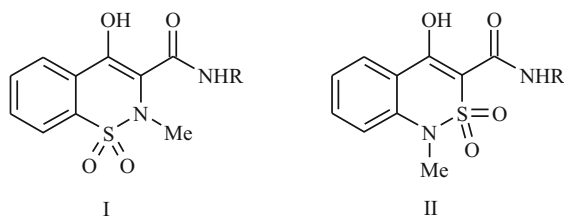


И. В. Украинаец<sup>1</sup>, Л. А. Петрушова<sup>1</sup>, С. П. Дзюбенко<sup>2</sup>, Л. А. Гриневич<sup>1</sup>**НОВЫЙ СИНТЕЗ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ АНИЛИДОВ 4-ГИДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**<sup>1</sup> Национальный фармацевтический университет, Украина, Харьков<sup>2</sup> Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Украина, Винница

Предложен новый способ получения *N*-арил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбоксамидов, отличающийся простотой исполнения и высокими выходами конечных продуктов. Синтезирована серия галогензамещенных производных, изучены их спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, а также особенности масс-спектрометрических характеристик. Первичный фармакологический скрининг показал перспективу создания на основе исследуемого класса соединений потенциальных анальгетиков и диуретиков, подтвердив тем самым высокую эффективность методологии “flip-flop drugs”.

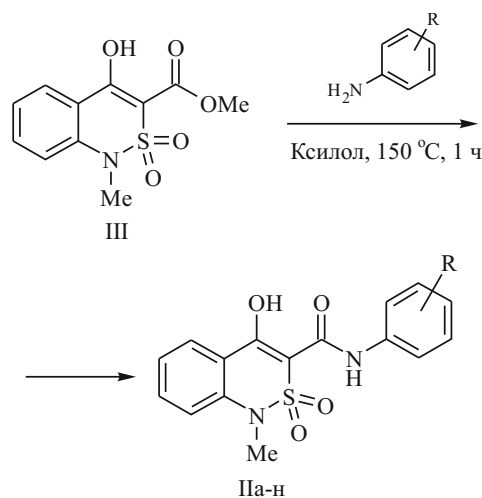
**Ключевые слова:** анилиды; 4-гидрокси-2,1-бензотиазины; синтез; анальгетическая активность; диуретическое действие.

В арсенале современных ненаркотических анальгетиков важное место вполне заслужено занимают *N*-*R*-4-гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-2*H*-1λ<sup>6</sup>,2-бензотиазин-3-карбоксамиды общей формулы (I), более известные под групповым названием оксикамы [1 – 6]. Интересно, что изомерные им *N*-*R*-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2,1-бензотиазин-3-карбоксамиды (II), отличающиеся только лишь взаимным расположением атомов серы и азота в тиазиновом цикле, до настоящего времени остаются практически неизученными соединениями, хотя целесообразность и перспективность такого рода исследований, казалось бы, очевидна. Причина довольно банальна — отсутствие методик препаративного синтеза соединений этой химической группы.



Следует все же отметить, что почти полвека назад реакцией 1-метил-3,4-дигидро-1*H*-2,1-бензотиазин-4-она 2,2-диоксида с изоцианатами в растворе диметилсульфоксида (ДМСО) уже были получены несколько 1-*N*-метилзамещенных карбоксанилидов (II) [7]. Однако из-за низких выходов на первых 2 стадиях получения исходного 2,1-бензотиазина эта в целом 4-стадийная схема синтеза 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2,1-бензотиазин-3-карбоксамидов (II) оказалась малопривлекательной. К тому же границы её применения сильно сужены необходимостью использования изоцианатов – зачастую дорогостоящих, а то и вовсе недоступных реагентов, что существенно осложняет проведение исследований, посвященных целенаправленному поиску закономерностей “структура – свойство”. В результате, безусловно, интересная работа [7]

дальнейшего развития, к сожалению, так и не получила.



II: R=H (а), 2-F (б), 3-F (в), 4-F (г), 3,4-F<sub>2</sub> (д), 2-Cl (е), 3-Cl (ж), 4-Cl (з), 2,4-Cl<sub>2</sub> (и), 2,5-Cl<sub>2</sub> (к), 2-Br (л), 3-Br (м), 4-Br (н).

Учитывая эти обстоятельства, нами недавно была предложена и на примере *N*-гетариламидов 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбонической кислоты успешно апробирована совершенно иная синтетическая схема, позволяющая реакцией метил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбоксилата (III) с гетариламинами получать целевые соединения уже в 3 стадии [8, 9]. Но, пожалуй, более важным преимуществом этого метода является заложенная в его основу возможность использовать в синтезе практически неограниченный и широкодоступный ассортимент самых разнообразных первичных аминов, причем, как показано в настоящем исследовании, не только гетероциклических. Так, в частности, установлено, что в кипящем ксилоле во взаимодействие с метиловым эфиром (III) достаточно легко вступают и галогензамещенные анилины, образуя соответствующие 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-

2,1-бензотиазин-3-карбоксамиды (Па-н) с хорошими выходами.

Полученные анилиды (Па – н) представляют собой белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества с узкими интервалами температур плавления, при комнатной температуре растворимые в диметилформамиде (ДМФА) и ДМСО, малорастворимые в этаноле и практически не растворимые в воде (табл. 1).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных нами соединений все содержащие протоны функциональные группы в целом идентифицируются достаточно легко по соответствующим химическим сдвигам, мультиплетности, константам спин-спиновой взаимодействия (КССВ) и интегральной интенсивности обусловленных ими сигналов (табл. 2). Некоторые осложнения возникают лишь при попытке сделать конкретные отнесения всех без исключения сигналов в “ароматической” области спектра, поскольку сосредоточение на довольно коротком отрезке примерно в 1 м.д. сигналов сразу 7 – 9 протонов неизбежно приводит к совпадению резонансных частот некоторых из них. Интерпретация наблюдающихся в таких случаях сложных мультиплетов возможна только по суммарной интегральной интенсивности.

Зафиксированное в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  количество сигналов, а также их химические сдвиги полностью соответствуют формулам изучаемых 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2,1-бензотиазин-3-карбоксамидов (Па-н). Присутствие в ариламидных фрагментах соединений Пб-д в качестве заместителей атомов фтора подтверждается не только существенными (более 30 м.д. по сравнению с незамещенным аналогом Па) парамагнитными сдвигами сигналов связанных с ними углеродных атомов, но и расщеплением последних в дублеты с типичными для связей С-*F* в ароматических соединениях КССВ (табл. 3). Атомы хлора — анилиды Пе – к — также смещают сигналы связанных с ними атомов углерода в слабое поле, хотя и в значительно

меньшей мере, чем фтор. Влияние атомов брома не так однозначно, причем в случае анилидов Пл – н чаще наблюдается диамагнитное экранирование соседних ядер углерода (эффект “тяжелого атома”). В то же время, в отличие от фтора, атомы хлора и брома магнитным моментом не обладают и на мультиплетность углеродных сигналов совершенно не влияют. Следовательно, надежно различать хлор- и бромзамещенные аналоги спектроскопия ЯМР не позволяет. Поэтому для подтверждения строения синтезированных веществ нами использована еще и масс-спектрометрия.

Все анилиды (Па – н) оказались весьма устойчивыми соединениями, образующими при ионизации электронным ударом четко фиксируемые в масс-спектрах пики молекулярных катион-радикалов различной интенсивности (табл. 4). Следует отметить, что эти пики, а также пики некоторых фрагментарных ионов в зависимости от галогена и их количества в анилидном фрагменте имеют различную мультиплетность, что дает полезную дополнительную информацию о строении анализируемых веществ. Так, например, пики молекулярных ионов фторанилидов (Пб – д) закономерно имеют вид синглетов, поскольку фтор моноизотопен. Хлор существует в природе в виде 2 изотопов:  $^{35}\text{Cl}$  и  $^{37}\text{Cl}$  (распространенность в природе 75,5 и 24,5 % соответственно) [10]. В соответствии с этим в масс-спектрах моноклоранилидов (Пе – з) наблюдаются пики молекулярных ионов в виде дублетов с соотношением интенсивностей 3:1. Дихлорзамещенные продукты (Пи – к) могут содержать в 1 молекуле изотопы хлора как с одинаковыми, так и с различными массовыми числами. В результате пики молекулярных ионов этих веществ проявляются триплетами при соотношении интенсивностей, близком к 9:6:1. В спектрах броманилидов (Пл – н) пики молекулярных ионов, как и следовало ожидать, имеют вид дублетов, причем оба сигнала почти одинаковы по интенсивности. Данное обстоятельство служит надежным доказательством того, что в этих веществах содержится именно 1 атом брома, поскольку распространенность в природе изотопов  $^{79}\text{Br}$  и  $^{81}\text{Br}$  составляет 50,54 и 49,46 % [10].

Далее на примере 2-хлорзамещенного анилида (Пе) показано, что для *N*-арил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбоксамидов (II) характерны 2 направления первичной фрагментации молекулярных ионов: разрыв связи гетероцикл — 3-анилидный заместитель (путь А) или же деструкция ациклической карбамидной связи (путь В). Интересно, что типичные для галогенсодержащих соединений осколочные ионы  $[\text{M} - \text{Hal}]^+$  в масс-спектрах подавляющего большинства анилидов (Пб – н) вообще не наблюдаются. Исключение составляют лишь *орто*-хлор- и *орто*-бромзамещенные образцы. Обращает на себя внимание и тот факт, что изучаемые соединения под воздействием электронного удара не подвергаются первичному элиминированию  $\text{SO}_2$ . Этот весьма специфичный и обычный для циклических сульфамидов процесс [11, 12] имеет место при деструкции только лишь осколочных ионов бензотиазина V, о чем свиде-

Таблица 1

Характеристики анилидов (Па – н)

Соединение	Брутто-формула	$T_{\text{пл}}$ , °C	Выход, %
Па	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	173 – 175 (172 – 174)*	91 (28)*
Пб	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$	163 – 165	86
Пв	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$	169 – 171	89
Пг	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$	175 – 177	94
Пд	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	222 – 224	87
Пе	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$	157 – 159	83
Пж	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$	172 – 174 (174 – 176)*	90 (54)*
Пз	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$	208 – 210	93
Пи	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	205 – 207	84
Пк	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	176 – 178	85
Пл	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$	159 – 161	81
Пм	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$	150 – 152	89
Пн	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$	213 – 215 (213 – 215)*	94 (69)*

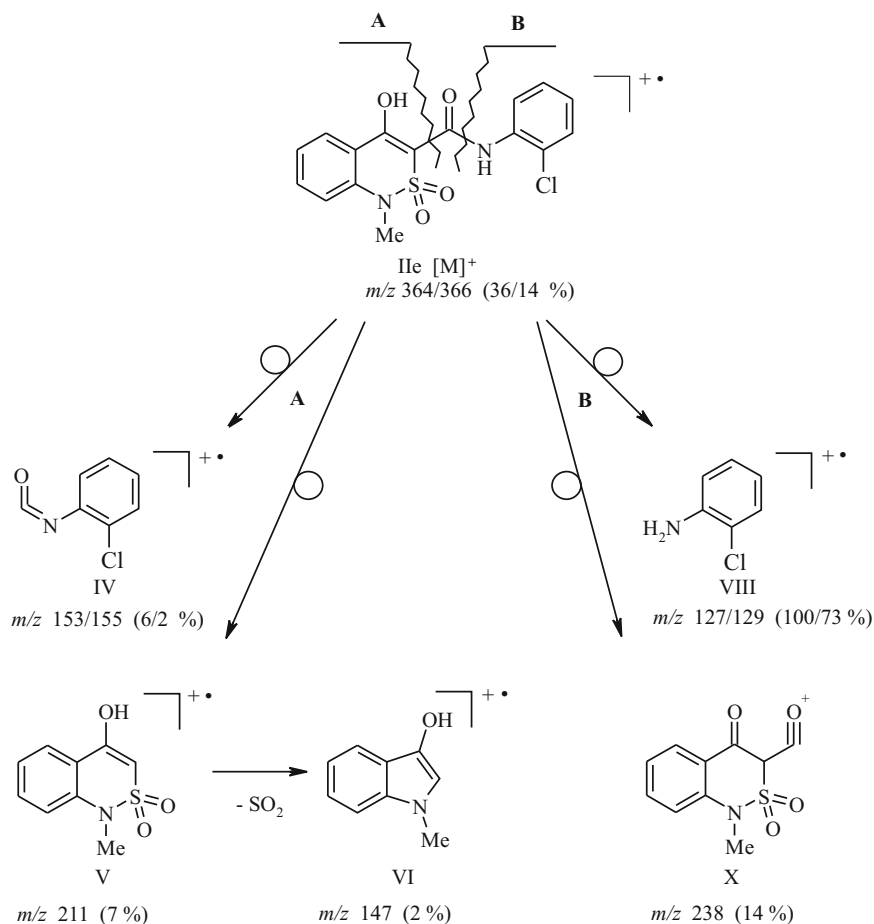
\* По данным работы [7].

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H анилидов (Па – п)

Соединение	Химические сдвиги, δ, м.д.
Па	15,53 (с, 1H, 4-OH), 9,52 (с, 1H, NH), 8,08 (д, J 8,0 Гц, 1H, H-5), 7,76 (т, J 7,8 Гц, 1H, H-7), 7,60 (д, J 8,2 Гц, 2H, H-2',6'), 7,48 (д, J 8,3 Гц, 1H, H-8), 7,41 – 7,35 (м, 3H, H-6,3',5'), 7,19 (т, J 7,2 Гц, 1H, H-4'), 3,50 (с, 3H, Me)
Пб	15,50 (с, 1H, 4-OH), 9,76 (с, 1H, NH), 8,18 (т, J 7,4 Гц, 1H, H-3'), 8,09 (д, J 8,0 Гц, 1H, H-5), 7,78 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-7), 7,49 (д, J 8,3 Гц, 1H, H-8), 7,39 (т, J 7,7 Гц, 1H, H-6), 7,29 – 7,17 (м, 3H, H-4',5',6'), 3,51 (с, 3H, Me)
Пв	15,56 (с, 1H, 4-OH), 9,65 (с, 1H, NH), 8,08 (д, J 7,9 Гц, 1H, H-5), 7,77 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-7), 7,60 (д, J 10,6 Гц, 1H, H-2'), 7,48 (д, J 8,4 Гц, 1H, H-8), 7,40 – 7,29 (м, 3H, H-6,4',6'), 6,94 (т, J 7,5 Гц, 1H, H-5'), 3,49 (с, 3H, Me)
Пг	15,35 (с, 1H, 4-OH), 9,52 (с, 1H, NH), 8,07 (д, J 7,9 Гц, 1H, H-5), 7,76 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-7), 7,63 (дд, J 9,2 и 4,8 Гц, 2H, H-2',6'), 7,48 (д, J 8,4 Гц, 1H, H-8), 7,37 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-6), 7,14 (т, J 8,5 Гц, 2H, H-3',5'), 3,49 (с, 3H, Me)
Пд	15,44 (с, 1H, 4-OH), 9,63 (с, 1H, NH), 8,07 (д, J 7,9 Гц, 1H, H-5), 7,81 – 7,73 (м, 2H, H-7,2'), 7,48 (д, J 8,4 Гц, 1H, H-8), 7,38 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-6), 7,35 – 7,26 (м, 2H, H-5',6'), 3,49 (с, 3H, Me)
Пе	15,38 (с, 1H, 4-OH), 9,93 (с, 1H, NH), 8,27 (д, J 8,1 Гц, 1H, H-6'), 8,09 (д, J 7,9 Гц, 1H, H-5), 7,77 (т, J 7,7 Гц, 1H, H-7), 7,52 – 7,47 (м, 2H, H-8,3'), 7,42 – 7,33 (м, 2H, H-6,5'), 7,20 (т, J 7,9 Гц, 1H, H-4'), 3,51 (с, 3H, Me)
Пж	15,48 (с, 1H, 4-OH), 9,63 (с, 1H, NH), 8,08 (д, J 7,9 Гц, 1H, H-5), 7,80 (с, 1H, H-2'), 7,76 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-7), 7,51 – 7,45 (м, 2H, H-8,6'), 7,42 – 7,34 (м, 2H, H-6,5'), 7,18 (д, J 7,5 Гц, 1H, H-4'), 3,50 (с, 3H, Me)
Пз	15,25 (с, 1H, 4-OH), 9,58 (с, 1H, NH), 8,07 (д, J 7,9 Гц, 1H, H-5), 7,76 (т, J 7,7 Гц, 1H, H-7), 7,63 (д, J 8,5 Гц, 2H, H-2',6'), 7,47 (д, J 8,2 Гц, 1H, H-8), 7,41 – 7,34 (м, 3H, H-6,3',5'), 3,49 (с, 3H, Me)
Пи	15,34 (с, 1H, 4-OH), 9,98 (с, 1H, NH), 8,27 (д, J 8,8 Гц, 1H, H-6'), 8,08 (д, J 8,0 Гц, 1H, H-5), 7,77 (т, J 7,7 Гц, 1H, H-7), 7,57 (д, J 2,0 Гц, 1H, H-3'), 7,49 (д, J 8,2 Гц, 1H, H-8), 7,40 – 7,36 (м, 2H, H-6,5'), 3,51 (с, 3H, Me)
Пк	15,37 (с, 1H, 4-OH), 10,07 (с, 1H, NH), 8,38 (с, 1H, H-6'), 8,10 (д, J 7,9 Гц, 1H, H-5), 7,78 (т, J 7,7 Гц, 1H, H-7), 7,52 (д, J 8,8 Гц, 1H, H-3'), 7,48 (д, J 8,6 Гц, 1H, H-8), 7,39 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-6), 7,22 (д, J 8,8 Гц, 1H, H-4'), 3,51 (с, 3H, Me)
Пл	15,19 (с, 1H, 4-OH), 9,80 (с, 1H, NH), 8,19 (д, J 8,1 Гц, 1H, H-6'), 8,09 (д, J 8,0 Гц, 1H, H-5), 7,77 (т, J 7,8 Гц, 1H, H-7), 7,66 (д, J 7,9 Гц, 1H, H-3'), 7,48 (д, J 8,4 Гц, 1H, H-8), 7,43 – 7,36 (м, 2H, H-6,5'), 7,14 (т, J 7,7 Гц, 1H, H-4'), 3,51 (с, 3H, Me)
Пм	15,43 (с, 1H, 4-OH), 9,61 (с, 1H, NH), 8,08 (д, J 8,0 Гц, 1H, H-5), 7,94 (с, 1H, H-2'), 7,76 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-7), 7,52 (д, J 6,0 Гц, 1H, H-6'), 7,48 (д, J 8,4 Гц, 1H, H-8), 7,38 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-6), 7,34 – 7,27 (м, 2H, H-4',5'), 3,49 (с, 3H, Me)
Пн	15,40 (с, 1H, 4-OH), 9,58 (с, 1H, NH), 8,07 (д, J 7,9 Гц, 1H, H-5), 7,76 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-7), 7,58 (д, J 8,3 Гц, 2H, H-2',6'), 7,51 (д, J 8,3 Гц, 2H, H-3',5'), 7,47 (д, J 8,4 Гц, 1H, H-8), 7,38 (т, J 7,5 Гц, 1H, H-6), 3,49 (с, 3H, Me)

Спектры ЯМР <sup>13</sup>C анилидов (Па – п)

Соединение	Химические сдвиги, δ, м.д.
Па	167,9 (4-C-OH), 163,6 (C=O), 140,8 (C-1'), 137,7 (C-8a), 134,9 (C-7), 129,7 (C-3',5'), 127,5 (C-4'), 125,5 (C-5), 124,3 (C-4a), 121,9 (C-2',6'), 120,1 (C-8), 118,8 (C-6), 105,7 (C-3), 32,3 (NCH <sub>3</sub> )
Пб	170,1 (4-C-OH), 164,5 (C=O), 154,1 (д, J <sub>C-F</sub> 244 Гц, C-2'), 140,9 (C-1'), 137,3 (C-8a), 135,3 (C-7), 128,8 (C-5'), 127,5 (C-4'), 126,7 (C-6'), 125,4 (C-5), 124,4 (C-4a), 118,9 (C-8), 116,2 (C-6), 116,0 (C-3'), 104,5 (C-3), 32,4 (NCH <sub>3</sub> )
Пв	166,7 (4-C-OH), 163,0 (C=O), 162,7 (д, J <sub>C-F</sub> 241 Гц, C-3'), 140,8 (C-1'), 139,9 (C-5'), 137,8 (C-8a), 134,7 (C-7), 131,2 (C-5), 127,4 (C-4a), 124,1 (C-8), 118,6 (C-6), 117,3 (C-2'), 111,7 (C-4'), 108,2 (C-2'), 106,8 (C-3), 32,0 (NCH <sub>3</sub> )
Пг	167,5 (4-C-OH), 163,5 (C=O), 159,7 (д, J <sub>C-F</sub> 242 Гц, C-4'), 140,9 (C-1'), 137,9 (C-8a), 135,0 (C-7), 133,9 (C-5), 127,3 (C-4a), 124,3 (C-3',5'), 122,2 (C-8), 118,8 (C-6), 116,4 (C-2',6'), 105,9 (C-3), 32,3 (NCH <sub>3</sub> )
Пд	167,2 (4-C-OH), 163,1 (C=O), 149,6 (д, J <sub>C-F</sub> 245 Гц, C-3'), 146,7 (д, J <sub>C-F</sub> 249 Гц, C-4'), 140,9 (C-1'), 137,3 (C-8a), 135,3 (C-7), 134,5 (C-5), 127,4 (C-4a), 124,2 (C-5'), 120,7 (C-8), 118,3 (C-6), 118,0 (C-6'), 110,6 (C-2'), 106,6 (C-3), 31,8 (NCH <sub>3</sub> )
Пе	170,3 (4-C-OH), 164,6 (C=O), 141,1 (C-1'), 137,3 (C-8a), 135,5 (C-7), 134,3 (C-3'), 130,2 (C-5'), 128,5 (C-2'), 127,5 (C-4'), 126,9 (C-6'), 125,0 (C-5), 124,4 (C-4a), 119,9 (C-8), 118,9 (C-6), 104,2 (C-3), 32,4 (NCH <sub>3</sub> )
Пж	166,6 (4-C-OH), 163,0 (C=O), 141,0 (C-1'), 139,7 (C-3'), 134,7 (C-8a), 133,9 (C-7), 131,3 (C-5'), 129,2 (C-4'), 127,4 (C-2'), 124,8 (C-5), 124,1 (C-4a), 121,1 (C-6'), 119,9 (C-8), 118,5 (C-6), 106,9 (C-3), 32,3 (NCH <sub>3</sub> )
Пз	167,4 (4-C-OH), 163,2 (C=O), 140,8 (C-1'), 137,2 (C-8a), 134,7 (C-7), 129,5 (C-3',5'), 128,8 (C-4'), 127,3 (C-5), 124,8 (C-4a), 123,2 (C-2',6'), 120,4 (C-8), 118,5 (C-6), 106,5 (C-3), 32,3 (NCH <sub>3</sub> )
Пи	170,5 (4-C-OH), 164,2 (C=O), 141,2 (C-1'), 137,3 (C-4'), 135,0 (C-8a), 134,3 (C-7), 129,5 (C-2'), 128,4 (C-3'), 127,6 (C-5'), 125,7 (C-5), 125,0 (C-4a), 124,1 (C-6'), 121,0 (C-8), 118,6 (C-6), 104,5 (C-3), 32,1 (NCH <sub>3</sub> )
Пк	171,1 (4-C-OH), 164,2 (C=O), 141,1 (C-1'), 136,6 (C-5'), 134,8 (C-8a), 134,6 (C-7), 132,5 (C-3'), 131,3 (C-2'), 127,6 (C-4'), 125,3 (C-5), 123,9 (C-4a), 122,7 (C-6'), 121,4 (C-8), 118,4 (C-6), 104,4 (C-3), 31,9 (NCH <sub>3</sub> )
Пл	170,4 (4-C-OH), 164,9 (C=O), 141,0 (C-1'), 135,6 (C-8a), 135,4 (C-7), 133,5 (C-3'), 129,0 (C-5'), 127,7 (C-2'), 127,4 (C-4'), 125,2 (C-6'), 124,5 (C-5), 119,7 (C-4a), 118,9 (C-8), 116,1 (C-6), 103,9 (C-3), 32,4 (NCH <sub>3</sub> )
Пм	167,4 (4-C-OH), 163,0 (C=O), 140,2 (C-1'), 134,3 (C-8a), 131,5 (C-7), 127,5 (C-5'), 125,1 (C-3'), 123,8 (C-2'), 123,6 (C-4'), 122,8 (C-5), 122,3 (C-4a), 121,7 (C-6'), 120,0 (C-8), 118,2 (C-6), 106,7 (C-3), 32,4 (NCH <sub>3</sub> )
Пн	167,5 (4-C-OH), 163,3 (C=O), 140,9 (C-1'), 137,5 (C-8a), 134,7 (C-7), 132,4 (C-3',5'), 127,4 (C-5), 124,1 (C-4a), 123,6 (C-2',6'), 120,5 (C-8), 118,5 (C-6), 117,0 (C-4'), 106,3 (C-3), 32,4 (NCH <sub>3</sub> )



тельствуется крайне низкая интенсивность пиков образующегося в процессе данного превращения гидроксииндола VI с *m/z* 147, ни в одном из рассмотренных примеров не достигающая уровня даже 10 %.

#### Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-400 (США),

рабочая частота 400 и 100 МГц соответственно, растворитель ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт тетраметилсилан. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian 1200L (США) в режиме полного сканирования в диапазоне 35...700 *m/z*, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000 (Великобритания). Температуры плавления определены в капилляре на цифровом ана-

Таблица 4

#### Масс-спектры анилидов (IIa – IIн)

Соединение	<i>m/z</i> (относительная интенсивность, %)
IIa	330 (19) [M] <sup>+</sup> , 238 (2), 211 (20), 147 (9), 119 (45), 105 (20), 93 (100), 91 (66), 77 (41), 64 (36)
IIб	348 (39) [M] <sup>+</sup> , 238 (9), 211 (6), 147 (2), 137 (6), 111 (100), 106 (13), 91 (12), 77 (15)
IIв	348 (43) [M] <sup>+</sup> , 238 (14), 211 (3), 147 (2), 137 (3), 111 (100), 106 (20), 91 (13), 77 (18)
IIг	348 (14) [M] <sup>+</sup> , 238 (7), 211 (18), 147 (2), 137 (16), 111 (100), 106 (14), 91 (37), 77 (32)
IIд	366 (97) [M] <sup>+</sup> , 238 (78), 211 (7), 155 (5), 147 (5), 129 (100), 117(23), 106 (44), 91 (22), 77 (32)
IIе	364/366 (36/13) [M] <sup>+</sup> , 329 (55) [M — Cl] <sup>+</sup> , 238 (14), 211 (7), 153/155 (6/2), 147 (2), 127/129 (100/73), 117(12), 106 (15), 91 (16), 77 (19)
IIж	364/366 (87/32) [M] <sup>+</sup> , 238 (31), 211 (6), 153/155 (4/2), 147 (3), 127/129 (100/95), 117(17), 106 (25), 91 (19), 77 (25)
IIз	364/366 (19/7) [M] <sup>+</sup> , 238 (8), 211 (2), 153/155 (3/1), 147 (2), 127/129 (100/44), 117(8), 106 (14), 91 (11), 77 (12)
IIи	398/400/402 (16/12/2) [M] <sup>+</sup> , 363/365 (9/3) [M — Cl] <sup>+</sup> , 238 (16), 211 (7), 187/189/191 (6/4/1), 161/163/165 (100/79/13), 147 (2), 106 (15), 91 (12), 77 (16)
IIк	398/400/402 (15/10/2) [M] <sup>+</sup> , 363/365 (43/17) [M — Cl] <sup>+</sup> , 238 (15), 211 (11), 187/189/191 (12/8/2), 161/163/165 (100/74/12), 147 (2), 106 (16), 91 (14), 77 (17)
IIл	408/410 (11/11) [M] <sup>+</sup> , 329 (55) [M — Br] <sup>+</sup> , 238 (8), 211 (4), 197/199 (4/3), 171/173 (100/98), 147 (2), 117(9), 106 (10), 91 (15), 77 (13)
IIм	408/410 (21/23) [M] <sup>+</sup> , 238 (15), 211 (3), 197/199 (2/2), 171/173 (100/97), 147 (2), 117(11), 106 (15), 91 (16), 77 (17)
IIн	408/410 (62/62) [M] <sup>+</sup> , 238 (32), 211 (8), 197/199 (5/4), 171/173 (100/97), 147 (4), 117(15), 106 (26), 91 (25), 77 (26)

лизаторе точки плавления SMP<sub>10</sub> Stuart (Великобритания). Исходный метиловый эфир 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты (III) синтезирован по методике [13].

***N*-Арил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбоксамиды (IIa–n). Общая методика.** Смесь 2,69 г (0,01 моль) метилового эфира III и 0,01 моль соответствующего анилина в 2 мл сухого ксилола выдерживают на металлической бане при 150° С в течение 1 ч в колбе с подходящим дефлегматором, позволяющим отгоняться образующемуся в процессе реакции метанолу без увеличения ксилола. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют 5 мл гексана и оставляют на несколько часов при комнатной температуре. Кристаллы выделившегося анилида IIa – n отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат. Кристаллизуют из этилацетата.

### Экспериментальная биологическая часть

Все описанные в данном исследовании биологические испытания проведены в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей и Законом Украины № 3447-IV “О защите животных от жестокого поведения” (2006). Результаты всех биологических испытаний обрабатывали методом вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента. Эффект считался статистически достоверным при  $p \leq 0,05$ .

Анальгетические свойства анилидов (IIa – n) изучали на белых нелинейных половозрелых крысах-сам-

цах массой 160 – 180 г, находящихся на стандартном рационе со свободным доступом к еде и корму. Испытания проведены на модели термического раздражения кончика хвоста (tail-immersion) [14]. При погружении кончика хвоста в нагретую до 54 °С водяную баню определяли латентный период отдергивания (иммерсии) хвоста, выраженный в секундах. Анальгетический эффект (в %) оценивали по величине латентного периода через 1 ч после введения исследуемых веществ. В тестировании каждого анилида (IIa – n), препаратов сравнения и в контроле было задействовано по 7 подопытных животных. Исследуемые вещества и близкие им по строению препараты сравнения пироксикам (Jenapharm, ФРГ) и мелоксикам (Boehringer Ingelheim, ФРГ) вводили перорально в виде стабилизированных твином-80 тонких водных суспензий в скрининговой дозе 20 мг/кг. Животные контрольной группы получали только эквивалентное количество воды и твина-80.

Анализ полученных экспериментальных данных (табл. 5) обнаруживает довольно высокий обезболивающий эффект у незамещенного анилида (IIa). Введение атомов галогенов в анилидный фрагмент, как и ожидалось, на анальгетических свойствах изучаемого класса соединений отражается по-разному. Так, в частности, если монофторанилиды (IIб – г) в качестве анальгетиков никакого интереса не представляют, то 3,4-дифторзамещенный продукт (IIд) уже демонстрирует мощное обезболивающее действие, значительно превосходящее препараты сравнения. В группе монохлоранилидов (IIе – з) сила оказываемого биологического эффекта определяется положением галогена в ариламидном ядре. При этом дезактивирующее влия-

Таблица 5  
Анальгетическая активность анилидов (IIa – n) и препаратов сравнения на модели термического раздражения кончика хвоста белых крыс

Соединение	Латентный период через 1 ч после введения соединений, с	Изменение длительности латентного периода по сравнению с контролем, %
IIa	5,84 ± 0,18*	+ 48,1
IIб	4,16 ± 0,11	+ 5,5
IIв	4,02 ± 0,17	+ 1,9
IIг	4,15 ± 0,09	+ 5,2
IIд	7,57 ± 0,26*	+ 91,8
IIе	4,22 ± 0,10	+ 7,0
IIж	5,85 ± 0,14*	+ 48,2
IIз	5,33 ± 0,23*	+ 35,0
IIи	3,95 ± 0,13	0
IIк	3,95 ± 0,08	0
IIл	4,73 ± 0,16*	+ 19,9
IIм	6,13 ± 0,16*	+ 55,2
IIн	6,26 ± 0,21*	+ 58,6
Мелоксикам	5,85 ± 0,17*	+ 48,2
Пироксикам	4,94 ± 0,22*	+ 24,9
Контроль	3,95 ± 0,16	-

\* Различия значений достоверны при  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

Таблица 6  
Влияние анилидов (IIa – n) и гидрохлортиазида на диурез белых крыс

Соединение	Количество мочи за 4 ч, мл	Влияние на диурез *, %
IIa	3,96 ± 0,18	- 7
IIб	5,96 ± 0,29**	+ 40
IIв	4,13 ± 0,25	- 3
IIг	4,26 ± 0,24	0
IIд	6,47 ± 0,36**	+ 52
IIе	5,53 ± 0,27**	+ 30
IIж	3,83 ± 0,20	- 10
IIз	4,04 ± 0,22	- 5
IIи	3,96 ± 0,15	- 7
IIк	5,11 ± 0,23	+ 20
IIл	5,36 ± 0,26**	+ 26
IIм	2,94 ± 0,11	- 31
IIн	4,56 ± 0,26	+ 7
Гидрохлортиазид	6,43 ± 0,38**	+ 51
Контроль	4,26 ± 0,33	-

\* “+” — усиление, “-” — угнетение диуреза по отношению к контролю, принятому за 100 %;

\*\* различия значений достоверны при  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

ние атома хлора в *орто*-положении к амидному азоту оказывается настолько сильным, что 2,4- и 2,5-дихлорзамещенные производные (Пи – к) остаются совершенно инертными веществами. С переходом к моноброманилидам (Пл – н) сохраняются аналогичные структурно-биологические закономерности при одновременном нарастании анальгетических свойств.

Основанием для изучения влияния синтезированных нами соединений на мочевыделительную функцию почек послужило их структурное сходство с обладающими высокой диуретической активностью 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксанилидами [15 – 17]. Тестирование проведено по общепринятой методике [18] на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 180 – 200 г параллельно и в сравнении с гидрохлортиазидом (Фармленд, Беларусь). Все подопытные животные получали через желудочный зонд водную нагрузку из расчета 25 мл/кг. Изучаемые соединения вводили перорально в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80, в дозе 10 мг/кг, соответствующей ЭД<sub>50</sub> одного из наиболее активных диуретиков хинолонового ряда [17], а гидрохлортиазид — в его эффективной дозе (40 мг/кг). Контрольная группа животных получала только аналогичное количество воды с твином-80. После этого подопытные животные помещались в “обменные клетки”. Показателем интенсивности мочеиспускания служило количество мочи, выделенное животными за 4 ч.

Представленные в табл. 6 результаты испытаний свидетельствуют о том, что по способности усиливать диурез у подопытных животных *N*-арил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбоксамида (Па-н) несколько уступают своим 2-карбонильным аналогам [15 – 17]. Тем не менее продемонстрированный отдельными соединениями выраженный мочегонный эффект наряду с практически неограниченными возможностями к химической модификации открывает перспективу создания на основе соединений изучаемого класса новых диуретиков.

Таким образом, проведенное нами исследование показывает, что методология “flip-flop drugs” [19], т.е. оптимизация известных лекарств путём создания их

близких структурных аналогов, отличающихся лишь обратным взаимным расположением атомов или заместителей, весьма интересна, продуктивна и имеет хорошие перспективы на будущее.

## ЛИТЕРАТУРА

1. A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher and D. Reichert, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications of the most relevant APIs*, 5<sup>th</sup> ed., Thieme, Stuttgart (2008).
2. A. Sharma, A. Pingle and V. P. Baliga, *J. Indian Med. Assoc.*, **106**(12), 811 – 813 (2008).
3. D. Memis, S. Hekimoglu, G. Kaya, et al., *Clin. Drug Investig.*, **28**(6), 353 – 359 (2008).
4. K. Czapla, B. Korchowiec and E. Rogalska, *Langmuir*, **26**(5), 3485 – 3492 (2010).
5. M. O. Ahmed and A. A. Al-Badr, *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.*, **36**, 205 – 239 (2011).
6. S. Xu, D. J. Hermanson, S. Banerjee, et al., *J. Biol. Chem.*, **289**(10), 6799 – 6808 (2014).
7. J. G. Lombardino, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**(4), 315 – 317 (1972).
8. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, S. P. Dzyubenko and G. Sim, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **50**(1), 103 – 110 (2014).
9. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, S. P. Dzyubenko and Liu Yangyang, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **50**(4), 564 – 572 (2014).
10. П. Б. Терентьев, А. П. Станквичюс, *Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований*, Мокслас, Вильнюс (1987).
11. E. J. Moriconi, T. E. Brady and R. E. Misner, *J. Org. Chem.*, **36**(3), 479 – 485 (1971).
12. J. Takayama, Y. Sugihara and J. Nakayama, *Heteroatom Chem.*, **16**(2), 132 – 137 (2005).
13. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova and S. P. Dzyubenko, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **49**(9), 1378 – 1383 (2013).
14. H. G. Vogel (ed.), *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer, Berlin (2008), pp. 1011 – 1013.
15. I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, N. L. Bereznyakova and O. I. Naboka, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**(12), 1532 – 1539 (2007).
16. I. V. Ukrainets, N. Yu. Golik, A. L. Shemchuk, et al., *Chem. Heterocycl. Comp.*, **47**(7), 826 – 832 (2011).
17. I. V. Ukrainets, I. N. Chernenok, N. Yu. Golik and V. N. Kravchenko, *Int. J. Pharm. Pharmacol.*, **1**(2), 19 – 24 (2012).
18. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, ППП “Типография “Наука”, Москва (2000).
19. I. V. Ukrainets, O. V. Gorokhova, N. A. Jaradat, et al., in: *Pain and Treatment*, G. B. Racz and C. E. Noe (eds.), InTech, Rijeka (2014), pp. 21 – 73.

Поступила 03.08.14

## NEW SYNTHESIS, ANALGESIC AND DIURETIC ACTIVITY OF 4-HYDROXY-1-METHYL-2,2-DIOXO-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-BENZOTHIAZINE-3-CARBOXYLIC ACID HALOGEN-SUBSTITUTED ANILIDES

I. V. Ukrainets<sup>1</sup>, L. A. Petrushova<sup>1</sup>, S. P. Dzyubenko<sup>2</sup>, and L. A. Grinevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National University of Pharmacy, 61002 Kharkiv, Ukraine.

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, 21018 Vinnitsa, Ukraine.

A new method for the preparation of *N*-aryl-4-hydroxy-1-methyl-2,2-dioxo-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-benzothiazine-3-carboxamides has been suggested. The method is characterized by simplicity and performance of the final products in high yields. A series of halogen substituted derivatives were synthesized and their <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra and mass spectra were studied. Primary pharmacological screening showed good prospect for creating potential analgesics and diuretics on the basis of obtained class of compounds and confirmed high efficiency of the methodology of “flip-flop drugs”.

**Keywords:** anilides; 4-hydroxy-2,1-benzothiazines; synthesis; analgesic activity; diuretic action.