

С. Г. Таран, И. В. Украинец, Н. В. Лиханова,  
О. В. Горохова, П. А. Безуглый

#### 4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

#### 47\*. СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ (2Н-1,2,4-БЕНЗОТИАДИАЗИН-1,1-ДИОКСИД-3-ИЛ)МЕТИЛАМИДОВ 1R-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

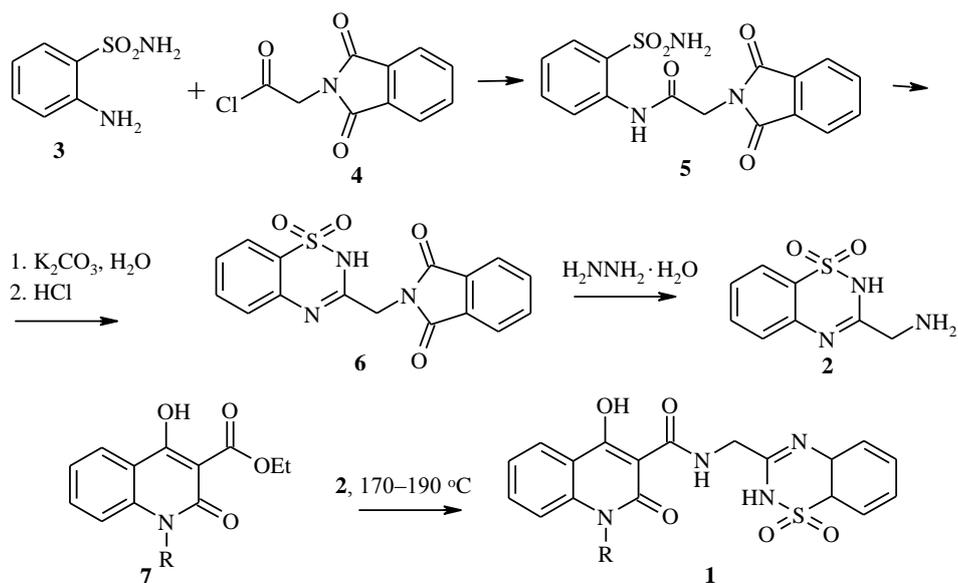
С целью определения закономерностей взаимосвязи между химическим строением и биологической активностью осуществлен синтез и изучено влияние на мочевыделительную функцию почек (2Н-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)метиламидов 1R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот.

**Ключевые слова:** бензотиадазин, диуретики, карбостирил, 4-оксихинолон-2.

После введения в медицинскую практику хлортиазида – первого представителя бензотиадазиновых диуретиков, а затем и его структурного аналога гипотиазида с целью поиска новых более активных соединений проводились широкие исследования по изменению родоначальных структур. При этом было выяснено влияние на силу мочегонного эффекта того или иного заместителя как в бензольном, так и гетероциклическом кольце. В частности установлено, что наибольшей диуретической активностью обладают бензотиадазины, имеющие алкильные или аралкильные заместители в положении 3 [2]. Учитывая это, а также с целью установления закономерностей связи структура – активность мы осуществили синтез (2Н-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)-метиламидов 1R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот (1) как аналогов 1-R-2-оксо-3-(2Н-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)-4-гидроксихинолинов [3] и изучили их влияние на мочевыделительную функцию почек.

(2Н-1,2,4-Бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)метиламин (2) получен ацилированием *o*-аминобензолсульфамида (3) фталоиламиноацетилхлоридом (4) с последующей циклизацией анилида 5 под воздействием водного раствора поташа в бензотиадазин 6, гидразинолиз [4] которого в конечном итоге и дает амин 2. В условиях термолиза (170–190 °С) амин 2 легко вступает в реакцию с этиловыми эфирами 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот 7 с образованием целевых амидов 1 (табл. 1, 2).

\* Сообщение 46 см. [1].



**1, 7** a R = Me; **b** R = Et; **c** R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; **d** R = Pr; **e** R = Bu; **f** R = *i*-Bu;  
**g** R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; **h** R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; **i** R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>

Влияние синтезированных соединений на диурез белых крыс изучали по предложенной ранее методике [3]. Установлено, что 1-N-метильное производное **1a** обладает антидиуретическим действием (угнетение диуреза на 21% по сравнению с контрольными данными).

Т а б л и ц а 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C (ДМФА– EtOH)	Выход, %
		C	H	N	S		
<b>1a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	55.41	3.84	13.66	7.68	279–281	84
		55.33	3.91	13.58	7.77		
<b>1b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	56.25	4.33	13.21	7.45	254–256	80
		56.33	4.25	13.14	7.52		
<b>1c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	57.44	4.20	12.71	7.37	242–244	78
		57.53	4.14	12.78	7.31		
<b>1d</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	57.32	4.51	12.70	7.25	257–259	83
		57.26	4.58	12.72	7.28		
<b>1e</b>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	58.07	4.96	12.25	7.13	228–230	75
		58.14	4.88	12.33	7.05		
<b>1f</b>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	58.19	4.93	12.40	7.00	234–236	78
		58.14	4.88	12.33	7.05		
<b>1g</b>	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	58.90	5.23	11.99	6.76	229–231	71
		58.96	5.16	11.96	6.84		
<b>1h</b>	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	59.85	5.49	11.52	6.58	225–227	76
		59.74	5.43	11.61	6.64		
<b>1i</b>	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	60.55	5.60	11.33	6.54	189–191	75
		60.47	5.68	11.28	6.46		

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (2H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)метиламидов  
1R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот, м. д.

Соединение	OH (1H, с)	SO <sub>2</sub> NH (1H, т)	CONH (1H, т)	H <sub>аром</sub> (8H, м)	NCH <sub>2</sub> (2H, д)	R
<b>1a</b>	16.70	12.28	10.75	8.11–7.27	4.59	3.63 (3H, с, Me)
<b>1b</b>	16.68	12.22	10.75	8.26–7.29	4.57	4.33 (2H, к, CH <sub>2</sub> ); 1.25 (3H, т, Me)
<b>1c</b>	16.61	12.16	10.70	8.19–7.26	4.57	5.95 (1H, м, CH=); 5.17 (2H, д, NCH <sub>2</sub> ); 4.95 (2H, д, CH <sub>2</sub> =)
<b>1d</b>	16.69	12.21	10.75	8.18–7.28	4.54	4.24 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1.65 (2H, м, CH <sub>2</sub> Me); 0.97 (3H, т, Me)
<b>1e</b>	16.72	12.26	10.75	8.19–7.27	4.55	4.28 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1.51 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0.94 (3H, т, Me)
<b>1f</b>	16.70	12.26	10.76	8.18–7.29	4.56	4.18 (2H, д, NCH <sub>2</sub> ); 2.14 (1H, м, CHMe <sub>2</sub> ); 0.92 (6H, д, Me <sub>2</sub> )
<b>1g</b>	16.74	12.21	10.74	8.16–7.28	4.56	4.26 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1.74 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.39 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0.88 (3H, т, Me)
<b>1h</b>	16.73	12.21	10.74	8.14–7.25	4.55	4.25 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1.76 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.32 (6H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me); 0.85 (3H, т, Me)
<b>1i</b>	16.71	12.26	10.76	8.17–7.28	4.55	4.24 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1.75 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.29 (8H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me); 0.85 (3H, т, Me)

Удлинение углеводородной цепи N-алкильного заместителя сопровождается усилением мочегонных свойств, постепенно достигающих максимума у (2H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)метиламида 1-гексил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (**1h**), который по активности практически не уступает гипотиазиду. В целом же сравнительная оценка диуретических свойств амидов **1a–i** и их структурных аналогов – 1-R-2-оксо-3-(2H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)-4-гидроксихинолинов [3] – позволяет сделать вывод, что введение метиламинокарбонильного мостика между хинолоновым и бензотиадазиновым циклами соединений **1** приводит к снижению мочегонной активности.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр амина **2** зарегистрирован на квадрупольном спектрометре Finnigan MAT Incos 50 в режиме полного сканирования в диапазоне 33–700  $m/z$ , ионизация электронным ударом 70 эВ, прямой ввод, скорость нагрева ~5 °/с.

**Общая методика получения (2Н-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)метиламидов 1R-2-оксо-4-гидроксинолин-3-карбоновых кислот (1a-i).** Смесь 2.11 г (0.01 моль) (2Н-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)метиламина **2** и 0.01 моль соответствующего эфира **7** выдерживают 5–10 мин на металлической бане при 170–190 °С. Остаток растворяют в 20 мл кипящего ДМФА, фильтруют, добавляют 50 мл этанола и оставляют на несколько часов при комнатной температуре. Выделившийся осадок амида **1** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат.

**(2Н-1,2,4-Бензотиадазин-1,1-диоксид-3-ил)метиламин (2).** К раствору 17.22 г (0.1 моль) *o*-аминобензолсульфамида в 100 мл ацетона добавляют 14 мл (0.1 моль) триэтиламина, а затем при охлаждении и перемешивании 22.36 г (0.1 моль) фталоил-аминоацетилхлорида. Через 5 ч реакцию смесь разбавляют водой, подкисляют HCl до pH 4. Выделившийся осадок анилида **5** отфильтровывают, переносят в колбу, добавляют раствор 15 г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 100 мл воды и перемешивают до растворения осадка, после чего подкисляют HCl до pH 4. Осадок бензотиадазина **6** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 24.0 г (81%). Полученный бензотиадазин **6** суспендируют в 50 мл воды, добавляют 8.5 мл гидразингидрата и кипятят 3 ч. Охлаждают, подкисляют HCl до pH 3 и фильтруют. Фильтрат нейтрализуют водным раствором NaOH и оставляют на 10–12 ч при температуре 8–10 °С. Осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход амина **2** 10.12 г (48% в пересчете на исходный *o*-аминобензолсульфамид). Т. пл. 258–260 °С (этанол). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 211 (100) [M]<sup>+</sup>, 183 (31), 155 (17), 146 (60), 131 (27), 118 (86), 91 (90), 64 (78), 52 (31). Найдено, %: С 45.57; Н 4.18; N 19.92; S 15.13. С<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 45.49; Н 4.29; N 19.89; S 15.18.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, О. Л. Каменецкая, С. Г. Таран, И. Ю. Петухова, Л. Н. Воронина, *ХГС*, 104 (2001).
2. А. К. Матвеева, В. Г. Воронин, И. Д. Муравская, М. Г. Плешаков, *Синтетические диуретики: Лекарственные средства, экономика, технология и перспектива получения*, ВНИИСЭНТИ Минмедбиопроба СССР, Москва, 1988, Вып. 2, 55.
3. И. В. Украинец, Е. А. Таран, О. В. Горохова, Джарадат Нидаль Амин, Л. Н. Воронина, И. В. Порохняк, *ХГС*, 409 (2000).
4. Л. Физер, М. Физер, *Реагенты для органического синтеза*, Мир, Москва, 1970, **1**, 207.

Национальная фармацевтическая  
академия Украины, Харьков 310002  
e-mail: igor@uiv.kharkov.ua

Поступило в редакцию 10.02.99