		
6c	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₂	<u>67.14</u>	<u>7.03</u>	<u>16.32</u>	193–196	76
		67.04	7.11	16.46		
6d	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₂	<u>67.15</u>	<u>7.02</u>	<u>16.33</u>	118–120	88
		67.04	7.11	16.46		
6e	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O	<u>68.05</u>	<u>7.76</u>	<u>19.78</u>	123–125	85
		67.96	7.70	19.81		
6f	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₂	<u>66.91</u>	<u>7.46</u>	<u>17.85</u>	124–128	77
		66.81	7.39	17.71		
6g	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	<u>69.69</u>	<u>6.27</u>	<u>15.34</u>	133–137	93
		69.59	6.12	15.46		
6h	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O	<u>70.85</u>	<u>6.31</u>	<u>18.84</u>	201–203	82
		70.76	6.21	18.75		
6i	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O	<u>70.84</u>	<u>6.30</u>	<u>18.84</u>	192–194	87
		70.76	6.21	18.75		
6j	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O	<u>68.92</u>	<u>7.32</u>	<u>19.06</u>	170–171	88
		69.01	7.45	19.16		
6k	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂	<u>68.05</u>	<u>6.75</u>	<u>15.81</u>	223–224	91
		68.16	6.86	15.90		
6l	C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₃	<u>65.14</u>	<u>6.81</u>	<u>16.49</u>	177–179	81
		65.23	6.90	16.54		
7a	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O	<u>65.43</u>	<u>6.89</u>	<u>22.36</u>	198–200	76
		65.57	6.80	22.49		
7b	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₂	<u>67.14</u>	<u>7.02</u>	<u>16.31</u>	216–218	85
		67.04	7.11	16.46		
7c	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂	<u>67.85</u>	<u>7.26</u>	<u>15.92</u>	187–189	91
		67.77	7.39	15.81		
7d	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂	<u>67.82</u>	<u>7.43</u>	<u>15.76</u>	139–141	91
		67.77	7.39	15.81		
7e	C ₂₁ H ₂₉ N ₅ O	<u>68.53</u>	<u>8.02</u>	<u>18.95</u>	122–124	77
		68.64	7.95	19.06		

1	2	3	4	5	6	7
7f	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₂	<u>67.57</u> 67.46	<u>7.77</u> 7.63	<u>17.07</u> 17.10	73–75	87
7g	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂	<u>70.25</u> 70.19	<u>6.55</u> 6.43	<u>14.74</u> 14.88	156–158	90
7h	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O	<u>71.38</u> 71.29	<u>6.57</u> 6.50	<u>18.16</u> 18.07	203–205	86
7i	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O	<u>71.37</u> 71.29	<u>6.57</u> 6.50	<u>18.15</u> 18.07	202–204	86
7j	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O	<u>69.77</u> 69.63	<u>7.76</u> 7.70	<u>18.52</u> 18.45	153–155	92
7k	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂	<u>68.98</u> 68.83	<u>7.24</u> 7.15	<u>15.37</u> 15.29	201–203	84
7l	C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₃	<u>65.97</u> 65.88	<u>7.25</u> 7.14	<u>16.13</u> 16.01	189–191	88
8a	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O	<u>66.51</u> 66.43	<u>5.68</u> 5.58	<u>22.88</u> 22.79	262–264	82
8b	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O	<u>67.35</u> 67.27	<u>6.07</u> 5.96	<u>21.84</u> 21.79	286–287	83
9a	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O	<u>66.52</u> 66.43	<u>5.69</u> 5.57	<u>22.87</u> 22.79	176–178	79 (A) 70 (B)
9b	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O	<u>67.35</u> 67.27	<u>6.08</u> 5.96	<u>21.84</u> 21.79	182–184	76 (A) 68 (B)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR 20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian Mercury-300 VX (300 МГц) в ДМСО-d₆-CCl₄, 1:3, внутренний стандарт TMS. Элементный анализ проведён на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius. Контроль за ходом реакций и чистой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254.

Этил-2-(1-пропил(изо-бутил)-4-циано-5,6,7,8-тетрагидро-3-изохинолинилокси)-ацетаты 2a,b (общая методика). К суспензии 0.1 моль соединения **1a,b** и 15.00 г (0.11 моль) K₂CO₃ в 150 мл абс. ДМФА при перемешивании по каплям добавляют 13.48 г (0.11 моль) этилового эфира хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь выдерживают в течение 2 ч при 75–80 °С, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в холодную воду. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH.

Соединение 2a. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1750 (C=O), 2216 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.95 (3H, т, ³J = 7.4, CH₂CH₂CH₃); 1.27 (3H, т, ³J = 7.1, OCH₂CH₃); 1.61–1.74 (2H, секстет, ³J = 7.4, CH₂CH₂CH₃); 1.77–1.87 (4H, м, 6,7-CH₂); 2.56–2.65 (4H, м, CH₂CH₂CH₃, 8-CH₂); 2.84–2.91 (2H, м, 5-CH₂); 4.16 (2H, к, ³J = 7.1, OCH₂CH₃); 4.88 (2H, с, OCH₂COOEt).

Соединение 2b. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1750 (C=O), 2216 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.91 (6H, д, ³J = 6.6, CH(CH₃)₂); 1.27 (3H, т, ³J = 7.1, OCH₂CH₃); 1.77–1.86 (4H, м, 6,7-CH₂); 2.03–2.22 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.50 (2H, д, ³J = 7.0, CH₂CHMe₂); 2.58–2.65 (2H, м, 8-CH₂); 2.86–2.93 (2H, м, 5-CH₂); 4.15 (2H, к, ³J = 7.1, OCH₂CH₃); 4.88 (2H, с, OCH₂COOEt).

Этиловые эфиры 1-амино-5-пропил(изо-бутил)-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-с]-изохинолин-2-карбоновой кислоты 3a,b (общая методика). К раствору EtONa, полученному из 2.53 г (0.11 моль) натрия и 300 мл абс. EtOH, прибавляют 0.10 моль соединения **2a,b**. Смесь кипятят 10–15 мин, охлаждают и выливают на лёд. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH.

Спектры ЯМР ^1H соединений **4a,b**, **5a,b**, **6a-l**, **7a-l**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)									
	<i>n</i> -C ₃ H ₇ / <i>i</i> -C ₄ H ₉				Циклогексеновый фрагмент			Н-10 (1H, с)	NH (1H)	R
	ArCH ₂ (2H)*	CH ₂ CH ₃ (2H, м)	CH(CH ₃) ₂ (1H, м)	CH ₃ (3H)**	Н-2,3 (4H, м)	Н-4 (2H, м)	Н-1 (2H, м)			
4a	2.77	1.74–1.86	–	1.04	1.83–1.97	2.75–2.81	3.32–3.38	7.97	12.8 (уш. с)	–
4b	2.68	–	2.18–2.36	0.99	1.84–1.97	2.76–2.82	3.34–3.44	7.99	12.78 (уш. с)	–
5a	2.83	1.77–1.89	–	1.06	1.88–2.01	2.80–2.86	3.39–3.45	8.85	–	–
5b	2.72	–	2.21–2.39	1.00	1.88–2.00	2.78–2.84	3.37–3.43	8.85	–	–
6a	2.77	1.75–1.86	–	1.03	1.85–1.98	2.73–2.81	3.37–3.43	8.39	8.93 (уш. с)	4.28 (2H, уш. с, NH ₂)
6b	2.78	1.74–1.87	–	1.03	1.86–2.00	2.75–2.82	3.38–3.44	8.33	7.47 (уш. т, $J = 5.2$)	3.59–3.69 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ O); 4.44 (1H, уш. с, OH)
6c	2.78	1.74–1.87	–	1.03	1.86–1.99	2.75–2.82	3.39–3.44	8.33	7.39 (д. д, $J = 6.2$, $J = 5.0$)	1.17 (3H, д, $J = 6.3$, CH ₃); 3.37 (1H, д. д. д, $J = 13.3$, $J = 7.4$, $J = 5.0$) и 3.64 (1H, д. д. д, $J = 13.3$, $J = 6.2$, $J = 4.0$, NCH ₂); 3.85–3.97 (1H, м, CHCH ₃); 4.53 (1H, уш. д, $J = 5.5$, OH)
6d	2.76	1.74–1.86	–	1.03	1.85–1.98	2.75–2.80	3.37–3.43	8.33	7.57 (уш. т, $J = 5.4$)	3.34 (3H, с, OCH ₃); 3.58 (2H, т, $J = 5.8$, CH ₂ OMe); 3.68– 3.75 (2H, м, NCH ₂)
6e	2.77	1.74–1.86	–	1.03	1.86–1.99	2.74–2.82	3.38–3.44	8.33	7.31 (уш. т, $J = 5.5$)	2.27 (6H, с, N(CH ₃) ₂); 2.55 (2H, т, $J = 6.6$, CH ₂ NMe ₂); 3.60–3.67 (2H, м, HNCH ₂)
6f	2.77	1.74–1.87	–	1.03	1.86–1.98	2.74–2.82	3.38–3.44	8.32	7.47 (уш. т, $J = 5.4$)	2.46–2.54 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.58–3.63 (4H, м, (CH ₂) ₂ O); 2.61 (2H, т, $J = 6.6$, CH ₂ N); 3.62–3.71 (2H, м, HNCH ₂)
6g	2.78	1.74–1.87	–	1.03	1.86–1.99	2.75–2.83	3.38–3.45	8.38	8.16 (уш. т, $J = 6.0$)	4.75 (2H, д, $J = 6.0$, NHCH ₂); 6.26 (1H, д. д, $J = 3.2$, $J = 0.9$, H-3 Fur); 6.28 (1H, д. д, $J = 3.2$, $J = 1.8$, H-4 Fur); 7.37 (1H, д. д, $J = 1.8$, $J = 0.9$, H-5 Fur)
6h	2.79	1.75–1.87	–	1.04	1.86–1.99	2.75–2.83	3.38–3.45	8.33	8.46 (уш. т, $J = 6.2$)	4.76 (2H, д, $J = 6.2$, NHCH ₂); 7.30–7.34 (2H, м, H-3,5 Py); 8.40–8.44 (2H, м, H-2,6 Py)
6i	2.77	1.74–1.86	–	1.03	1.86–1.98	2.74–2.83	3.37–3.44	8.36	8.42 (уш. т, $J = 6.1$)	4.77 (2H, д, $J = 6.1$, NHCH ₂); 7.22 (1H, д. д, $J = 7.8$, $J = 4.8$, H-5 Py); 7.77 (1H, д. д. д, $J = 7.8$, $J = 2.0$, $J = 1.6$, H-4 Py); 8.37–8.40 (1H, м, H-6 Py); 8.60 (1H, д, $J = 2.0$, H-2 Py)
6j	2.77	1.75–1.87	–	1.03	1.85–1.97	2.74–2.82	3.37–3.45	8.36	–	2.29 (3H, с, NCH ₃); 2.48–2.55 (4H, м, (CH ₂) ₂ NMe); 4.04–4.10 (4H, м, N(CH ₂) ₂)

6k	2.78	1.75–1.87	–	1.04	1.86–1.99	2.74–2.82	3.39–3.45	8.45	–	3.79–3.84 (4H, м, (CH ₂) ₂ O); 4.02–4.09 (4H, м, N(CH ₂) ₂)
6l	2.78	1.75–1.86	–	1.04	1.87–1.99	2.75–2.84	3.39–3.45	8.41	–	1.29 (3H, т, <i>J</i> = 7.1, OCH ₂ CH ₃); 3.59–3.66 (4H, м, (CH ₂) ₂ NCOOEt) и 4.06–4.11 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 4.12 (2H, κ, <i>J</i> = 7.1, OCH ₂ CH ₃)
7a	2.67	–	2.19–2.22	0.98	1.85–1.98	2.75–2.82	3.38–3.44	8.40	8.91 (уш. с)	3.85 (2H, уш. с, NH ₂)
7b	2.68	–	2.26–2.34	0.99	1.86–1.99	2.75–2.83	3.39–3.45	8.34	7.47 (уш. т, <i>J</i> = 5.1)	3.60–3.69 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ O); 4.43 (1H, уш. с, OH)
7c	2.68	–	2.20–2.34	0.99	1.86–1.99	2.77–2.82	3.44–3.46	8.33	7.39 (д. д, <i>J</i> = 6.4, <i>J</i> = 5.0)	1.17 (3H, д, <i>J</i> = 6.3, CH ₃); 3.36 (1H, д. д. д, <i>J</i> = 13.4, <i>J</i> = 7.4, <i>J</i> = 5.0) и 3.64 (1H, д. д. д, <i>J</i> = 13.4, <i>J</i> = 6.4, <i>J</i> = 4.0, NCH ₂); 3.86–3.97 (1H, м, CHCH ₃); 4.52 (1H, уш. с, OH)
7d	2.66	–	2.17–2.35	0.98	1.85–1.98	2.75–2.80	3.37–3.43	8.33	7.56 (уш. т, <i>J</i> = 5.5)	3.34 (3H, с, OCH ₃); 3.58 (2H, т, <i>J</i> = 5.8, CH ₂ OMe); 3.68–3.75 (2H, м, NCH ₂)
7e	2.67	–	2.17–2.33	0.99	1.85–1.98	2.75–2.82	3.38–3.44	8.34	7.43 (уш. т, <i>J</i> = 5.5)	2.36 (6H, с, N(CH ₃) ₂); 2.63–2.71 (2H, м, CH ₂ N(CH ₃) ₂); 3.64–3.73 (2H, м, HNCH ₂)
7f	2.67	–	2.19–2.35	0.99	1.86–1.98	2.75–2.82	3.38–3.45	8.32	7.46 (уш. т, <i>J</i> = 5.4)	2.47–2.53 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.58–3.63 (4H, м, (CH ₂) ₂ O); 2.61 (2H, т, <i>J</i> = 6.6, CH ₂ N); 3.62–3.71 (2H, м, HNCH ₂)
7g	2.68	–	2.19–2.34	0.99	1.86–1.98	2.77–2.83	3.38–3.45	8.38	8.15 (уш. т, <i>J</i> = 5.9)	4.75 (2H, д, <i>J</i> = 5.9, NHCH ₂); 6.25–6.29 (2H, м, H-3,4 Fur); 7.37 (1H, д. д, <i>J</i> = 1.8, <i>J</i> = 0.9, H-5 Fur)
7h	2.69	–	2.19–2.37	1.00	1.86–1.99	2.77–2.83	3.38–3.45	8.33	8.46 (уш. т, <i>J</i> = 6.2)	4.76 (2H, д, <i>J</i> = 6.2, NHCH ₂); 7.30–7.34 (2H, м, H-3,5 Py); 8.40–8.44 (2H, м, H-2,6 Py)
7i	2.68	–	2.19–2.34	0.99	1.86–1.98	2.76–2.83	3.38–3.45	8.36	8.42 (уш. т, <i>J</i> = 6.1)	4.77 (2H, д, <i>J</i> = 6.1, NHCH ₂); 7.22 (1H, д. д, <i>J</i> = 7.8, <i>J</i> = 4.8, H-5 Py); 7.77 (1H, д. д. д, <i>J</i> = 7.8, <i>J</i> = 2.0, <i>J</i> = 1.6, H-4 Py); 8.38 (1H, д. д, <i>J</i> = 4.8, <i>J</i> = 1.6, H-6 Py); 8.60 (1H, д, <i>J</i> = 2.0, H-2 Py)
7j	2.68	–	2.22–2.37	1.00	1.86–1.98	2.77–2.83	3.40–3.47	8.37	–	2.30 (3H, с, NCH ₃); 2.51–2.57 (4H, м, (CH ₂) ₂ NCH ₃); 4.05–4.11 (4H, м, N(CH ₂) ₂)
7k	2.68	–	2.20–2.38	1.00	1.87–1.99	2.77–2.83	3.40–3.47	8.40	–	3.78–3.84 (4H, м, (CH ₂) ₂ O); 4.03–4.09 (4H, м, N(CH ₂) ₂)
7l	2.68	–	2.22–2.37	1.00	1.87–1.98	2.76–2.84	3.39–3.47	8.41	–	1.29 (3H, т, <i>J</i> = 7.0, OCH ₂ CH ₃); 3.58–3.66 (4H, м, (CH ₂) ₂ NCOOEt); 4.06–4.11 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 4.12 (2H, κ, <i>J</i> = 7.0, OCH ₂ CH ₃)

* Для соединений **4a**, **5a**, **6a-1** – триплет, *J* = 7.5 Гц; для соединений **4b**, **5b**, **7a-1** – дублет, *J* = 7.0 Гц.

** Для соединений **4a**, **5a**, **6a-1** – триплет, *J* = 7.3 Гц; для соединений **4b**, **5b**, **7a-1** – дублет, *J* = 6.6 Гц.

Соединение 3а. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1660 (C=O), 3370, 3500 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.00 (3H, т, ³*J* = 7.3, CH₂CH₂CH₃); 1.39 (3H, т, ³*J* = 7.1, OCH₂CH₃); 1.74 (2H, секстет, ³*J* = 7.4, CH₂CH₂CH₃); 1.79–1.89 (4H, м, 7,8-CH₂); 2.64–2.72 (4H, м, CH₂CH₂CH₃, 6-CH₂); 3.13–3.20 (2H, м, 9-CH₂); 4.32 (2H, к, ³*J* = 7.1, OCH₂CH₃); 5.67 (2H, уш. с, NH₂).

Соединение 3б. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1660 (C=O), 3370, 3500 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.97 (6H, д, ³*J* = 6.6, CH(CH₃)₂); 1.40 (3H, т, ³*J* = 7.1, OCH₂CH₃); 1.81–1.90 (4H, м, 7,8-CH₂); 2.14–2.29 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.59 (2H, д, ³*J* = 7.0, CH₂CHMe₂); 2.67–2.75 (2H, м, 6-CH₂); 3.16–3.23 (2H, м, 9-CH₂); 4.32 (2H, к, ³*J* = 7.1, OCH₂CH₃); 5.67 (2H, уш. с, NH₂).

5-Пропил(изо-бутил)-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[4',5':4,5]фууро[2,3-с]изохинолин-8-оны 4а,б (общая методика). Смесь 0.1 моль соединения 3а,б и 200 мл формамида кипятят в течение 4 ч. После охлаждения выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из ДМСО.

5-Пропил(изо-бутил)-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]фууро[2,3-с]изохинолины 5а,б (общая методика). Смесь 0.1 моль соединения 4а,б и 250 мл POCl₃ кипятят в течение 4 ч. Излишек POCl₃ отгоняют досуха, добавляют ледяную воду, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH.

5-Пропил(изо-бутил)-8-R,R¹-амино-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]фууро[2,3-с]изохинолины 6,7 а–1 (общая методика). Смесь 0.010 моль хлорида 5а,б и 0.022 моль соответствующего амина или 5.0 г (0.100 моль) гидразингидрата (в синтезе соединений 6а и 7а) в 50 мл абсолютного EtOH кипятят в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 100 мл H₂O, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH.

11-Пропил- и 11-изо-бутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3'',4'':6',1']пиримидо[4',5':4,5]фууро[2,3-с]изохинолины 8а,б (общая методика). Смесь 0.01 моль соединения 6а или 7а и 50 мл HC(OEt)₃ кипятят в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси EtOH–CH₂Cl₂, 1:3.

Соединение 8а. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.07 (3H, т, ³*J* = 7.3, CH₂CH₂CH₃); 1.77–1.90 (2H, м, CH₂CH₂CH₃); 1.89–2.01 (4H, м, 8,9-CH₂); 2.82 (2H, т, ³*J* = 7.5, CH₂CH₂CH₃); 2.78–2.89 (2H, м, 10-CH₂); 3.42–3.48 (2H, м, 7-CH₂); 9.47 (1H, с, Н-3); 9.49 (1H, с, Н-5).

Соединение 8б. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.01 (6H, д, ³*J* = 6.6, CH(CH₃)₂); 1.88–2.00 (4H, м, 8,9-CH₂); 2.23–2.38 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.72 (2H, д, ³*J* = 7.0, CH₂CHMe₂); 2.80–2.86 (2H, м, 10-CH₂); 3.43–3.49 (2H, м, 7-CH₂); 9.48 (1H, с, Н-3); 9.50 (1H, с, Н-5).

11-Пропил- и 11-(изо-бутил)-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5'',1'':6',1']пиримидо[4',5':4,5]фууро[2,3-с]изохинолины 9а,б (общая методика). А. Смесь 0.01 моль соединения 6а или 7а и 50 мл HCOOH кипятят 25 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 100 мл H₂O, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси EtOH–CH₂Cl₂, 1:3.

Б. Смесь 0.01 моль соединения 8а,б и 50 мл HCOOH кипятят в течение 5 ч. Продукт выделяют аналогично методу А.

Соединение 9а. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.07 (3H, т, ³*J* = 7.3, CH₂CH₂CH₃); 1.79–1.91 (2H, м, CH₂CH₂CH₃); 1.91–2.02 (4H, м, 8,9-CH₂); 2.84 (2H, т, ³*J* = 7.5, CH₂CH₂CH₃); 2.80–2.90 (2H, м, 10-CH₂); 3.47–3.53 (2H, м, 7-CH₂); 8.54 (1H, с, Н-2); 9.62 (1H, с, Н-5).

Соединение 9б. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.02 (6H, д, ³*J* = 6.6, CH(CH₃)₂); 1.91–2.02 (4H, м, 8,9-CH₂); 2.25–2.39 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.74 (2H, д, ³*J* = 7.0, CH₂CHMe₂); 2.82–2.89 (2H, м, 10-CH₂); 3.48–3.54 (2H, м, 7-CH₂); 8.55 (1H, с, Н-2); 9.64 (1H, с, Н-5).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. M. Pages Santacana, J. Taltavull Moll, J. Gracia Ferrer, EP Pat. Appl. 1819712.
2. M. Hayakawa, H. Kaizawa, H. Moritomo, T. Koizumi, T. Ohishi, M. Yamano, M. Okada, M. Ohta, S. Tsukamoto, F. I. Raynaud, P. Workman, M. D. Waterfield, P. Parker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 2438, (2007).
3. C. Reichelt, A. Ludwig, A. Schulze, M. Daghigh, S. Leistner, A. Krodel, J. Heinicke, US Pat. Appl. 20120094987.
4. J. Taltavull Moll, L. M. Pages Santacana, EP Pat. Appl. 1913003.
5. С. Н. Сиракян, Е. Г. Пароникян, М. С. Гукасян, А. С. Норавян, *ХГС*, 912 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 736 (2010).]
6. С. Н. Сиракян, в кн. *Современные аспекты химии гетероциклов*, ICSPF, Москва, 2010, с. 343.
7. С. Н. Сиракян, Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, Иридиум-Пресс, Москва, 2001, т. 1, с. 527.
8. С. Н. Сиракян, Н. Г. Аветисян, А. С. Норавян, *ХГС*, 500 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 470 (2012).]
9. Е. В. Воробьев, Автореф. дис. канд. хим. наук, Ростов-на-Дону, 2006.

*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: shnnr@mail.ru*

Поступило 22.05.2012

^a *InterBioScreen Ltd.,
a/я 218, Москва 119019, Россия
e-mail: vkartsev@ibscreen.chg.ru*