

ПОЛІМОРФНІ МОДИФІКАЦІЇ ЕТИЛ-4-МЕТИЛ-2,2-ДІКСО-1*H*-2λ⁶,1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОКСИЛАТУ ТА ЇХ ВЛАСТИВОСТІ

Бур'ян Г.О.¹, Українець І.В.¹, Волошук Н.І.², Бондаренко П.С.²

¹ *Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна*

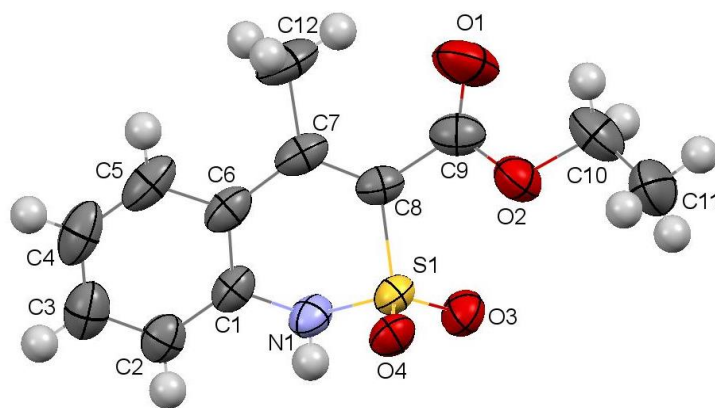
² *Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна*

anna_chem@ukr.net

Серед офіційно дозволених до використання лікарських препаратів естери як клас органічних сполук широко представлені практично в усіх фармакологічних групах. Не є виключенням і засоби боротьби з болями та больовими синдромами різної етіології – понад 50 синтетичних анальгетиків центральної та периферійної дії, нестероїдних протизапальних засобів, а також місцевих анестетиків за своєю хімічною будовою відносяться саме до естерів.

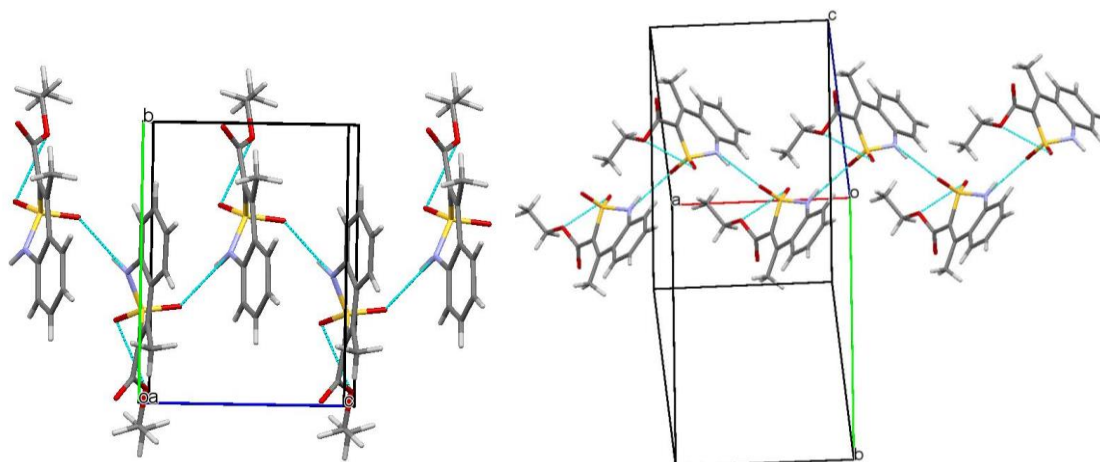
Приймаючи до уваги цей факт, уявляється доцільною естерифікація 4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти, яка виявила високий анальгетичний ефект. Таке дослідження дозволить прослідкувати важливий для подальшої роботи вплив внесених у молекулу структурних змін на її біологічні властивості. Синтез етил-4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксилату здійснено алкілуванням натрієвої солі відповідної кислоти етильїодидом.

Як виявилось, цільовий естер залежно від умов здатний кристалізуватися у двох поліморфних модифікаціях: моноклінній (**М**) з просторовою групою *Pc* та ромбічній (**Р**) з просторовою групою *Pbca*. Порівняння геометричних характеристик молекул у двох кристалічних формах показало, що їх молекулярна будова практично однакова. Бензотіазиновий цикл знаходиться у конформації перевернута софа. Стеричне відштовхування між метильною групою та естерним замісником призводить до подовження зв'язку C₍₇₎-C₍₈₎ і розвороту карбоксильного фрагмента відносно ендоциклічного подвійного зв'язку. Етильна група знаходиться в *ap*-конформації відносно зв'язку C₍₈₎-C₍₉₎ та дещо розвернута відносно зв'язку C₍₉₎-O₍₂₎:



Аналіз кристалічної будови поліморфних модифікацій показав більш значні відмінності. Так, у модифікації **М** молекули утворюють ланцюжки вздовж кристалографічного напрямку [001], які пов'язані одночасно міжмолекулярним

водневим зв'язком N(1)-H...O(4') та стекінг взаємодією (відстань між ароматичними циклами складає 3.47 Å). А ось у модифікації **P** молекули утворюють ланцюжки вздовж кристалографічного напрямку [100], які пов'язані тільки міжмолекулярним водневим зв'язком N(1)-H...O(4'):



Модифікація **М** Модифікація **Р**

Анальгетичну та протизапальну активність обох поліморфних модифікацій етил-4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксилату визначали на білих щурах на моделі експериментального запального процесу, викликаного суб-плантарним введенням 0,1 мл 1% розчину карагеніну у задню кінцівку. Через 2 години після введення карагеніну внутрішньочеревно вводили досліджувані сполуки та препарати порівняння (Лорноксикам та Диклофенак) у скринінговій дозі 20 мг/кг. На піку розвитку запального процесу вимірювали об'єм здорової та набряклої кінцівки за допомогою плетизмографа (протизапальний ефект), а також визначали поріг больової чутливості здорової та ушкодженої кінцівки за допомогою альгезиметра (анальгетична дія).

Аналіз одержаних експериментальних даних виявив суттєві відмінності у біологічних властивостях поліморфних модифікацій **М** та **Р**. Зокрема знайдено, що моноклинна модифікація **М** етил-4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксилату за рівнем анальгетичної та протизапальної дії перевищує не тільки вихідну кислоту, а й препарати порівняння в однаковій з ними дозі. Разом з тим, ромбічна модифікація **Р** цієї ж самої сполуки за рахунок усього лише дещо іншої кристалічної упаковки втрачає приблизно 30% у знеболюючих властивостях та майже 65% у протизапальних.