

И. В. Украинец¹, Л. А. Петрушова¹, С. П. Дзюбенко², Л. А. Гриневич¹, Г. Сим³

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА {[4-ГИДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСИДО-1*H*- 2,1-БЕНЗОТИАЗИН-3-ИЛ)КАРБОНИЛ]АМИНО}- БЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

¹ Национальный фармацевтический университет, Украина, Харьков.² Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Украина, Винница.³ Дальневосточный государственный медицинский университет, Россия, Хабаровск.

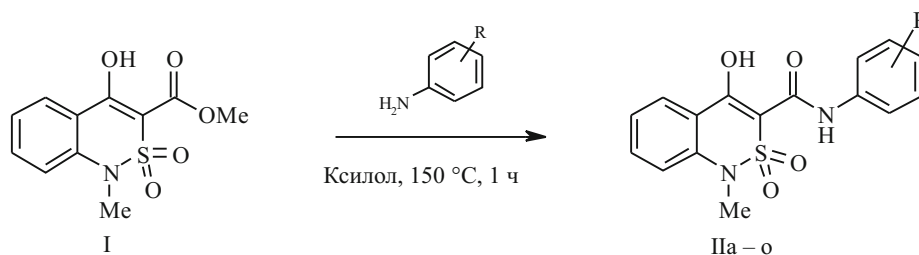
В продолжение поиска новых биологически активных веществ в ряду 4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов осуществлен синтез серии {[4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2,1-бензотиазин-3-ил)карбонил]амино}бензойных кислот и их производных по карбоксильной группе. По результатам фармакологических испытаний установлено, что соединения со свободной карбоксильной группой представляют интерес в качестве потенциальных диуретиков, а карбамидные производные перспективны как анальгетики. Этерификация карбоксильной группы низшими алкиловыми спиртами менее эффективна.

Ключевые слова: аминобензойные кислоты; анилиды; 4-гидрокси-2,1-бензотиазины; синтез; анальгетическая активность; диуретическое действие.

Широкий спектр проявляемых анилидами 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот биологических свойств [1 – 6] не так давно пополнился еще и случайно обнаруженным мочегонным действием [7], считавшимся для соединений данного химического класса совершенно нехарактерным. Последовавшие за этим уже целенаправленные исследования, проводимые с вовлечением в круг изучаемых объектов большого числа модифицированных в той или иной части молекулы хинолин-3-карбоксамидов, помимо перспективных диуретиков с улучшенными свойствами [8, 9] выявили также и ряд полезных для дальнейшей работы структурно-биологических закономерностей. Так, в частности, неоднократно отмечалось положительное влияние на оказываемый 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидами мочегонный эффект присутствующих в их анилидном фрагменте электроноакцепторных заместителей, обладающих кислотными свойствами или способных в условиях *in vivo* превращаться в таковые [7, 10, 11]. С учетом этих обстоятельств следующий этап наших исследований посвящен {[4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2,1-бензотиазин-3-ил)карбонил]амино}бензойным кислотам и их функциональным производным по карбоксильной группе.

Синтез целевых объектов осуществлен реакцией метил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2,1-бензотиазин-3-карбоксилата (I) с аминобензойными кислотами в ксилоле при 150 °С.

Полученные таким образом {[4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2,1-бензотиазин-3-ил)карбонил]амино}бензойные кислоты и их производные (IIa – o) представляют собой белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества с узкими интервалами температур плавления, при комнатной температуре умеренно растворимые в диметилформамиде (ДМФА) и диметилсульфоксиде (ДМСО), малорастворимые в этаноле и практически не растворимые в гексане, воде и эфире (табл. 1). Строение синтезированных веществ подтверждено данными элементного анализа и спектроскопии ¹H ЯМР, позволяющей надежно идентифицировать все основные функциональные группы. Интересно, что при этом в спектрах ¹H ЯМР *орто*-ациламинобензойной кислоты (IIa) и ее производных совпадения резонансных частот ароматических протонов и, как следствие, наложения их сигналов наблюдаются очень редко, несмотря на присутствие в бензотиазиновой и анилидной частях молекулы 2 однотипных спиновых систем АМРХ одновременно (табл. 2).



II: R = 2-COOH (а), 3-COOH (б), 4-COOH (в), 2-COOMe (г), 2-COOEt (д), 2-COOPr (е), 4-COOMe (ж), 4-COOEt (з), 4-COOPr (и), 4-COOBu (к), 2-C≡N (л), 2-CONH₂ (м), 2-CONHMe (н), 2-SO₂NH₂ (о).

Спектры ¹H ЯМР синтезированных соединений регистрировали на спектрометре Varian Mercury-400 (США), рабочая частота 400 МГц, растворитель ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ проводили на микроанализаторе EuroVector EA-3000 (Великобритания). Данные элементного анализа соответствуют вычисленным. Температуры плавления определяли в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart (Великобритания). Исходный метиловый эфир 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2*λ*⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты (I) получали по описанной ранее методике [12].

2-{{(4-Гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2,1-бензотиазин-3-ил)карбонил}амино}бензойная кислота (Па). Смесь 2,69 г (0,01 моль) метилового эфира (I) и 1,37 г (0,01 моль) 2-карбокснилина в 5 мл сухого ксилола выдерживают на металлической бане при 150 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют 10 мл этанола и оставляют на несколько

Характеристики соединений Па – о

Соединение	Брутто-формула	T _{пл} , °С	Выход, %
Па	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₆ S	226 – 228	93
Пб	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₆ S	273 – 275	90
Пв	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₆ S	311 – 313	95
Пг	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	206 – 208	84
Пд	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	151 – 153	82
Пе	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	138 – 140	80
Пж	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	216 – 218	91
Пз	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	197 – 199	93
Пи	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	155 – 157	89
Пк	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	140 – 142	94
Пл	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	229 – 231	82
Пм	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	242 – 244	85
Пн	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅ S	187 – 189	80
По	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₆ S ₂	215 – 217	79

часов при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают холодным эти-

Таблица 2

Спектры ЯМР ¹H соединений Па – о

Соединение	Химические сдвиги, δ, м.д.
Па	15,76 (с, 1H, 4-OH), 13,52 (с, 1H, COOH), 11,83 (с, 1H, NH), 8,35 (д, J 8,4 Гц, 1H, H-3'), 8,07 (д, J 8,1 Гц, 1H, H-5), 8,03 (д, J 7,8 Гц, 1H, H-6'), 7,74 (т, J 7,7 Гц, 1H, H-7), 7,58 (т, J 7,8 Гц, 1H, H-5'), 7,44 (д, J 8,4 Гц, 1H, H-8), 7,36 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-6), 7,24 (т, J 7,4 Гц, 1H, H-4'), 3,48 (с, 3H, NCH ₃)
Пб	15,71 (с, 1H, 4-OH), 12,87 (с, 1H, COOH), 9,76 (с, 1H, NH), 8,21 (с, 1H, H-2'), 8,08 (д, J 8,0 Гц, 1H, H-5), 7,83 – 7,72 (м, 3H, H-7,6',4'), 7,57 – 7,44 (м, 2H, H-8,5'), 7,37 (т, J 7,5 Гц, 1H, H-6), 3,49 (с, 3H, NCH ₃)
Пв	15,64 (с, 1H, 4-OH), 12,65 (с, 1H, COOH), 9,78 (с, 1H, NH), 8,08 (д, J 7,9 Гц, 1H, H-5), 7,97 (д, J 7,9 Гц, 2H, H-2',6'), 7,77 (т, J 7,8 Гц, 1H, H-7), 7,71 (д, J 7,9 Гц, 2H, H-3',5'), 7,48 (д, J 8,3 Гц, 1H, H-8), 7,38 (т, J 7,2 Гц, 1H, H-6), 3,50 (с, 3H, NCH ₃)
Пг	15,65 (с, 1H, 4-OH), 11,30 (с, 1H, NH), 8,30 (д, J 8,4 Гц, 1H, H-3'), 8,09 (д, J 8,0 Гц, 1H, H-5), 8,04 (д, J 8,0 Гц, 1H, H-6'), 7,77 (т, J 7,7 Гц, 1H, H-7), 7,64 (т, J 7,8 Гц, 1H, H-5'), 7,48 (д, J 8,2 Гц, 1H, H-8), 7,39 (т, J 7,5 Гц, 1H, H-6), 7,28 (т, J 7,5, 1H, H-4'), 3,96 (с, 3H, OCH ₃), 3,52 (с, 3H, NCH ₃)
Пд	15,69 (с, 1H, 4-OH), 11,35 (с, 1H, NH), 8,29 (д, J 8,5 Гц, 1H, H-3'), 8,08 (д, д, J 8,2 и 1,2 Гц, 1H, H-5), 8,04 (д, д, J 7,8 и 1,6 Гц, 1H, H-6'), 7,77 (т, д, J 7,8 и 1,2 Гц, 1H, H-7), 7,62 (т, д, J 7,8 и 1,6 Гц, 1H, H-5'), 7,48 (д, J 8,2 Гц, 1H, H-8), 7,39 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-6), 7,28 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-4'), 4,43 (к, J 7,0 Гц, 2H, OCH ₂), 3,52 (с, 3H, NCH ₃), 1,41 (т, J 7,0 Гц, 3H, OCH ₂ CH ₃)
Пе	15,68 (с, 1H, 4-OH), 11,39 (с, 1H, NH), 8,30 (д, J 8,5 Гц, 1H, H-3'), 8,09 (д, J 8,0 Гц, 1H, H-5), 8,04 (д, J 7,8 Гц, 1H, H-6'), 7,77 (т, J 7,8 Гц, 1H, H-7), 7,63 (т, J 7,8 Гц, 1H, H-5'), 7,48 (д, J 8,1 Гц, 1H, H-8), 7,39 (т, J 7,7 Гц, 1H, H-6), 7,28 (т, J 7,5 Гц, 1H, H-4'), 4,33 (т, J 6,7 Гц, 2H, OCH ₂), 3,52 (с, 3H, NCH ₃), 1,81 (м, J 7,2 Гц, 2H, OCH ₂ CH ₂), 1,04 (т, J 7,5 Гц, 3H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃)
Пж	15,60 (с, 1H, 4-OH), 9,83 (с, 1H, NH), 8,08 (д, J 7,9 Гц, 1H, H-5), 7,98 (д, J 8,1 Гц, 2H, H-2',6'), 7,81 – 7,72 (м, 3H, H-7,3',5'), 7,49 (д, J 8,4 Гц, 1H, H-8), 7,39 (т, J 7,2 Гц, 1H, H-6), 3,87 (с, 3H, OCH ₃), 3,50 (с, 3H, NCH ₃)
Пз	15,65 (с, 1H, 4-OH), 9,81 (с, 1H, NH), 8,09 (д, J 7,8 Гц, 1H, H-5), 7,98 (д, J 8,2 Гц, 2H, H-2',6'), 7,81 – 7,72 (м, 3H, H-7,3',5'), 7,49 (д, J 8,4 Гц, 1H, H-8), 7,40 (т, J 7,1 Гц, 1H, H-6), 4,33 (к, J 7,2 Гц, 2H, OCH ₂), 3,51 (с, 3H, NCH ₃), 1,39 (т, J 7,2 Гц, 3H, OCH ₂ CH ₃)
Пи	15,69 (с, 1H, 4-OH), 9,83 (с, 1H, NH), 8,09 (д, J 7,8 Гц, 1H, H-5), 7,98 (д, J 8,0 Гц, 2H, H-2',6'), 7,80 – 7,73 (м, 3H, H-7,3',5'), 7,49 (д, J 8,2 Гц, 1H, H-8), 7,39 (т, J 7,2 Гц, 1H, H-6), 4,23 (т, J 6,1 Гц, 2H, OCH ₂), 3,51 (с, 3H, NCH ₃), 1,78 (м, J 6,8 Гц, 2H, OCH ₂ CH ₂), 1,05 (т, J 7,0 Гц, 3H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃)
Пк	15,61 (с, 1H, 4-OH), 9,80 (с, 1H, NH), 8,09 (д, J 7,8 Гц, 1H, H-5), 7,98 (д, J 8,2 Гц, 2H, H-2',6'), 7,80 – 7,72 (м, 3H, H-7,3',5'), 7,49 (д, J 8,3 Гц, 1H, H-8), 7,40 (т, J 7,1 Гц, 1H, H-6), 4,26 (т, J 6,3 Гц, 2H, OCH ₂), 3,51 (с, 3H, NCH ₃), 1,74 (к, J 7,0 Гц, 2H, OCH ₂ CH ₂), 1,48 (м, J 7,4 Гц, 2H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂), 0,99 (т, J 7,4 Гц, 3H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)
Пл	15,72 (с, 1H, 4-OH), 10,07 (с, 1H, NH), 8,16 – 8,08 (м, 2H, H-3',5'), 7,83 – 7,76 (м, 2H, H-5',6'), 7,72 (т, J 7,8 Гц, 1H, H-7), 7,50 (д, J 8,3 Гц, 1H, H-8), 7,43 – 7,36 (м, 2H, H-6,4'), 3,52 (с, 3H, NCH ₃)
Пм	15,91 (с, 1H, 4-OH), 12,00 (с, 1H, NH), 8,22 (д, J 8,4 Гц, 1H, H-3'), 8,12 (с, 1H, CONNH), 8,07 (д, J 8,1 Гц, 1H, H-5), 7,79 – 7,71 (м, 2H, H-7,6'), 7,61 (с, 1H, CONNH), 7,50 (т, J 7,8 Гц, 1H, H-5'), 7,45 (д, J 8,5 Гц, 1H, H-8), 7,36 (т, J 7,5 Гц, 1H, H-6), 7,23 (т, J 7,5 Гц, 1H, H-4'), 3,48 (с, 3H, NCH ₃)
Пн	15,87 (с, 1H, 4-OH), 11,65 (с, 1H, NH), 8,56 (д, J 4,1 Гц, CONHCH ₃), 8,16 (д, J 8,2 Гц, 1H, H-3'), 8,07 (д, J 8,0 Гц, 1H, H-5), 7,75 (т, J 7,7 Гц, 1H, H-7), 7,68 (д, J 8,0 Гц, 1H, H-6'), 7,50 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-5'), 7,45 (д, J 8,3 Гц, 1H, H-8), 7,36 (т, J 7,7 Гц, 1H, H-6), 7,24 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-4'), 3,51 (с, 3H, 1-NCH ₃), 2,85 (д, J 4,4 Гц, CONHCH ₃)
По	15,74 (с, 1H, 4-OH), 10,24 (с, 1H, NH), 8,09 (д, J 8,0 Гц, 1H, H-5), 7,96 (д, J 8,3 Гц, 1H, H-3'), 7,93 (д, J 8,3 Гц, 1H, H-6'), 7,77 (т, J 7,7 Гц, 1H, H-7), 7,61 (т, J 7,6 Гц, 1H, H-5'), 7,51 (с, 2H, SO ₂ NH ₂), 7,47 (д, J 8,5 Гц, 1H, H-8), 7,42 – 7,35 (м, 2H, H-6,4'), 3,51 (с, 3H, NCH ₃)

ловым спиртом, сушат. Кристаллизуют из смеси ДМФА — этанол, 1:3.

Соединения Пб – о (табл. 1) получены аналогично.

Экспериментальная биологическая часть

Все биологические испытания 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 поведения” (2006). Полученные при этом экспериментальные данные обрабатывали методом вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента. Эффект считался статистически достоверным при $p \leq 0,05$.

Влияние $\{[(4\text{-гидрокси-1-метил-2,2-диоксидо-1H-2,1-бензотиазин-3-ил)карбонил]-амино\}$ бензойных кислот и их производных (Па-о) на мочевыделительную функцию почек изучено по стандартной методике [13] на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 180 – 200 г параллельно и в сравнении с гидрохлортиазидом (Фармлэнд, Беларусь). Все подопытные животные были разделены на отдельные группы (по 7 на каждое тестируемое вещество) и вначале получали через желудочный зонд водную нагрузку из расчета 25 мл/кг. Изучаемые соединения и препарат сравнения вводили перорально в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80, в дозе 10 мг/кг, соответствующей ЭД₅₀ одного из наиболее активных диуретиков хинолонового ряда [14], а гидрохлортиазид — в его эффективной дозе (40 мг/кг). Контрольная группа животных получала только аналогичное количество воды с твином-80. Подопытных животных помещали в

индивидуальные “обменные клетки”, после чего за ними вели наблюдение в течение 4 ч. Выделенное за это время количество мочи (табл. 3) и служило показателем интенсивности диуреза.

Анализ полученных данных обнаруживает мощный диуретический эффект, оказываемый 2- $\{[(4\text{-гидрокси-1-метил-2,2-диоксидо-1H-2,1-бензотиазин-3-ил)карбонил}]\}$ амино}бензойной кислотой (Па), значительно превосходящий по специфической активности гидрохлортиазид, причем в гораздо меньшей дозе. С перемещением карбоксильной группы в соседнее *мета*-положение (кислота Пб) способность усиливать диурез не просто теряется, а трансформируется в совершенно обратное по направлению и сильно выраженное угнетающее мочевыделение действие. После дальнейшего продвижения карбоксильного заместителя по бензольному ядру анилидного фрагмента в *пара*-положение (кислота Пв) диуретическая активность вновь появляется, но уровня *орто*-изомера Па она уже не достигает. Этерификацию карбоксильных групп независимо от их положения можно рассматривать как нежелательную химическую модификацию, несмотря на то, что в отдельных случаях (эферы Пе и Пз) мочегонный эффект остается достаточно высоким. А вот превращение *орто*-карбоксильной группы в нитрильную, карбамидную или сульфамидную однозначно неприемлемо, т.к. приводит к полной утрате мочегонных свойств.

Таблица 3
Влияние соединений Па – о и гидрохлортиазида на диурез белых крыс

Соединение	Количество мочи за 4 ч, мл	Влияние на диурез*, %
Па	9,71 ± 0,42**	+ 128
Пб	1,19 ± 0,08**	- 72
Пв	7,28 ± 0,37**	+ 71
Пг	3,41 ± 0,21	- 20
Пд	4,05 ± 0,34	- 5
Пе	8,64 ± 0,39**	+ 103
Пж	4,93 ± 0,26	+ 16
Пз	6,52 ± 0,37**	+ 53
Пи	3,11 ± 0,18	- 27
Пк	4,23 ± 0,25	0
Пл	3,57 ± 0,20	- 16
Пм	4,00 ± 0,19	- 6
Пн	2,21 ± 0,13**	- 48
По	4,24 ± 0,28	0
Гидрохлортиазид	6,43 ± 0,38**	+ 51
Контроль	4,26 ± 0,33	-

* “+” — усиление, “-” — угнетение диуреза по отношению к контролю, принятому за 100 %;

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

Таблица 4
Анальгетическая активность соединений Па – о и препаратов сравнения на модели термического раздражения кончика хвоста белых крыс

Соединение	Латентный период через 1 ч после введения соединений, с	Изменение длительности латентного периода по сравнению с контролем, %
Па	4,05 ± 0,19	+ 3,9
Пб	4,16 ± 0,15	+ 6,7
Пв	4,77 ± 0,18*	+ 22,2
Пг	4,87 ± 0,21*	+ 25,1
Пд	5,05 ± 0,24*	+ 29,6
Пе	4,04 ± 0,12	+ 3,6
Пж	5,06 ± 0,19*	+ 29,8
Пз	3,91 ± 0,14	0
Пи	3,94 ± 0,16	+ 1,0
Пк	4,12 ± 0,11	+ 5,6
Пл	5,58 ± 0,14*	+ 43,1
Пм	5,45 ± 0,18*	+ 39,8
Пн	5,87 ± 0,17*	+ 50,6
По	5,73 ± 0,20*	+ 46,8
Мелоксикам	5,78 ± 0,15*	+ 48,2
Пироксикам	4,94 ± 0,22*	+ 24,9
Диклофенак	5,42 ± 0,13*	+ 38,9
Контроль	3,90 ± 0,17	-

* Различия значений достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Анальгетическую активность синтезированных соединений Па – о изучали на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 160 – 180 г на модели термического раздражения кончика хвоста (tail-immersion) [15]. При погружении кончика хвоста в нагретую до 54 °С водяную баню определяли латентный период отдёргивания (иммерсии) хвоста, выраженный в секундах. Анальгетический эффект (в %) оценивали по величине латентного периода через 1 ч после введения исследуемых веществ. В тестировании каждого образца, препаратов сравнения и в контроле было задействовано по 7 подопытных животных. Исследуемые вещества и структурно близкие им препараты сравнения мелоксикам (Boehringer Ingelheim, ФРГ) и пироксикам (Jenapharm, ФРГ) вводили перорально в виде стабилизированных твином-80 тонких водных суспензий в скрининговой дозе 20 мг/кг. Диклофенак (KRK, Словения) вводили аналогично и в той же дозе в виде водного раствора. Животные контрольной группы получали только эквивалентное количество воды и твина-80.

Представленные в табл. 4 результаты проведенных испытаний показывают, что уровень анальгетических свойств {{{(4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксидо-1*H*-2,1-бензотиазин-3-ил)карбонил}амино}бензойных кислот (Па – в) и их сложных эфиров (Пг – к) следует расценивать как слабовыраженный при том, что некоторые из них не уступают в активности пироксикаму и даже превосходят его. В то же время нитрильное (Пл) и особенно карбамидные (Пм, н) и сульфамидное (По) производные заслуживают более пристального внимания. Интерес к этим соединениям вызван не столько их достаточно выраженным обезболивающим действием (среди родственных по строению гетариламидов [16, 17] и даже анилидов [18] обнаружены и более мощные анальгетики), как возможностью легко вносить самые разнообразные структурные изменения в терминальный N-R-амидный фрагмент и тем самым добиваться целенаправленного улучшения биологических свойств.

В заключение отметим, что проведенное нами исследование не только подтверждает целесообразность

изучения {{{(4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксидо-1*H*-2,1-бензотиазин-3-ил)карбонил}амино}бензойных кислот и их производных, но и открывает несомненные перспективы создания на их основе новых потенциальных диуретических и анальгетических лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. H. M. Lange, P. C. Vermeer, S. J. M. Osnabrug, and G. M. Visser, *Tetrahedron Let.*, **42**(7), 1367 – 1369 (2001).
2. S. R. Khan, A. Mhaka, R. Pili, and J. T. Isaacs, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **11**(4), 451 – 452 (2001).
3. K. Tsuji, G. W. Spears, K. Nakamura, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **12**(1), 85 – 88 (2002).
4. J. Shi, Z. Xiao, M. A. Ilnat, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **13**(6), 1187 – 1189 (2003).
5. S. Jönsson, G. Andersson, T. Fex, et al., *J. Med. Chem.*, **47**(8), 2075 – 2088 (2004).
6. I. V. Ukrainets, A. A. Tkach, L. V. Sidorenko, and O. V. Gorokhova, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**(10), 1301 – 1307 (2006).
7. I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, N. L. Bereznyakova, and O. I. Naboka, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**(12), 1532 – 1539 (2007).
8. I. V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, L. A. Grinevich, et al., *Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**(6), 699 – 710 (2010).
9. I. V. Ukrainets, N. Yu. Golik, and I. N. Chernenok, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **49**(9), 1323 – 1330 (2013).
10. I. V. Ukrainets, M. Yu. Golik, O. L. Shemchuk, and V. M. Kravchenko, *J. Org. Pharm. Chem.*, **11**(3), 16 – 21 (2013).
11. И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, И. Н. Черненко, В. А. Паршиков, *Ж. орган. фарм. химии*, **11**(4), 77 – 82 (2013).
12. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova and S. P. Dzyubenko, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **49**(9), 1378 – 1383 (2013).
13. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, ППП “Типография “Наука”, Москва (2000).
14. I. V. Ukrainets, I. N. Chernenok, N. Yu. Golik and V. N. Kravchenko, *Int. J. Pharm. Pharmacol.*, **1**(2), 19 – 24 (2012).
15. H. G. Vogel (ed.), *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, Springer, Berlin (2008), pp. 1011 – 1013.
16. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, S. P. Dzyubenko and G. Sim, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **50**(1), 103 – 110 (2014).
17. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, S. P. Dzyubenko and Liu Yangyang, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **50**(4), 564 – 572 (2014).
18. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, С. П. Дзюбенко, *Ж. орган. фарм. химии*, **12**(2), 53 – 58 (2014).

Поступила 21.02.15

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF {{{(4-HYDROXY-1-METHYL-2,2-DIOXIDO-1*H*-2,1-BENZOTHIAZIN-3-YL)CARBONYL}AMINO}BENZOIC ACIDS AND THEIR DERIVATIVES

I. V. Ukrainets¹, L. A. Petrushova¹, S. P. Dzyubenko², L. A. Grinevich¹, and G. Sim³

¹ National University of Pharmacy, 61000 Kharkiv, Ukraine

² National Pirogov Memorial Medical University, 21918 Vinnytsya, Ukraine

³ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, 680000 Russia

In continuation of the search for new biologically active substances in a series of 4-hydroxy-2,2-dioxo-1*H*-2λ⁶,1-benzothiazine-3-carboxamides, a series of {{{(4-hydroxy-1-methyl-2,2-dioxido-1*H*-2,1-benzothiazin-3-yl)carbonyl}amino}benzoic acids and their derivatives at the carboxy group have been synthesized. According to the results of pharmacological studies, it is established that compounds with a free carboxy group are of interest as potential diuretics and carbamide derivatives are promising as analgesics, while esterification of the carboxy group with lower alkyl alcohols is less effective.

Keywords: aminobenzoic acids; anilides; 4-hydroxy-2,1-benzothiazines; synthesis; analgesic activity; diuretic action.