

УДК 547.892

СИНТЕЗ 3-МЕРКАПТОПРОПИОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-БЕНЗОТИАДИАЗЕПИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВАЗОПЕПТИДАЗ

© 2019 г. А. Ю. Ершов^{a,b,*}, А. А. Мартыненко^a, Д. Г. Наследов^a,
И. В. Лагода^c, А. В. Якиманский^{a,d}

^a Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук,
Большой пр. В. О. 31, Санкт-Петербург, 199004 Россия
*e-mail: ershov305@mail.ru

^b Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Санкт-Петербург, Россия

^c Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

^d Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Поступило в Редакцию 10 января 2019 г.
После доработки 10 января 2019 г.
Принято к печати 17 января 2019 г.

На основе гидразид 2-меркаптобензойной кислоты разработан метод синтеза 3-меркаптопропионильных производных 5-оксо-1,3,4-бензотиадiazепин-4-уксусной кислоты – потенциальных антигипертензивных веществ, ингибиторов вазопептидаз.

Ключевые слова: гидразид 2-меркаптобензойной кислоты, 1,3,4-бензотиадiazепины, ингибиторы вазопептидаз

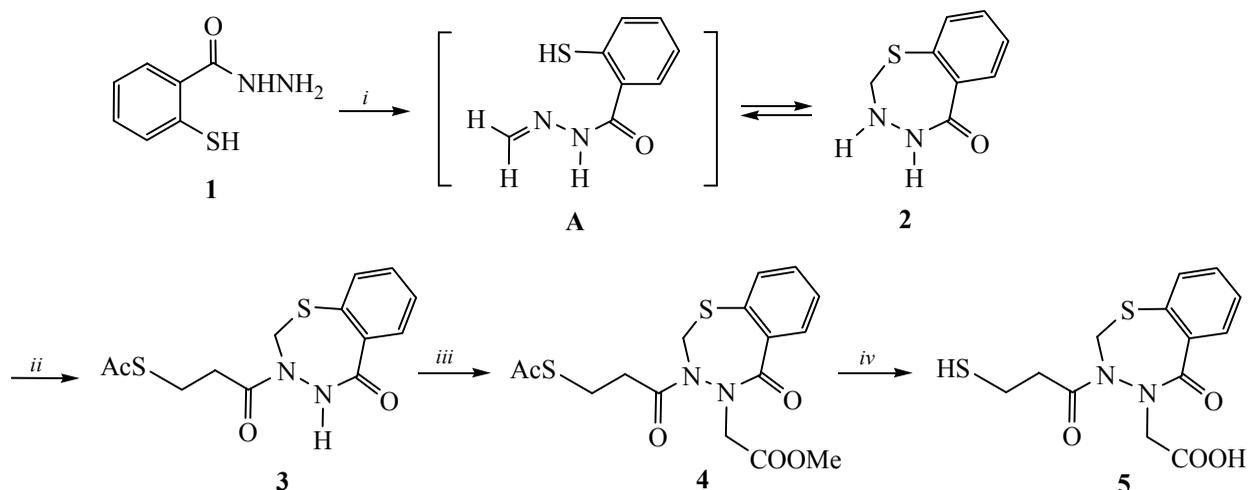
DOI: 10.1134/S0044460X19040218

Ингибиторы вазопептидаз – антигипертензивные препараты нового поколения, обладающие селективной ингибирующей активностью в отношении ангиотензин-превращающего фермента и нейтральной эндопептидазы. Этот класс препаратов открывает принципиально новую возможность лечения артериальной гипертензии, селективно блокируя накопление в организме ангиотензина-II и инактивируя эндогенные пептиды, обладающие сосудорасширяющими свойствами [1–3].

Целью данной работы, являющейся продолжением поиска новых синтетически доступных антигипертензивных препаратов [4–7], является изучение методов синтеза и строения производных бензо-1,3,4-тиадiazепина, содержащих 3-меркаптопропионильный фрагмент. Ключевой стадией, определяющей стратегию синтеза, является образо-

вание семичленного 1,3,4-бензотиадiazепинового цикла. Гидразид 2-меркаптобензойной кислоты **1** реагирует с формальдегидом в водном метаноле при 50°C, приводя с выходом 70% к 1,3,4-бензотиадiazепин-5-ону **2** в результате внутримолекулярного присоединения SH-группы в интермедиате **A** к связи C=N (схема 1). Циклизация с образованием семичленного 1,3,4-бензотиадiazепинового цикла является общим свойством продуктов конденсации карбонильных соединений с гидразидом 2-меркаптобензойной кислоты [8]. Ацилирование соединения **2** хлорангидридом 3-(ацетилтио)пропионовой кислоты идет в ацетоне при 5–10°C в присутствии эквимольного количества пиридина в течение 10 ч с образованием 3-(3-ацетилтиопропионил)-1,3,4-бензотиадiazепина **3** с выходом 65%. Последний алкилируется по NH-группе метилбромацетатом в *N,N*-диметилацетамиде в присутствии эквивалентного количества

Схема 1.



i: HCHO, K₂CO₃, H₂O, MeOH, 50 °C, 10 мин; *ii*: AcSCH₂CH₂COCl, Me₂CO, Py, 5 °C, 24 ч; *iii*: BrCH₂COOMe, NaH, DMA, 50 °C, 2 ч; *iv*: NH₃(водн.), NaOH, 50 °C, 10 ч.

NaH, давая с выходом 60% метиловый эфир 5-оксо-1,3,4-бензотиадизепин-4-уксусной кислоты **4**. Под действием водного аммиака происходит одновременный гидролиз S-ацетильной и метилацетатной групп в продукте **4** с образованием целевой 3-(3-меркаптопропионил)-5-оксо-1,3,4-бензотиадизепин-4-уксусной кислоты **5** с выходом 65% (схема 1).

Таким образом, разработан четырехстадийный метод синтеза неизвестной ранее 3-(3-меркаптопропионил)-1,3,4-бензотиадизепин-4-уксусной кислоты – потенциального антигипертензивного препарата, ингибитора вазопептидаз. Следует отметить, что продукт **5** не содержит хиральных центров, что значительно упрощает синтез, поскольку не предполагает стадий разделения энантиомеров, а синтез основан на коммерчески доступных исходных соединениях.

Гидразид 2-меркаптобензойной кислоты **1** и хлорангидрид 3-(ацетилтио)пропионовой кислоты были получены по известным методикам [9] и [10] соответственно.

1,3,4-Бензотиадизепин-5-он (2). К смеси 4.20 г (25 ммоль) гидразида 2-меркаптобензойной кислоты **1**, 0.10 г K₂CO₃ в 10 мл H₂O и 5 мл MeOH при 50 °C добавляли 2.2 мл 40%-ного раствора формалина. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 2.92 г (65%), т. пл. 201–203 °C (т. пл. 204–206 °C [9]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.29 д (2H, H², J = 7.8 Гц), 5.69 д. т (1H, NH,

J = 7.8, 5.0 Гц), 7.47–7.60 м (4H, Ar), 9.44 д (1H, NHCO, J = 5.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 58.50 (C²), 128.42, 129.30, 131.16, 133.38, 140.96 (Ar), 173.60 (C⁵).

3-(3-Ацетилтиопропионил)-1,3,4-бензотиадизепин-5-он (3). К раствору 3.60 г (20 ммоль) соединения **2** в 30 мл Me₂CO и 3.5 мл пиридина при 5–10 °C добавляли 6.64 г (40 ммоль) хлорангидрида 3-ацетилтиопропионовой кислоты, смесь выдерживали при 25 °C в течение 10 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли 30 мл H₂O и нейтрализовали 0.1 М. HCl. Смесь экстрагировали 75 мл AcOEt и сушили Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении, выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 4.35 г (70%), т. пл. 156–158 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.25 с (3H, CH₃CO), 2.27 м (1H, CH₂CO), 2.75 м (1H, CH₂CO), 2.79 м (2H, CH₂S), 4.36 д (1H, H², J_{AX} = 11.2 Гц), 5.69 д (1H, H², J_{AX} = 11.2 Гц), 7.50–7.58 м (4H, Ar), 10.56 с (1H, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 23.48 (CH₂), 30.43 (CH₃), 32.94 (CH₂S), 51.43 (C²); 128.16, 129.43, 129.57, 132.00, 133.68, 139.13 (Ar), 172.01 (C=O), 172.25 (C⁵), 195.23 (C=O). Найдено, %: C, 50.23, H, 4.61, N, 8.96. C₁₃H₁₄N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 50.30, H 4.55, N 9.03.

Метиловый эфир 3-(3-ацетилтиопропионил)-1,3,4-бензотиадизепин-5-он-4-уксусной кислоты (4). Смесь 3.10 г (10 ммоль) соединения **3**, 0.32 г (13 ммоль) гидроксида натрия и 2.00 г (12 ммоль)

метилбромацетата в 30 мл *N,N*-диметилацетамида выдерживали при 50°C в течение 10 ч. После удаления части растворителя при пониженном давлении к смеси добавляли 50 мл H₂O, и органический слой экстрагировали этилацетатом. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (элюент – гексан–Me₂CO, 5:1). Выход 2.29 г (60%), масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.25 с (3H, CH₃CO), 2.30 м (1H, CH₂CO), 2.69 м (1H, CH₂CO), 2.80 м (1H, CH₂S), 2.91 м (1H, CH₂S), 3.73 с (3H, CH₃O), 4.51 д (1H, CH₂, J_{AB} = 17.0 Гц), 4.65 д (1H, H², J_{AX} = 11.5 Гц), 4.73 д (1H, CH₂, J_{AB} = 17.0 Гц), 5.71 д (1H, H², J_{AX} = 11.5 Гц), 7.50–7.55 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 23.40 (CH₂), 30.43 (CH₃), 32.27 (CH₂S), 49.87 (CH₂), 50.27 (C²), 52.24 (CH₃O), 128.23, 129.37, 129.69, 132.29, 133.69, 138.59 (Ar), 168.32 (C=O), 170.91 (C=O), 172.00 (C⁵), 195.21 (C=O). Найдено, %: С 50.19; Н 4.80; N 7.27. C₁₆H₁₈N₂O₅S₂. Вычислено, %: С 50.25; Н 4.74; N 7.32.

3-(3-Меркаптопропионил)-1,3,4-бензотиадиазепин-5-он-4-уксусная кислота (5). Суспензию 3.95 г (10 ммоль) соединения **4** и 0.40 г NaOH в 40 мл 25%-ного водного аммиака выдерживали при 50°C в течение 10 ч. После нейтрализации 0.1 М раствором HCl продукт экстрагировали этилацетатом, сушили Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 2.12 г (65%), т. пл. 114–116°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.09 м (1H, CH₂CO), 2.24 т (1H, SH, J = 7.5 Гц), 2.37 м (1H, CH₂CO), 2.52 м (1H, CH₂S), 2.91 м (1H, CH₂S), 4.41 д (1H, CH₂, J_{AB} = 17.5 Гц), 4.62 д (1H, H², J_{AB} = 17.5 Гц), 4.68 д (1H, CH₂, J_{AX} = 11.5 Гц), 5.70 д (1H, H², J_{AX} = 11.5 Гц), 7.48–7.59 м (4H, Ar), 12.95 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 25.80 (CH₂SH), 32.52 (CH₂), 49.92 (CH₂), 50.63 (C²), 128.44, 129.35, 129.74, 132.26, 133.70, 138.91 (Ar), 169.38 (C=O), 170.92 (C=O), 172.30 (C⁵). Найдено, %: С 47.78; Н 4.27; N 8.63. C₁₃H₁₄N₂O₄S₂. Вычислено, %: С 47.84; Н 4.32; N 8.58.

Элементный анализ проводили на анализаторе CHN Hewlett Packard 185B. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C

снимали на спектрометре Bruker AV-400 при рабочих частотах 400 и 100 МГц в растворе ДМСО-*d*₆. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол–Me₂CO, 4:1.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trippodo N.C., Robl J.A., Asaad M.M., Fox M., Panchal B.C., Schaeffer T.R. // Am. J. Hyp. 1998. Vol. 11. N 3. P. 363. doi 10.1016/S0895-7061(97)00404-4
2. Hubner R.A., Kubota E., Casley D.J., Johnston C.I., Burrell L.M. // J. Hyp. 2001. Vol. 19. N 5. P. 941. doi 10.1097/00004872-200105000-00015
3. Sagnella G.A. // J. Ren. Ang. Aldost. Syst. 2002. Vol. 3. N 2. P. 90. doi 10.3317/jraas.2002.023
4. Еришов А.Ю., Наследов Д.Г., Лагода И.В., Шаманин В.В. // ХГС. 2014. № 7. С. 1119; Ershov A.Yu., Nasledov D.G., Lagoda I.V., Shamanin V.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 7. P. 1032. doi 10.1007/s10593-014-1560-x
5. Еришов А.Ю., Наследов Д.Г., Парилова Е.В., Лагода И.В., Шаманин В.В. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. Вып. 8. С. 1181; Ershov A.Yu., Nasledov D.G., Parilova E.V., Lagoda I.V., Shamanin V.V. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 8. P. 1164. doi 10.1134/S107042801408016
6. Еришов А.Ю., Сусарова Т.В., Черница Б.В., Шаманин В.В. Пат. 2455287 (2012). РФ.
7. Еришов А.Ю., Наследов Д.В., Насонова К.В., Шаманин В.В., Пат. 2526619 (2014). РФ.
8. Еришов А.Ю., Лагода И.В., Мокеев М.В., Якимович С.И., Зерова И.В., Пакальнис В.В., Шаманин В.В. // ХГС. 2008. № 3. С. 460; Ershov A.Yu., Lagoda I.V., Mokeev M.V., Yakimovich S.I., Zerova I.V., Pakalnis V.V., Shamanin V.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2008. Vol. 44. N 3. P. 356. doi 10.1007/s10593-008-0052-2
9. Katz L., Karger L.S., Schroeder W., Cohen M.S. // J. Org. Chem. 1953. Vol. 18. N 10. P. 1380. doi 10.1021/jo50016a019
10. Daeniker H.U., Druvey J. // Helv. Chim. Acta. 1957. Vol. 40. N 7. P. 2148. doi 10.1002/hlca.19570400714

Synthesis of 3-Mercaptopropionyl Derivatives of 1,3,4-Benzothiadiazepine as Potential Vasopeptidase Inhibitors

A. Yu. Ershov^{a,b,*}, A. A. Martynenkov^a, D. G. Nasledov^a,
I. V. Lagoda^c, and A. V. Yakimanskii^{a,d}

^a *Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences,
Bol'shoi Prospect V. O. 31, St. Petersburg, 199004 Russia
e-mail: ershov305@mail.ru

^b *St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, Russia*

^c *State Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia*

^d *St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

Received January 10, 2019; revised January 10, 2019; accepted January 17, 2019

On the basis of 2-mercaptobenzoic acid hydrazide, a method was developed for the synthesis of 3-mercapto-propionyl derivatives of 5-oxo-1,3,4-benzothiadiazepine-4-acetic acid – potential antihypertensive agents, vaso-peptidase inhibitors.

Keywords: hydrazide 2-mercaptobenzoic acid, 1,3,4-benzothiadiazepines, vasopeptidase inhibitors