

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

2,1-БЕНЗОТИАЗИН-2,2-ДИОКСИДЫ

1. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ 1-*R*-4-ГИДРОКСИ-2,2-ДИОКСО- 1*H*-2λ⁶,1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Предложен препаративный метод получения и осуществлён синтез серии сложных эфиров 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот. На примере 1-*N*-метилзамещённого производного изучены особенности пространственного строения соединений этого типа. Приводятся результаты изучения обезболивающих свойств полученных веществ.

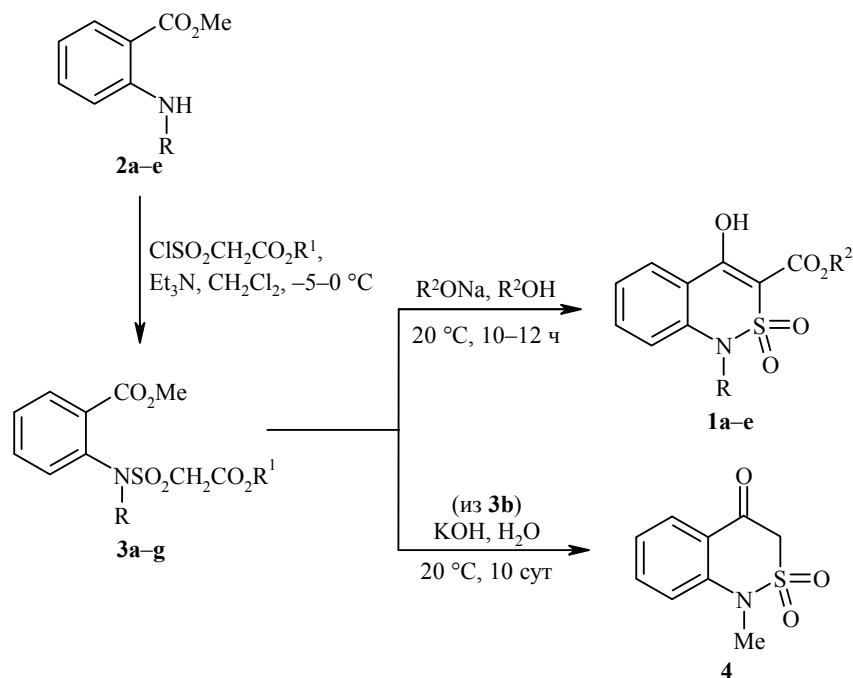
Ключевые слова: 2,1-бензотиазины, сложные эфиры, анальгетическая активность, ацилирование, гетероциклизация.

Химическая модификация относится к наиболее простым в исполнении и широко применяемым способам улучшения фармакологических и фармацевтических свойств биологически активных веществ [1, 2]. Эта общепризнанная и ставшая уже традиционной для медицинской химии методология достаточно успешно использована нами для оптимизации нескольких структур-лидеров, обнаруженных среди многочисленных производных 4-гидроксихинолин-2-онов [3–7].

Интересным продолжением исследований в этом направлении представляется замена карбонила в положении 2 на сульфогруппу, т. е. переход от 4-гидроксихинолин-2-онов к 4-гидрокси-2,1-бензотиазин-2,2-диоксидам. В литературе можно найти множество примеров подобных модификаций [8, 9], в том числе и продемонстрировавших отличные в биологическом отношении результаты [10, 11]. Как объекты изучения при этом фигурируют самые разнообразные 2,2-диоксо-2,1-бензотиазины (сульфостирилы). И только их 4-гидроксипроизводные до настоящего времени оставались вне поля зрения исследователей. Мы попытались хотя бы частично восполнить создавшийся пробел, запланировав провести по обозначенной тематике цикл синтетико-биологических работ. Результаты первой из них, посвящённой сложным эфирам 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот **1**, представлены в настоящем сообщении.

Синтез целевых алкил-2,1-бензотиазин-3-карбоксилатов **1** осуществлён по схеме, аналогичной получению хинолоновых аналогов [12], с той лишь разницей, что при ацилировании метилантранилатов **2** вместо алкилмалонилхлоридов использованы алкилхлорсульфонилacetаты [13]. Эта начальная стадия представляет собой тривиальную синтетическую процедуру и какими-либо особенностями не отличается. Образующиеся сульфанилиды **3** обычно сразу подвергаются гетероциклизации, хотя при необходимости их можно выделить в чистом виде и охарактеризовать (см. экспериментальную часть).

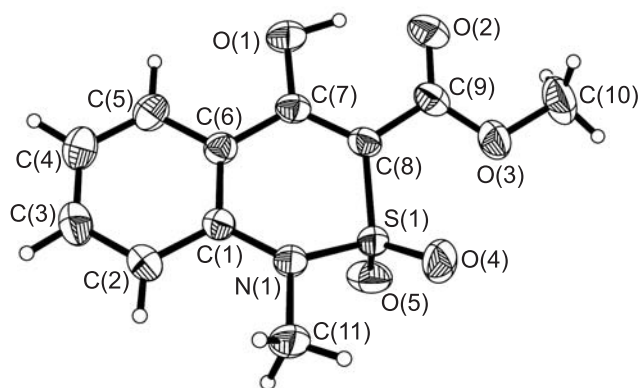
Считается, что сульфонильная группа примерно в два раза сильнее повышает кислотность соседних атомов водорода, чем карбонильная [14]. Отсюда



1–3 **a**, **3f**, **g** R = H; 1–3 **b** R = Me; 1–3 **c** R = Et, 1–3 **d** R = All, 1–3 **e** R = Ph;
 3 **a** R¹ = Et, **b**, **d**–**f** R¹ = Me, **c**, **g** R¹ = *i*-Pr; 1 **a** R² = Et, **b**–**e** R² = Me

вполне логично было ожидать, что благодаря повышенной СН-кислотности метиленового звена циклизация промежуточных алкил-2-[2-(алкоксикарбонил)фенилсульфамоил]ацетатов **3** пройдёт особенно легко. Однако эксперименты показали, что в действительности для этого требуются несколько бóльшие усилия, чем в случае, казалось бы, менее реакционноспособных алкил-2-[2-(алкоксикарбонил)фенилкарбамоил]ацетатов. Эти карбонильные аналоги сульфанилидов **3**, как известно [15, 16], чрезвычайно легко превращаются в алкил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилаты уже при комнатной температуре в присутствии относительно слабых оснований (карбонат лития или алкиламины). Однако замкнуть 2,1-бензотиазиновый цикл с этими катализаторами не удалось даже при длительном нагревании – для этого необходимы более сильные основания, например алкоголяты натрия. В таких условиях диэферы **3** проявляют повышенную склонность к переэтерификации.

Ещё одно интересное различие в химических свойствах ациклических алкил-2-[2-(алкоксикарбонил)фенилкарбамоил]ацетатов и сульфанилидов **3** обнаружено при их обработке водными растворами КОН. Первые, как было установлено ранее [12], быстро формируют 3-алкоксикарбонилзамещённый хинолоновый цикл, причём сложноэфирный фрагмент при этом затрагивается. Удалить его возможно только после длительного кипячения реакционной смеси. На примере *N*-метилпроизводного **3b** показано, что сульфанилиды **3** в таких условиях тоже способны претерпевать гетероциклизацию, но проходит она гораздо медленнее и к тому же сопровождается потерей алкоксикарбонильной группы уже при комнатной температуре, приводя в конечном итоге к 1-метил-4-оксо-3,4-дигидро-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-2,2-диону (**4**).



Строение молекулы *N*-метилзамещённого эфира **1b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Строение синтезированных нами соединений подтверждено спектроскопией ЯМР ^1H и ^{13}C . Более интересная информация получена с помощью РСА, проведённого на примере *N*-метилзамещённого эфира **1b**. Как характерную особенность пространственного строения соединений этого типа, прежде всего, следует отметить то, что составляющий их основу гетероцикл, в отличие от хинолоновых аналогов, не является плоским. Так, например, частично насыщенное тиазиновое кольцо эфира **1b** находится в конформации "полукресло" (параметры складчатости [17]: S 0.52, Θ 48.0°, Ψ 27.4°). Отклонения атомов N(1) и S(1) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют -0.23 и 0.35 Å соответственно (рисунок). Не исключено, что именно это структурное отличие 4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазинов от совершенно плоских 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов [18–20] и является тем фактором, который в какой-то мере объясняет необходимость несколько больших энергетических затрат для их формирования.

Атом азота имеет пирамидальную конфигурацию: сумма центрированных на нём валентных углов составляет 356°. Связь S(1)–O(5) занимает аксиальное положение, а связь S(1)–O(4) – экваториальное (торсионные углы O(5)–S(1)–N(1)–C(1) $-74.3(1)^\circ$, O(4)–S(1)–N(1)–C(1) $157.8(1)^\circ$). Сложноэфирный заместитель практически копланарен эндоциклической двойной связи (торсионный угол C(7)–C(8)–C(9)–O(2) $8.4(1)^\circ$), чему способствует образование сильной внутримолекулярной водородной связи O(1)–H···O(2): H···O 1.59 Å, O–H···O 155° . Образование водородной связи обуславливает также укорочение связи O(1)–C(7) до $1.327(1)$ Å по сравнению со средним значением 1.362 Å [21] и удлинение связей O(2)–C(9) $1.230(1)$ Å (среднее значение 1.210 Å) и C(7)–C(8) $1.374(1)$ Å (1.326 Å). Метильная группа сложноэфирного заместителя находится в *ap*-конформации относительно связи C(8)–C(9) (торсионный угол C(10)–O(3)–C(9)–C(8) $179.2(1)^\circ$). Заметное отталкивание между метильным заместителем при атоме азота и атомами бициклического фрагмента, о чём свидетельствуют укороченные внутримолекулярные контакты H(2)···C(11) 2.55 Å при сумме вандерваальсовых радиусов [22] 2.87 Å, H(11b)···C(2) 2.85 Å (2.87 Å), H(11c)···C(2) 2.86 Å (2.87 Å), и аттрактивное взаимодействие H(11a)···O(4) 2.38 Å (2.46 Å) способствуют удлинению связи N(1)–C(1) до $1.402(1)$ Å по сравнению со средним значением 1.371 Å. Также в молекуле обнаружено аттрактивное взаимодействие H(5)···O(1) 2.36 Å (2.46 Å).

Скрининговые исследования анальгетических свойств эфиров **1a–e** выполнены на стандартной модели термического раздражения кончика хвоста (tail-flick) [23], позволяющей судить о центральном влиянии на ноцицептивную систему (см. экспериментальную часть).

Анализ полученных экспериментальных данных показал, что *N*-метил- и *N*-фенилзамещённые эфиры **1b** и **1e** анальгетической активностью не обладают вовсе. Однако у *N*-этильного производного **1c** она проявляется уже на уровне пироксикама (+24.9%): +23.6%. У незамещённого в положении 1 эфира **1a** обезболивающие свойства возрастают до 64.0% – он способен подавлять болевую реакцию сильнее не только пироксикама, но и диклофенака (+38.9%), достигая уровня одного из наиболее мощных ненаркотических анальгетиков кеторолака (+65.4%). Самую высокую активность из всей группы изученных веществ проявил метиловый эфир 1-аллил-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты (**1d**), анальгетический эффект которого (+71.1%) превысил все использованные в эксперименте препараты сравнения.

Таким образом, в результате проведённого исследования предложен простой в исполнении способ получения алкил-1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилатов, которые представляют интерес в качестве основы для создания новых высокоэффективных анальгетиков.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворе DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart.

Этиловый эфир 4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты (1a). К раствору 1.51 г (0.010 моль) метилантранилаата (**2a**) и 1.54 мл (0.011 моль) триэтиламина в 20 мл CH₂Cl₂ при охлаждении (–5–0 °С) и перемешивании по каплям добавляют 2.05 г (0.011 моль) этилхлорсульфонилатацетата. Через 5 ч к реакционной смеси добавляют 50 мл воды, подкисляют 1 н. HCl до pH 4 и тщательно перемешивают. Органический слой отделяют, сушат над безводным CaCl₂, после чего растворитель отгоняют (в конце при пониженном давлении). К остатку (сульфанилид **3a**) добавляют раствор этилата натрия в безводном этиловом спирте (из 0.69 г (0.030 моль) металлического натрия и 15 мл абсолютного этанола), доводят до кипения и оставляют на 10–12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют холодной водой и подкисляют 1 н. HCl до pH 3. Выделившийся осадок эфира **1a** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.53 г (94%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 165–167 °С (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 12.51 (2H, уш. с, OH, NH); 7.92 (1H, д, *J* = 8.0, H-5); 7.63 (1H, т, *J* = 7.4, H-6); 7.23 (1H, т, *J* = 7.4, H-7); 7.15 (1H, д, *J* = 8.0, H-8); 4.40 (2H, к, *J* = 6.9, OCH₂); 1.31 (3H, т, *J* = 6.9, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 168.2 (C-4); 167.4 (C=O); 139.4 (C-8a); 135.6 (C-7); 126.8 (C-5); 123.5 (C-6); 119.7 (C-4a); 118.4 (C-8); 105.7 (C-3); 62.2 (OCH₂); 14.6 (CH₃). Найдено, %: C 49.15; H 4.18; N 5.14. C₁₁H₁₁NO₅S. Вычислено, %: C 49.07; H 4.12; N 5.20.

Метиловый эфир 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты (1b) получен аналогично из метил-*N*-метилантранилаата (**2b**) и метилхлорсульфонилатацетата, основной катализатор – метилат натрия в метаноле. Выход 84%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 133–135 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 13.14 (1H, с, 4-OH); 8.03 (1H, д, *J* = 8.1, H-5); 7.73 (1H, т, *J* = 7.8, H-7); 7.39 (1H, д, *J* = 8.4, H-8); 7.32 (1H, т, *J* = 7.6, H-6); 4.00 (3H, с, OCH₃); 3.43 (3H, с, NCH₃). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 167.4 (C-4); 166.5 (C=O); 141.4 (C-8a); 135.7 (C-7); 127.2 (C-5); 123.9 (C-6); 118.3 (C-4a); 117.8 (C-8); 105.7 (C-3); 53.9 (OCH₃); 31.5 (NCH₃). Найдено, %: C 49.17; H 4.21; N 5.13. C₁₁H₁₁NO₅S. Вычислено, %: C 49.07; H 4.12; N 5.20.

Метилловый эфир 4-гидрокси-1-этил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты (1c) получен аналогично из метил-N-этилантранилата (2c) и изопропилхлорсульфонилацетата, основной катализатор – метилат натрия в метаноле. Выход 80%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 111–113 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 13.07 (1H, с, 4-OH); 8.03 (1H, д, *J* = 8.3, H-5); 7.71 (1H, т, *J* = 7.6, H-7); 7.46 (1H, д, *J* = 8.3, H-8); 7.32 (1H, т, *J* = 7.6, H-6); 4.04 (2H, к, *J* = 7.1, NCH₂); 3.98 (3H, с, OCH₃); 1.28 (3H, т, *J* = 7.1, NCH₂CH₃). Найдено, %: C 50.75; H 4.54; N 5.02. C₁₂H₁₃NO₅S. Вычислено, %: C 50.88; H 4.63; N 4.94.

Метилловый эфир 1-аллил-4-гидрокси-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты (1d) получен аналогично из метил-N-аллилантранилата (2d) и метилхлорсульфонилацетата, основной катализатор – метилат натрия в метаноле. Выход 82%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 116–118 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 13.15 (1H, с, 4-OH); 8.00 (1H, д, *J* = 8.1, H-5); 7.72 (1H, т, *J* = 7.7, H-7); 7.44 (1H, д, *J* = 8.3, H-8); 7.34 (1H, т, *J* = 7.7, H-6); 6.00–5.77 (1H, м, CH); 5.26 (1H, д, *J* = 15.3) и 5.18 (1H, д, *J* = 9.3, CH=CH₂); 4.58 (2H, д, *J* = 4.8, NCH₂); 3.89 (3H, с, OCH₃). Найдено, %: C 52.76; H 4.32; N 4.69. C₁₃H₁₃NO₅S. Вычислено, %: C 52.87; H 4.44; N 4.74.

Метилловый эфир 4-гидрокси-1-фенил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты (1e) получен аналогично из метил-N-фенилантранилата (2e) и метилхлорсульфонилацетата, основной катализатор – метилат натрия в метаноле. Выход 77%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 171–173 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 13.30 (1H, с, 4-OH); 8.09 (1H, д, *J* = 7.7, H-5); 7.58–7.49 (4H, м, H-7,2',4',6'); 7.36–7.29 (3H, м, H-6,3',5'); 6.73 (1H, д, *J* = 8.0, H-8); 3.96 (3H, с, OCH₃). Найдено, %: C 58.10; H 4.03; N 4.16. C₁₆H₁₃NO₅S. Вычислено, %: C 58.00; H 3.95; N 4.23.

Метилловый эфир 2-{(2-метокси-2-оксоэтил)сульфонил}(метил)амино}бензойной кислоты (3b) получен аналогично сульфанилиду 3a (см. синтез бензотиазина 1a) из метил-N-метилантранилата (2b) и метилхлорсульфонилацетата. Выход 89%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 60–62 °С (MeOH–H₂O, 3:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.82 (1H, д, *J* = 7.6, H-3); 7.70 (1H, т, *J* = 7.6, H-5); 7.62 (1H, д, *J* = 7.9, H-6); 7.53 (1H, т, *J* = 7.4, H-4); 4.37 (2H, с, SCH₂); 3.83 (3H, с, CH₂COOCH₃); 3.72 (3H, с, ArCOOCH₃); 3.28 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 166.8 (ArC=O); 164.4 (CH₂–C=O); 139.9 (C-1); 133.7 (C-5); 132.2 (C-3); 131.2 (C-6); 130.3 (C-4); 129.2 (C-2); 55.7 (SCH₂); 53.3 (OCH₃); 52.9 (OCH₃); 29.9 (NCH₃). Найдено, %: C 47.72; H 4.94; N 4.73. C₁₂H₁₃NO₆S. Вычислено, %: C 47.83; H 5.02; N 4.65.

Метилловый эфир 2-{(2-метокси-2-оксоэтил)сульфонил}амино}бензойной кислоты (3f) получен аналогично сульфанилиду 3a (см. синтез бензотиазина 1a) из метилантранилата (2a) и метилхлорсульфонилацетата. Выход 96%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 95–97 °С (MeOH–H₂O, 3:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 10.49 (1H, с, NH); 7.98 (1H, д, *J* = 7.7, H-3); 7.71–7.60 (2H, м, H-5,6); 7.26 (1H, т, *J* = 7.0, H-4); 4.53 (2H, с, SCH₂); 3.90 (3H, с, CH₂COOCH₃); 3.61 (3H, с, ArCOOCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 168.3 (ArC=O); 164.0 (CH₂–C=O); 139.6 (C-1); 135.4 (C-5); 131.8 (C-3); 124.5 (C-6); 119.8 (C-4); 118.0 (C-2); 56.1 (SCH₂); 53.4 (OCH₃); 53.3 (OCH₃). Найдено, %: C 46.08; H 4.64; N 4.95. C₁₁H₁₃NO₆S. Вычислено, %: C 45.99; H 4.56; N 4.88.

Метилловый эфир 2-{(2-изопропокси-2-оксоэтил)сульфонил}амино}бензойной кислоты (3g) получен аналогично сульфанилиду 3a (см. синтез бензотиазина 1a) из метилантранилата (2a) и изопропилхлорсульфонилацетата. Выход 94%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 72–74 °С (Me₂CO–H₂O, 3:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 11.37 (1H, с, NH); 8.08 (1H, д, *J* = 7.8, H-3); 7.70–7.58 (2H, м, H-5,6); 7.24 (1H, т, *J* = 7.2, H-4); 4.89 (1H, м, CH); 4.46 (2H, с, SCH₂); 2.64 (3H, с, OCH₃); 1.10 (6H, д, *J* = 6.4, CH(CH₃)₂). Найдено, %: C 49.41; H 5.50; N 4.36. C₁₃H₁₇NO₆S. Вычислено, %: C 49.52; H 5.43; N 4.44.

1-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-2,2-дион (4). Растворяют 3.01 г (0.01 моль) сульфанилида **3b** в 15 мл 15% водного раствора КОН и оставляют при комнатной температуре на 10 сут. Подкисляют HCl до pH 3. Выделившийся осадок бензотиазина **4** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.71 г (81%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 120–122 °С (Et₂O) (т. пл. 122–123 °С (Et₂O) [24], т. пл. 118–119 °С [25]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.03 (1H, д, *J* = 7.8, H-5); 7.81 (1H, т, *J* = 7.6, H-7); 7.45 (1H, д, *J* = 8.1, H-8); 7.33 (1H, т, *J* = 7.7, H-6); 5.00 (2H, с, 3-CH₂); 3.41 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 185.9 (C=O); 137.3 (C-7); 129.1 (C-8a); 128.8 (C-5); 127.9 (C-6); 124.2 (C-8); 119.4 (C-4a); 61.5 (3-CH₂); 32.4 (NCH₃).

Рентгеноструктурное исследование соединения 1b. Кристаллы соединения **1b** (C₁₁H₁₁NO₅S, *M* 269.28) моноклинные (ацетон), при 20 °С: *a* 7.4863(3), *b* 18.8961(5), *c* 8.8496(3) Å; β 111.569(4)°, *V* 1164.22(7) Å³, *Z* 4, пространственная группа *P*2₁/*n*, *d*_{выч} 1.536 г/см³, μ(МоК α) 0.291 мм⁻¹, *F*(000) 560. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 13394 отражений (3396 независимых, *R*_{int} 0.014) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (МоК α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, 2 θ _{макс} 60°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [26]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены в изотропном приближении. Структура уточнена по *F*² полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до *wR*₂ 0.092 по 3318 отражениям (*R*₁ 0.030 по 2878 отражениям с *F* > 4 σ (*F*), *S* 1.051). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 945496).

Анальгетическая активность синтезированных соединений изучена на модели термического раздражения кончика хвоста крыс [23]. Опыты проведены в полном 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). Кончик хвоста подопытного животного погружают в нагретую до 54 °С водяную баню. Определяют исходную продолжительность латентного периода иммерсии (отдёргивания) хвоста, выраженную в секундах. Антиноцицептивный эффект (в %) оценивают по изменению длительности латентного периода через 1 ч после введения исследуемых веществ.

Все тестируемые вещества и препараты сравнения (пироксикам, диклофенак и кеторолак) вводили перорально в виде стабилизированных Твином-80 тонких водных суспензий или растворов в дозе 20 мг/кг. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество растворителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Кубиньи, *Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева)*, **L**, № 2, 5 (2006).
2. J. P. Hughes, S. Rees, S. B. Kalindjian, K. L. Philpott, *Br. J. Pharmacol.*, **162**, 1239 (2011).
3. И. В. Украинец, В. В. Кравцова, А. А. Ткач, В. Б. Рыбаков, *ХГС*, 875 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 698 (2009).]
4. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Л. А. Гриневич, В. Е. Кузьмин, А. Г. Артеменко, *ХГС*, 868 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 699 (2010).]
5. И. В. Украинец, А. А. Ткач, В. В. Кравцова, В. И. Мамчур, Е. Ю. Коваленко, *ХГС*, 1050 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 850 (2010).]
6. И. В. Украинец, Л. А. Гриневич, А. А. Ткач, О. В. Горохова, В. Н. Кравченко, Г. Сим, *ХГС*, 1681 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1364 (2010).]
7. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, А. А. Давиденко, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1690 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1371 (2010).]

8. J. Minville, J. Poulin, C. Dufresne, C. F. Sturino, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 3677 (2008).
9. K. Popov, T. Volovnenko, J. Volovenko, *Beilstein J. Org. Chem.*, **5**, No. 42 (2009), DOI: 10.3762/bjoc.5.42.
10. A. Fensome, J. Goldberg, C. C. McComas, E. J. Trybulski, R. P. Woodworth, D. C. Deecher, G. T. Whiteside, P. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 1555 (2010).
11. M. Pieroni, S. Sabatini, S. Massari, G. W. Kaatz, V. Cecchetti, O. Tabarrini, *Med. Chem. Commun.*, 1092 (2012).
12. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, А. В. Туров, С. В. Слободзян, *ХТС*, 636 (1992). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **28**, 534 (1992).]
13. J. G. Lombardino, D. E. Kuhla, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, A. J. Boulton (Eds.), Academic Press, New York, 1981, vol. 28, p. 73.
14. Х. Беккер, Г. Домшке, Э. Фангхенель, М. Фишер, К. Гевальд, Р. Майер, Д. Пафель, Г. Шмидт, К. Шветлик, В. Бергер, И. Фауст, Ф. Генц, Р. Глух, К. Мюллер, К. Шолльберг, Э. Зайлер, Г. Цеппенфельд, *Органикум*, Мир, Москва, 1992, т. 2, с. 295.
15. И. В. Украинец, Дис. докт. хим. наук, Харьков, 1992.
16. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, Л. А. Петрушова, О. В. Горохова, *ХТС*, 71 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 64 (2006).]
17. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya, *J. Phys. Org. Chem.*, **3**, 147 (1990).
18. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, L. V. Sidorenko, *Acta Crystallogr.*, **E61**, o4180 (2005).
19. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, А. А. Давиденко, С. В. Шишкина, *ХТС*, 1690 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1371 (2010).]
20. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, С. В. Шишкина, *ХТС*, 1287 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1200 (2012).]
21. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
22. Ю. В. Зефилов, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
23. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, H. G. Vogel (Ed.), 3rd ed., Springer, Berlin, 2008, p. 1011.
24. V. Loev, K. M. Snader, *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 403 (1967).
25. M. Shafiq, M. Zia-ur-Rehman, I. U. Khan, M. N. Arshad, S. A. Khan, *J. Chil. Chem. Soc.*, **56**, 527 (2011).
26. 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 23.06.2013

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