

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СПОЛУК, ЩО МІСТЯТЬ ЯДРА 1*H*-2,1-БЕНЗОТІАЗИН 2,2-ДІОКСИДУ ТА ПІРАНУ

Лега Д.О., Колодяжна Т.І., Сюмка Є.І., Ситнік К.М., Левашов Д.В.,
Черних В.П., Шемчук Л.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
Кафедра органічної хімії
legus.211288@gmail.com

Одними із багатообіцяючих фармакофорних фрагментів є ядра 2,1-бензотіазин 2,2-діоксиду та заміщеного пірану. Так, 2,1-бензотіазин 2,2-діоксид є представником великої групи бензосульфамідів, які є важливими базовими структурами для пошуку нових лікарських засобів, зокрема антиастматичної дії, *анти*-ВІІ активності, нейропротекторну дії та ін. Більш того, з огляду на структурну схожість та подібні біологічні ефекти, 2,1-бензотіазин 2,2-діоксид можна розглядати як біоізомер 2*H*-бензо[*e*][1,2]тиазин 1,1-діоксиду. Ядро останнього лежить в основі відомих нестероїдних протизапальних лікарських засобів ряду оксикамів (піроксикам, мелоксикам). З іншого боку, пірани є також об'єктом, який привертає до себе увагу дослідників в області медичної хімії, що обумовлено широким спектром біологічних активностей, які виявляє даний клас сполук – протипухлинну, антибактеріальну, протизапальну. Таким чином, поєднання у одному структурному каркасі двох вищезгаданих фармакофорних одиниць може привести до їх синергізму у вияві біологічної активності.

З огляду на це, нами були розроблені підходи до синтезу нових гетероциклічних систем, які поєднують у своїй структурі конденсовані та ковалентно зв'язані фрагменти 1*H*-2,1-бензотіазин 2,2-діоксиду та пірану. Так, шляхом трикомпонентної взаємодії *N*-заміщених 2,1-бензотіазин-4(3*H*)-он 2,2-діоксидів 1 з метиленактивними нітрилами 2 та широким рядом карбонільних сполук 3 у присутності основного каталізатора вдалося одержати серії конденсованих 2-аміно-4*H*-піранів 4-7 (схема 1) [1].

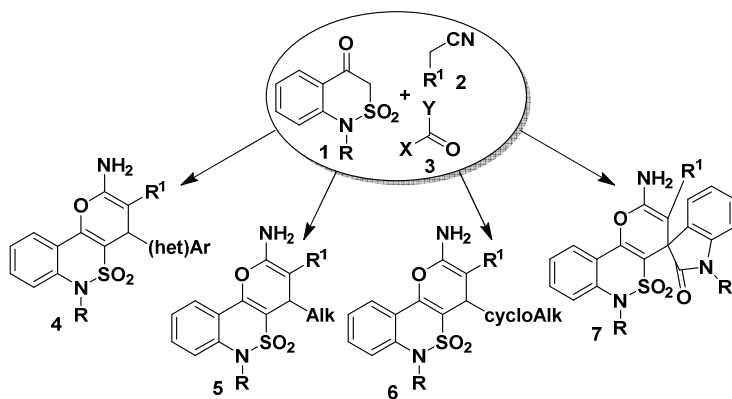


Схема 1

Формілювання бензотіазинону 1 в умовах реакції Вільсмейера-Хаака приводило до утворення альдегіду 8, який був використаний у трикомпонентній взаємодії з малондинітрилом та метиленактивними карбонільними сполуками 9, що дозволило одержати сполуки 10, які містять ковалентно зв'язані фрагменти 1*H*-2,1-бензотіазин 2,2-діоксиду та 2-аміно-4*H*-пірану (схема 2). Синтез похідних 10 також може бути проведений двостадійно з попереднім одержанням похідних 11 (Method B), причому цей підхід виявився кращим з огляду на їх чистоту та виходи. Нову конденсовану гетероциклічну систему 2,1-бензотіазину та пірану (сполука 12) було одержано при використанні 3-метилпіразолін-5-ону як метиленактивної складової.

¹ Peculiarities of 2-amino-3-R-4-aryl-4*H*-pyranes multicomponent synthesis derived from 1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide / D. A. Lega, N. Y. Gorobets, V. P. Chernykh, S. V. Shishkina, L. A. Shemchuk // RSC Advances. – 2016. – Vol. 6. – P. 16087–16099.

Для одержання конденсованих похідних 2,1-бензотіазин 2,2-діоксиду та пірану також було використано двокомпонентну доміно-взаємодію Кневенагеля-гетеро-Дільса-Альдера між бензотіазином 1 та цитронеллалем 13 (схема 3). Реакція перебігає при нагріванні суміші вихідних сполук у диметилформаміді з утворенням інтермедиату 14, який зазнає подальшої гетероциклізації з утворенням сполуки 15, причому альтернативні продукти доміно взаємодій Кневенагель-ен 16 та Кневенагель-ен-карбоніл-ен 17 не утворюються [2].

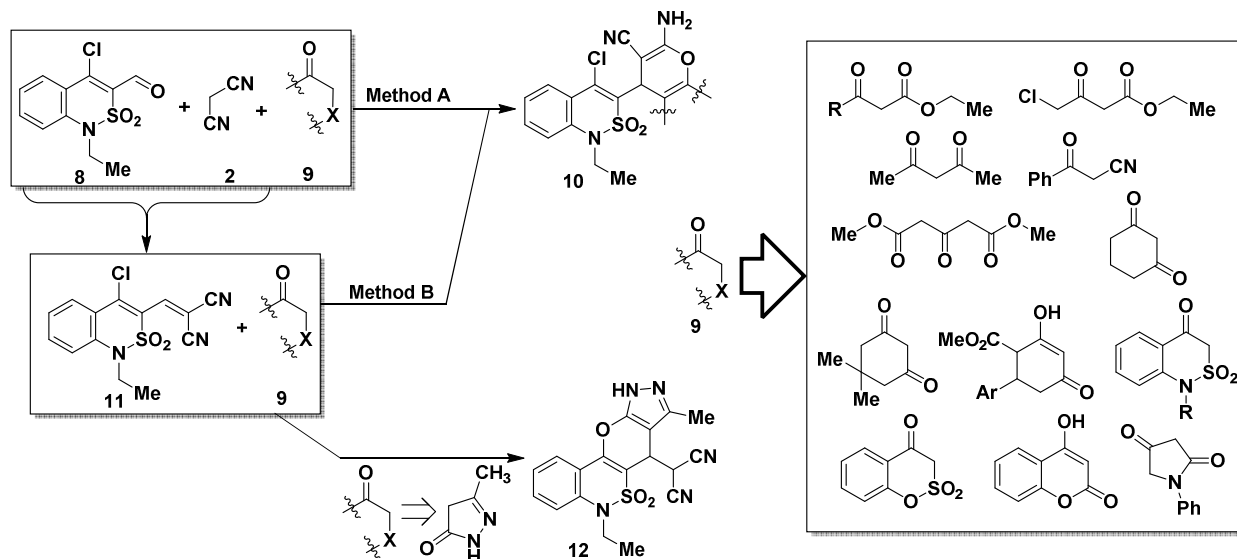


Схема 2

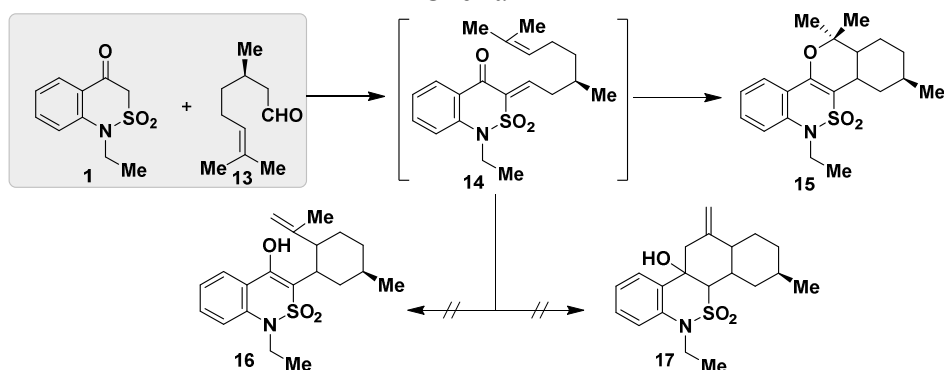


Схема 3

Для одержаних похідних було проведено скринінгові дослідження на аспект наявності протизапальної, анагетичної та антимікробної активностей та біло встановлено, що похідні 4 є досить перспективними сполуками для пошуку нових протизапальних та анагетичних ЛЗ [3]. Скринінг також показав, що майже всі синтезовані сполуки виявляють фонову або помірну антимікробну активність, причому вона є більш вираженою відносно грам-негативних мікроорганізмів та грибів [4].

² The use of aliphatic aldehydes in the synthesis of new pyran annulated derivatives of 1*H*-2,1-benzothiazin-4-one 2,2-dioxide via domino-type interactions. The antimicrobial activity of the compounds synthesized / D. A. Lega, N. I. Filimonova, O. G. Geyderikh, V. P. Chernykh, L. A. Shemchuk // Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. – 2016. – Vol. 14, № 2. – P. 29–40.

³ Antimicrobial, anti-inflammatory and analgesic activities of 2-amino-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-*c*][2,1]benzothiazine 5,5-dioxides and triethylammonium 3-[1-(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1*H*-2,1-benzothiazin-3-yl)-3-(het)arylmethyl]-1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4-olat 2,2-dioxides / D. A. Lega, N. I. Filimonova, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko, V. P. Chernykh, L. A. Shemchuk // News of Pharmacy. – 2016. – № 3 (87). – P. 61–69.

⁴ In vitro antimicrobial activity evaluation of 2-amino-3-*R*-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-*c*][2,1]benzothiazine 5,5-dioxides with 4-aryl substituent and spirofused with 2-oxindole core / D. A. Lega, N. I. Filimonova, H. M. Dikaya, V. P. Chernykh, L. A. Shemchuk // Ukrainian Biopharmaceutical Journal. – 2016. – № 3 (44). – P. 24–32.