



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 2548822/23-04

(22) 01.12.77

(46) 30.07.91. Бюл. № 28

(71) Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. С. Орджоникидзе

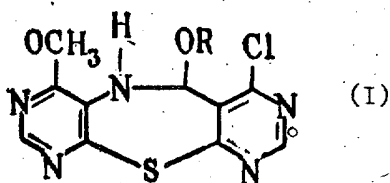
(72) М.П. Немерюк, Н.А. Гринева, Т.П. Рыжикова и Т.С. Сафонова

(53) 547.859.1'892 (038.8)

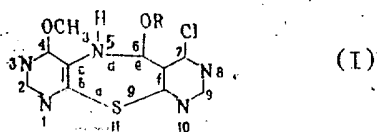
(56) A. Attar et al. "Heterocyclen aus Lactonen, Lactamen und Tiolactonen. 16. Über die Synthese Heterokondensierter Pyrimidinen aus 4-chlor-5-acyl-pyrimidinen" Chem. Ber., Berlin, 1973, т. 106, № 11, с. 3524.

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 5,6-ДИГИДРОДИПИРИМИДО(4,5-*b*)(5,4-*f*)(1,4)ТИАЗЕПИНА И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) 1. Производные 5,6-дигидродипири-мидо(4,5-*b*)(5,4-*f*)-(1,4)тиазепина общей формулы



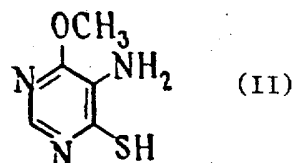
Данное изобретение относится к производным новой гетероциклической системы, а именно 5,6-дигидродипири-мидо(4,5-*b*)-(5,4-*f*)(1,4)тиазепина общей формулы



2

где R - метил, этил или изопропил.

2. Способ получения соединений по п.1, отличающийся тем, что 4-метокси-5-амино-6-меркаптопиримидин формулы



подвергают взаимодействию с 4,6-дихлор-5-формилпиримидином и избытком низшего спирта общей формулы



где R имеет вышеуказанные значения, в присутствии гидроокиси щелочного металла при 18-20°C.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве гидроокиси щелочного металла используют гидроокись натрия или калия.

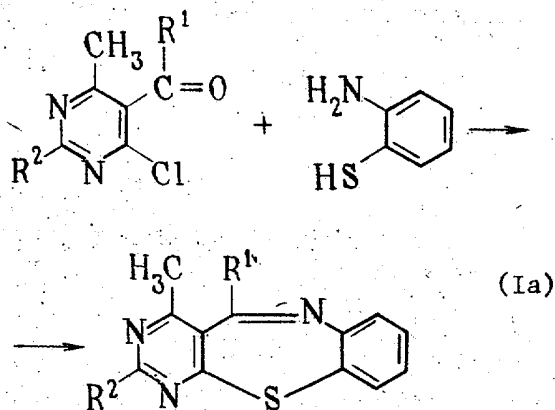
где R - метил, этил или изопропил, и к способу их получения.

Эти соединения могут представить интерес как потенциальные биологические активные соединения или полупродукты для синтеза последних. Присутствие в соединениях общей формулы I таких реакционноспособных группировок, как Cl-, NH-, OAlk, -S-, откры-

ваает широкие возможности в этом отношении.

Известен способ получения производных пиримидо(4,5-*b*)-(1,5)бензтиазепина общей формулы Ia путем взаимодействия соответствующего 5-ацил-6-хлорпиримидина с *o*-аминотиофенолом при 170-190°C.

Схема известного способа.

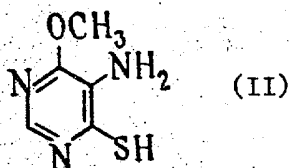


где R¹ = R² - метил или арил [1].

Этим способом нельзя получить дипиримидотиазепины общей формулы I.

Целью данного изобретения являются химические соединения нового класса, содержащие новое сочетание известных типов связей: дигидро-1,4-тиазепиновый цикл, сочлененный с двумя пиримидиновыми кольцами.

Способ получения производных дипиримидо(4,5-*b*)(5,4-*f*)-(1,4)тиазепина общей формулы I заключается в том, что 4-метокси-5-амино-6-меркаптопиримидин формулы



подвергают взаимодействию с 4,6-дихлор-5-формилпиримидином и избытком низшего спирта общей формулы

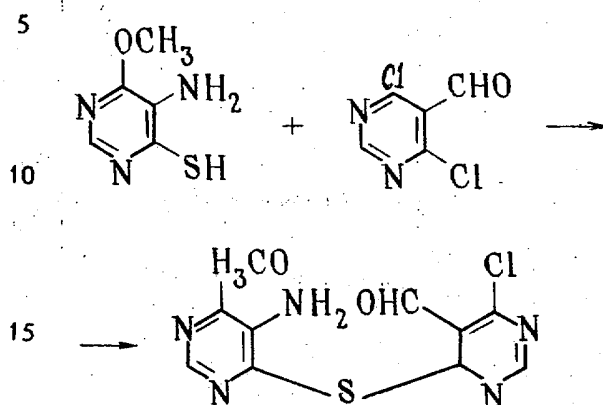


где R - метил, этил или изопропил, в присутствии гидроокиси щелочного металла при 18-20°C.

В качестве гидроокиси щелочного металла целесообразно использовать гидроокись натрия или калия.

В способе получения соединений формулы I образование тиазепинового

кольца состоит из двух этапов. Первый этап - соединение двух ароматических колец сульфидным мостиком



Второй этап - взаимодействие аминогруппы с карбонилсодержащим заместителем (с формильной или ацетильной группировками), находящимся в орто-положении к атому серы, связывающему оба ароматических или гетероциклических кольца. Взаимодействие NH₂-группы с карбонил протекает через стадию образования геммоксиаминсоединений, чрезвычайно неустойчивых и легко дегидратирующихся с получением азометинового фрагмента.

Соединения общей формулы I - твердые кристаллические вещества светло-желтого цвета, растворимые в спиртах, нерастворимые в воде, петролейном, серном эфирах, имеют температуру плавления в пределах 136-226°C, устойчивы на воздухе.

Структура соединений общей формулы I подтверждена данными элементного анализа и их спектральными характеристиками.

В ИК-спектрах полученных соединений отсутствуют полосы поглощения карбонильных и первичных аминогрупп, присутствует полоса поглощения вторичной аминогруппы (3300 см⁻¹). В масс-спектрах имеются пики, отвечающие молекулярным ионам полученных веществ.

В ПМР-спектрах дипиримидотиазепиновой общей формулы I присутствуют два дублета в области 5,85-6,08 и 5,35-5,40 м.д. Эти сигналы по интенсивности отвечают одному протону и относятся к NH- и CH-группам в положениях 5 и 6 молекулы дипиримидо(4,5-*b*)(5,4-*f*)-(1,4)тиазепина. Взаимодействие протонов групп N-H- и

СН-, приводящие к их взаимному расщеплению на два дублета, указывает на циклическую структуру соединений I и на наличие в соединениях общей формулы I C-N-связи.

Нижеследующие примеры иллюстрируют способ получения соединений общей формулы I.

Пример 1. 4,6-Диметокси-7-хлор-5,6-дигидропиримидо-(4,5-b)(5,4-f)(1,4)тиазепин.

К раствору 0,5 г (3,18 ммоль) 4-метокси-5-амино-6-меркаптопиримидина в 30 мл метанола, содержащего 0,2 г NaOH, прибавляют раствор 0,6 г (3,39 ммоль) 4,6-дихлор-5-формилпиримидина в 10 мл метанола. Реакционную смесь перемешивают при 18-20°C в течение 12 часов, фильтруют и фильтрат упаривают без нагрева до 1/3 первоначального объема. Выпавший осадок отфильтровывают, получают 0,6 г (60%) 4,6-диметокси-7-хлор-5,6-дигидропиримидо-(4,5)(5,4-f)(1,4)тиазепина в виде светло-желтого кристаллического порошка с т.пл. 226-228°C (водный метанол).

Найдено, %: С 42,24; Н 3,28;

С₁₁Н₁₀СlN₅O₂S.

Вычислено, %: С 42,37; Н 3,23;

С₁₁Н₁₀СlN₅O₂S.

Пример 2. 4-Метокси-6-этоксипоксипири-7-хлор-5,6-дигидропиримидо-(4,5-b)(5,4-f)(1,4)тиазепин.

К раствору 0,5 г (3,18 ммоль) 4-метокси-5-амино-6-меркаптопиримидина в 30 мл этанола, содержащего 0,2 г NaOH, прибавляют раствор 0,6 г (3,39 ммоль) 4,6-дихлор-5-формилпиримидина в 10 мл этанола. Реакцион-

ную смесь перемешивают при 18-20°C в течение 12 часов, фильтруют, фильтрат упаривают до 1/3 первоначального объема без нагрева и выпавший осадок отфильтровывают. Получают 0,6 г (57,5%) 4-метокси-6-этоксипоксипири-7-хлор-5,6-дигидропиримидо-(4,5-b)(5,4-f)(1,4)тиазепина в виде светло-желтого кристаллического порошка с т.пл. 136-138°C (водный этанол).

Найдено, %: С 44,28; Н 3,73;

С₁₁Н₁₂СlN₅O₂S.

Вычислено, %: С 44,24; Н 3,71;

С₁₁Н₁₂СlN₅O₂S.

Пример 3. 4-Метокси-6-изопропокси-7-хлор-5,6-дигидропиримидо-(4,5-b)(5,4-f)(1,4)тиазепин.

К раствору 0,5 г (3,18 ммоль) 4-метокси-5-амино-6-меркаптопиримидина в 30 мл изопропанола, содержащего 0,2 г NaOH, прибавляют раствор 0,6 г (3,39 ммоль) 4,6-дихлор-5-формилпиримидина в 10 мл изопропанола. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 часов при 18-20°C, фильтруют, фильтрат упаривают до 1/3 первоначального объема без нагрева. Выпавший осадок отфильтровывают. Получают 0,40 г (36%) 4-метокси-6-изопропокси-7-хлор-5,6-дигидропиримидо-(4,5-b)(5,4-f)(1,4)тиазепина в виде светло-желтого мелкокристаллического порошка, с т.пл. 160-162°C (водный изопропанол).

Найдено, %: С 45,96; Н 4,05;

С₁₃Н₁₄СlN₅O₂S.

Вычислено, %: С 45,94; Н 4,15;

С₁₃Н₁₄СlN₅O₂S.

Редактор Л.Письман

Техред А.Кравчук

Корректор А. Обручар

Заказ 3129

Тираж 238

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101