

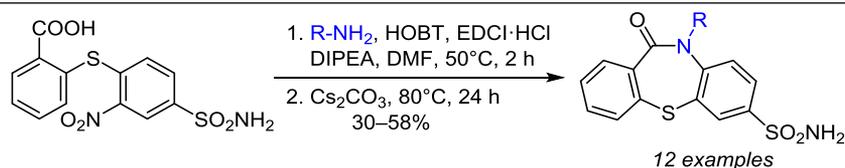
Синтез и исследование карбоангидразной активности сульфонамидсодержащих дибензо[1,4]тиазепинов

Дарья С. Смирнова¹, Владимир В. Шаройко^{1,2},
Станислав А. Калинин¹, Александр В. Сапегин^{1*}

¹ Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета,
Университетский пр., 26, Санкт-Петербург, Петергоф 198504, Россия; e-mail: a.sapegin@spbu.ru

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. академика И. П. Павлова,
ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия
e-mail: sharoyko@gmail.com

Поступило 30.07.2023
Принято после доработки 1.11.2023



Разработан одnoreакторный подход к синтезу сульфонамидсодержащих производных дибензо[1,4]тиазепина с использованием в качестве прекурсоров первичных аминов и 2-[(2-нитро-4-сульфамойлфенил)сульфанил]бензойной кислоты. В основе подхода лежит последовательность стадий амидирования и последующего тандема перегруппировки Смайлса и реакции денитроциклизации. Полученные трициклические системы показали выраженную активность в качестве ингибиторов II изоформы бычьей карбоангидразы.

Ключевые слова: дибензо[1,4]тиазепин, сульфонамид, карбоангидраза, перегруппировка Смайлса, реакция денитроциклизации.

Карбоангидраза (carbonic anhydrase, далее СА, ЕС 4.2.1.1) является важным металлоферментом, катализирующим обратимую реакцию гидратации CO_2 , приводящую к образованию гидрокарбонат-аниона и протона.¹ Карбоангидраза представлена в организме человека 15 изоформами (СА I–XIV, включая изоформы СА VA и VB) и играет фундаментальную роль во многих физиологических процессах.^{1,2}

Одним из самых распространенных и наиболее важных классов ингибиторов СА являются сульфонамидсодержащие соединения.³ На их основе созданы такие важные препараты как ацетазоламид, метазоламид, этоксзоламид, бринзоламид и дорзоламид используемые при лечении глаукомы, язвы двенадцатиперстной кишки, эпилепсии и в качестве диуретиков (рис. 1).^{3,4} Основным недостатком всех перечисленных препаратов является отсутствие у них изоформной селективности: они активны в отношении большинства изоформ СА, причем их константы ингибирования находятся в низком наномолярном диапазоне. Это приводит к наличию у таких соединений множества побочных эффектов. В связи с этим поиск новых ингибиторов СА, обладающих повышенной изоформной селективностью, является важной и интересной задачей современной медицинской химии.

Ранее мы показали, что некоторые производные дибензо[1,4]оксазепина, содержащие первичную сульфонамидную группу, демонстрируют селективную субнаномолярную ингибирующую активность относительно II и IV изоформ СА человека (рис. 2).⁵

В продолжение работы мы задались целью изучения карбоангидразной активности у аналогов структур 1 – производных дибензо[1,4]тиазепина. Для получения

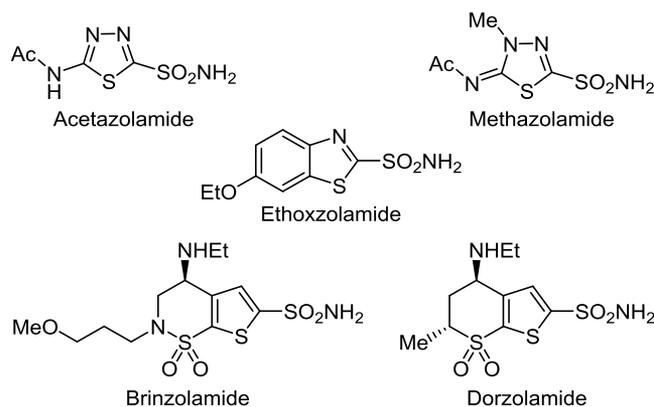


Рисунок 1. Структуры сульфонамидсодержащих ингибиторов СА, используемых в лечебной практике.

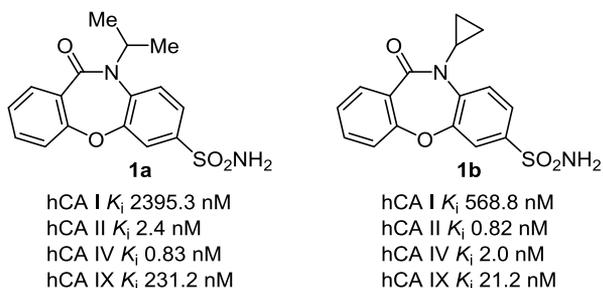
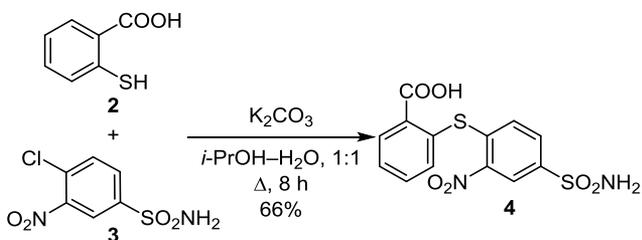


Рисунок 2. Производные дибензо[1,4]оксазепина с наиболее интересным профилем ингибиторной активности в отношении hCA II и hCA IV.

этих гетероциклов мы воспользовались разработанной ранее синтетической схемой,⁶ ключевым соединением в которой выступила 2-[(2-нитро-4-сульфамилфенил)-сульфанил]бензойная кислота (**4**). Ее синтез был осуществлен исходя из тиосалициловой кислоты (**2**) и 3-нитро-4-хлорбензолсульфонамида (**3**). Их взаимодействие протекало в смеси *i*-PrOH–H₂O, 1:1 в присутствии 2.2 экв. K₂CO₃ при кипячении и привело к получению кислоты **4** с выходом 66% (схема 1).

Схема 1



Далее были подобраны оптимальные условия проведения стадии амидирования кислоты **4** с использованием 4-фторбензиламина (**5a**) в качестве модельного реагента и последующей реакции формирования тиазепинового цикла (схемы 2 и 3). Оба превращения протекали в среде ДМФА.

Взаимодействие прекурсоров **4** и **5a** при активации карбоксильной группы *N,N*-карбонилдиимидазолом (CDI) или гексафторфосфатом *O*-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурия (HATU) приводило к образованию полупродукта **6a** с выходом, не превышающим 36% (схема 2, табл. 1, опыты 1 и 2). В то же время проведение амидирования с использованием 1-гидроксисбензотриазола (НОВТ) и гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI·HCl) позволило увеличить выход соединения **6a** до 99% (табл. 1, опыт 3).

Реакция циклизации амида **6a** в дибензтиазепинон **7a** протекала в присутствии основания и включала перегруппировку Смэйлса (**6a**→**8a**→**9a**), приводящую к миграции арильного фрагмента с атома серы к атому азота amidной группы и высвобождению *S*-нуклеофильного реакционного центра, который участвовал в последующей реакции денитроциклизации (**9a**→**7a**) (схема 3). В ходе оптимизации данного превращения мы провели варьирование оснований (табл. 1, опыты 4–8). В результате было установлено, что наиболее высокий выход целевого продукта **7a** достигается при проведе-

Схема 2

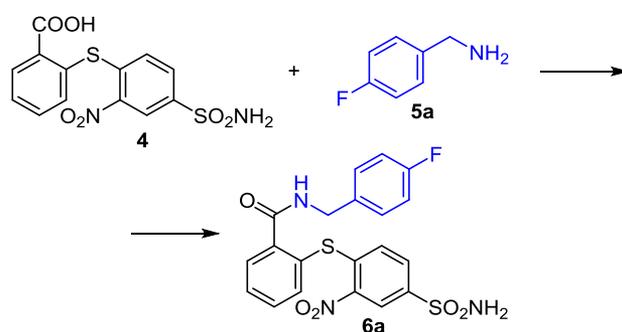


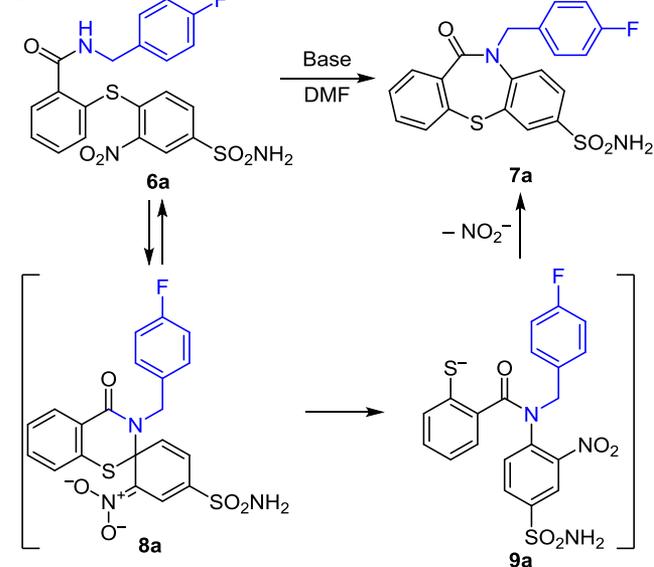
Таблица 1. Подбор условий проведения стадии амидирования кислоты **4** с участием амина **5a** и последующей реакции циклизации полупродукта **6a** с образованием тиазепинона **7a**

Опыт	Условия проведения реакций	Выход, * %
Реакция амидирования (4 → 6a)		
1	CDI, комн. т., 24 ч	35 (6a)
2	HATU, DIPEA, комн. т., 2 ч	36 (6a)
3	НОВТ, EDCI·HCl, DIPEA, 50°C, 2 ч	99 (6a)
Реакция циклизации (6a → 7a)		
4	K ₂ CO ₃ , 80°C, 24 ч	58 (7a)
5	Cs ₂ CO ₃ , 80°C, 24 ч	66 (7a)
6	DIPEA, 80°C, 48 ч	30 (7a)
7	DBU, 80°C, 48 ч	70 (7a)
8	DBU, 110°C, 24 ч	56 (7a)

* Рассчитывался на основании спектров ЯМР ¹⁹F реакционных смесей, записанных с внутренним стандартом – фторбензолом.

нии реакции в присутствии 1,8-дизабицикло[5.4.0]-ундец-7-ена (DBU) или Cs₂CO₃ при 80°C (70 и 66% соответственно). Однако время полной конверсии амида **6a** при проведении синтеза с DBU составляло 48 ч, в то время как при использовании Cs₂CO₃ – 24 ч. В связи с этим во всех остальных экспериментах по

Схема 3

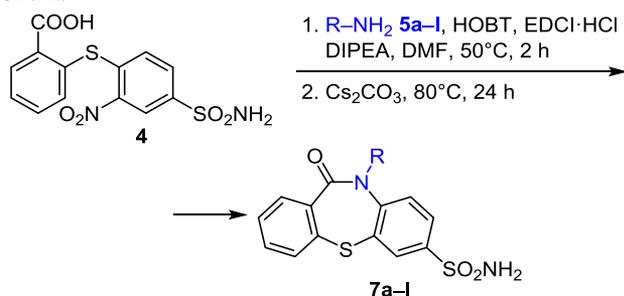


получению тиазепинов **7** нами был использован в качестве основания именно Cs_2CO_3 .

Проведение последовательности превращений **4**→**6a**→**7a** в одном растворителе, в роли которого выступил ДМФА, дало возможность осуществить две стадии в однореакторном формате без выделения промежуточного амида **6a**. При этом целевой трицикл **7a** был получен нами с выходом 57%.

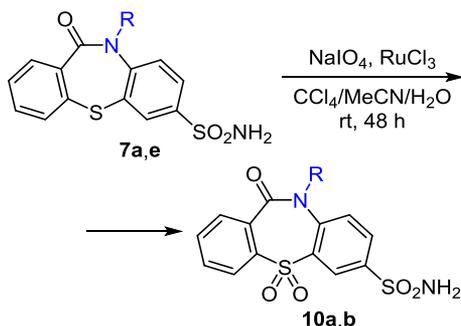
В разработанную реакцию синтеза дибензотиазепинов были вовлечены и другие амины **5b–l**, что позволило получить широкий круг целевых гетероциклических систем **7b–l** с выходами 30–58% (схема 4, табл. 2).

Схема 4



Также атом серы тиазепинового фрагмента в двух соединениях **7a,e** был окислен до сульфона (схема 5). Реакция окисления проводилась в трехкомпонентной системе растворителей CCl_4 – MeCN – H_2O при действии на субстраты **7a,e** 3 экв. NaIO_4 в присутствии каталитических количеств RuCl_3 . Выходы 5,5-диоксидов [1,4]тиазепинов **10a,b** были количественными.

Схема 5



Структуры всех полученных гетероциклов **7a–l** и **10a,b** были подтверждены нами на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а также масс-спектрометрии высокого разрешения. В спектрах ЯМР ^1H продуктов **7a–l**, зарегистрированных в $\text{DMSO}-d_6$, присутствует характерный сигнал протонов первичной сульфонамидной группы – уширенный синглет в области 7.44–7.50 м. д., а также сигналы протонов арильных фрагментов трициклической системы: мультиплет (2H) при 7.38–7.35 м. д., мультиплет (1H) при 7.51–7.59 м. д., мультиплет (1H) при 7.59–7.68 м. д., мультиплет (2H) при 7.78–7.89 м. д. (в некоторых случаях – дублет с $^3J = 8.4$ – 8.5 Гц и дублет дублетов с $^3J = 8.4$ – 8.5 , $^4J = 2.1$ – 2.2 Гц в той же области) и дублет при 7.99–

Таблица 2. Выходы сульфонамидсодержащих дибензо[1,4]-тиазепинов **7a–l**, полученных из кислоты **4** и аминов **5a–l**

Амин	Продукт	Выход, %
	7a	57
	7b	52
	7c	47
	7d	46
	7e	32
	7f	30
	7g	35
	7h	52
	7i	42
	7j	58
	7k	55
	7l	36

8.27 м. д. с $^4J = 2.1$ – 2.5 Гц. В спектрах ЯМР ^1H окисленных продуктов **10a,b** сигналы протонов сульфонамидной группы и ароматических протонов дибензотиазепинового фрагмента смещаются в область более слабого поля – 7.57–7.69 и 7.78–8.31 м. д. соответственно.

Полученные сульфонамидсодержащие производные **7a–l** и **10a,b** были исследованы на ингибирование эстеразной активности II изоформы бычьей карбоангидразы (bCA II), являющейся ортологом II изоформы карбоангидразы человека (табл. 3). В качестве соединения сравнения использовали препарат ацетазамаид.

Исследование активности показало, что синтезированные соединения **7a–l** и **10a,b** проявляют выражен-

Таблица 3. Значения IC₅₀ эстеразной активности сульфонамидсодержащих дибензо[1,4]тиазепинов **7a–l** и **10a,b** в отношении бСА II

Соединение	IC ₅₀ , nM	Соединение	IC ₅₀ , nM
7a	162 ± 3	7h	335 ± 12
7b	491 ± 12	7i	318 ± 9
7c	152 ± 11	7j	325 ± 34
7d	195 ± 7	7k	659 ± 41
7e	176 ± 9	7l	308 ± 25
7f	193 ± 16	10a	245 ± 10
7g	281 ± 13	10b	235 ± 16
Ацетазоламид	229 ± 3		

ную ингибиторную активность в отношении бСА II, сравнимую или превосходящую активность препарата сравнения. В частности, более высокую активность, в сравнении с ацетазоламидом, проявили соединения **7c–f**, в которых при атоме азота располагались алкильные заместители с небольшим стерическим объемом. Также высокую активность проявило соединение **7a** с 4-фторбензильным заместителем. Напротив, соединения **7k,l**, содержащие основной центр в составе заместителя при атоме азота, продемонстрировали лишь умеренное ингибиторное действие. Примечательно, что окисление атома серы в структуре тиазепинового цикла снижало ингибиторную активность соединений, что видно при сравнении результатов тестирования соединений **7a,e** и **10a,b**.

Таким образом, нами был предложен и реализован однореакторный метод формирования сульфонамидсодержащих производных дибензо[1,4]тиазепина с использованием в качестве прекурсоров первичных аминов и 2-[(2-нитро-4-сульфамилфенил)сульфанил]бензойной кислоты. Этот метод позволил сформировать целевые трициклические системы с выходами 30–58%. Все полученные гетероциклы показали выраженную ингибиторную активность в отношении II изоформы бычьей карбоангидразы в связи с чем они могут представлять интерес для разработки противоглаукомных агентов и других классов препаратов на основе ингибиторов карбоангидразы.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III 400 (400, 101 и 376 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆; внутренние стандарты – остаточные сигналы растворителя (2.50 м. д. для ядер ¹H, 39.5 м. д. для ядер ¹³C) и фторбензол для ядер ¹⁹F. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker Maxis HRMS-ESI-qTOF, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе Stuart SMP30. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica Gel 60 F₂₅₄; проявление в УФ свете (λ 254 нм). Для колоночной хроматографии использован силикагель, фракция 0.040–0.063 мм (Merck).

Все коммерчески доступные органические реагенты использованы без дополнительной очистки. К₂CO₃ и Cs₂CO₃ предварительно прокалены в муфельной печи при 250°C в течение 6 ч. Используемые в работе растворители предварительно осушены по известным методикам.

2-[(2-Нитро-4-сульфамилфенил)сульфанил]бензойная кислота (4). К суспензии 1.00 г (6.5 ммоль) тиосалициловой кислоты (**2**) и 1.54 г (6.5 ммоль) 3-нитро-4-хлорбензолсульфонамида (**3**) в 20 мл смеси *i*-PrOH–H₂O, 1:1 добавляют 1.97 г (14.3 ммоль) K₂CO₃. Полученный раствор кипятят в течение 8 ч, затем реакционную смесь охлаждают и экстрагируют EtOAc (3 × 10 мл). Водную фазу аккуратно подкисляют 3 М раствором HCl до значения pH 1–2. Выпавший осадок отфильтровывают на фильтре Шотта и сушат в сушильном шкафу при 60°C. Полученный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1.60 г (66%), светло-желтый порошок, т. пл. 220–223°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.18 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.59–7.68 (5H, м, H Ar); 7.90–7.99 (2H, м, H Ar); 8.57 (1H, д, *J* = 1.8, H Ar); 13.31 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 123.3; 130.7 (2C); 130.9; 131.3; 131.8; 133.3; 136.3; 136.5; 141.0; 142.5; 147.0; 167.8. Найдено, *m/z*: 376.9875 [M+Na]⁺. C₁₃H₁₀N₂NaO₆S₂. Вычислено, *m/z*: 376.9873.

Получение 10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-7-сульфонамидов **7a–l (общая методика).** К раствору 150 мг (0.423 ммоль) 2-[(2-нитро-4-сульфамилфенил)сульфанил]бензойной кислоты (**4**), 80 мг (0.55 ммоль) НОВТ–H₂O, 105 мг (0.55 ммоль) EDCI–HCl в 1 мл ДМФА добавляют 150 мкл (109 мг, 0.85 ммоль) DIPEA и 0.64 ммоль первичного амина **5a–l**. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 60°C, после чего в нее вносят 414 мг (1.27 ммоль) Cs₂CO₃. Температуру повышают до 80°C и перемешивают смесь при этой температуре в течение 24 ч. По истечении времени растворитель упаривают на ротационном испарителе при пониженном давлении. Образующуюся массу экстрагируют 10 мл EtOAc, органический слой промывают H₂O (5 × 10 мл), сушат безводным Na₂SO₄, отфильтровывают и упаривают на ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный продукт очищают колоночной хроматографией на SiO₂ с использованием в качестве элюента системы EtOAc→EtOAc–Me₂CO, 10:1.

11-Оксо-10-(4-фторбензил)-10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-7-сульфонамид (7a**).** Выход 99 мг (57%), желто-оранжевое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.01 (1H, д, *J* = 15.6, CH₂); 5.80 (1H, д, *J* = 15.6, CH₂); 7.08–7.16 (2H, м, H Ar); 7.33–7.41 (2H, м, H Ar); 7.41–7.43 (2H, уш. с, NH₂); 7.44–7.48 (2H, м, H Ar); 7.53–7.60 (1H, м, H Ar); 7.66–7.70 (1H, м, H Ar); 7.77 (1H, д, *J* = 8.5, *J* = 2.1, H Ar); 7.84 (1H, д, *J* = 8.6, H Ar); 7.99 (1H, д, *J* = 2.1, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 52.4; 115.7 (2C, д, *J* = 21.4); 127.2; 127.7; 129.8; 130.0 (2C, д, *J* = 8.2); 130.5; 131.5; 131.9; 132.1; 133.4 (2C); 136.1; 137.8; 142.1; 145.6; 161.2 (д, *J* = 243.1); 168.2. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –115.19 (с). Найдено, *m/z*: 415.0585 [M+H]⁺. C₂₀H₁₆FN₂O₃S₂. Вычислено, *m/z*: 415.0581.

11-Оксо-10-(пиридин-4-илметил)-10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-7-сульфонамид (7b). Выход 87 мг (52%), желтый порошок, т. пл. 249–251°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 5.16 (1H, д, *J* = 16.5, CH₂); 5.72 (1H, д, *J* = 16.5, CH₂); 7.39 (2H, д, *J* = 5.8, H Ar); 7.42–7.52 (4H, м, H Ar); 7.55–7.64 (1H, м, H Ar); 7.65–7.74 (1H, м, H Ar); 7.77–7.82 (2H, уш. с, NH₂); 8.04 (1H, д, *J* = 2.2, H Ar); 8.52 (2H, д, *J* = 5.1, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 53.0; 122.6 (2C); 126.8; 127.9; 129.8; 130.6; 131.6; 132.0; 132.3; 135.6; 137.6; 137.7; 142.2; 145.8; 146.4; 150.2 (2C); 168.2. Найдено, *m/z*: 398.0632 [M+H]⁺. C₁₉H₁₆N₃O₃S₂. Вычислено, *m/z*: 398.0628.

10-Метил-11-оксо-10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]-тиазепин-7-сульфонамид (7c). Выход 64 мг (47%), желтый порошок, т. пл. >250°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.55 (3H, с, CH₃); 7.40–7.50 (4H, м, H Ar, NH₂); 7.52–7.60 (1H, м, H Ar); 7.62–7.69 (1H, м, H Ar); 7.76 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.85 (1H, д, *J* = 8.5, *J* = 2.2, H Ar); 8.04 (1H, д, *J* = 2.2, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.9; 126.5; 127.8; 129.6; 130.3; 131.5; 132.1 (2C); 134.5; 137.6; 137.8; 141.8; 147.5; 167.9. Найдено, *m/z*: 321.0367 [M+H]⁺. C₁₄H₁₃N₂O₃S₂. Вычислено, *m/z*: 321.0362.

11-Оксо-10-этил-10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]-тиазепин-7-сульфонамид (7d). Выход 65 мг (46%), желтый порошок, т. пл. 238–240°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.17 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 3.78 (1H, д, к, *J* = 14.2, *J* = 7.1, CH₂); 4.51 (1H, д, к, *J* = 14.2, *J* = 7.1, CH₂); 7.36–7.45 (2H, м, H Ar); 7.45–7.49 (2H, уш. с, NH₂); 7.50–7.58 (1H, м, H Ar); 7.66–7.58 (1H, м, H Ar); 7.78–7.88 (2H, м, H Ar); 8.06 (1H, д, *J* = 2.1, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.8; 45.9; 127.3; 127.9; 129.7; 130.4; 131.4; 131.6; 131.8; 136.6; 137.8; 138.2; 142.0; 146.0; 167.5. Найдено, *m/z*: 335.0524 [M+H]⁺. C₁₅H₁₅N₂O₃S₂. Вычислено, *m/z*: 335.0519.

11-Оксо-10-циклопропил-10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-7-сульфонамид (7e). Выход 47 мг (32%), желтый порошок, т. пл. 212–215°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.69–0.85 (2H, м, CH₂); 1.09–1.38 (2H, м, CH₂); 3.44–3.54 (1H, м, CH); 7.56–7.65 (2H, уш. с, NH₂); 7.77–7.92 (2H, м, H Ar); 7.90–8.00 (2H, м, H Ar); 8.00 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 8.16 (1H, д, *J* = 8.6, *J* = 2.3, H Ar); 8.27 (1H, д, *J* = 2.2, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 8.1; 12.6; 33.4; 127.4; 127.6; 129.6; 129.8; 131.7; 132.3; 132.6; 134.9; 137.2; 138.1; 141.7; 147.3; 168.7. Найдено, *m/z*: 347.0523 [M+H]⁺. C₁₆H₁₅N₂O₃S₂. Вычислено, *m/z*: 347.0519.

10-Изопропил-11-оксо-10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-7-сульфонамид (7f). Выход 44 мг (30%), желтый порошок, т. пл. 219–222°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.16 (3H, д, *J* = 6.9, CH₃); 1.56 (3H, д, *J* = 6.9, CH₃); 4.69–4.78 (1H, м, CH); 7.35–7.46 (2H, м, H Ar); 7.47–7.50 (2H, уш. с, NH₂); 7.50–7.58 (1H, м, H Ar); 7.58–7.65 (1H, м, H Ar); 7.73 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.82 (1H, д, *J* = 8.4, *J* = 2.2, H Ar); 8.08 (1H, д, *J* = 2.2, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.3; 21.9; 52.6; 126.9; 127.7; 129.1; 129.9; 130.8; 130.9; 131.2; 137.8; 137.9; 138.0; 142.0; 144.0; 167.3. Найдено, *m/z*: 349.0680 [M+H]⁺. C₁₆H₁₇N₂O₃S₂. Вычислено, *m/z*: 349.0675.

10-Изопентил-11-оксо-10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-7-сульфонамид (7g). Выход 56 мг (35%), желтый порошок, т. пл. 197–200°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.81 (3H, д, *J* = 6.6, CH₃); 0.88 (3H, д, *J* = 6.6,

CH₃); 1.32–1.50 (2H, м, CH₂); 1.55–1.70 (1H, м, CH); 3.62–3.77 (1H, м, CH₂); 4.58–4.74 (1H, м, CH₂); 7.40–7.45 (2H, м, H Ar); 7.44–7.48 (2H, уш. с, NH₂); 7.50–7.57 (1H, м, H Ar); 7.58–7.67 (1H, м, H Ar); 7.84 (2H, м, H Ar); 8.06 (1H, д, *J* = 2.2, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.7 (2C); 25.8; 36.9; 48.7; 127.4; 127.9; 129.7; 130.5; 131.4; 131.8 (2C); 136.6; 137.8; 138.2; 142.0; 146.1; 167.6. Найдено, *m/z*: 377.0987 [M+H]⁺. C₁₈H₂₁N₂O₃S₂. Вычислено, *m/z*: 377.0988.

10-(3,4-Диметоксифенэтил)-11-оксо-10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-7-сульфонамид (7h). Выход 103 мг (52%), желтый порошок, т. пл. 140–143°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.75–2.93 (2H, м, CH₂); 3.70 (3H, с, CH₃); 3.71 (3H, с, CH₃); 3.93–4.04 (1H, м, CH₂); 4.68–4.80 (1H, м, CH₂); 6.68 (1H, д, *J* = 8.1, *J* = 2.0, H Ar); 6.76 (1H, д, *J* = 2.0, H Ar); 6.82 (1H, д, *J* = 8.1, H Ar); 7.38–7.46 (4H, м, H Ar); 7.48–7.53 (1H, м, H Ar); 7.59–7.64 (1H, м, H Ar); 7.79–7.84 (2H, уш. с, NH₂); 7.99 (1H, д, *J* = 2.5, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.7; 52.1; 55.9; 56.0; 112.5; 113.1; 121.1; 127.4; 127.8; 129.6; 130.4; 131.2; 131.4; 131.7; 131.8; 136.5; 137.9; 138.2; 141.9; 146.09; 147.9; 149.0; 167.8. Найдено, *m/z*: 471.1045 [M+H]⁺. C₂₃H₂₃N₂O₅S₂. Вычислено, *m/z*: 471.1043.

11-Оксо-10-(3-фенилпропил)-10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-7-сульфонамид (7i). Выход 79 мг (44%), желтый порошок, т. пл. 107–110°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.69–1.85 (1H, м, CH₂); 1.81–1.96 (1H, м, CH₂); 2.62 (2H, т, *J* = 7.7, CH₂); 3.65–3.76 (1H, м, CH₂); 4.58–4.70 (1H, м, CH₂); 7.07–7.14 (2H, м, H Ar); 7.15–7.20 (1H, м, H Ar); 7.21–7.28 (2H, м, H Ar); 7.39–7.47 (2H, м, H Ar); 7.47–7.50 (2H, уш. с, NH₂); 7.52–7.60 (1H, м, H Ar); 7.59–7.68 (1H, м, H Ar); 7.79 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.82 (1H, д, *J* = 8.5, *J* = 2.1, H Ar); 8.08 (1H, д, *J* = 2.0, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.0; 32.8; 50.0; 126.3; 127.6; 127.9; 128.7 (2C); 128.8 (2C); 129.7; 130.5; 131.5; 131.8 (2C); 136.6; 137.9; 138.1; 141.7; 142.1; 146.1; 167.8. Найдено, *m/z*: 425.0987 [M+H]⁺. C₂₂H₂₁N₂O₃S₂. Вычислено, *m/z*: 425.0988.

11-Оксо-10-[3-(циклопентилокси)пропил]-10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-7-сульфонамид (7j). Выход 106 мг (58%), желтый порошок, т. пл. 177–180°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.26–1.60 (8H, м, 4CH₂); 1.65–1.77 (1H, м, CH₂); 1.76–1.89 (1H, м, CH₂); 3.27–3.44 (2H, м, CH₂); 3.62–3.71 (1H, м, CH); 3.70–3.83 (1H, м, CH₂); 4.58–4.70 (1H, м, CH₂); 7.40–7.45 (2H, м, H Ar); 7.45–7.50 (2H, уш. с, NH₂); 7.51–7.60 (1H, м, H Ar); 7.59–7.64 (1H, м, H Ar); 7.79–7.86 (2H, м, H Ar); 8.05 (1H, д, *J* = 1.5, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.5 (2C); 28.8; 32.2 (2C); 48.1; 65.3; 81.0; 127.5; 127.9; 129.7; 130.4; 131.5; 131.8 (2C); 136.3; 137.8; 138.2; 142.0; 146.4; 167.7. Найдено, *m/z*: 433.1256 [M+H]⁺. C₂₁H₂₅N₂O₄S₂. Вычислено, *m/z*: 433.1250.

10-[3-(Диметиламино)пропил]-11-оксо-10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-7-сульфонамид (7k). Выход 91 мг (55%), желтый порошок, т. пл. 166–169°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.60–1.77 (2H, м, CH₂); 2.08 (6H, с, 2CH₃); 2.21–2.38 (2H, м, CH₂); 3.66–3.79 (1H, м, CH₂); 4.54–4.70 (1H, м, CH₂); 7.40–7.45 (2H, м, H Ar); 7.45–7.50 (2H, уш. с, NH₂); 7.50–7.59 (1H, м, H Ar); 7.60–7.68 (1H, м, H Ar); 7.75–7.91 (2H, м, H Ar); 8.05 (1H, д, *J* = 2.2, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.:

26.0; 45.3 (2C); 48.8; 56.5; 127.5; 127.9; 129.7; 130.4; 131.5; 131.8 (2C); 136.4; 137.9; 138.2; 142.0; 146.2; 167.7. Найдено, m/z : 392.1102 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{22}N_3O_3S_2$. Вычислено, m/z : 392.1097.

10-(2-Морфолинэтил)-11-оксо-10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-7-сульфонамид (7I). Выход 64 мг (36%), желтый порошок, т. пл. 180–183°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.21–2.35 (4H, м, 2CH₂); 2.52–2.57 (2H, м, CH₂); 3.25–3.34 (2H, м, CH₂); 3.36–3.45 (2H, м, CH₂); 3.79–3.90 (1H, м, CH₂); 4.57–4.67 (1H, м, CH₂); 7.38–7.45 (2H, м, H Ar); 7.45–7.51 (2H, уш. с, NH₂); 7.50–7.58 (1H, м, H Ar); 7.56–7.65 (1H, м, H Ar); 7.80 (1H, д, д, *J* = 8.5, *J* = 2.2, H Ar); 7.86 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 8.03 (1H, д, *J* = 2.2, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 47.9; 53.6 (2C); 56.8; 66.6 (2C); 127.4; 127.6; 129.6; 130.2; 131.4; 131.5; 131.7; 137.0; 138.0; 138.3; 141.8; 146.8; 167.8. Найдено, m/z : 420.1052 $[M+H]^+$. $C_{19}H_{22}N_3O_4S_2$. Вычислено, m/z : 420.1046.

Получение 5,5-диоксидов 10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-7-сульфонамидов 10a,b (общая методика). В смеси 0.4 мл CCl₄, 0.4 мл MeCN и 0.8 мл H₂O суспендируют 0.100 ммоль тиазепинона 7a,e, 64 мг (0.300 ммоль) NaIO₄ и 1 мг (0.005 ммоль) RuCl₃. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем органический растворитель упаривают на ротационном испарителе при пониженном давлении. Образующуюся смесь экстрагируют 5 мл EtOAc, органический раствор промывают H₂O (2 × 5 мл), сушат безводным Na₂SO₄, отфильтровывают и упаривают на ротационном испарителе при пониженном давлении.

5,5-Диоксид 11-оксо-10-(4-фторбензил)-10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-7-сульфонамида (10a). Выход 44 мг (99%), желтое масло. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 5.25 (1H, д, *J* = 15.7, CH₂); 5.78 (1H, д, *J* = 15.7, CH₂); 7.09–7.19 (2H, м, H Ar); 7.36–7.47 (2H, м, H Ar); 7.59–7.65 (2H, уш. с, NH₂); 7.77–7.85 (1H, м, H Ar); 7.86–7.91 (1H, м, H Ar); 7.92–7.96 (2H, м, H Ar); 7.98 (1H, д, *J* = 8.6, H Ar); 8.05 (1H, д, д, *J* = 8.6, *J* = 2.2, H Ar); 8.28 (1H, д, *J* = 2.2, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 51.8; 115.6 (2C, д, *J* = 21.5); 123.7; 124.1; 128.0; 130.74 (2C, д, *J* = 8.2); 131.2; 132.4 (2C); 132.6; 132.9; 135.6; 136.8; 140.3; 141.2; 142.2; 161.9 (д, *J* = 243.4); 166.7. Найдено, m/z : 447.0485 $[M+H]^+$. $C_{20}H_{16}FN_2O_5S_2$. Вычислено, m/z : 447.0479.

5,5-Диоксид 11-оксо-10-циклопропил-10,11-дигидродибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-7-сульфонамида (10b). Выход 37 мг (99%), желтое масло. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.82–0.92 (2H, м, CH₂); 1.19–1.28 (2H, м, CH₂); 3.52–3.61 (1H, м, CH); 7.58–7.64 (2H, уш. с, NH₂); 7.77–7.92 (2H, м, H Ar); 7.90–8.00 (2H, м, H Ar); 8.00 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 8.16 (1H, д, д, *J* = 8.6, *J* = 2.3, H Ar); 8.27 (1H, д, *J* = 2.2, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 8.3; 11.1; 33.6; 123.4; 124.2; 129.3; 131.0; 132.3; 133.1; 133.4; 135.4; 136.9; 140.6; 142.0; 142.7; 166.8. Найдено, m/z : 379.0420 $[M+H]^+$. $C_{16}H_{15}N_2O_5S_2$. Вычислено, m/z : 379.0417.

Исследование ингибирующей активности синтезированных соединений 7a–I и 10a,b проведено путем

определения эстеразной каталитической активности модельного фермента – бычьей карбоангидразы II изоформы (bCA II) в отсутствие и в присутствии соединений 7a–I и 10a,b.⁷ Каталитическую активность СА оценивают измеряя кинетику гидролиза *p*-нитрофенилацетата (*p*-NPA) на мультимодальном планшете Varioskan LUX. Реакцию проводят в 20 мкМ трис-буферного раствора (рН 8.3). Концентрация bCA II в реакционной смеси – 1 мкМ, концентрация *p*-NPA – 450 мкМ, а концентрации исследуемых соединений – от 0 до 18 мкМ. Подробно с методикой проведения эксперимента можно ознакомиться в публикации.⁸

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР 1H , ^{13}C и ^{19}F синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 22-23-00439) с использованием научного оборудования ресурсных центров "Магнитно-резонансные методы исследования", "Методы анализа состава веществ" и "Криогенного отдела" Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.

Список литературы

- (a) Supuran, C. T. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7*, 168. (b) Neri, D.; Supuran, C. T. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, *10*, 767. (c) Capasso, C.; Supuran, C. T. *Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, *30*, 325. (d) Supuran, C. T. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2012**, *27*, 759. (e) Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3467. (f) Supuran, C. T. *Biochem. J.* **2016**, *473*, 2023.
- (a) Lou, Y.; McDonald, P. C.; Oloumi, A.; Chia, S.; Ostlund, C.; Ahmadi, A.; Kyle, A.; auf dem Keller, U.; Leung, S.; Huntsman, D.; Clarke, B. *Cancer Res.* **2011**, *71*, 3364. (b) Casini, A.; Scozzafava, A.; Mincione, F.; Menabuoni, L.; Ilies, M. A.; Supuran, C. T. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4884.
- (a) Supuran, C. T. *Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 345. (b) Scott, K. A.; Njardarson, J. T. *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376*, 5.
- (a) Supuran, C. T. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 641. (b) Thiry, A.; Dogne, J.; Supuran, C. T.; Masereel, B. *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, *7*, 855. (c) Fiore, A.; Supuran, C. T.; Simone, G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2008**, *14*, 655. (d) Mincione, F.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, *7*, 849.
- Sapegin, A.; Kalinin, S.; Angeli, A.; Supuran, C. T.; Krasavin, M. *Bioorg. Chem.* **2018**, *76*, 140.
- Sapegin, A. V.; Khristolyubova, T. A.; Smirnov, A. V.; Dorogov, M. V.; Ivashchenko, A. V. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58*, 1542.
- (a) Tashian, R. E.; Douglas, D. P.; Yu, Y. S. L. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1964**, *14*, 256. (b) Iyer, R.; Barrese, A. A.; Parakh, S.; Parker, C. N.; Tripp, B. C. *SLAS Discovery* **2006**, *11*, 782. (c) Verpoorte, J. A.; Mehta, S.; Edsall, J. T. *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 4221.
- Sibinčić, N.; Kalinin, S.; Sharoyko, V.; Efimova, J.; Gasilina, O. A.; Korsakov, M.; Gureev, M.; Krasavin, M. *Med. Chem.* **2023**, *19*, 193.