

Е. Г. Цублова¹, Т. Н. Иванова¹, Вик. В. Яснецов²,
М. В. Трошина¹, В. В. Яснецов³

СИНТЕЗ И ВЛИЯНИЕ НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-6-ЭТОКСИБЕНЗОТИАЗОЛА

¹ ФГБОУ ВПО «Брянская государственная инженерно-технологическая академия», 241037, Брянск, пр-т Станке Димитрова, 3, e-mail: etsublova@gmail.com

² ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», 142450, Московская обл., Ногинский район, Старая Купавна, ул. Кирова, д. 23.

³ ФГБУН Государственный научный центр РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76А.

Осуществлен синтез и исследовано влияние новых производных 2-амино-6-этоксibenзотиазола на физическую работоспособность мышей. Показано, что для повышения физической работоспособности животных с помощью новых производных 2-амино-6-этоксibenзотиазола значимым является присутствие в их структуре в качестве заместителя по аминогруппе пиридилиден- и фурилен-радикалов или комбинация вещества с карбоксипентоатом. При этом указанные соединения по выраженности действия либо превосходят такие препараты сравнения, как известные актопротекторы метапрот и ладастен, применяемые в значительно больших дозах, либо не уступают им.

Ключевые слова: новые производные 2-амино-6-этоксibenзотиазола; физическая работоспособность.

В проведенных нами ранее исследованиях [1 – 5] установлено, что ряд производных 2-амино-6-этоксibenзотиазола проявляет нейротропные, противогипоксические, антиоксидантные и мембранопротекторные свойства. Однако в доступной нам литературе нет сведений о влиянии указанных соединений на физическую работоспособность животных. Выяснение этого и явилось задачей настоящей работы. В качестве первого препарата сравнения было выбрано хорошо известное производное бензимидазола — актопротектор метапрот (этилтиобензимидазол, прежнее название — бемитил), близкое по химическому строению к изучаемым соединениям [6]. Вторым препаратом сравнения явился актопротектор с психо- и иммуностимулирующим действием ладастен (адамантилбромфениламин, прежнее название — бромантан), имеющий отличную от них химическую структуру. Исходным для синтеза новых веществ в качестве основы использовался 2-амино-6-этоксibenзотиазол (I), «Sigma», США. В результате нагревания карбоновых кислот с производными 2-амино-6-этоксibenзотиазола были получены соли соединений с различными органическими кислотами: янтарная, *N*-ацетилцистеин, адипиновая (Ia, б, в).

В результате кипячения с насадкой Дина-Старка с ароматическими соединениями в толуоле получили про-

изводные 2-амино-6-этоксibenзотиазола с соответствующими заместителями (II), а при кипячении с обратным холодильником в 10 мл уксусного ангидрида — с ацетильным заместителем (III) по аминогруппе. Данные о физико-химических свойствах новых соединений представлены в табл. 1.

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР-спектров. Сигналы ароматических протонов лежат в области (6,89 – 8,68) м.д. слабого поля. Сигнал слабого поля (уширенный синглет) при (9,86 – 9,97) м.д. отнесен к NH-группе, а в области (10,11 – 10,23) м.д. — к OH-группе бензольного кольца.

Экспериментальная химическая часть

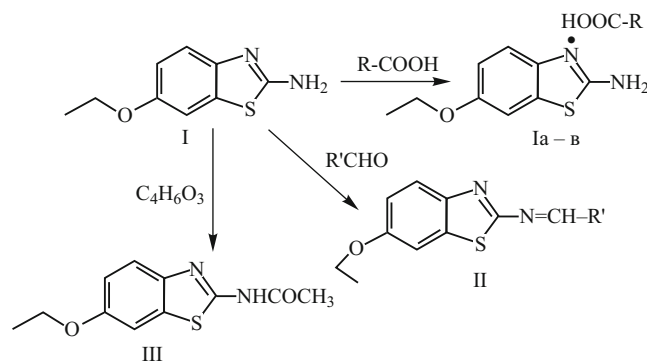
Спектры ¹H ЯМР измерены на спектрометре ¹H ЯМР «Bruker» WM-400 (рабочая частота для ¹H 400,132 МГц, внешний стандарт TMS, растворитель – DMSO-d₆). Определение элементного состава соединений проводили с помощью анализатора Eurovector EA-3000. Данные элементных анализов по C, H, N соответствуют расчетным.

2-Аминийм-6-этокси-1,3-бензотиазол 3-карбоксиприонат (Ia).

К раствору 0,97 г (0,005 М) соединения I в 30 мл спирта добавляют раствор 0,59 г (0,005 М) янтарной кислоты в 20 мл спирта и нагревают при перемешивании в течение 25 мин при температуре 90 – 100 °С. Выпавший при охлаждении осадок отделяют и перекристаллизовывают из спирта. Получают белые кристаллы. Выход составляет 1,44 г (92,3 %). т. пл. 136 – 138 °С. C₁₃H₁₆N₂O₅S.

2-Аминийм-6-этокси-1,3-бензотиазол *N*-ацетилцистеинат (Iб).

К раствору 0,97 г (0,005 М) I в 30 мл спирта добавляют раствор 0,82 г (0,005 М) *N*-ацетилцистеина в 30 мл спирта и нагревают при перемешивании в течение 30 мин при температуре 90 – 100 °С. Выпавший при охлаждении осадок отделяют и перекристаллизовывают из спирта. Получают белые кристаллы. Выход составляет 1,72 г (96,1 %). т. пл. 120 – 122 °С. C₁₄H₁₉N₃O₄S₂.



R' — ароматический радикал

2-Амининиум-6-этокси-1,3-бензотиазол 5-карбокситригидрат (Iв).

К раствору 0,97 г (0,005 М) I в 30 мл спирта добавляють раствор 0,73 г (0,005 М) адипиновой кислоты в 20 мл спирта и нагревают при перемешивании в течение 30 мин при температуре 90 – 100 °С. Выпавший при охлаждении осадок отделяют и перекристаллизовывают из спирта. Получают белые кристаллы. Выход составляет 1,61 г (94,7 %) т. пл. 155 – 157 °С. C₁₅H₂₀N₂O₅S.

6-Этокси-N-(пиридин-4-илметил)-1,3-бензотиазол-2-амин (IIа).

Кипятят с насадкой Дина — Старка 2,91 г (0,015 моль) I, 1,61 г (0,015 моль) пиридин-4-карбоксыльдегида в 50 мл толуола в течение 5 ч. Отгоняют толуол, остаток кристаллизуют из смеси этилацетата с гексаном. Получают желтые кристаллы. Выход 2,95 г (69,6 %) с т. пл. 126 – 128 °С. C₁₆H₁₄N₂O₂S. Спектр ¹H ЯМР, м.д.: 1,44 (т, 3H, OCH₂CH₃); 4,08 (кв, 2H, OCH₂CH₃); 7,02 (дд, ¹H, J = 8,93, 2,52 Гц, H-5); 7,25 (д, ¹H, J = 2,52 Гц, H-7); 7,78 (д, ¹H, J = 8,92 Гц, H-4); 7,80 – 7,85 (дт, 2H, J = 5,96, 2,18 Гц, H-10, H-14); 8,75 (д, 2H, J = 5,91 Гц, H-13); 9,04 (с, ¹H, H-8).

6-Этокси-N-(2-фурилметил)-1,3-бензотиазол-2-амин (IIб).

Кипятят с насадкой Дина — Старка 2,91 г (0,015 моль) I, 1,44 г (0,015 моль) фурфурола в 50 мл толуола в течение 5 ч. Реакционную массу оставляют на несколько часов при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат. После перекристаллизации из спирта получают желто-коричневые кристаллы. Выход составляет 2,55 г (62,5 %). Т. пл. 146 – 148 °С. C₁₄H₁₂N₂O₂S. Спектр ¹H ЯМР, м.д.: 1,47 (т, 3H, OCH₂CH₃); 4,11 (кв, 2H, OCH₂CH₃); 6,60 (с, 1H, H-12); 7,04 (дд, 1H, J = 8,89, 1,90 Гц, H-5); 7,19 (с, 1H, H-11); 7,24 (д, 1H, J = 1,90 Гц, H-7); 7,69 (с, ¹H, H-10); 7,80 (д, ¹H, J = 8,90 Гц, H-4); 8,91 (с, ¹H, H-8).

4-[N-(6-Этокси-1,3-бензотиазол-2-ил)карбоксамидо]фенол (IIв).

Кипятят с насадкой Дина — Старка 2,91 г (0,015 моль) I, 1,83 г (0,015 моль) 4-гидроксибензальдегида в 50 мл толуола в течение 5 ч. Отгоняют толуол, остаток кристаллизуют из смеси этилацетата с гексаном. Получают желтые кристаллы. Выход составляет 3,49 г (78,1 %) т. пл. 250 – 252 °С. C₁₆H₁₄N₂O₂S. Спектр ¹H ЯМР, м.д.: 1,41 (т, 3H, OCH₂CH₃); 4,13 (кв, 2H, OCH₂CH₃); 6,83 (д, 2H, H-11, H-13); 7,21 (т, 2H, H-10, H-14); 7,06 (дд, ¹H, J = 8,93, 2,52 Гц, H-5); 7,63 (д, ¹H, J = 2,52 Гц, H-7); 7,95 (д, ¹H, J = 8,93 Гц, H-4); 9,15 (с, ¹H, N=CH); 11,5 (уш.с, 1H, OH).

N-(6-Этокси-1,3-бензотиазол-2-ил)ацетамид (III).

Кипятят с обратным холодильником 2,91 г (0,015 моль) I в 10 мл уксусного ангидрида в течение 7 ч. Добавляют 100 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат. После перекристаллизации из смеси этилацетата со спиртом получают белые кристаллы. Выход составляет 2,58 г (72,88 %). Т. пл. 223 – 225 °С. C₁₃H₁₄O₄N₂S. Спектр ¹H ЯМР, м.д.: 1,37 (т, 3H, OCH₂CH₃); 2,27 (с, 3H, COCH₃); 4,23 (кв, 2H, OCH₂CH₃); 7,12 (дд, ¹H, H-5); 7,38 (д, ¹H, H-7); 8,01 (д, ¹H, H-4); 12,7 (уш.с, ¹H, NH).

Экспериментальная биологическая часть

Опыты проведены на 472 белых нелинейных мышак-самцах массой 20 – 22 г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики и приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н “Об утверждении Правил лабораторной практики”. Исследования выполнены с соблюдением национальных и международных требований по содержанию и гуманному обращению с животными [7].

Исследованные соединения и препараты сравнения (метапрот и ладастен) вводили внутривентриально за 1 ч до проведения эксперимента в изотоническом растворе натрия хлорида с добавлением твина-60. Контрольным животным в те же сроки и тем же путем вводили соответствующий объем растворителя. Производные 2-амино-6-этоксibenзотиазола вводили в исходных дозах 0,5, 1 и 5 мг/кг. В случае проявления эффекта дозу вещества изменяли в большую или меньшую сторону до неэффективной, а соединения, проявившие активность в дозах 1 и/или 5 мг/кг, исследовали и в промежуточной дозе 2,5 мг/кг. Препараты сравнения использовали в дозах 10, 25 и 50 мг/кг, в которых они эффективны у животных [8, 9].

Физическую работоспособность животных оценивали по тестам бега в шестидорожечном тредбане [10] и плавания в бассейне [11].

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Для выборок вычисляли среднее арифметическое (*M*) и среднюю квадратическую ошибку (*m*), данные представляли в виде (*M* ± *m*). Для оценки значимости различий 2 выборок применяли *t*-критерий Стьюдента (различия считали значимыми при *p* < 0,05).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что из 8 испытанных соединений группы 2-амино-6-этоксibenзотиазола 5 увеличивали физическую работоспособность животных на модели бега в тредбане, причем сам 2-амино-6-этоксibenзотиазол существенно на нее влиял (табл. 2). Так, соединения Ia и IIб в дозах 0,5 – 5 мг/кг значимо (*p* < 0,05) повышали продолжительность бега мышак на 18 – 30 и 25 – 48 % соответственно в сравнении с контролем. Iв в дозах 5 и 10 мг/кг значимо (*p* < 0,01) увеличивал данный показатель на 40 и 35 % соответственно. III и IIа оказались эффективны в 2 дозах — 1 и 2,5 мг/кг: они значимо (*p* < 0,01)

Таблица 1
Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Т. пл., °С	Выход, %
Iа	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	136 – 138	92,3
Iб	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₄ S ₂	120 – 122	96,1
Iв	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	155 – 157	94,7
IIа	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	126 – 128	69,6
IIб	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	146 – 148	62,5
IIв	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	250 – 252	78,1
III	C ₁₃ H ₁₄ O ₄ N ₂ S	223 – 225	72,88

повышали физическую работоспособность мышей на 44 – 60 % и 24 – 47 % соответственно.

Таблица 2
Влияние 2-амино-6-этоксibenзотиазола, его новых производных и препаратов сравнения на физическую работоспособность мышей по тестам бега в тредбане и плавания в бассейне ($M \pm m$)

Соединение	Доза, мг/кг	Физическая работоспособность, % по отношению к контролю	
		продолжительность бега в тредбане ($n = 8$)	продолжительность плавания в бассейне ($n = 8 - 10$)
I	0,5	94 ± 7	-
	1	102 ± 9	-
	5	126 ± 12	-
Ia	0,1	101 ± 3	-
	0,5	130 ± 3 ^{***§§§}	69 ± 8*
	1	118 ± 4 ^{*§}	90 ± 8
	2,5	121 ± 6*	96 ± 9
	5	125 ± 4*	101 ± 7
	10	103 ± 10	-
Iб	0,5	71 ± 8*	-
	1	88 ± 9	-
	5	106 ± 10	-
Iв	0,5	107 ± 8	-
	1	94 ± 3	-
	2,5	93 ± 9	-
	5	140 ± 8**	100 ± 6
	10	135 ± 9**	154 ± 4 ^{***§§§}
IIa	0,5	116 ± 11	-
	1	79 ± 6*	-
	2,5	147 ± 10 ^{***§§§}	129 ± 9 ^{***§§}
	5	124 ± 6*	-
IIб	0,1	88 ± 8	-
	0,5	100 ± 8	-
	1	128 ± 6 ^{*#§§}	90 ± 8
	2,5	148 ± 10 ^{***§§§}	144 ± 11 ^{***§§§}
	5	139 ± 8 ^{*#§}	-
IIв	2,5	125 ± 6*	-
	5	125 ± 6*	-
	10	100 ± 9	-
	0,5	104 ± 10	-
III	1	88 ± 9	-
	5	100 ± 5	-
	0,5	85 ± 7	-
Iв	1	160 ± 8 ^{***#§§§§}	103 ± 7
	2,5	141 ± 9 ^{**#§}	-
	5	95 ± 2	-
Метапрот	10	108 ± 5	105 ± 4
	25	117 ± 6	109 ± 3
	50	146 ± 10*	127 ± 6*
Ладастен	10	103 ± 4	99 ± 3
	25	112 ± 6	102 ± 2
	50	141 ± 9*	107 ± 5

Значимость различий по сравнению с контролем: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; значимость различий новых соединений в дозах 0,5 и 1, 2,5, 5 и 10 мг/кг с метапротом и ладастеном в дозах 10, 25 и 50 мг/кг соответственно: # или § — $p < 0,05$; ## или §§ — $p < 0,01$; ### или §§§ — $p < 0,001$ (критерий Стьюдента).

Соединения Iб и IIa в дозе 0,5 мг/кг значимо ($p < 0,05$) уменьшали продолжительность бега мышей на 21 – 29 %.

Препараты сравнения метапрот и ладастен только в дозе 50 мг/кг значимо ($p < 0,05$) повышали продолжительность бега мышей на 46 и 41 % соответственно, а в дозах 10 и 25 мг/кг не оказывали существенного влияния на физическую работоспособность животных (табл. 2).

При этом по выраженности действия Ia в дозе 0,5 мг/кг значимо превосходил препараты сравнения метапрот (10 мг/кг) в 1,2 раза ($p < 0,01$) и ладастен (10 мг/кг) в 1,3 раза ($p < 0,001$) соответственно, а в дозе 1 мг/кг не уступал метапроту (10 мг/кг) и значимо превосходил ладастен (10 мг/кг) в 1,1 раза ($p < 0,01$). Данное соединение в дозе 2,5 мг/кг не уступало метапроту и ладастену в дозе 25 мг/кг, а различия между его эффектом в дозе 5 мг/кг и действием препаратов сравнения в дозе 50 мг/кг было недостоверно.

Iв в дозах 5 и 10 мг/кг по выраженности действия также не уступал метапроту и ладастену в дозе 50 мг/кг.

III в дозе 1 мг/кг значимо ($p < 0,001$) превосходил метапрот (10 мг/кг) в 1,5 раза и ладастен (10 мг/кг) в 1,6 раза соответственно, а в дозе 2,5 мг/кг — их в дозе 25 мг/кг в 1,2 раза и 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно.

IIб в дозе 1 мг/кг значимо ($p < 0,01$) превосходил метапрот (10 мг/кг) и ладастен (10 мг/кг) в 1,4 раза, а в дозе 2,5 мг/кг — не уступал им в дозе 25 мг/кг.

IIб в дозах 0,5 и 1 мг/кг значимо превосходил метапрот и ладастен в дозе 10 мг/кг в 1,2 раза ($p < 0,05$) и в 1,4 раза ($p < 0,01$) соответственно. Также данное соединение в дозе 2,5 мг/кг значимо ($p < 0,05$) превосходило метапрот и ладастен в дозе 25 мг/кг в 1,2 раза, а в дозе 5 мг/кг не уступало им в дозе 50 мг/кг.

При этом добиться положительного эффекта у производных I в данном тесте удалось путем внедрения в структуру аминогруппы новых заместителей — ацетильной группы и гетероциклического заместителя (пиридилена и фуридилена).

Как известно, ацетилцистеин, адипинат (карбоксивентоат) и сукцинат (карбоксипропионат) в качестве самостоятельных веществ существенного влияния на физическую работоспособность не оказывают; в то же время цистеин, образующийся в результате гидролиза ацетилцистеина, способствует протеканию репаративных процессов в скелетной мускулатуре после истощающей физической нагрузки [12 – 14]. Внедрение в молекулу фрагмента ацетилцистеина не только не дает увеличение физической работоспособности животных, а даже уменьшает ее. Присутствие фрагмента янтарной (карбоксипропионовой) кислоты в структуре производного I не только оказывает большее по выраженности положительное действие в сравнении с базовой молекулой, но и значительно расширяет терапевтическую широту — действительно, вещество было эффективно в 4 дозах.

Наличие адипината (карбоксипентоата) в структуре производных I также обеспечивает повышение физической работоспособности мышей. При этом указанное производное эффективно только в 2 дозах, а не в 4.

На модели плавания животных в бассейне среди 5 испытанных производных I эффективны оказались 3 соединения: Iв, IIa и IIб (табл. 2). Так, например, Iв в дозе 10 мг/кг значимо повышал продолжительность плавания

мышей на 54 % ($p < 0,01$), а Па и Пб в дозе 1 мг/кг — на 29 % ($p < 0,05$) и 44 % ($p < 0,01$) соответственно.

Препарат сравнения метапрот только в дозе 50 мг/кг значимо ($p < 0,05$) повышал продолжительность плавания животных на 27 % (табл. 2), а в дозах 10 и 25 мг/кг, как и ладастен (10, 25, 50 мг/кг), не оказывал существенного влияния на физическую работоспособность животных в данном тесте.

При этом по выраженности действия Ив (10 мг/кг) значимо превосходил метапрот (50 мг/кг) в 1,2 раза ($p < 0,01$) и ладастен (50 мг/кг) в 1,4 раза ($p < 0,001$) соответственно.

Па в дозе 1 мг/кг значимо превосходил метапрот (10 мг/кг) в 1,2 раза ($p < 0,05$) и ладастен (10 мг/кг) в 1,3 раза ($p < 0,01$), а также не уступал метапроту в эффективной дозе 50 мг/кг.

Пб в дозе 1 мг/кг значимо ($p < 0,01$) превосходил метапрот и ладастен в дозе 10 мг/кг в 1,4 и 1,5 раза соответственно, а также не уступал метапроту в эффективной дозе 50 мг/кг.

Итак, на модели плавания мышей в бассейне соединения Ив, Па и Пб способны повышать физическую работоспособность мышей, превосходя по выраженности действия препараты сравнения метапрот и ладастен, применяемые в значительно больших дозах, либо не уступая им.

Как и в эксперименте, представленном выше, наличие в структуре I таких заместителей, как пиридилден и фуридилден, способствует появлению положительного влияния на физическую работоспособность животных. Наличие же ацетильной группы в молекуле такого эффекта не дает.

При формировании стимулирующего эффекта на данной экспериментальной модели значимость приобретает присутствие в молекуле карбоксипентоата — единственной из исследованных солей, обуславливающей указанное действие. Присутствие карбоксипропионата в структуре производного I вызывает снижение физической работоспособности.

Таким образом, можно заключить, что для повышения физической работоспособности животных с помощью новых производных I значимым является присутствие в их структуре в качестве заместителя по аминогруппе пиридилден- и фуридилден-радикалов или комбинация ве-

щества с карбоксипентоатом. При этом указанные соединения по выраженности действия либо превосходят препараты сравнения метапрот и ладастен, применяемые в значительно больших дозах, либо не уступают им. Присутствие в молекуле гидроксипентоидной группы существенно не изменяет работоспособность животных, а фрагмент ацетилцистеина способствует ее снижению.

Указанные эффективные соединения являются перспективными для дальнейшей разработки в качестве новых лекарственных средств, повышающих физическую работоспособность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. Н. Носко, Е. Г. Цублова, Ю. В. Кузнецов и др., *Вестн. новых мед. технол.*, **XV**(1), 197 – 198 (2008).
2. Е. Г. Цублова, Т. Н. Иванова, В. В. Яснецов, *Научн. вестн. Белгор. гос. ун-та. Сер. Мед. Фармация*, **123**(4), вып. 17 / 1, 250 – 257 (2012).
3. Е. Г. Цублова, Т. Н. Иванова, Т. Г. Иванова, В. В. Яснецов, *Вестн. новых мед. технол.*, **XIX**(3), 73 – 75 (2012).
4. Е. Г. Цублова, Т. Н. Иванова, Т. Г. Иванова, В. В. Яснецов, *Вестн. Иван. мед. акад.*, **17**(4), 12 – 15 (2012).
5. Е. Г. Цублова, Т. Г. Иванова, Т. Н. Иванова, В. В. Яснецов, *Военно-мед. ж.*, № 7, 17 – 21 (2013).
6. А. Г. Чучалин, В. В. Яснецов (ред.), *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)*, Выпуск XV, Эхо, Москва (2014).
7. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Гриф и К, Москва (2012).
8. Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, В. Ф. Катков и др., *Фармакологическая коррекция утомления*, Медицина, Москва (1984).
9. И. С. Морозов, В. И. Петров, С. А. Сергеева, *Фармакология адмантанов*, Волгоградская медицинская академия, Волгоград (2001).
10. Н. Н. Самойлов (ред.), *Фармакологическая коррекция физической работоспособности*, Изд-во Зеркало, Москва (2002).
11. М. Л. Рылова, *Методы исследования хронического действия вредных факторов в эксперименте*, Ленинград (1964).
12. В. П. Фисенко, *Врач*, специальный выпуск, 1 – 16 (2007).
13. И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, *Метаболитотропные препараты*, И. Д. Заславский, Запорожье (2007).
14. Ю. О. Шульпекова, *Consilium Medicum*, **10**(8), 58 – 62 (2008).

Поступила 17.10.14

SYNTHESIS OF NEW 2-AMINO-6-ETHOXYBENZOTHIAZOLE DERIVATIVES AND THEIR INFLUENCE ON PHYSICAL WORK CAPACITY

E. G. Tsublova¹, T. N. Ivanova¹, Vic. V. Yasnetsov², M. V. Troshina¹, and V. V. Yasnetsov³

¹ Bryansk State Academy of Engineering and Technology, Bryansk, 241037 Russia.

² All-Russia Center for Safety of Biologically Active Substances, Staraya Kupavna, Moscow oblast, 142450 Russia.

³ Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, 123007 Russia.

New 2-amino-6-ethoxybenzothiazole derivatives were synthesized and tested for their effect on physical work capacity in mice. It was found that five substances, namely, 2-aminium-6-ethoxy-1,3-benzothiazol-3-carboxypropionate, 2-aminium-6-ethoxy-1,3-benzothiazol-5-carboxypentanoate, N-(6-ethoxy-1,3-benzothiazol-2-yl) acetamide, 6-ethoxy-N-(pyridin-4-yl-methylene)-1,3-benzothiazol-2-amine, and 6-ethoxy-N-(2-furylmethyl)-1,3-benzothiazole-2-amine enhanced the physical performance in the treadmill test. Three substances, namely, 2-aminium-6-ethoxy-1,3-benzothiazol-5-carboxypentanoate, 6-ethoxy-N-(pyridin-4-ylmethylene)-1,3-benzothiazol-2-amine, and 6-ethoxy-N-(2-furylmethylene)-1,3-benzothiazol-2-amine were effective in the swimming test. It was established that effective 2-amino-6-ethoxybenzothiazole derivatives either contain pyridylidene or furylidene radicals in amino group or in combination with carboxypentanoate. The indicated compounds are more effective than or comparable with well-known actoprotectors metapropate and ladasten that are used in considerably greater doses. Therefore, these new effective substances have good prospects for the development of drugs enhancing physical performance.

Keywords: amino-6-ethoxybenzothiazole derivatives; physical work capacity.