

УДК 547.831.7:547.831.9:615.212:542.951.1

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГИДРОКСИ-(АЛКОКСИ)ЗАМЕЩЕННЫХ АНИЛИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2,2-ДИОКСО-1Н-2 λ^6 ,1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

И.В.Украинец, Л.А.Петрушова, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко

Национальный фармацевтический университет

61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv-2@mail.ru

Ключевые слова: анилиды; 4-гидрокси-2,2-диоксо-1Н-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамиды; синтез; анальгетическая активность; диуретическое действие

Продолжая поиск новых биологически активных веществ 2,1-бензотиазинового ряда, реакцией алкил-1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1Н-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксилатов с эквимолярными количествами гидрокси- и алкоксизамещенных анилинов синтезирована серия соответствующих анилидов 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1Н-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот. Их строение подтверждено данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР (^1H и ^{13}C), а также масс-спектрометрии. Все полученные соединения подвергнуты фармакологическому скринингу на выявление анальгетических свойств. Тестирование проведено на нелинейных крысах мужского пола с использованием стандартной модели термического раздражения кончика хвоста (tail immersion test) параллельно и в сравнении со структурно близкими лекарственными препаратами мелоксикамом и пироксикамом. Среди изученных веществ обнаружены высокоактивные анальгетики, которые при пероральном введении в дозе 20 мг/кг превосходят по обезболивающему эффекту референс-препараты в несколько раз и представляют интерес для углубленных испытаний. Изучение влияния синтезированных соединений на мочевыделительную функцию почек показало, что в данном случае переход от хинолоновых аналогов к 2,1-бензотиазиновым сопровождается некоторым спадом мочегонных свойств, хотя отдельные соединения и усиливают диурез на уровне гидрохлоротиазида, причем в гораздо меньшей дозе.

THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF HYDROXY-(ALKOXY)SUBSTITUTED ANILIDES OF 4-HYDROXY-2,2-DIOXO-1H-2 λ^6 ,1-BENZOTHIAZINE-3-CARBOXYLIC ACIDS

I.V.Ukrainets, L.A.Petrushova, O.V.Gorokhova, L.V.Sidorenko

Key words: anilides; 4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2 λ^6 ,1-benzothiazine-3-carboxamides; synthesis; analgesic activity; diuretic action

Continuing the search for new biologically active substances of 2,1-benzothiazines a series of the corresponding anilides of 1-*R*-4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2 λ^6 ,1-benzothiazine-3-carboxylic acids has been synthesized by the reaction of alkyl-1-*R*-4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2 λ^6 ,1-benzothiazine-3-carboxylates and the equimolar quantities of hydroxy- and alkoxy-substituted anilines. Their structure has been confirmed by the data of elemental analysis, NMR ^1H spectroscopy (^1H and ^{13}C), as well as mass spectrometry. All compounds obtained were subjected to pharmacological screening to identify their analgesic properties. Testing was carried out in non-pedigree male rats using the standard model of the thermal tail-flick (tail immersion test) in parallel and in comparison with the structurally related drugs – Meloxicam and Piroxicam. Among the substances studied the potent analgesics have been found. When administered orally in the dose of 20 mg/kg they several times exceed the reference medicines in their analgesic effect and are of interest for the profound research. The study of the effect of the compounds synthesized on the urinary function of the kidneys has shown that in this case transition from quinoline analogues to 2,1-benzothiazine ones is accompanied by some decrease in diuretic properties although some compounds increase diuresis at the level of hydrochlorothiazide in a much lower dose.

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГІДРОКСИ-(АЛКОКСИ)ЗАМІЩЕНИХ АНІЛІДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ-1-2,2-ДІОКСО-1Н-2 λ^6 ,1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

I.V.Українець, Л.О.Петрушова, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко

Ключові слова: аніліди; 4-гідрокси-2,2-діоксо-1Н-2 λ^6 ,1-бензотіазин-3-карбоксаміди; синтез; анальгетична активність; діуретична дія

Продовжуючи пошук нових біологічно активних речовин 2,1-бензотіазинового ряду, реакцією алкіл-1-*R*-4-гідрокси-2,2-діоксо-1Н-2 λ^6 ,1-бензотіазин-3-карбоксилатів з еквімолярними кількостями гідрокси- і алкоксизаміщених анілінів синтезовано серію відповідних анілідів 1-*R*-4-гідрокси-2,2-діоксо-1Н-2 λ^6 ,1-бензотіазин-3-карбонових кислот. Їх будова підтверджена даними елементного аналізу, спектроскопії ЯМР (^1H та ^{13}C), а також мас-спектрометрії. Всі одержані сполуки піддані фармакологічному скринінгу на виявлення анальгетичних властивостей. Тестування проведено на нелінійних щурах чоловічої статі з використанням стандартної моделі термічного подразнення кінчика хвоста (tail immersion test) паралельно та у порівнянні зі структурно близькими лікарськими препаратами мелоксикамом та піроксикамом. Серед вивчених речовин знайдені високоактивні анальгетики, які при пероральному введенні у дозі 20 мг/кг перевищують за знеболюючим ефектом референс-препарати у декілька разів і представляють інтерес для поглиблених випробувань. Вивчення впливу синтезованих сполук на сечовидільну функцію нирок показало, що у даному випадку перехід від хинолонових аналогів до 2,1-бензотіазинових супроводжується деяким спадом сечогінних властивостей, хоча окремі сполуки і посилюють діурез на рівні гідрохлоротіазиду, причому в значно меншій дозі.

В арсенале современных средств борьбы с болью и болевыми синдромами различной этиологии особое место принадлежит ацетаминофену (парацетамолу). Созданный еще в середине прошлого века [1], этот препарат, несмотря на массу противопоказаний и побочных эффектов [2-9], в настоящее время является одним из наиболее распространенных и востребованных ненаркотических анальгетиков [10-12]. Входя в состав около 200 готовых лекарственных форм, ацетаминофен активно используется как обезболивающее средство в различных отраслях медицины [2, 13-19], включая педиатрию [20] и ветеринарию [21].

Исходя из этого представляется интересным включить в круг проводимых нами исследований по поиску новых анальгетиков среди 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов производные, содержащие фрагменты *para*-аминофенола (как действующего начала ацетаминофена) и структурно близких ему анилинов.

Для этого реакцией сложных эфиров 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот (**1a,b**) и аминофенолов или их *O*-алкилированных аналогов в кипящем ксилоле по описанной нами ранее методике [22] были получены соответствующие 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды (**2** и **3**) (схема 1).

Все синтезированные гидрокси- (алкокси)-замещенные анилиды 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот (**2** и **3**) представляют собой белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества с узкими интервалами температур плавления (см. экспериментальную часть), при комнатной температуре растворимые в ДМФА и ДМСО, малорастворимые в низших алкиловых спиртах, практически нерастворимые в воде. Для подтверждения их строения использованы элементный анализ, спектроскопия ЯМР (¹H и ¹³C), а также масс-спектрометрия.

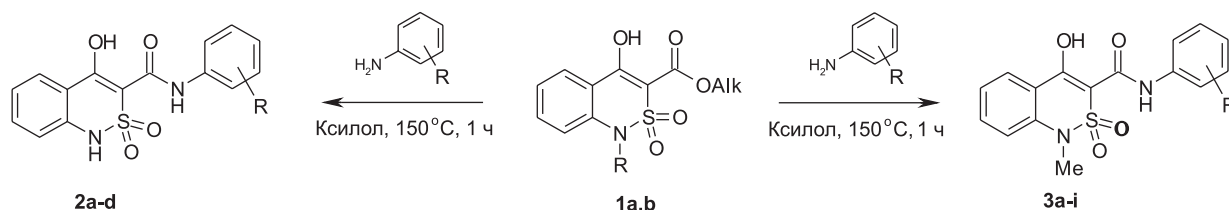
Протоны обладающих выраженными кислотными свойствами 4-ОН и циклических сульфамидных групп в спектрах ЯМР ¹H анилидов (**2-3**) проявляются уширенными синглетами в слабом поле (16-12 м.д.). Протоны всех остальных функциональных групп резонируют в характеристических

для них областях спектра, а их сигналы, как правило, хорошо разрешены. Перекрывания сигналов протонов бензотиазиновых и анилидных фрагментов в наиболее проблемной для интерпретации «ароматической» области весьма редки, несмотря на то, что сосредоточены они на узком участке спектра примерно в 1 м.д.

Зарегистрированные в условиях широкополосного протонного декаплинга спектры ЯМР ¹³C 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов (**2** и **3**) дают важную и полезную информацию об их строении уже тем, что однозначно определяют количество атомов углерода в исследуемых веществах. Положения всех сигналов при этом находятся в типичных для их химического окружения диапазонах сдвигов (см. экспериментальную часть).

Масс-спектрометрическое поведение 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов (**2** и **3**) в целом типично для соединений этого химического класса, существующих в 4-ОН-формах [22, 23]. Говоря иначе, они являются достаточно устойчивыми соединениями для образования молекулярных катион-радикалов (схема 2), первичная фрагментация которых протекает по двум конкурирующим направлениям: разрыв связи гетероцикл-карбамидный фрагмент (путь А) или же деструкция карбамидной связи (путь В). При этом особо следует подчеркнуть, что элиминирование SO₂ в данном случае если и наблюдается, то при разрушении лишь осколочных ионов, например, ион-радикала бензотиазина **5** с *m/z* 211, о чем свидетельствуют низкоинтенсивные пики образующегося в процессе данного превращения гидроксииндола (**6**). Интересно, что для 4-гидрокси-*N*-(4-гидроксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды (**3c**) в отличие от его *ortho*- (**3a**) и *meta*- (**3b**) изомеров подобная трансформация вообще не характерна, а первичная фрагментация молекулярно-иона происходит исключительно по пути В.

Анальгетические свойства всех синтезированных нами 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов (**2** и **3**) изучали на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах весом 180-200 г в полном соответствии с положениями Европейской конвенции по защите по-



1: **a** R = H, Alk = Et; **b** R = Alk = Me; **2:** **a** R = 2-OMe; **b** R = 3-OMe; **c** R = 4-OMe; **d** R = 4-OEt; **3:** **a** R = 2-OH; **b** R = 3-OH; **c** R = 4-OH; **d** R = 2-OMe; **e** R = 3-OMe; **f** R = 4-OMe; **g** R = 2-OMe-5-Cl; **h** R = 4-OEt; **i** R = 3,4-(OMe)₂.

Схема 1

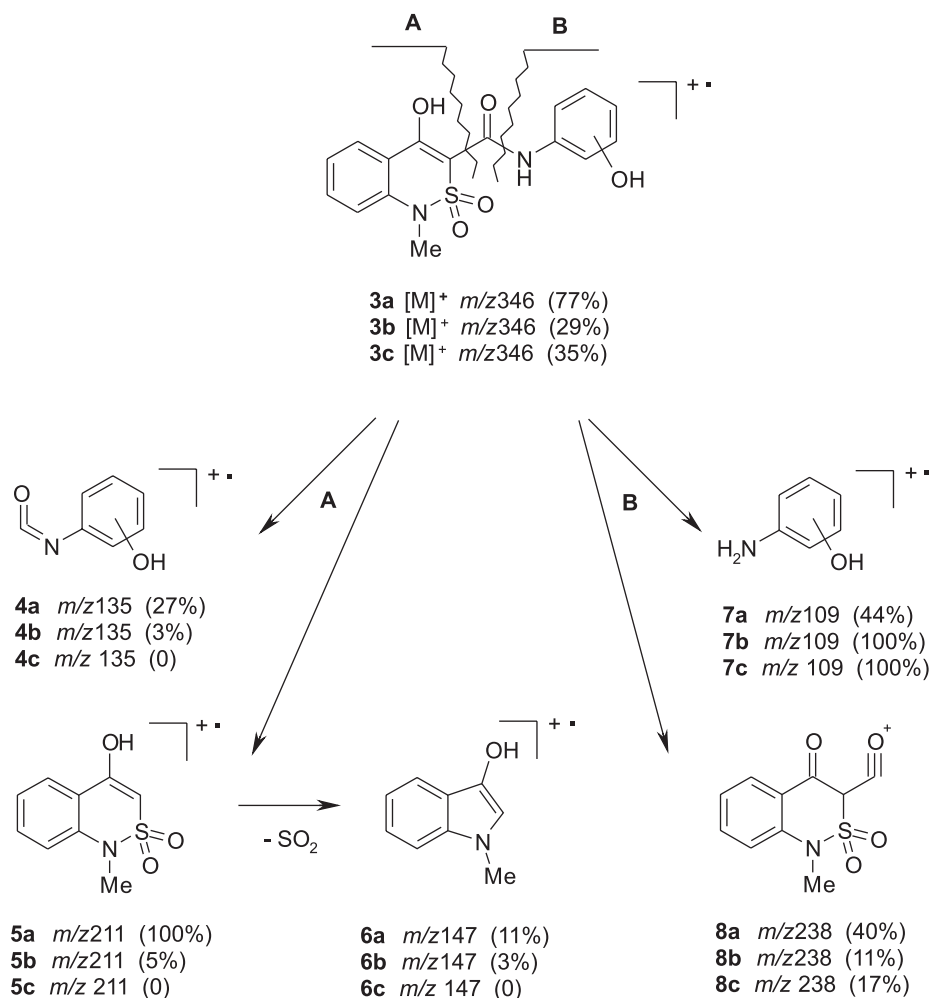


Схема 2

звоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, а также Закона Украины №3447-IV «О защите животных от жестокого поведения» (2006).

Тестирование проведено на стандартной модели термического раздражения кончика хвоста (Tail Immersion Test), позволяющей судить о центральном влиянии на ноцицептивную систему [24]: кончик хвоста крысы погружают в нагретую до 54°C водяную баню, после чего определяют латентный период отдергивания (иммерсии) хвоста, выраженный в секундах. Для получения статистически достоверных результатов в тестировании каждого анилида **2** и **3**, препаратов сравнения в контроле было задействовано по 7 подопытных животных. Все испытуемые вещества и препараты сравнения (структурно близкие мелоксикам и пироксикам) вводили перорально в виде стабилизированных твином-80 тонких водных суспензий в дозе 20 мг/кг. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество воды с твином-80. Обезболивающий эффект (в %) оценивали по величине латентного периода через 1 час после введения исследуемых веществ.

Представленные в табл. 1 результаты проведенных нами фармакологических испытаний показывают, что вопреки ожиданиям ни 4-гидроксианилид (**3c**), ни его изомеры (**3a**) и (**3b**) анальгетическими свойствами практически не обладают. В то же время *O*-метилирование гидроксидного фрагмента, т. е. переход к анизидам, может рассматриваться как вариант весьма удачной химической модификации. Правда здесь биологический эффект сильно зависит от положения метоксильной группы в фенильном ядре. Так, например, в серии незамещенных в положении 1 производных (**2a-c**) сила обезболивающего действия убывает в ряду 4>>2>3. Однако в случае 1-метилзамещенных аналогов (**3d-f**) картина меняется на прямо противоположную 3>2>>4, и уже наиболее активным оказывается *meta*-изомер (**3e**), значительно превосходящий по анальгетическим свойствам препараты сравнения оксикамового ряда. Дополнительный атом хлора в положении 5 – анилид (**3g**) равно как и вторая метоксильная группа в положении 4 – анилид (**3i**) в значительной степени лишают молекулы активности и поэтому нежелательны. Увеличение раз-

Таблица 1

Анальгетическая активность анилидов **2** и **3** на модели «Tail Immersion Test» у крыс

Соединение	R	Латентный период через 1 ч после введения соединений, с	Изменение длительности латентного периода по сравнению с контролем, %
2a	2-OMe	3,44±0,13	+ 9,5
2b	3-OMe	3,30±0,10	+ 5,2
2c	4-OMe	4,41±0,14*	+ 40,4
2d	4-OEt	4,22±0,12*	+ 34,4
3a	2-OH	3,19±0,10	+ 1,9
3b	3-OH	3,17±0,15	+ 1,1
3c	4-OH	3,73±0,12	+ 18,9
3d	2-OMe	5,76±0,16*	+ 83,5
3e	3-OMe	6,31±0,17*	+ 101,1
3f	4-OMe	3,70±0,11	+ 18,0
3g	2-OMe-5-Cl	4,02±0,14*	+ 28,0
3h	4-OEt	3,92±0,13*	+ 24,8
3i	3,4-(OMe) ₂	3,43±0,12	+ 9,2
Мелоксикам		4,91±0,17*	+ 56,3
Пироксикам		3,96±0,15*	+ 26,1
Контроль		3,14±0,14	-

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

мера *O*-алкильного заместителя на одно метиленовое звено – *para*-этоксизамещенные анилиды (**2d**) и (**3h**) на анальгетической активности отражается незначительно.

Основанием для изучения влияния синтезированных нами 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбокسانيлидов (**2** и **3**) на мочеиссудительную функцию почек послужило их структурное сходство с обладающими высокой диуретической активностью 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбокسانيлидами [25]. Тестирование проведено по традиционной методике [26] на белых беспородных крысах весом 180-200 г параллельно и в сравнении с гидрохлортиазидом. 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 ЭД₅₀ одного из наиболее эффективных диуретиков хинолонового ряда [25], 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 мочеиссудения служило количество мочи, выделенное животными за 4 часа.

Анализ полученных при этом экспериментальных данных (табл. 2) и их сравнение с результа-

тами предыдущих исследований хинолоновых диуретиков [25] свидетельствуют о том, что в целом бензотиазинового производные (**2**) и (**3**) несколько уступают в диуретических свойствах своим хинолоновым аналогам, хотя некоторые из них, например, анилиды **2d**, **3b** и особенно **3e** – способны усиливать мочеотделение на уровне и даже эффективнее гидрохлортиазида, причем в 4 раза меньшей дозе.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворе ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian 1200L 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. Температуры плавления определены в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart. Исходные сложные эфиры 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот (**1a,b**) синтезированы по методике работы [27].

4-Гидрокси-*N*-(2-метоксифенил)-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (2a). Смесь 2,69 г (0,01 Моль) этилового эфира **1** и 1,23 г (0,01 Моль) *ortho*-анизида в 2 мл сухого ксилола

Таблица 2

Диуретическая активность анилидов **2** и **3** в сравнении с гидрохлортиазидом

Соединение	Диурез за 4 ч, мл	Диуретическая активность*, %
2a	5,20±0,27	+ 22
2b	5,79±0,34	+ 36
2c	5,45±0,31	+ 28
2d	6,69±0,29**	+ 57
3a	4,77±0,31	+ 12
3b	6,90±0,36**	+ 62
3c	6,30±0,32**	+ 48
3d	2,81±0,18	- 34
3e	7,84±0,33**	+ 84
3f	5,07±0,32	+ 19
3g	4,56±0,30	+ 7
3h	6,34±0,33**	+ 49
3i	3,87±0,21	- 9
Гидрохлоротиазид	6,43±0,38**	+ 51
Контроль	4,26±0,33	100

* «+» – усиление, «-» – угнетение диуреза по отношению к контролю, принятому за 100%; ** – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

выдерживают на металлической бане при 150°C в течение 1 ч в колбе с подходящим дефлегматором, позволяющим отгоняться образующемуся метиловому спирту без увлечения ксилола. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют 5 мл гексана и оставляют на несколько часов при комнатной температуре. Выделившиеся кристаллы анилида **2a** отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат. Выход – 2,97 г (86%). Т. пл. – 224-226°C разл. (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 15.51 (1H, уш. с, 4-OH); 12.08 (1H, уш. с, SO_2NH); 9.97 (1H, с, CONH); 8.23 (1H, д, $J = 8.0$, Н-6'); 7.99 (1H, д, $J = 8.0$, Н-5); 7.59 (1H, т, $J = 7.6$, Н-7); 7.27 (1H, т, $J = 7.6$, Н-6); 7.20 (1H, д, $J = 8.0$, Н-8); 7.11 (1H, т, $J = 7.2$, Н-4'); 7.04 (1H, д, $J = 7.6$, Н-3'); 6.96 (1H, т, $J = 7.6$, Н-5'); 3.95 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 169.1 (4-C-OH), 164.3 (C=O), 149.9, 137.8, 136.2, 134.2, 127.7, 126.1, 125.0, 122.9, 120.7, 120.3, 118.2, 111.0, 103.8, 56.0 (OCH_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 346 $[\text{M}]^+$ (100), 224 (12), 123 (4), 108 (48), 77 (16). Найдено, %: С 55.57; Н 3.98; N 8.17; S 9.17. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 8.09; S 9.26.

Анилиды **2b-d** и **3a-i** получены аналогично.

4-Гидрокси-N-(3-метоксифенил)-2,2-диоксо-1H-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамид (2b). Выход – 90%. Т. пл. – 205-207°C разл. (хлористый метилен). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 15.46 (1H, уш. с, 4-OH); 12.20 (1H, уш. с, SO_2NH); 9.44 (1H, с, CONH); 8.00 (1H, д, $J = 7.6$, Н-5); 7.62 (1H, т, $J = 7.6$, Н-7);

7.30 (1H, с, Н-2'); 7.28-7.16 (3H, м, Н-6 + Н-8 + Н-6'); 7.08 (1H, т, $J = 7.6$, Н-5'); 6.72 (1H, д, $J = 8.0$, Н-4'); 3.81 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 168.2 (4-C-OH), 159.5 (C=O), 150.0, 136.8, 134.7, 129.7, 128.2, 126.2, 123.5, 119.6, 118.4, 113.6, 111.4, 110.2, 104.7, 55.3 (OCH_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 346 $[\text{M}]^+$ (36), 224 (3), 123 (100), 108 (11), 94 (27), 93 (20), 92 (17), 77 (14). Найдено, %: С 55.58; Н 4.15; N 8.00; S 9.18. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 8.09; S 9.26.

4-Гидрокси-N-(4-метоксифенил)-2,2-диоксо-1H-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамид (2c). Выход – 93%. Т. пл. – 202-204°C разл. (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 15.50 (1H, уш. с, 4-OH); 12.18 (1H, уш. с, SO_2NH); 9.31 (1H, с, CONH); 7.98 (1H, д, $J = 8.0$, Н-5); 7.61 (1H, т, $J = 7.6$, Н-7); 7.49 (2H, д, $J = 8.4$, Н-2',6'); 7.26 (1H, т, $J = 7.2$, Н-6); 7.20 (1H, д, $J = 8.0$, Н-8); 6.90 (2H, д, $J = 8.4$, Н-3',5'); 3.79 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 168.3 (4-C-OH), 164.9 (C=O), 156.1, 136.6, 134.3, 128.3, 126.1, 123.2, 122.2, 120.7, 118.1, 114.0, 104.0, 55.2 (OCH_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 346 $[\text{M}]^+$ (63), 224 (11), 123 (100), 108 (11), 92 (11), 77 (4). Найдено, %: С 55.41; Н 3.96; N 7.98; S 9.22. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 8.09; S 9.26.

4-Гидрокси-N-(4-этоксифенил)-2,2-диоксо-1H-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамид (2d). Выход – 95%. Т. пл. – 217-219°C разл. (хлористый метилен). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 15.53 (1H, уш. с, 4-OH); 12.16 (1H, уш. с, SO_2NH); 9.30 (1H, с, CONH); 7.97 (1H, д, $J = 7.6$, Н-5); 7.61 (1H, т, $J = 7.6$, Н-7); 7.47 (2H, д, $J = 8.4$, Н-2',6'); 7.26 (1H, т, $J = 7.6$, Н-6); 7.19 (1H, д, $J = 8.4$, Н-8); 6.88 (2H, д, $J = 8.4$, Н-3',5'); 4.02 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 1.38 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 168.0 (4-C-OH), 164.1 (C=O), 156.2, 136.7, 134.4, 128.3, 126.2, 123.4, 122.9, 120.8, 118.2, 114.5, 104.0, 62.9 (OCH_2), 14.6 (OCH_2CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 360 $[\text{M}]^+$ (100), 224 (14), 137 (64), 109 (33), 108 (43). Найдено, %: С 56.65; Н 4.56; N 7.88; S 8.80. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 56.66; Н 4.48; N 7.77; S 8.90.

4-Гидрокси-N-(2-гидроксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3a). Выход – 85%. Т. пл. – 196-198°C разл. (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 15.92 (1H, уш. с, 4-OH); 10.27 (1H, уш. с, 2'-OH); 9.98 (1H, с, CONH); 8.16 (1H, д, $J = 8.0$, Н-6'); 8.08 (1H, д, $J = 8.0$, Н-5); 7.76 (1H, т, $J = 7.6$, Н-7); 7.48 (1H, д, $J = 8.4$, Н-8); 7.39 (1H, т, $J = 7.6$, Н-6); 6.97 (1H, т, $J = 7.6$, Н-4'); 6.92 (1H, д, $J = 7.6$, Н-3'); 6.80 (1H, т, $J = 7.6$, Н-5'); 3.51 (3H, с, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 169.0 (4-C-OH), 163.5 (C=O), 147.0, 140.1, 134.6, 126.5, 125.4, 124.9, 123.8, 123.3, 120.6, 119.2, 117.7, 114.9, 103.3, 31.9 (NCH_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 346 $[\text{M}]^+$ (77), 238 (40), 211 (100), 147 (11), 135 (27), 118 (16), 109 (44), 106 (17), 105 (25), 91 (31), 77

(21). Найдено, %: С 55.41; Н 3.99; N 7.97; S 9.17. $C_{16}H_{14}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 8.09; S 9.26.

4-Гидрокси-N-(3-гидроксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3b). Выход – 88%. Т. пл. – 205-207°C разл. (этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.88 (1H, уш. с, 4-OH); 10.30 (1H, уш. с, 2'-OH); 9.40 (1H, с, CONH); 8.08 (1H, д, J = 8.0, H-5); 7.75 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.48 (1H, д, J = 8.4, H-8); 7.40 (1H, т, J = 7.6, H-6); 7.14 (1H, т, J = 7.7, H-5'); 7.20 (1H, с, H-2'); 6.92 (1H, д, J = 7.6, H-4'); 6.59 (1H, т, J = 7.6, H-6'); 3.50 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 167.8 (4-C-OH), 163.0 (C=O), 157.7, 140.1, 137.6, 134.3, 129.6, 127.9, 126.4, 123.3, 119.3, 117.7, 111.6, 108.2, 104.4, 31.6 (NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 346 [M]⁺ (29), 238 (11), 211 (5), 147 (3), 135 (3), 118 (10), 109 (100), 106 (19), 105 (13), 91 (23), 77 (23). Найдено, %: С 55.55; Н 4.14; N 7.98; S 9.32. $C_{16}H_{14}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 8.09; S 9.26.

4-Гидрокси-N-(4-гидроксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3c). Выход – 89%. Т. пл. – 210-212°C разл. (метанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.81 (1H, уш. с, 4-OH); 9.33 (1H, уш. с, 2'-OH); 9.28 (1H, с, CONH); 8.08 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.75 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.47 (1H, д, J = 8.4, H-8); 7.40 (1H, т, J = 7.6, H-6); 7.35 (2H, д, J = 8.8, H-2',6'); 6.76 (2H, д, J = 8.8, H-3',5'); 3.49 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 168.1 (4-C-OH), 163.1 (C=O), 155.0, 134.4, 127.6, 126.4, 123.7, 123.2, 121.1, 120.1, 118.2, 115.3, 103.5, 31.9 (NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 346 [M]⁺ (35), 238 (17), 109 (100), 108 (25), 106 (13), 77 (12). Найдено, %: С 55.53; Н 4.16; N 8.17; S 9.18. $C_{16}H_{14}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 8.09; S 9.26.

4-Гидрокси-N-(2-метоксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3d). Выход – 87%. Т. пл. – 164-166°C разл. (этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.76 (1H, уш. с, 4-OH); 10.03 (1H, с, CONH); 8.24 (1H, д, J = 7.6, H-6'); 8.08 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.74 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.48 (1H, д, J = 8.4, H-8); 7.39 (1H, т, J = 7.2, H-6); 7.11 (1H, т, J = 7.2, H-4'); 7.05 (1H, д, J = 7.6, H-3'); 6.96 (1H, т, J = 7.6, H-5'); 3.97 (3H, с, OCH₃); 3.61 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 169.5 (4-C-OH), 163.6 (C=O), 148.8, 134.4, 128.0, 126.6, 125.0, 123.7, 123.4, 121.0, 120.6, 120.4, 118.1, 111.2, 103.6, 55.7 (OCH₃), 31.6 (NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 360 [M]⁺ (20), 238 (20), 123 (100), 117 (13), 108 (56), 80 (18), 77 (13). Найдено, %: С 56.57; Н 4.42; N 7.68; S 8.84. $C_{17}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 56.66; Н 4.48; N 7.77; S 8.90.

4-Гидрокси-N-(3-метоксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3e). Выход – 90%. Т. пл. – 173-175°C

разл. (танол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.70 (1H, уш. с, 4-OH); 9.50 (1H, с, CONH); 8.08 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.75 (1H, т, J = 7.2, H-7); 7.47 (1H, д, J = 8.0, H-8); 7.39 (1H, т, J = 7.6, H-6); 7.28-7.22 (2H, м, H-2' + H-5'); 7.09 (1H, д, J = 8.0, H-6'); 6.73 (1H, д, J = 8.0, H-4'); 3.81 (3H, с, OCH₃); 3.50 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 163.5 (4-C-OH), 160.0 (C=O), 157.6, 138.5, 136.4, 133.7, 129.6, 128.0, 126.4, 123.3, 117.7, 112.9, 109.5, 106.6, 104.1, 55.2 (OCH₃), 31.8 (NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 360 [M]⁺ (21), 238 (2), 123 (100), 122 (10), 94 (11). Найдено, %: С 56.73; Н 4.55; N 7.84; S 8.98. $C_{17}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 56.66; Н 4.48; N 7.77; S 8.90.

4-Гидрокси-N-(4-метоксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3f). Выход – 94%. Т. пл. – 174-176°C разл. (хлористый метилен). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.78 (1H, уш. с, 4-OH); 9.38 (1H, с, CONH); 8.08 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.75 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.49 (1H, д, J = 8.0, H-8); 7.45 (2H, д, J = 8.8, H-2',6'); 7.39 (1H, т, J = 7.6, H-6); 6.90 (2H, д, J = 8.8, H-3',5'); 3.79 (3H, с, OCH₃); 3.49 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 168.0 (4-C-OH), 163.1 (C=O), 156.2, 136.6, 134.2, 129.5, 126.5, 123.7, 123.4, 121.0, 118.1, 113.9, 104.1, 56.0 (OCH₃), 31.7 (NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 360 [M]⁺ (35), 238 (8), 149 (19), 123 (100), 122 (25). Найдено, %: С 56.75; Н 4.41; N 7.70; S 8.96. $C_{17}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 56.66; Н 4.48; N 7.77; S 8.90.

4-Гидрокси-N-(2-метокси-5-хлорофенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3g). Выход – 90%. Т. пл. – 211-213°C разл. (хлористый метилен). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.44 (1H, уш. с, 4-OH); 10.07 (1H, с, CONH); 8.30 (1H, с, H-6'); 8.08 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.76 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.47 (1H, д, J = 8.0, H-8); 7.38 (1H, т, J = 7.6, H-6); 7.11 (1H, д, J = 8.4, H-4'); 7.06 (1H, д, J = 8.4, H-3'); 3.96 (3H, с, OCH₃); 3.50 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 169.9 (4-C-OH), 163.4 (C=O), 147.3, 140.4, 136.5, 134.4, 128.1, 126.6, 123.7, 123.1, 119.5, 118.0, 117.2, 112.2, 104.0, 55.9 (OCH₃), 31.9 (NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 394/396 [M]⁺ (98/20), 238 (65), 211 (2), 146 (12), 144 (64), 142 (100), 118 (11), 117 (41), 116 (29), 114 (60), 91 (12), 90 (11). Найдено, %: С 51.63; Н 3.77; N 7.01; S 8.07. $C_{17}H_{15}ClN_2O_5S$. Вычислено, %: С 51.71; Н 3.83; N 7.09; S 8.12.

4-Гидрокси-N-(4-этоксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3h). Выход – 96%. Т. пл. – 195-197°C разл. (этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.67 (1H, уш. с, 4-OH); 9.36 (1H, с, CONH); 8.08 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.75 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.50 (1H, д, J = 8.0, H-8); 7.46 (2H, д, J = 8.8, H-2',6'); 7.37 (1H, т, J = 7.6, H-6); 6.88 (2H, д, J = 8.8, H-3',5'); 4.01 (2H, к, J = 6.8, OCH₂CH₃); 3.49 (3H, с, NCH₃); 1.39 (3H, т, J = 6.8, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 170.0 (4-C-OH), 163.2 (C=O), 155.8, 137.0, 134.2, 129.5, 126.4, 123.6,

122.9, 121.1, 118.0, 114.4, 104.1, 63.1 (OCH₂), 31.7 (NCH₃), 14.5 (OCH₂CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 [M]⁺ (100), 238 (14), 211 (2), 137 (51), 109 (18), 108 (23). Найдено, %: С 57.80; Н 4.79; N 7.53; S 8.51. C₁₈H₁₈N₂O₅S. Вычислено, %: С 57.74; Н 4.85; N 7.48; S 8.56.

4-Гидрокси-N-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3i). Выход– 91%. Т. пл. – 159-161°C разл. (этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.53 (1H, уш. с, 4-OH); 9.37 (1H, с, CONH); 8.07 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.75 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.47 (1H, д, J = 8.4, H-8); 7.38 (1H, т, J = 7.6, H-6); 7.24 (1H, с, H-2'); 7.09 (1H, д, J = 8.8, H-6'); 6.88 (1H, д, J = 8.8, H-5'); 3.82 (3H, с, OCH₃); 3.79 (3H, с, OCH₃); 3.49 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 168.1 (4-C-OH), 163.0 (C=O), 148.6, 146.2, 140.0, 136.8, 134.4, 129.9, 126.5, 123.6, 118.2, 113.6, 111.7, 106.4, 104.0, 55.1 (OCH₃), 54.8 (OCH₃), 31.8 (NCH₃). Масс-спектр (ЭУ,

70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 390 [M]⁺ (17), 238 (2), 138 (100), 110 (16), 106 (12), 77 (12). Найдено, %: С 55.44; Н 4.69; N 7.08; S 8.13. C₁₈H₁₈N₂O₆S. Вычислено, %: С 55.38; Н 4.65; N 7.18; S 8.21.

Выводы

В качестве новых биологически активных веществ осуществлен синтез и изучены спектральные характеристики гидрокси- и алкоксизамещенных анилидов 1-R-4-гидрокси-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот.

Все полученные соединения подвергнуты тестированию на наличие у них обезболивающих и мочегонных свойств. По результатам проведенных испытаний в исследуемом ряду соединений выявлены высокоактивные анальгетики, представляющие интерес для углубленного фармакологического и фармацевтического изучения.

Литература

- Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D. *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications of the most relevant APIs, 5-th ed.* Stuttgart, Thieme, 2008.
- Mashkovskii M. D. *Drugs.* Moscow, "Novaya Volna": Publisher Umerenkov, 2009, p.160.
- Lam F. W., Rumbaut R. E. *Blood*, 2015, Vol. 126, No.15, pp.1738-1739. doi: 10.1182/blood-2015-07-659516.
- Roberto G., Simonetti M., Piccinni C., Lora Aprile P., Cricelli I., Fanelli A., Cricelli C., Lapi F. *Toxicology Letters*, 2015, Vol. 241, pp.133-142. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.11.008.
- Chen Y. G., Lin C. L., Dai M. S., Chang P. Y., Chen J. H., Huang T. C., Wu Y. Y., Kao C. H. *Medicine (Baltimore)*, 2015, Vol. 94, No.46, p. e2040. doi: 10.1097/MD.0000000000002040.
- Jain S. S., Green S., Rose M. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2015, Vol. 43, No.6, pp.779-781.
- Aminoshariae A., Khan A. *Journal of Endodontics*, 2015, Vol. 41, No.5, pp.588-593. doi: 10.1016/j.joen.2015.01.024.
- King J. P., McCarthy D. M., Serper M., Jacobson K. L., Mullen R. J., Parker R. M., Wolf M. S. *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 2015, Vol. 11, No.4, pp.410-414. doi: 10.1007/s13181-015-0464-1.
- Star K., Choonara I. *Archives of Disease in Childhood*, 2015, Vol. 100, No.1, pp.73-74. doi: 10.1136/archdischild-2014-307431.
- Kissin I. *Anesthesia and Analgesia*, 2010, Vol. 110, No.3, pp.780-789. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181cde882.
- Correll D. J., Vlassakov K. V., Kissin I. *Journal of Pain Research*, 2014, Vol. 7, pp.199-210. doi: 10.2147/JPR.S60842.
- Kissin I. *Journal of Pain Research*, 2014, Vol. 7, pp.505-514. doi: 10.2147/JPR.S67479.
- Joselyn A., Bhalla T., McKee C., Pepper V., Diefenbach K., Michalsky M., Tobias J. D. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 2015, Vol. 9, No.4, pp.442-445. doi: 10.4103/1658-354X.159472.
- Ziolkowski K., Kaufman J., Jambunathan J., Berge J., Menet L., Chappy S., Messerschmidt M. *AORN Journal*, 2015, Vol. 102, No.5, pp.515.e1-515.e10. doi: 10.1016/j.aorn.2015.09.011.
- Friedman B. W., Dym A. A., Davitt M., Holden L., Solorzano C., Esses D., Bijur P. E., Gallagher E. J. *JAMA*, 2015, Vol. 314, No.15, pp.1572-1580. doi: 10.1001/jama.2015.13043.
- Chang A. K., Bijur P. E., Holden L., Gallagher E. J. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 2015, Vol. 22, No.11, pp.1254-1260. doi: 10.1111/acem.12813.
- Berthelot J. M., Darrieutort-Lafitte C., Le Goff B., Maugars Y. *Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme*, 2015, Vol. 82, No.6, pp.397-401. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.08.003.
- Hoban B., Larance B., Gisev N., Nielsen S., Cohen M., Bruno R., Shand F., Lintzeris N., Hall W., Farrell M., Degenhardt L. *International Journal of Clinical Practice*, 2015, Vol. 69, No.11, pp.1366-1376. doi: 10.1111/ijcp.12716.
- Innaurato G., Piguet V., Simonet M. L. *Revue Médicale Suisse*, 2015, Vol. 11, No.480, pp.1380, 1382-1384.
- Campagne D. D., Young M., Wheeler J., Stroh G. *The Western Journal of Emergency Medicine*, 2015, Vol. 16, No.5, pp.665-670. doi: 10.5811/westjem.2015.6.25618.
- Benitez M. E., Roush J. K., McMurphy R., KuKanich B., Legallet C. *American Journal of Veterinary Research*, 2015, Vol. 76, No.9, pp.755-762. doi: 10.2460/ajvr.76.9.755.
- Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P., Sim G. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, Vol. 50, No.1, pp.103-110. doi: 10.1007/s10593-014-1452-0.
- Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P., Liu Yangyang. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, Vol. 50, No.4, pp.564-572. doi: 10.1007/s10593-014-1508-1.
- Vogel H. G. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays.* Berlin, Springer; 2008, pp.1011-1013.
- Ukrainets I. V., Mospanova E. V., Bereznyakova N. L., Naboka O. I. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, Vol. 43, No.12, pp.1532-1539.
- Sernov L. N., Gatsura V. V. *Elementy eksperimentalnoi farmakologii (Elements of Experimental Pharmacology)*. Moscow, Nauka, 2000, pp.103-104.
- Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2013, Vol. 49, No.9, pp.1378-1383.

Надійшла до редакції 07.11.2015 р.