

И. В. Украинец^{1*}, Л. А. Петрушова¹, С. П. Дзюбенко², Лю Янян³

2,1-БЕНЗОТИАЗИН-2,2-ДИОКСИДЫ

4*. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 4-ГИДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-*N*-(ПИРИДИН-2-ИЛ)- 1*H*-2λ⁶,1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОКСАМИДОВ

Предложена усовершенствованная методика реакции метилового эфира 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты с гетарил-аминами, позволяющая получать 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-*N*-(пиридин-2-ил)-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды и структурно близкие им аналоги с хорошими выходами и чистотой. С помощью РСА доказано, что синтезированные соединения существуют в виде внутренних солей. При изучении их масс-спектров отмечена ещё одна отличительная черта – повышенная склонность к экстракции SO₂. По результатам фармакологических испытаний обнаружены перспективные вещества, значительно превосходящие по аналгетическим свойствам известные лекарственные препараты оксикамового ряда.

Ключевые слова: амиды, 2-аминопиазин, 2-аминопиридин, 2-аминопиримидин, 2,1-бензотиазины, аналгетическая активность.

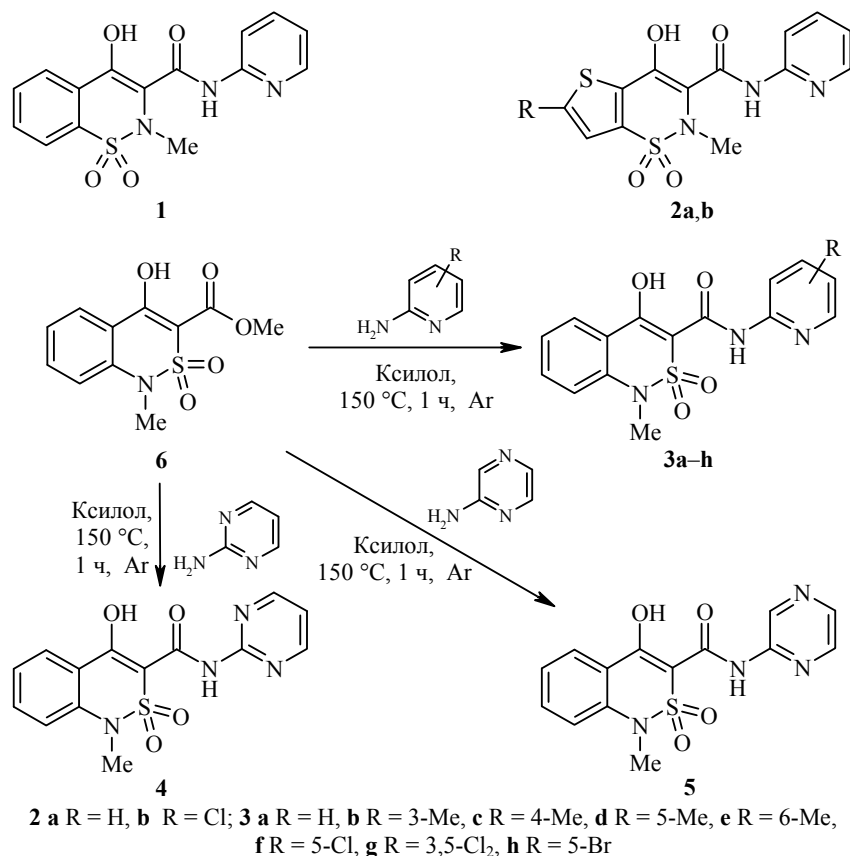
Анализ строения ненаркотических аналгетиков оксикамового ряда, входящих в обширную группу нестероидных противовоспалительных средств, показывает, что по крайней мере несколько из них представляют собой *N*-(пиридин-2-ил)амиды. Таковыми являются самый первый из поступивших на фармацевтический рынок препаратов данного типа и впоследствии получивший заслуженное признание пироксикам (**1**), а также его более поздние аналоги: теноксикам (**2a**) и лорноксикам (**2b**) [2, 3].

С другой стороны, на примере *N*-(тиазол-2-ил)амидов нами было показано, что переход от оксикамов (в основном это *N*-гетарил-4-гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-2*H*-1λ⁶,2-бензотиазин-3-карбоксамиды) к изомерным 2,1-бензотиазиновым производным сопровождается значительным усилением аналгетических свойств [1]. Отсюда вполне логичным и оправданным представляется вовлечение в круг проводимых нами исследований по созданию новых эффективных и безопасных обезболивающих средств 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-*N*-(пиридин-2-ил)-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов **3** и родственных им диазапроизводных **4** и **5**.

В принципе, для синтеза большинства целевых гетариламидов **3–5** вполне приемлемо предложенное нами ранее и проводимое в сухом ксилоле при 150 °С взаимодействие эквимольных количеств метилового эфира 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты (**6**) и первичного гетариламина [1]. К сожалению, такой путь, как оказалось, не всегда приводит к удовлетворительным результатам. В частности, полученный указанным способом пиримидиниламид **4** имеет интенсивную розовую окраску, от которой не удаётся избавиться даже после многократной кристаллизации.

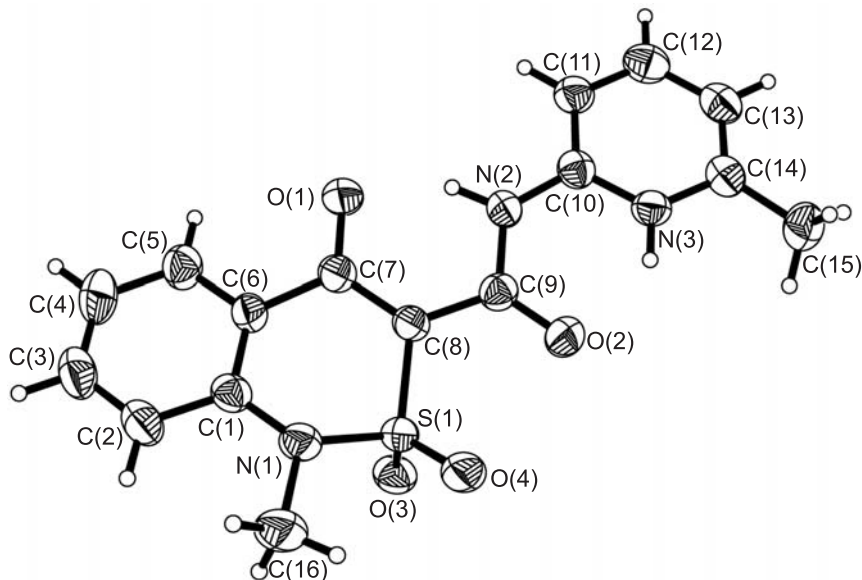
* Сообщение 3 см. [1].

И хотя количество окрашенных примесей в образце совсем незначительно – их присутствие незаметно в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C , тем не менее необходимость усовершенствования используемого нами метода синтеза *N*-замещённых 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов становится очевидной.



Решить возникшую проблему удалось достаточно просто, и после проведения синтеза в инертной атмосфере (сухой аргон) все целевые продукты и пиримидиниламид **4** в том числе выделены практически бесцветными. После перекристаллизации из смеси диметилформаида с этанолом амиды **3–5** представляют собой бесцветные или белые с желтоватым оттенком кристаллы с узкими интервалами температур плавления, при нагревании хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО, не растворимые в спиртах и воде.

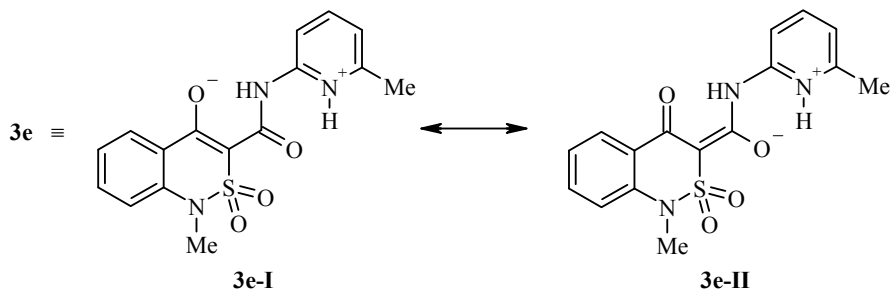
По данным проведённого РСА кристаллическое строение 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-*N*-(пиридин-2-ил)-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов **3** существенно отличается как от 4-гидроксихинолин-2-оновых аналогов [4–7], так и от родственных им *N*-(тиазол-2-ил)амидов [1]. В частности, на примере 6-метилпиридин-2-иламида **3e** (рисунок) установлено, что в независимой части элементарной ячейки этого соединения присутствуют две молекулы (**A** и **B**), имеющие наряду со схожими характеристиками и ряд отличительных геометрических параметров. Прежде всего следует отметить тот факт, что в обеих молекулах при атоме азота пиридинового ядра из разностного синтеза электронной плотности объективно выявлен атом водорода, а связи



Строение молекулы 6-метилпиридин-2-иламида **3e** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

N(3)–C(10) и N(3)–C(14) удлинены по сравнению со средним значением 1.337 Å [8]: в молекуле **A** они достигают 1.343(3) и 1.364(4) Å, а в молекуле **B** – 1.349(3) и 1.368(3) Å соответственно. Другими словами, в кристалле амид **3e** представляет собой 1-метил-3-[[[(6-метилпиридиний-2-ил)амино]карбонил]-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-4-олат, т. е. внутреннюю соль.

Вследствие солеобразования наблюдается заметное перераспределение электронной плотности во фрагменте O(1)–C(7)–C(8)–C(9)–O(2): длина связи C(7)–O(1) 1.257(3) Å в молекуле **A** и 1.270(3) Å в молекуле **B** характерна для гидроксилат-аниона, связь C(7)–C(8) 1.421(3) Å в молекуле **A** и 1.414(3) Å в молекуле **B**, а также связь O(2)–C(9) 1.241(3) Å в молекуле **A** и 1.237(3) Å в молекуле **B** удлинены по сравнению с их средними значениями 1.326 и 1.210 Å соответственно, а связь C(8)–C(9) 1.427(3) Å в молекуле **A** и 1.446(4) Å в молекуле **B**, наоборот, укорочена (среднее значение 1.455 Å). Если в дополнение к этому принять во внимание ещё и длину связи N(2)–C(9): 1.391(3) Å в молекуле **A** и 1.382(3) Å в молекуле **B** (среднее значение 1.334 Å), то можно сделать вывод, что неподелённая пара электронов атома азота амидного фрагмента вовлечена в сопряжение незначительно. Это позволяет трактовать строение молекулы 6-метилпиридин-2-иламида **3e** как суперпозицию двух резонансных цвиттер-ионных структур **3e-I** и **3e-II** с преимущественным вкладом первой из них.



Можно предположить, что в молекуле **A** вклад резонансной структуры **3e-I** несколько выше, чем в молекуле **B**, что и приводит к некоторой разнице в их строении: скрученности связи C(8)–C(9) (торсионный угол C(7)–C(8)–C(9)–N(2) 13.8(4)° в молекуле **A** и 1.3(4)° в молекуле **B**) и к большему разуплощению амидного фрагмента в молекуле **A** (торсионный угол C(10)–N(2)–C(9)–C(8) составляет 162.5(3)° в молекуле **A** и –173.7(3)° в молекуле **B**). Плоскость пиридинового цикла в обеих молекулах практически копланарна амидному фрагменту (торсионный угол C(9)–N(2)–C(10)–N(3) 10.1(5)° в молекуле **A** и –6.1(4)° в молекуле **B**). Такая конформация 6-метилпиридин-2-иламида **3e** стабилизирована внутримолекулярными водородными связями N(2)–H···O(1) (H···O 1.86 Å, N–H···O 140° в молекуле **A** и H···O 1.73 Å, N–H···O 152° в молекуле **B**) и N(3)–H···O(2) (H···O 1.83 Å, N–H···O 142° в молекуле **A** и H···O 1.85 Å, N–H···O 136° в молекуле **B**). Частично насыщенный тиазиновый гетероцикл находится в конформации "твист-ванна" (параметры складчатости [9]: S 0.65, Θ 53.4°, Ψ 24.2° в молекуле **A**, S 0.59, Θ 49.7°, Ψ 23.2° в молекуле **B**). Отклонения атомов S(1) и C(8) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют –0.93 и –0.33 Å соответственно в молекуле **A** и 0.82 и 0.26 Å соответственно в молекуле **B**.

В молекуле 6-метилпиридин-2-иламида **3e** между атомами *N*-метильной группы и соседними сульфогруппой и атомом водорода в *peri*-положении бензольного кольца обнаружено достаточно сильное отталкивание, способствующее удлинению связи N(1)–C(1) до 1.407(3) Å в молекуле **A** и до 1.401(3) Å в молекуле **B**. Об этом свидетельствует серия укороченных внутримолекулярных контактов H(2)···C(16): 2.54 Å в молекуле **A** и 2.51 Å в молекуле **B** (сумма вандерваальсовых радиусов [10] 2.87 Å), H(2)···H(16a): 2.24 Å в молекулах **A** и **B** (2.34 Å), H(16a)···C(2): 2.77 Å в молекуле **A** и 2.72 Å в молекуле **B** (2.87 Å), H(16c)···O(4): 2.34 Å в молекулах **A** и **B** (2.46 Å).

Спектроскопия ЯМР ¹H и ¹³C, безусловно, даёт важную информацию о строении синтезированных гетариламидов **3–5**. В то же время однозначно судить об их существовании в виде внутренних солей без дополнительных исследований не представляется возможным. В пользу солевых форм в какой-то мере могут свидетельствовать весьма значительные (на 3–5 м. д.) сдвиги в слабое поле синглетных сигналов протонов амидных групп NH по сравнению с таковыми в спектрах ЯМР ¹H 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-*N*-(тиазол-2-ил)-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов, которые существуют исключительно в форме 4-OH [1]. Однако интерпретировать уширенные синглеты в области 14–16 м. д. как обусловленные протонами, связанными именно с пиридиновыми атомами азота, а не с атомами кислорода в положении 4 бензотиазинового ядра, на основании только лишь этих данных не совсем корректно.

Более информативной в части подтверждения существования амидов **3–5** в виде внутренних солей оказалась масс-спектрометрия. Здесь в первую очередь обращает на себя внимание неустойчивость исследуемых веществ, которые, в отличие от тиазол-2-иламидов [1], при ионизации электронным ударом настолько легко разрушаются, что пики молекулярных ионов если и удаётся зарегистрировать, то лишь в отдельных случаях и крайне низкой интенсивности.

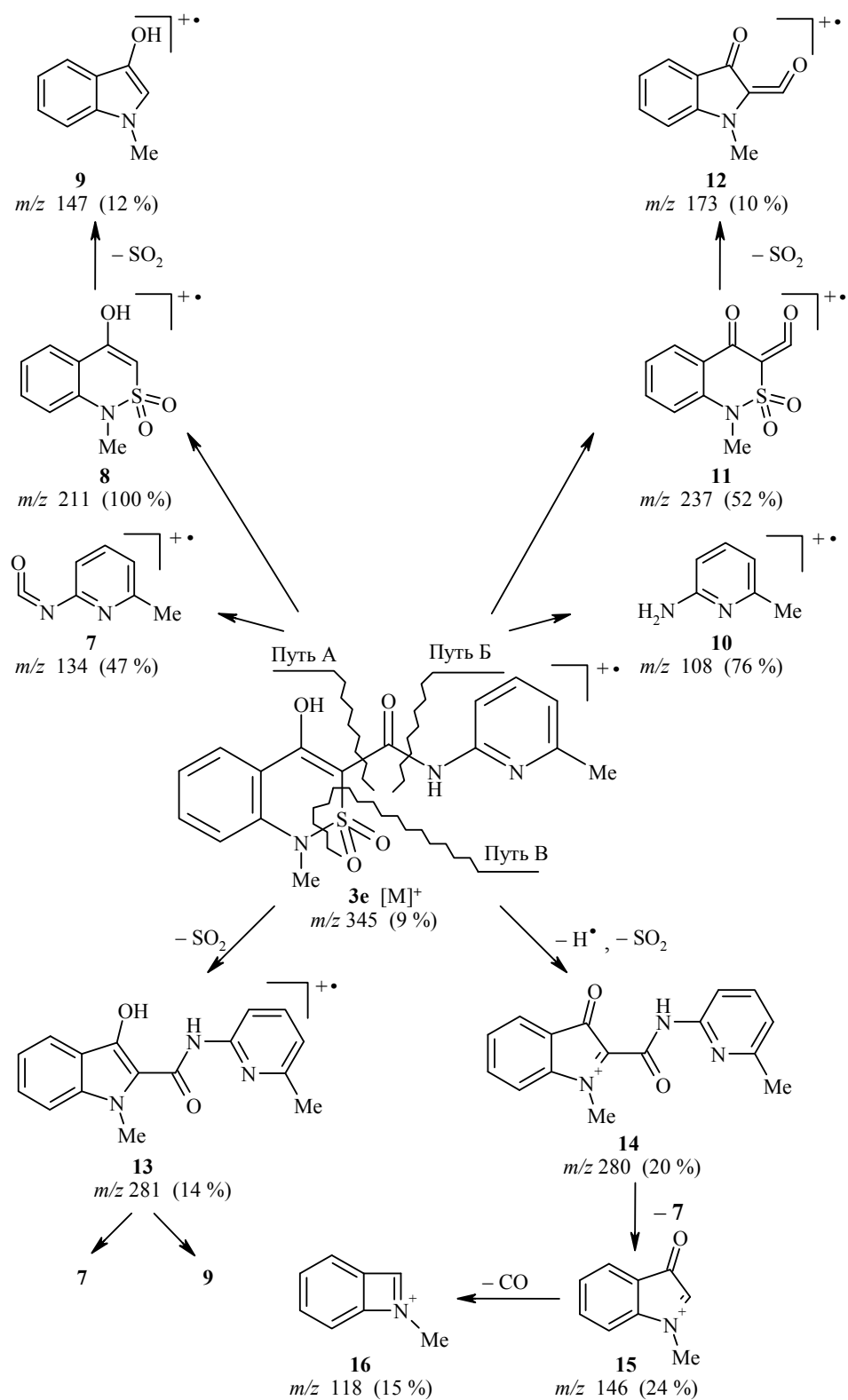
Приведённая на следующей странице схема на примере 6-метилпиридин-2-иламида **3e** показывает, что в характере первичной фрагментации анализируемых соединений улавливаются общие с тиазол-2-иламидами [1] черты. В частности, фрагментарные ионы изоцианата **7**, бензотиазина **8** и далее гидроксииндола **9**, а также пиридин-2-иламина **10**, кетена **11** и оксоиндола **12** свидетельствуют о том, что происходит как первоначальный разрыв связи бензотиазин–карбамидный фрагмент (путь А), так и деструкция связи СО–NHNet (путь Б) соответственно.

В то же время в масс-спектрометрической фрагментации амидов **3–5** обнаружено одно весьма существенное отличие – вследствие превращения во внутренние соли появляется третий вариант первичного распада их молекулярных катион-радикалов, представляющий собой нетипичное для несолевых форм элиминирование SO₂ (путь В). Существование амида **3e** в виде цвиттер-ионов двух типов – **3e-I** и **3e-II** – очевидно обуславливает появление в спектре двух продуктов изначального выброса SO₂ из молекулярного иона: 3-гидроксииндол-2-карбоксамид **13** и его 3-оксоаналога **14**. Первый из них далее распадается на уже упомянутые выше изоцианат **7** и гидроксииндол **9**. Второй сначала также теряет карбамидный фрагмент и превращается в индолиний **15**, после чего декарбонируется в катион **16**. Такая картина характерна для всех пиридин-2-иламидов **3a–h**, причём более высокую (в среднем примерно в два раза) интенсивность пиков фрагментов типа **14** можно было бы трактовать как повышенную склонность к элиминированию SO₂ из 4-оксобензотиазиновых форм **3e-II**. Однако в случае диазиновых производных **4** и **5** образование подобных осколков не зафиксировано вовсе (присутствуют только пики, соответствующие 3-гидроксииндол-2-карбоксамидам **13**). Впрочем, нельзя исключать, что пиримидин- и пиазин-2-иламиды **4** и **5** в своих солевых формах просто не содержат резонансные цвиттер-ионные структуры типа **3e-II**.

Анальгетическая активность всех синтезированных нами амидов **3–5** изучена на модели термического раздражения кончика хвоста крыс (tail-flick), подробно описанной нами в одном из предыдущих сообщений данной серии [11]. Все биологические опыты проведены на белых половозрелых нелинейных крысах-самцах весом 180–200 г в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, и Законом Украины №3447-IV "О защите животных от жестокого обращения" (2006). Для получения статистически достоверных результатов в тестировании каждого из амидов **3–5**, препаратов сравнения и в контроле было задействовано по 7 подопытных животных. Результаты биологических испытаний обрабатывали статистически [12], приняв при этом уровень значимости доверительного интервала $p \leq 0.05$. Все вещества вводили в скрининговой дозе 20 мг/кг перорально в виде тонких водных суспензий, стабилизированных твином-80. Контрольная группа животных получала только воду с твином-80.

Сравнительный анализ результатов проведённых нами биологических экспериментов (таблица) с данными предыдущего исследования [1] показывает, что в ряду *N*-гетарил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов (независимо от того, в какой форме они существуют) наблюдаются те же закономерности связи структура – анальгетическая активность, что и в случае изомерных им препаратов оксикамового ряда. Так, пиридин-2-иламид

всегда заметно уступает в обезболивающих свойствах 5-метилтиазол-2-иламиду независимо от положения атомов серы и азота в составляющем основу кислотной части молекулы бензотиазиноном цикле.



Анальгетическая активность гетариламидов 3–5 и препаратов сравнения

Соединение	Латентный период через 1 ч после введения соединений, с	Изменение длительности латентного периода по сравнению с контролем, %
3a	3.32 ± 0.14	+ 5.8
3b	3.20 ± 0.12	+ 1.9
3c	4.47 ± 0.13	+ 42.3
3d	3.25 ± 0.11	+ 3.6
3e	5.53 ± 0.14	+ 76.2
3f	6.18 ± 0.19	+ 96.7
3g	3.93 ± 0.13	+ 25.1
3h	3.36 ± 0.11	+ 7.0
4	6.22 ± 0.20	+ 98.1
5	3.34 ± 0.12	+ 6.3
Мелоксикам	4.91 ± 0.17	+ 56.3
Пироксикам	3.96 ± 0.15	+ 26.1
Контроль	3.14 ± 0.14	–

Метилирование пиридинового ядра на биологическом действии отражается неоднозначно: если 3- и 5-метилпиридин-2-иламиды **3b,d** практически не активны, то 4- и 6-метилзамещённые производные **3c,e** представляют собой уже весьма мощные анальгетики.

Из группы галогензамещённых пиридин-2-иламидов следует отметить 5-хлорпроизводное **3f**, продемонстрировавшее способность подавлять вызванную термическим раздражением болевую реакцию в два и четыре раза эффективнее, чем соответственно мелоксикам и пироксикам. Интересно, что дополнительный атом хлора в положении 3 пиридинового ядра (амид **3g**) снижает активность до уровня пироксикама, а замена хлора на бром (амид **3h**) вообще сопровождается практически полной утратой анальгетических свойств.

Среди диазагетариламидов чётко прослеживается зависимость оказываемого обезболивающего действия от положения второго атома азота в азиновом кольце. На фоне совершенно неактивного пиразин-2-иламида **5** пиридинового производное **4** показало самый лучший результат среди всех изученных нами до настоящего времени *N*-гетарил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов. Это послужило основанием для включения его вместе с амидом **3f** в группу промежуточных структур-лидеров для более широких фармакологических испытаний.

Таким образом, в настоящем исследовании нами предложен улучшенный способ получения *N*-гетарилзамещённых 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов, позволяющий вводить в реакцию склонные к разрушению при нагревании амины с сохранением высоких выходов и чистоты целевых продуктов. С помощью инструментальных методов анализа впервые показана возможность существования соединений такого рода в виде внутренних солей. Интересные находки в виде двух новых высокоактивных анальгетиков обнаружил и фармакологический скрининг.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворе DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне m/z 35–700, 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 [11].

1-Метил-2,2-диоксо-3-[(пиридиний-2-иламино)карбонил]-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-4-олат (3a). Колбу, содержащую 2.69 г (0.01 моль) метилового эфира **6**, 0.94 г (0.01 моль) 2-аминопиридина и 5 мл сухого *o*-ксилола, заполняют сухим аргоном. Затем, продолжая пропускать слабый ток аргона, реакционную смесь выдерживают на металлической бане при 150 °С в течение 1 ч, позволяя образующемуся метанолу отгоняться через подходящий дефлегматор. Охлаждают, добавляют 10 мл EtOH и оставляют на 3–5 ч при комнатной температуре. Выделившиеся кристаллы амида **3a** отфильтровывают, промывают холодным EtOH, сушат. Выход 3.02 г (91%). Т. пл. 206–208 °С (ДМФА–EtOH, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д. (*J*, Гц): 14.54 (2H, уш. с, N⁺H, CONH); 8.30 (1H, д, *J* = 5.7, H-6'); 8.20 (1H, т, *J* = 6.6, H-4'); 8.02 (1H, д, *J* = 7.9, H-5); 7.71 (1H, д, *J* = 7.2, H-3'); 7.55 (1H, т, *J* = 7.4, H-7); 7.33 (1H, т, *J* = 6.4, H-5'); 7.24–7.16 (2H, м, H-6,8); 3.30 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 174.9 (C=O); 164.6 (C-4); 149.5 (C-6'); 146.2 (C-4'); 141.3 (C-2'); 138.6 (C-8a); 133.4 (C-4a); 127.9 (C-7); 125.0 (C-5'); 123.1 (C-5); 118.9 (C-6); 117.6 (C-3'); 117.1 (C-6); 104.6 (C-3); 30.8 (NCH₃). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 267 (17), 266 (30), 237 (2), 211 (50), 173 (11), 147 (22), 146 (47), 120 (67), 118 (33), 94 (100), 91 (78), 77 (64). Найдено, %: С 54.28; Н 3.84; N 12.74; S 9.57. C₁₅H₁₃N₃O₄S. Вычислено, %: С 54.37; Н 3.95; N 12.68; S 9.68.

Гетариламида **3b–h**, **4** и **5** получают аналогично.

1-Метил-3-[(3-метилпиридиний-2-ил)амино]карбонил}-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-4-олат (3b). Выход 84%. Т. пл. 265–267 °С (ДМФА–EtOH, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д. (*J*, Гц): 15.39 (1H, уш. с, N⁺H); 15.04 (1H, с, CONH); 8.23–8.16 (2H, м, H-4',6'); 8.03 (1H, д, *J* = 8.0, H-5); 7.52 (1H, т, *J* = 7.6, H-7); 7.29 (1H, т, *J* = 6.5, H-5'); 7.20–7.13 (2H, м, H-6,8); 3.27 (3H, с, NCH₃); 3.06 (3H, с, 3'-CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 175.2 (C=O); 165.0 (C-4); 149.3 (C-6'); 145.1 (C-4'); 141.3 (C-2'); 136.3 (C-8a); 133.3 (C-4a); 128.0 (C-7); 125.5 (C-3'); 125.1 (C-5); 123.0 (C-3'); 118.4 (C-5'); 117.5 (C-6); 104.8 (C-3); 30.8 (NCH₃); 17.2 (3'-CH₃). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 281 (3), 280 (9), 237 (2), 211 (89), 173 (5), 147 (7), 146 (16), 134 (100), 118 (28), 108 (29), 91 (92), 77 (40). Найдено, %: С 55.73; Н 4.26; N 12.08; S 9.34. C₁₆H₁₅N₃O₄S. Вычислено, %: С 55.64; Н 4.38; N 12.17; S 9.28.

1-Метил-3-[(4-метилпиридиний-2-ил)амино]карбонил}-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-4-олат (3c). Выход 87%. Т. пл. 252–254 °С (ДМФА–EtOH, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д. (*J*, Гц): 15.07 (1H, уш. с, N⁺H); 14.76 (1H, с, CONH); 8.14 (1H, д, *J* = 6.1, H-6'); 8.00 (1H, д, *J* = 7.9, H-5); 7.54–7.48 (2H, м, H-7,3'); 7.21–7.13 (3H, м, H-6,8,5'); 3.27 (3H, с, NCH₃); 2.50 (3H, с, 4'-CH₃, совпадает с сигналами остаточных протонов DMSO-d_6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 174.6 (C=O); 164.5 (C-4); 149.6 (C-6'); 141.2 (C-4'); 137.3 (C-2'); 135.9 (C-8a); 133.2 (C-4a); 128.8 (C-7); 127.8 (C-5'); 125.2 (C-5); 122.9 (C-3'); 120.2 (C-8); 117.3 (C-6); 104.7 (C-3); 30.6 (NCH₃); 22.1 (4'-CH₃). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 281 (25), 280 (59), 237 (3), 211 (100), 173 (9), 147 (17), 146 (41), 134 (97), 118 (25), 108 (54), 91 (69), 77 (46). Найдено, %: С 55.55; Н 4.27; N 12.24; S 9.22. C₁₆H₁₅N₃O₄S. Вычислено, %: С 55.64; Н 4.38; N 12.17; S 9.28.

1-Метил-3-[(5-метилпиридиний-2-ил)амино]карбонил}-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-4-олат (3d). Выход 90%. Т. пл. 241–243 °С (ДМФА–EtOH, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д. (*J*, Гц): 15.12 (1H, уш. с, N⁺H); 14.49 (1H, с, CONH); 8.10 (1H, с, H-6'); 8.05–7.99 (2H, м, H-5,4'); 7.65 (1H, д, *J* = 6.7, H-3'); 7.53 (1H, т, *J* = 7.4, H-7);

7.22–7.15 (2H, м, Н-6,8); 3.28 (3H, с, NCH₃); 2.36 (3H, с, 5'-CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 174.7 (C=O); 164.5 (C-4); 147.7 (C-6'); 147.2 (C-4'); 141.3 (C-2'); 137.1 (C-8a); 133.3 (C-4a); 128.8 (C-7); 127.8 (C-5); 125.0 (C-5'); 122.9 (C-8); 117.4 (C-3'); 116.6 (C-6); 104.5 (C-3); 30.7 (NCH₃); 17.6 (5'-CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 281 (20), 280 (36), 237 (3), 211 (64), 173 (8), 147 (14), 146 (31), 134 (66), 118 (31), 108 (100), 91 (80), 77 (67). Найдено, %: С 55.71; Н 4.43; N 12.22; S 9.23. C₁₆H₁₅N₃O₄S. Вычислено, %: С 55.64; Н 4.38; N 12.17; S 9.28.

1-Метил-3-{{(6-метилпиридиний-2-ил)амино}карбонил}-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-4-олат (3e). Выход 92%. Т. пл. 234–236 °С (ДМФА–EtOH, 1:3). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 15.16 (1H, уш. с, N⁺H); 14.55 (1H, с, CONH); 8.07–8.01 (2H, м, Н-5,4'); 7.89 (1H, д, *J* = 7.5, Н-3'); 7.58 (1H, т, *J* = 7.4, Н-7); 7.27–7.20 (2H, м, Н-6,8); 7.16 (1H, д, *J* = 7.1, Н-5'); 3.32 (3H, с, NCH₃); 2.62 (3H, с, 6'-CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 174.5 (C=O); 164.1 (C-4); 150.5 (C-6'); 149.7 (C-4'); 146.0 (C-2'); 141.3 (C-8a); 133.3 (C-4a); 127.8 (C-7); 125.0 (C-5'); 122.9 (C-5); 118.9 (C-8); 117.4 (C-3'); 113.8 (C-6); 104.8 (C-3); 30.7 (NCH₃); 20.3 (6'-CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 345 [M]⁺ (9), 281 (14), 280 (20), 237 (52), 211 (100), 173 (10), 147 (12), 146 (24), 134 (47), 118 (15), 108 (76), 91 (58), 77 (31). Найдено, %: С 55.73; Н 4.41; N 12.20; S 9.36. C₁₆H₁₅N₃O₄S. Вычислено, %: С 55.64; Н 4.38; N 12.17; S 9.28.

1-Метил-2,2-диоксо-3-{{(5-хлорпиридиний-2-ил)амино}карбонил}-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-4-олат (3f). Выход 94%. Т. пл. 230–232 °С (ДМФА–EtOH, 1:3). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 15.09 (1H, уш. с, N⁺H); 14.32 (1H, с, CONH); 8.35 (1H, д, *J* = 1.4, Н-6'); 8.15 (1H, д, *J* = 8.1, Н-4'); 8.08 (1H, д, *J* = 7.9, Н-5); 7.91 (1H, д, *J* = 8.0, Н-3'); 7.77 (1H, т, *J* = 7.6, Н-7); 7.48 (1H, д, *J* = 8.4, Н-8); 7.37 (1H, т, *J* = 7.1, Н-6); 3.49 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 171.0 (C=O); 163.9 (C-4); 150.0 (C-6'); 145.6 (C-4'); 144.6 (C-2'); 137.3 (C-8a); 134.5 (C-4a); 127.6 (C-7); 126.1 (C-5'); 124.2 (C-5); 123.9 (C-8); 118.4 (C-3'); 116.2 (C-6); 104.9 (C-3); 31.9 (NCH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 365/367 [M]⁺ (3/3), 301/303 (40/13), 300/302 (31/16), 237 (7), 211 (6), 173 (25), 154/156 (7/3), 147 (24), 146 (70), 128/130 (100/49), 118 (10), 91 (24), 77 (27). Найдено, %: С 49.20; Н 3.25; N 11.42; S 8.84. C₁₅H₁₂ClN₃O₄S. Вычислено, %: С 49.25; Н 3.31; N 11.49; S 8.77.

3-{{(3,5-Дихлорпиридиний-2-ил)амино}карбонил}-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-4-олат (3g). Выход 85%. Т. пл. 209–211 °С (ДМФА–EtOH, 1:3). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 14.67 (2H, уш. с, N⁺H, CONH); 8.42 (1H, с, Н-6'); 8.26 (1H, с, Н-4'); 8.07 (1H, д, *J* = 7.9, Н-5); 7.71 (1H, т, *J* = 7.5, Н-7); 7.41 (1H, д, *J* = 8.4, Н-8); 7.34 (1H, т, *J* = 7.3, Н-6); 3.46 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 173.2 (C=O); 164.3 (C-4); 155.0 (C-6'); 144.6 (C-4'); 140.7 (C-2'); 136.9 (C-8a); 134.3 (C-4a); 127.8 (C-7); 126.1 (C-3'); 123.6 (C-5); 122.9 (C-8); 118.1 (C-3'); 117.7 (C-6); 104.9 (C-3); 31.5 (NCH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 335/337 (2/1), 237 (5), 211 (100), 188/190 (91/55), 173 (4), 162/164 (24/13), 147 (3), 146 (10), 118 (14), 91 (34), 77 (19). Найдено, %: С 44.95; Н 2.86; N 10.43; S 7.97. C₁₅H₁₁Cl₂N₃O₄S. Вычислено, %: С 45.01; Н 2.77; N 10.50; S 8.01.

3-{{(5-Бромпиридиний-2-ил)амино}карбонил}-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-4-олат (3h). Выход 91%. Т. пл. 242–244 °С (ДМФА–EtOH, 1:3). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 15.02 (1H, уш. с, N⁺H); 14.45 (1H, с, CONH); 8.42 (1H, д, *J* = 1.5, Н-6'); 8.11–8.04 (3H, м, Н-5,3',4'); 7.76 (1H, т, *J* = 7.6, Н-7); 7.47 (1H, д, *J* = 8.4, Н-8); 7.38 (1H, т, *J* = 7.3, Н-6); 3.49 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 171.0 (C=O); 163.8 (C-4); 150.3 (C-6'); 147.4 (C-4'); 146.8 (C-2'); 142.7 (C-8a); 137.3 (C-4a); 134.3 (C-7); 128.8 (C-5); 127.7 (C-5'); 123.8 (C-8); 118.4 (C-3'); 116.7 (C-6); 104.7 (C-3); 31.7 (NCH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 409/411 [M]⁺ (4/8), 345/347 (51/53), 344/346 (48/55), 237 (11), 211 (18), 198/200 (20/19), 173 (50), 172/174 (94/91), 147 (46), 146 (83), 145 (100), 118 (12), 91 (37), 77 (45). Найдено, %: С 43.87; Н 3.02; N 10.30; S 7.75. C₁₅H₁₂BrN₃O₄S. Вычислено, %: С 43.92; Н 2.95; N 10.24; S 7.82.

1-Метил-2,2-диоксо-3-{{(пиримидин-1-ий-2-ил)амино}карбонил}-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-4-олат (4). Выход 82%. Т. пл. 213–215 °С (ДМФА–EtOH, 1:3). Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 14.38 (2H, уш. с, N^+H , CONH); 8.83 (2H, д, $J = 5.4$, H-4',6'); 8.03 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.53 (1H, т, $J = 7.7$, H-7); 7.36 (1H, т, $J = 5.2$, H-5'); 7.22–7.15 (2H, м, H-6,8); 3.29 (3H, с, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 175.2 (C=O); 163.9 (C-4); 158.3 (C-2'); 154.5 (C-6'); 141.3 (C-4'); 133.4 (C-8a); 128.1 (C-4a); 125.3 (C-7); 123.1 (C-5); 117.6 (C-5'); 116.3 (C-8); 110.6 (C-6); 104.7 (C-3); 30.9 (NCH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 (9), 237 (8), 211 (27), 173 (8), 147 (7), 146 (18), 121 (29), 118 (16), 95 (100), 91 (42), 77 (33). Найдено, %: C 50.66; H 3.71; N 16.93; S 9.72. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 50.60; H 3.64; N 16.86; S 9.65.

1-Метил-2,2-диоксо-3-[(пирозин-1-ий-2-иламино)карбонил]-1H-2 λ ⁶,1-бензотиазин-4-олат (5). Выход 88%. Т. пл. 205–207 °С (ДМФА–EtOH, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 14.57 (2H, уш. с, N^+H , CONH); 9.38 (1H, с, H-3'); 8.43 (2H, д, $J = 4.8$, H-5',6'); 8.10 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 7.78 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.49 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.39 (1H, т, $J = 7.3$, H-6); 3.51 (3H, с, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 171.8 (C=O); 163.0 (C-4); 151.2 (C-3'); 149.2 (C-6'); 143.4 (C-5'); 139.5 (C-8a); 136.8 (C-2'); 134.0 (C-4a); 127.8 (C-7); 123.7 (C-5); 122.8 (C-8); 118.2 (C-6); 105.3 (C-3); 31.7 (NCH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 332 [$\text{M}]^+$ (3), 268 (19), 237 (14), 211 (100), 173 (7), 147 (8), 146 (22), 121 (57), 118 (27), 95 (19), 91 (67), 77 (39). Найдено, %: C 50.67; H 3.59; N 16.95; S 9.73. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 50.60; H 3.64; N 16.86; S 9.65.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3e. Кристаллы соединения **3e** ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, M 345.38) моноклинные (ДМФА), при 20 °С: a 26.914(3), b 7.3313(6), c 16.225(1) Å; β 106.788(7)°; V 3065.1(5) Å³; Z 8, пространственная группа $\text{P2}_1/\text{c}$; $d_{\text{выч}}$ 1.497 г/см³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.239 мм⁻¹, $F(000)$ 1440. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 34294 отражений (8945 независимых, R_{int} 0.098) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}}$ 60°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [13]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{эжв}}$ ($n = 1.5$ 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 0.156 по 8883 отражениям (R_1 0.068 по 4144 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 0.898). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 973070).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, С. П. Дзюбенко, Г. Сим, *XTC*, 114 (2014). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 103 (2014).]
2. A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications of the Most Relevant APIs*, 5th ed., Thieme, Stuttgart, 2008.
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА Новая волна: издатель Умеренков, Москва, 2009.
4. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, С. В. Слободзян, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *XTC*, 1362 (2005). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 1158 (2005)].
5. И. В. Украинец, А. А. Ткач, Л. А. Гриневич, А. В. Туров, О. В. Бевз, *XTC*, 719 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 567 (2009).]
6. И. В. Украинец, Л. А. Гриневич, А. А. Ткач, О. В. Бевз, С. В. Слободзян, *XTC*, 1324 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1058 (2009).]
7. І. В. Українець, О. В. Моспанова, Л. О. Гріневич, О. В. Колісник, *Медицина хімія*, **12**, № 2, 68 (2010).

8. A. G. Orpen, L. Brammer, F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, R. Taylor, in *Structure Correlation*, H.-B. Burgi, J. D. Dunitz (Eds.), VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
9. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya, *J. Phys. Org. Chem.*, **3**, 147 (1990).
10. Ю. В. Зефи́ров, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
11. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, С. П. Дзюбенко, *XГС*, 1479 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1378 (2013).]
12. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Всерос. науч. центр по безопасности биол. актив. веществ, Москва, 2000, с. 308.
13. 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 9.12.2013

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

³ *Чанчуньский медицинский колледж,
Цзилинь Дорога, 6177, Чанчунь 130031, Китай
e-mail: liuyy3290@yandex.ru*