

Т. С. Сафонова, М. П. Немерюк, Н. А. Гринева,
А. Ф. Керемов^а, О. С. Анисимова, Н. П. Соловьева

ИССЛЕДОВАНИЕ АЗОТ- И СЕРУСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

54*. СВОЙСТВА И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПИРИМИДО[4,5-*b*]-1,4-БЕНЗТИАЗЕПИНОВ. СИНТЕЗ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ – ПИРИМИДО[5,4-*c*]ИЗОХИНОЛИНА

Исследованы некоторые свойства и превращения пиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепинов: восстановление, окисление, реакции с нуклеофильными реагентами – метанолом, гидразином, гидроксиламином, *o*-метилгидроксиламином и тиосемикарбазидом. Синтезированы производные новой гетероциклической системы – пиримидо[5,4-*c*]изохинолина.

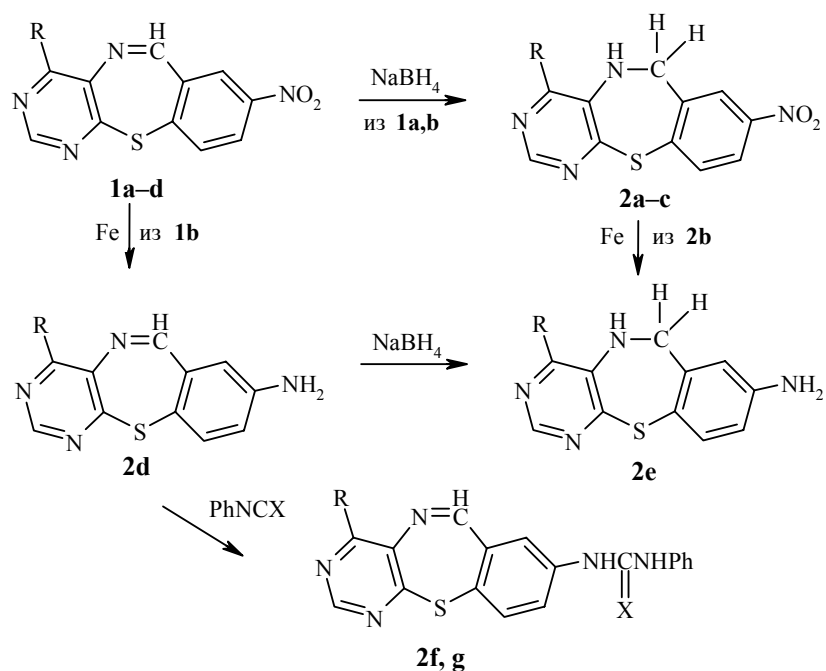
Ключевые слова: пиримидиларилсульфиды, пиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепин, пиримидо[5,4-*c*]изохинолин.

Синтез производных трициклических систем 1,4-тиазина, среди которых обнаружены вещества, обладающие противоопухолевой и психотропной активностью, описан в [2, 3]. В продолжение этих исследований был разработан метод получения 4-алкокси(амино)-8-нитропроизводных пиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепинов **1a–d** [1]. Данная работа посвящена изучению свойств соединений **1a–d** и синтезу новых производных этой гетероциклической системы, представляющих интерес для биологических испытаний.

На первом этапе работы было изучено восстановление пиримидобензтиазепинов **1a–c**. Было установлено, что при обработке этих веществ боргидридом натрия в среде этанола при 18–20 °С гладко образуются дигидропиримидобензтиазепины **2a–c**. Их строение подтверждено наличием в ИК спектрах соединений **2a,b** полос поглощения группы NH в области 3280 и 3380 см⁻¹ соответственно.

На примере соединений **1b** и **2b** установлено, что их восстановление железными опилками в уксусной кислоте приводит к 8-аминопроизводным **2d** и **2e**. Соединение **2e** образуется также при обработке пиримидобензтиазепина **2d** боргидридом натрия в условиях синтеза производных **2a–c**. Реакции соединения **2d** с фенилизотиоцианатом и фенилизотиоцианатом дают производные **2f,g**.

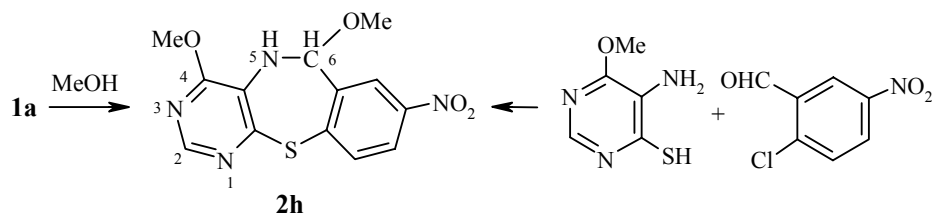
* Сообщение 53 см. [1].



1a, 2a R = OMe, **1b, 2b,d-g** R = NMe₂, **1c, 2c** R = NHMe, **1d** R = NH₂; **2f** X = O; **2g** X = S

В работе исследована также реакционная способность азометиновой группы в пириридобензтиазепинах **1a-c** по отношению к нуклеофильным реагентам. Обнаружено, что при нагревании соединения **1a** в метаноле в присутствии KOH происходит присоединение молекулы этого спирта к азометиновой группе $-N=CH-$ с образованием связи $-NH-CH(OMe)-$. В результате соединение **1a** гладко превращается в соединение **2h** (выход 89%).

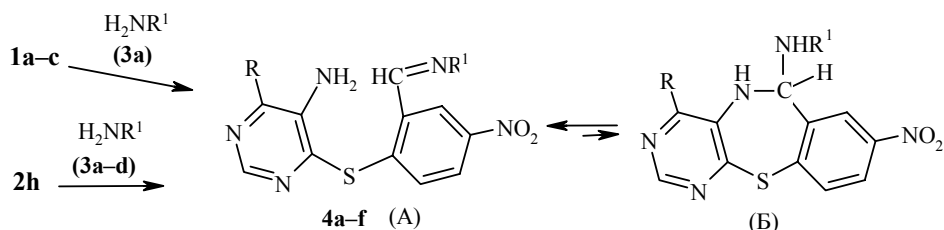
Соединение **2h** (выход 90%) было получено также встречным синтезом из 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиридина и 3-нитро-6-хлорбензальдегида в метаноле в присутствии 2 моль KOH.



Строение соединения **2h** подтверждается наличием в ИК спектре полосы поглощения группы NH при 3350 см^{-1} . В спектре ЯМР ¹H в пиридине-d₅, помимо сигналов двух групп OMe при 3.75 и 3.37 м. д., наблюдаются два дублетных сигнала при 5.70 и 6.54 м. д., каждый интенсивностью в одну протонную единицу. Эти сигналы обусловлены взаимодействием протонов Н-5,6, что подтверждается при регистрации спектра в присутствии дейтерометанола. В этом случае за счет замены протона Н-5 на дейтерий в спектре обнаруживается лишь синглетный сигнал протона Н-6 при 5.74 м. д.

Реакции тиазепинов **1a-c** с гидразингидратом **3a** протекают с раскры-

тием тиазепинового кольца, в результате чего образуются пиримидиларилсульфиды **4a–c**. Соединение **4a**, а также вещества с подобной структурой **4d–f** были получены нами при взаимодействии дигидротиазепина **2h** с гидразингидратом, гидроксиламином (**3b**), *O*-метилгидроксиламином (**3c**) и тиосемикарбазидом (**3d**) соответственно.



3 a $R^1 = \text{NH}_2$, **b** $R^1 = \text{OH}$, **c** $R^1 = \text{OMe}$, **d** $R^1 = \text{NHCSNH}_2$; **4 a,d–f** $R = \text{OMe}$; **b** $R = \text{NMe}_2$,
c $R = \text{NHMe}$, **a–c** $R^1 = \text{NH}_2$, **d** $R^1 = \text{OH}$, **e** $R^1 = \text{OMe}$, **f** $R^1 = \text{NHCSNH}_2$

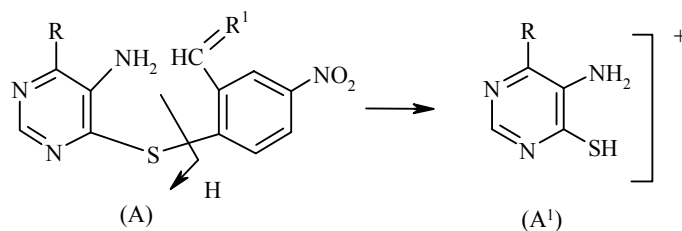
Алкалоиды ряда дигидроизохинолина, содержащие азометиновую группу, при взаимодействии с фенилгидразином, гидроксиламином и рядом других подобных соединений образуют производные циклической формы, находящейся в равновесии с соответствующей открытой формой [4].

По аналогии с этими данными можно было полагать, что соединения **4a–f** существуют как в открытой форме А, так и изомерной ей циклической форме Б или в виде равновесной смеси этих форм. Выбор между открытой и циклической структурами А и Б в пользу А был сделан нами на основании ИК, ЯМР ^1H и масс-спектров соединений **4a–e**. Так, в ИК спектре *o*-метилоксима **4e** имеются полосы поглощения группы NH_2 при $3400\text{--}3500\text{ см}^{-1}$. Данные ИК спектра оксима **3d** в области валентных колебаний группы NH_2 трудно интерпретировать из-за наличия гидроксильной группы. Однако наличие в соединении **4d** свободной аминогруппы подтверждается значительным уменьшением интенсивности полосы поглощения деформационных колебаний этой группы при 1610 см^{-1} , наблюдающихся при дейтерировании. Кроме того, при регистрации ИК спектров соединений **4d,e** в CCl_4 не были обнаружены полосы поглощения группы NH , характерной для циклической формы Б.

Существование соединений **4a–d** преимущественно в открытой форме А подтверждается наличием в спектрах ЯМР ^1H сигнала метинового протона при двойной связи с δ 8.24–8.44 м. д., характерного для формы А. Если бы соединения **4a–d** имели циклическое строение Б или существовали в виде смеси форм А и Б, то в их спектрах ЯМР ^1H должен был наблюдаться дублетный сигнал протона Н-6, расщепленный за счет взаимодействия с протоном Н-5, как это наблюдалось в случае соединения **2h**.

Согласно данным масс-спектров соединений **4a–d**, они находятся в газовой фазе в виде смеси циклической Б и открытой А форм со

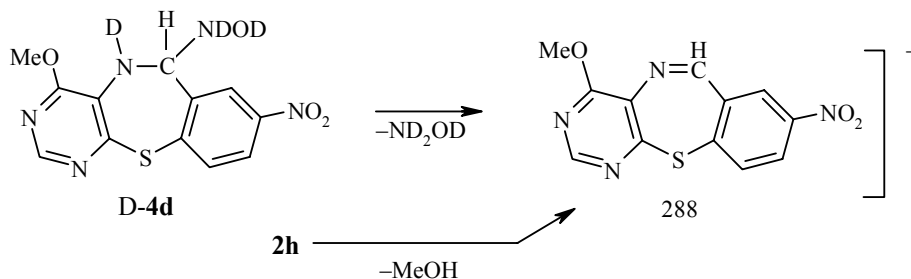
значительным преобладанием последней. Так, в масс-спектрах* соединений **4a–d** помимо пика молекулярных ионов 320, 333, 319 и 321, соответственно, наблюдались ионы, характерные для открытой формы. Наиболее интенсивным в спектрах гидразонов **4a–c** является пик иона $[M-NH_2]^+$, соответственно, 304, 317 и 303. Аналогичный распад наблюдается и для оксима **4d**, в результате которого образуются ионы $[M-OH]^+$ 304 и $[M-H_2O]^+$ 303. Общим для фрагментации соединений **4a–d** является элиминирование из молекулярного иона группы NR^1 , присутствующей в структуре А, с образованием ионов с m/z 320 (для веществ **4a,d**), 303 (для **4b**) и 289 (для **4c**). Правильность сделанного отнесения доказывает соответствующий сдвиг массового числа пика данного фрагмента при изменении заместителей R и R'. В масс-спектрах соединений **4a–d** наиболее интенсивными являются также пики ионов с m/z 157 (для веществ **4a,d**), 170 (для **4b**) и 156 (для **4c**). Этим ионам приписано строение A^1 , что подтверждается изменением массового числа данных ионов в зависимости от заместителя R при атоме $C_{(4)}$. Фрагмент A^1 отсутствует в масс-спектрах пиримидобензтиазепина **1a–c**, являющихся в данном случае модельными соединениями. Следовательно, наличие в масс-спектрах соединений **4a–d** фрагмента A^1 может быть обусловлено распадом открытой формы А.



Кроме того, в масс-спектрах соединений **4a–d** имеются пики ионов, отвечающих распаду циклической формы Б. Так, например, обнаруживаются малоинтенсивные пики ионов с m/z 288 (для веществ **4a,d**), 301 (для **4b**) и 287 (для **4c**). Эти ионы соответствуют отрыву из молекулярного иона группы NH_2R^1 , характерной для циклической формы Б. В случае оксима **4d** был получен масс-спектр его дейтеропроизводного аналога **D-4d**. Было отмечено, что массовое число фрагмента 288 сохранилось таким же, как и в масс-спектре недеитерированного соединения **4d**. Эти данные свидетельствуют о том, что элиминируемая частица ND_2OD содержит все три подвижных атома водорода, присутствующих в циклической форме соединения **4d**.

Аналогичный распад наблюдается и для 2,6-диметоксипиримидобензтиазепина **2h**, являющегося модельным соединением циклического строения.

* Здесь и далее для пиков ионов даны значения m/z .

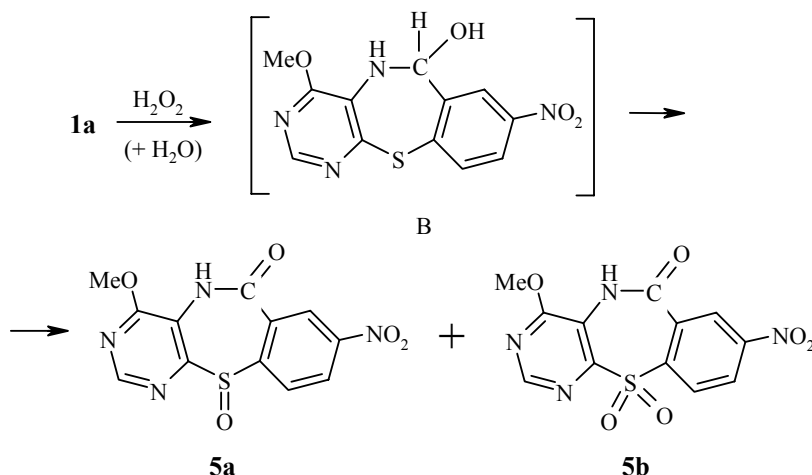


Фрагментация соединения **2h** с образованием иона $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ с m/z 288 является преобладающей. Дальнейший распад иона $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$, а также соединения **4d** полностью совпадает с распадом 4-метоксипиримидобензтиазепина **1a**, имеющего азометиновую группу.

Приведенные данные служат подтверждением того, что пики ионов $[\text{M}-\text{NH}_2\text{R}^1]^+$, обнаруживаемые в масс-спектрах гидразонов **4a-c** и оксима **4d**, являются следствием фрагментации циклической формы Б для этих веществ.

Таким образом, с помощью спектральных данных было установлено, что соединения **4a-d** в кристаллах и растворах существуют преимущественно в открытой форме А, а в газовой фазе – в виде смеси циклической Б и открытой А форм с преобладанием последней.

Далее нами было исследовано окисление пиримидобензтиазепинов **1a-c** пероксидом водорода. Обнаружено, что действие на 4-метоксипроизводное **1a** пероксида водорода в уксусной кислоте при 60–65 °С приводит к образованию смеси соединений, из которой удалось выделить в индивидуальном состоянии сульфоксид **5a** и сульфон **5b**. Первичной стадией этой реакции является, вероятно, присоединение молекулы воды к азометиновой группе с образованием неустойчивого промежуточного соединения В. Окисление последнего протекает как по атому углерода в положении 6, так и по атому серы и приводит к образованию смеси соединений **5a** и **5b**.



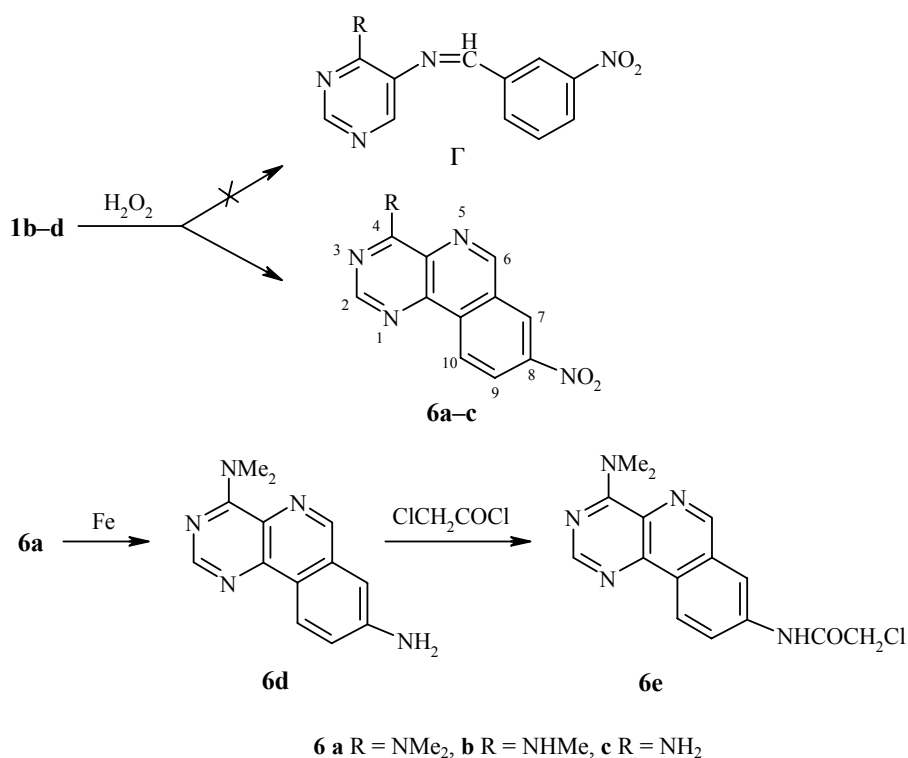
Неожиданные результаты были получены при окислении в указанных выше условиях ($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{AcOH}$, 60–65 °С) 4-аминозамещенных 8-нитропиримидобензтиазепинов **1b–d**. В этом случае с удовлетворительными выходами были получены производные новой гетероароматической системы пиримидо[5,4-с]изохинолины **6a–c**.

Ранее были описаны производные изомерной системы – пиримидо[4,5-с]-изохинолина, полученные нагреванием 5-арил-4-аминопиримидинов с избытком муравьиной кислоты в присутствии треххлористого фосфора [5].

Соединения **6a–c** не содержат атома серы, в их масс-спектрах имеются интенсивные пики молекулярных ионов с m/z 269, 255 и 241, отвечающие их структурам. В спектрах ЯМР ^1H обнаруживается набор сигналов ароматических протонов в области 8.58–9.53 м. д., соответствующих по интегральной интенсивности пяти протонным единицам. Это свидетельствует о трициклическом строении соединений **6a–c** и исключает альтернативную структуру шиффовых оснований Г, в спектрах ЯМР ^1H которых должны присутствовать сигналы шести ароматических протонов.

Образование пиримидоизохинолинов **6a–c** при окислении соединений **1b–d** является, очевидно, следствием элиминирования атома серы в тиазепиновом ядре с образованием связи С–С между пиримидиновым и бензольным кольцами с одновременным сужением семичленного цикла до шестичленного.

На примере 8-нитропиримидоизохинолина **6a** было изучено его восстановление железными опилками в уксусной кислоте до соответствующего амина **6d**, ацилированием которого хлорацетилхлоридом получено хлорацетильное производное **6e**.



Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Выход, %
		C	H	N	S		
2a	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₃ S	<u>49.86</u>	<u>3.39</u>	<u>19.73</u>	<u>11.04</u>	216–218	89
		49.66	3.45	19.31	11.03		
2b	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	<u>51.52</u>	<u>4.33</u>	<u>23.20</u>	<u>10.64</u>	190–192	93
		51.48	4.29	23.10	10.56		
2c	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O ₂ S	<u>49.93</u>	<u>3.65</u>	<u>24.17</u>	<u>11.20</u>	262–264	92
		49.90	3.81	24.20	11.10		
2d	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ S	<u>57.29</u>	<u>4.79</u>	<u>25.67</u>	<u>11.72</u>	179–181	43
		57.56	4.79	25.83	11.80		
2e	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ S	<u>57.20</u>	<u>5.51</u>	<u>25.68</u>	–	169–171	66–83
		57.14	5.49	25.64	–		
2f	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ OS	<u>61.46</u>	<u>4.39</u>	<u>21.64</u>	<u>8.44</u>	215–216	54
		61.54	4.82	51.54	8.20		
2g	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ S ₂	<u>58.96</u>	<u>4.62</u>	<u>20.45</u>	<u>15.37</u>	167–170	52
		59.11	4.43	20.68	15.76		
2h	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	<u>49.01</u>	<u>3.87</u>	<u>17.56</u>	<u>10.14</u>	195–200	89–90
		48.70	3.76	17.50	10.00		
4a	C ₁₂ H ₁₂ N ₆ O ₃ S	<u>44.85</u>	<u>3.60</u>	<u>26.42</u>	–	199–201	76–90
		45.00	3.75	26.25	–		
4b	C ₁₃ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	<u>47.01</u>	<u>4.46</u>	<u>29.79</u>	–	190–192	76
		46.84	4.50	29.42	–		
4c	C ₁₂ H ₁₃ N ₇ O ₂ S	<u>44.96</u>	<u>4.02</u>	<u>31.01</u>	–	213–214	87
		45.14	4.07	30.72	–		
4d	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O ₄ S	<u>44.89</u>	<u>3.44</u>	<u>22.00</u>	–	177–179	80
		44.86	3.43	21.81	–		
4e	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₄ S	<u>46.86</u>	<u>3.96</u>	<u>21.00</u>	–	170–172	96
		46.57	3.88	20.89	–		
4f	C ₁₃ H ₁₃ N ₇ O ₃ S ₂	<u>41.73</u>	<u>3.12</u>	–	<u>16.80</u>	329–331 (разл.)	91
		41.16	3.43	–	16.88		
5a	C ₁₂ H ₈ N ₄ O ₅ S	<u>44.72</u>	<u>2.57</u>	<u>17.57</u>	<u>10.19</u>	140–142	36
		45.00	2.50	17.50	10.00		
5b	C ₁₂ H ₈ N ₄ O ₆ S	<u>43.09</u>	<u>2.55</u>	<u>16.61</u>	<u>9.84</u>	250–252	52
		42.85	2.37	16.67	9.52		
6a	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₂	<u>58.00</u>	<u>4.01</u>	<u>26.36</u>	–	246–248	63
		58.00	4.08	26.10	–		
6b	C ₁₂ H ₉ N ₅ O ₂	<u>56.30</u>	<u>3.48</u>	<u>27.42</u>	–	251–253	67
		56.47	3.52	27.45	–		
6c	C ₁₁ H ₇ N ₅ O ₂	<u>54.60</u>	<u>2.74</u>	<u>28.89</u>	–	>300	66
		54.77	2.90	29.00	–		
6d	C ₁₃ H ₁₃ N ₅	<u>65.18</u>	<u>5.78</u>	<u>29.70</u>	–	219–221	25
		65.40	5.45	29.40	–		
6e	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₅ O	<u>57.61</u>	<u>4.00</u>	<u>22.21</u>	–**	199–201	58
		57.05	4.43	22.18	–		

* Растворители для кристаллизации: метанол (соединения **2a,d–f,h, 4b,e**), этанол (соединения **2b,c,g, 4a,d, 5a,b, 6a,b,d**), ДМФА–вода, 1:1 (соединения **4c,f**) и ДМФА (соединения **6c,e**).

** Найдено, %: Cl 11.19; вычислено, %: Cl 11.30.

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.*	Масс-спектр, M^+ , m/z
2a	3380	7.48 (1H, д, NH), 7.61 (2H, д, CH_2)	
2b	3280		
2c	3340		
2h	3350	5.76 (1H, д, NH), 6.55 (2H, д, CH_2 -6), 3.75 (3H, с, OCH_3 -4), 3.37 (3H, с, OCH_3 -6)	320, 288, 157
4a	3400, 3300, 1630	8.24 (1H, с, $\text{CH}=\text{NR}^1$), 8.12 (1H, с, H-2), 8.74–7.74 (протоны бензольного ядра)	320, 304, 288, 157
4b		8.24 (1H, с, $\text{CH}=\text{NR}^1$), 7.24 (1H, с, H-2), 8.82–7.74 (протоны бензольного ядра)	333, 317, 303, 301, 170
4c		8.42 (1H, с, $\text{CH}=\text{NR}^1$), 8.29 (1H, с, H-2), 8.72–7.74 (протоны бензольного ядра)	319, 303, 289, 287, 156
4d	3310, 3230, 1610	8.34 (1H, с, $\text{CH}=\text{NR}^1$), 7.92 (1H, с, H-2), 8.50–8.00 (протоны бензольного ядра)	379, 320, 304, 303, 288, 157
4e	3500, 400, 1600	8.44 (1H, с, $\text{CH}=\text{NR}^1$), 7.90 (1H, с, H-2), 8.08–8.05 (протоны бензольного ядра)	
5a	3200, 1650, 1065		
5b	3170, 1660, 1160		
6a		8.58–9.36 (аром. протоны)	
6b	3360	8.60–9.42 (аром. протоны)	
6c	3470, 3400	8.70–9.53 (аром. протоны)	

* Спектры ЯМР ^1H снимали в пиридине- d_5 (соединения **2a,h** и **4a-d**) и в ДМСО- d_6 (соединения **6a-c**).

Биологические исследования синтезированных соединений показали, что пиримидобензтиазепины **1a,b** и **2d** обладают нейролептическим действием. Гиосемикарбазон пиримидобензальдегида **4f** и пиримидоизохинолин **6b** в опытах *in vitro* подавляют рост туберкулезной палочки, а соединение **4f**, кроме того, угнетает рост молочнокислых бактерий.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре Perkin-Elmer 457 в вазелиновом масле и в растворе CCl_4 . Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian XL-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре МХ-1303 с вводом вещества непосредственно в ионный источник при энергии ионизирующих электронов 30 эВ и температуре 125 °С.

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол–этилацетат–этанол, 5:5:1.5. Проявление в УФ свете.

Физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений приведены в табл. 1 и 2.

4-Метокси(диметиламино, метиламино, amino)-8-нитропиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепины 1a–d получают по методу [1].

4-Метокси-8-нитро-5,6-дигидропиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепин (2a). К суспензии 0.57 г (2 ммоль) 4-метокси-8-нитропиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепина (**1a**) в 10 мл безводного этанола добавляют при энергичном перемешивании 0.19 г (5 ммоль) NaBH₄. Смесь перемешивают 3 ч при 20 °С и упаривают в вакууме досуха. К остатку добавляют 5 мл воды, подкисляют 10% HCl до pH 5–6, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0.52 г соединения **2a**.

Соединения 2b,c получают аналогично.

8-Амино-4-диметиламинопиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепин (2d). К суспензии 0.8 г (2.7 ммоль) 4-диметиламино-8-нитропиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепина (**1b**) в 65 мл метанола добавляют 1.6 г железных опилок и 2 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь кипятят 8 ч, фильтруют, раствор упаривают в вакууме досуха. К остатку добавляют 20 мл воды, подщелачивают водным NaOH до pH 6–7 и экстрагируют этилацетатом. Раствор сушат Na₂SO₄, фильтруют, упаривают в вакууме досуха. Получают 0.31 г соединения **2d**.

8-Амино-4-диметиламино-5,6-дигидропиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепин (2e). А. К суспензии 1.0 г (3.3 ммоль) 4-диметиламино-8-нитро-5,6-дигидропиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепина (**2b**) добавляют 2 г железных опилок и 2 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь кипятят 12 ч и далее поступают как указано при синтезе соединения **2d**. Получают 0.6 г (66%) соединения **2e**.

Б. К суспензии 0.6 г (2.2 ммоль) соединения **2d** в 10 мл безводного этанола добавляют при энергичном перемешивании 0.19 г (5 ммоль) NaBH₄. Смесь перемешивают 4 ч при 20 °С и далее поступают как описано при синтезе соединения **2a**. Получают 0.5 г (83%) соединения **2e**, идентичного по температуре плавления и спектральным характеристикам соединению, синтезированному по методу А.

4-Диметиламино-8-(3-фенилуреидо)пиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепин (2f). К суспензии 0.5 г (1.8 ммоль) соединения **2d** в 20 мл этилацетата добавляют 0.22 г (1.8 ммоль) фенилизотиоцианата. Смесь кипятят 3 ч, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, сушат. Получают 0.39 г соединения **2f**.

4-Диметиламино-8-(3-фенилтиоуреидо)пиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепин (2g). К суспензии 0.22 г (0.81 ммоль) соединения **2d** в 10 мл этанола добавляют 0.22 г (1.6 ммоль) фенилизотиоцианата. Смесь кипятят 20 мин, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, сушат. Получают 0.17 г соединения **2g**.

4,6-Диметокси-8-нитро-5,6-дигидропиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепин (2h). А. Суспензию 0.5 г (1.73 ммоль) соединения **1a** в 23 мл MeOH, содержащего 0.12 г (2.14 ммоль) KOH, нагревают 2 ч при 65 °С, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, сушат. Получают 0.5 г (89%) соединения **2h**.

Б. К раствору 0.5 г (3.18 ммоль) 5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидина в 25 мл MeOH, содержащего 0.3 г (5.37 ммоль) KOH, добавляют раствор 0.59 г (3.18 ммоль) 3-нитро-6-хлорбензальдегида в 20 мл MeOH. Смесь нагревают 2 ч при 65 °С, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, сушат. Получают 0.9 г (90%) соединения **2h**, идентичного по температуре плавления и спектральным характеристикам соединению, синтезированному по методу А.

Гидразон 6-(5-амино-4-метоксипиримидил-6)-3-нитромеркаптобензальдегида (4a). А. Смесь 0.5 г (1.73 ммоль) соединения **1a**, 40 мл MeOH и 1 мл гидразингидрата нагревают 4 ч при 60–63 °С, охлаждают, осадок отфильтровывают, сушат. Получают 0.42 г (76%) соединения **4a**.

Гидразоны 4b,c получают аналогично из соединений **1b,c**.

Б. Смесь 0.5 г (1.57 ммоль) соединения **2h**, 60 мл MeOH и 1 мл гидразингидрата нагревают и обрабатывают, как описано выше. Получают 0.42 г соединения **4a**. Упариванием маточного раствора выделяют дополнительно 0.1 г этого вещества. Общий выход 0.45 г (90%). Соединение **4a** идентично по температуре плавления и спектральным характеристикам веществу, синтезированному по методу А.

Оксим 6-(5-амино-4-метоксипиримидил-6)-3-нитромеркаптобензальдегида (4d).

К смеси 0.2 г (2.88 ммоль) солянокислого гидроксилamina, 10 мл этанола и 1 мл пиридина добавляют 0.5 г (1.57 ммоль) соединения **2h**. Раствор кипятят 4 ч, упаривают в вакууме досуха, остаток растирают с 5 мл воды. Нерастворившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0.4 г соединения **4d**.

Соединения 4e, f синтезируют аналогично.

Сульфоксид 4-метокси-8-нитро-6-оксо-5,6-дигидропиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепина (5a) и **сульфон 4-метокси-8-нитро-6-оксо-5,6-дигидропиримидо[4,5-*b*]-1,4-бензтиазепина (5b)**. К суспензии 0.2 г (0.695 ммоль) **1a** в 20 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 1 мл 30% водного раствора H₂O₂. Смесь нагревают при перемешивании 4 ч при 63–65 °С, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают. Получают 0.12 г сульфона **5b**. Фильтрат упаривают в вакууме досуха, твердый остаток растирают с 5 мл этанола, осадок отфильтровывают, промывают 3 мл этанола, сушат. Получают 0.08 г сульфоксида **5a**.

4-Диметиламино-8-нитропиримидо[5,4-*c*]изохинолин (6a). К суспензии 0.52 г (1.8 ммоль) соединения **1b** в 40 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 2 мл 30% водного раствора H₂O₂. Смесь нагревают 3 ч при 60–63 °С, упаривают в вакууме досуха, остаток растирают с водой, нерастворившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0.30 г соединения **6a**.

Соединения 6b, c получают аналогично.

8-Амино-4-диметиламинопиримидо[5,4-*c*]изохинолин (6d). К суспензии 0.9 г (3.35 ммоль) нитросоединения **6a** в 50 мл MeOH добавляют 0.9 г железных опилок и 2 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь кипятят 12 ч, фильтруют от шлама, фильтрат упаривают в вакууме досуха, остаток растворяют в 10 мл воды, раствор подщелачивают водным раствором NaOH до pH 6–7 и экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат Na₂SO₄, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме досуха. Получают 0.2 г соединения **6d**.

4-Диметиламино-8-хлорацетиламинопиримидо[5,4-*c*]изохинолин (6e). К суспензии 0.2 г (0.83 ммоль) соединения **6d** в 20 мл ацетона добавляют по каплям раствор 0.12 г (1.23 ммоль) хлорацетилхлорида. Смесь перемешивают 6 ч при 18–20 °С, упаривают в вакууме досуха, остаток растирают с 5 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0.15 г соединения **6e**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. С. Сафонова, М. П. Немерюк, Н. А. Гринева, М. А. Керемов, М. М. Лиховидова, *ХГС*, 270 (2001).
2. Т. С. Сафонова, в кн. *Целенаправленный поиск новых противораковых и противовирусных препаратов*, Зинатне, Рига, 1978, с. 51.
3. А. М. Полежаева, Л. Ф. Рощина, А. С. Соколова, М. П. Немерюк, М. В. Пыхова, Т. С. Сафонова, М. Д. Машковский, *Хим.-фарм. журн.*, **15**, № 11, 45 (1981).
4. D. Beke, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky (Ed.), Acad. Press, New York, London, 1963, **6**, p. 167.
5. Т. Koyama, Т. Hirota, I. Shinohara, S. Fukuoka, M. Yamato, S. Ohmori, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 494 (1975).

Центр по химии лекарственных средств –
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815
e-mail: sedov@drug.org.ru

Поступило в редакцию 25.03.2002

^aДагестанский государственный
университет, Махачкала 367010, Россия