

И. В. Украинец^{1*}, Л. А. Петрушова¹, С. П. Дзюбенко², Г. Сим³

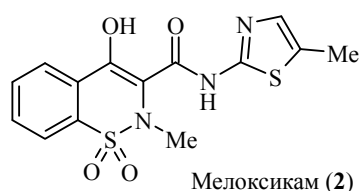
2,1-БЕНЗОТИАЗИН-2,2-ДИОКСИДЫ

3*. 4-ГИДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-*N*-(1,3-ТИАЗОЛ-2-ИЛ)-*1H*-2λ⁶,1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОКСАМИДЫ – НОВАЯ ГРУППА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Разработан эффективный метод получения и осуществлён синтез небольшой группы 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-*N*-(1,3-тиазол-2-ил)-*1H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов и некоторых структурно близких им гетариламидами. На примере одного из замещённых тиазолил-2-амидов изучены особенности пространственного строения синтезированных соединений. Фармакологический скрининг выявил среди исследуемых веществ высокоактивные анальгетики.

Ключевые слова: амиды, 2-аминотиазолы, 2,1-бензотиазины, сложные эфиры, анальгетическая активность.

Среди известных средств борьбы с болями и болевыми синдромами различного происхождения важную роль сыграли *N*-гетарил-4-гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-2*H*-1λ⁶,2-бензотиазин-3-карбоксамиды – изоксикам (1) и особенно до сих пор широко применяемый в повседневной медицинской практике мелоксикам (2) [2–6]. К сожалению, при всех своих достоинствах эти лекарственные препараты (впрочем, как и все остальные анальгетики других фармакологических групп) не лишены различного рода недостатков, ставших причиной многочисленных противопоказаний и ограничений к их применению [7]. Поэтому поиск новых высокоэффективных и, что особенно важно, безопасных обезболивающих средств не теряет своей актуальности.

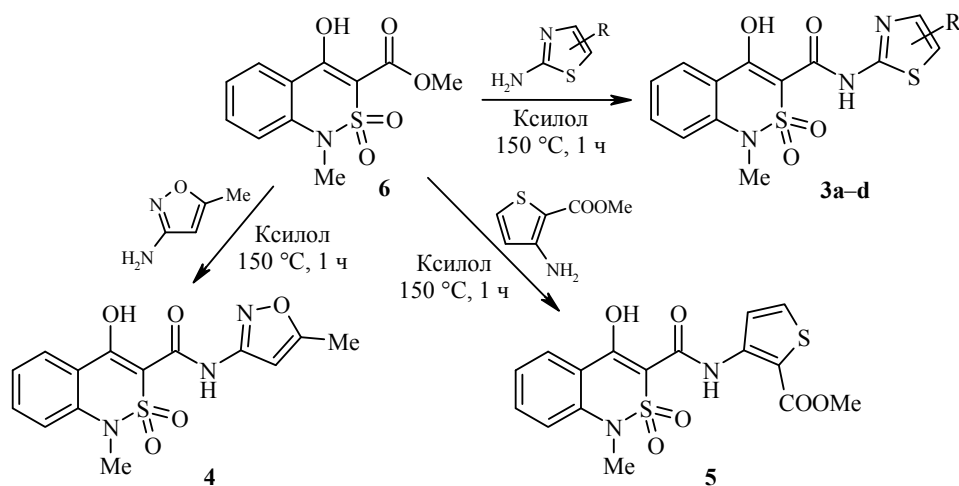


В этом плане несомненный интерес представляют *N*-гетарилзамещённые 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-*1H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды. С одной стороны, они являются 2-сульфоаналогами обладающих высокой анальгетической активностью *N*-*R*-амидов 4-гидрокси-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот [8–10], а с другой – изомерами упомянутых выше изоксикама (1) и мелоксикама (2). Любопытно, что приводящие к целевым объектам такие, казалось бы, тривиальные трансформации, как замена группы 2-С=О на SO₂ в первом случае или взаимное перемещение в тиазиновом цикле атомов азота и серы – во втором, стали сложной синтетической проблемой. Как результат – *N*-гетарил-4-гидрокси-2,2-диоксо-*1H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды до настоящего времени остаются неизученными ни с химической, ни с фармакологической точек зрения, хотя необходимость такого исследования очевидна.

* Сообщение 2 см. [1].

Как было неоднократно показано нами ранее, низшие алкильные эфиры 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот легко и быстро образуют соответствующие амиды в реакциях с первичными и даже вторичными алкил-, арил- и гетариламинами при повышенной температуре. Особо подчёркивался тот факт, что зачастую лучшие результаты достигаются проведением таких синтезов в среде высококипящих инертных растворителей. Но их объём при этом не должен быть слишком большим: оптимальное количество – 0.5–2 мл на 0.01 моль исходного эфира. В противном случае скорость реакции сильно падает и для ее завершения вместо 3–5 мин требуется уже несколько часов [11, 12].

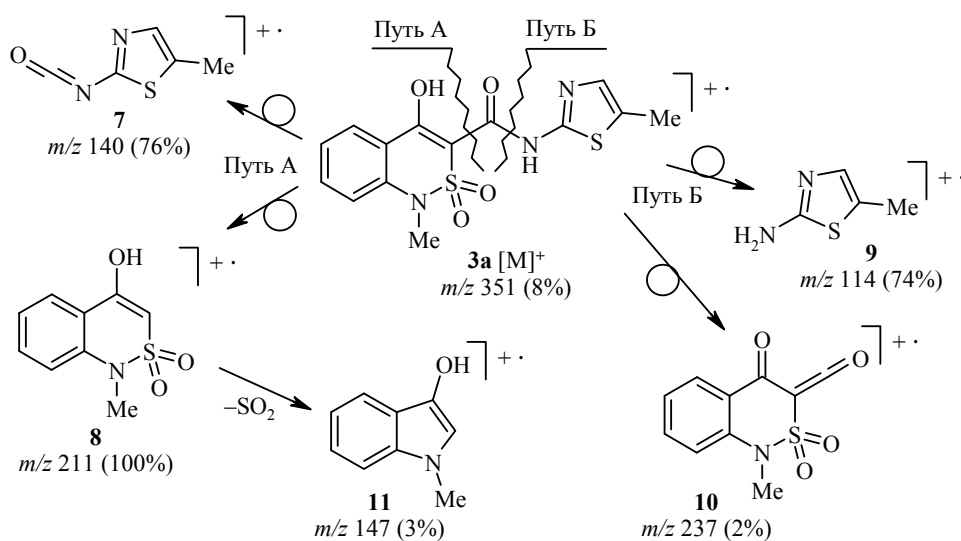
Как показали проведённые нами эксперименты, эта схема вполне приемлема и для получения *N*-гетарил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов **3–5**. Так, в сухом ксилоле при 150 °С метиловый эфир 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты (**6**), взаимодействуя с эквимолярными количествами тиазол-2-аминов или их близких структурных аналогов, образует соответствующие целевые гетариламиды **3–5** с хорошими выходами. Следует, однако, иметь в виду, что, в отличие от 4-гидроксихинолин-2-оновых эфиров, реакционная способность их 2-сульфоаналога **6** оказалась заметно сниженной. Причина этого, очевидно, кроется в мощном ацидифицирующем влиянии сульфогруппы, которая настолько сильно повышает кислотность группы 4-ОН эфира **6**, что прохождению реакции в нужном направлении начинает препятствовать обычное солеобразование. Тем не менее амидирование всё же проходит, хотя для его завершения требуется гораздо больше времени – судя по мониторингу хода реакций спектроскопией ЯМР ¹H, около 1 ч.



Все полученные нами *N*-гетарил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды **3–5** представляют собой белые с желтоватым оттенком кристаллы с узкими интервалами температур плавления (иногда с разложением), при нагревании очень хорошо растворимые в ДМФА, ДМСО и диоксане, плохо растворимые в спиртах и практически нерастворимые в воде.

Их строение подтверждено элементарным анализом, спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , а также масс-спектрами.

Интересно отметить, что у арил- и гетариламинов 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот основной путь первичной фрагментации образующихся под воздействием электронного удара молекулярных ионов представляет собой разрыв ациклической амидной связи, тогда как вероятность их распада по связи $\text{C}(3)\text{--CONHAr}$ существенно ниже, а то и вовсе отсутствует [13–15]. В случае 2-сульфоаналогов **3–5** картина меняется на прямо противоположную и теперь уже преимущественно разрывается связь гетероцикл–карбамидный фрагмент (путь А). Это подтверждает приведённая ниже схема, которая на примере 5-метилтиазолил-2-амида **3а** демонстрирует типичное для масс-спектров *N*-гетарил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов **3–5** появление высокоинтенсивных пиков с m/z 140 (76) и 211 (100), свидетельствующих об образовании осколочных ионов изоцианата **7** и бензотиазина **8** соответственно. Здесь необходимо отметить, что реально фрагментация молекулярного иона по пути А представляет собой не один, а два разных процесса, протекающих как перегруппировки с миграцией атома водорода. Заряд при этом может локализоваться на любом из фрагментов, причём с разной вероятностью. Другими словами, распадаясь, молекулярный катион-радикал **3а** может образовывать либо катион-радикал изоцианата **7** с m/z 140 и одновременно нейтральный осколок с массой 211 а. е. м., либо ион-радикал бензотиазина **8** с m/z 211 с элиминированием нейтрального фрагмента с массой 140 а. е. м. Нейтральные осколки в масс-спектрах не регистрируются и для упрощения на схеме не обозначены.



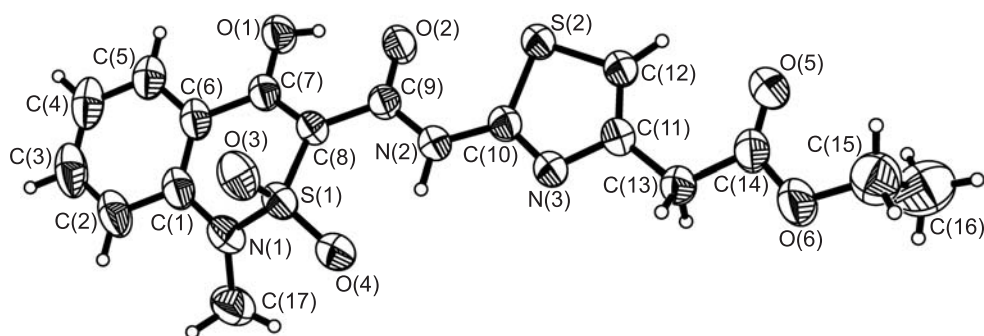
Аналогичным образом происходит первичная деструкция молекулярного катион-радикала и по карбамидной связи (путь Б). Для большинства гетарил-амидов **3–5** это направление менее характерно, несмотря на довольно высокую интенсивность пиков, обусловленных соответствующими гетариламинами. Например, в масс-спектре амида **3а** интенсивность характеристического пика высвободившегося 2-амино-5-метилтиазола (**9**) с m/z 114 достигает 74%.

В то же время интенсивность пика сопутствующего ему и общего для всех изучаемых соединений бициклического кетена **10** составляет всего лишь 2%. И только в случае 5-метил-1,2-оксазол-3-иламида **4** кетеновый путь деструкции молекулярного иона проявляется ярче – интенсивность пика кетена **10** достигает 69%. Однако самым интенсивным в спектре по-прежнему остаётся пик бензотиазина **8** с m/z 211, т. е. и здесь преобладает первичный разрыв связи бензотиазин – карбамидный фрагмент.

Обращает на себя внимание и тот факт, что *N*-гетарил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды **3–5** в условиях регистрации масс-спектров не подвергаются экструзии SO₂. В их случае эта типичная при высоких температурах для многих содержащих циклическую сульфогруппу гетероциклов реакция [16–18] наблюдается в крайне незначительной степени, причём при деструкции не молекулярного, а только лишь осколочного иона бензотиазина **8**. Об этом свидетельствует очень низкая интенсивность пиков образующегося в процессе данного превращения гидроксииндола **11**, которая ни в одном из рассмотренных примеров не достигала уровня даже 10%.

Согласно данным проведённого нами РСА, дигидротиазиновый цикл в молекуле этилового эфира ({[(4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-ил)карбонил]амино}-1,3-тиазол-4-ил)уксусной кислоты (**3b**) находится в конформации, промежуточной между "твист-ванна" и "софа" (параметры складчатости [19]: S 0.64, Θ 48.9°, Ψ 17.3°). Отклонения атомов S(1) и C(8) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют –0.85 и –0.21 Å соответственно (рисунок).

Отталкивание между 1-*N*-метильным заместителем и ароматическим ядром (укороченный внутримолекулярный контакт H(2)⋯C(17) 2.71 Å при сумме вандерваальсовых радиусов [20] 2.87 Å) приводит к удлинению связи C(1)–N(1) до 1.408(3) Å по сравнению с её средним значением 1.375 Å [21]. Карбамидная группа заместителя при атоме C(8) практически копланарна эндоциклической двойной связи C(7)–C(8) (торсионный угол C(7)–C(8)–C(9)–O(2) 8.5(3)°, чему способствует образование внутримолекулярных водородных связей O(1)–H⋯O(2) (H⋯O 1.79 Å, O–H⋯O 157°) и N(2)–H⋯O(4) (H⋯O 1.99 Å, N–H⋯O 143°). При этом происходит перераспределение электронной плотности, о чем свидетельствует удлинение связей C(9)–O(2) и C(7)–C(8) до 1.236(3) и 1.374(3) Å соответственно (средние значения 1.210 и 1.326 Å) и укорочение связи C(7)–O(1) до 1.315(3) Å (среднее значение 1.362 Å).



Строение молекулы амида **3b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Тиазольный цикл находится в антиперипланарном положении относительно связи C(8)–C(9) и копланарен плоскости карбамидного фрагмента (торсионные углы C(10)–N(2)–C(9)–C(8) $-175.5(2)^\circ$, C(9)–N(2)–C(10)–S(2) $1.6(3)^\circ$). Взаимная ориентация связи C(9)=O(2) и тиазольного цикла вместе с расстоянием между атомами серы и кислорода (2.76 \AA при сумме вандерваальсовых радиусов 3.13 \AA) позволяют предположить σ -дырочное взаимодействие между ними. Сложноэфирный фрагмент заместителя в тиазольном цикле находится в *sp*-конформации относительно связи C(12)–C(11) и практически копланарен связи C(11)–C(13): торсионные углы C(12)–C(11)–C(13)–C(14) $13.5(4)^\circ$, C(11)–C(13)–C(14)–O(5) $-6.6(4)^\circ$. Этильная группа находится в *ap*-конформации относительно связи C(13)–C(14), а связь C(15)–C(16) практически ортогональна плоскости фрагмента COO: торсионные углы C(15)–O(6)–C(14)–C(13) $-172.0(3)^\circ$, C(14)–O(6)–C(15)–C(16) $-91.2(4)^\circ$. В молекуле также обнаружены слабые внутримолекулярные водородные связи C(12)–H \cdots O(5) (H \cdots O 2.40 \AA , C–H \cdots O 116°), C(17)–H(17a) \cdots O(4) (H \cdots O 2.30 \AA , C–H \cdots O 114°) и укороченный внутримолекулярный контакт H(5) \cdots O(1) 2.41 \AA (сумма вандерваальсовых радиусов 2.46 \AA).

Анальгетические свойства гетариламидов **3–5** изучены на стандартной модели термического раздражения кончика хвоста белых крыс (tail-flick), детально описанной нами ранее [22]. Каждое испытуемое вещество протестировано на 7 животных. Результаты полученных при этом экспериментальных данных (таблица) убедительно показывают, что чувствительность к боли у подопытных животных после перорального приёма исследуемых веществ и препаратов сравнения в скрининговой дозе 20 мг/кг заметно снижается. Об этом свидетельствует соответствующее увеличение латентного периода отдёргивания хвоста по сравнению с контрольной группой животных, получавших только растворители.

Статистически достоверное обезболивающее действие (в работе принят уровень значимости доверительного интервала $p \leq 0.05$) продемонстрировали все представленные в данном сообщении *N*-гетарил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды **3–5**. Но сила оказываемого ими эффекта меняется в довольно широких пределах и зависит от строения амидного фрагмента. Прежде всего необходимо отметить (5-метилтиазол-2-ил)амид **3a** как полный изомер мелоксикама (**2**), это соединение своей более

Анальгетическая активность гетариламидов **3–5** и препаратов сравнения

Соединение	Латентный период через 1 ч после введения соединений, с	Изменение латентного периода по сравнению с контролем, %
3a	6.29±0.20	+61.5
3b	7.27±0.22	+86.4
3c	4.26±0.14	+9.4
3d	5.03±0.19	+28.9
4	4.79±0.16	+22.9
5	4.32±0.12	+10.8
Мелоксикам	5.78±0.15	+48.2
Пироксикам	4.87±0.17	+24.9
Контроль	3.90±0.18	–

высокой активностью наглядно подтверждает правильность выбранного нами пути поиска новых анальгетиков. К сожалению, не удалось провести прямое сравнение двух других изомеров – изоксикама (сейчас он снят с производства) и 5-метилизоксазол-3-иламида **4**. Однако если учесть, что обезболивающие свойства изоксикама и пироксикама очень близки [23], то можно утверждать, что в данном случае обратное расположение атомов серы и азота в бензотиазиновом цикле на активности практически не отразилось. Особого внимания из всех изученных веществ заслуживает этил-({(4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-ил)карбонил}амино}-1,3-тиазол-4-ил)ацетат (**3b**), который способен подавлять вызванную термическим раздражением болевую реакцию гораздо эффективнее пироксикама и мелоксикама и поэтому представляет интерес для дальнейших фармакологических исследований в качестве нового потенциального анальгетика.

В заключение отметим, что предложенный нами способ получения *N*-гетарилзамещенных 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов отличается хорошими выходами и чистотой целевых продуктов, благодаря чему может быть рекомендован как препаративный метод. Биологические испытания показывают, что переход от 1,2-бензотиазинов к изомерным 2,1-аналогам как вариант усиления обезболивающих свойств довольно продуктивен и имеет хорошие перспективы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 *m/z*, ионизация ЭУ (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. Исходный метиловый эфир 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты (**6**) синтезирован по методике работы [22].

4-Гидрокси-1-метил-*N*-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3a**).** Смесь 2.69 г (0.01 моль) эфира **6**, 1.14 г (0.01 моль) 2-амино-5-метилтиазола и 2 мл абс. ксилола выдерживают на металлической бане при 150 °С в течение 1 ч в колбе с подходящим дефлегматором, позволяющим отгонять образующийся метиловый спирт без отгонки ксилола. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 5 мл EtOH и оставляют на несколько часов при комнатной температуре. Выделившиеся кристаллы амида **3a** отфильтровывают, промывают холодным EtOH, сушат. Выход 3.12 г (89%), желтоватые кристаллы, т. пл. 277–279 °С (с разл., ДМФА–EtOH, 1:5). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 15.09 (1H, с, OH); 8.82 (1H, с, NH); 8.00 (1H, д, *J* = 7.7, H-5); 7.50 (1H, т, *J* = 7.6, H-7); 7.18–7.11 (2H, м, H-6,8); 6.93 (1H, с, H-4 тиазол); 3.27 (3H, с, NCH₃); 2.37 (3H, с, 5'-CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 169.9 (C-4); 162.3 (C=O); 159.9 (C-2 тиазол); 141.1 (C-8a); 133.1 (C-5); 128.9 (C-4 тиазол); 127.7 (C-5 тиазол); 125.5 (C-7); 123.5 (C-6); 122.8 (C-8); 117.2 (C-4a); 104.4 (C-3); 30.5 (NCH₃); 12.1 (5'-CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 351 [M]⁺ (8), 237 (2), 211 (100), 147 (3), 140 (76), 114 (74), 105 (35), 91 (53), 72 (50). Найдено, %: C 47.76; H 3.65; N 12.03; S 18.11. C₁₄H₁₃N₃O₄S₂. Вычислено, %: C 47.85; H 3.73; N 11.96; S 18.25.

Гетариламиды **3b–d**, **4** и **5** получают аналогично в виде белых с желтоватым оттенком кристаллов.

Этил-({(4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-ил)карбонил}амино)-1,3-тиазол-4-ил)ацетат (3b**).** Выход 83%, т. пл. 144–146 °С (ДМФА–EtOH,

1:8). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 16.08 (1H, с, OH); 9.67 (1H, с, NH); 8.01 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 7.58 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.25–7.18 (2H, м, H-6,8); 7.04 (1H, с, H-5 тиазол); 4.17 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 3.79 (2H, с, CH_2COOEt); 3.32 (3H, с, NCH_3); 1.29 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 172.6 (COOEt); 169.6 (C-4); 162.8 (C=O); 162.6 (C-2 тиазол); 141.2 (C-8a); 135.0 (C-4 тиазол); 133.7 (C-5); 127.6 (C-7); 123.3 (C-6); 123.1 (C-8); 117.5 (C-4a); 111.5 (C-5 тиазол); 105.0 (C-3); 61.6 (OCH_2CH_3); 34.3 (CH_2COOEt); 30.7 (NCH_3); 14.7 (OCH_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 423 $[\text{M}]^+$ (14), 237 (2), 212 (47), 211 (89), 186 (58), 147 (5), 139 (100), 118 (21), 105 (35), 91 (54), 71 (31). Найдено, %: C 48.15; H 3.96; N 9.98; S 15.02. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: C 48.22; H 4.05; N 9.92; S 15.14.

4-Гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-*N*-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-1*H*-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3с). Выход 90%, т. пл. 256–258 °С (ДМФА–EtOH, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 15.12 (1H, с, OH); 9.97 (1H, с, NH); 8.05 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 7.84 (2H, д, $J = 7.5$, H-2,6 Ph); 7.60 (1H, т, $J = 7.5$, H-4 Ph); 7.51 (1H, с, H-5 тиазол); 7.46 (2H, т, $J = 7.5$, H-3,5 Ph); 7.39 (1H, т, $J = 7.7$, H-7); 7.27–7.21 (2H, м, H-6,8); 3.35 (3H, с, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 169.7 (C-4); 162.5 (C=O); 161.8 (C-2 тиазол); 143.7 (C-4 тиазол); 141.2 (C-8a); 133.4 (C-5); 132.2 (C-*i* Ph); 129.6 (C-3,5 Ph); 129.3 (C-4 Ph); 127.7 (C-7); 126.5 (C-2,6 Ph); 123.9 (C-6); 123.0 (C-8); 117.5 (C-4a); 108.5 (C-5 тиазол); 105.1 (C-3); 30.7 (NCH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 413 $[\text{M}]^+$ (25), 237 (8), 211 (55), 202 (100), 176 (74), 147 (4), 134 (51), 118 (12), 105 (21), 91 (29), 77 (25). Найдено, %: C 55.28; H 3.75; N 10.23; S 15.42. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 55.19; H 3.66; N 10.16; S 15.51.

***N*-[4-(Адамантил-1)-1,3-тиазол-2-ил]-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3d).** Выход 96%, т. пл. 251–253 °С (ДМФА–EtOH, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 16.04 (1H, с, OH); 9.54 (1H, с, NH); 8.02 (1H, д, $J = 7.5$, H-5); 7.55 (1H, т, $J = 7.3$, H-7); 7.24–7.17 (2H, м, H-6,8); 6.68 (1H, с, H-5 тиазол); 3.31 (3H, с, NCH_3); 2.11 (3H, с, 3,5,7-CH адамантан); 1.94 (6H, с, 2,8,9- CH_2 адамантан); 1.78 (6H, с, 4,6,10- CH_2 адамантан). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 173.1 (C-4); 162.4 (C=O); 152.4 (C-2 тиазол); 141.3 (C-8a); 137.3 (C-4 тиазол); 133.5 (C-5); 127.6 (C-7); 124.2 (C-6); 123.0 (C-8); 117.5 (C-4a); 105.7 (C-5 тиазол); 105.0 (C-3); 43.2 (2,8,9- CH_2 адамантан); 36.6 (4,6,10- CH_2 адамантан); 35.4 (C-1 адамантан); 30.7 (NCH_3); 28.6 (3,5,7-CH адамантан). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 471 $[\text{M}]^+$ (12), 260 (59), 237 (4), 234 (100), 211 (30), 203 (18), 177 (13), 147 (4), 105 (12), 91 (25), 77 (20). Найдено, %: C 58.69; H 5.45; N 9.03; S 13.53. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 58.58; H 5.34; N 8.91; S 13.60.

4-Гидрокси-1-метил-*N*-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-2,2-диоксо-1*H*-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамид (4). Выход 84%, т. пл. 178–180 °С (ДМФА–EtOH, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 15.43 (1H, с, OH); 10.06 (1H, с, NH); 8.08 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 7.77 (1H, т, $J = 7.7$, H-7); 7.48 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.37 (1H, т, $J = 7.4$, H-6); 6.68 (1H, с, H-4 оксазол); 3.49 (3H, с, NCH_3); 2.45 (3H, с, 5'- CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 170.3 (C-4); 162.3 (C=O); 158.4 (C-3 оксазол); 137.3 (C-8a); 133.9 (C-5); 128.8 (C-5 оксазол); 124.2 (C-7); 123.7 (C-6); 122.6 (C-8); 119.4 (C-4 оксазол); 118.2 (C-4a); 106.2 (C-3); 31.5 (NCH_3); 12.9 (5'- CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335 $[\text{M}]^+$ (23), 237 (69), 211 (100), 146 (28), 133 (25), 124 (53), 105 (63), 98 (64), 91 (79), 77 (62). Найдено, %: C 50.03; H 3.99; N 12.44; S 9.47. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 50.14; H 3.91; N 12.53; S 9.56.

Метил-3-[(4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-ил)карбонил]амино}тиофен-2-карбоксилат (5). Выход 80%, т. пл. 222–224 °С (ДМФА–EtOH, 1:8). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 15.57 (1H, с, OH); 11.40 (1H, с, NH); 8.10 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 8.06 (1H, д, $J = 5.5$, H-5 тиофен); 7.82 (1H, д, $J = 5.5$, H-4 тиофен); 7.77 (1H, т, $J = 7.5$, H-7); 7.48 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.39 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 3.93 (3H, с, OCH_3); 3.51 (3H, с, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 170.6 (COOMe); 164.7 (C-4); 163.3 (C=O); 155.9 (C-3 тиофен); 137.3 (C-8a); 133.6 (C-5); 133.0 (C-2 тиофен); 128.8 (C-5 тиофен); 124.4 (C-7); 123.9 (C-6); 121.0 (C-8); 119.3 (C-4 тиофен); 118.9 (C-4a);

104.8 (C-3); 52.9 (OCH₃); 32.3 (NCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 [M]⁺ (32), 237 (3), 211 (3), 157 (100), 125 (30), 105 (5), 91 (6), 77 (11). Найдено, %: С 48.64; Н 3.67; N 7.18; S 16.16. С₁₆Н₁₄Н₂О₆С₂. Вычислено, %: С 48.72; Н 3.58; N 7.10; S 16.26.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3b. Кристаллы соединения **3b** (С₁₇Н₁₇Н₃О₆С₂, M 423.47) моноклинные (ДМФА), при 20 °С: a 10.7511(7), b 7.2105(5), c 23.998(1) Å; β 97.665(5)°; V 1843.7(2) Å³; Z 4; пространственная группа $P2_1/c$; $d_{\text{выч}}$ 1.526 г/см³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.331 мм⁻¹; $F(000)$ 880. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 18008 отражений (5367 независимых, R_{int} 0.034) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ 60°).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [24]. При уточнении структуры налагались ограничения на длину связи этильной группы (1.54 Å). Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1.5$ для метильных групп и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Атомы водорода, участвующие в образовании водородных связей, уточнены в изотропном приближении. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.172 по 5257 отражениям (R_1 0.056 по 3391 отражению с $F > 4\sigma(F)$, S 1.017). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 969536).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. V. Shishkina, I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **E69**, o1698 (2013).
2. A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications of the Most Relevant APIs*, Thieme, Stuttgart, 2008, 5th ed.
3. H. Seddik, M. Rabhi, *Ann. Pharm. Fr.*, **71**, 119 (2013).
4. M. Ochi, R. Inoue, Y. Yamauchi, S. Yamada, S. Onoue, *Pharm. Res.*, **30**, 377 (2013).
5. I. L. Meek, H. E. Vonkeman, J. Kasemier, K. L. Movig, M. A. van de Laar, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **69**, 365 (2013).
6. W. Frankhof, *Curr. Med. Res. Opin.*, **11**, 28 (1988).
7. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, Москва, 2009, с. 176.
8. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, А. А. Давиденко, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1345 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1084 (2010).]
9. И. В. Украинец, О. В. Бевз, Е. В. Моспанова, Л. В. Савченкова, С. И. Янкович, *ХГС*, 339 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 320 (2012).]
10. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Н. А. Джарадат, О. В. Бевз, А. В. Туров, *ХГС*, 1445 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1347 (2012).]
11. И. В. Украинец, Е. В. Колесник, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, А. В. Туров, *ХГС*, 874 (2006). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **42**, 765 (2006).]
12. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Л. В. Сидоренко, *ХГС*, 1023 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 863 (2007).]
13. Абделнасер Хусни Нимер Дакках, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 2003.
14. Амжад И. М. Абу Шарх, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 2003.
15. Л. А. Петрушова, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 2006.
16. E. J. Moriconi, T. E. Brady, R. E. Misner, *J. Org. Chem.*, **36**, 479 (1971).
17. J. Takayama, Y. Sugihara, J. Nakayama, *Heteroat. Chem.*, **16**, 132 (2005).
18. В. А. Рассадин, Автореф. дис. канд. хим. наук, Санкт-Петербург, 2011.
19. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya, *J. Phys. Org. Chem.*, **3**, 147 (1990).

20. Ю. В. Зефи́ров, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
21. Н.-В. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
22. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, С. П. Дзюбенко, *XГС*, 1479 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1378 (2013).]
23. P. Massart, H. Bèzes, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **22**, 161 (1986).
24. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ *Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкинская, 53, Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua*

*Поступило 14.11.2013
После доработки 6.12.2013*

² *Винницкий национальный медицинский
университет им. Н. И. Пирогова,
ул. Пирогова, 56, Винница 21018, Украина
e-mail: ser800@mail.ru*

³ *Дальневосточный государственный
медицинский университет,
ул. Муравьева-Амурского, 35, Хабаровск 680000, Россия
e-mail: sim.hab@mail.ru*
