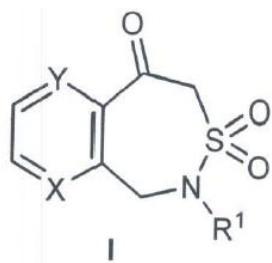


Даний винахід стосується галузі органічної хімії, зокрема хімії гетероциклічних сполук, а саме способу отримання піридо[1,2]тіазепінонів загальної формули I



де

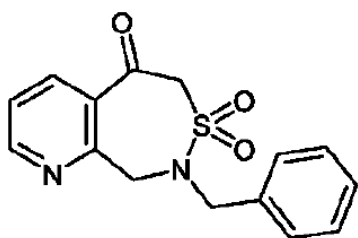
X, Y являють собою N, CR², причому X або Y має бути N;

R¹ являє собою CH₃, CH₂Ph;

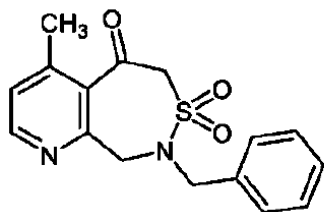
R² являє собою H, CH₃, Cl;

вибрані з групи, що включає:

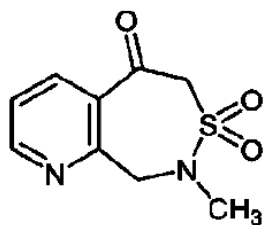
8-бензил-8,9-дигідропіридо[2,3-d][1,2]тіазепін-5(6H)-он 7,7-діоксид



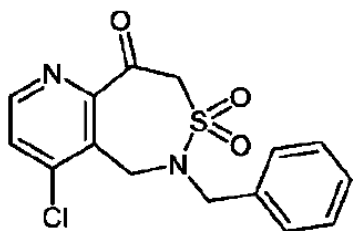
8-бензил-4-метил-8,9-дигідропіридо[2,3-d][1,2]тіазепін-5(6H)-он 7,7-діоксид



8-метил-8,9-дигідропіридо[2,3-d][1,2]тіазепін-5(6H)-он 7,7-діоксид



6-бензил-4-хлоро-5,6-дигідропіридо[3,2-d][1,2]тіазепін-5(6H)-он 7,7-діоксид



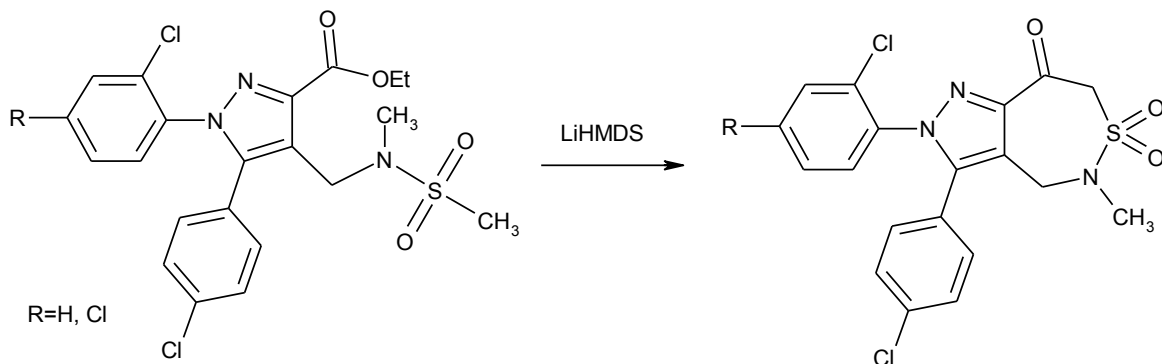
які можуть бути використані як біологічно активні речовини.

Сполуки, що заявляються, їх властивості та спосіб отримання в літературі не описані.

Відомі такі способи отримання конденсованих 1,2-тіазепінонів.

Спосіб отримання 2-(4-R-2-хлорофеніл)-3-(4-хлорофеніл)-5-метил-4,5-дигідро-2H-піразоло[4,3-d][1,2]тіазепін-8(7H)-он 6,6-діоксиду шляхом циклізації етил 1-(4-R-2-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-((N-метилсульфонамідо)метил)-1H-піразол-3-карбоксилату в присутності літій гексаметилдисилазиду [Patent WO2015/155566 (2015). Fused pyrazole compounds as CB1R antagonist and uses thereof/ Mukherjee Sumit, Sharma Rajiv, Mundhe Dhamidhar, Dubash Nauzer; Piramal Enterprises Limited], як зображено на схемі 1.

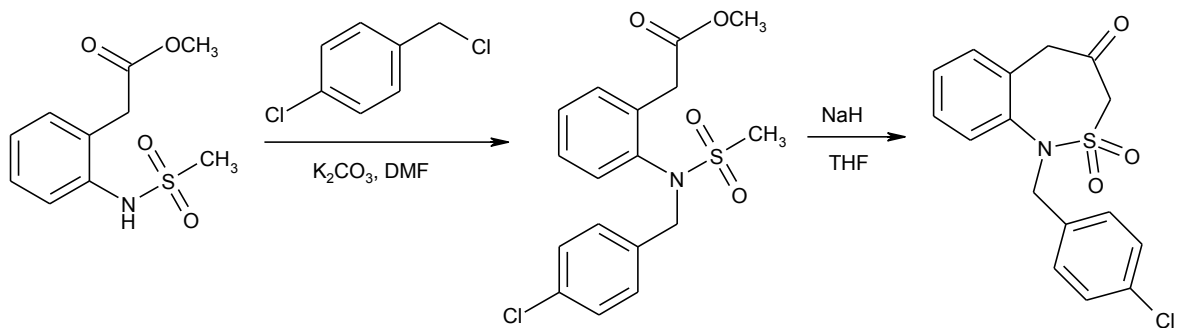
Схема 1



Недоліком цього способу є застосування багатостадійного методу синтезу в якому використовуються токсичні речовини, також отримано цільовий продукт з низьким виходом.

Спосіб отримання 1-(4-хлорбензил)-1,5-дигідробензо[с][1,2]тіазепін-4(3H)-он 2,2-діоксиду шляхом взаємодії метил 2-(метилсульфоніламіно)фенілацетату з 4-хлорбензилхлоридом в присутності поташу в диметилформаміді з утворенням метил 2-[N-(4-хлорофенілметил)метилсульфоніламіно]фенілацетату, який потім піддають циклізації дією гідриду натрію в тетрагідрофурани [Patent US4803197 (1989). 2,1-Benzothiazepine-2,2-dioxide-5-carboxylic acid derivatives / Wasley Jan W.F.; Ciba-Geigy Corporation], як зображено на схемі 2.

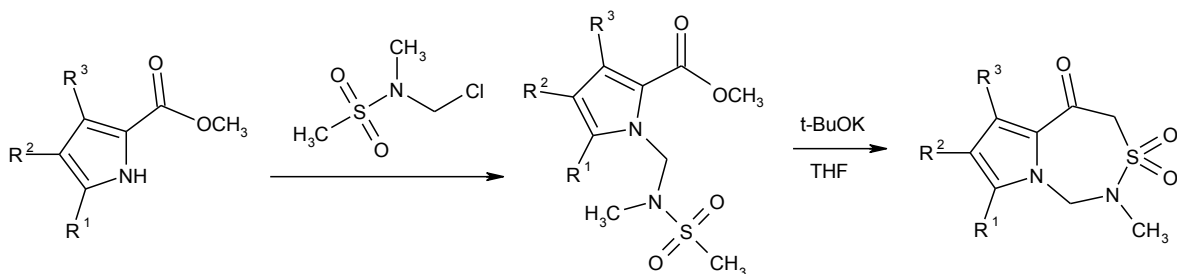
Схема 2



Недоліком цього способу є синтез лише однієї сполуки.

Спосіб отримання похідних піроло[1,2-d][1,2,4]тіадіазепінонів при взаємодії похідних 1H-азол-2-карбоксилатів з N-(хлороометил)-N-метилметансульфонамідом в присутності основи з утворенням похідних 1-(метилсульфоніл)амінометил-1H-азол-2-карбоксилатів та циклізації останніх при дії трет-бутилату калію в тетрагідрофурани [V Vasyi Y. Hys, Demyd S. Milokhov, Olesya B. Volovenko, Irina S. Konovalova, Svitlana V. Shishkina, Yulian M. Volovenko. Synthetic approach to fused A/a-sultams with 1,2,4-thiadiazepine framework // Synthesis. - 2020. - Vol. 52, № 19. - P. 2857-2869.] як зображено на схемі 3.

Схема 3

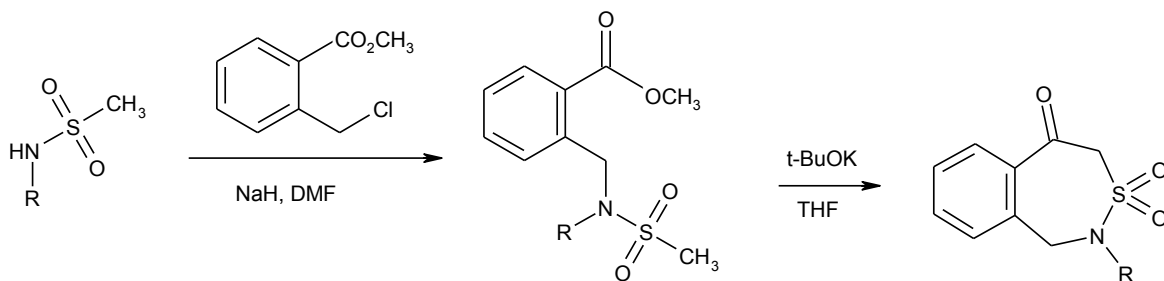


$R^1, R^2, R^3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CF}_3$; $R^1+R^2 = (\text{CH}=\text{CH})_2$

Недоліком цього способу синтезу є використання обмеженого кола субстратів та неможливість синтезу піридо[1,2]тіазепінонів.

Спосіб отримання 1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів шляхом взаємодії 2-(хлорметил)бензоату з метансульфонамідами в присутності натрій гідриду в диметилформаміді з утворенням похідних N-бензилсульфонамідів та циклізації останніх при дії трет-бутилгітту калію в тетрагідрофурані [Патент України 118492. 3,2-Бензотіазепін-3,3-діоксиди та спосіб їх отримання / Мілохов Д.С., Шокол Т.В., Хиля О.В., Воловенко Ю.М.; заявник та власник КНУ імені Тараса Шевченка. - № а201703340; заявл. 07.04.2017; опубл. 25.01.2019, Бюл. № 2], як зображено на схемі 4.

Схема 4



Недоліком цього способу синтезу є використання обмеженого кола субстратів та неможливість синтезу піридо[1,2]тіазепінонів. Недоліком бензо[1,2]тіазепінонів є відсутність піридинового фрагмента, який може забезпечити додаткові фізико-хімічні та біологічні властивості.

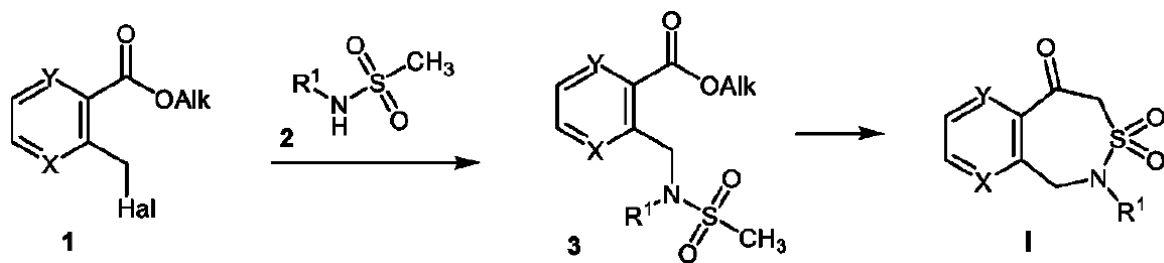
В основу винаходу поставлено задачу створити піридо[1,2]тіазепінонів загальної формули I та спосіб їх отримання. Піридо[1,2]тіазепінони загальної формули I можуть бути використані як біологічно активні речовини.

Поставлена задача вирішується використанням способу отримання піридо[1,2]тіазепінонів загальної формули I зображеного на схемі 5, при якому здійснюють етап (а) та етап (б):

Етап (а). Здійснення способу отримання ((метилсульфонамідо)метил)гетарил карбоксилатів загальної формули 3 шляхом взаємодії (хлорометил)гетарил карбоксилатів загальної формули 1 з метансульфонамідами загальної формули 2 в присутності основи, вибраної і гідридів лужних металів або карбонатів лужних металів в абсолютизованому розчиннику, вибраному з ацетонітрилу, тетрагідрофурану або диметилформаміду як зображено на схемі 5.

Етап (б). Здійснення способу отримання піридо[1,2]тіазепінонів загальної формули I шляхом циклізації ((метилсульфонамідо)метил)гетарил карбоксилатів загальної формули 3 в присутності основи, вибраної з гідридів лужних металів, алколятів лужних металів або амідів лужних металів в абсолютизованому розчиннику, вибраному з ацетонітрилу, тетрагідрофурану або диметилформаміду як зображено на схемі 5.

Схема 5



де

X, Y являють собою N, CR₂, причому X або Y має бути N;

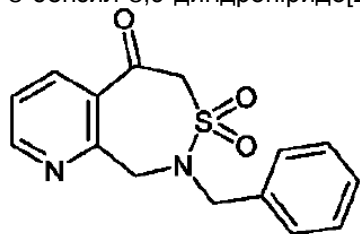
R¹ являє собою CH₃, CH₂Ph;

R² являє собою H, CH₃, Cl;

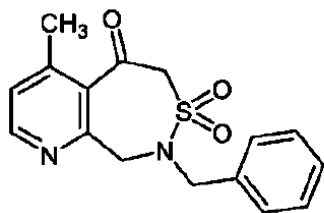
Hal являє собою Cl, Br;

вибрані з групи, що включає:

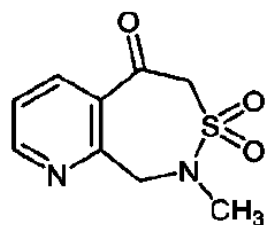
8-бензил-8,9-дигідропіrido[2,3-d][1,2]тіазепін-5(6H)-он 7,7-діоксид



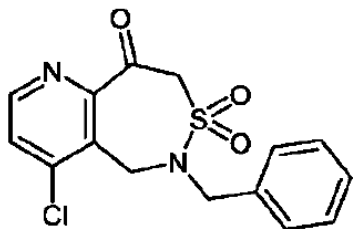
8-бензил-4-метил-8,9-дигідропіrido[2,3-d][1,2]тіазепін-5(6H)-он 7,7-діоксид



8-метил-8,9-дигідропіrido[2,3-d][1,2]тіазепін-5(6H)-он 7,7-діоксид



6-бензил-4-хлоро-5,6-дигідропіrido[3,2-d][1,2]тіазепін-5(6H)-он 7,7-діоксид



Структура синтезованих сполук доведена методами спектроскопії ядерного магнітного резонансу (ЯМР) на ядрах ¹H і ¹³C.

Винахід підтверджується нижченаведеними прикладами.

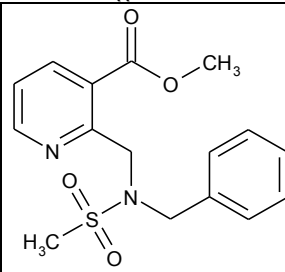
Приклад 1-4

Методика синтезу ((метилсульфонамідо)метил)гетарил карбоксилатів загальної формули 3.

В 50 мл абсолютизованого диметилформаміду вносять гідрид натрію (60 % w/w; 0.2 г, 5 ммоль, 1 еквівалент) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до 10 °С та додають по краплях розчин метансульфонаміду загальної формули 2 (5 ммоль, 1 еквівалент) в 20 мл абсолютизованого диметилформаміду. Отриману суспензію перемішують впродовж 15 хвилин, після чого додають (хлорометил)гетарил карбоксилат загальної формули 1 (5 ммоль, 1 еквівалент) та каталітичну кількість калій йодиду (43 мг, 0.25 ммоль, 0.05 еквівалента). Отриманий розчин залишають на 2 години за кімнатної температури. Після чого розчин виливають в 200 мл води з льодом, екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл води і 50 мл насиченим розчином натрій хлориду. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та упарюють у вакуумі. Отримані продукти чистять перекристалізацією.

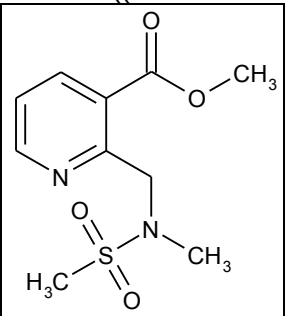
Приклад 1

Метил 2-((N-бензилметилсульфонамідо)метил)нікотинат

	Коричневий осад; Тпл 49-51 °С; вихід: 3.1 г 1.54 г (4.6 ммоль, 92 %). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ = 3.09 (с, 3H), 3.74 (с, 3H), 4.41 (с, 2H), 4.77 (с, 2H), 7.17-7.35 (м, 5H), 7.47 (дд, J=8.0 Гц, 4.8, 1H), 8.18 (д, J=8.0 Гц, 1H), 8.78 (д, J=4.8 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆): δ=49.4, 50.9, 52.9, 123.1, 125.5, 127.8, 128.1, 128.3, 128.8, 128.8, 137.1, 139.0, 152.4, 156.8, 166.3. Елементний аналіз обчислено для C₁₆H₁₈N₂O₄S: C, 57.47; H, 5.43; N, 8.38; S, 9.59. Знайдено: C, 57.50; H, 5.47; N, 8.39; S, 9.61.
---	---

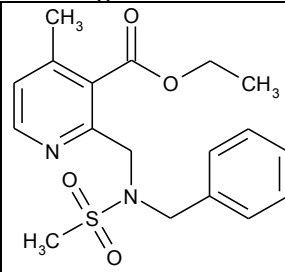
Приклад 2

Метил 2-((N-метилметилсульфонамідо)метил)нікотинат.

	Коричневий осад; Тпл 85-88 °С; вихід: 1.1г (4.3 ммоль, 85 %); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ = 2.78 (с, 3H), 2.98 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 4.78 (с, 2H), 7.50 (дд, J=7.8, 4.8 Гц, 1H), 8.20 (д, J=7.8 Гц, 1H), 8.76 (д, J=4.8 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆): δ=35.0, 36.7, 52.6, 52.9, 122.7, 125.6, 138.3, 151.7, 156.1, 166.3. Елементний аналіз обчислено для C₁₀H₁₄N₂O₄S: C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41. Знайдено: C, 46.54; H, 5.45; N, 10.80; S, 12.38.
--	--

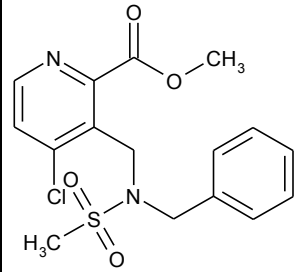
Приклад 3

Етил 2-((N-бензилметилсульфонамідо)метил)-4-метилнікотинат.

	Бежевий осад; Тпл 83-85 °С; вихід: 1.6 г (4.6 ммоль, 92 %); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ=1.15 (т, J=7.1 Гц, 3H), 2.26 (с, 3H), 3.07 (с, 3H), 4.18 (к, J=7.1 Гц, 2H), 4.34 (с, 2H), 4.43 (с, 2H), 7.18-7.35 (м, 7H), 8.52 (д, J=5.0 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆): δ = 14.1, 19.3, 49.2, 50.5, 61.9, 125.0, 127.8, 128.3, 128.7, 129.3, 136.7, 145.7, 150.1, 152.7, 167.2. Елементний аналіз обчислено для C₁₈H₂₂N₂O₄S: C, 59.65; H, 6.12; N, 7.73; S, 8.85. Знайдено: C, 59.72; H, 6.05; N, 7.79; S, 8.80.
---	---

Приклад 4

Метил 3-((N-бензилметилсульфонамідо)метил)-4-хлорпікотинат.

	Бежевий осад; Тпл 121-123 °С; вихід: 1.71 г (4.7 ммоль, 93 %); ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ = 3.02 (с, 3Н), 3.89 (с, 2Н), 4.32 (с, 2Н), 4.68 (с, 2Н), 7.00-7.13 (м, 5Н), 7.38 (д, J=5.2 Гц, 1Н), 8.27 (д, J=5.2 Гц, 1Н). ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆): δ = 37.0, 46.5, 52.2, 53.4, 126.8, 127.4, 127.6, 128.2, 128.4, 137.1, 146.0, 149.8, 152.3, 166.4. Елементний аналіз обчислено для C₁₆H₁₇ClN₂O₄S: С, 52.10; Н, 4.65; Cl, 9.61; N, 7.60; S, 8.69. Знайдено: С, 52.17; Н, 4.71; Cl, 9.53; N, 7.67; S, 8.64.
---	--

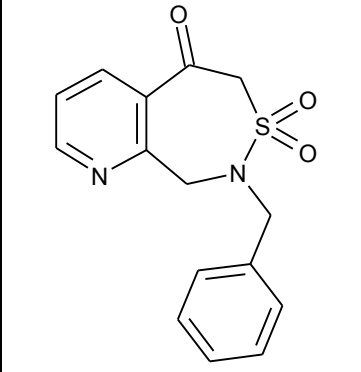
Приклад 5-8

Загальна методика синтезу піридо[1,2]тіазепінонів загальної формули I.

В 150 мл абсолютизованого тетрагідрофурану в атмосфері аргону при - 78 °С вносять літій гексаметилдисилазид (LiHMDS) (6 мл, 1 М в тетрагідрофурані, 6 ммоль, 3 еквівалента) при перемішуванні та додають по краплях розчин ((метилсульфонамідо)метил)гетарил карбоксилату загальної формули 3 (2 ммоль, 1 еквівалент) в 15 мл абсолютизованого тетрагідрофурану. Отриманий розчин залишають 3 годин за кімнатної температури, виливають в 200 мл 1М розчину NH₄Cl. Екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченим розчином натрій хлориду. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та упарюють у вакуумі. Отримані продукти очищують за допомогою перекристалізації з МТВЕ.

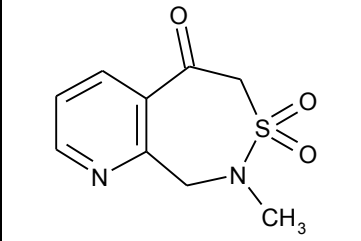
Приклад 5

8-Бензил-8,9-дигідропіридо[2,3-d][1,2]тіазепін-5(6Н)-он 7,7-діоксид.

	Коричневий осад; Тпл 112-115 °С; вихід: 0.45 г (1.5 ммоль, 75%); ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ = 4.26 (с, 2Н), 4.75 (с, 2Н), 5.17 (с, 2Н), 7.19 (д, J = 6.8 Гц, 2Н), 7.24 - 7.41 (м, 3Н), 7.53 (дд, J = 7.7, 4.8 Гц, 1Н), 7.97 (да, J = 7.7, 1.8 Гц, 1Н), 8.66 (дд, J = 4.8, 1.8 Гц, 1Н). ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆): δ = 50.6, 51.9, 63.9, 123.5, 127.8, 128.0, 128.6, 133.8, 135.6, 137.7, 151.7, 155.6, 189.3. Елементний аналіз обчислено для C₁₅H₁₄N₂O₃S: С, 59.59; Н, 4.67; N, 9.27; S, 10.61. Знайдено: С, 59.55; Н, 4.63; N, 9.29; S, 10.65.
--	---

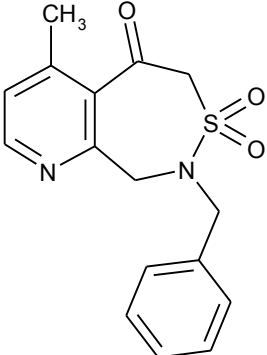
Приклад 6

8-Метил-8,9-дигідропіридо[2,3-d][1,2]тіазепін-5(6Н)-он 7,7-діоксид.

	Коричневий осад; Тпл 105-107 °С; вихід: 0.33 г (1.5 ммоль, 74%); ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ = 2.49 (с, 3Н), 2.78 (с, 3Н), 4.79 (с, 2Н), 5.03 (с, 2Н), 7.56 (дд, J = 7.8, 4.5 Гц, 1Н), 7.94 (д, J = 7.8 Гц, 1Н), 8.72 (д, J = 4.5 Гц, 1Н). ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆): δ = 35.1, 55.2, 63.1, 123.6, 134.3, 137.6, 151.8, 154.1, 189.9. Елементний аналіз обчислено для C₉H₁₀N₂O₃S: С, 47.78; Н, 4.45; N, 12.38; S, 14.17. Знайдено: С, 47.79; Н, 4.43; N, 12.40; S, 14.14.
---	---

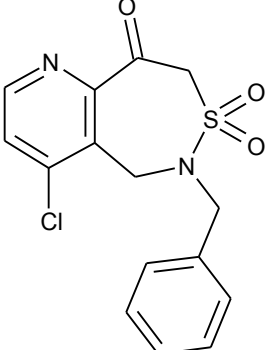
Приклад 7

8-Бензил-4-метил-8,9-дигідропіридо[2,3-d][1,2]тіазепін-5(6Н)-он 7,7-діоксид.

	Світло жовтий осад; Тпл 155-157 °С; вихід: 0.46 г (1.4 ммоль, 72 %); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ = 2.27 (с, 3H), 4.19 (с, 2H), 4.49 (с, 2H), 5.02 (с, 2H). 7.26 (д, J=7.2 Гц, 2H), 7.29-7.59 (м, 4H), 8.49 (д, J=4.2 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆): δ=19.0, 50.3, 51.8, 125.8, 127.9, 128.1, 128.7, 135.5, 146.4, 149.8, 151.7, 191.9. Елементний аналіз обчислено для C₁₆H₁₆N₂O₃S: C, 60.74; H, 5.10; N, 8.85; S, 10.14. Знайдено: C, 60.71; H, 5.14; N, 8.81; S, 10.17
---	---

Приклад 8

6-Бензил-4-хлоро-5,6-дигідропіридо[3,2-d][1,2]тіазегіін-9(8H)-он 7,7-діоксид.

	Коричневий осад; Тпл 161-163 °С; вихід: 0.44 г (1.3 ммоль, 65 %); ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ = 4.26 (с, 2H), 4.70 (с, 2H). 5.14 (с, 2H), 7.19-7.40 (м, 5H), 7.72 (д, J=5.2 Гц, 1H), 8.57 (д, J=5.2 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆): δ = 43.3, 50.4, 63.5, 126.5, 127.9, 128.0, 128.6, 129.5, 135.5, 143.5, 150.0, 156.0, 188.7. Елементний аналіз обчислено для C₁₅H₁₃ClN₂O₃S: C, 53.49; Cl, 10.53; H, 3.89; N, 8.32; S, 9.52. Знайдено: C, 53.45; H, 3.96; Cl, 10.49; N, 8.27; S, 9.58.
---	--