

КУРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ УКРАИНЫ

О.Ф.КОЧИНОВА, И.В.ЗУБКОВА, В.П.ЧЕРНЫХ, С.Н.КОВАЛЕНКО

**СИНТЕЗ, РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛА**

Харьков
Издательство НФАУ
2000

ББК 24.22

К 38

УДК 547.789.1 : 54.06 : 615

Рецензенты: д-р хим. наук, проф. *В.В.Болотов* (Национальная фармацевтическая академия Украины); канд. хим. наук, доц. *В.М.Никитченко* (Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина)

Монография посвящена анализу результатов исследований по синтезу, реакционной способности и биологической активности 2-аминобензотиазолов, опубликованных в научной литературе. Особое внимание в ней уделено реакциям гетероциклизации 2-аминобензотиазолов, химическим превращениям N-2-(бензотиазолил)оксаминовых и сукциаминовых кислот, а также их физико-химическим и фармакологическим свойствам.

Для преподавателей, научных работников, аспирантов и студентов, специализирующихся в области химии гетероциклических соединений и поиска новых биологически активных веществ.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛОВ.....	6
1.1. МЕТОД ХУГЕРСХОФА.....	6
1.2. ЦИКЛИЗАЦИЯ О-РОДАНИЛАРЕНАМИНОВ	10
1.3. ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЦИКЛИЗАЦИИ	12
1.4. РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ ПРИ АТОМЕ С-2 БЕНЗОТИАЗОЛА	14
1.5. МЕТОДИКИ СИНТЕЗА НЕКОТОРЫХ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛОВ	16
2. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛОВ.....	27
2.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С КИСЛОТАМИ И ОСНОВАНИЯМИ.....	27
2.2. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ	28
2.3. АЛКИЛИРОВАНИЕ И АЦИЛИРОВАНИЕ.....	29
2.4. ДИАЗОТИРОВАНИЕ	38
2.5. АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ	43
2.6. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ИЗО(ТИО)ЦИАНАТАМИ, СЕРОУГЛЕРОДОМ И ДИМЕТИЛЦИАНАМИДОМ	45
2.7. РЕАКЦИИ ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАНИЯ	47
2.8. МЕТОДИКИ СИНТЕЗА НЕКОТОРЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛА.....	53
3. N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)ОКСАМИНОВЫЕ И СУКЦИНАМИНОВЫЕ КИСЛОТЫ.....	61
3.1. СИНТЕЗ N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)ОКСАМИНОВЫХ И N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)СУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ	61
3.2. КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ	87
3.3. СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОИЗВОДНЫХ N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)ОКСАМИНОВЫХ И СУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ.....	91
3.4. ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)ОКСАМИНОВЫХ И СУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ	93

4. Биологическая активность производных 2-аминобензотиазола	98
4.1. Влияние на центральную и периферическую нервную систему	98
4.2. Влияние на сердечно-сосудистую систему и кровь	104
4.3. Влияние на процессы обмена	107
4.4. Влияние на воспаление, болевую рецепцию, иммунитет и аллергические реакции	114
4.5. Влияние на функцию пищеварения и выделительную систему	120
4.6. Производные 2-аминобензотиазола – химиотерапевтические средства	124
4.7. Проявление комплексного действия N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовыми и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцин-аминовыми кислотами и их функциональными производными	130
4.8. Острая токсичность производных N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинами-новых кислот	132
Литература.....	133
Предметный указатель	156

ВВЕДЕНИЕ

Целенаправленный поиск новых биологически активных веществ и создание на их основе высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств – одно из важнейших направлений органической химии, фармацевтической науки и практики.

2-Аминобензотиазолы и продукты их превращений обладают широким спектром биологической активности. Синтезу, исследованиям реакционной способности и фармакологических свойств этого класса веществ посвящено большое количество публикаций. В последнее время их число значительно возросло, так как среди 2-аминобензотиазолов и продуктов их химических превращений выявлены перспективные лекарственные субстанции, некоторые из них внедрены в медицинскую практику.

Среди приемов структурной модификации 2-аминобензотиазольного фармакофора особое место занимает получение разнообразных замещенных по аминогруппе. В случае введения в молекулу 2-аминобензотиазола остатка дикарбоновых кислот, входящих в цикл Кребса и являющихся естественными метаболитами, удастся существенно понизить токсичность соединений и, как правило, увеличить величину биоэффектов.

Другим методом конструирования биологически активных соединений на основе 2-аминобензотиазола является синтез гетероаннелированных производных, в которых остаток указанного гетероцикла включен в структуру конденсированной гетероциклической системы.

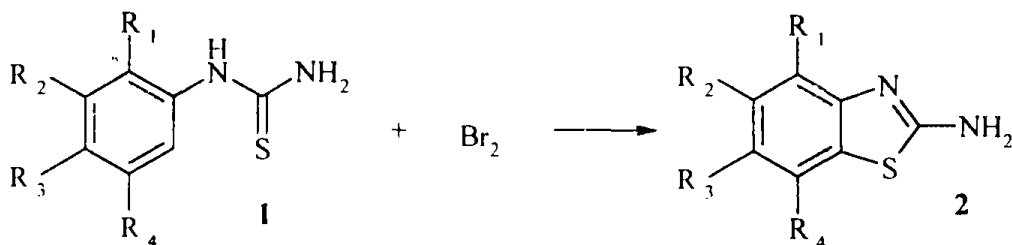
Однако следует отметить, что, несмотря на повышенный интерес к производным 2-аминобензотиазола, в научной литературе до сих пор отсутствует систематический анализ результатов синтетических и фармакологических исследований этого класса соединений. В настоящей монографии мы по-возможности попытались восполнить этот пробел.

1. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛОВ

2-Аминобензотиазол (2-бензотиазоламин) (2) впервые получен обработкой 2-хлорбензотиазола спиртовым раствором аммиака при 150 – 160°C (Гофман, 1880) и кипячением бензотиазола с водным раствором гидроксиламина (Скрауп, 1919) [124]. В настоящее время наибольшее распространение для синтеза 2-аминобензотиазолов получили методы циклизации.

1.1. МЕТОД ХУГЕРСХОФА

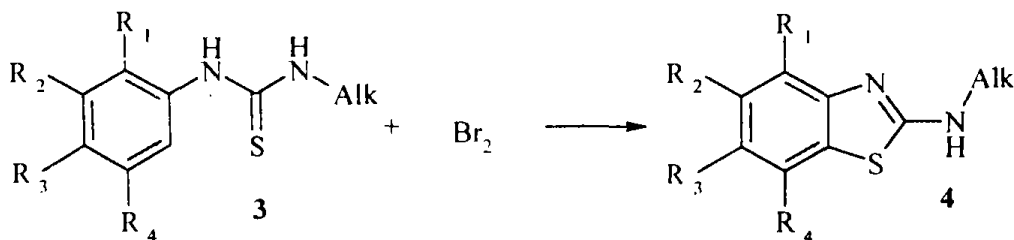
Наиболее широко применяемый способ синтеза 2-аминобензотиазолов (2), позволяющий продукты с хорошим выходом, основан на обработке соответствующих N-арилтиомочевин (1) бромом или хлором в инертном растворителе, например, в хлороформе (метод Хугерсхофа):



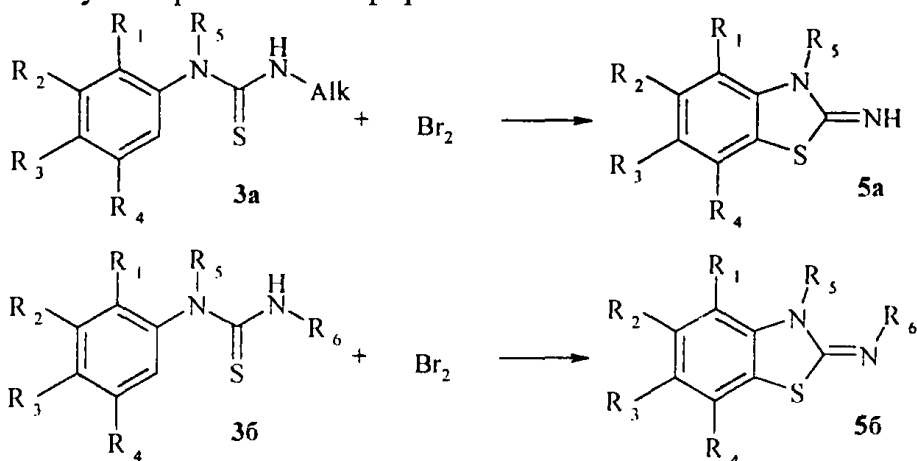
где $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$ [172]; $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{OCH}_3$, $R_4 = \text{изо-C}_3\text{H}_7$ [86]; $R_3 = \text{изо-C}_3\text{H}_7$ [243]; $R_3 = \text{Cl}$, CH_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , NO_2 [182]; $R_1 = \text{Cl}$, CH_3 [193, 235]; $R_1 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R_3 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R_3 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ [111]; $R_2 = \text{Cl}$ [63]; $R_3 = \text{Cl}$, Br , F [208].

Из α - и β -нафтилтиомочевин аналогично получают 2-аминонафто[1,2-d]тиазол [215] и 2-аминонафто[2,1-d]тиазол [124].

N-Алкил-N'-арилтиомочевин (3) дают 2-алкиламинопроизводные бензотиазола (4):



При циклизации арилтиомочевин типа (3a) и (3б) образуются 2-иминобензотиазолы (5a) и (5б), которые являются производными таутомерной иминоформы 2-аминобензотиазолов.



Кроме хлороформа, могут быть использованы другие инертные растворители: хлорбензол, дихлорэтан, нитробензол.

Применение в синтезах Хугерсхофа избытка брома по сравнению с требуемым для циклизации сначала образуются пербромиды бромгидратов 2-аминобензотиазолов, что часто приводит к введению брома в бензольное кольцо, особенно если пербромид подвергают обработке водой, спиртом или щелочью. Поэтому удобнее проводить циклизацию N-арилтиомочевин, используя эквимолекулярное количество брома или небольшой его избыток (5 – 10%) [124].

В работе [261] предлагается использовать в качестве циклизующего реагента концентрированную серную кислоту, а бромсодержащие соединения (бром, бромоводород, бромид аммония) применять как катализатор (0,01 – 1,0% моль от количества арилтиомочевин). 2-Аминобензотиазолы образуются в виде сульфатов, из которых после обработки щелочными реагентами могут быть выделены свободные основания. Температурный режим реакции зависит от электронной природы заместителя в арилтиомочевине. Присутствие электроноакцепторных заместителей (например, алкилсульфонил- или нитрогруппы) требует более жёстких условий проведения процесса циклизации (70 –

100°C), другие арилтиомочевины могут циклизироваться при температуре 30 – 60°C. При более низких температурах снижается выход продукта, а проведение реакции при температуре выше 120°C приводит к сульфированию 2-аминобензотиазолов по бензольному кольцу [261].

К недостаткам этого метода следует отнести возможность реакций бромирования и сульфирования по ароматическому кольцу, гидролиз арилтиомочевины, что снижает выход целевого продукта и требует его дополнительной очистки. Кроме того, метод [261] предполагает использование арилтиомочевины в сухом виде. Учитывая довольно высокую токсичность арилтиомочевин и их летучесть, дополнительное высушивание связано с затратами на соблюдение мер безопасности.

Авторы патента [263] предлагают проводить циклизацию арилтиомочевин в 70 – 100% серной кислоте с использованием бромсодержащих катализаторов (бром, бромоводород, бромиды натрия, калия или аммония) в присутствии пористых носителей (активированный уголь, силикагель, кнзельгур) при температуре 120 – 130°C. Этот метод позволяет получать целевой продукт с более высоким выходом, с чистотой не менее 98%.

В работе [264] описан способ синтеза 2-аминобензотиазолов (2) по реакции циклизации арилтиомочевин (1) в концентрированной серной кислотой с использованием каталитических количеств брома, бромоводорода, бромидов натрия или калия в виде насыщенных водных растворов. В этом случае арилтиомочевина может содержать до 35% воды. Таким образом, данный метод не требует предварительного высушивания арилтиомочевины, как в методе [261], что повышает его экономичность.

Циклизация N-арилтиомочевин может протекать и под действием хлористого сульфурила [256, 267, 278, 301], сульфинилхлорида [222, 233], дисульфиддихлорида [265], при нагревании монофенилтиомочевин в присутствии щелочно-земельных металлов или солей аммония в среде серной кислоты [58]. Описана реакция получения производных 2-аминобензотиазола, катализируемая никелевым комплексом [300]. В качестве окисли-

теля при получении 2-аминобензотиазолов может быть использована фосфато-свинцовая кислота [187].

При использовании в качестве циклизующего реагента сульфурилхлорида рекомендуется применять для поглощения выделяющихся газообразных HCl и SO_2 оксиды, гидроксиды или карбонаты натрия, калия, магния, кальция или бария (1 эквивалент на 1 моль фенилтиомочевин) [267]. В случае использования меньших количеств кислотосвязывающих реагентов или при их отсутствии может проходить образование галогенозамещённых фенилмочевин и свободной серы.

Реакции циклизации с участием сульфурилхлорида проводят в толуоле, ксилоле, этиленхлориде, трихлорэтаноле и галогенопроизводных ароматического ряда, таких, как хлор- и бромбензол, ди- и трихлорбензол. Рекомендуется использовать избыток сульфурилхлорида (1,3 – 1,7 моль на 1 моль арилтиомочевин). Целевой продукт – замещённый 2-аминобензотиазол образуется вначале в виде сульфата или хлорида, из которого выделяется обработкой щёлочью.

Таблица 1.1

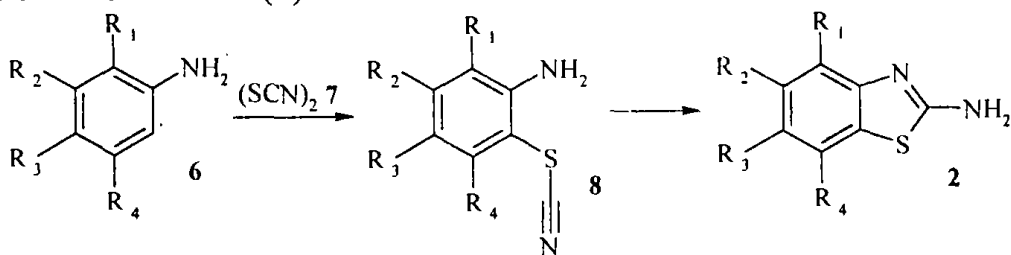
Выход 2-амино-6-R-бензотиазолов
при циклизации по Хугерсхофу в различных условиях

R	Циклизующие агенты			
	конц. H_2SO_4 , Br^- [261]	конц. H_2SO_4 , Br^- , пористый носитель [263]	конц. H_2SO_4 , Br^- (водн. р-р) [264]	SO_2Cl_2 [267]
Cl	92,0%	94,8%	95,1%	92,8%
NO_2	86,0%	(кизельгур) 91,0% (перлит) 90,4% (кизельгур)	86,2%	(MgO) -

В табл. 1.1 приведены выходы синтеза 2-амино-6-R-бензотиазолов (2) по Хугерсхофу с использованием различных циклизующих реагентов.

1.2. Циклизация *o*-роданиларенаминов

В другом методе циклизации, применяемом для получения 2-аминобензотиазолов (2), исходными веществами служат производные анилина (6), которые под действием родана образуют *o*-роданиламины (8), циклизующиеся в соответствующие 2-аминобензотиазолы (2):



где R₁ = R₃ = OCH₃, R₄ = Cl [218]; R₃ = NO₂ [55,227]; R₁ = OCH₃, R₃ = AcNHC(COOC₂H₅)₂CH₂ [199]; R₃ = CH₂COOH, CH₂COOC₂H₅ [295]; R₂ = OCH₂C₆H₅, R₃ = OCH₃ [245]; R₃ = OCH₃ [228]; R₃ = COOC₂H₅ [204]; R₃ = SO₂NH₂ [202, 203]; R₃ = CH₃ [228]; R₃ = COOC₂H₄N(C₂H₅)₂ [204]; R₃ = OCF₃ [181].

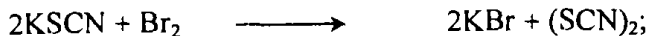
Этот способ получения был впервые разработан Кауфманом [124, 201].

Роданирование β-нафтиламина приводит к соответствующему 2-аминонафтотиазолу [192].

Наиболее часто употребляемым агентом роданирования служит родан (7), который обычно используют в момент выделения.

В синтетической практике наиболее часто используются два метода роданирования:

а) обработка смеси производного анилина (6) и роданистого натрия, калия или аммония в инертном растворителе (уксусная кислота, метиловый спирт) бромом [55, 148, 179, 199, 203, 272, 295]:



б) реакция производного анилина с роданистой медью или со смесью хлористой меди или сульфата меди с роданистым натрием или калием в уксусной кислоте, метиловом спирте [199, 204, 295]:



Метод роданирования имеет ряд существенных недостатков: неудовлетворительная чистота синтезируемых 2-аминобензотиазолов, затраты на удаление выделяющегося роданистого водорода и утилизация сточных вод, содержащих бромиды. Поэтому ряд работ посвящён совершенствованию метода Кауфмана. Так, изучение влияния температуры и соотношения реагентов на ход реакции роданирования ацетил-*n*-фенилендиамин позволило подобрать оптимальные условия синтеза и увеличить выход 2-амино-6-ацетамидобензотиазола (**2б**) до 92 – 94% [169] вместо 78%, получаемых ранее [124]. Предложен модифицированный способ получения 2-амино-6-этоксibenзотиазола (**2в**) [200].

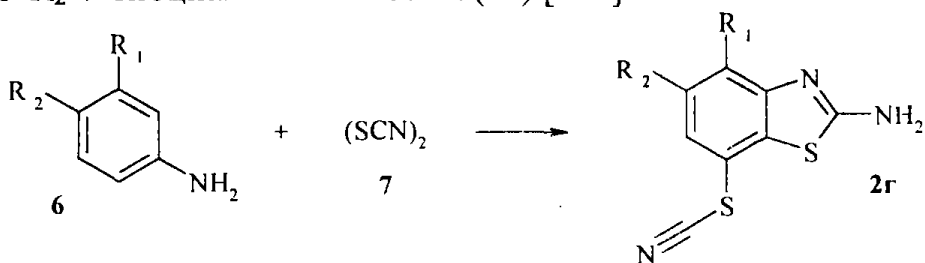
Запатентован электрохимический способ роданирования производных анилина, основанный на процессах окисления, протекающих на аноде [255]. В этом методе используется производное анилина, концентрированная хлороводородная кислота, источник роданид-иона (обычно натрия или аммония роданид), спирт (метанол или этанол) и четвертичное аммониевое основание (например, ацетилтриметиламмония бромид). Роль четвертичного аммониевого основания заключается в образовании защитного слоя, который предотвращает коррозию катода.

На первой стадии реакции в кислой среде происходит образование тиоциановой кислоты и протонирование аминогруппы анилина. Затем тиоциановая кислота окисляется до катион-радикала HSCN^{+} , который в свою очередь реагирует с анилином с образованием его родан-производного, причём роданирование *пара*-замещённых анилина преимущественно протекает в *орто*-положение. Процесс проводят при плотности тока 4 – 6 А/дм² и температуре 10 – 15°C. Циклизация полученного *о*-роданоанилина осуществляется при нагревании реакционной смеси при 40 – 45°C в течение 2 – 4 ч. Выделение 2-аминобензотиазола из его соли проводят с помощью щёлочи.

Преимуществом этого метода является проведение реакции роданирования без нагревания и снижение образования циановодорода [255].

Введение роданогруппы в оба *o*-положения *n*-замещенного анилина приводит к 2-амино-4-тиоцианатобензотиазолам [124, 148].

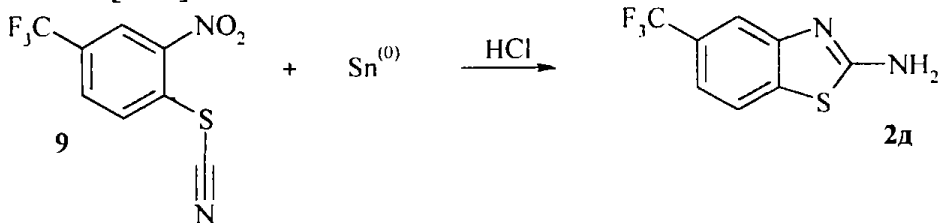
Так, с целью изучения фунгицидной и анальгетической активности, реакцией соединений (6) с избытком свежеприготовленного родана (7) в метаноле были синтезированы 2-амино-4- R_1 -5- R_2 -7-тиоцианбензотиазолы (2г) [153]:



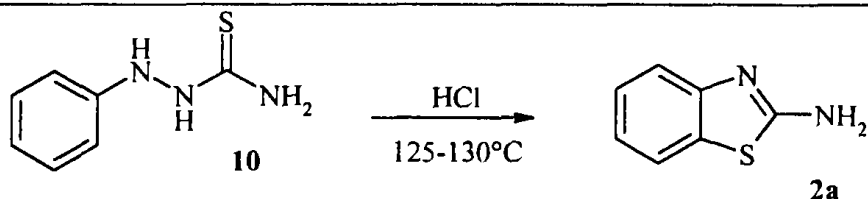
1.3. ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЦИКЛИЗАЦИИ

Среди других методов получения 2-аминобензотиазолов (2) необходимо отметить восстановление ароматических *o*-нитро-роданидов. Восстановление можно осуществить действием двухлористого олова в концентрированной соляной кислоте, сульфата закисного железа в водном аммиаке, железа в уксусной кислоте, а также электрохимически [124, 286].

Так, например, описано получение 2-амино-5-трифторметилбензотиазола (2д) обработкой 3-нитро-4-тиоциано-1-трифторметилбензола (9) оловом в концентрированной соляной кислоте при 25°C [272]:



Около 100 лет назад было обнаружено, что 2-аминобензотиазол (2а) образуется при нагревании 1-фенилтиосемикарбазида (10) с соляной кислотой при 125 – 130°C. Хугерсхоф в 1903 году высказал мысль о родстве этой реакции с синтезом индолов по Фишеру [134]:

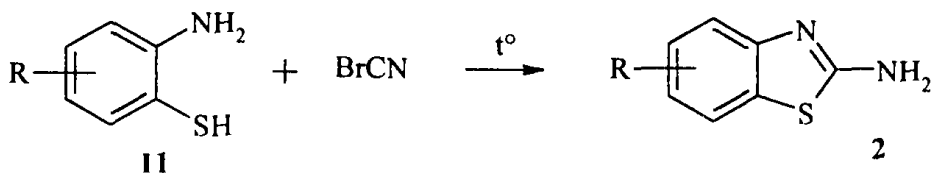


Получение замещённых по бензольному кольцу 2-аминобензотиазолов в этих условиях протекает с низким выходом. Не все кислоты катализируют этот процесс, например, *n*-толуолсульфокислота не вызывает изменений арилтиосемикарбазидов (10) при нагревании в бензоле или толуоле, а ледяная уксусная и концентрированная серная кислоты приводят к продуктам расщепления тиосемикарбазидов [78]. Так, в случае 1-(*n*-метоксифенил)тиосемикарбазида среди продуктов реакции кроме ожидаемого 2-амино-6-метоксибензотиазола обнаружен *n*-анизидин, который образуется, по-видимому, в результате протонирования тиосемикарбазида по атому азота N¹ с последующим разрывом связи N–N. В присутствии *n*-нитрофенильной группы в бензольном кольце тиосемикарбазида циклизация практически не протекает, и реакция приводит только к продуктам расщепления: *n*-нитрофенилгидразину и *n*-нитроанилину.

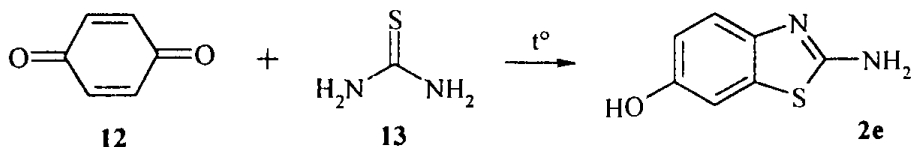
Таким образом, циклизация арилтиосемикарбазидов под действием кислотных агентов приводит к замыканию гетероцикла за счёт образования связи C–S, но с побочным сольволизом связи N²–C и N–N без циклизации [78].

Использование полифосфорной кислоты (ПФК) позволило [71, 78] получить 6-*R*-2-аминобензотиазолы (2) из соответствующих 1-арилтиосемикарбазидов (10) с более высоким выходом.

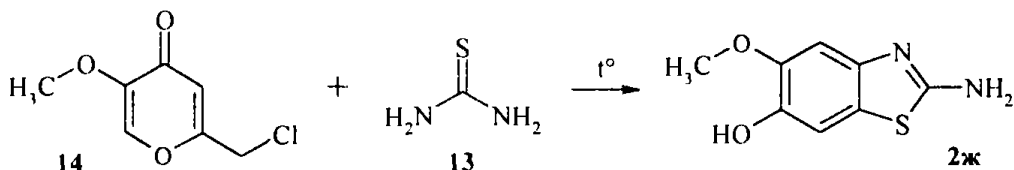
Существует интересный, но имеющий небольшое практическое значение, способ получения *R*-2-аминобензотиазолов (2), который состоит во взаимодействии соответствующих *o*-амино-тиофенолов (11) с бромцианом [189]:



Интересен синтез 2-амино-6-гидроксибензотиазола (**2e**) из хинона (**12**) и тиомочевины (**13**) [189]:

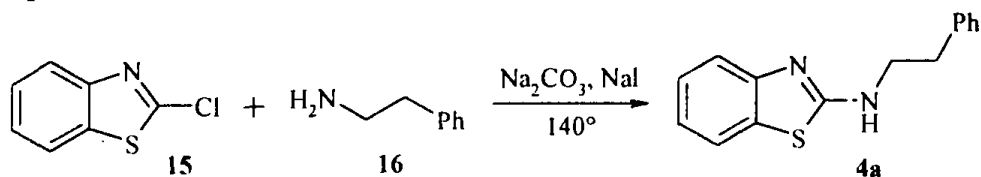


В работе [307] приводятся сведения о получении 2-амино-5-гидрокси-6-метоксибензотиазола (**2ж**) при кипячении 2-хлорметил-5-метокси-4Н-пиран-4-она (**14**) с тиомочевинной (**13**):

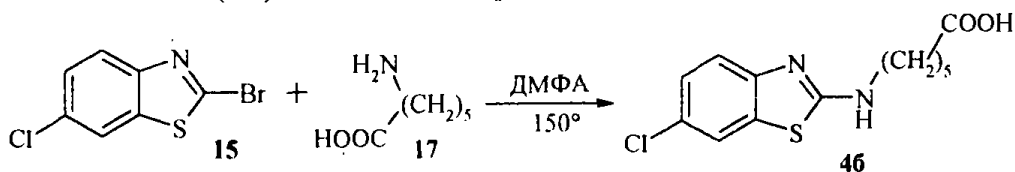


1.4. РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ ПРИ АТОМЕ С-2 БЕНЗОТИАЗОЛА

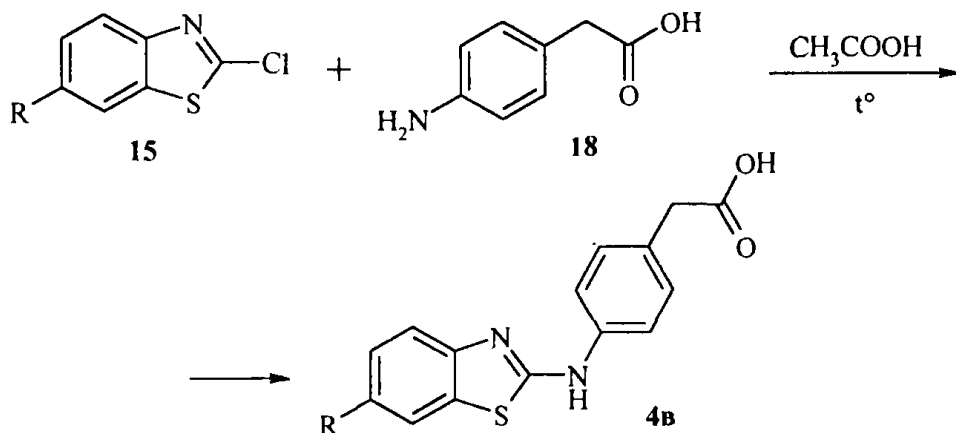
Замещённые по аминогруппе 2-аминобензотиазолы могут быть получены из 2-хлор- или 2-бромбензотиазола (**15**) по реакции нуклеофильного замещения. Например, в работе [270] описан способ получения N-(2-фенилэтил)-2-бензотиазолиламина (**4a**) при взаимодействии 2-хлорбензотиазола (**15**) с фенилэтиламином (**16**) в N,N-диметилацетамиде в присутствии карбоната натрия и катализатора – иодида натрия:



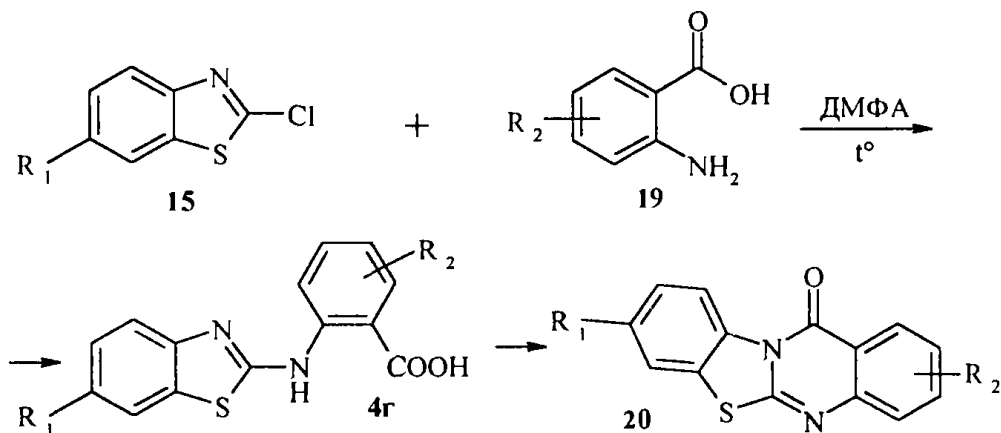
Описан способ получения N-(6-хлорбензотиазолил-2)-6-аминогексановой кислоты (**46**) при взаимодействии 2-бром-6-хлорбензотиазола (**15**) с ϵ -аминокапроновой кислотой (**17**) [62]:



Галоген в положении 2 бензотиазольного кольца достаточно подвижен и может быть замещён на остаток ароматического амина [196, 295]. Так, при взаимодействии 2-хлор-6-*R*-бензотиазола (15) с *n*-аминофенилуксусной кислотой (18) получены 4-(6-*R*-2-бензотиазолиламино)фенилуксусные кислоты (4в) [295]:

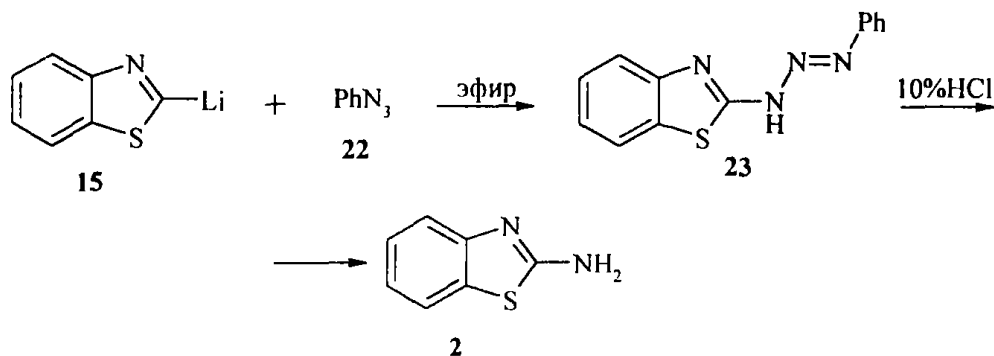


В реакции 2-хлор-6-*R*₁-бензотиазола (15) с производными антраниловой кислоты (19) сначала образуются *N*-(6-*R*₁-бензотиазолил-2)антраниловые кислоты (4г), которые легко подвергаются внутримолекулярной циклизации, образуя 12*H*-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-оны (20) [196]:



Возможно и прямое аминирование бензотиазола, но этот способ не имеет практического значения [124].

Теоретический интерес представляет получение 2-аминобензотиазола (2) расщеплением 10% соляной кислотой при 80 – 90°C бензотиазолфенилтриазена (23), полученного из 2-литий бензотиазола (15) и фенилазида (22) [131]:



1.5. МЕТОДИКИ СИНТЕЗА НЕКОТОРЫХ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛОВ

2-Аминобензотиазол (2а) [55]. К 7,5 г фенилтиомочевины (0,49 моль) в 75 мл хлороформа добавляют раствор 13 г (0,2 моль) брома в том же растворителе. Смесь заметно разогревается, выделяется бромоводород. Кристаллы фенилтиомочевины переходят в раствор, из которого через некоторое время начинает выпадать ярко-жёлтый осадок продукта бромирования. После охлаждения его отфильтровывают и обрабатывают 40 мл 20% раствора гипосульфита натрия до исчезновения окраски. Полученную бромистоводородную соль растворяют в воде и осаждают аммиаком. Полученные бесцветные кристаллы отфильтровывают и сушат. Очищают перекристаллизацией из воды. $T_{пл}$ 128 – 129°C.

2-Амино-6-метилбензотиазол (2з). *Способ 1* [261]. К охлаждённому до 5 – 10°C раствору 116 г (1 моль) *n*-толилтиомочевины в 300 мл концентрированной серной кислоте прибавляют в течение 30 мин 8 г брома, так, чтобы температура не превышала 12°C. Затем реакционную смесь нагревают до 35°C и выдерживают при этой температуре 2 ч. После окончания реакции в течение двух часов через реакционную смесь пропускают азот. Затем светло-жёлтый раствор охлаждают до 15°C, выливают на

лёд (500 г), хорошо перемешивают и отфильтровывают образовавшийся осадок. Осадок растворяют в 800 мл воды и подщелачивают 28% водным раствором аммиака. Образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат. Выход 95%. $T_{пл}$ 182 – 184°C.

Способ 2 [55]. 5 г (0,05 моль) *n*-толуидина добавляют к хорошо гомогенизированной смеси 19 г (0,14 моль) хлорида меди, 17 г (0,22 моль) роданида натрия и 8 мл (0,15 моль) ледяной уксусной кислоты. Полученную смесь нагревают 10 мин при 40°C и затем кипятят в большом количестве воды. Осадок отфильтровывают, фильтрат нейтрализуют раствором аммиака. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат. Очищают кристаллизацией из водного этанола. $T_{пл}$ 134°C.

2-Амино-6-бромбензотиазол (2и) [55]. К 1,5 г (0,01 моль) 2-аминобензотиазола в 15 мл ледяной уксусной кислоты добавляют при 20°C раствор 1,6 г (0,01 моль) брома в 10 мл того же растворителя. Реакционный раствор разбавляют водой, происходит почти полное его обесцвечивание. Основание выделяют добавлением аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. $T_{пл}$ 211°C.

2-Амино-4-хлорбензотиазол (2к). *Способ 1* [264]. 117,6 г 2-хлорфенилтиомочевины (содержание сухого вещества 85%) растворяют при 20 – 25°C в течение 30 мин в 324 г 100% серной кислоты. Раствор нагревают до 70°C и в течение 4 ч прибавляют 12 мл 40% водного раствора бромид аммония. Затем реакционную смесь выливают в 400 мл воды и перемешивают 1 ч при 70°C, охлаждают до 20°C и фильтруют. Осадок помещают в раствор 50 г гидроксида натрия в 1150 мл воды и перемешивают 1 ч при 70°C. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 97%. $T_{пл}$ 202 – 203°C.

Способ 2 [267]. 210 г сульфурилхлорида прибавляют при перемешивании в течение 2 ч при температуре 35 – 40°C к смеси 186,5 г 2-хлорфенилтиомочевины, 500 г толуола, 300 г хлорбензола и 11 г карбоната натрия. После прекращения выделения газа добавляют 250 мл воды, смесь органических растворителей

отгоняют, а к оставшемуся водному раствору добавляют 500 г 30% соляной кислоты. Смесь нагревают до 90°C и фильтруют, фильтрат охлаждают до 20°C и выделяют амин действием раствора гидроксида натрия (до pH = 8,5 – 9,0). Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 92%. $T_{пл}$ 199 – 200°C.

Способ 3 [265]. 18,6 г (0,1 моль) 2-хлорфенилтиомочевины добавляют при перемешивании к 100 мл дихлордисульфида. Реакционную смесь выдерживают 3 ч при 60°C, осадок отфильтровывают, промывают метиленхлоридом, растворяют в воде, обрабатывают активированным углем и раствор нейтрализуют водным аммиаком. Осадок 2-амино-4-хлорбензотиазола отфильтровывают и сушат в вакууме. Выход 80%. $T_{пл}$ 200 – 202°C.

2-Амино-6-хлорбензотиазол (2л). *Способ 1* [267]. 186,5 г 4-хлорфенилтиомочевины и 20 г оксида магния смешивают с 800 г хлорбензола. Полученную суспензию нагревают до 50°C и прибавляют в течение 2 ч смесь 222,7 сульфурилхлорида и 150 г хлорбензола. Реакционную массу перемешивают ещё в течение 3 ч при температуре 50 – 55°C до прекращения выделения газа и добавляют 200 мл воды и около 20 мл 33% раствора аммиака до pH = 8,0 – 8,5. Хлорбензол отгоняют, осадок 2-амино-6-хлорбензотиазола промывают и сушат. Выход 93%. $T_{пл}$ 188 – 195°C.

Способ 2 [261]. К раствору 93,3 г (0,5 моль) 4-хлорфенилтиомочевины в 150 мл 98% серной кислоты прибавляют 6 г 48% водного раствора бромоводорода порциями по 1 г через каждые 30 мин, поддерживая температуру 45 – 50°C. Реакционную смесь выдерживают 1,5 ч при 45 – 50°C и 6 ч при 65 – 70°C. Затем к охлаждённой реакционной смеси добавляют при энергичном перемешивании 250 мл метанола, при этом смесь разогревается. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, трижды промывают ацетоном (по 150 мл) и сушат. Выход 92%.

Способ 3 [264]. 108,3 г 4-хлорфенилтиомочевины (содержание сухого вещества 86%) растворяют при 20 – 25°C в течение 30 мин в 320 г 100% серной кислоты и постепенно в течение 3 ч приливают 6 г 48% раствора бромоводорода. Выдерживают ре-

акционную смесь 1,5 ч при 45 – 50°C и 6 ч при 65 – 70°C. Затем раствор охлаждают до 20°C и добавляют 250 мл метанола, при этом смесь разогревается до 70°C. После охлаждения до 20°C выпавший осадок отфильтровывают, трижды промывают ацетоном и сушат на воздухе. Выход 88%.

2-Амино-6-метилсульфонилбензотиазола сульфат (2м) [261]. К нагретому до 60°C раствору *n*-метилсульфонилфенилтиомочевины в 30 мл 98% серной кислоты в четыре приёма прибавляют 1,4 г 48% водного раствора бромоводорода (0,3; 0,3; 0,3; 0,5 г). При добавлении первой порции HBr температура реакционной среды повышается до 75°C. После охлаждения смесь выдерживают 30 мин при 50°C и затем добавляют следующие 0,3 г HBr. Третья часть раствора бромоводорода добавляется через 30 мин. Реакционную смесь выдерживают 30 мин при 50°C и 1,5 ч при 65°C. После прибавления последней порции HBr (0,5 г) смесь перемешивают сначала 2 ч при 65°C, а затем 1,5 ч при 90°C. После пропускания через раствор азота (30 мин) его охлаждают и выливают в 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. Выход соли 2-амино-6-метилсульфонилбензотиазола 80%.

2-Амино-6-метоксибензотиазол (2н). *Способ 1* [265]. 18,2 г (0,1 моль) 4-метоксифенилтиомочевины прибавляют при перемешивании к 100 мл дихлордисульфида. Реакционную смесь выдерживают при 60°C в течение 2 ч. Полученный осадок отфильтровывают, промывают метиленхлоридом, растворяют в воде, обрабатывают активированным углем и раствор нейтрализуют водным аммиаком. Осадок 2-амино-6-метоксибензотиазола отфильтровывают и сушат в вакууме. Выход 90,5%. $T_{пл}$ 167 – 167,5°C.

Способ 2 [264]. 100 г 4-метоксифенилтиомочевины (содержание сухого вещества 91%) растворяют в течение 30 мин при температуре 20 – 25°C в 290 г 100% серной кислоты. В течение 3 ч постепенно прибавляют 30 г 40% раствора бромид аммония. Затем раствор выливают в 1,2 л воды, фильтруют при 50°C

и фильтрат подщелачивают до $\text{pH} = 8,0$ действием 430 мл 33% раствора гидроксида натрия (143 г NaOH). Смесь перемешивают 30 мин при 40°C и затем осадок отфильтровывают, промывают 1,5 л воды и сушат. Выход 94%. $T_{\text{пл}} 160 - 161^\circ\text{C}$.

Способ 3 [228]. 12,3 г (0,1 моль) *n*-анизидина и 38,8 г (0,4 моль) роданида калия растворяют при лёгком нагревании в 180 мл ледяной уксусной кислоты. К полученному раствору добавляют в течение часа раствор 16 г (0,1 моль) брома в 75 мл уксусной кислоты. Затем реакционную смесь перемешивают ещё 7 ч и фильтруют. Фильтрат подщелачивают аммиаком, выпавший фиолетовый осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Очищают перекристаллизацией из воды. $T_{\text{пл}} 164 - 165^\circ\text{C}$.

2-Амино-6-трифторметоксибензотиазол (2о) [181]. К раствору 84 г 4-трифторметоксианилина и 187 г роданида калия в 500 мл ледяной уксусной кислоты в течение часа прибавляют раствор 77 г брома в 220 мл уксусной кислоты, выдерживают смесь 15 ч при 20°C , выливают в 2 л воды, охлаждают льдом и нейтрализуют водным раствором аммиака. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Кристаллизуют из водного (1:1) спирта. Выход 77%. $T_{\text{пл}} 119^\circ\text{C}$.

2-Амино-6-изопропилбензотиазол (2п) [272]. К смеси 10 г (0,074 моль) 4-изопропиланилина и 14,38 г (0,148 моль) роданида калия в 100 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют при перемешивании в течение 30 мин раствор 11,83 г (0,074 моль) брома в 25 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь оставляют при перемешивании на 24 ч при комнатной температуре, а затем выливают на лёд и подщелачивают концентрированным раствором аммиака до $\text{pH} = 10$. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из толуола. Выход 50%. $T_{\text{пл}} 123 - 124^\circ\text{C}$.

2-Амино-6-нитробензотиазол (2р). *Способ 1* [261]. К охлаждённому до $5 - 10^\circ\text{C}$ раствору 152 г (1 моль) фенилтиомочевины в 300 мл концентрированной серной кислоте прибавляют в течение 30 мин 8 г брома. Затем реакционную смесь выдерживают 2 ч при 35°C . Полученный раствор сульфата 2-аминобензотиазола охлаждают до 10°C и прибавляют при перемешивании в

течение 45 мин 70 г (1,1 моль) 98% азотной кислоты. Во время добавления азотной кислоты через реакционную смесь пропускают азот. Раствор охлаждают до 15°C, выливают на лёд (500 г) и хорошо перемешивают. Затем выпавший осадок отфильтровывают, растворяют в 800 мл воды и выделяют 2-амино-6-нитробензотиазол действием 28% раствора аммиака. Выход 95%. $T_{пл}$ 240 – 243°C.

Способ 2 [272]. К раствору 15 г (0,076 моль) *n*-нитрофенилтиомочевины в 20 мл концентрированной серной кислоте прибавляют при перемешивании 0,61 г (0,004 моль) брома в 10 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь нагревают до 90°C и оставляют при перемешивании на 24 ч, а затем медленно охлаждают до комнатной температуры и выливают на лёд. Раствор подщелачивают концентрированным раствором аммиака до pH = 10, образовавшийся жёлтый осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Выход 85%. $T_{пл}$ 246 – 247°C.

Способ 3 [55]. 7,5 г *n*-нитроанилина нагревают в 50 мл ледяной уксусной кислоты и к раствору добавляют 10 г роданида аммония. К охлаждённой смеси при перемешивании и хорошем внешнем охлаждении постепенно (в течение 30 мин) приливают раствор 10 г брома в 15 мл уксусной кислоты при 5°C. Жидкость перемешивают ещё около часа, оставляют на 10 ч при комнатной температуре, затем добавляют 200 мл воды и смесь нагревают до кипения. Нерастворимый осадок отфильтровывают, а фильтрат нейтрализуют добавлением соды. Выделившиеся жёлтые кристаллы отфильтровывают и кристаллизуют из водной уксусной кислоты. $T_{пл}$ 245 – 246°C.

2-Амино-6-нитробензотиазол сульфат [261]. К раствору 19,7 г (0,1 моль) *n*-нитрофенилтиомочевины в 40 мл 98% серной кислоты прибавляют 1,0 г 48% водного раствора бромоводорода, поддерживая температуру около 10°C. Затем реакционную смесь выдерживают 1,5 ч при 45 – 50°C и 5 ч при 90°C. После пропускания через раствор азота (30 мин) его охлаждают до

20°C и добавляют при энергичном перемешивании 80 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. Выход соли 86%.

2,6-Диаминобензотиазол (2с). *Способ 1* [55]. 11 г 2-Амино-6-нитробензотиазола постепенно вносят при перемешивании в нагретый на водяной бане раствор 45 г хлорида олова в 50 мл концентрированной соляной кислоты. После нагревания в течение 1 ч и последующего охлаждения до комнатной температуры выпавшие кристаллы отфильтровывают, хорошо отжимают и растворяют в подкисленной воде. Полученный раствор после добавления раствора гидроксида натрия нагревают, при этом происходит выделение кристаллов основания. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Сероватые кристаллы продукта растворяют при нагревании в этаноле, отфильтровывают нерастворимые примеси, после чего добавляют к фильтрату концентрированную соляную кислоту. Выделяются почти бесцветные кристаллы гидрохлорида. Полученную соль растворяют в минимальном количестве воды и добавлением водного аммиака выделяют основание в виде блестящих, почти бесцветных листочков. Кристаллизуют из воды. Выход 50%. $T_{пл}$ 206 – 207°C.

Способ 2 [272]. К раствору 10 г (0,051 моль) 2-амино-6-нитробензотиазола в 100 мл тетрагидрофурана прибавляют 3 г никеля Ренея и реакционную смесь гидрогенизируют до тех пор, пока водород перестанет поглощаться. Реакционную смесь фильтруют и полученный фильтрат концентрируют под вакуумом до выпадения коричневого осадка. Продукт кристаллизуют из толуола. Выход 50%. $T_{пл}$ 202 – 203°C.

2-Амино-6-сульфамидобензотиазол (2т) [202]. 15 г сульфониламида и 31,5 г роданида натрия растворяют в 130 мл ледяной уксусной кислоты при умеренном нагревании. При охлаждении льдом и сильном перемешивании в течение 15 – 20 мин прибавляют по каплям 17,4 г брома, растворённого в 25 мл уксусной кислоты. Реакционную массу разбавляют 4-кратным количеством воды и оставляют на 30 мин, затем нагревают с акти-

вированным углем. Реакционную массу фильтруют, фильтрат нейтрализуют концентрированным раствором соды. Выпавшие жёлтые кристаллы отфильтровывают и промывают небольшим количеством горячей воды. Кристаллизуют из разбавленного спирта с активированным углем. Выход 58%. $T_{пл}$ 278 – 279°C.

2-Амино-6-этоксикарбонилбензотиазол (2у) [204]. Раствор 78 г (0,47 моль) этил-*n*-аминобензоата в 70 мл тёплой концентрированной соляной кислоты разбавляют водой до 230 мл и прибавляют к раствору 470 г (4,8 моль) роданида калия в 500 мл воды. Поддерживая температуру 40 – 41°C, добавляют раствор 625 г (2,5 моль) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ в 1,5 л воды. Смесь нагревают до 75°C и выдерживают при этой температуре при хорошем перемешивании 15 мин, после чего добавляют тёплый раствор соляной кислоты (1 л HCl конц. в 2 л воды). После нагревания до 90°C раствор фильтруют. Фильтр промывают 2 – 3 л кипящей воды и горячий фильтрат нейтрализуют осторожным добавлением твёрдой соды. После охлаждения до комнатной температуры образующийся осадок отделяют фильтрованием и хорошо промывают холодной водой. Влажный остаток с фильтра помещают в 550 мл соляной кислоты 2 н и смесь нагревают до кипения. Фильтруя горячий раствор, отделяют красный нерастворимый полимер. Прибавляют к фильтрату 10 – 12 л воды и светло-жёлтый раствор доводят до щелочной реакции медленным добавлением при охлаждении и перемешивании 1,6 л гидроксида натрия 2 н. Белый осадок отфильтровывают и промывают холодной водой. Кристаллизуют из этанола. Выход 50%. $T_{пл}$ 243,5 – 244,5°C.

2-Амино-6-карбоксибензотиазол гидрохлорид (2ф) [244]. Смесь 137 г (1 моль) *n*-аминобензойной кислоты, 171 г (2,35 моль) роданида натрия и 1 л метанола перемешивают при пропускании аргона до получения прозрачного раствора. Затем его охлаждают до -5°C и в атмосфере аргона при -5°C и хорошем перемешивании в течение 2 ч приливают 160 г (1,05 моль) брома. Реакционную смесь перемешивают ещё в течение 2 ч при

температуре не выше 5°C, бледно-жёлтый осадок отфильтровывают, смешивают с равным количеством воды и снова фильтруют. К осадку приливают 1 л соляной кислоты 1 н, нагревают до кипения, фильтруют и к фильтрату прибавляют 0,5 л концентрированной соляной кислоты. После охлаждения выпадают бесцветные кристаллы гидрохлорида 2-амино-6-карбоксибензотиазола. Выход 65%. $T_{пл}$ 288 – 294°C.

2-Амино-5-трифторметилбензотиазол гидрохлорид (2д) [272]. К раствору 20,6 г (0,1 моль) 2-нитро-4-трифторметиланилина в смеси 30 мл концентрированной серной кислоты и 30 мл воды постепенно при перемешивании и охлаждении до 0°C прибавляют 37,5 мл 20% раствора нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивают 1,5 ч при 0 – 5°C и затем в течение 15 мин добавляют раствор 10 г роданида калия в 20 мл воды и смесь выливают при энергичном перемешивании в раствор 18 г (0,148 моль) роданида меди (I) в 60 мл воды. При этом выделяется газ и смесь вспенивается. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при 3°C, затем нагревают до 70°C и выдерживают ещё 20 мин. После охлаждения до 25°C смесь оставляют на 18 ч, затем фильтруют и экстрагируют толуолом (3×100 мл). Органический слой сушат сульфатом натрия и упаривают в вакууме, получая маслоподобный продукт пурпурного цвета. Его очистку осуществляют хроматографически на силикагеле, элюент – гексан и смесь гексан/метилхлорид (7:3). Продукт кристаллизуют из гептана, получая жёлтые кристаллы 3-нитро-4-тиоциано-1-трифторметилбензола. $T_{пл}$ 72 – 73°C.

К раствору 4 г (0,16 моль) 3-нитро-4-тиоциано-1-трифторметилбензола в 50 мл концентрированной соляной кислоты при перемешивании в течение 1 ч прибавляют 16 г (0,135 моль) гранул олова. Цвет реакционной смеси изменяется от оранжевого до бледно-жёлтого, а затем обесцвечивается. Реакционную массу перемешивают при 25°C в течение 20 ч, затем приливают 250 мл воды и прибавляют по каплям концентрированный раствор аммиака до прекращения выпадения осадка. Осадок отфильтровывают и трижды промывают кипящим хлороформом

(по 200 мл). Водный слой экстрагируют хлороформом, хлороформные экстракты объединяют, сушат сульфатом магния, фильтруют и упаривают под вакуумом, получая тёмно-коричневые кристаллы. Сырой продукт растворяют в горячем эфире и фильтруют. К фильтрату добавляют свежеприготовленную смесь эфир/ HCl . Выпавший гидрохлорид 2-амино-5-трифторметилбензотиазола отфильтровывают, промывают эфиром и сушат, получая белые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 255 – 257°C.

2-Амино-6-пентафторэтоксibenзотиазол (2x) [259]. Через раствор 4,8 г 4-пентафторэтоксанилина в 35 мл уксусной кислоты пропускают аргон, а затем добавляют 8,15 г роданида калия и перемешивают 10 мин при температуре 20°C. К полученному раствору приливают в течение 35 мин при температуре 22 – 42°C раствор 1,1 мл брома в 10 мл уксусной кислоты и смесь перемешивают 20 ч при 20°C. Затем реакционную массу выливают в смесь воды со льдом (250 мл), подщелачивают 50 мл 28% раствора аммиака и дважды экстрагируют этилацетатом (по 125 мл). Органический слой отделяют, промывают водой, сушат сульфатом магния, фильтруют и упаривают под вакуумом. Полученный продукт очищают хроматографически на силикагеле, элюент – смесь циклогексана и этилацетата (1 : 1 по объёму). Кристаллизуют из циклогексана. Выход 57%. $T_{\text{пл}}$ 156°C.

2-Амино-4-тиоцианато-6-хлорбензотиазол (2ц) [246]. К охлаждённому до -7°C раствору 2,5 моль роданида натрия в 1,2 л абсолютного метанола при температуре -7 ... -10°C по каплям прибавляют охлаждённый раствор 1,25 моль брома в 300 мл метанола, насыщенного бромидом натрия, и затем 0,5 моль *n*-хлоранилина, выдерживают 16 ч при 20°C, выливают в 3 л воды, подщелачивают раствором аммиака и выделяют 2-амино-4-тиоцианато-6-хлорбензотиазол, который кристаллизуют из водного ДМФА. Выход 74%. $T_{\text{пл}}$ 205 – 207°C.

2-Амино-4-тиоцианато-6,7-дихлорбензотиазол (2ч) [153]. К охлаждённому до -15°C раствору 162 г (2,0 моль) роданида натрия в 1,2 л абсолютного метанола прибавляют за 5 – 10 мин ох-

лаждённый раствор 60 мл (1 моль) брома в 400 мл метанола, насыщенного бромидом натрия, не допуская повышения температуры выше -10°C . Затем быстро, при перемешивании и температуре $-10 \dots -15^{\circ}\text{C}$ добавляют 65 г (0,4 моль) 3,4-дихлоранилина. Смесь медленно при перемешивании доводят до комнатной температуры и продолжают перемешивать ещё 6 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, суспендируют в воде и подщелачивают раствором аммиака. Осадок отфильтровывают и сушат. Кристаллизуют из этанола. Выход 26%. $T_{\text{пл}} 243 - 245^{\circ}\text{C}$.

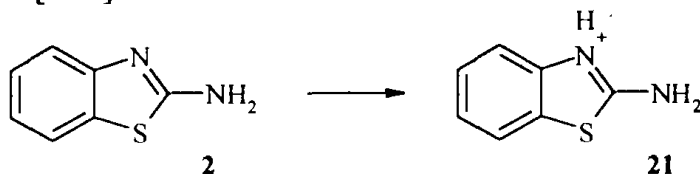
2-Амино-5-метокси-6-трифторметоксибензотиазол (2ш) [260]. 1,5 г Роданида калия прибавляют в один приём к раствору 0,8 г 3-метокси-4-трифторметоксианилина в 10 мл ледяной уксусной кислоты. После перемешивания реакционной смеси при 20° в течение 20 мин к ней медленно (30 мин) прибавляют раствор 0,21 мл брома в 5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь оставляют на 15 ч при комнатной температуре, затем разбавляют 15 мл воды и нейтрализуют концентрированным раствором гидроксида натрия. Продукт экстрагируют этилацетатом, экстракт промывают водой, сушат и упаривают досуха. Сырой 2-амино-5-метокси-6-трифторметоксибензотиазол очищают хроматографически на силикагеле, элюент – смесь метиленхлорида и метанола (90 : 10 по объёму). Получают жёлтые кристаллы с $T_{\text{пл}} 153^{\circ}\text{C}$.

2. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛОВ

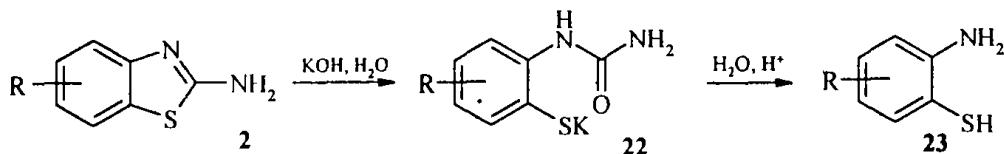
Большинство реакций 2-аминобензотиазолов протекает или по циклическому азоту, или по аминогруппе. Это связано с возможностью их существования в двух таутомерных формах. Вместе с тем 2-аминобензотиазолы могут вести себя как амбидентные нуклеофилы, что позволяет им вступать в многочисленные реакции гетероаннелирования. Кроме того, наличие аминогруппы активизирует бензольное ядро бензотиазола и способствует реакциям электрофильного замещения.

2.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С КИСЛОТАМИ И ОСНОВАНИЯМИ

2-Аминобензотиазол (2) является слабым основанием, способным образовывать соль (21) с одним эквивалентом кислоты, причём при образовании соли протон присоединяется по атому азота цикла [124]:



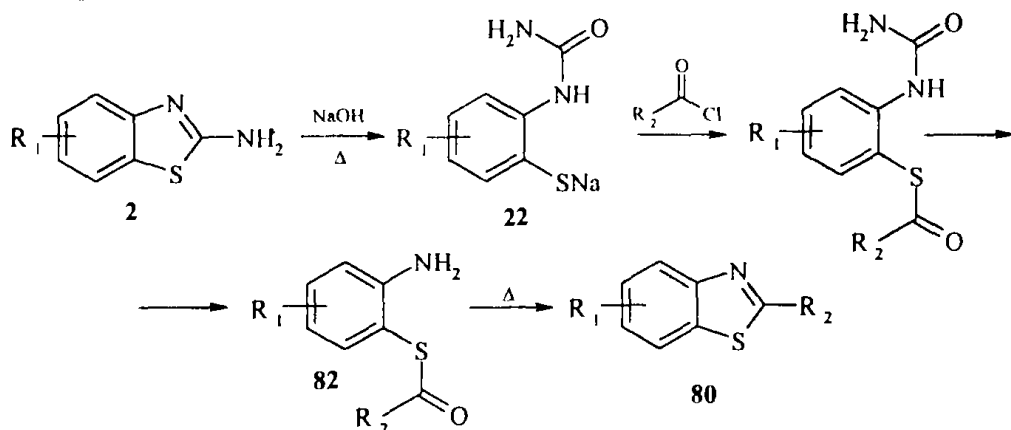
При щелочном гидролизе R-2-аминобензотиазолов (2) образуются соответствующие замещённые 2-аминотиофенолы. (23) [128, 193, 200, 220, 238]. На первой стадии этой реакции образуются соли 2-меркаптоарилмочевины (22) [268]:



Аналогично 2-аминонафто[2',1':4,5]тиазол при щелочном гидролизе образует 2-аминонафтотиол-1 [192].

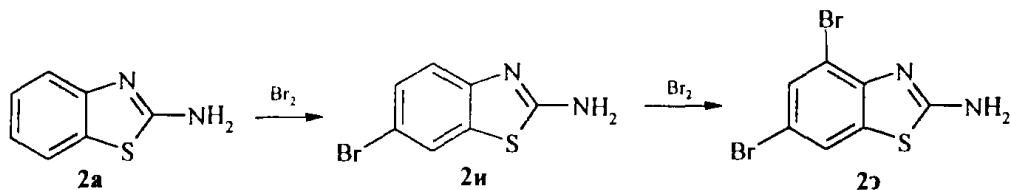
Разработан способ замещения аминогруппы в 2-аминобензотиазолах другими заместителями [268]. Он основан на получении солей 2-меркаптоарилтиомочевины (22) при раскрытии тиазольного кольца под действием щелочей в безводном растворителе (этанол, изобутанол, этиленгликоль, глицерин, мономети-

ловый или моноэтиловый эфиры этиленгликоля) с последующим их ацилированием карбоновыми кислотами, их ангидридами или галогенангидридами в толуоле, ксилоле, хлорбензоле. При нагревании реакционной смеси до температуры кипения происходит циклизация полученного S-ацильного производного (82) [268]:



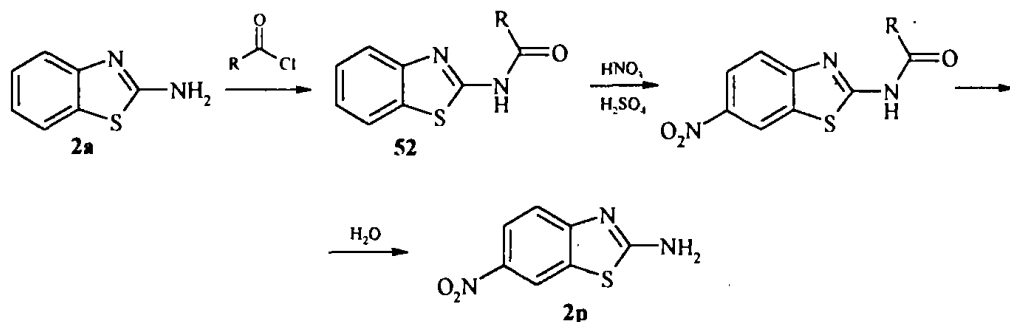
2.2. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Наличие аминогруппы в кольце бензотиазола делает его более активным в реакциях электрофильного замещения. В 2-аминобензотиазоле в связи с перераспределением электронной плотности замещение происходит в положении 6 и в гораздо меньшей степени в положении 4. Так, 2-аминобензотиазол (2) бромруется легко, бром вступает в бензольное кольцо сначала в положение 6 цикла (2и), при дальнейшем бромировании образуется 2-амино-4,6-дибромбензотиазол (2э) [124]:

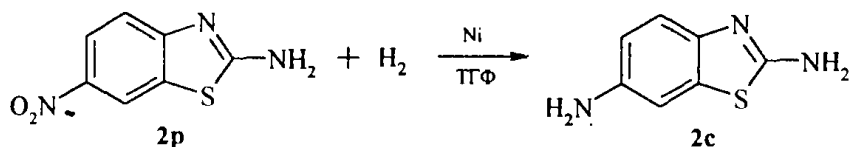


Нитрование 2-аминобензотиазола проходит по положению 6 с образованием 2-амино-6-нитробензотиазола (2р) [124]. Однако авторы патента [266] отмечают, что при непосредственном нитровании 2-аминобензотиазола образуется смесь изомеров, доля

2-амино-6-нитробензола в которой составляет всего около 20%. Для получения чистого 2-амино-6-нитробензотиазола предлагается предварительно ацилировать аминогруппу хлорангидридами или ангидридами карбоновых кислот, эфирами хлоругольной или щавелевой кислот и только потом полученные производные (**52**) нитровать азотной кислотой или нитрующей смесью. После проведения реакции нитрования ацильную группу удаляют известными методами: кислотным или щелочным гидролизом в водной или водно-спиртовой среде:

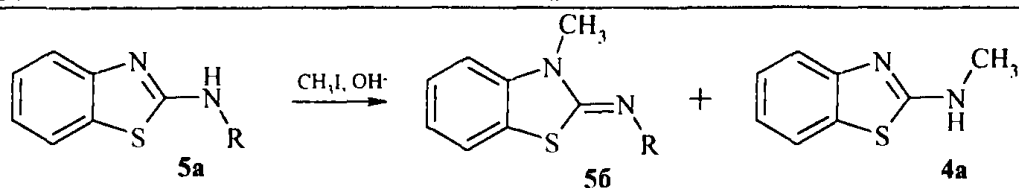


Полученный таким образом 2-амино-6-нитробензотиазол может быть использован в дальнейших синтезах без дополнительной очистки, так как содержит всего 0,1 – 1% примесей других изомеров [266]. Например, восстановлением 2-амино-6-нитробензотиазола (**2p**) водородом в присутствии никеля Ренея в тетрагидрофуране получают 2,6-диаминобензотиазол (**2c**) [270]:

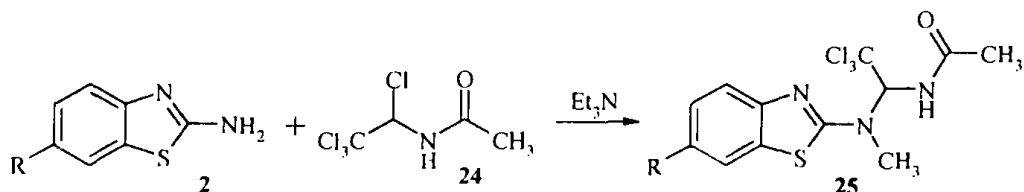


2.3. АЛКИЛИРОВАНИЕ И АЦИЛИРОВАНИЕ

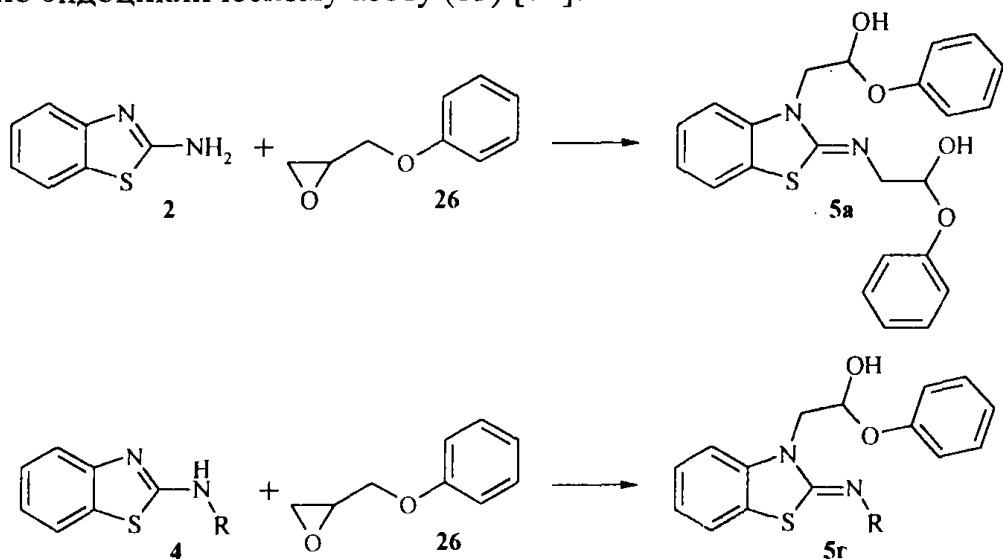
Алкилирование осуществляется, как правило, по циклическому атому азота [96, 124, 208]. Так, если в структуре (**4**) заместитель является водородом или алкилом, то при алкилировании иодистым метилом в различных условиях образуется главным образом продукт алкилирования ядра (**56**), а продукта алкилирования аминогруппы (**4a**) получается небольшое количество:



Алкилирование 2-амино-6-R-бензотиазолов (**2**) N-(1,2,2,2-тетрахлорэтил)ацетамидом (**24**) протекает по экзоциклическому атому азота и приводит к получению N-[1-(6-R-бензотиазолил-2-амино)-2,2,2-трихлорэтил]амида уксусной кислоты (**25**) [232]:



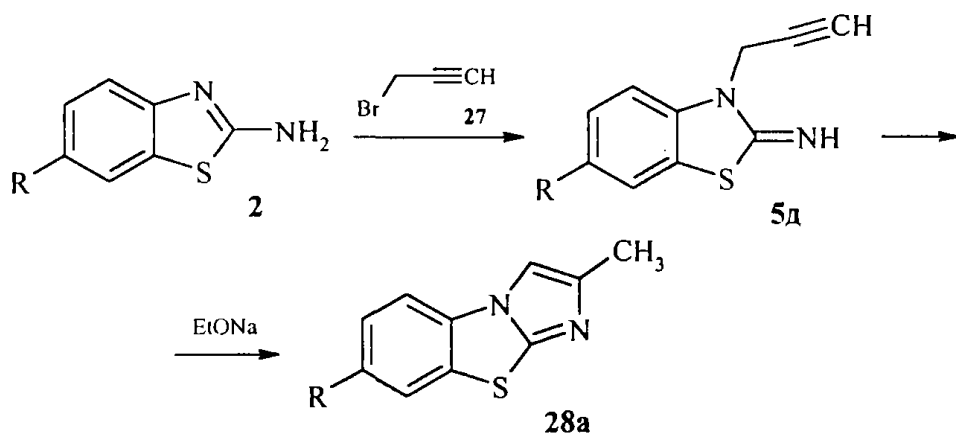
В реакции 2-аминобензотиазола (**2**) с фенилглицидиловым эфиром (**26**) получен 2,3-ди-(2-гидрокси-3-феноксипропил)бензотиазолин (**5в**), т.е. реакция протекает как по экзо-, так и по эндоциклическому атому азота. В случае же реакции с 2-R-аминозамещёнными бензотиазола (**4**) алкилирование протекает только по эндоциклическому азоту (**5r**) [70]:



На направление алкилирования в основном влияет природа заместителя в аминогруппе и, в гораздо меньшей степени, заме-

ститители в бензольном кольце. При метилировании 2-аминонафто[1,2-d]- и [2,1-d]тиазолов реакция протекает исключительно за счёт азота цикла.

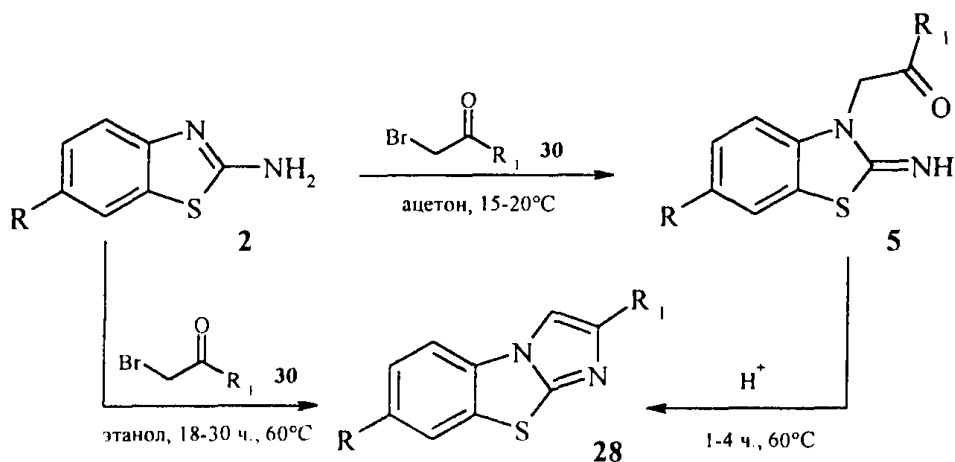
В качестве алкилирующих агентов могут применяться иодистый метил [208], иодистый этил, хлоруксусная кислота и её эфиры, диалкиламиноалкилгалогениды, хлористый бензил [124]. В качестве электрофильного агента может быть использован пропаргилбромид (27). Так, в работах [69, 87, 113] показано, что при взаимодействии 2-амино-6-R-бензотиазолов (2) и 2-аминонафто[1,2-d]тиазола с пропаргилбромидом (27) реакция протекает за счёт циклического атома азота, и образуются 6-R-3-(пропинил-2')-2-иминобензотиазолины (5д) и 3-(пропинил-2')-2-иминонафто[1,2-d]тиазолин (5е):



При этом установлено, что скорость реакции соединений (2) с пропаргилбромидом в большой степени зависит от основности исходного амина. При последующем кипячении полученных соединений в спиртовом растворе этанолята натрия или при 60 – 83°C в среде водного спирта в присутствии разбавленной серной кислоты и катализатора – сульфата или оксида ртути – они циклизуются в 6-R-2-метилимидазо[2,1-b]бензотиазол (28а) и 2-метилнафто[2,1-d]тиазоло[3,2-a]имидазол (29) соответственно.

Имидазо[2,1-b]бензотиазолы общей формулы (28) могут быть получены при конденсации 2-амино-6-R-бензотиазолов (2) с

α -бромметилалкил(арил-, гетарил-)кетонами (30) [51, 98, 225]. При этом установлено, что галоген атакует кольцевой атом азота раньше, чем первичную аминогруппу [288]:



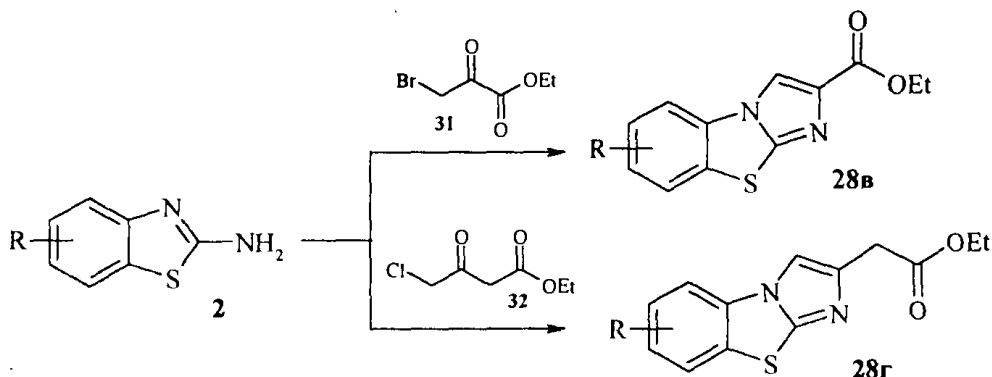
Эта реакция подробно исследована в работе [51]. Установлено, что при взаимодействии 2-амино-6-R-бензотиазолов (2) с α -бромметилалкил(арил-, гетерил-)кетонами (30) в мягких условиях в среде ацетона при 15 – 20°C образуются 3-ацилметил-2-иминобензотиазолины (5), которые выдерживают кратковременный нагрев в низкокипящих нейтральных органических растворителях. В щелочной и кислой среде они менее устойчивы, а при нагревании в муравьиной, уксусной, хлороводородной, бромоводородной и фосфорной кислотах, а также под действием водоотнимающих средств (POCl_3 , концентрированная серная кислота) на холоду отщепляют молекулу воды, превращаясь в производные имидазо[2,1-b]бензотиазола (28).

Аналогично протекает реакция α -бромкетонов жирного, жирно-ароматического и гетероциклического ряда с 2-аминонафто[1,2-d]тиазолом [72].

Следует отметить, что при взаимодействии 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола (2ш) с α -бромкетонами в спирте уже на холоду (18 – 20°C) выделяются производные имидазо[2,1-b]5,6,7,8-тетрагидробензотиазола, а не промежуточные 2-имино-3-ацилметилтетрагидробензотиазолины (5е), как в случае 2-аминобензотиазолов и 2-аминонафтотиазола. Это можно объяснить

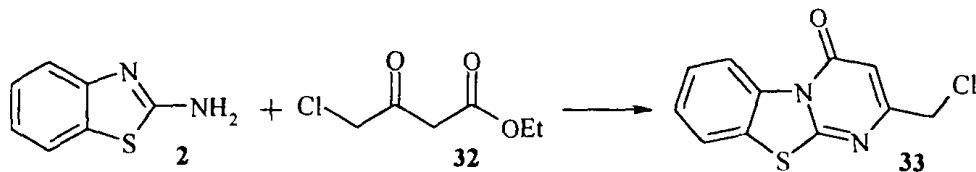
тем, что 2-имино-3-ацилметилтетрагидробензотиазолины (**5e**) в связи с отсутствием аннелированного ароматического бензольного кольца являются малоустойчивыми соединениями и легко подвергаются циклизации [119].

Взаимодействие замещённых 2-аминобензотиазолов (**2**) с эфирами бромпириновинной (**31**) и γ -хлор- или γ -бромацетоксусной (**32**) кислот приводит к получению аналогичных продуктов конденсации – производных имидазо[2,1-*b*]бензотиазола (**28в,г**) [146, 283, 298]:

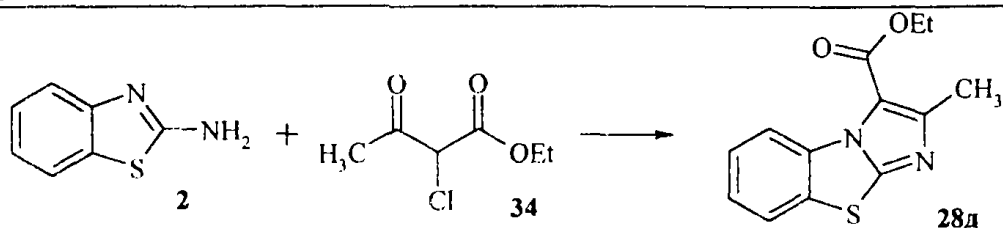


Так, синтезированы эфиры имидазо[2,1-*b*]бензотиазолилкарбоновой (**28в**) и уксусной кислот (**28г**), гидролиз которых ведёт к получению соответствующих кислот [146, 298].

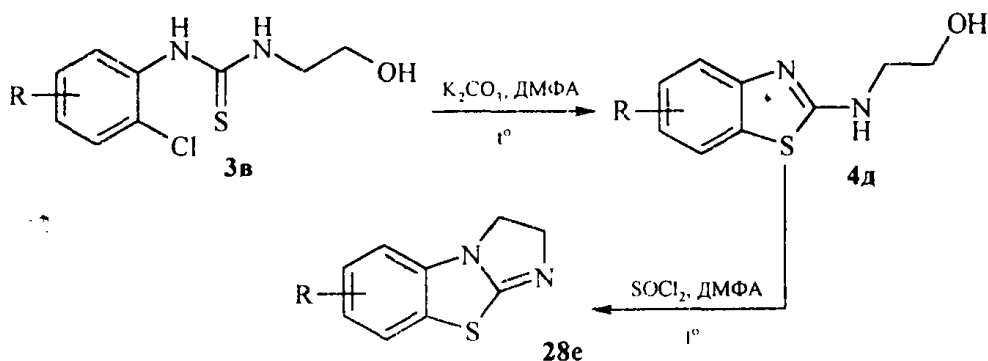
Конденсация 2-аминобензотиазола (**2**) с γ -хлорацетоксусным эфиром (**32**) в присутствии полифосфорной кислоты приводит к 3-*R*-5-Н-пиримидо[2,1-*a*]бензотиазол-5-ону (*R* = CH₂Cl) (**33**) [171]:



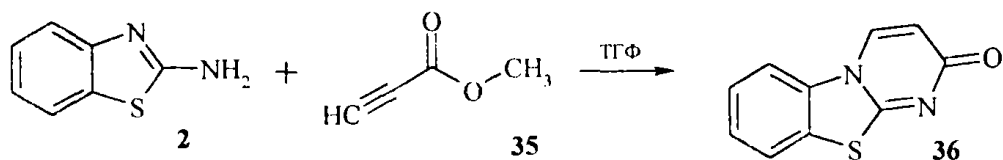
Реакция 2-аминобензотиазола (**2**) с 2-хлорацетоксусным эфиром (**34**) приводит к получению этилового эфира 2-метил-имидазо[2,1-*b*]бензотиазолил-3-карбоновой кислоты (**28д**), при гидролизе которого образуется соответствующая кислота [282]:



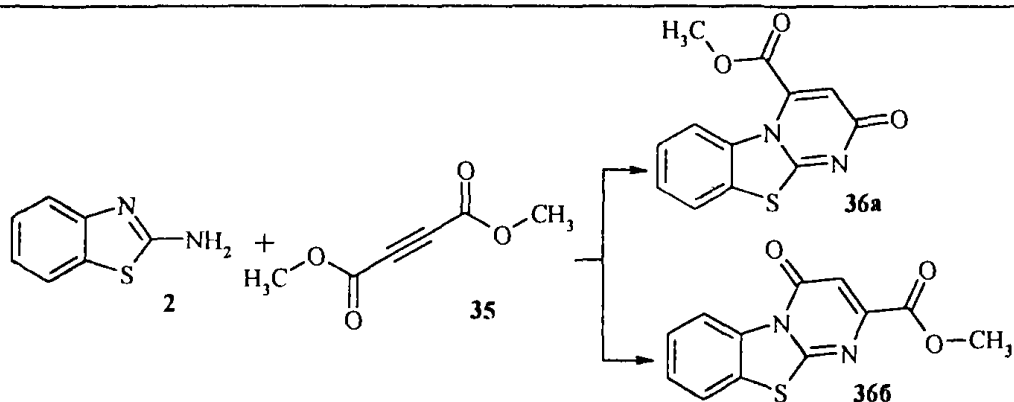
2,3-Дигидроимидазо[2,1-*b*]бензотиазолы (28е) получены циклизацией 2-N-(*R*-бензотиазолил)аминоэтанола (4д) под действием тионилхлорида при кипячении в среде ДМФА [253]. Соединение (4д) в свою очередь синтезировано циклизацией *N*-арил-*N*¹-(2-гидроксиэтил)тиомочевины (3в):



В литературе описаны реакции 2-аминобензотиазола с производными ацетилена. Так, 2-аминобензотиазол (2) реагирует с метиловым эфиром пропиоловой кислоты (35), давая 2Н-пиримидо[2,1-*b*]бензотиазол-2-он (36) [196]:

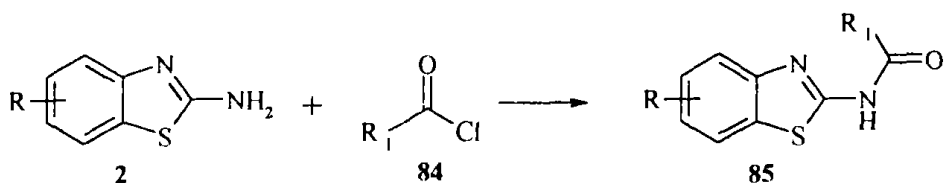


Реакция взаимодействия 2-аминобензотиазола (2) с диметилацетилендикарбоксилатом (37) при комнатной температуре приводит к получению смеси изомерных оксопиримидо[2,1-*b*]бензотиазолов: метил-2-оксо-2Н-пиримидо[2,1-*b*]бензотиазол-4-карбоксилата (36а) и метил-4-оксо-4Н-пиримидо[2,1-*b*]бензотиазол-2-карбоксилата (36б):

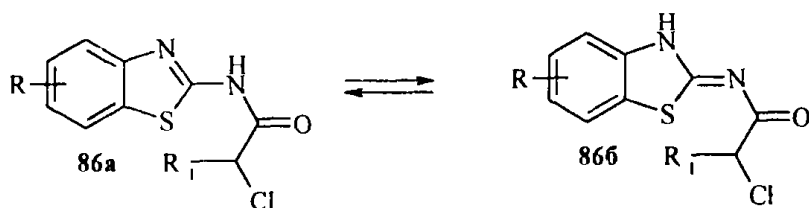


При проведении реакции в кипящем этаноле получается только соединение (36а), образованное за счёт реакции по атому азота цикла [196, 219].

Убедительно доказано, что ацилирование R-2-аминобензотиазолов протекает по атому азота аминогруппы, а не по атому азота кольца [124], чем они отличаются от 2-аминобензимидазолов [102, 133]. Например, ацилированием R-2-аминобензотиазолов (2) с помощью хлорангидридов карбоновых кислот (84) получают 2-(R₁-карбониламино)-R-бензотиазолы (85) [190]:



Описана реакция ацилирования R-2-аминобензотиазолов хлорангидридом уксусной кислоты [167, 175, 176, 206, 278], по которой были получены 2-хлорацетаминзамещённые бензотиазолов. Установлено [191], что при этом хлорацильные производные R-2-аминобензотиазолов в зависимости от растворителя при кристаллизации выделяются в виде двух таутомерных форм (86а и 86б):



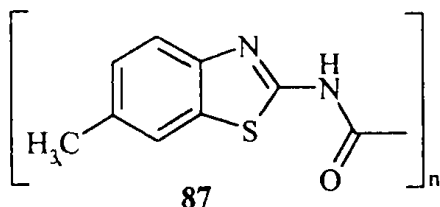
При изучении ИК- и УФ-спектров различных ацильных производных 2-аминобензотиазола (85) было установлено [123, 285], что в случае $R = \text{CH}_3$, C_6H_5 они существуют преимущественно в амидной форме независимо от полярности среды. Трифторацетильные производные ($R = \text{CF}_3$) в полярных растворителях существуют в имидной форме, тогда как в неполярных растворителях равновесие смещено в сторону амидной формы. Эти данные согласуются с выводами работ [2, 85] о том, что введение в аминогруппу гетероциклических аминов сильной электроноакцепторной ацильной группы приводит к существованию их в имидоформе.

Описано ацилирование R-2-аминобензотиазолов хлорацетилхлоридом [229], акрилоилхлоридом [97], этоксалилхлоридом [86], уксусным [124], малеиновым [115, 154] и янтарным [80] ангидридами, диэтилоксалатом [86], диэтилмалонатом и этилмалонилхлоридом [4], производными малоновой кислоты в присутствии карбонилдиимидазола или тионилдиимидазола [60].

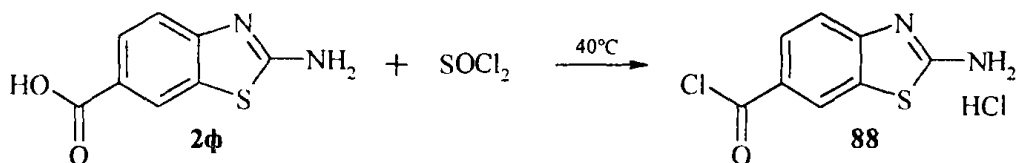
Ацилирование хлорангидридами обычно проводят в присутствии триэтиламина или пиридина [86, 190]. Описана реакция ацилирования 2-аминобензотиазола хлорангидридами валериановой и 4-хлорбензойной кислот, карбобензоксихлоридом в присутствии активированного цинка, что повышает выход продукта [310, 311].

В работе [115] предложен механизм реакции ацилирования 2-аминобензотиазолов малеиновым ангидридом, согласно которому атакующим нуклеофильным агентом является гетероциклический амин.

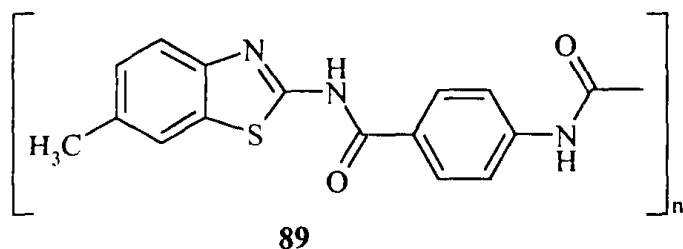
На реакции ацилирования основано получение полимера 2-амино-6-карбоксибензотиазола формулы (87) [244]:



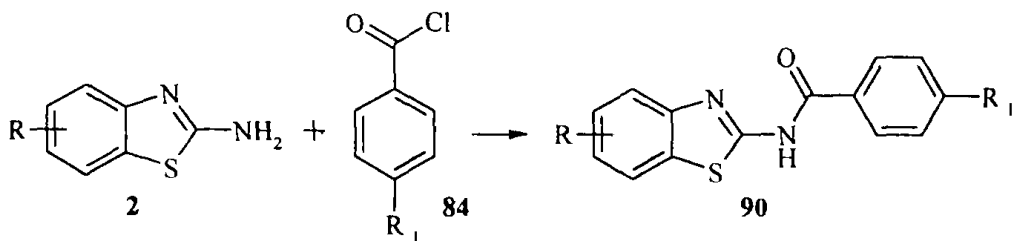
Мономером для его синтеза служит гидрохлорид 2-аминобензотиазолил-6-карбонилхлорида (**88**), получаемый при взаимодействии 2-амино-6-карбоксибензотиазола (**2ф**) с тионилхлоридом в тетраметилсульфоне в атмосфере аргона при 40°C:

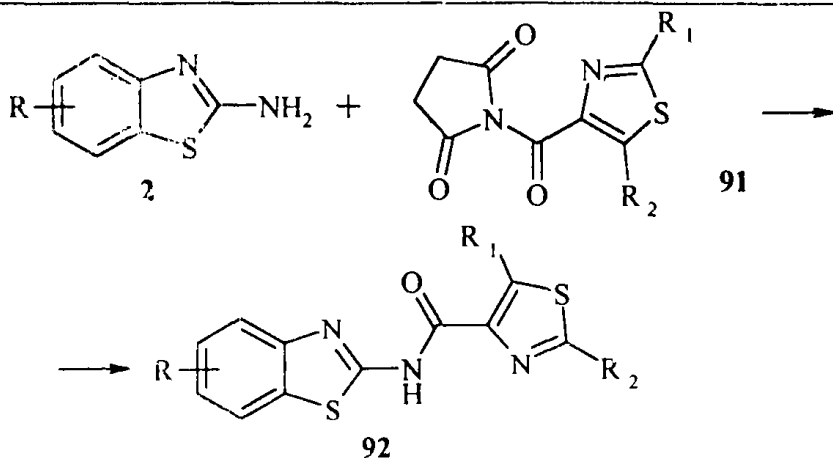


Реакцию поликонденсации проводят в полярном растворителе (концентрированная серная кислота, хлорсульфоновая кислота, N-метилпирролидон, диметилацетамид) в атмосфере азота, гелия или аргона в присутствии хлорида лития при температуре 80 – 150°C. В сходных условиях при взаимодействии гидрохлоридов 2-аминобензотиазолил-6-карбонилхлорида и *n*-аминобензоилхлорида получают сополимер формулы (**89**) [244]:



Для ацилирования 2-аминобензотиазолов использованы производные бензойной (**84**) или тиазолилкарбоновой кислот (**91**) (хлорангидриды или эфиры N-гидроксисукцинимиды) [247]. Реакцию проводят при нагревании в инертном растворителе (ДМФА, ДМСО, N-метилпирролидон) в присутствии гидрохинона:



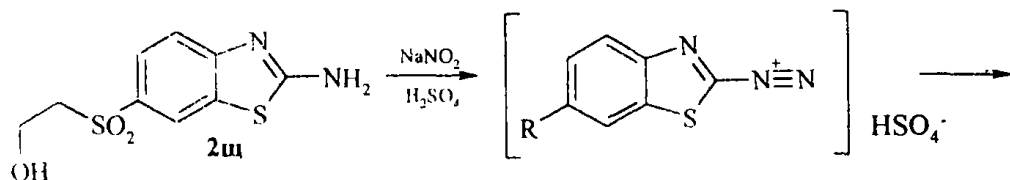


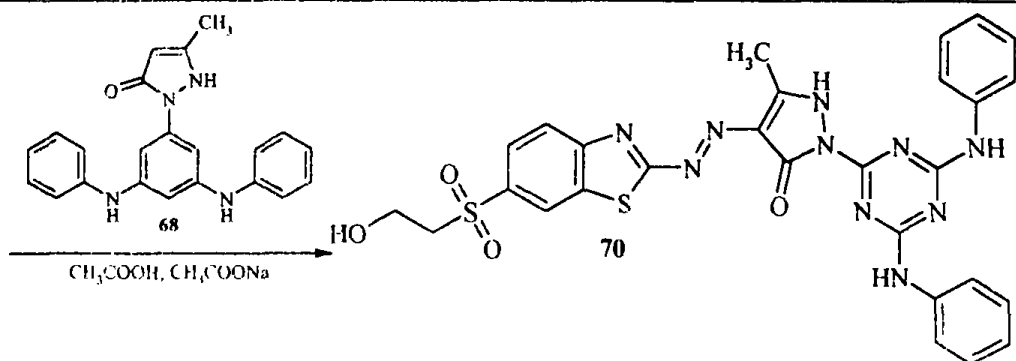
Изучению реакции получения имидазобензотиазолов посвящено большое количество работ, которые ставят своей целью исследование условий проведения реакции, установление строения промежуточных продуктов реакции, а также поиск среди производных имидазобензотиазолов соединений с биологической активностью [283, 288].

2.4. ДИАЗОТИРОВАНИЕ

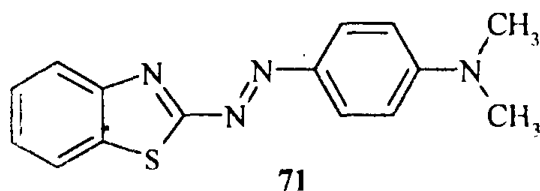
2-Аминобензотиазолы проявляют типичные свойства ароматических аминов, вступая в реакцию диазотирования, но они являются менее реакционноспособными в этой реакции по сравнению с 2-аминотиазолами и диазотируются с трудом.

Диазотирование 2-аминобензотиазолов протекает в условиях, обычно используемых для диазотирования слабоосновных ароматических аминов: в концентрированных растворах кислородсодержащих кислот (H₂SO₄, HNO₃, H₂PO₄) [124]. Соли диазония сочетаются с различными азосоставляющими, образуя красители. Так, диазотированием 2-амино-6-(β-гидроксиэтилсульфонил)бензотиазола (2ш) и сочетанием с 1-(4,6-бис-анилилотриазинил-2)-3-метилпиразолоном-5 (69) получен краситель (70) [301]:

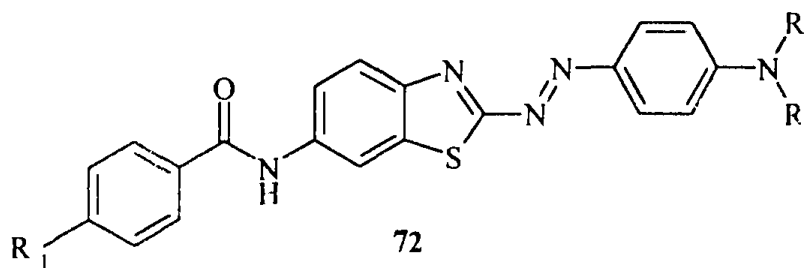




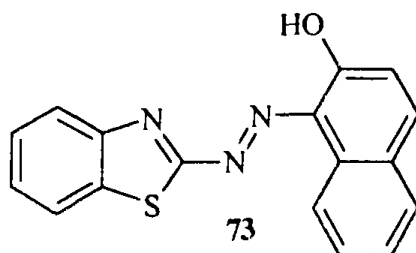
2-(4-Диметиламинофенилазо)бензотиазол (71), полученный при диазотировании 2-аминобензотиазола с последующим сочетанием с диметиланилином, является рН-индикатором [290]:



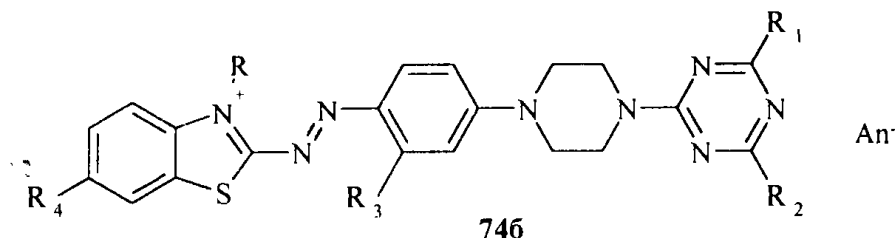
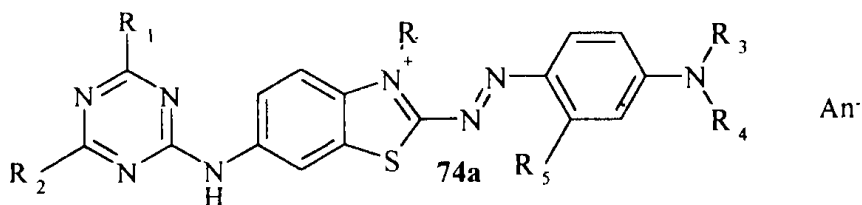
В реакции сочетания диазотированного 2-амино-6-ароиламинобензотиазола с N,N-производными анилина получен краситель формулы (72) [222]:



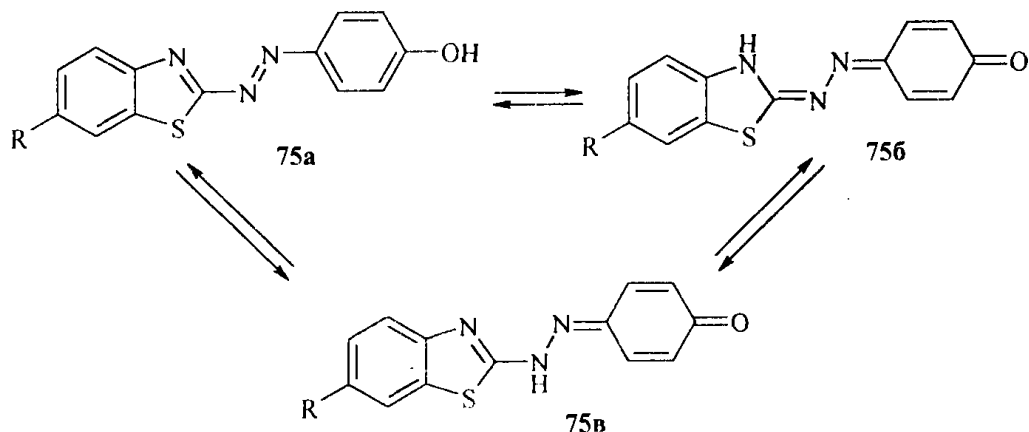
1-(2-Бензотиазолилазо)-2-нафтол (73) используется для количественного определения кадмия и цинка [277]:



Запатентован способ получения катионных красителей [251]. Их синтезируют диазотированием 2-аминобензотиазолов нитритом натрия в серной кислоте или нитрозилсерной кислотой с последующим азосочетанием с производными анилина в кислой среде и алкилированием полученного соединения галогеналканом. Этим способом получены водорастворимые красители формулы (74a) и (746).

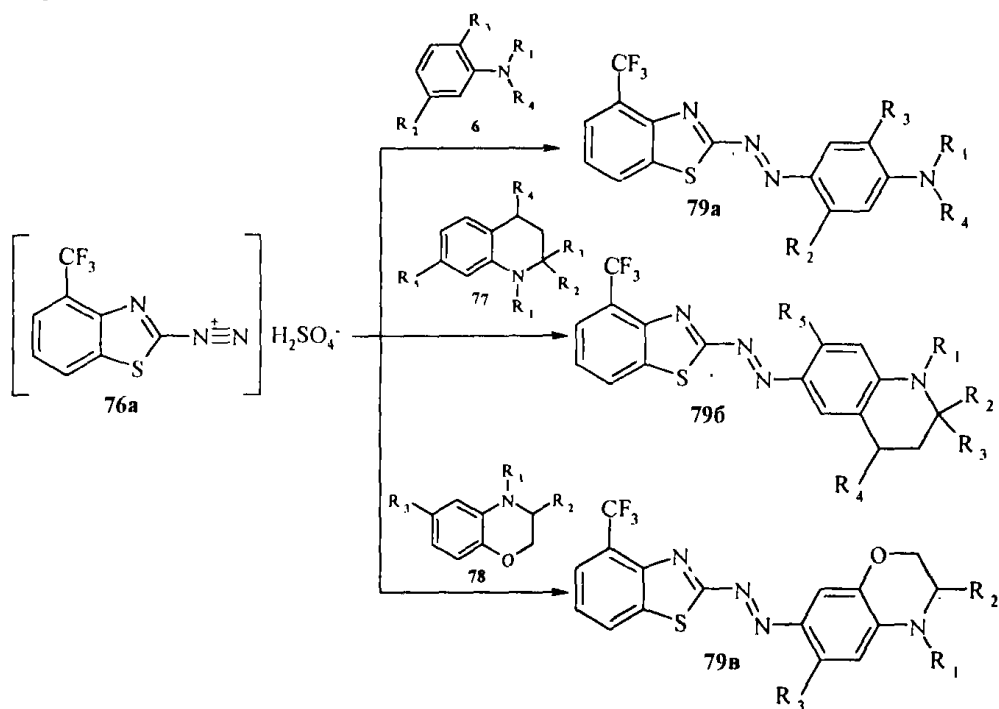


Диазотированием 2-амино-6-R-бензотиазолов (2) и сочетанием с фенолом синтезированы соответствующие 6-R-бензотиазол-ил-2-азофенолы (75), для которых характерно существование в азофенольной (75a), хинонгидразонной (75б) и хиноназинной (75в) формах:



Установлено [56], что независимо от природы заместителя в положении 6 наиболее стабильной является азофенольная форма (75a).

Большое число красителей для синтетических волокон (полиэстер, полиамид, полиакрил, триацетат целлюлозы) получено при взаимодействии диазотированного 2-амино-4-трифторметилбензотиазола (76a) с производными анилина (6), 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (77) и морфолина (78) [254]:

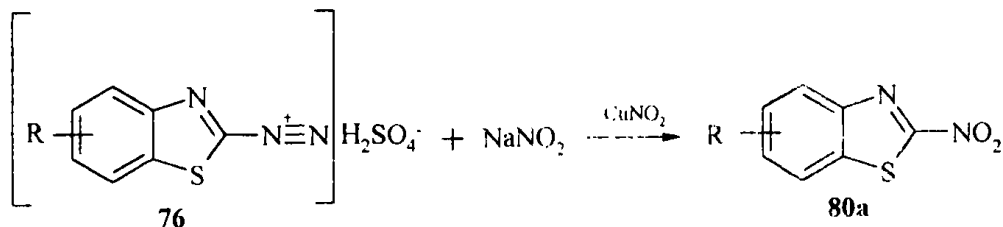


Реакцию диазотирования проводят нитритом натрия в среде концентрированной серной кислоты при $t = 0 - 3^\circ C$. Азосочетание осуществляют в кислой среде.

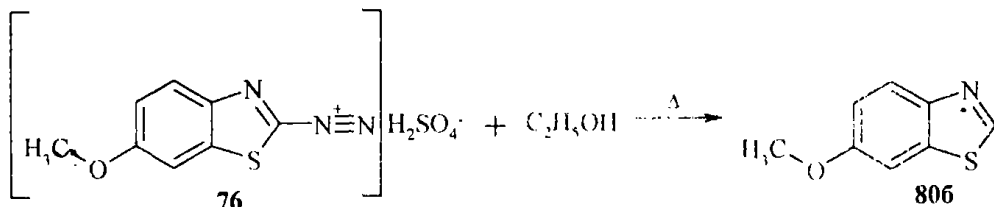
В работе [262] предлагается осуществлять диазотирование R-2-аминобензотиазолов в смеси фосфорной и серной кислот (в водном растворе) с помощью нитрита натрия или нитрозилсерной кислоты. Далее проводится реакция азосочетания с производными анилина.

Соли диазония, полученные из 2-аминобензотиазолов, могут служить исходными соединениями для синтеза 2-R-бензотиазо-

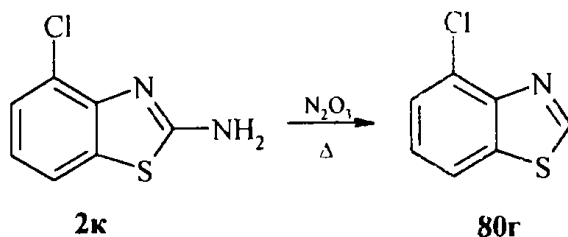
лов. Так, 2-нитробензотиазолы (**80а**) получены при обработке соответствующих солей диазония (**76**) нитритом натрия в присутствии солей меди или кобальта [124]:



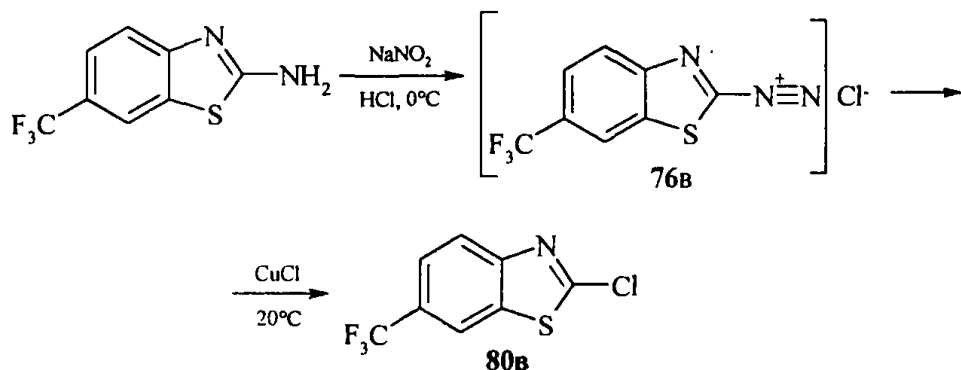
При обработке 6-метоксибензотиазолил-2-диазония гидросульфата (**76**) горячим спиртом получен 6-метоксибензотиазол (**80б**) [299]:



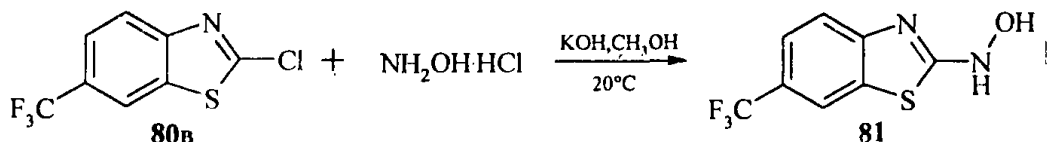
Реакции дезаминирования 2-аминобензотиазолов можно проводить и непосредственно действием оксида азота (III). Так, например, из 2-амино-4-хлорбензотиазола (**2к**) получен 4-хлорбензотиазол (**80г**) [242]:



2-Хлор-6-трифторметилбензотиазолил (**80в**) синтезирован из соответствующей соли диазония при её взаимодействии с хлоридом меди. Интересно, что реакцию диазотирования в этом случае проводили в 6 н водном растворе хлороводородной кислоты, несмотря на наличие сильного электроноакцепторного заместителя в кольце [260]:

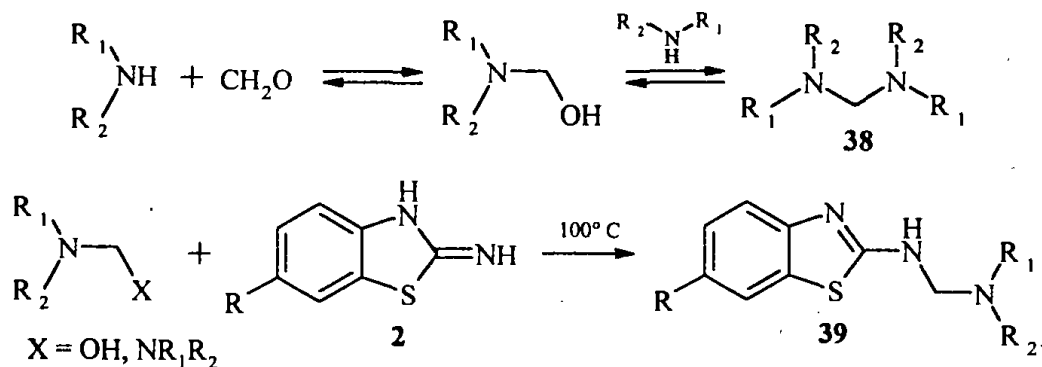


2-Хлор-6-трифторметилбензотиазол (80в) может использоваться для синтеза 2-гидроксиламино-6-трифторметил-бензотиазола (81) [260]:

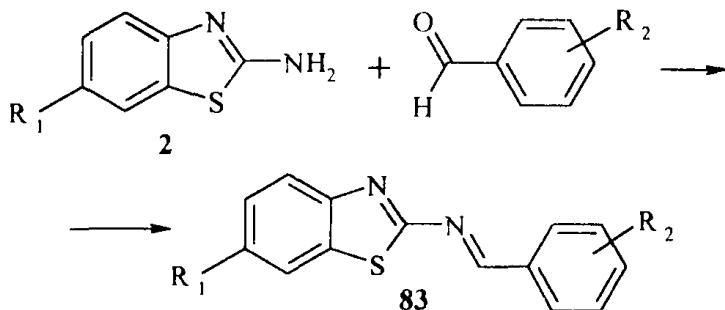


2.5. АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ

Аминометилирование 2-амино-6-R-бензотиазолов (2) в водной среде при 5°C приводит к 2-R₁R₂-аминометиламино-6-R-бензотиазолам (39). Предполагаемый механизм реакции предусматривает первоначальное образование промежуточного соединения (38), которое реагирует с иминоформой 2-амино-6-R-бензотиазолов (2) [224]:

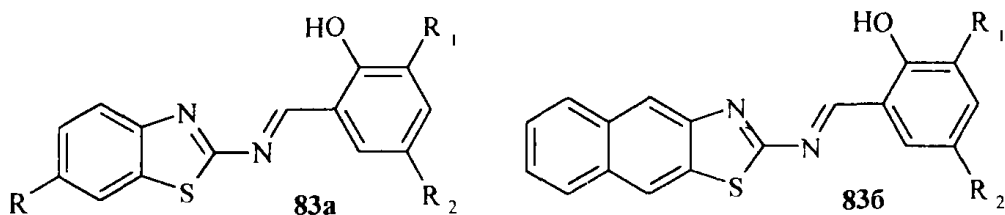


2-Амино-6-*R*-бензотиазолы (**2**) взаимодействуют с ароматическими альдегидами с образованием оснований Шиффа (**83**):

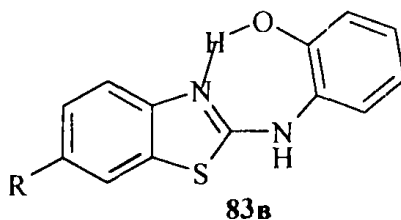


Реакцию обычно проводят в спирте в присутствии пиперидина как катализатора или в толуоле [170, 194].

Основания Шиффа, полученные взаимодействием 2-амино-6-*R*-бензотиазолов (**2**) и 2-аминонафтотиазолов (**59**) с альдегидами общей формулы 3-*R*₁-5-*R*₂-2-ОН-С₆Н₂-СНО (**83а,б**), обладают термохромными свойствами [155]:



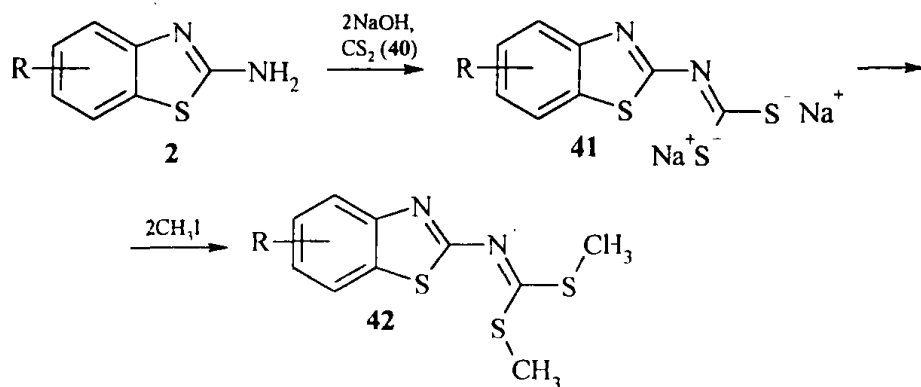
Вопросу изучения особенностей строения оснований Шиффа и условий их получения посвящено большое количество работ [52, 155, 309]. Например, доказано [52], что в основаниях Шиффа, полученных в реакции с салициловым альдегидом (**83в**), образуется внутримолекулярная водородная связь:



Путём сравнения электронных спектров полученных веществ и исходных аминов и альдегидов доказано, что основания Шиффа (**83в**) непланарны [52].

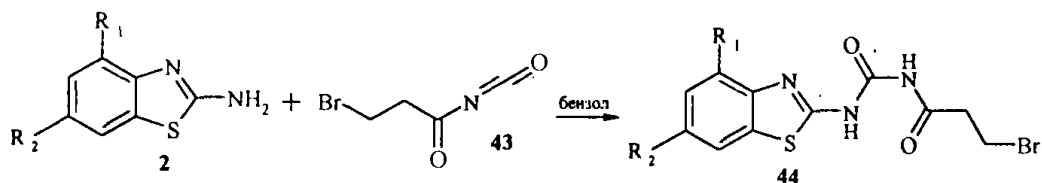
2.6. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ИЗО(ТИО)ЦИАНАТАМИ, СЕРОУГЛЕРОДОМ И ДИМЕТИЛЦИАНАМИДОМ

Реакция между 2-аминобензотиазолом (2) и сероуглеродом (40) в присутствии триэтиламина, пиридина или гидроксида калия в водном растворе не протекает. Их взаимодействие возможно в присутствии концентрированного раствора гидроксида натрия в среде ДМФА [216]. Если использовать гидроксид натрия и амин (2) в мольном соотношении 2 : 1, получают производные дитиокарбонимидных кислот (41), которые без выделения алкилируют иодистым метилом (42):

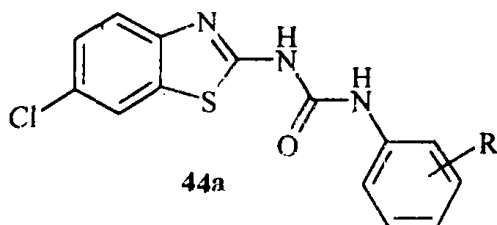


Сходным образом при использовании иодистого этила синтезированы диэтиловые эфиры 2-аминобензотиазолилдитиоугольной кислоты [230].

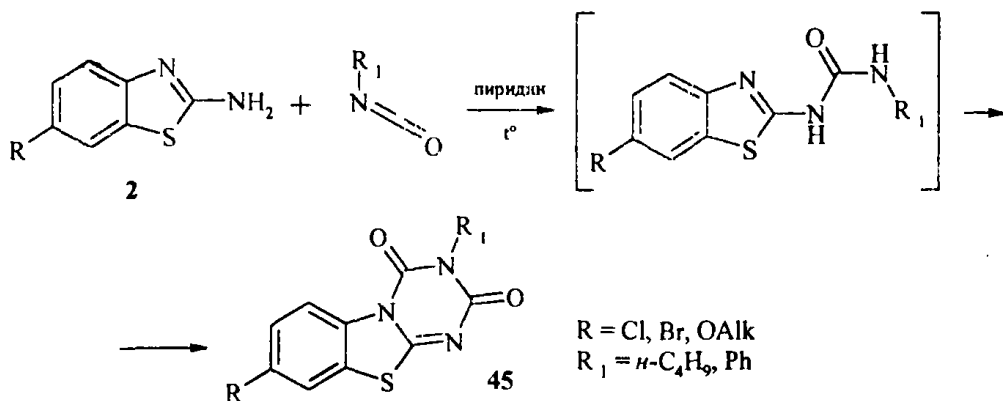
Аминобензотиазолы реагируют с изоцианатами с образованием производных мочевин. Причём, как установлено [291], реагирует только аминформа. Например, реакция 4,6-дизамещённых 2-аминобензотиазолов (2) с β-бромпропионилизоцианатом (43) приводит к образованию N-(4,6-дизамещённых-2-бензотиазолил)-N¹-(β-бромпропионил)мочевин (44) [292]:



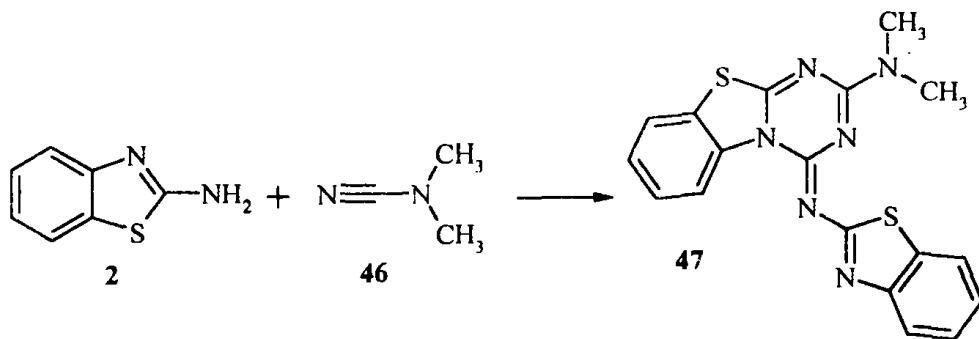
Аналогично, при взаимодействии 2-амино-6-хлорбензотиазола (2л) с арилизоцианатами образуются 2-(3-арилуреидо)-6-хлорбензотиазолы (44а) [308]:

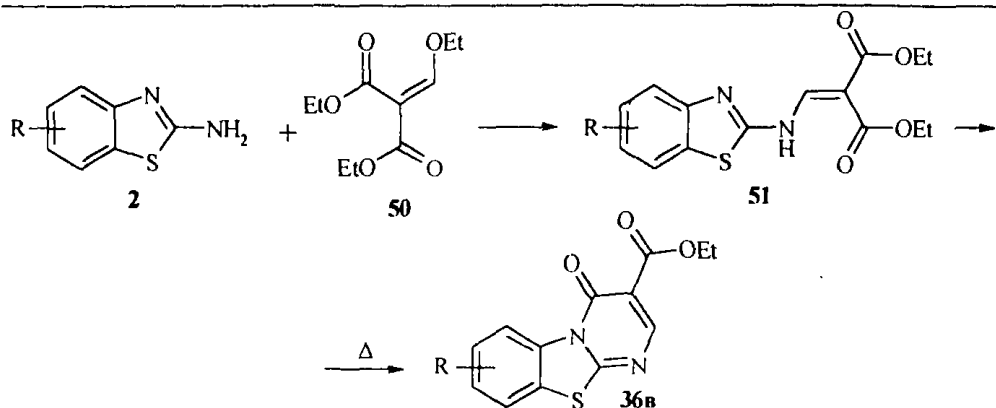


При конденсации 2-амино-6-R-бензотиазола (2) с трёхкратным избытком изоцианата при кипячении в пиридине образуются 2,7-дизамещённые бензотиазоло[3,2-d]симм-триазин-1,3-дионы (45), которые интересны в плане их противотуберкулёзного действия [168]:

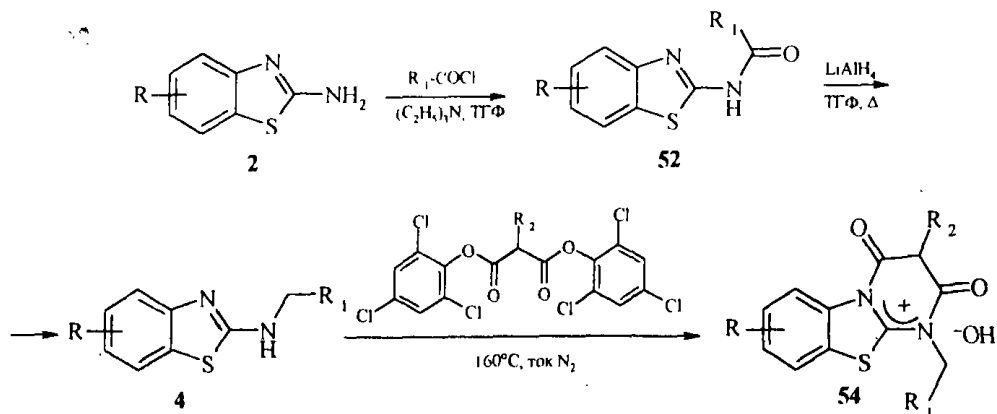


Кипячение 2-аминобензотиазола (2) с диметилцианамидом (46) приводит к получению продукта конденсации (47) [177]:

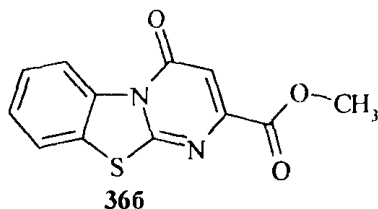




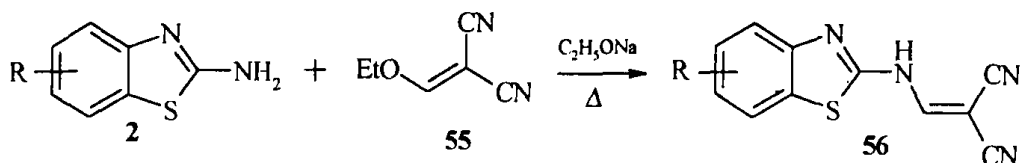
Взаимодействием N-(R-метил)-2-бензотиазоламина (4) с бис-(2,4,6-трихлорфенил)малонатом (53) получены ангидро-1-(R-метил)-2-гидрокси-3-оксопиримидо[2,1-a]бензотиазолия гидроксиды (54). Соединения (4) в свою очередь синтезированы восстановлением N-ацильных производных 2-аминобензотиазолов (52) алюмогидридом лития [190]:



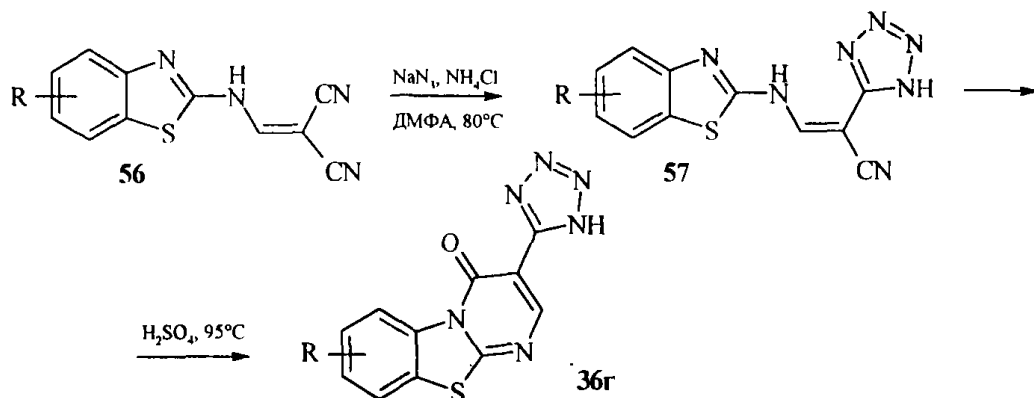
При взаимодействии 2-аминобензотиазола (2) с диметиламинофумаратом получен метиловый эфир 4-оксо-2-(4Н-пиримидо[2,1-b]бензотиазол)карбоновой кислоты (366) [294]:



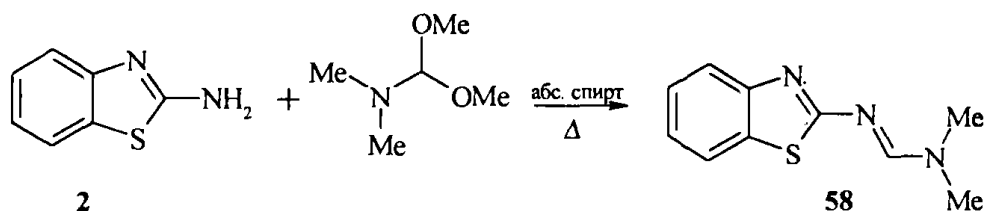
В работе [151] исследовано взаимодействие 2-аминобензотиазолов (2) с этоксиметиленмалононитрилом (55). Доказано, что реакция протекает по аминогруппе с образованием (бензотиазолил-2)аминометиленпропандинитрилов (56):



Дальнейшее взаимодействие (бензотиазолил-2)аминометиленпропандинитрилов (56) с азидом натрия и хлоридом аммония приводит к образованию N-[2-циано-2-(1H-тетразолил-5)этил]бензотиазол-2-аминов (57), которые в присутствии концентрированной серной кислоты циклизируются в замещенные 3-(1H-тетразолил-5)-4H-пиримидо[2,1-b]бензотиазона-4 (36г):

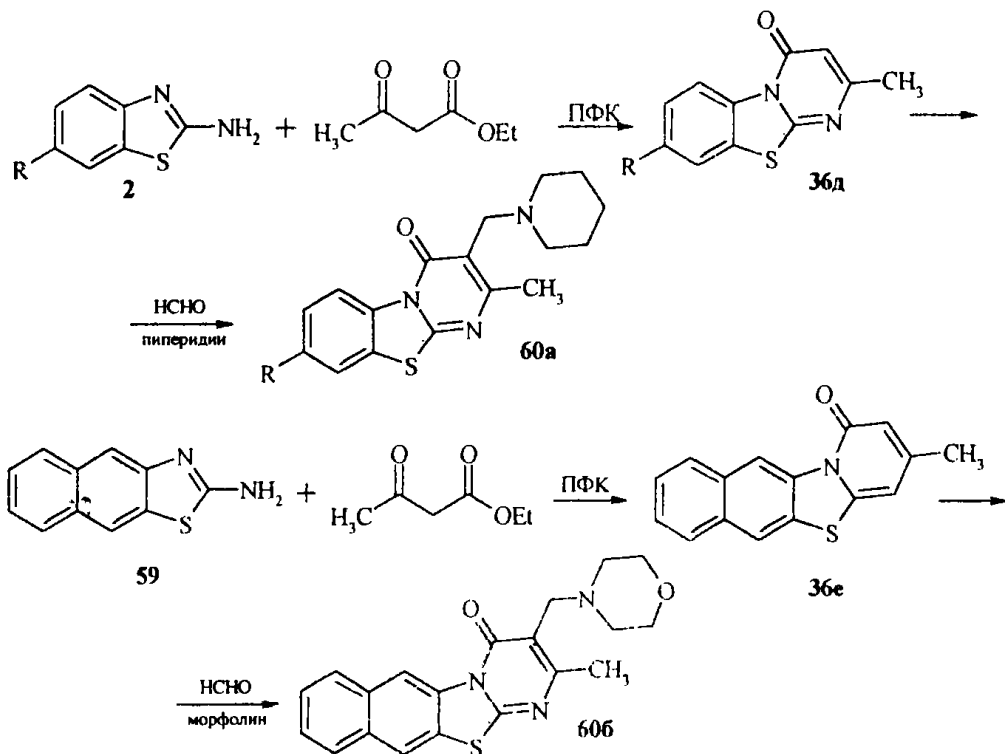


2-Аминобензотиазол (2) взаимодействует с производными формамида, образуя N¹-2-бензотиазолилдиметилформамидин (58) [212]:

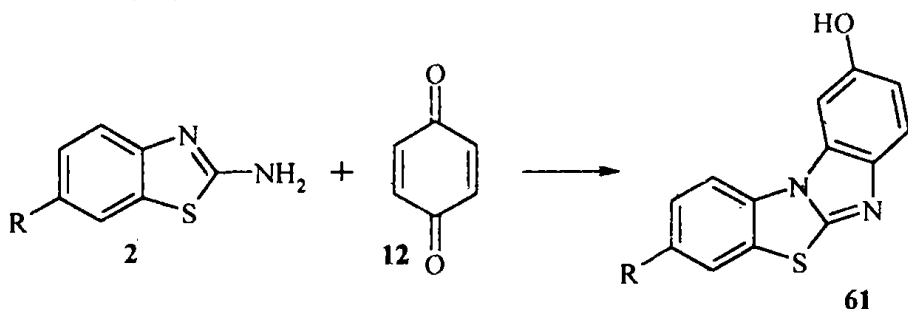


Взаимодействием 2-амино-6-R-бензотиазолов (2) или 2-аминонафто[2,1-d]тиазола (59) с ацетоуксусным эфиром в присут-

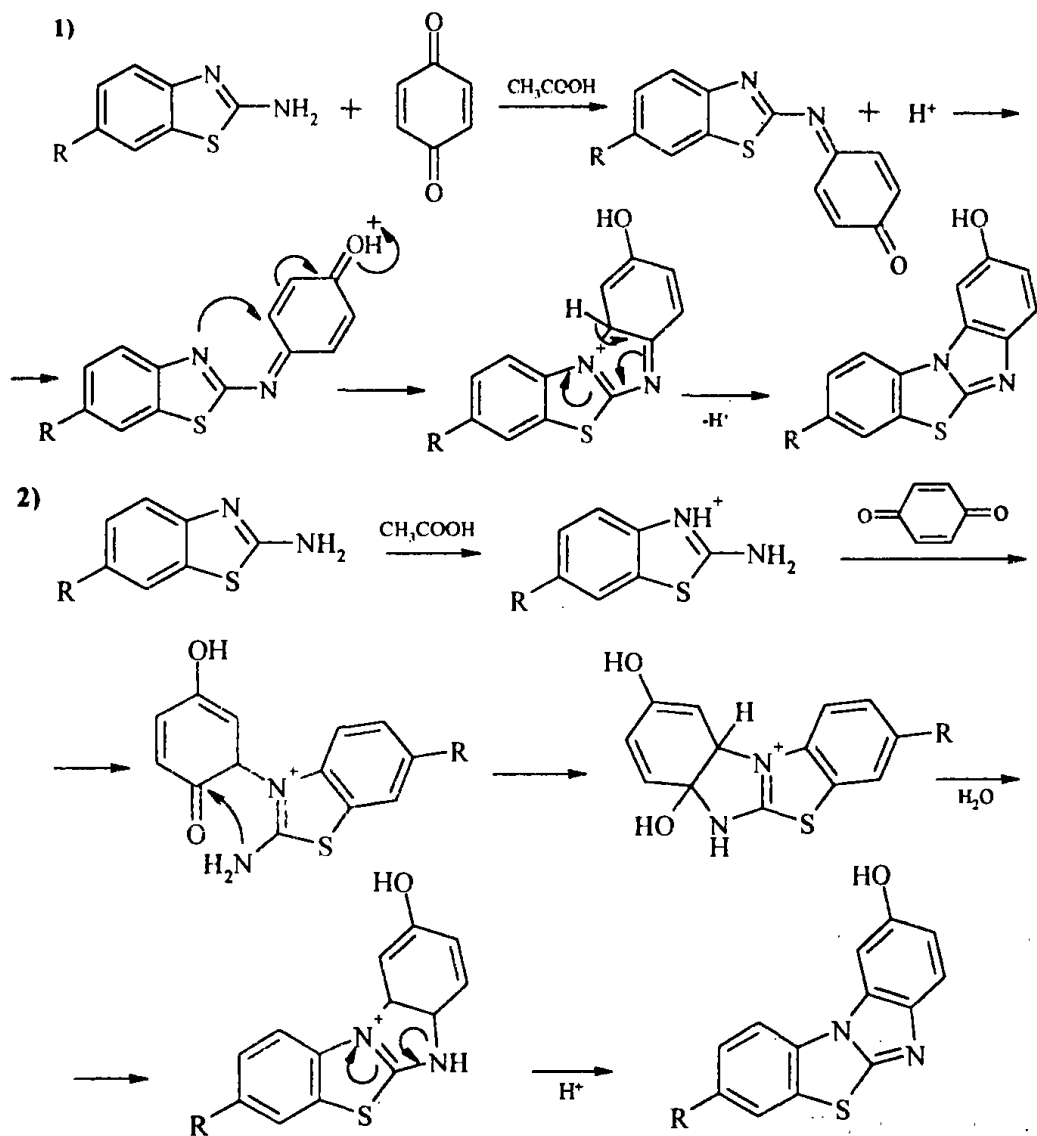
вии ПФК получают соответственно 8-R-2-метил-4Н-бензотиазо-
ло[3,2-а]пиримидин-4-оны (36д) или 2-метил-4Н-нафто[1,2-d]-
тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он (36е), из которых реакцией с фо-
рмальдегидом и пиперидином или морфолином получают осно-
вания Манниха (60а,б) [178]:



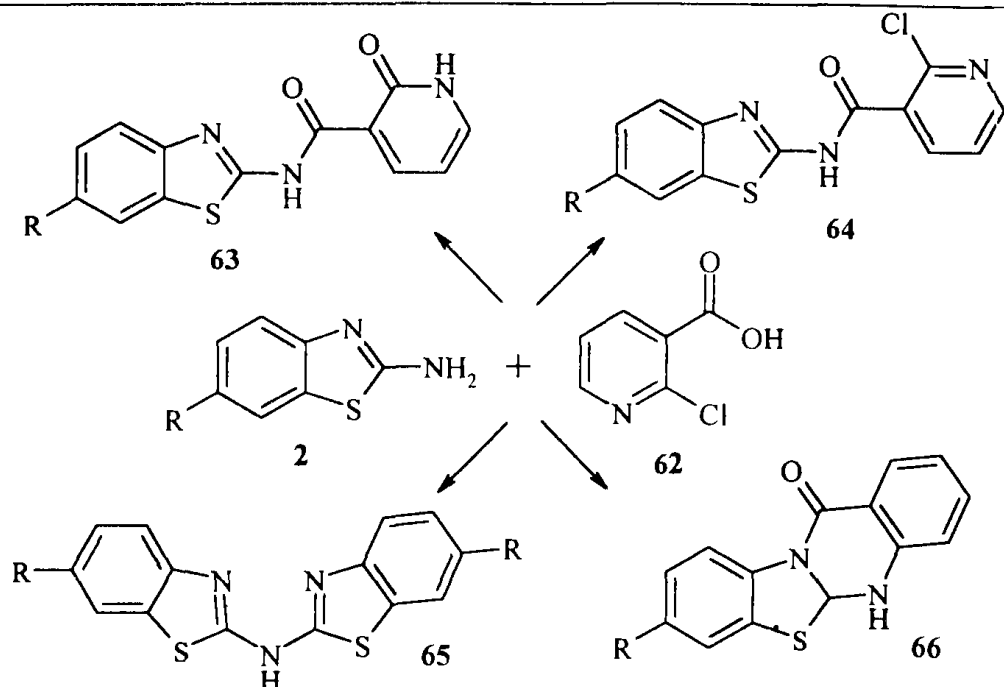
Описана конденсация 2-амино-6-R-бензотиазолов (**2**) с *n*-бен-
зохиноном (**12**) при нагревании в уксусной кислоте [289], в резу-
льтате которой получены 3-R-9-гидроксибензимидазо[2,1-b]бен-
зотиазолы (**61**):



Авторы работы [289] приводят два возможных механизма данной реакции:

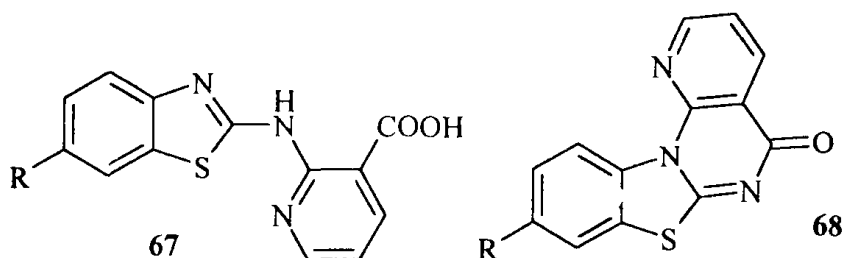


При нагревании 2-амино-6-R-бензотиазолов (2) с 2-хлорникотиновой кислотой (62) в ксилоле образуются 3-(6-R-бензотиазолил-2-карбамоил)-1,2-дигидропиридин-2-оны (63). В качестве побочных продуктов выделены 3-(6-R-бензотиазолил-2-карбамоил)-2-хлорпиридины (64), бис-(бензотиазолил-2)амин (65) и 5-оксо-5Н-пиридо[3',2':5,6]пиримидо[2,1-b]бензотиазол (66) [221]:



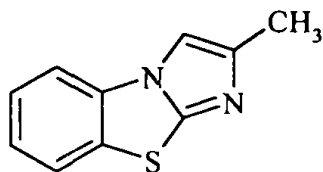
При проведении этой реакции без растворителя основными продуктами являются (65) и (66).

Альтернативными основными продуктами реакции 2-амино-бензотиазолов с 2-хлорникотиновой кислотой в ксилоле могли бы быть 2-(6-R-бензотиазолил-2)никотиновая кислота (67) или 9-R-5-оксо-5H-пиридо[2',3':4,5]пиримидо[2,1-b]бензотиазол (68) [221]:

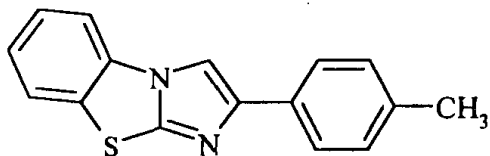


но, очевидно, 2-амино-6-R-бензотиазолы недостаточно нуклеофильны, чтобы замещать атом хлора в 2-хлорникотиновой кислоте, а 3-(6-R-бензотиазолил-2-карбамоил)-1,2-дигидропиридин-2-оны (63) не способны к циклизации в этих условиях.

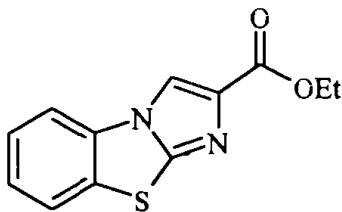
2.8. МЕТОДИКИ СИНТЕЗА НЕКОТОРЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛА

**28a**

2-Метилимидазо[2,1-*b*]бензотиазол (28a) [69]. 15 г 2-Аминобензотиазола и 12 г пропаргилбромиды нагревают в бутаноле 2 ч при 110 – 115°C, получая бромгидрат 2-имино-3-(2-пропирил)-2,3-дигидробензотиазола (5д). Выход 65%, $T_{пл}$ 221 – 222°C. Перемешивают 13,5 г бромгидрата 30 мин при 20 – 25°C с раствором 2,3 г натрия в 80 мл абсолютного этанола, кипятят 1 ч и отфильтровывают 2-метилимидазо[2,1-*b*]бензотиазол. Кристаллизуют из *n*-гексана. Выход 86%. $T_{пл}$ 90 – 91°C.

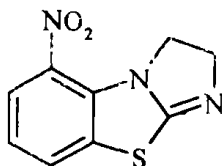
**286**

2-*n*-Толилимидазо[2,1-*b*]бензотиазол (286) [51]. Раствор 0,01 моль 2-аминобензотиазола и 0,01 моль бромметил-*n*-толилкетона в 20 – 30 мл этанола кипятят 18 ч, охлаждают, осадок гидробромида (5д) отфильтровывают, промывают эфиром, растворяют в водном этаноле или ДМФА, нейтрализуют водным аммиаком, осадок отфильтровывают. Выход 53%. $T_{пл}$ 138 – 140°C.

**28b**

Этиловый эфир имидазо[2,1-*b*]бензотиазолилкарбоновой кислоты (28b) [283]. Смесь 0,1 моль 2-аминобензотиазола (2) и

0,1 моль этилового эфира бромпирииноградной кислоты в 150 мл абсолютного спирта кипятят 4 ч, упаривают в вакууме досуха, растворяют остаток в воде, подщелачивают насыщенным раствором соды, экстрагируют хлороформом. Выделяют продукт на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, элюент гексан. Выход 28%. $T_{пл}$ 147 – 148°C.

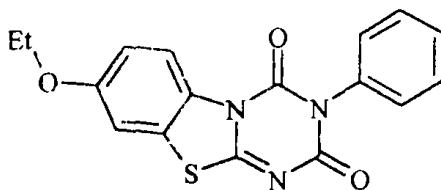


28e

5-Нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]бензотиазол (28e) [253]. 29 частей 1-хлор-2-нитро-4-роданобензола, 120 частей водного спирта и 8,2 части 2-аминоэтанола перемешивают 30 мин при 20°C и выделяют 30,7 частей (82,5%) *N*-(2-хлор-5-нитрофенил)-*N'*-(2-гидроксиэтил)тиомочевины (3в).

Смесь 28 частей *N*-(2-хлор-5-нитрофенил)-*N'*-(2-гидроксиэтил)тиомочевины, 14,5 частей K_2CO_3 и 225 частей ДМФА кипятят 1 ч, охлаждают, прибавляют 300 частей воды, фильтруют и выделяют 20,5 частей (82%) 2-*N*-(5-нитробензотиазолил)аминоэтанола (4д).

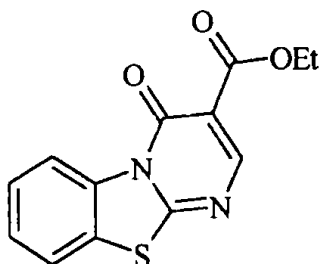
К охлаждённому до 0°C раствору 2-*N*-(5-нитробензотиазолил)аминоэтанола в 18 частях ДМФА прибавляют раствор 10,7 частей тионилхлорида в 207 частях ДМФА, кипятят 4 ч, охлаждают, фильтруют и выделяют 17,5 частей (85%) 5-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]бензотиазола. $T_{пл}$ 314 – 316°C (с разложением).



45

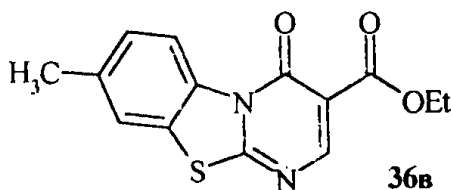
2-Фенил-7-этоксibenзотиазоло[3,2-*d*]-симм-триазин-1,3-дион (45) [168]. Смесь 0,1 моль 2-амино-6-этоксibenзотиазола и

0,3 моль фенилизоцианата кипятят в пиридине 3 ч. Осадок отфильтровывают и сушат. Кристаллизуют из смеси этанол – ДМФА. Выход 61%. $T_{пл}$ 262°C.



36в

Этиловый эфир 4-оксо-3-(4Н-пиримидо[2,1-в]бензотиазол)карбоновой кислоты (36в) [284]. К раствору диэтилэтоксиметиленмалоната в 4 – 8-кратном (по весу) количестве 1,2,4-трихлорбензола добавляют эквимольное количество 2-аминобензотиазола. Реакционную смесь кипятят с одновременной отгонкой этанола. Нагревание прекращают, когда отгоняется теоретически рассчитанное количество этанола. Охлаждённый раствор растворяют в трёх объёмах петролейного эфира, выделившийся продукт кристаллизуют из этанола. Выход 49%. $T_{пл}$ 142,5 – 143,5°C.



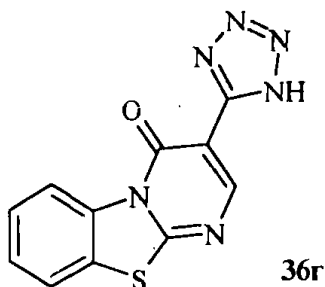
36в

Этиловый эфир 8-метокси-4-оксо-3-(4Н-пиримидо[2,1-в]бензотиазол)карбоновой кислоты (36в).

Способ 1 [284]. Смесь эквимолекулярных количеств диэтилэтоксиметиленмалоната и 2-амино-6-метоксибензотиазола нагревают в ледяной уксусной кислоте при 100°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок 2-(6-метоксибензотиазолил)аминометилмалоната отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Выход 51%. $T_{пл}$ 145 – 146°C.

4 ч, охлаждают до комнатной температуры, избыток LiAlH_4 разлагают добавлением $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (добавляют малыми порциями). Смесь фильтруют на целитовом фильтре и фильтрат упаривают в вакууме до образования масла, которое кристаллизуется при стоянии. После перекристаллизации из 95% этанола получают 83% N-этил-2-бензотиазоламина (4). $T_{\text{пл}}$ 87 – 91°C.

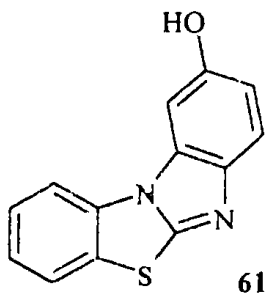
Смесь 0,002 моль N-этил-2-бензотиазоламина и 0,002 моль бис-(2,4,6-трихлорфенил)малоната осторожно нагревают при 160°C в слабом токе азота до получения оранжевого расплава (2 мин). После охлаждения смолообразный продукт растирают с диэтиловым эфиром, получая кристаллическое вещество (54). Очищают перекристаллизацией из изопропилового спирта. Выход 48%. $T_{\text{пл}}$ 233 – 236°C.



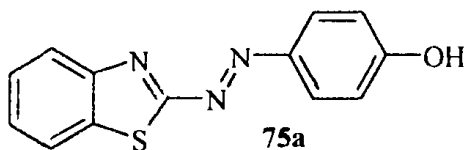
3-(1Н-Тетразолил-5)-4Н-пиримидо[2,1-Ь]бензотиазол-4-он (36г) [151]. К раствору 0,4 г натрия в 150 мл абсолютного этанола прибавляют 0,08 моль 2-аминобензотиазола и 0,08 моль этоксиметиленмалононитрила и смесь кипятят 1 ч. После охлаждения смеси отделяют жёлтый осадок 2-[бензотиазолил-2-амино)метилен]пропандинитрила (56). Кристаллизуют из этанола. $T_{\text{пл}}$ 186 – 187°C.

0,033 г 2-[(Бензотиазолил-2-амино)метилен]пропандинитрила, 0,033 моль азиды натрия и 0,033 моль хлорида аммония в 40 мл ДМФА перемешивают при 80°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь выливают в 150 мл воды и подкисляют 10 мл уксусной кислоты, получая 88% жёлтого осадка N-[циано-2-(1Н-тетразолил-5)этинил]бензотиазол-2-амин гидрата (57). Кристаллизуют из изопропилового спирта. $T_{\text{пл}}$ 263 – 265°C.

Раствор 0,027 моль N-[циано-2-(1H-тетразолил-5)этинил]бензотиазол-2-амин гидрата в 18 мл серной кислоты нагревают при перемешивании при 95°C 1 ч. Затем смесь охлаждают и осторожно разводят 18 мл воды. Выпавший осадок растворяют в 7,5 мл 40% NaOH и раствор подкисляют до выпадения осадка. Выход 63%. Кристаллизуют из ДМФА. $T_{пл}$ 329 – 330°C.

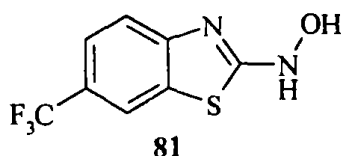


9-Гидроксинитидо[2,1-*b*]бензотиазол (61) [289]. Раствор 0,01 моль *n*-хинона в 10 мл ледяной уксусной кислоты приливают малыми порциями при постоянном перемешивании к раствору 0,01 моль 2-аминобензотиазола в 10 мл уксусной кислоты. Смесь кипятят 2 ч и оставляют на 5 – 7 дней. Затем к реакционной смеси приливают 20 мл 50% HCl, раствор разбавляют водой, непрореагировавшие хинон и гидрохинон экстрагируют эфиром. Водный раствор нейтрализуют раствором карбоната натрия, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из этанола с активированным углем. Выход 53%. $T_{пл}$ 321 – 322°C.



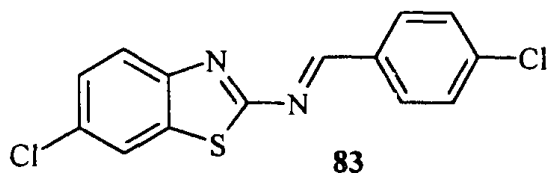
Бензотиазолилазофенол (75a) [56]. К раствору 0,1 г (1,44 ммоль) нитрита натрия в 1,5 мл концентрированной серной кислоты при 10 – 12°C прибавляют 1,3 мл ледяной уксусной кислоты, затем 0,2 г (1,33 ммоль) 2-аминобензотиазола в 1,5 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь выливают на 3 г льда. Полученный раствор приливают к охлажденному до 0 – 5°C раствору 0,1 г (1,06 ммоль) фенола в 1 мл 50% уксусной кислоты. Вы-

павший красный осадок через 1 ч отфильтровывают и кристаллизуют из водного этанола. Выход 59%. $T_{пл}$ 288 – 289°C.



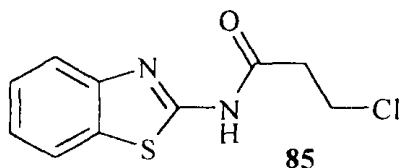
2-Гидроксиламино-6-трифторметилбензотиазол (81) [260]. Раствор 3 г нитрита натрия в 5 мл воды прибавляют по каплям к охлаждённому до 0°C раствору 5 г 2-амино-6-трифторметилбензотиазола в 17 мл 6 н соляной кислоты. Смесь перемешивают при этой температуре ещё 2 ч, затем прибавляют 13,8 г хлорида меди и оставляют на 4 ч при 20°C. После этого реакционную смесь выливают в 150 мл ледяной воды и отфильтровывают нерастворимый осадок. Водный раствор экстагируют дихлорметаном, органический слой промывают водой, сушат и концентрируют под вакуумом. Продукт очищают хроматографически на силикагеле, элюент: смесь циклогексан – дихлорметан (95:5). Получают 1,47 г 2-хлор-6-трифторметилбензотиазола (80в).

Гидроксиламина гидрохлорида 0,88 г прибавляют к раствору 0,7 г КОН в 15 мл метанола, реакционную смесь доводят до кипения в течение 10 мин. Затем к ней прибавляют 0,5 г 2-хлор-6-трифторметилбензотиазола и кипятят реакционную смесь 8 ч. После охлаждения до 20°C нерастворимые примеси отфильтровывают, фильтрат концентрируют в вакууме и сухой остаток растворяют в дихлорметане. Раствор промывают водой, сушат и концентрируют в вакууме. Очистку проводят хроматографией на силикагеле, элюент – смесь этилацетата и циклогексана (4:6). Выход 0,35 г. $T_{пл}$ >260°C.



N-(4-хлорбензилиден)-2-амино-6-хлорбензотиазол (83) [308]. К раствору 0,1 моль 2-амино-6-хлорбензотиазола в 200 мл су-

хого бензола прибавляют при 5°C раствор 0,13 моль 4-хлорбензальдегида в 200 мл сухого бензола. Смесь упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из бензола. $T_{пл}$ 209 – 210°C. Выход не указан.



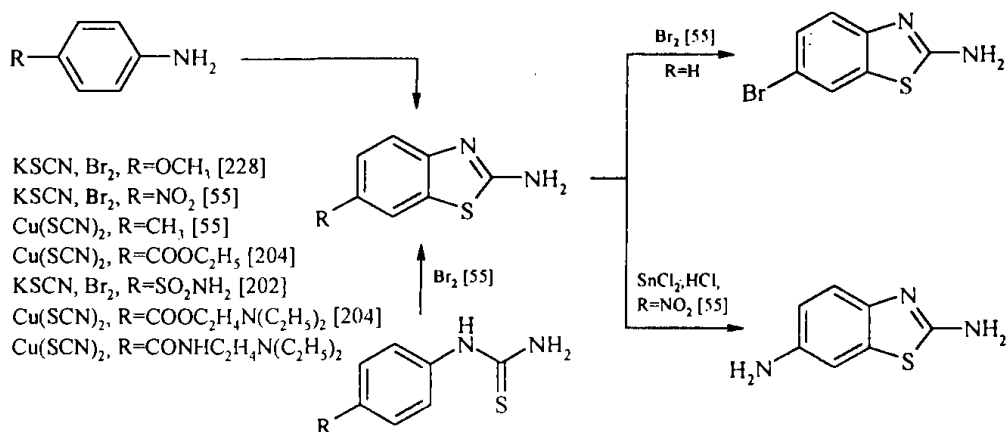
β-Хлорпропионил-2-аминобензотиазол (85) [214]. 3,8 г Свежеперегнанного β-хлорпропионилхлорида в 10 мл сухого бензола постепенно, при перемешивании, добавляют к раствору 4,9 г 2-аминобензотиазола в 35 мл бензола, содержащему также 3 мл триэтиламина. Затем реакционную смесь нагревают на водяной бане 2 ч, отгоняют бензол, остаток промывают раствором соды и водой до исчезновения кислой реакции. Осадок кристаллизуют из этанола. Выход 60%. $T_{пл}$ 192°C.

3. N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)ОКСАМИНОВЫЕ И СУКЦИНАМИНОВЫЕ КИСЛОТЫ*

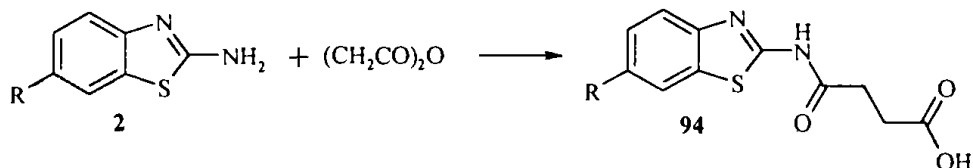
Известно [53,68,75], что введение в молекулу остатка щавелевой или янтарной кислоты приводит к снижению токсичности вещества, к появлению новых видов биологического действия. В этом плане интересны гетероциклические амины, связанные со второй биологически активной группировкой – остатком щавелевой или янтарной кислоты.

3.1. СИНТЕЗ N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)ОКСАМИНОВЫХ И N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)СУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Исходные 2-амино-6-R-бензотиазолы получены в соответствии со схемой (см. главу 1):



Синтез N-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот (94) осуществлён в результате взаимодействия 2-амино-6-R-бензотиазолов с янтарным ангидридом по схеме:



где а) R = H; б) R = CH₃; в) R = OCH₃; г) R = NH₂; д) R = Br; е) R = NO₂;
ж) R = COOC₂H₅; з) R = COOC₂H₄N(C₂H₅)₂

* В основу главы 3 положены собственные исследования авторов.

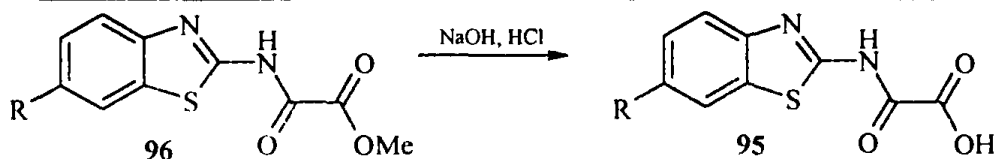
Таблица 3.1

Физико-химические характеристики некоторых
2-амино-6-R-бензотиазолов, используемых в качестве
исходных соединений

Соедине- ние	R	T _{пл} °C	Основность аминов в 96% этаноле [113]
2а	H	129 – 130 [55]	—
2з	CH ₃	133 – 134 [55]	3,71
2н	OCH ₃	164 – 165 [228]	3,69
2с	NH ₂	206 – 207 [55]	—
2и	Br	210 – 211 [55]	2,50
2у	COOC ₂ H ₅	243,5 – 244,5 [204] 245 – 246 [55]	—
2р	NO ₂	247 – 248 [227] 280 – 281 [202]]	< 2
2т	SO ₂ NH ₂	153 – 154 [204]	—
2ю	COOC ₂ H ₄ Et ₂	152 – 154	—
2я	CONHC ₂ H ₄ Et ₂	141 – 143	—

Реакция проводилась в различных растворителях (ацетон, метиленхлорид, ДМФА, диоксан, толуол) без катализаторов. При этом установлено, что на скорость реакции ацилирования влияет природа заместителя в положении 6 бензотиазольного ядра: наличие сильных электроноакцепторных заместителей приводит к снижению нуклеофильности гетероциклического амина и ацилирование протекает в более жёстких условиях. Так, реакция 2-амино-6-нитробензотиазола (**2р**) с заметной скоростью начинается только в кипящем диметилформамиде, в то время как ацилирование 2-аминобензотиазола (**2а**) протекает в кипящем ацетоне. Эти данные согласуются с основностью исходных аминов (табл. 3.1).

N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовые кислоты (**95**) получены гидролизом соответствующих метиловых эфиров (**96**) водным раствором гидроксида натрия с последующим подкислением соляной кислотой:

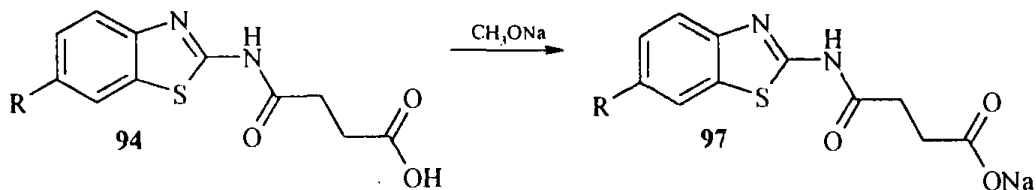


где а) R = H; б) R = CH₃; в) R = Br; г) R = SO₂NH₂; д) R = COOC₂H₅

При получении N-2-(6-бромбензотиазолил)оксаминовой кислоты (95в) было использовано более мягкое омыляющее средство – 10% раствор гидроксида калия, так как при большей концентрации щелочи происходит гидролиз амидной связи и выделение исходного 2-амино-6-бромбензотиазола. Гидролиз амидной связи легко протекает и в случае эфира N-2-(6-нитробензотиазолил)оксаминовой кислоты.

Все полученные кислоты плохо растворимы в воде, растворимы при нагревании в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте.

С целью получения растворимых в воде производных синтезированы натриевые соли N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот (97). Их получали взаимодействием соответствующих кислот (94) с метанолитом натрия в среде абсолютного метанола по схеме:

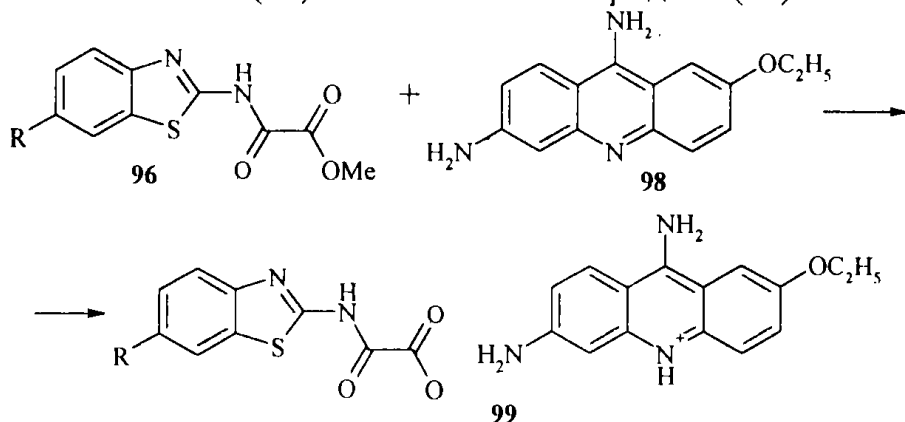


где а) R = H; б) R = CH₃; в) R = NH₂; г) R = Br.

Соль из метанольного раствора осаждали ацетоном. Полученные соли хорошо растворимы в воде.

В плане поиска веществ с потенциальной биологической активностью большой интерес представляют соли катион-анионного действия. С этой целью получены соли N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот, которые в качестве катиона содержат остаток 6,9-диамино-2-этоксиакридина (этакридина) (98) – известного антисептического препарата. 6-R-Бензотиазолил-2-оксаминаты 6,9-диамино-2-этоксиакридиния (99) получены при

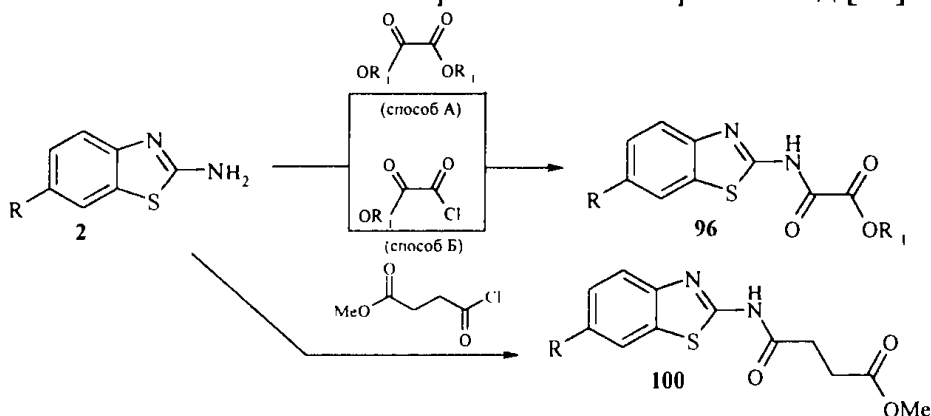
взаимодействии метиловых эфиров N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот (96) с основанием этакридина (98):



где а) R = H; б) R = CH₃; в) R = Br; г) R = SO₂NH₂.

Полученные соли растворимы в воде и спирте, их растворы флюоресцируют в УФ-свете.

Наиболее распространённым способом получения эфиров оксаминовых кислот (96) является ацилирование сильноосновных аминов диэфирами щавелевой кислоты [129] (способ А) и слабоосновных аминов хлорангидридом моноалкилоксалата [89] (способ Б). Для получения эфиров N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот в основном применяется второй метод [86]:

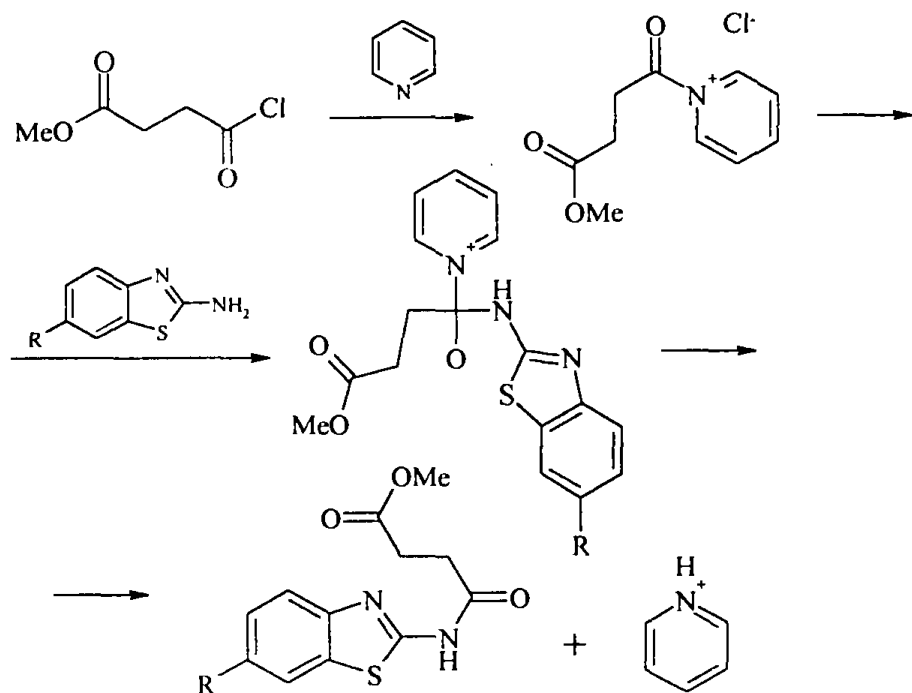


соед. 96: а) R = H, R₁ = CH₃; б) R = R₁ = CH₃; в) R = OCH₃, R₁ = CH₃; г) R = Br, R₁ = CH₃; д) R = SO₂NH₂, R₁ = CH₃; е) R = COOEt, R₁ = CH₃; ж) R = NO₂, R₁ = CH₃; з) R = COOC₂H₄NEt₂, R₁ = CH₃; и) R = CONHC₂H₄NEt₂, R₁ = CH₃; к) R = CH₃; R₁ = Et; л) R = Br, R₁ = Et; м) R = SO₂NH₂, R₁ = Et; н) R = COOEt, R₁ = Et; о) R = COOC₂H₄NEt₂, R₁ = Et;

соед. 100: а) R = H; б) R = CH₃; в) R = NH₂; г) R = Br; д) R = COOEt.

Для получения эфиров N-2-(6-R-бензотиазолил)сукциаминовой кислоты (100) использовался хлорангидрид монометилсукцината.

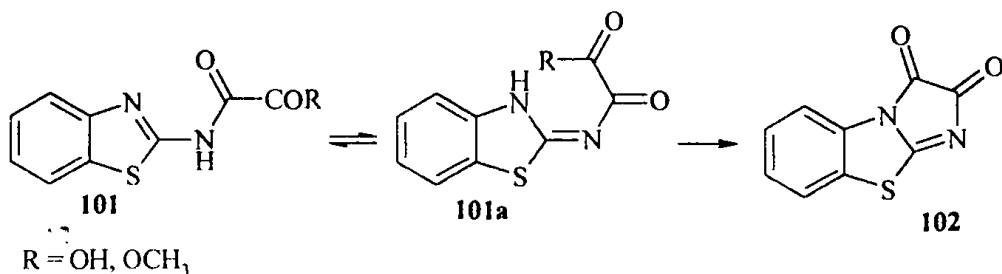
Реакция ацилирования гетероароматических аминов хлорангидридами проводится в среде пиридина или в присутствии триэтиламина, которые играют роль акцепторов выделяющегося хлороводорода. Это необходимо для предотвращения перехода 2-амино-6-R-бензотиазола в малореакционную протонированную форму, что снижает выход продуктов реакции [97]. По современным представлениям, пиридин также играет и роль катализатора реакции ацилирования [76]. Каталитическое влияние пиридина можно представить следующим образом:



Скорость реакции ацилирования зависит от нуклеофильности гетероциклического амина, поэтому ацилирование аминов, содержащих в положении 6 электронодонорные заместители, протекает при комнатной температуре. В случае наличия электроноакцепторных заместителей требуется нагревание реакционной смеси.

2-Амино-6-R-бензотиазолы, содержащие электронодонорные заместители, могут быть ацилированы и диэтилоксалатом, но эта реакция протекает при длительном нагревании, и выход продукта несколько ниже, чем при использовании хлорангидрида монометилоксалата.

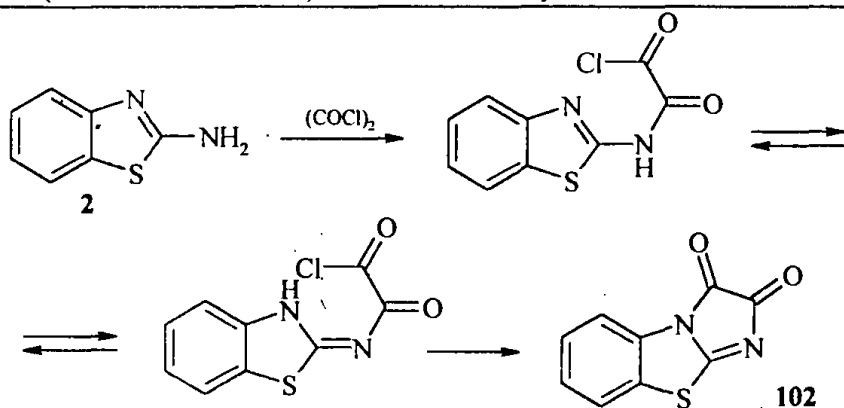
Возможность существования производных N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот (**101**) в иминоформе (**101a**) наводит на мысль о возможности замыкания имидазольного цикла (**102**) при действии циклизующих агентов или термическим путём по аналогии с оксамоильными производными 2-аминобензимидазола [116]:



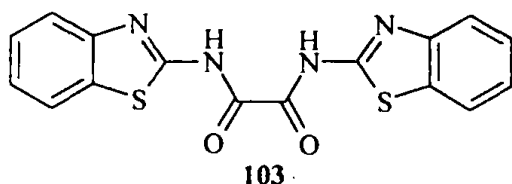
С целью изучения реакционной способности производных N-2-бензотиазолилоксаминовой кислоты проведены термогравиметрические и дифференциально-термические исследования данной кислоты, её метилового эфира и амида.

Анализ термограмм указанных соединений показал, что при их нагревании не происходит образования нового цикла, а при нагревании выше температуры плавления наблюдается глубокая деструкция молекул.

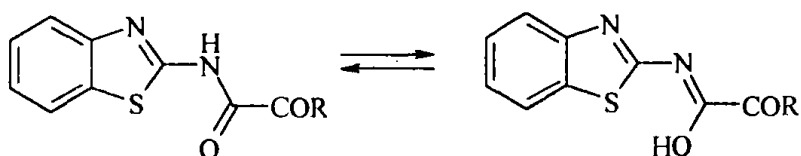
Невозможность замыкания цикла термическим путём побудила к поиску других способов циклизации указанных соединений. С этой целью была осуществлена попытка получения 2,3-диоксо-2,3-дигидроимидазо[2,1-b]бензотиазола (**102**) взаимодействием 2-аминобензотиазола (**2**) с оксалилхлоридом в среде диоксана или бензола:



Однако полученный продукт был идентифицирован как N,N'-бис-(бензотиазолил-2)оксамид (103):



Попытка замыкания имидазольного цикла с помощью уксусного ангидрида или трихлороксида фосфора также не дала положительных результатов. Невозможность проведения внутримолекулярной циклизации, вероятно, можно объяснить преобладанием для оксамоильных производных бензотиазола амидо-имицольной таутомерии над амидо-имицольной:



Как уже отмечалось, эфиры N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот могут использоваться для синтеза других функциональных производных, например, амидов, гидразидов. Эфиры N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот гораздо менее реакционноспособны (сказывается изолирующее влияние двух метиленовых групп), выход продуктов при реакции с такими нуклеофилами, как алкиламины или гидразин, очень низкий.

В качестве высокореакционных электрофильных реагентов для получения указанных производных используются имицы

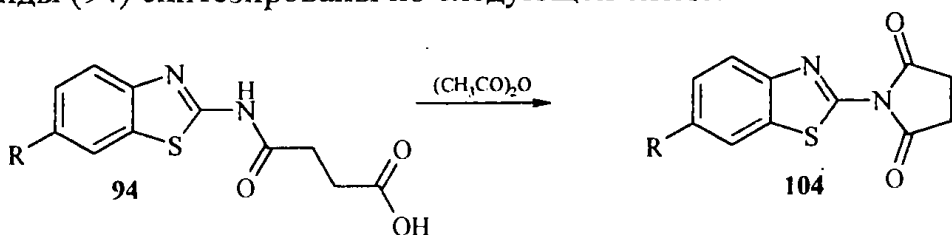
N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот. Известно [84], что подобные реакции протекают с раскрытием сукцинимидного цикла и образованием производных янтарной кислоты.

Таким образом, N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинимиды представляют интерес как высокореакционноспособные соединения, но, кроме того, ими́ды могут быть интересны и в плане поиска биологически активных соединений, так как известно, например, что сукцинимид применяется при лечении почечно-каменной болезни [306], N-2-тиазолилсукцинимид проявляет противовоспалительную активность [37].

Была показана возможность получения ими́дов непосредственным нагреванием арилсукцинаминовых кислот в отсутствие растворителя [139]. Изучена возможность использования данного метода и для получения N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинимидов. С этой целью проведены термогравиметрические исследования N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот, которые показали, что при нагревании данных кислот в интервале температур 25 – 450°C образования соответствующих ими́дов не происходит, а протекает более глубокая деструкция молекул.

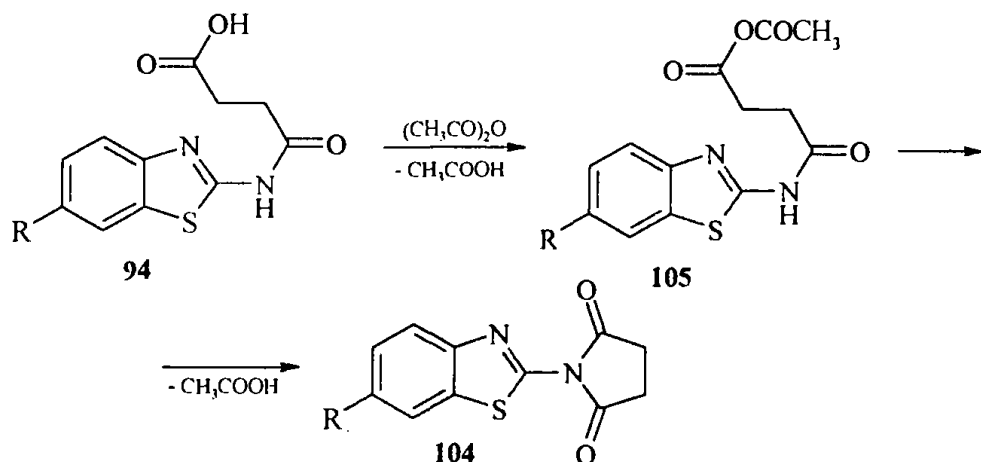
Изучена возможность получения N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинимидов химическим путём на основании данных [80] о возможности дегидратации гетерилсукцинаминовых кислот с помощью уксусного ангидрида в присутствии ацетата натрия.

Как показали экспериментальные исследования, циклизация N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот хорошо протекает в среде уксусного ангидрида в контролируемых условиях и в отсутствие ацетата натрия. N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинимиды (94) синтезированы по следующей схеме:



где а) R = H; б) R = CH₃; в) R = OCH₃; г) R = Br.

Имиды получены с высоким, почти количественным выходом. Участие уксусного ангидрида в процессе циклизации можно представить [73] следующим образом:



Вначале N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовая кислота (94) образует соответствующий N-2-(6-R-бензотиазолил)сукциаминовоуксусный ангидрид (105), который, отщепляя молекулу уксусной кислоты, образует соответствующий имид (104).

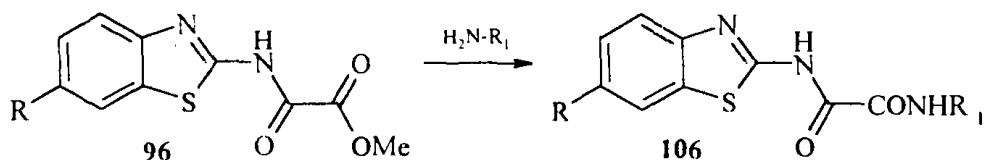
Данные исследований показали влияние природы заместителя в положении 6 бензотиазольного цикла на скорость реакции циклизации: электронодонорные заместители (CH_3 , OCH_3) облегчают реакцию, электроноакцепторные (Br) – затрудняют её.

Полученные имиды N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот – бесцветные труднорастворимые кристаллические вещества (растворимы в ДМФА и ДМСО при нагревании).

Амидная группа является важным фрагментом многих биологически активных соединений [82], например, описана биологическая активность амидов гетерилоксаминовых кислот [125, 135]. Диалкиламиноацетил- и диалкиламинопропионилзамещённые 2-аминобензотиазола также проявляют значительную биологическую активность [159, 162, 167, 206, 303].

С целью поиска биологически активных соединений получены алкиламиды и диалкиламиноалкиламиды N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и сукцинаминовых кислот.

Замещённые амиды N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот (**106**) получены аминολизом метиловых эфиров соответствующих кислот (**96**) избытком аминов с последующим подкислением реакционной смеси:



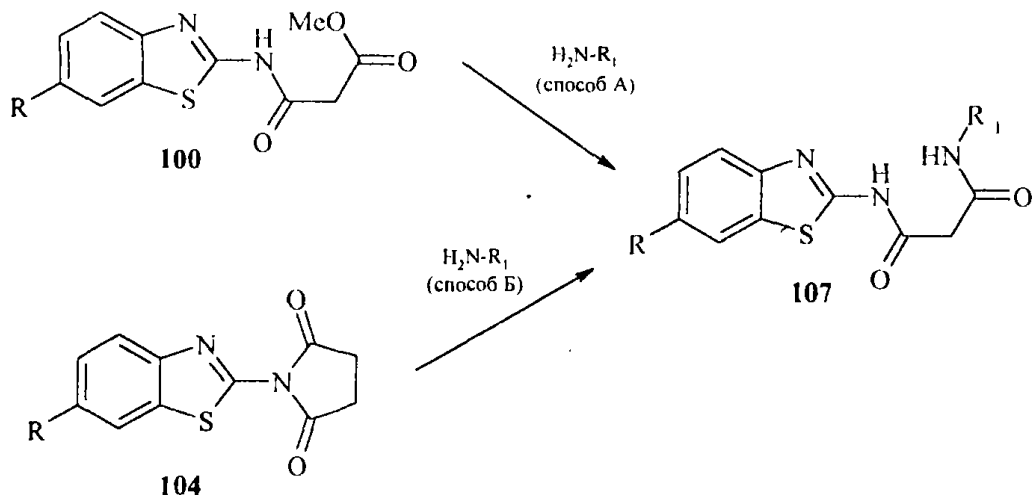
	а	б	в	г	д	е
R	H	CH ₃	OCH ₃	Br	SO ₂ NH ₂	COOC ₂ H ₄ NEt ₂
R ₁	CH ₃					
	ж	з	и	к	л	м
R	COOEt	H	CH ₃	COOC ₂ H ₄ NEt ₂	COOEt	NO ₂
R ₁	CH ₃	аллил				

Реакция аминολиза протекает при комнатной температуре с достаточно высоким выходом целевых продуктов, что подтверждает высокую реакционную способность эфиров N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот.

Для синтеза замещённых амидов N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот (**107**) использованы их метиловые эфиры (*способ А*) и имиды (*способ Б*). Это позволило сравнить реакционную способность эфиров и имидов. В ходе эксперимента установлено, что аминολиз метиловых эфиров эквимольным количеством алкиламина в среде ацетона или метанола не протекает даже при продолжительном (5 ч) нагревании. Амиды удалось получить только при проведении реакции без растворителя, при нагревании соответствующих метиловых эфиров в избытке амина с последующим подкислением реакционной смеси (*способ А*).

Однако *способ А* не всегда дает хорошие результаты даже при проведении реакции в жёстких условиях. Так, не удалось получить соответствующий амид при взаимодействии метилового эфира N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовой кислоты с изопропиламином. Поэтому представлялось интересным изучить возможность получения амидов N-2-(6-R-бензотиазолил)-

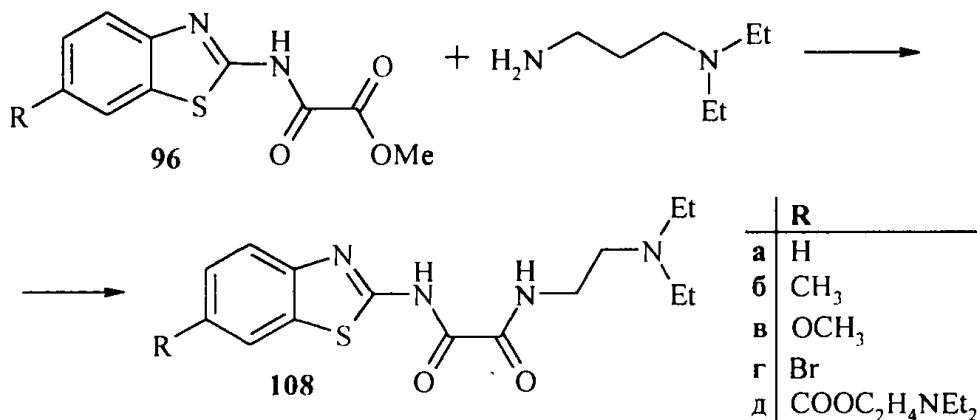
сукцинаминовых кислот путём аминолиза имидов этих кислот алифатическими аминами (способ Б). Установлено, что имиды легко вступают в эту реакцию с раскрытием цикла (реакция протекает в среде ацетона, при комнатной температуре в течение 10 ч при эквимольном соотношении реагентов). Этот способ позволил повысить выход продуктов и избежать использования избытка дорогостоящих аминов:



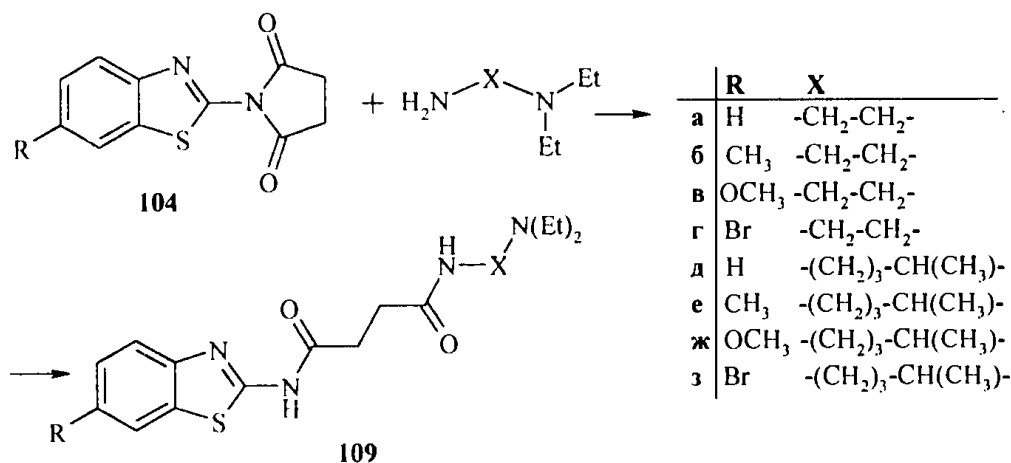
107-1 (R = H)		107-2 (R = CH ₃)		107-3 (R = Br)	
R ₁		R ₁		R ₁	
а	H	а	H	а	H
б	CH ₃	б	CH ₃	б	CH ₃
в	CH ₂ CH ₂ OH	в	CH ₂ CH ₂ OH	в	n-C ₃ H ₇
г	n-C ₃ H ₇	г	n-C ₃ H ₇	г	изо-C ₃ H ₇
д	изо-C ₃ H ₇	д	изо-C ₃ H ₇	д	n-C ₄ H ₉
е	n-C ₄ H ₉	е	n-C ₄ H ₉	е	цикло-C ₆ H ₁₁
ж	цикло-C ₆ H ₁₁	ж	цикло-C ₆ H ₁₁	ж	CH ₂ C ₆ H ₅
з	CH ₂ C ₆ H ₅	з	CH ₂ C ₆ H ₅		

Замещённые амиды N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот – бесцветные (6-нитропроизводные – жёлтые) труднорастворимые в большинстве органических растворителей вещества, устойчивые при обычных условиях.

Диэтиламиноэтиламиды N-2-(6-R-бензотиазолил)оксиминовых кислот (**108**) получены при взаимодействии метиловых эфиров соответствующих кислот (**96**) с диэтиламиноэтиламином:



Так как при изучении реакции получения амидов N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот был сделан вывод о более высокой реакционной способности имидов данных кислот по сравнению с эфирами, их диалкиламиноалкиламиды (**109**) получали при взаимодействии имидов (**104**) с соответствующими диэтиламиноалкиламинами:

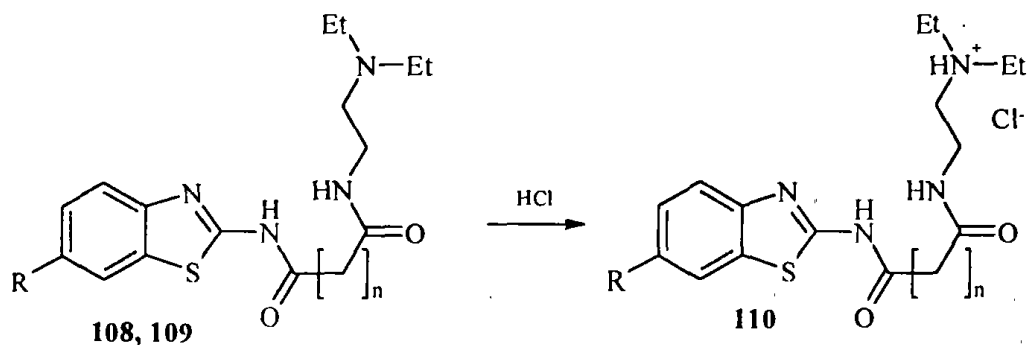


Реакция раскрытия имидного цикла под действием диэтиламиноалкиламидов протекает в среде ацетона при комнатной температуре в течение 10 ч с предварительным непродолжительным нагреванием гетерогенной смеси.

Полученные диэтиламиноалкилами́ды N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и сукцинаминовых кислот – бесцветные кристаллические вещества, растворимые в кислотах, ДМФА, ДМСО, при нагревании – в метаноле и ацетоне.

С целью нахождения наиболее подходящих условий выделения диэтиламиноалкиламидов была изучена основность данных соединений. Методом потенциометрического титрования в 60% водном диоксане определены константы ионизации синтезированных диэтиламиноалкиламидов (6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот [66], которые представлены в табл. 3.2. Значения величин pK_{BH^+} находятся в интервале 7,96 – 9,04, т.е. диэтиламиноалкилами́ды N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот существенно более основны, чем 2-амино-6-R-бензотиазолы (табл. 3.1).

С целью создания водорастворимых производных амидов синтезированы гидрохлориды диэтиламиноэтиламидов N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот (110) ($n = 0$ или 2):



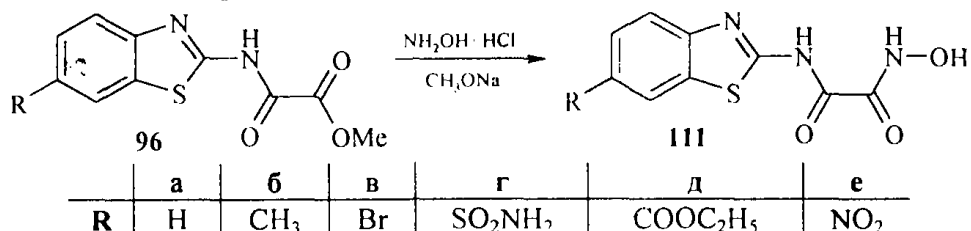
	а	б	в	г	д	е	ж	з
R	CH ₃	OCH ₃	Br	COOC ₂ H ₅	H	CH ₃	OCH ₃	Br
N	0	0	0	0	2	2	2	2

Синтез осуществлён взаимодействием диэтиламиноэтиламидов кислот (108, 109) с раствором хлороводорода в абсолютном метаноле или непосредственным пропусканием газообразного хлороводорода через основание, растворённое в ацетоне, до pH ≈ 7 . Центром протонирования является третичный алифатический атом азота ввиду его большей основности.

Основность диэтиламиноалкиламидов
N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот

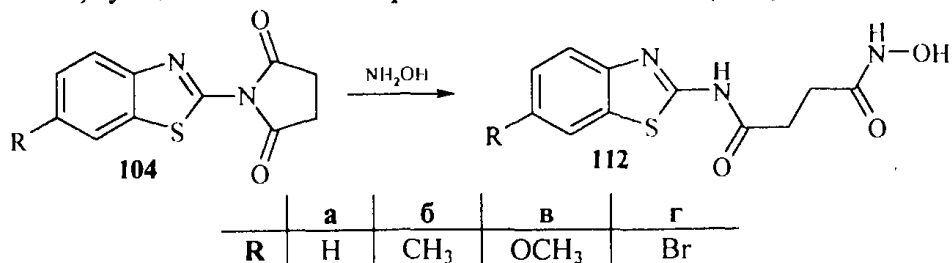
Соединение	pK_{BH^+}	Соединение	pK_{BH^+}
109a	7,96	109д	9,01
109б	8,10	109е	9,04
109в	8,10	109ж	8,97
109г	8,11	109з	8,81

Среди производных гидроксамовых кислот выявлены соединения, обладающие разнообразной биологической активностью [36, 41, 64, 88]. N-2-(6-R-бензотиазолил)оксамоилгидроксамовые кислоты (**111**) получены при взаимодействии метиловых эфиров N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот (**96**) с гидроклоридом гидроксиламина в среде метанола в присутствии метанолята натрия:



Реакция протекает при комнатной температуре с хорошим выходом конечных продуктов.

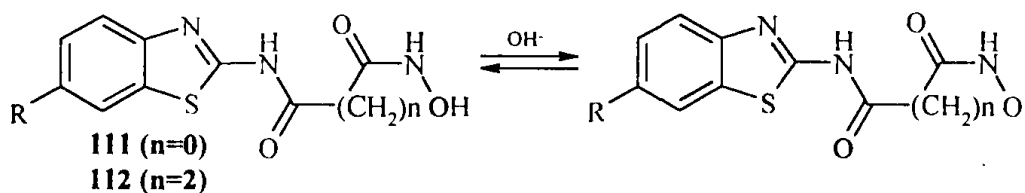
С целью расширения синтетических возможностей раскрытия имидного цикла под действием нуклеофилов изучена реакция N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинимидов (**104**) с гидроксиламином. Оказалось, что раскрытие имидного цикла под действием гидроксиламина в среде метанола протекает легко, при комнатной температуре и приводит к получению N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминоилгидроксамовых кислот (**112**):



Образование комплексных соединений, окрашенных в фиолетовый цвет, при обработке полученных веществ раствором хлорида железа (III) подтверждает наличие N-гидроксиамидной группы.

N-2-(6-R-Бензотиазолил)оксамоилгидроксамовые и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминоилгидроксамовые кислоты – это бесцветные или жёлтые труднорастворимые в большинстве органических растворителей кристаллические вещества. Сукцинаминоилгидроксамовые кислоты термолабильны.

С целью исследования влияния структуры синтезированных гидроксамовых кислот на их кислотность, а также для нахождения возможной связи между кислотностью веществ и их биологической активностью определены их константы кислотности pK_a . В связи с низкой растворимостью исследуемых веществ измерение pK_a осуществлялось в 60% водном диоксане [1]:



Проведенные исследования показали (табл.3.3), что N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминоилгидроксамовые кислоты (112) характеризуются невысокой кислотностью, константы их кислотной ионизации pK_a находятся в интервале 9,75 – 10,20 и мало зависят от строения и электронной природы заместителя в бензотиазольном фрагменте, что связано со значительной удалённостью реакционного центра от гетерильного остатка.

N-2-(6-R-бензотиазолил)оксамоилгидроксамовые кислоты (111) проявляют гораздо более высокие кислотные свойства (pK_a в интервале 7,11 – 7,89), которые зависят от природы заместителя в гетерильном фрагменте (табл.3.3). Оценка количественного влияния заместителей на величину pK_a дана с помощью корреляционного уравнения Гаммета, которое имеет вид [110]

$$pK_a = 7,74 \pm 0,07 - (0,81 \pm 0,14)\sigma \quad (r = 0,98; S = 0,06).$$

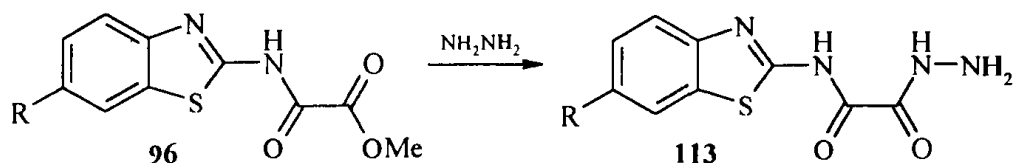
Кислотные свойства
N-2-(6-R-бензотиазолил)оксамоилгидроксамовых и
N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминоилгидроксамовых
кислот

Соединение	pK _a [110]	Соединение	pK _a [66,110]
111a	7,74	111e	7,17
111б	7,89	112a	9,75
111в	7,52	112б	9,85
111г	7,11	112в	10,10
111д	7,47	112г	10,05

Известна разносторонняя биологическая активность гидразидов арил- и гетерилоксаминовых и сукцинаминовых кислот [40, 54, 118]. Кроме того, они служат исходным продуктом для получения целого ряда производных: ацилгидразидов, сульфогидразидов, алкил (арил-, гетерил)иденгидразидов.

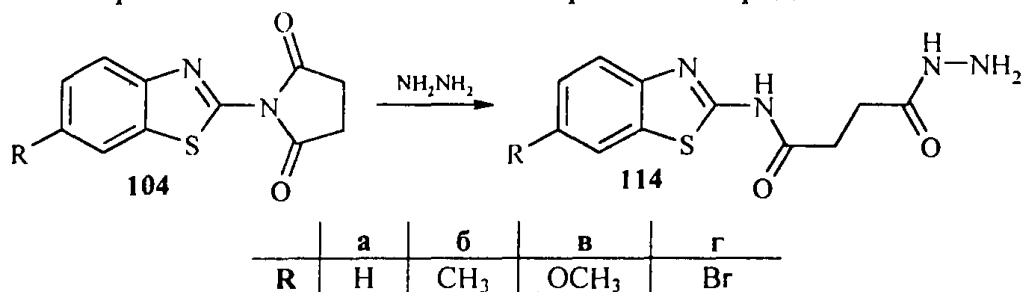
Синтез гидразидов N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот осуществлён, во-первых, с целью получения реакционноспособных нуклеофилов, способных к взаимодействию с разнообразными электрофильными реагентами; во-вторых, потому, что будучи построенными из трёх биологически важных фрагментов – бензотиазольного кольца, остатков дикарбоновой кислоты и гидразина, они являются потенциальными биологически активными соединениями.

Гидразиды N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот (113) получены гидразинолизом метиловых эфиров гидразингидратом в спиртовой среде:



	а	б	в	г	д	е	ж
R	H	CH ₃	OCH ₃	Br	SO ₂ NH ₂	COOC ₂ H ₄ NEt ₂	COOEt

Изучение реакции N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинимидов (104) с гидразингидратом в метаноле и диметилформамиде показало, что она протекает легко и позволяет получить гидразиды N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот (114) с хорошими выходами. Так, при проведении реакции в ДМФА в гомогенной среде при комнатной температуре образовавшийся гидразид уже через 2 – 5 мин начинает выпадать в осадок, а полностью реакция завершается через 2 – 3 ч. Гидразинолиз имидов легко протекает и в метаноле в гетерогенной среде:



Лёгкость протекания реакции можно объяснить повышенной нуклеофильностью гидразин-гидрата [82] по сравнению с первичными аминами. Гидразиды N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот – бесцветные кристаллические вещества, устойчивые при обычных условиях хранения, растворимые при нагревании в кислотах, ДМФА и ДМСО.

Реакция с аммиачным раствором гидроксида серебра подтверждает восстановительные свойства полученных соединений, свойственные всему классу гидразидов [90].

Для изучения механизма реакции гидразинолиза имидов (104) и выявления влияния электронной природы заместителей при имидном азоте и температуры на скорость реакции гидразинолиза N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинимидов изучены кинетические характеристики реакции, рассчитаны термодинамические параметры.

Скорость реакции определялась химическим путём по изменению концентрации гидразингидрата, который оттитровывали в присутствии смешанного индикатора (метилловый красный +

метиловый синий) раствором 0,01 н соляной кислоты. Реакция проводилась в свежеперегнанном ацетонитриле.

Установлено, что исследуемая реакция протекает количественно и необратимо при эквивалентном соотношении реагентов и подчиняется кинетическому уравнению второго порядка.

Таблица 3.4

Константы скорости и термодинамические параметры активации реакции гидразинолиза N-2-(6-R-бензотиазолил)-сукцинимидов

Характеристики		Соединение (R в Ht)			
		104a (H)	104б (CH ₃)	104в (OCH ₃)	104г (Br)
K, с ⁻¹ ·моль·л	283°K	0,2012	0,1235	0,0973	0,4019
	293°K	0,4072	—	—	—
	303°K	0,7363	—	—	—
Энергия активации (E), Дж/моль		46260,8	—	—	—
Энтальпия активации (ΔH), Дж/моль		43724,8	—	—	—
Свободная энергия активации (ΔG), Дж/моль		72970,0	—	—	—
Энтропия активации (ΔS), Дж/моль·г		-103,34	—	—	—

В табл. 3.4 приведены среднеарифметические значения констант при числе измерений 5 или 6. Для N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинимидов величины констант скорости снижаются по мере замещения атомов водорода в шестом положении бензотиазольного цикла электронодонорными (CH₃, OCH₃) заместителями и увеличиваются при введении электроноакцепторного заместителя (Br). Таким образом, реакцию гидразинолиза N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинимидов ускоряют заместители, уменьшающие электронную плотность на имидном цикле, а заместители, увеличивающие её, замедляют процесс гидразинолиза. Количественно это влияние оценено с помощью уравнения Гаммета: $\lg K = \lg K_0 + \rho \sigma$, где K и K₀ – константы, характеризующие реакцию способность замещённого и незамещённого сое-

динений; ρ -характеристика реакционной серии, определяемая эффективностью электронного взаимодействия между заместителем и реакционным центром; σ -константа заместителя, показывающая меру полярного эффекта заместителя относительно атома водорода.

На рис. 3.1 графически представлена зависимость логарифма константы скорости от σ -констант Гаммета заместителя при температуре 283°K.

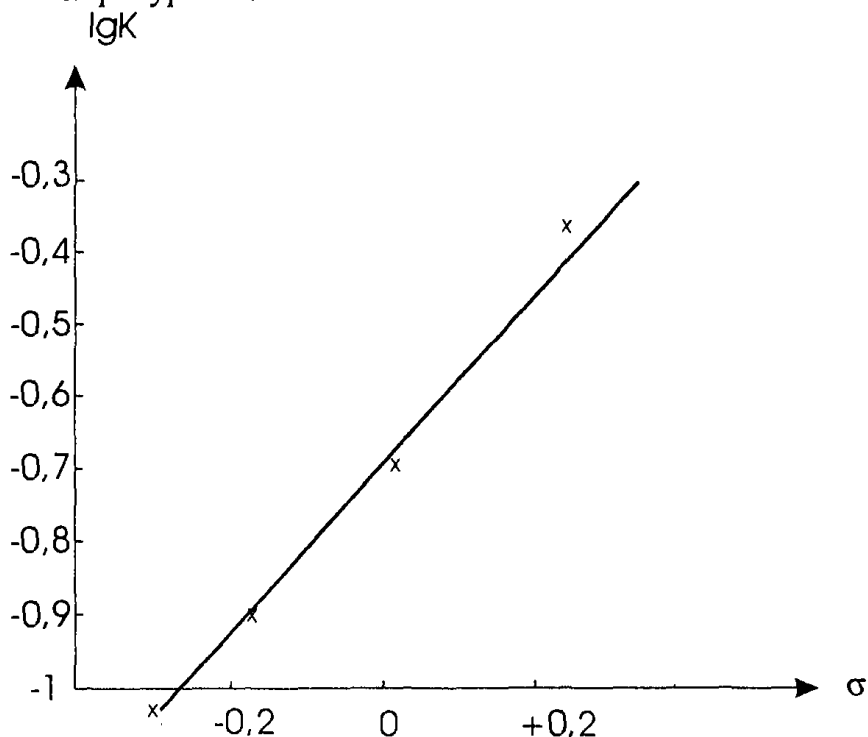


Рис.3.1. Зависимость $\lg K$ от σ -констант Гаммета в реакции N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинимида с гидразингидратом

Уравнение прямой (рис.3.1) получено методом наименьших квадратов и имеет вид

$$\lg K_{283} = -0,687 \pm 0,008 + (1,244 \pm 0,035)\sigma \quad (r = 0,999; s = 0,008).$$

Значение реакционной константы ($\rho = 1,244$), характеризующее электронную проводимость в системе, показывает, что взаимодействие между заместителем и реакционным центром в исследуемых имидах осуществляется достаточно интенсивно.

Проведенное рентгеноструктурное исследование фталимида [74] показало, что угол, составляемый плоскостью фенильного кольца заместителя и плоскостью имидного фрагмента составляет порядка 65° . Исследование N-арилсукцинимидов и N-арилфталимидов методами дипольных моментов и констант Керра [4, 95] показало отсутствие сопряжения неподелённой электронной пары атома азота с N-арильным заместителем. Это дало возможность предположить наличие угла между плоскостью бензотиазольного цикла и плоскостью имидного фрагмента и сделать вывод о том, что связь $=C-N$ (между бензотиазольным циклом и имидным азотом) характеризуется значительной подвижностью электронов.

На примере N-2-(бензотиазолил)имида исследована температурная зависимость константы скорости и установлено, что исследуемая реакция подчиняется уравнению Аррениуса, о чём свидетельствует линейная зависимость между $\lg K$ и $1/T$. На рис. 3.2 графически представлена зависимость логарифма константы от обратной температуры.

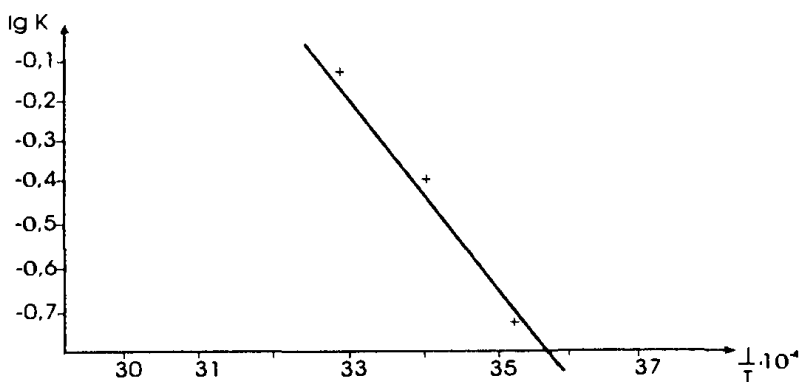


Рис.3.2. Зависимость логарифма константы скорости реакции гидразинолиза N-2-(бензотиазолил)сукцинимида от обратной температуры

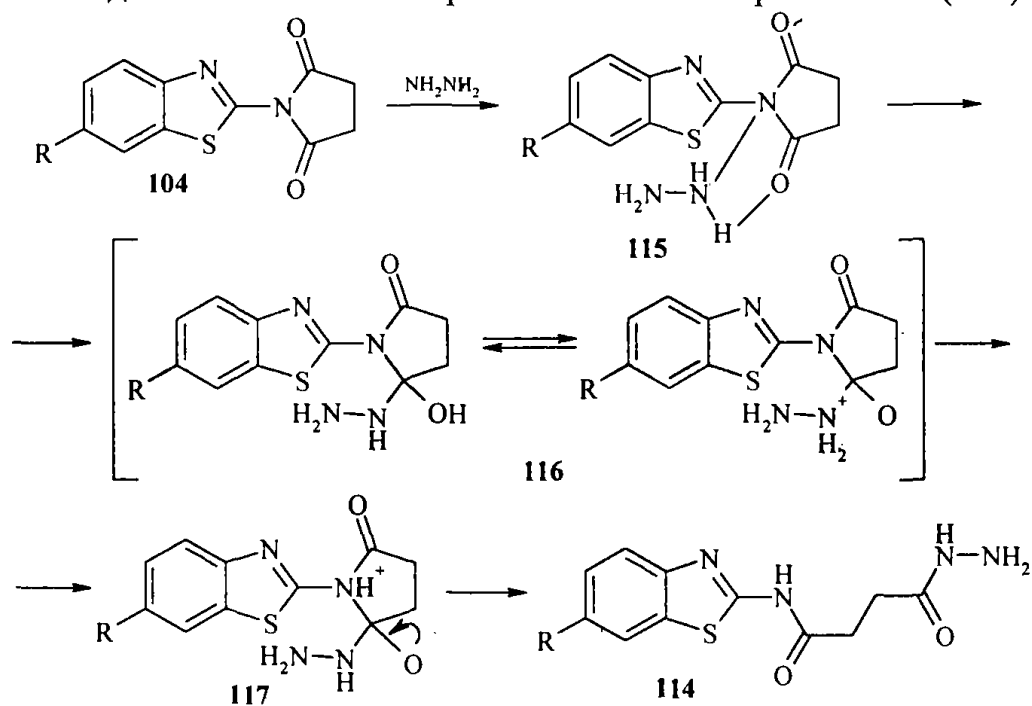
Корреляционное уравнение этой зависимости, полученное методом наименьших квадратов, имеет вид

$$\lg K = 7,857 \pm 0,249 - (2419,222 \pm 73,081) \cdot 1/T \quad (r = 0,92; s = 0,007).$$

С использованием этой зависимости была рассчитана энергия активации и другие термодинамические параметры (табл.3.4).

Полученные кинетические данные позволили высказать предположение о механизме реакции гидраинолиза имидов N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовой кислоты.

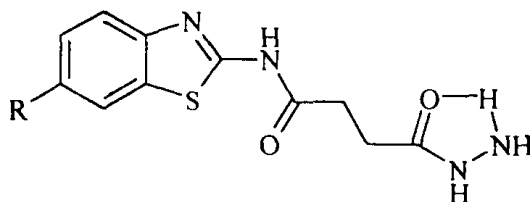
Сравнительно низкие энергия и энтальпия активации и высокая отрицательная энтропия активации (табл.3.4) свидетельствуют о том, что реакция протекает через стадию переходного состояния (115), в образовании которого принимают участие молекулы имида (104) и гидразина, что создаёт благоприятные условия для нуклеофильного присоединения гидразина по карбонильной группе с образованием тетраэдрического интермедиата (116). Скорость реакции определяется стадией переноса заряда на имидный атом азота с образованием биполярного иона (117):



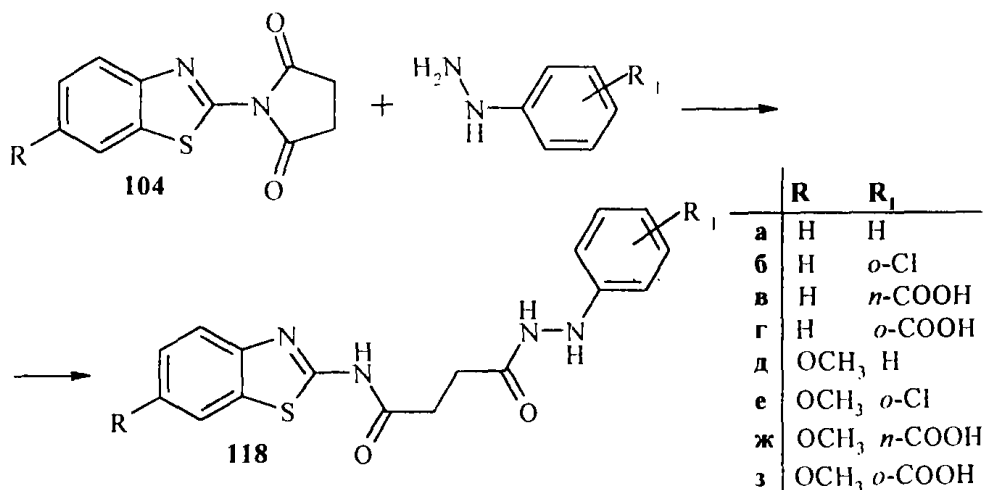
В имидном фрагменте молекулы имеется резонансное взаимодействие между неподелённой электронной парой атома азота и соседней карбонильной группой, которое, вероятно, и способствует образованию биполярного иона [47].

С целью исследования влияния строения гидразидов N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот на их основные свойства определены константы их основной ионизации pK_{BH^+} в

60% водном диоксане (ввиду низкой растворимости веществ). Проведенные исследования показали, что основность первичной аминогруппы в гидразидах (**114а-г**) намного ниже, чем у гидразина ($pK_{BH^+} = 7,95$ [82]) и находится в интервале 3,12 – 3,21. Она мало зависит от электронной природы заместителя в гетероциклическом фрагменте, что связано со значительной удалённостью от него реакционного центра (группы $-NH-NH_2$). Снижение основности первичной аминогруппы в гидразидах может быть объяснено влиянием амидной группировки, обладающей электроноакцепторными свойствами. Вероятно и образование внутримолекулярной водородной связи:



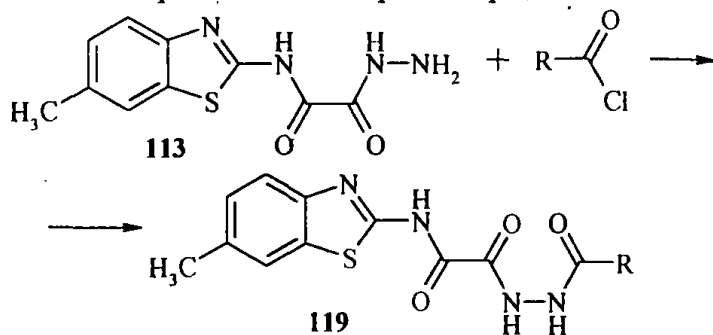
С целью расширения синтетических возможностей разработанных условий раскрытия имидного цикла под действием нуклеофилов изучена также реакция имидов N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот (**104**) с арилгидразинами, приводящая к соответствующим арилгидразидам (**118**):



Эта реакция протекает в более жёстких условиях по сравнению с реакцией раскрытия имидного цикла под действием гидразингидрата. Введение в фенильное кольцо электрооакцепторных заместителей ещё более снижает реакционную способность арилгидразина. Так, с использованием метода тонкослойной хроматографии установлено, что реакция с *о*- и *п*-карбоксифенилгидразином и *о*-хлорфенилгидразином протекает только при нагревании исходных реагентов в изопропиловом спирте в течение часа. При комнатной температуре реакция с заметной скоростью не протекает. Арилгидразиды N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот – это бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, кислотах.

В качестве исходных соединений для синтеза ацилгидразидов N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот были выбраны соответствующие гидразиды N-2-(6-метилбензотиазолил)оксааминовой кислоты (113б), N-2-(бензотиазолил)сукцинаминовой кислоты (114а) и N-2-(6-метоксибензотиазолил)сукцинаминовой кислоты (114в), так как предшествующие биологические испытания показали, что именно производные этих кислот проявляют выраженную биологическую активность.

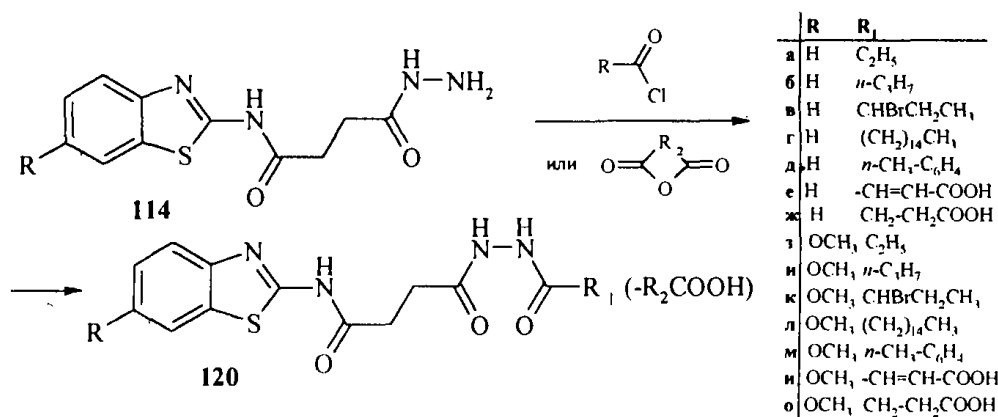
Ацилирование гидразида N-2-(6-метилбензотиазолил)оксааминовой кислоты проводили хлорангидридами кислот:



	а	б	в	г	д	е
R	CH ₃	C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	<i>о</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	<i>п</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄
	ж	з	и	к	л	
R	<i>о</i> -Br-C ₆ H ₄	<i>п</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>о</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	<i>м</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	<i>п</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	

Ацилгидразиды (119) получены в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии безводного ацетата натрия при комнатной температуре или лёгком нагревании. Реакция протекает с хорошими выходами целевых продуктов.

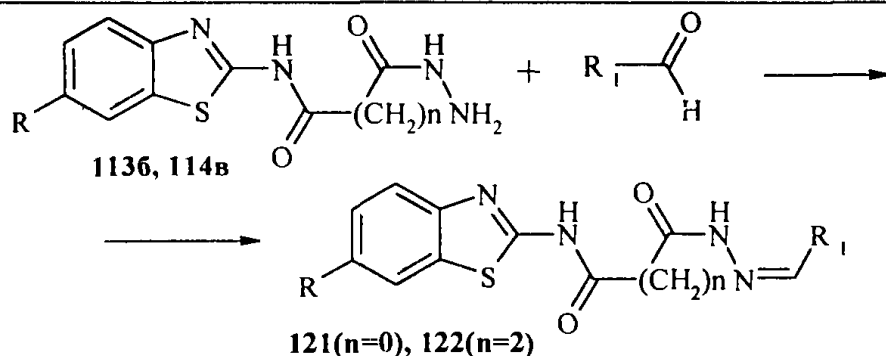
Так как гидразиды N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот обладают более выраженными основными, а значит, и нуклеофильными свойствами, для их ацилирования могут быть использованы не только хлорангидриды, но и ангидриды кислот. Реакция протекает в среде ДМФА по схеме:



Полученные ацилгидразиды (120) – бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА и уксусной кислоте при нагревании.

Известно, что алкил-, арил- и гетерилиденгидразиды N-гетерилоксиаминовых кислот являются биологически активными соединениями [40, 108].

В продолжение изучения химических свойств гидразидов N-2-(6-R-бензотиазолил)оксиаминовых N-2-(бензотиазолил)сукцинаминовых кислот, а также поиска биологически активных соединений исследована реакция конденсации гидразидов N-2-(6-метилбензотиазолил)оксиаминовой кислоты (113б) и N-2-(6-метоксибензотиазолил)сукцинаминовой кислоты (114в) с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими альдегидами. Конденсацию проводили в среде ДМФА при нагревании:



	n = 0		n = 2	
	R	R ₁	R	R ₁
а	CH ₃	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₆ H ₅
б	CH ₃	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	<i>n</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄
в	CH ₃	C ₆ H ₅	OCH ₃	<i>n</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄
г	CH ₃	<i>n</i> -N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	OCH ₃	5-NO ₂ -2-фурил
д	CH ₃	<i>о</i> -OH-C ₆ H ₄	OCH ₃	<i>n</i> -Cl-C ₆ H ₄
е	CH ₃	<i>n</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₃	<i>n</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄
ж	CH ₃	<i>n</i> -OH- <i>м</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₃	<i>n</i> -Br-C ₆ H ₄
з	CH ₃	<i>о</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	OCH ₃	<i>n</i> -N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄
и	CH ₃	<i>м</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	OCH ₃	<i>n</i> -F-C ₆ H ₄
к	CH ₃	<i>n</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	—	—
л	CH ₃	-CH=CH-COOH	—	—
м	CH ₃	2-фурил	—	—
н	CH ₃	5-NO ₂ -2-фурил	—	—
о	H	5-NO ₂ -2-фурил	—	—
п	OCH ₃	5-NO ₂ -2-фурил	—	—
р	Br	5-NO ₂ -2-фурил	—	—
с	COOC ₂ H ₅	5-NO ₂ -2-фурил	—	—

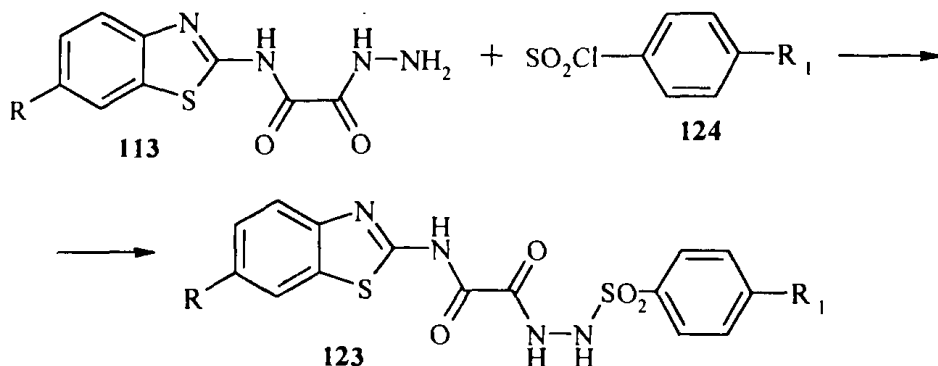
Синтезированные алкил(арил-, гетерил)иденгидразиды (121, 122) представляют собой бесцветные или жёлтые кристаллические соединения, растворимые при нагревании в ДМФА и ДМСО.

Особо следует отметить синтез 5-нитрофурфуриденгидразидов N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот (121н-с). Они получены с целью выявления соединений с антибактериальной и фунгицидной активностью, так как известна биологическая активность арилфуранов и их нитропроизводных [106, 109, 120]. Имеются данные [104, 205, 297] о том, что введение в мо-

лекулу производных тиазола остатка 5-нитрофурфурола придаёт им антибактериальное, фунгицидное и противовоспалительное действие.

Аренсульфогидразиды оксаминовой кислоты зарекомендовали себя как соединения, обладающие сахароснижающей и диуретической активностью [54, 135, 136]. Получены и гетероциклические аналоги аренсульфогидразидов оксаминовой кислоты [114]. Поэтому представляет интерес синтез соединений, в которых остаток аренсульфогидразида оксаминовой кислоты сочетается с остатком бензотиазола, также известного своей биологической активностью.

Синтез аренсульфогидразидов N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот (**123**) осуществлён путём взаимодействия гидразидов соответствующих кислот (**113**) с аренсульfoxлоридами (**124**) в среде пиридина при комнатной температуре:



	а	б	в	г	д	е	ж	з
R	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	Br	COOC ₂ H ₅
R₁	CH ₃	Br	COOC ₂ H ₅	NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃

В связи с тем, что диуретическую активность производных оксаминовых кислот связывают с наличием в их структуре кислотных групп [54], для изучения кислотных свойств аренсульфогидразидов представляет интерес синтез двух серий соединений – с фиксированным заместителем в положении 6 гетероциклического фрагмента и различными заместителями в сульфогидразидной части (**123а-г**) и наоборот (**123д-з**). Полученные со-

единения – кристаллические вещества, растворимые в диоксане, ДМФА, ДМСО.

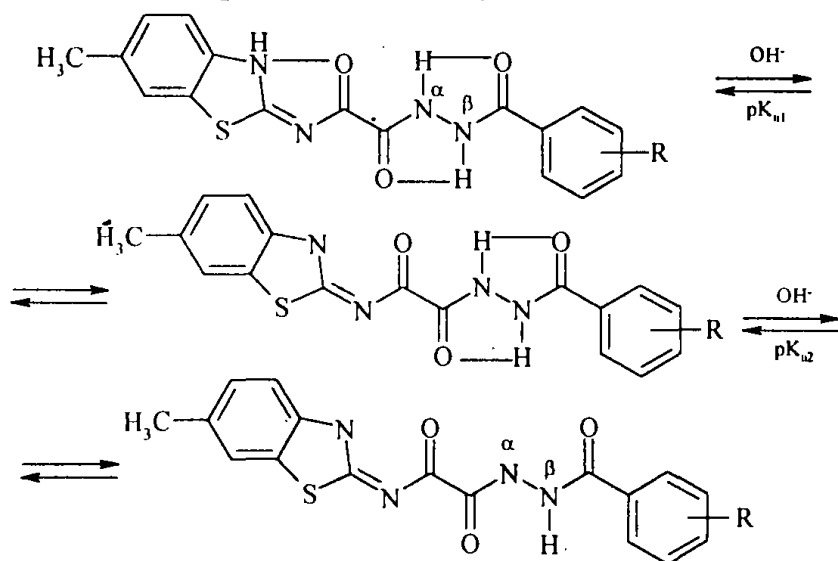
3.2. КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Важной характеристикой соединений являются их кислотно-основные свойства, от которых во многом зависит проявляемая веществами биологическая активность [107]:

С целью установления связи между строением и кислотно-основными характеристиками, а также их биологической активностью, были изучены кислотно-основные свойства N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот.

Константы кислотной ионизации (pK_a) производных N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот – ацилгидразидов, алкил-(арил)иденгидразидов, аренсульфогидразидов, гидроксиамидов определены методом потенциометрического титрования в 60% водном диоксане [1] (табл. 3.3, 3.5).

Кислотная ионизация ацилгидразидов N-2-(6-метилбензотиазолил)оксаминовых кислот (серия А) протекает по двум ступеням. Учитывая *транс*-конформацию СО-групп, а также возможность имино-амидной таутомерии ацилгидразидов, ионизацию последних можно представить следующей схемой:



Кислотно-основные свойства производных
N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот

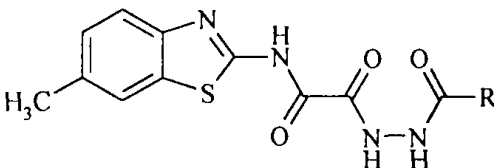
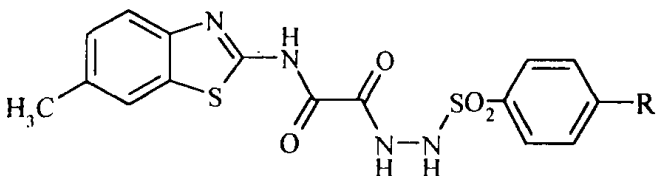
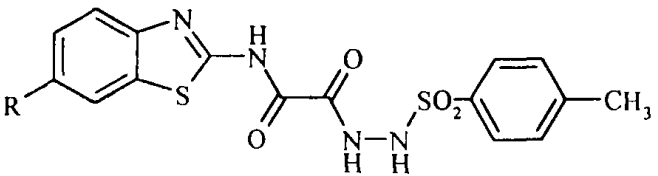
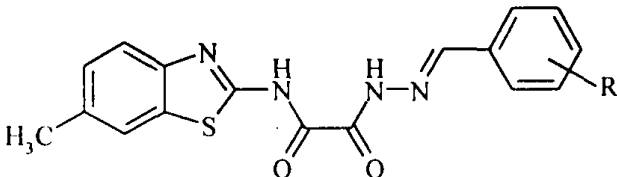
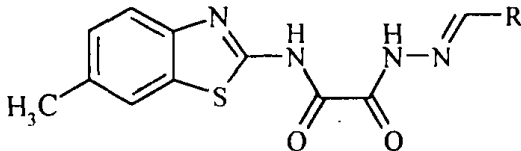
Соединение	Серия	R	pKa ₁	pKa ₂	Формула и корреляционное уравнение
					
119г	A	H	6,69	8,14	$pK_{a1} = 6,69 \pm 0,04 - (0,31 \pm 0,08)\sigma$ $r = 1,08; S = 0,03$ $pK_{a2} = 8,14 \pm 0,43 - (0,75 \pm 0,08)\sigma$ $r = 0,98; S = 0,03$
119д	A	<i>o</i> -CH ₃	6,66	8,32	
119е	A	<i>n</i> -CH ₃	6,73	8,31	
119ж	A	<i>o</i> -Br	6,65	7,88	
119з	A	<i>n</i> -Cl	6,70	8,07	
119и	A	<i>o</i> -NO ₂	6,49	7,51	
119к	A	<i>m</i> -NO ₂	6,47	7,69	
119л	A	<i>n</i> -NO ₂	6,45	7,50	
					
123а	Б	CH ₃	8,10	—	$pK_a = 7,99 \pm 0,13 - (0,91 \pm 0,26)\sigma$ $r = 0,99; S = 0,03$
123б	Б	Br	7,83	—	
123в	Б	COOEt	7,61	—	
123г	Б	NO ₂	7,24	—	
					
123д	В	H	8,18	—	$pK_a = 7,98 \pm 0,03 - (0,72 \pm 0,01)\sigma$ $r = 0,99; S = 0,03$
123е	В	OCH ₃	7,99	—	
123ж	В	Br	7,81	—	
123з	В	COOEt	7,66	—	

Таблица 3.5 (окончание)

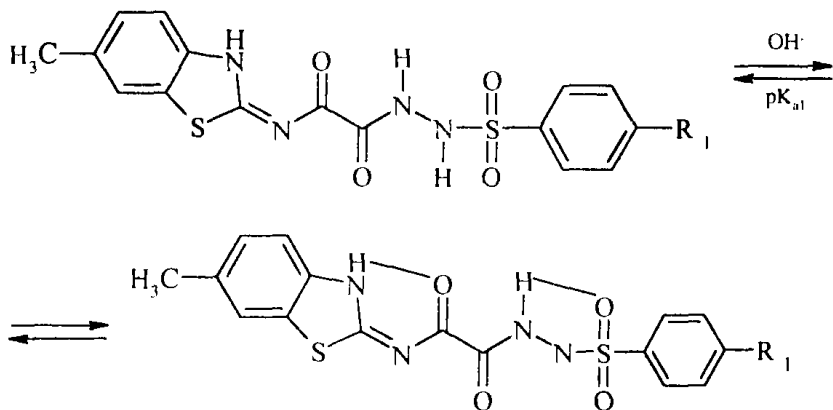
Таблица 3.5 (окончание)					
Соединение	Серия	R	pKa ₁	pKa ₂	Формула и корреляционное уравнение
					
121в	Г	H	8,47	—	
121е	Г	<i>n</i> -OCH ₃	8,71	—	
121з	Г	<i>o</i> -NO ₂	8,66	—	
121и	Г	<i>m</i> -NO ₂	8,56	—	
					
121а	Г	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	8,73	—	
121б	Г	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	8,74	—	
121м	Г	2-фурил	8,55	—	

Интерпретация центров ионизации ацилгидразидов N-2-(6-метилбензотиазолил)оксаминовой кислоты может быть дана, исходя из их структуры, а также на основе данных корреляционного анализа зависимости pK_{a1} и pK_{a2} от σ -констант Гаммета (табл. 3.5).

Отнесение реакционных центров находит своё подтверждение данными анализа зависимости pK_a = f(σ). По первой ступени ионизации подвергается NH-группа гетероциклического фрагмента, значительная удалённость которого от заместителей в бензольном кольце ацилгидразидной части молекулы исследуемых веществ объясняет низкую чувствительность ($\rho = 0,31$) указанного реакционного центра к полярному влиянию заместителей R.

По второй ступени происходит ионизация α -атома азота гидразидного фрагмента, что связано с акцепторным действием двух карбонильных групп. Снижение чувствительности к эффекту заместителя для данного реакционного центра ($\rho = 0,75$) вызвано изолирующим влиянием мостиковой NHCO-группы.

Замена карбонильной группы в ацилгидразидах серии А на сульфонильную (серии Б и В) приводит к тому, что в аренсульфогидразидах N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот по первой ступени ионизации подвергается β -атом азота сульфогидразидной группы, что подтверждается более высоким значением реакционной константы ($\rho = 0,91$):



Отрицательный заряд, образовавшийся на N-анионе по первой ступени, через внутримолекулярные водородные связи оказывает влияние на ионизацию NH-группы гетероциклической части молекул, что приводит к существенному снижению кислотности исследуемых веществ. По этой причине для аренсульфогидразидов серий Б и В вторая константа ионизации не была измерена.

Следует отметить, что заместители в бензольном кольце гетероциклического остатка также оказывают влияние на ионизацию сульфогидразидной группы, что вероятнее всего осуществляется через систему ВВС, характерных для изучаемых веществ. Количественная оценка этого влияния дана с помощью уравнения Гаммета (табл. 3.5, серия В).

Для алкил(арил)иденгидразидов N-2-(6-метилбензотиазолил)оксаминовой кислоты, благодаря отсутствию в их структуре акцепторных CO- и SO₂-групп, наблюдается значительное снижение кислотности (приблизительно на 2 единицы рK_a). Заместители в оксамоильной части молекулы не оказывают существенного влияния на величину рK_a (табл.3.5, серия Г). Это можно объяснить значительной удалённостью заместителей от реакционного центра – NH-группы гетероцикла.

3.3. СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОИЗВОДНЫХ N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)ОКСАМИНОВЫХ И СУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ

ИК-спектры синтезированных производных N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот характеризуются рядом интенсивных полос поглощения.

Полосы карбонильной группы (ν_{CO}) – I амидная полоса – находятся в области 1720 – 1645 см⁻¹ (1714 – 1650 см⁻¹ для производных сукцинаминовых кислот); II амидная полоса (δ_{NH}) – в области 1560 – 1495 см⁻¹ (1618 – 1540 см⁻¹). Полосы, характеризующие валентные колебания NH-групп, имеют уширенный контур и смещены в область низких частот, что свидетельствует об их водородносвязанном характере.

Скелетным колебаниям бензольного кольца соответствует полоса средней интенсивности при 1603 – 1595 см⁻¹ (1618 – 1587 см⁻¹).

В спектрах эфиров в области 1750 – 1738 см⁻¹ (1738 – 1721 см⁻¹) находится интенсивная полоса, соответствующая валентным колебаниям сложноэфирной карбонильной группы.

В ИК-спектрах соединений, имеющих в структуре сульфогруппу, присутствуют полосы поглощения при 1360 – 1283 см⁻¹ ($\nu_{SO_2^{as}}$) и 1178 – 1153 см⁻¹ ($\nu_{SO_2^s}$). Валентным симметричным колебаниям NO₂-группы соответствуют полосы поглощения в области 1353 – 1330 см⁻¹. Полоса поглощения, соответствующая

асимметричным колебаниям NO_2 -группы, перекрыта более интенсивной II амидной полосой.

Несимметричным и симметричным деформационным колебаниям метиленовых групп в спектрах производных N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот соответствуют полосы поглощения при $2940 - 2915 \text{ см}^{-1}$ и $2878 - 2840 \text{ см}^{-1}$.

Спектры имидов N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот характеризуются интенсивной полосой поглощения, соответствующей валентным колебаниям карбонильных групп (ν_{CO}), находящейся в области $1732 - 1725 \text{ см}^{-1}$. Высокая интенсивность данной полосы объясняется аддитивностью колебаний двух симметричных карбонильных групп.

УФ-спектры N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот и их производных характеризуются двумя максимумами (λ_{max} 218 – 232 и 312 – 362 нм), а УФ-спектры N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот и их производных – тремя максимумами (λ_{max} 220 – 228, 268 – 290, 295 – 313 нм). УФ-спектры в основном характеризуются поглощением бензотиазольного фрагмента.

Введение в молекулу 2-амино-6-R-бензотиазола оксамоильного остатка приводит к смещению максимума поглощения в более длинноволновую область ($\Delta\lambda_{\text{max}} = 53 - 58 \text{ нм}$) из-за активизирующего действия акцепторной ацильной группировки на таутомерные превращения производных 2-аминобензотиазола в производные 2-иминобензотиазолина. В результате ацилирования удлиняется система сопряжения.

При введении в молекулу 2-амино-6-R-бензотиазола остатка янтарной кислоты с меньшим акцепторным влиянием, чем у остатка щавелевой кислоты, и с изолирующим эффектом двух метиленовых групп наблюдается лишь незначительный батохромный сдвиг максимума поглощения.

Характер заместителя в гетероциклической части молекулы оказывает слабое влияние на положение максимумов поглощения, и лишь введение таких заместителей, как бром, метокси- или нитрогруппа приводит к незначительному батохромному

смещению. Это подтверждает то, что основным хромофором является бензотиазольный цикл [71].

Характер заместителя в линейной части молекулы практически не влияет на общий характер УФ-спектров исследуемых соединений в нейтральных растворах (этанол, диоксан). Действие локальных хромофоров, вероятно, нивелировано поглощением их более мощной полосой π - π^* -хромофора, локализованного на гетероароматическом фрагменте.

3.4. ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)ОКСАМИНОВЫХ И СУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Одним из важных элементов в поиске связи между структурой и биологическим действием веществ является использование физико-химических, в частности, электрохимических параметров химических соединений. Способность веществ к электрохимическому восстановлению позволяет судить об их реакционной способности [67]. Кроме того, имеются данные о связи окислительно-восстановительных свойств соединений с их биологической активностью, в частности, с сахароснижающей [94] и антигипоксической [122, 143].

Изучено полярографическое поведение метиловых эфиров N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот (96), N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинимидов (104) и алкиламинов N-2-бензотиазолилсукцинаминовой кислоты (107). Исследование проводили по методике [92].

В табл. 3.6 приведены некоторые полярографические характеристики метиловых эфиров N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот (потенциалы полуволн $E_{1/2}$, рассчитанные по уравнению Ильковича, значения констант диффузионного тока K_d и число электронов n , участвующих в катодной реакции [142].

Анализ полярограмм показал, что исследованные вещества образуют две хорошо выраженные волны. Первая стадия является обратимой (тангенсы углов наклона полулогарифмической зависимости лежат в интервале $0,060 \div 0,063$). Соотношение

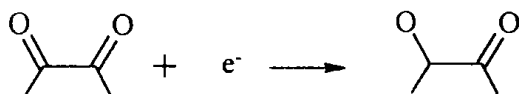
$i_{\text{пр}}^{\text{II}}/i_{\text{пр}}^{\text{I}}$ близко к 2. При этом число электронов, потребляемых деполяризатором на первой стадии его восстановления, близко к 1 (табл. 3.6). Введение электроноакцепторных групп смещает $E_{1/2}^{\text{II}}$ в менее катодную область потенциалов, в то время как на $E_{1/2}^{\text{I}}$ такого влияния не наблюдается. Это косвенно подтверждает восстановление в первую очередь дикарбонильного фрагмента.

Таблица 3.6

Полярографические характеристики метиловых эфиров
N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот

Соединение	$E_{1/2}, \text{В}$		$K_d, \text{мкА} \cdot \text{мг}^{-2/3} \cdot \text{с}^{-1/2} \cdot \text{мМ} \cdot \text{л}^{-1}$		n	
	I	II	I	II	I	II
96б	1,10	2,00	1,3	3,0	0,7	1,8
96г	1,15	1,98	1,5	2,8	0,7	1,7
96е	1,18	1,95	1,6	3,3	0,7	1,8

Учитывая строение изученных соединений, можно предположить, что реакционным центром является дикарбонильная группировка, при восстановлении которой на полярограммах обычно наблюдается две одноэлектронные волны. Исходя из экспериментальных данных, можно предполагать, что эти волны соответствуют восстановлению одной из двух взаимосвязанных карбонильных групп:



Вторая волна, по-видимому, соответствует также и частичному восстановлению второй карбонильной группы, что подтверждается значением n^{II} , близким к 2.

Таким образом, в качестве реакционного центра в катодном восстановлении метиловых эфиров N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот участвует дикарбонильная группировка. Восстановления гетероцикла не происходит. Это подтверждается тем, что взятый в качестве модельного соединения 2-аминобен-

зотиазол в этих условиях не образует волн в доступной области потенциалов.

Полученные данные полярографического восстановления метиловых эфиров N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот использованы для корреляции их с антигипоксической активностью [142].

Полярографические характеристики алкиламидов N-2-бензотиазолилсукцинаминовой кислоты и N-2-(6-R-бензотиазолил)-сукцинимидов приведены в табл. 3.7 [141].

Как видно из значений $E_{1/2}$, алкиламиды N-2-бензотиазолилсукцинаминовой кислоты (107–1a–з) характеризуются довольно низкой электрохимической активностью, которая не зависит от природы заместителя в амидном фрагменте.

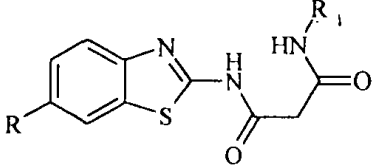
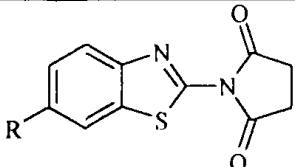
Имиды N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот (104a–г) принимают электроны легче, чем алкиламиды. Значения K_d обоих рядов производных близки между собой, а тангенсы углов наклона полулогарифмической зависимости в обоих случаях указывают на необратимый характер процесса переноса электронов. Кулонометрические измерения показывают, что в электродной реакции участвуют два электрона. Следует также отметить, что препаративный электролиз при контролируемом потенциале, соответствующем площадке предельного тока соединений (107-1a) и (104a), в присутствии 2-метил-1,4-нафтохинона (реактив на тиольную группу) не позволил зафиксировать продукт расщепления связи S–C гетероцикла – тиольную группу [141].

Учитывая строение исследуемых производных N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот, можно предположить, что реакционным центром электрохимического восстановления является связь C=N тиазольного фрагмента, которая восстанавливается с потреблением двух электронов, что подтверждается появлением на полярограмме одной двухэлектронной волны. В этом отношении интересным представляется анализ влияния заместителей, введённых в аннелированное бензольное кольцо, на реакционный центр, поскольку при этом передача электронных

эффектов через цепь сопряжения в принципе возможна как на атом углерода, так и на атом азота связи $C=N$. Это вызывает затруднения при выборе шкалы σ -констант, так как влияние заместителя на реакционный центр не удаётся оценить, исходя из простого учёта длины предполагаемой цепи передачи электронных влияний.

Таблица 3.7

Полярографические характеристики производных
N-2-(6-R-бензотиазолил)сукциаминовых кислот

Соединение	Формула	R	$E_{1/2}$, В	$K_d, \text{мкА} \cdot \text{мг}^{-2/3} \cdot \text{с}^{-1/2} \cdot \text{мМ} \cdot \text{л}^{-1}$
107-1а		H	2,30	2,85
107-1б		CH ₃	2,32	2,78
107-1в		CH ₂ CH ₂ OH	2,31	2,81
107-1г		n-C ₃ H ₇	2,33	2,78
107-1д		изо-C ₃ H ₇	2,33	2,75
107-1е		n-C ₄ H ₉	2,32	2,79
107-1ж		C ₆ H ₁₁	2,31	2,71
107-1з		CH ₂ -C ₆ H ₅	2,31	2,71
104а		H	1,97	2,85
104б		CH ₃	2,15	2,86
104в		OCH ₃	1,98	2,81
104г		Br	1,67	2,81

Интересный вывод можно сделать при сравнении величин $E_{1/2}$ незамещённого производного (104а) и 6-R-производных, поскольку число атомов, отделяющих в этом случае заместитель как от атома углерода, так и от атома азота реакционного центра, оказывается одинаковым. Таким образом, по разности $E_{1/2}$ соединения (104а) и других производных можно сравнить способность к передаче электронных влияний как по цепи, включающей положения 4 и 5 бензотиазольной системы, так и по направлению атома серы. Для этих целей удобно выбрать метоксигруппу, поскольку известно, что перемещение её из *пара*- в *мета*-положение меняет знак электронного влияния этого за-

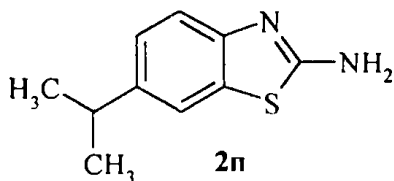
местителя на противоположный. Из табл. 3.6 следует, что $E_{1/2}$ соединения (104а) с учётом погрешности определения практически равен $E_{1/2}$ соединения (104в). При этом электронодонорное влияние метоксигруппы, адекватное её влиянию в *пара*-положении, практически полностью нивелируется противоположным эффектом, характерным для *мета*-положения. Это свидетельствует о равенстве абсолютных значений противоположных эффектов и может указывать на свободный от прямого полярного сопряжения механизм электронного влияния заместителя на реакционный центр, так как $\sigma_{\text{п-ОСН}_3} = -0,12$, а $\sigma_{\text{м-ОСН}_3} = 0,13$ [50].

4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛА

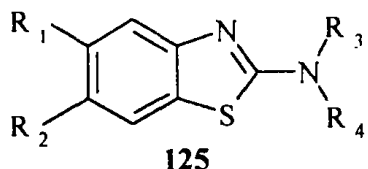
Поиск биологически активных веществ в ряду производных 2-аминобензотиазола и его гидрированных аналогов проводится уже несколько десятилетий. За это время установлено, что эти производные обладают разнообразной активностью. Наибольшее число биологически активных соединений представлено группами веществ, проявляющих противомикробную, фунгицидную, местноанестезирующую, иммунорегулирующую и нейротропную активность. В этом же ряду найдены соединения, проявляющие противовоспалительное и анальгетическое действие.

4.1. ВЛИЯНИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ И ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

При изучении фармакологической активности производных 2-аминобензотиазола найдены соединения, проявляющие нейротропное действие [166, 287, 293]. Так, 2-амино-6-изопропилбензотиазол (**2п**) обладает высокой ганглиоблокирующей [243] и цереброваскулярной [271] активностью:



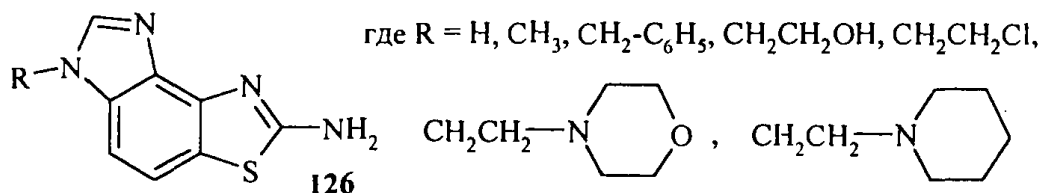
Цереброваскулярная активность обнаружена также у 2-амино-6-нитробензотиазола (**2р**) и 2,6-диаминобензотиазола (**2с**), а также у соединений общей формулы (**125**) и их солей [271]:



где $R_1, R_2, R_3 =$ алкил, фенил, H, CF_3 и др.
 $R_4 =$ алкил, пирролидинил и др.

Эти соединения рекомендуются для лечения шизофрении, эпилепсии, болезни Альцгеймера.

С целью поиска препаратов, обладающих нейротропной активностью, синтезированы 6-R-2-амино-6H-имидазо[4,5-g]бензотиазолы (126) [65]:

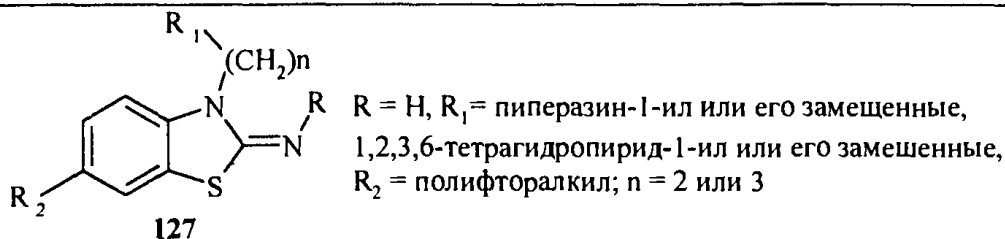


Наименее активно и относительно более токсично по сравнению с другими производными этого ряда (126) соединение с R = H. При замещении атома водорода на гидроксиэтильную группу уменьшается токсичность соединения, и более отчётливо проявляется его угнетающее действие на двигательную активность и влияние на потенцирующий эффект тиопентала.

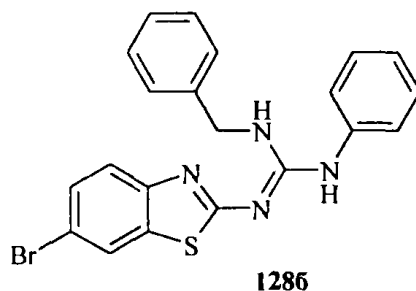
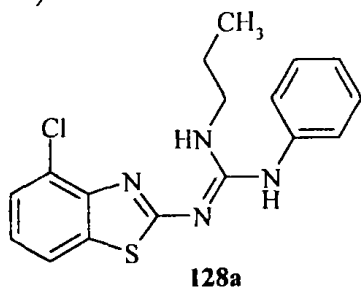
Введение в боковую цепь остатков аминов (морфолина и пиперидина) приводит к дальнейшему уменьшению токсичности и увеличению нейротропной активности [65]. Так, соединение, содержащее остаток пиперидина, вызывает уменьшение двигательной активности в 9 раз, фенаминовой гиперактивности – в 18 раз. Это соединение проявляет также и миорелаксантное действие [65].

Для лечения болезни Паркинсона и в качестве антидепрессантов предложены 2,3-дигидроимидазо[2,1-b]бензотиазолы общей формулы (28e) [253]. С этой же целью предлагается использовать замещённые 2-аминобензотиазолы, содержащие в положении 6 неразветвлённую или разветвлённую углеводородную цепь (C₁–C₅), трифторметил, пентафторэтил или пентафторэтоксигруппы, а также их фармакологически приемлемые соли [236].

Для лечения бессонницы, шизофрении и болезни Альцгеймера могут быть использованы производные 2-имино-6-полифторалкил-3-гетероциклоалкилбензотиазолина (127) [180]:

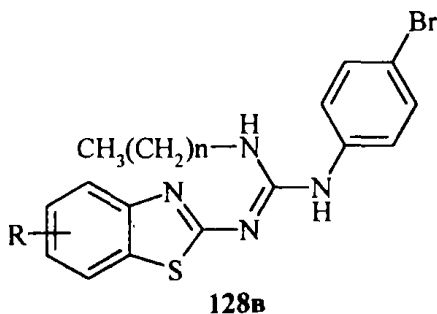


Среди производных 2-аминобензотиазола, изученных на цефалотропную активность, особое внимание заслуживают N-R-N¹-(бензотиазолил-2)-N²-R²-гуанидины. В работе [164] показана значительная цефалотропная активность соединений (128a) и (128б):



Замена хлорпроизводного (128a) бромпроизводным (128б) ведёт к уменьшению активности вещества как депрессанта центральной нервной системы и миорелаксанта и способствует повышению антиконвульсивного действия.

Противосудорожную активность производных 2-аминобензотиазола связывают с их ингибирующим влиянием на натриевый обмен [291]. Отмечается, что их активность возрастает с увеличением липофильности соединений и при наличии электроакцепторных заместителей в бензольном кольце.



$R = H; 4\text{-}R = \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{Cl};$
 $5\text{-}R = \text{CH}_3, \text{Cl}; 6\text{-}R = \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{Cl}, \text{Br}$

Соединения формулы (128в) действуют как депрессанты ЦНС и миорелаксанты. Наиболее активным оказался N-*n*-бромфенил-N¹-(6-бромбензотиазолил-2)-N²-(*n*-бутил)гуанидин [160].

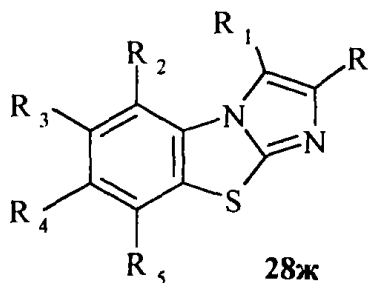
Обнаружено [181], что 2-амино-6-трифторметоксибензотиазол (2о) и его соли обладают противосудорожным, анксиолитическим и снотворным действием:



R-2-Аминобензотиазолы рекомендуются для лечения заболеваний, связанных с повышенной концентрацией глутаминовой кислоты в организме (шизофрения, конвульсии, расстройства сна, церебральная ишемия, болезнь Альцгеймера, хорея [259, 260, 270, 271, 272]. Особенно активны в этом плане 2-амино-6-фторалкилбензотиазолы и 2-амино-6-фторалкоксибензотиазолы [259, 260].

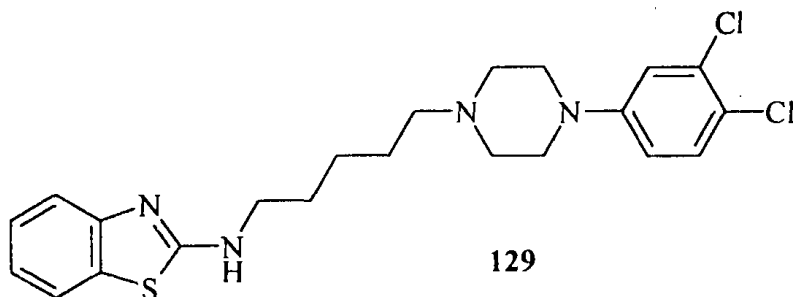
Некоторые из этих соединений, например, 2-амино-6-бромбензотиазол (2и), 2-амино-6-нитробензотиазол (2р), 2-амино-6-метилбензотиазол (2з), 2-амино-6-хлорбензотиазол (2л), проявляют также анестезирующее действие [270, 271]. Следует отметить, что введение алкильного заместителя в аминогруппу этих соединений приводит к утрате анестезирующего эффекта.

Авторы патента [273] также связывают возможность применения производных имидазо[2,1-*b*]бензотиазола формулы (28ж) при лечении эпилепсии и болезни Паркинсона с их влиянием на метаболизм глутаминовой кислоты.



где R = гетероцикл, H,
R₁ = H, Alk, OAlk, OH,
галоген
R₂, R₃, R₄, R₅ = H, галоген, Alk,
CN, NO₂, SH, NH₂

Являясь специфическими антагонистами дофамина, нейротропной активностью обладают некоторые алкиламидные производные 2-аминобензотиазола, например, соединение формулы (129) [274]:



Известно [48], что замещённые амиды 6-R-бензотиазолил-2-амидов малоновой кислоты проявляют умеренное противосудорожное действие и потенцируют действие барбитуратов.

В ряду производных 2-аминобензотиазола найдены соединения, обладающие жаропонижающим действием. Так, выраженную активность проявляют ацилгидразиды и арилиденгидразиды N-2-(6-метилбензотиазолил)оксаминовой кислоты (119, 121, 122) [24]. Исследование жаропонижающей активности показало, что соединения, не имеющие заместителя в бензольном кольце оксамоильной части молекулы, жаропонижающей активности не проявляют. Введение в бензольное кольцо заместителей (*o*- и *p*-NO₂, *p*-OCH₃, *p*-CH₃) приводит к появлению активности, превышающей активность амидопирин. Наибольшим эффектом обладает *o*-нитробензилиденгидразид N-2-(6-метилбензотиазолил)оксаминовой кислоты (121з), активность которого в 1,9 раза выше, чем у амидопирин.

Следует отметить, что изменение жаропонижающей активности во времени у разных соединений происходит по-разному. Большинство соединений проявляет максимальный эффект уже в первый час после введения, так же, как и амидопирин, а затем постепенно теряет активность. Действие же других соединений достигает максимума ко второму и третьему часу.

Изучена местно-анестезирующая активность некоторых диалкил- и алкил(арил)аминоацетил- и пропионилпроизводных R-2-аминобензотиазолов и 2-аминонафто[2,1-d]тиазолов, среди которых обнаружен ряд соединений, по активности значительно превосходящих гидрохлорид новокаина [159, 162, 165, 167, 206, 214, 297].

Местно-анестезирующее действие проявляет 2-амино-6-этоксикарбонилбензотиазол (2y) [204].

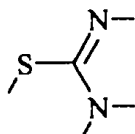
В круг исследований вовлечены оксамоильные производные 2-амино-6-этоксикарбонил- и 2-амино-6-(β-диэтиламиноэтоксикарбонил)бензотиазола, содержащие структурные фрагменты хорошо известных местных анестетиков – анестезина и новокаина, а также ряд соединений, не содержащих этих фрагментов. Местно-анестезирующая активность изучалась в дозе 25 мг/кг, результаты сравнивались с действием новокаина [55].

Наиболее активными оказались соединения, содержащие в своей структуре β-диэтиламиноэтоксикарбонильный заместитель, особенно этиловый эфир (96o) и диэтиламиноэтиламид (108д) [34], которые оказались значительно активнее новокаина.

Несколько уступают им по активности производные N-2-(6-этоксикарбонилбензотиазолил)оксаминовой кислоты [25, 38]. Это, казалось бы, подтверждает мысль о том, что ответственными за проявление местно-анестезирующего действия являются данные группировки. Тем более, что высокая местно-анестезирующая активность выявлена и у N-2-(6-N¹,N¹-диэтиламиноэтоксикарбонилбензотиазолил)сукцинаминовой кислоты (94з) [22]. Но исследование другой группы соединений – ацилгидразидов и арил(гетерил)иденгидразидов N-2-(6-метилбензотиазолил)оксаминовой кислоты, не содержащих в структуре названных заместителей (118д, 121a), показало, что они также обладают выраженным местноанестезирующим действием, превышающим действие новокаина [30].

Очевидно, ответственными за проявление местно-анестезирующего действия являются как этоксикарбонильная и β-N,N-диэтиламиноэтоксикарбонильная группы, так и гетерилоксамино-

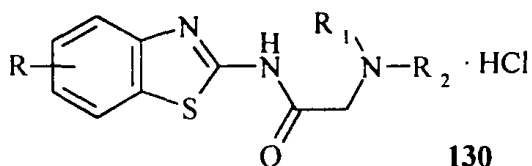
вый остаток. Это подтверждает выводы [132] о том, что группировку



можно рассматривать как ответственную за местно-анестезирующую активность.

Авторы работ [159, 206] утверждают, что принцип строения молекул местных анестетиков следующий: липофильная часть – углеводородная цепь – гидрофильная часть. Липофильный фрагмент представлен крупным ароматическим или гетероароматическим ядром. В этом случае соединение проявляет большую активность и меньшую токсичность, чем его бензольные аналоги. Углеводородная цепь должна включать амидную или сложноэфирную связи.

Исследование местно-анестезирующей активности гидрохлоридов диалкиламиноацетамидов бензотиазолов (130)



показало, что наиболее активными являются дипропил- и диизопропиламиды [206]. На проявление анестезирующего действия влияет и природа заместителя в бензотиазольном ядре: особенно активными являются 4-хлор- и 6-хлорпроизводные [159].

4.2. ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ И КРОВЬ

Наличие в структуре диэтиламиноэтиламидов N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукциаминовых кислот карбамидной и диэтиламиноэтильной группы, которые в значительной мере обуславливают противоаритмическое действие новокаинамида, несомненно давало повод предполагать наличие у них противоаритмической активности.

Исследования на моделях хлоркальциевой и аконитиновой аритмии [211] подтвердили [3, 102] наличие антиаритмического действия у диэтиламиноэтиламидов N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот.

Наиболее выраженную активность проявил гидрохлорид диэтиламиноэтиламида N-2-(6-метоксибензотиазолил)сукцинаминовой кислоты (110ж) [20]. Это соединение по батмотропной активности превосходит новокаинамид. Исследование профилактического действия данного соединения на модели аконитиновой аритмии показало, что оно увеличивает латентный период аритмии и число животных, выживших в течение суток, на уровне препарата сравнения – новокаинамида, но при этом токсичность (110ж) в 3,2 раза ниже, чем у новокаинамида [20].

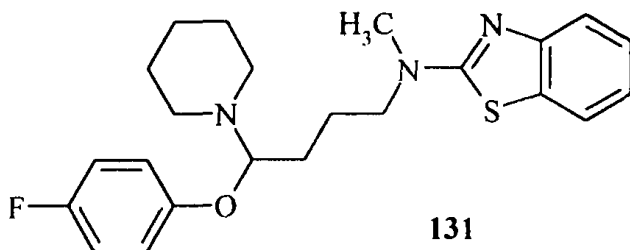
В целом, диэтиламиноэтиламиды N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот оказались более активными в сравнении с соответствующими производными оксаминовых кислот. По-видимому, сказывается влияние остатка янтарной кислоты, которая по данным [39, 144], положительно влияет на метаболизм ишемизированного миокарда.

Исследована также антиаритмическая активность N-2-(6-диэтиламиноэтоксикарбонилбензотиазолил)сукцинаминовой кислоты (94з), содержащей диэтиламиноэтоксикарбонильный фрагмент в гетерильной части молекулы. Соединение (94з) в 2 раза увеличивает латентный период хлоркальциевой аритмии (на уровне новокаинамида), снижает число фибрилляций в 4 раза (новокаинамид – в 3,4 раза). При этом острая токсичность (94з) в 16,4 раза ниже, чем у новокаинамида) [22].

Большое число работ последних лет [174, 184, 186, 197, 198, 213, 279, 281, 304] посвящено изучению действия N-[1-[4-(4-фторфенокси)бутил]-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазолил-амин (R56865) (131) на сердечно-сосудистую систему.

Доказано, что это действие осуществляется за счёт влияния R56865 на ионный обмен и адренорецепторы. Соединение (131) является селективным блокатором Ca^{2+} и по влиянию на Ca -зависимые каналы близко к лидофлазину и пенфлюридолу [184] и

более активно, чем нимодипин и флюнаризин. N-[1-[4-(4-фторфенокси)бутил]-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазолиламин (131) влияет также на натриевый обмен [174, 198]. Блокирующее действие R56865 на кальциевые каналы связывают с тем, что он является антагонистом α -адренорецепторов [197]:



По данным авторов работ [173, 183, 185, 195, 207, 280], с влиянием R56865 на кальциевый и натриевый обмен связана возможность его применения при отравлениях сердечными гликозидами. Тяжесть интоксикации снижается за счёт уменьшения поступления ионов кальция в клетки миокарда. Подобно фениитоину (дифенину) R56865 предотвращает возрастание левожелудочкового давления при интоксикации сердечными гликозидами, снижение уровня высокоэнергетических фосфатов (креатинфосфат и АТФ), накопление тканевого лактата и морфологические изменения, вызываемые сердечными гликозидами [185].

Изучение гемостатической активности производных N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и 2-аминобензотиазолил-6-сульфонилоксиаминовых кислот в сравнении с аминокaproновой кислотой [49] показало [121], что оба ряда производных проявляют гемостатическое действие.

Наиболее выраженным гемостатическим действием, несколько превышающим эффект аминокaproновой кислоты, обладают аллиламид (106и) и пропионилгидразид (119б) N-2-(6-метилбензотиазолил)оксаминовой кислоты [35]. Введение сульфогидразидного или гидроксамидного остатка снижает эффект, а гидразид (113в) и диэтиламиноэтиламид (108в) N-2-(6-метоксибензотиазолил)оксаминовой кислоты удлиняют время кровотечения.

Следует отметить, что наиболее активные по гемостатическому действию производные уступают аминокaproновой кислоте в плане токсичности.

4.3. ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА

Исследование гипогликемической активности производных N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот показало, что производные янтарной кислоты более активны. К группам, проявившим наибольшую сахароснижающую активность, относятся эфиры, имиды, алкиламиды, арил- и ацилгидразиды N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот [8, 9, 10, 12, 19, 27]. Продолжительность эффекта и его сила зависят от природы заместителей как в положении 6 бензотиазольного кольца, так и в сукцинамоильном остатке.

Установлено [12, 27], что усилению гипогликемической активности эфиров и имидов N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот способствует введение атома брома в положение 6 гетероциклического остатка. Например, метиловый эфир N-2-(6-бромбензотиазолил)сукцинаминовой кислоты (100г) прoявляет максимальное сахароснижающее действие среди эфиров (44%).

Интересно, что введение брома в молекулу имида способствует быстрому его воздействию на организм, что приближает его по эффективности к инсулину. Уже через два часа после введения (104г) гипогликемическая активность достигает максимума (47%) и сохраняется на уровне 34 – 27% в течение 10 ч, после чего убывает, хотя и через 24 ч уровень снижения сахара в крови составляет 15% [12].

Сахароснижающая активность N-замещённых амидов N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот колеблется в широком диапазоне. При этом на проявление гипогликемического действия существенное влияние оказывает природа радикала при амидном азоте. Влияние заместителей в положении 6 бензотиазольного фрагмента проявляется гораздо в меньшей степени, чем для соответствующих эфиров или имидов. Положитель-

но влияет на проявление сахароснижающего действия введение в сукцинамидную часть молекулы радикалов пропил, β -гидроксипропил, изопропил, бензил [8, 9].

Среди арилгидразидов N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот проявлению сахароснижающего действия способствует введение в молекулу *n*-карбоксифенильного остатка. Так, для *n*-карбоксифенилгидразида N-2-бензотиазолилсукцинаминовой кислоты (118ж) снижение уровня сахара в крови через 4 ч после введения достигает 57% по отношению к контролю.

Значительный гипогликемический эффект проявляют ацилгидразиды N-2-(6-метоксибензотиазолил)сукцинаминовой кислоты. Усилению гипогликемической активности способствуют такие заместители, как $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CHBr}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, *n*- $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$. Введение радикала, содержащего бром, также способствует быстрому и максимальному сахароснижающему эффекту (аналогично имиду 104г).

Производные N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот не проявляют высокой гипогликемической активности. Эфиры и кислоты оказались малоинтересными в плане поиска сахароснижающих средств.

Среди амидов наибольший эффект проявляет метиламид N-2-(6-сульфамилбензотиазолил)оксаминовой кислоты (106д) [111] – в первые 4 ч он действует на уровне бутамида, но уже после этого наблюдается спад активности. Влияние заместителя при амидном азоте существенно не проявляется.

Довольно высокая гипогликемическая активность соединения, имеющего в своей структуре сульфамильную группу, могла бы служить подтверждением выводов [117, 138]. Однако при рассмотрении результатов определения сахароснижающей активности N-2-(6-сульфамилбензотиазолил)оксаминовой кислоты и её гидразида оказалось, что эти соединения практически не эффективны [111].

Среди гидразидов N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот наиболее активными оказались вещества, имеющие в положении 6 гетероциклического остатка сложноэфирные группи-

ровки – этоксикарбонильную (113ж) и диэтиламиноэтоксикарбонильную (113е). Причём, если соединение (113ж) максимальное действие проявляет уже через 2 ч после введения, то при применении (113е) эффект нарастает постепенно и достигает максимума к 10-му часу, превышая действие бутамида. Способствует проявлению сахароснижающего действия и атом брома в положении 6 бензотиазольного кольца.

Изучено также гипогликемическое действие ацилгидразидов N-2-(6-метилбензотиазолил)оксаминовой кислоты (119а-л), где влияние на активность может оказывать только заместитель в оксамоильной части молекулы. Наибольший эффект в этой группе проявляет соединение (119г), имеющее в ацильной части незамещённый фенильный остаток. Это соединение уже через 2 ч после введения снижает уровень сахара в крови на 20% (т.е. на уровне бутамида), затем активность продолжает возрастать и достигает максимума через 8 ч после введения (45% по сравнению с 24% у бутамида). Через 10 ч после введения активность проявляется на уровне 35%.

Введение заместителей в бензольное кольцо ацильной части молекулы в большинстве случаев приводит к снижению гипогликемического действия. Введение в *пара*-положение атома хлора приводит к обратному эффекту – уровень сахара в крови значительно повышается. Положительно влияет на сахароснижающий эффект введение в ацильную часть молекулы нитро-группы, особенно в *орто*-положение.

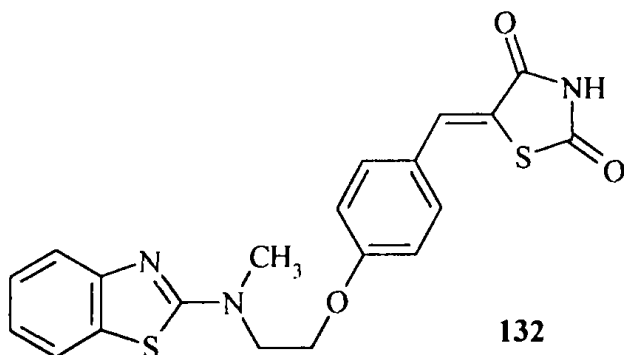
Изучение гипогликемической активности в ряду алкил(арил)-иденгидразидов N-2-(6-метилбензотиазолил)оксаминовой кислоты показало, что из всех соединений этой серии с бутамидом может быть сравним только 6-метилбензотиазолил-2-оксамоилгидразон коричневого альдегида (121л).

Обсуждая активность исследованных производных N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот, необходимо отметить, что максимальное их действие проявляется в разное время после введения. Для ряда соединений (106ж, 113ж) максимальный

эффект проявляется уже в первые 2 – 4 ч, для других (95а, 119г, 119и) – через 6 – 8 ч после введения.

В целом, производные N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот проявляют менее выраженное сахароснижающее действие, чем соответствующие производные N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот. Основываясь на данных фармакологических исследований, можно подтвердить мнение авторов работ [83, 122] о том, что для проявления сахароснижающего действия не обязательно наличие в молекуле сульфамидной или сульфогидразидной групп.

Фрагмент 2-аминобензотиазола входит в структуру соединения (132), рекомендуемого для лечения гипергликемии, гиперлипидемии, II типа диабета, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний [234]:



132

Исследована антигипоксическая активность метиловых и этиловых эфиров и замещённых амидов N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот [111]. Результаты опытов, проведенных на модели гипоксической гипоксии [126], показали, что амиды антигипоксическим действием практически не обладают. Наибольший антигипоксический эффект проявили метиловые эфиры N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот (96а-и), самые активные из которых увеличивают время жизни крыс в условиях гипоксии в 1,6 – 5,6 раз в сравнении с контролем (дибазол – в 1,3 раза). Антигипоксический эффект зависит от природы заместителя в положении 6 гетероциклического остатка: электронодонорные заместители повышают, а электроноакцеп-

торные – понижают его. Это не согласуется с общими выводами работы [122] о влиянии заместителей на антигипоксическую активность в ряду производных дикарбоновых кислот.

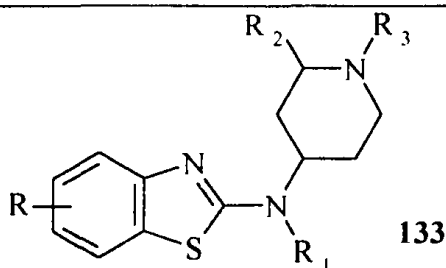
Исследование электрохимического восстановления метиловых эфиров N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот в диметилформамиде позволило выявить зависимость между потенциалом полуволн и антигипоксическим действием соединений [142]. Метилвый эфир N-2-(6-метил-бензотиазолил)оксаминовой кислоты (96б) с наименьшей величиной потенциала полуволн (табл. 3.6) характеризуется максимальной величиной антигипоксического действия, в то время как наиболее инертный в отношении электрохимического восстановления метиловый эфир N-2-(6-этоксикарбонилбензотиазолил)оксаминовой кислоты (96е) имеет наименее выраженное биологическое действие.

Исследование антигипоксической активности N-2-(6-N¹,N¹-диэтиламиноэтоксикарбонилбензотиазолил)сукцинаминовой кислоты (94з) показало, что она увеличивает процент животных, выживших в гермокамере свыше 120 мин, до 50%, в то время, как оксибутират натрия – до 33,3% по сравнению с контролем, т.е. соединение (94з) превосходит по активности оксибутират натрия в 1,5 раза.

Изучение антигипоксической активности N-замещённых амидов N-2-бензотиазолилсукцинаминовой кислоты (107) показало, что они обладают слабым эффектом, уступающим дибазолу. Антигипоксическое действие зависит от природы заместителя в амидной части молекулы: увеличение и разветвление алкильного радикала приводит к его усилению. Наибольшую активность, сравнимую с действием дибазола, проявили N-изопропил (107-1д) и N-бутиламиды (107-1е) N-2-бензотиазолилсукцинаминовой кислоты [23].

Известна также антигипоксическая активность гидразидов N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот (114) [45].

Производные N-(4-пиперидинил)-2-бензотиазолиламина формулы (133) рекомендуются для применения при лечении аноксии [250, 256].



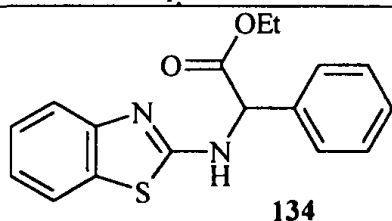
Они увеличивают время жизни животных в условиях аноксии, вызванной введением цианида натрия.

Производные N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот оказались перспективными в плане поиска соединений с антиоксидантной активностью, которая изучена в сравнении с α -токоферола ацетатом [44]. К соединениям, проявившим наиболее выраженную активность, следует отнести замещённые амиды N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот (107-16-д, 107-3д, 107-3з) [5, 6, 93].

Положительное влияние на проявление соединениями антиоксидантной активности оказывает введение атома брома в положение 6 гетерильного фрагмента [93]. Интересно, что насыщение бензотиазольного кольца, т.е. переход к замещённым амидам N-2-(4,5,6,7-тетрагидробензотиазолил)сукцинаминовой кислоты приводит к значительному снижению активности.

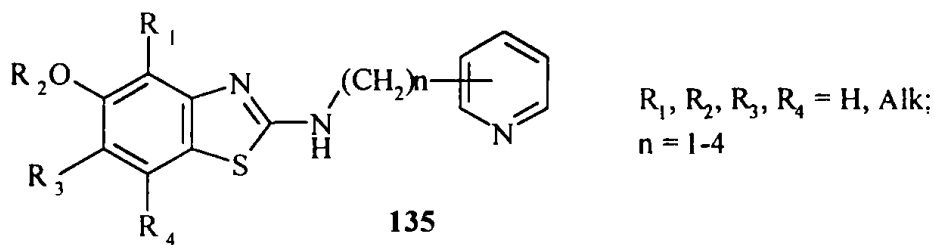
Антиоксидантный эффект некоторых 2-амино-6-R-бензотиазолов авторы работы [217] объясняют ингибированием активности митохондриальной оксидазы. Наиболее активные производные: 2-амино-6-пропоксибензотиазол и 2-амино-6-бутоксибензотиазол имеют достаточно высокое сродство к иону железа цитохрома P-450 и являются конкурентами субстрата за цитохром P-450.

Некоторые производные 2-аминобензотиазола, например, этиловый эфир N-(бензотиазолил-2)фенилаланина (134), являются ингибиторами биосинтеза лейкотриена, снижая содержание арахидоновой кислоты [158].

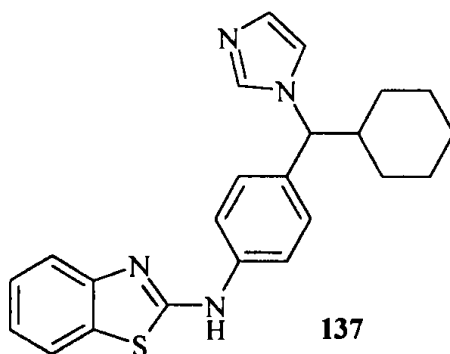
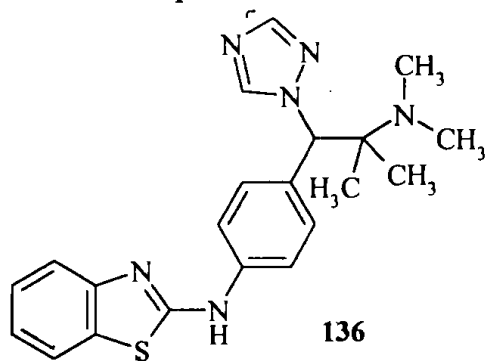


С помощью структурных модификаций доказано, что введение гидрофобного заместителя в положение 5 ароматического кольца и замена фенильного радикала на циклогексильный приводит к повышению активности [158].

Ингибируют синтез лейкотриена и тромбксана соединения общей формулы (135) [269]:



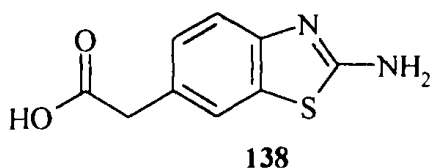
Производные 2-аминобензотиазола (136, 137) ингибируют метаболизм ретиноевой кислоты [275].



Они рекомендуются для лечения рака лёгкого и груди, а также заболеваний, связанных с нарушением кератинизации (акне, псориаз) [275].

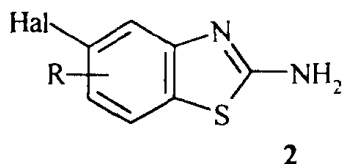
4.4. ВЛИЯНИЕ НА ВОСПАЛЕНИЕ, БОЛЕВУЮ РЕЦЕПЦИЮ, ИММУНИТЕТ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Среди производных 2-аминобензотиазола найдены соединения, проявляющие противовоспалительную активность. Так, противовоспалительным действием обладает 2-аминобензотиазолил-6-уксусная кислота (**138**) [294]:

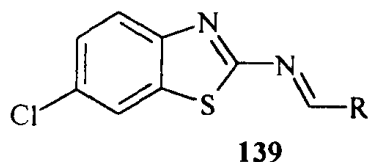


В работе [150] показано, что присутствие $-\text{CH}_2\text{COOH}$ группы играет важную роль в противовоспалительном действии производных бензотиазола.

Высокая противовоспалительная и анальгетическая активность обнаружена у 2-амино-5-галоген-R-бензотиазолов (**2**) [226] и у производных 2-амино-6-хлорбензотиазола (**139**) [71]:



Hal = Br, Cl;
R = 4-OCH₃, 6-OCH₃



R = COOH или гетероцикл

Изучено также противовоспалительное действие производных N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот в сравнении с бутадиионом, а для некоторых соединений – с индометацином и вольтареном [127].

N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовые кислоты и их метиламиды в плане поиска противовоспалительных средств оказались не перспективными [111, 112].

Из изученных групп эфиров, амидов, гидразидов, ацилгидразидов и алкил(арил)иденгидразидов нельзя выделить какую-то одну, которая обладала бы более выраженным фармакологическим действием. На проявление противовоспалительного эффек-

та оказывают влияние заместители как в гетероциклической части молекулы, так и в оксамоильной.

В группе метиловых эфиров N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот наибольшее противовоспалительное действие наблюдается у соединений (96г) и (96е), имеющих в положении 6 бензотиазольного остатка атом брома и этоксикарбонильную группу соответственно. Их действие значительно превосходит эффект бутадiona [119]. Эти же заместители положительно влияют на проявление противовоспалительной активности в группе гидроксиамидов и сульфогидразидов N-2-(6-R-бензотиазолил)-оксаминовых кислот. 6-Бром и 6-этоксикарбонилпроизводные оказались более активными не только в сравнении с бутадионом, но и с индометацином и вольтареном.

Среди гидразидов N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот найдены соединения (113а, 113е), обладающие противовоспалительной активностью, значительно превышающей активность бутадiona [15]. Следует отметить, что гидразиды N-2-(6-бромбензотиазолил)- и N-2-(6-этоксикарбонилбензотиазолил)-оксаминовых кислот противовоспалительным действием не обладают.

В группе ацилгидразидов N-2-(6-метилбензотиазолил)оксаминовой кислоты введение в бензольное кольцо ацильной части молекулы галогенов (Cl или Br) приводит к появлению слабой противовоспалительной активности, а введение в *о*-положение метильной группы (119д) резко повышает противовоспалительное действие [110]. Биологический эффект наблюдается и у соединений, имеющих в ацильной части молекулы алифатический заместитель. Наибольшую активность проявил ацетилгидразид (119а). С ростом цепи активность уменьшается.

Среди N-2-(6-метилбензотиазолил)оксамоилгидразонов также выявлены соединения, обладающие значительной противовоспалительной активностью [110]. Оксамоилгидразон бензальдегида (121в) проявляет эффект, сравнимый с действием бутадiona. Замена остатка бензальдегида на остаток 3-метокси-4-ок-

сибензальдегида (ванилина) (121ж) приводит к резкому увеличению активности [30].

Изучение противовоспалительного действия производных 2-аминобензотиазолил-6-сульфонилоксиаминовой кислоты (142) показало [110], что в целом эта группа соединений менее активна, чем производные N-2-(6-R-бензотиазолил)оксиаминовых кислот. Однако и среди этих соединений имеются довольно эффективные, например, N-метиламид (активность на уровне индометацина). С ростом цепи или её разветвлённости в амидном остатке происходит снижение противовоспалительного действия.

Противовоспалительным действием обладают и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовые кислоты и их производные [7, 8, 10, 11, 14, 21, 33], причём их эффект зависит от природы заместителя как в бензотиазольном кольце, так и в сукцинамойльной части молекулы.

Среди N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот наиболее выраженным действием обладают незамещённая кислота (95а) и N-2-(6-нитробензотиазолил)сукцинаминовая кислота (94е) [11, 33], причём введение нитрогруппы в бензотиазольное кольцо способствует проявлению противовоспалительной активности.

Анализируя противовоспалительную активность алкиламинов N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот, следует отметить, что многие из них проявляют высокий уровень антифлогистического действия [7, 8, 14]. Максимальную активность проявляют бутиламиды (107-2е, 107-3е, 107-4д), циклогексиламиды (107-2ж, 107-4е) и бензиламиды (107-2з, 107-4ж).

Противовоспалительной активностью обладают и диалкиламиноалкиламиды N-2-(6-метоксибензотиазолил)сукцинаминовой кислоты [21].

У гидразидов, арил-, ацилгидразидов и арилиденгидразидов N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот антиэкссудативная активность проявляется в гораздо меньшей степени. Из изученных производных гидразидов только *о*- и *п*-карбоксарилгидразиды N-2-бензотиазолилсукцинаминовой ки-

слоты (118в,г) и её 6-метоксипроизводного (118ж,з) проявляют противовоспалительную активность на уровне бутадиона или несколько его превосходят.

Довольно высокая противовоспалительная активность выявлена у N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинимидов (104а-г) [10].

Противовоспалительная активность обнаружена и у N-2-(4(6)-R-бензотиазолил)малониламиновых кислот, их эфиров и амидов [60].

Сообщается о противовоспалительной активности производных имидазо[2,1-b]бензотиазола (28в-д) [146, 282, 298].

Противовоспалительный эффект производных 2-аминобензотиазола может быть связан с их ингибирующим действием на биосинтез лейкотриена.

В связи с тем, что противовоспалительное действие лекарственных средств тесно связано с их анальгетическим и жаропонижающим эффектом [140], наиболее активные с точки зрения противовоспалительного действия производные N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот исследованы на выявление у них анальгезирующего действия.

Анальгезирующая активность соединений определена в сравнении с анальгином. Установлено, что на анальгезирующую активность производных N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот оказывает влияние заместитель как в бензотиазольной, так и в оксамоильной части молекулы.

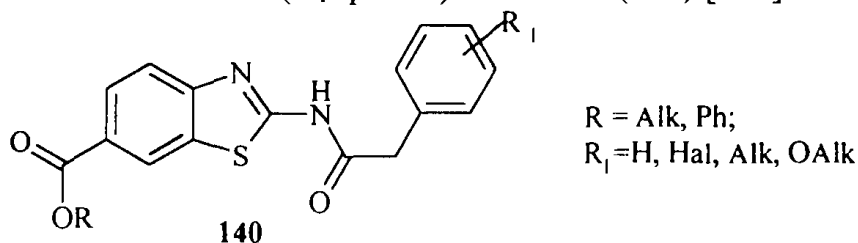
В группе гидразидов наибольшую активность проявляет соединение (113а), не имеющее заместителя в кольце, и (113е) с β -диэтиламиноэтоксикарбонильным остатком в положении 6 бензотиазольного фрагмента [15]. 6-Метилпроизводное (113б) анальгезирующим эффектом не обладает.

В группе ацилгидразидов и арилиденгидразидов N-2-(6-метилбензотиазолил)оксаминовой кислоты, где заместители меняются только в оксамоильном остатке, наблюдается обратная зависимость: незамещённые производные обладают минимальным эффектом, а введение в бензольное кольцо заместителей

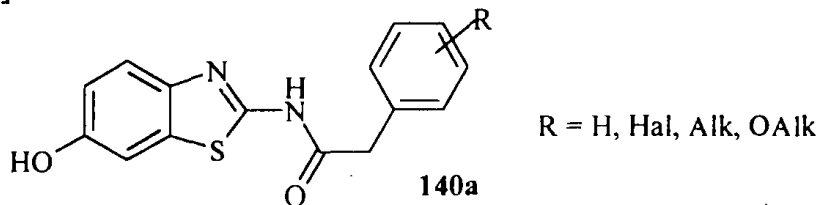
(особенно нитрогруппы в *o*- или *n*-положение) приводит к увеличению активности [24].

Следует отметить, что далеко не во всех случаях анальгезирующая активность производных N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот совпадает с проявлением ими противовоспалительного действия.

К производным 2-амино-6-R-бензотиазола, действующим на иммунную систему организма, относятся N-(6-R-карбонилокси)-бензотиазолил-2-N¹-(R₁-фенил)мочевины (140) [257]:

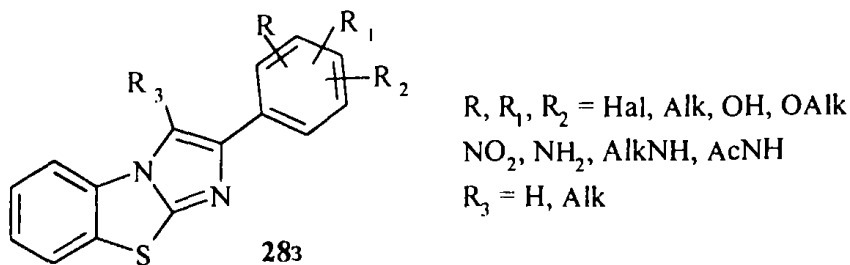


и N-2-(6-гидроксibenзотиазолил)-N¹-(R-фенил)мочевины (140a) [258]:

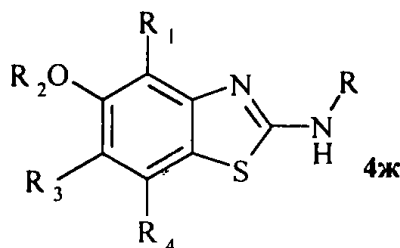


Указанные соединения обладают антиаллергическим действием и рекомендуются для применения в виде суспензий, эмульсий и растворов.

2-(R,R₁,R₂-C₆H₂)-3-R₃-имидазо[2,1-b]бензотиазолы (283) также обладают иммунорегулирующей активностью и рекомендуются для лечения аллергии, астмы, ревматизма, воспалительных явлений, рака и аутоиммунных заболеваний [61]:



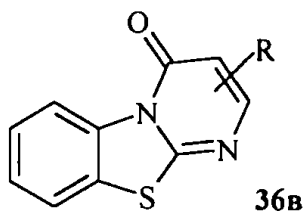
Ингибируют образование лейкотриена и могут быть использованы при лечении аллергических заболеваний производные 2-аминобензотиазола (4ж) [248]:



$R_1, R_2, R_3, R_4 = \text{H, Alk, Hal, OH, OAlk, NO}_2, \text{ацетил;}$

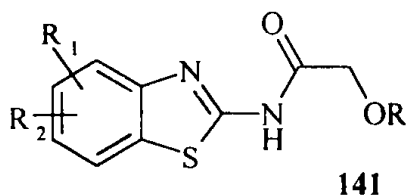
$R = \text{X} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{R}_5$ $\text{X} = \text{CO, CH}_2$
 $\text{R}_5 = \text{Alk, NH}_2$

Перспективным оказался поиск антиаллергических веществ в ряду производных 2- или 3-R-4Н-пиримидо[2,1-*b*]бензотиазол-4-онов (36в) [151,294]:



36в

В качестве антиаллергенов предложены также 2-бензотиазолилами́ды гидроксиуксусной и алкоксиуксусной кислот (141) и их соли [57]:



141

$R = \text{H, Alk}(\text{C}_1\text{-C}_6);, \text{Hal, OH, OAlk, NO}_2, \text{ацетил;}$

$R_1, R_2 = \text{H, Hal, Alk, OAlk, NO}_2, \text{NH}_2$

Известна антиаллергическая активность этиловых эфиров N-2-(R,R₁-бензотиазолил)оксаминовых кислот [249]. Изучение влияния гидрохлоридов диэтиламиноэтиламидов N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот (1086-д) на анафилактическую реакцию у крыс, вызванную введением декстрана [81] показало их выраженное антиаллергическое действие в сравнении с димедролом [16, 17, 18].

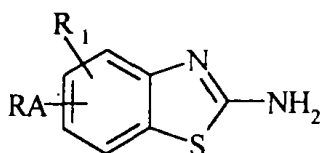
Натриевая соль N-2-(6-аминобензотиазолил)сукцинаминовой кислоты (97в) обладает иммунодепрессивной активностью, не уступающей активности 6-меркаптопурина [32].

4.5. ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИЮ ПИЩЕВАРЕНИЯ И ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ

Изучение гепатозащитной активности производных N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот по активности аланил-аминотрансферазы сыворотки крови показало, что незамещённая N-2-бензотиазолилсукцинаминовая кислота, а также её 6-бром и 6-метоксипроизводные практически не активны [93]. Умеренное гепатозащитное действие (на уровне препарата сравнения силибора) проявили амиды N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот. Их гепатозащитное действие возрастает с увеличением алкиламидного радикала и с увеличением электронной плотности в гетерильном фрагменте. Наивысшую гепатозащитную активность проявляет моноэтаноламид N-2-(6-метоксибензотиазолил)сукцинаминовой кислоты (107-3в) [31].

Замена карбамидного фрагмента карбогидразидным или ацилкарбогидразидным мало влияет на гепатозащитное действие. Таким образом, гепатозащитная активность производных N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот обусловлена наличием в их структуре карбамидного хромофора (-CONH-), не связанного с гетерильным остатком [93].

Некоторые производные 2-аминобензотиазола обладают противоязвенным действием [59], например, соединения структуры (2):



R = арил или гетероцикл;
A = замещенный алкилен;
R₁ = H, Hal, OAlk

2

При поиске новых диуретических средств было установлено, что их активность зависит от кислотности соединений. Авторы [54, 122] связывают диуретическую активность соединений с наличием в их структуре кислотных групп. Это предположение подтверждено и в работах [77, 79].

В связи с тем, что многие производные N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот обладают слабой кислотностью (табл. 3.3, 3.5), целесооб-

разно было проверить это утверждение. Причём в исследование диуретической активности были включены и соединения, не обладающие кислотными свойствами: гидразиды и диэтиламиноэтиламиды названных кислот.

Диуретические свойства соединений изучены в сравнении с дихлортиазидом [43]. Результаты опытов показали [111], что ряд соединений – производных N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот не только не обладают диуретической активностью, но и способствуют задержке мочеотделения. Это касается амидов, гидразидов и, что совершенно неожиданно, кислот и сульфогидразидов.

Рассматривая диуретическое действие эфиров N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот (96), можно отметить, что метиловые эфиры несколько более активны [111]. На проявление диуретического эффекта влияет природа заместителя в бензотиазольном остатке: электроноакцепторные заместители (Br, COOC_2H_5) приводят к повышению диуретического действия.

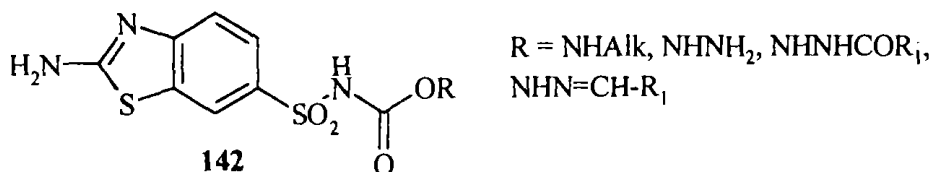
Группа гидроксамидов N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот (111) в целом не проявила заметного диуретического эффекта. Однако производные 6-бром- и 6-этоксикарбонилбензотиазола (111в,д) проявляют диуретическое действие на уровне дихлортиазида.

В группе ацилгидразидов N-2-(6-метилбензотиазолил)оксаминовой кислоты (119), у которых заместитель в бензотиазольном остатке постоянный, можно проследить влияние заместителя в оксамоильной части молекулы на проявление диуретической активности. Наибольшее влияние оказывают заместители в *пара*-положении бензольного кольца. Это можно проследить на следующем примере: соединение (119г), содержащее в ацильной части молекулы фенильный остаток, задерживает диурез. Введение в *пара*-положение метильной группы (119е) доводит диурез до уровня контроля, а введение метильной группы в орто-положение (119д) вообще угнетает диурез. Появление нитрогруппы в *пара*-положении (119л) приводит к резкому увеличению диуретической активности [34].

В группе оксамоилгидразонов (121) найдены соединения, обладающие высокой диуретической активностью, которая также зависит от природы заместителя в оксамоильной части молекулы. 6-Метилбензотиазолил-2-оксамоилгидразон бензальдегида (121в) диуретического эффекта не проявляет. Введение в *пара*-положение бензольного кольца N,N-диэтиламиногруппы (121г) или гидроксильной группы в *орто*-положение (электронодонорные группы) приводит к полному угнетению диуреза. К резкому увеличению диуретического эффекта ведёт введение в оксамоильную часть молекулы электроноакцепторной нитрогруппы (121з-к), особенно в *пара*-положение [24]. Положительно влияет на диуретическую активность и введение гетероциклического остатка – 2-фурила (121м).

Таким образом, в группах эфиров, гидроксиамидов, ацилгидразидов и арилиденгидразидов N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот прослеживается зависимость диуретической активности от кислотности соединений, что подтверждает выводы [54]. Однако, если рассматривать производные N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот в целом, можно сделать вывод, что группы соединений с более выраженными кислотными свойствами (сульфогидразиды, кислоты) не проявляют диуретической активности.

Задержке мочеотделения способствуют и производные 2-аминобензотиазолил-6-сульфонилоксаминовой кислоты общей формулы (142) [110]:



Среди производных N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот наибольшей диуретической активностью обладают сами кислоты (94) [11, 26] и их гидроксиамиды (112), т.е. соединения, обладающие наиболее выраженными кислотными свойствами.

Проявлению максимального диуретического эффекта способствует введение в положение 6 бензотиазольного кольца метильной группы.

Заметное диуретическое действие наблюдается и у имидов N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот (104) [29], что может быть связано с раскрытием сукцинимидного цикла в организме.

Амидирование наиболее активных кислот (95a,б) приводит к значительному снижению активности. Переход же от N-2-(6-бромбензотиазолил)сукцинаминовой кислоты к её амидам существенно не влияет на диуретическую активность.

Таким образом, переход от N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот к амидам, сопровождающийся потерей кислотных свойств, приводит к ослаблению диуретической активности, что может служить подтверждением существования связи кислотных свойств соединений с их диуретической активностью. В то же время выраженной диуретической активностью обладают диэтиламиноэтиламид (109в), диэтиламиноизопентиламид (109ж), *n*-бутиламид (107-3е) и бензиламид (107-3з) N-2-(6-метоксибензотиазолил)сукцинаминовой кислоты [9, 14, 21]. Эти факты не согласуются с [77, 79].

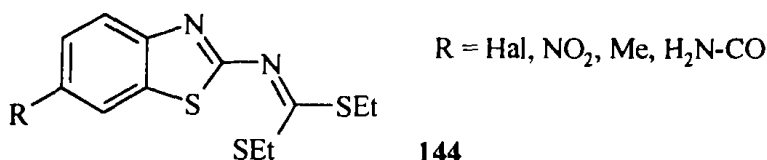
В целом, производные N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот, как и можно было ожидать, оказались более активными в плане проявления диуретической активности. Но в группе метиламидов производные сукцинаминовых кислот имеют явное преимущество перед производными оксаминовых кислот [112], что ещё раз подтверждает, что в данном случае диуретическая активность не связана с проявлением веществами кислотных свойств.

Известна также умеренная диуретическая активность замещённых амидов N-2-(6-R-бензотиазолил)малониламиновых кислот [48].

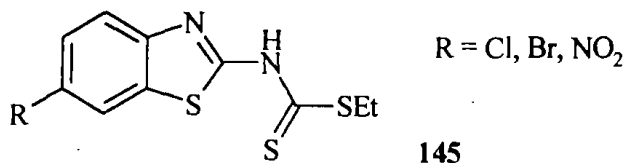
4.6. ПРОИЗВОДНЫЕ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛА – ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Большое число работ посвящено изысканию веществ с антибактериальной и противотуберкулёзной активностью. Так, 2-амино-6-нитробензотиазол (**2p**) и 2,6-диаминобензотиазол (**2c**) в три раза эффективнее стрептомицина против туберкулёзной палочки человека [55].

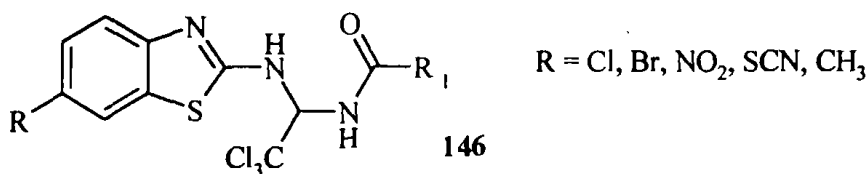
Эффективными противотуберкулёжными средствами являются диэтиловые эфиры 2-аминобензотиазолилдитиоугольной кислоты (**144**) [230]. В концентрации 10 – 25 мг/мл они активны против бактерий $H_{37}P_v$:



Высокая противотуберкулёзная активность обнаружена и у этиловых эфиров 2-амино-6-R-бензотиазолилдитиокарбаминной кислоты (**145**) [231]:



Сообщается о противотуберкулёзной активности N-1-(6-R-бензотиазолиламино)-2,2,2-трихлорэтилформамидов, ацетамидов, хлорацетамидов и бензамидов общей формулы (**146**):

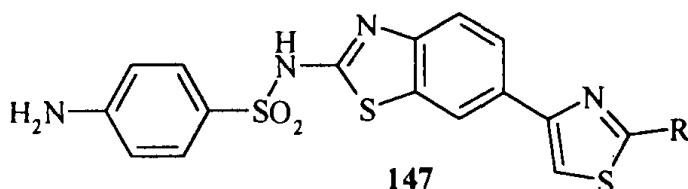


Установлено, что антитуберкулёзная активность соединений (**146**) зависит от влияния заместителей R и R₁. Следует отметить, что биологическая активность соединений с R = Cl, Br, NO₂ и различными R₁ уменьшается с увеличением электронной

плотности C=O связи. Для соединений с $R = SCN$ биологическая активность резко повышается при повышении электронной плотности C=O связи благодаря влиянию R_1 . Это указывает на различный механизм химических процессов в биохимическом воздействии. 6-Метилпроизводные менее активны и их активность не меняется с изменением электронной плотности C=O связи, обусловленным влиянием R_1 . Возможно, карбонильная группа соединений с $R = CH_3$ не участвует в биохимических процессах, ответственных за активность этих соединений [157].

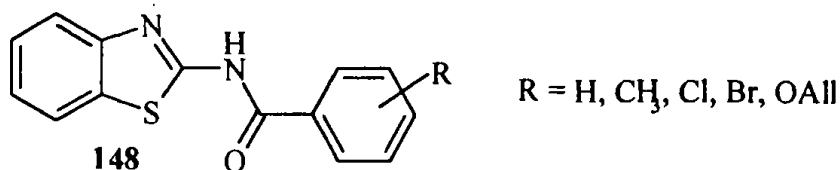
Запатентовано наиболее активное соединение этого ряда – N-1-(6-тиоцианбензотиазолил-2-амино)-2,2,2-трихлорэтиламид уксусной кислоты, которое в концентрации 10 – 15 мг/мл активно против туберкулёзных микобактерий $H_{37}P_v$ и PKG_{18} [232].

Изучение антибактериальной активности против *Mycobacterium tuberculosis* (A) и *Virus comma* показало, что некоторые из сульфаниламидных производных формулы



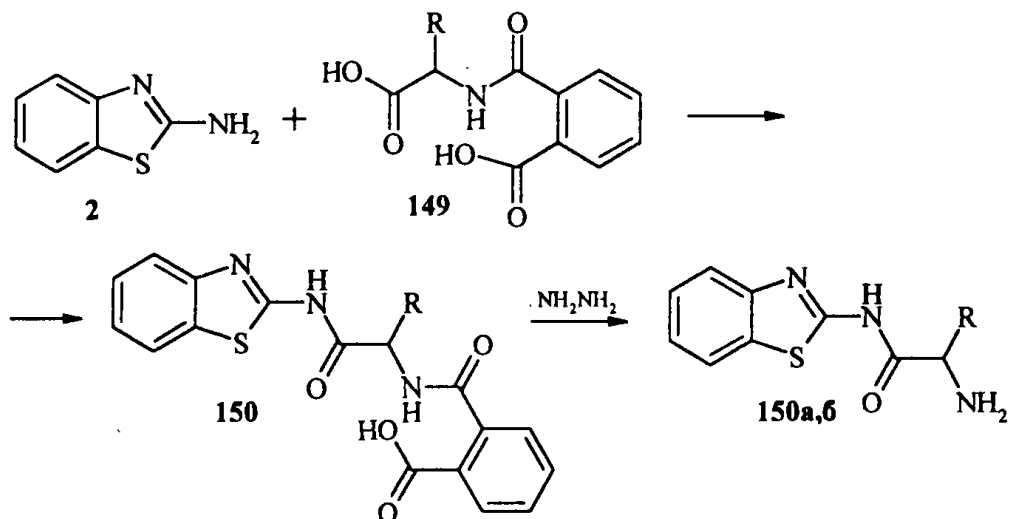
активны против *Mycobacterium tuberculosis*. Наибольшую активность проявили соединения, имеющие метильный и *n*-нитрофенильный радикалы в тиазольном кольце [276].

Установлена зависимость между структурными параметрами и противотуберкулёзной активностью 2-бензамидобензотиазолов (148) [305]:



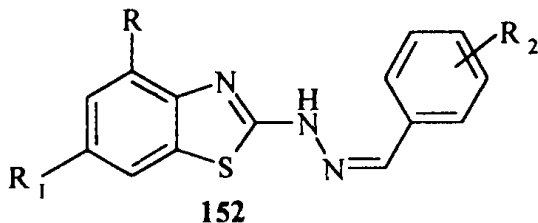
Изучена противотуберкулёзная активность 2,7-дизамещённых бензотиазоло[3,2-*d*]симм-триазин-1,3-дионов (72) [168].

Исследована антимикробная активность ряда N-2-(аминоа-цил)аминобензотиазолов (**150**), полученных взаимодействием 2-аминобензотиазола (**2**) с N-фталиламинокислотами (**149**) в присутствии дициклогексилкарбодиимида с последующим гидразинолизом 2-(N-фталиламиноацил)аминобензотиазолов (**150**) в этаноле [188]:



Таким способом получены 2-глициламинобензотиазол (**151a**, $\text{R} = \text{H}$) и 2-аланиламинобензотиазол (**151b**, $\text{R} = \text{CH}_3$). Только глицилпроизводное проявляет антимикробное действие [188].

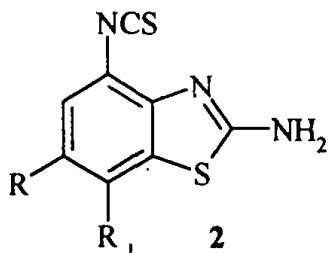
4-R-6-R₁-Бензотиазолил-2-гидразоны R₂-бензальдегидов (**152**) проявляют высокую антибактериальную активность [103]:



Значительное число работ посвящено изысканию антибактериальных агентов среди производных бензотиазолилмочевин и тиомочевин [147, 148, 156, 163, 164, 189, 287, 292], а также среди бензотиазолилгуанидинов [161].

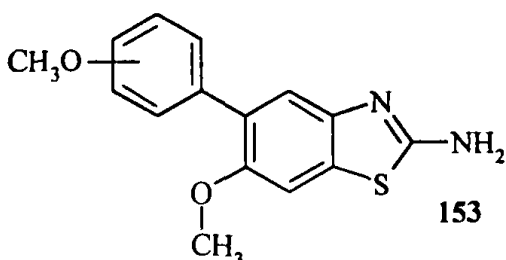
В ряду 2-аминобензотиазолов найдены и эффективные фунгициды. Так, 4-тиоцианпроизводные 2-аминотиазолов (**2ц,ч**)

оказывают выраженное фунгицидное действие, которое в зависимости от заместителей близко или превосходит активность нистатина [153]:

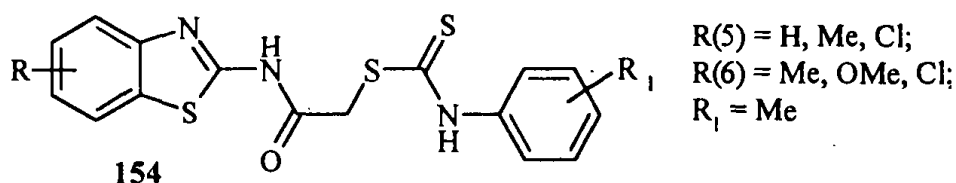


2-Амино-4-тиоцианато-6-R-бензотиазолы проявляют также антибактериальное действие [246].

2-Амино-6-тиоцианбензотиазол оказывает наряду с фунгицидным антибактериальное и антипротозойное действие [292]. Среди других производных 2-аминобензотиазолов высокая фунгицидная активность выявлена у хлоргидрата 2-амино-5-фенилметокси-6-метоксибензотиазола (153) [245]:



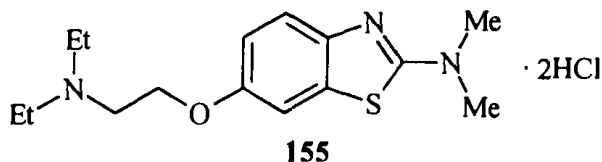
Среди многочисленных производных 2-аминобензотиазола, исследованных на выявление фунгицидной активности, обращают на себя внимание дитиокарбаматы (154), которые показали широкий спектр активности против различных грибов и являются потенциальными сельскохозяйственными фунгицидами.



Отмечено [175], что при введении хлора в ядро бензотиазола активность дитиокарбаматов (154) повышается, причём введе-

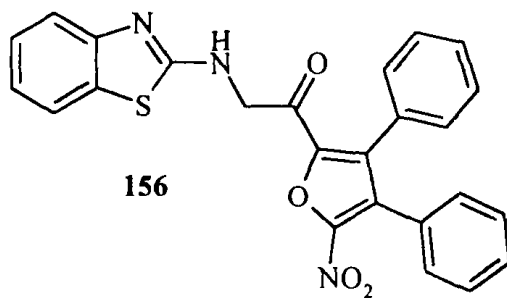
ние хлора в пятое положение более эффективно, чем в шестое. Кроме фунгицидной активности, соединения (154) в концентрации 0,002% проявляют высокую репеллентную активность против термитов [175].

До недавнего времени в качестве противогрибкового средства использовался препарат амиказол – дигидрохлорид 2-диметиламин-6-диэтиламиноэтоксibenзотиазола (155):



Известно [205], что введение в молекулу 2-аминобензотиазола остатка 5-нитрофурфурола приводит к появлению противотуберкулёзной активности, а (4,5-дигидротиазолил)гидразон 5-нитрофурфурола проявляет антибактериальную активность *in vitro* (25 – 50 мкг/мл) против *Esch. coli*, *S. aureus*, *S. typhi*, *K. pneumoniae*, *S. dysenteriae*, *V. cholerae* и фунгицидную активность *in vitro* (5 – 10 мкг/мл) против дерматофитов и *M. canis* [297].

Известна антимикробная активность 5-нитро-3,4-дифенилфуран-2-(бензотиазол-2)карбоксамида (156) [296]:

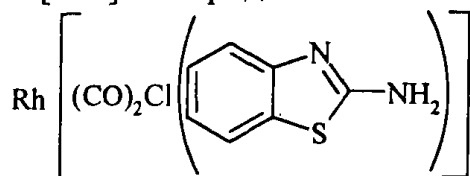


Поэтому синтезированные 5-нитрофурфуриленгидразиды N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот (121н-с) исследованы на выявление антимикробной активности в отношении четырёх тест-культур: грамположительных (стафилококк штамм 209, сенная палочка) и грамотрицательных (кишечная и синегнойная палочка). Установлено [105], что 5-нитрофурфуриленгидразиды N-2-(6-метилбензотиазолил)- и N-2-(6-бромбензо-

тиазолил)оксаминовой кислоты (**121н**, **121р**) в отношении грамположительных культур не уступают по активности этакридина лактату.

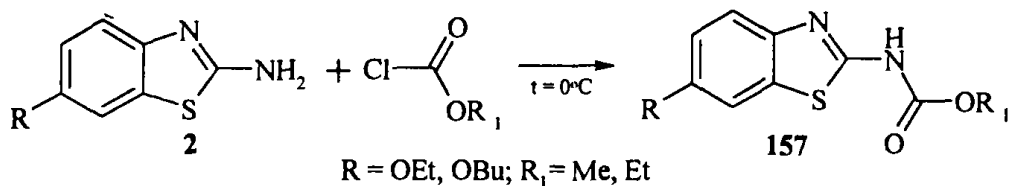
Выраженное антимикробное действие проявили также N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминаты 6,9-диамино-2-этоксиакридиния (**99а-в**) [13]. Они превосходят по активности этакридина лактат в 1 – 3 раза в отношении стафилококка (штамм 209), в 2 раза в отношении сенной палочки и в 2 раза в отношении кишечной палочки.

Изучение биологической активности органометаллических комплексов 2-аминобензотиазолов позволило выявить среди них соединения, проявляющие действие против простейших [209] и гельминтов [152]. Так родиевый комплекс формулы

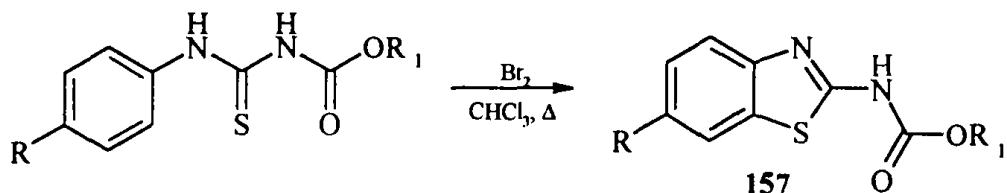


проявляет высокую активность *in vitro* против *Leishmanif donovani*, угнетая биосинтез макромолекул в организме паразита [209].

Для лечения гельминтоза предложены R-бензотиазол-2-карбаматы (**157**), полученные взаимодействием 2-амино-6-R-бензотиазола с эфирами хлоругольной кислоты в пиридине [252]:



Другой способ получения соединений формулы (**157**) – циклизация соответствующих производных арилтиомочевины:



R-Бензотиазол-2-карбаматы активны против нематод, *S. oblatvata*, аскарид, *S. vulgaris*, *S. edentatus*, *S. equinus*. Наибольшую активность проявляет метил-6-пропоксибензотиазол-2-карбамат (157, R = OC₃H₇, R₁ = CH₃).

4.7. ПРОЯВЛЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)ОКСАМИНОВЫМИ И N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)СУКЦИНАМИНОВЫМИ КИСЛОТАМИ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ

Современная фармакотерапия носит комплексный характер и предполагает полифункциональное воздействие в условиях патологии. Таким действием обладают многие из исследованных производных N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и сукциаминовых кислот. Наиболее активные соединения, проявляющие две и более активности на уровне, превосходящем действие широко применяющихся в клинической практике препаратов, приведены в табл. 4.1.

Для ряда соединений характерно одновременное проявление антидиабетического и противовоспалительного эффектов. Сочетание этих эффектов следует считать целесообразным, так как у больных сахарным диабетом часто имеются такие сопутствующие заболевания как ревматизм, инфекционный неспецифический полиартрит и в их лечении одновременно используются гипогликемические и противовоспалительные средства.

Сахароснижающее и противовоспалительное действие наиболее выражено у соединений (94е, 104б, 107–2в,г,е, 107–4ж, 119а). При этом указанные соединения менее токсичны, чем препараты сравнения – бутамид и бутадиион. Наличие у соединения (94е) высокой противовоспалительной активности может быть связано с его антиоксидантным действием, которое, согласно современным представлениям, лежит в основе одного из механизмов действия противовоспалительных средств [99].

Таблица 4.1

Комплексное действие производных
N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот

Соединение	Угнетение отека, %	Анальгезирующая активность	Жаропонижающая*** активность, % час			Местно-анестезирующая активность	Объем мочи, %	LD ₅₀ , мг/кг
96г	42*	—	—	—	—	—	400	1200
96е	37*	—	—	—	—	137	400	2050
96о	—	—	—	—	—	254	185	460
106ж	—	49	120	120	120	134	200	2380
110г	49*	59	—	—	—	—	—	4112
111в	46**	—	—	—	—	—	250	935
111д	46**	—	—	—	—	—	225	1980
113е	57* 37*	48	—	—	—	79	—	2500
119а	39*	68	140	130	130	243	387	2350
119д	66*	30	130	130	120	—	—	—
119л	—	46	120	110	110	97	200	1710
121е	—	43	120	130	100	124	918	2010
121з	43*	57	190	140	120	30	989	2950
121к	—	74	80	110	100	185	1007	2530
Бутадион	21	—	—	—	—	—	—	270
Индометацин	21	—	—	—	—	—	—	132
Гипотизид	—	—	—	—	—	—	225	1175
Анальгин	—	49	130	100	100	—	—	1197
Амидопирин	—	—	100	75	75	—	—	185
Новокаин	—	—	—	—	—	16	—	214

* В дозе, эквимолекулярной 100мг/кг бутадиона.

** В дозе, эквимолекулярной 50 мг/кг индометацина.

*** Жаропонижающая активность амидопиринана принята за 100%.

Активация перекисного окисления липидов в условиях тканевой гипоксии у больных сахарным диабетом диктует необходимость комбинированного применения препаратов антиокси-

дантного и гипогликемического действия. В этой связи следует считать благоприятным наличие этих свойств у соединений (104г, 107–1г, 107–3з). Соединение (107–3з) обладает кроме того выраженным диуретическим и гепатозащитным действием, что может способствовать его хорошей элиминации, метаболизму и снижению токсичности. Действительно, соединение (107–3з) не уступает по гипогликемическому действию бутамиду, но является менее токсичным.

Активация перекисного окисления липидов имеет также существенное значение в патогенезе заболеваний печени, таких, например, как алкогольный и токсический гепатиты.

4.8. ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)ОКСАМИНОВЫХ И N-2-(6-R-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ)СУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Изучение острой токсичности синтезированных N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых и N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот и их производных по методу Литчфилда и Уилкнсона в модификации Беленького [42] показало, что они относятся к нетоксичным и малотоксичным соединениям [100], а также, что они менее токсичны, чем препараты сравнения (табл. 4.1).

Острая токсичность производных N-2-(6-R-бензотиазолил)оксаминовых кислот при внутрибрюшинном введении изменяется в пределах 300 – 2950 мг/кг, а производных N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот – в пределах 536 – 1800 мг/кг. Введение остатка дикарбоновой кислоты приводит к снижению острой токсичности по сравнению с исходными 2-амино-6-R-бензотиазолами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альберт А., Сергент Е. Константы ионизации кислот и оснований / Под ред. Б.А. Порай-Кошица. — М.; Л.: Химия, 1964. — 178 с.
2. Анисимова О.С., Шейнкер Ю.Н. Исследование аминок-иминной таутомерии гетероциклических ацилированных аминов методом масс-спектрометрии // Докл. АН СССР. — 1976. — Т.231, №4. — С.860-863.
3. Антиаритмическая активность диалкхламиноалкиламинов аренсульфонил(бензотиазолил)оксаминовых кислот на экспериментальных моделях аритмий в сравнении с новокаиномидом / И.П. Банный, Л.Д. Халеева, Л.Н. Малоштан и др. // Науч.-техн. Прогресс в медицине и фундамент. пробл. биологии (Тез. докл. обл. науч.-практ. конф.). — Харьков, 1987. — С.117-118.
4. Арбузов Б.А., Новикова Л.К., Верещагин А.Н. Анизотропия поляризуемости некоторых пятичленных циклических имидов / Изв. АН СССР, Сер. Химия. — 1978. — №8. — С.1908-1911.
5. А.с.1365671 СССР. Амиды N-(бензотиазолил-2)сукцинаминовой кислоты, проявляющие антиоксидантную активность / В.П. Черных, О.Ф. Кочина, В.И. Кабачный и др.
6. А.с.1383749 СССР. Амиды N-(6-бромбензотиазолил-2)сукцинаминовой кислоты, проявляющие антиоксидантную активность / В.П. Черных, О.Ф. Кочина, В.И. Кабачный и др.
7. А.с.1167880 СССР. Амиды N-(6-метилбензотиазолил-2)сукцинаминовой кислоты, проявляющие противовоспалительную активность / В.И. Кабачный, В.П. Черных, О.Ф. Кочина, Л.А. Порохняк.
8. А.с.1141727 СССР. Амиды N-(6-метилбензотиазолил-2)сукцинаминовой кислоты, проявляющие сахароснижающую и противовоспалительную активность / В.И. Кабачный, В.П. Черных, О.Ф. Кочина, Н.Л. Кузнецова.
9. А.с.1139132 СССР. Бензиламид N-(6-метоксибензотиазолил-2)сукцинаминовой кислоты, проявляющий сахароснижающую и диуретическую активность / В.И. Кабачный, В.П. Черных, О.Ф. Кочина, С.М. Дроговоз.
10. А.с.1139141 СССР. N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинимиды, проявляющие сахароснижающую и противовоспалительную активность / В.И. Кабачный, В.П. Черных, О.Ф. Кочина, Л.А. Порохняк.
11. А.с.826706 СССР. N-2-бензотиазолиламид янтарной кислоты, проявляющий противовоспалительную и диуретическую активность / В.П. Черных, В.И. Кабачный, П.А. Безуглый и др.
12. А.с.1139142 СССР. N-(6-бромбензотиазолил-2)сукцинимид, проявляющий сахароснижающую активность / В.И. Кабачный, В.П. Черных, О.Ф. Кочина и др.

13. А.с.1441733 СССР. 6-R-бензотиазолил-2-оксаминаты 2-этокси-6,9-диаминоакридиния, проявляющие антимикробную активность / В.П. Черных, И.П. Банный, И.В. Зубкова и др. (1.08.88)
14. А.с.1144349 СССР. n-Бутиламид N-(6-метоксибензотиазолил-2)сукциаминовой кислоты, проявляющий противовоспалительную и диуретическую активность / В.П. Черных, В.И. Кабачный, О.Ф. Кочинова и др.
15. А.с.1317898 СССР. Гидразиды бензотиазолил-2-оксаминовых кислот, проявляющие противовоспалительную и анальгетическую активность / В.П. Черных, И.П. Банный, И.В. Зубкова и др. (15.02.87)
16. А.с.1349213 СССР. Гидрохлорид β -диэтиламиноэтиламида 6-бромбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты, проявляющий антиаллергическую и жаропонижающую активность / В.П. Черных, И.П. Банный, И.В. Зубкова и др. (1.07.87)
17. А.с.1422608 СССР. Гидрохлорид β -диэтиламиноэтиламида 6-карбэтоксibenзотиазолил-2-оксаминовой кислоты, проявляющий антиаллергическую, анальгетическую и противовоспалительную активность / В.П. Черных, И.П. Банный, И.В. Зубкова и др. (8.05.88)
18. А.с.1531427 СССР. Гидрохлорид 1-диэтиламиноэтиламида 6-метоксибензотиазолил-2-оксаминовой кислоты, проявляющий антиаллергическую и жаропонижающую активность / И.П. Банный, В.П. Черных, В.Ф. Конев и др.
19. А.с.890712 СССР. Гидрохлориды N-(6-R-бензотиазолил-2)амидов монометилового эфира янтарной кислоты, проявляющие сахароснижающую активность / В.П. Черных, О.Ф. Сидоренко, А.П. Момсенко и др.
20. А.с. 1159296 СССР. Гидрохлорид диэтиламиноэтиламида N-(6-метоксибензотиазолил-2)сукциаминовой кислоты, проявляющий антиаритмическую активность / В.П. Черных, В.И. Кабачный, О.Ф. Кочинова и др.
21. А.с.1136454 СССР. Диалкиламиноалкиламида N-(6-метоксибензотиазолил-2)сукциаминовой кислоты, проявляющие противовоспалительную и диуретическую активность / В.П. Черных, В.И. Кабачный, О.Ф. Кочинова, С.М. Дроговоз.
22. А.с.1531428 СССР. N-(6-N¹,N¹-диэтиламиноэтоксикарбонилбензотиазолил-2)сукциаминовая кислота, обладающая антигипоксической, антиаритмической и местноанестезирующей активностью / О.Ф. Кочинова, И.В. Зубкова, В.П. Черных и др. (22.08.89)
23. А.с.1100858 СССР. N-замещённые N¹-2-бензотиазолилдиамида янтарной кислоты, проявляющие антигипоксическую активность / В.П. Черных, В.И. Кабачный, О.Ф. Кочинова и др.
24. А.с.1324256 СССР. Замещённые гидразиды 6-метилбензотиазолил-2-оксаминовой кислоты, обладающие анальгетической, жаропонижающей и диуретической активностью / В.П. Черных, И.П. Банный, И.В. Зубкова и др. (15.03.87)

25. А.с.1361956 СССР. Метиламид 6-карбэтоксibenзотиазолил-2-оксамино-вой кислоты, обладающий местноанестезирующей, диуретической и анальгезирующей активностью / В.П. Черных, И.П. Банний, И.В. Зубкова и др. (22.08.87)
26. А.с.1169335 СССР. N-(6-метилбензотиазолил-2-)сукцинаминовая кислота, проявляющая диуретическую активность / В.П. Черных, В.И. Кабачный, О.Ф. Кочинова и др.
27. А.с. 1021148 СССР. Метилвые эфиры N-(бензотиазолил-2)сукцинаминовой кислоты и её производных, проявляющие сахароснижающую активность / В.П. Черных, О.Ф. Сидоренко, В.И. Кабачный, Л.Н. Воронина.
28. А.с.1441739 СССР. Метилвый эфир N-(6-карбэтоксibenзотиазолил-2-)сукцинаминовой кислоты, проявляющий гепатозащитную и антиоксидантную активность / В.П. Черных, О.Ф. Кочинова, В.И. Кабачный и др.
29. А.с.1136462 СССР. N-2-(6-метоксibenзотиазолил)пирролидиндион-2,5, проявляющий диуретическую активность / В.И. Кабачный, В.П. Черных, О.Ф. Кочинова и др.
30. А.с.1354676 СССР. 3-Метокси-4-оксibenзилиденгидразид 6-метилбензотиазолил-2-оксамино-вой кислоты, проявляющий местноанестезирующую и противовоспалительную активность / В.П. Черных, И.П. Банний, И.В. Зубкова и др. (22.07.87)
31. А.с.1297418 СССР. Моноэтаноламид N-(6-метоксibenзо-тиазолил-2)сукцинаминовой кислоты, проявляющий гепатозащитную активность / В.П. Черных, О.Ф. Кочинова, В.И. Кабачный и др.
32. А.с.1139131 СССР. Натриевая соль 6-аминобензотиазолил-2-амида янтарной кислоты, проявляющая иммунодепрессивную и диуретическую активность / В.П. Черных, О.Ф. Кочинова, В.И. Кабачный и др. (8.10.84)
33. А.с.879935 СССР. 4-Оксо-4-(6-нитро-2-бензотиазолиламино)масляная кислота, проявляющая противовоспалительную активность / В.П. Черных, О.Ф. Сидоренко, А.П. Момсенко, А.И. Березнякова.
34. А.с. 1370964 СССР. Производные 6-замещённой бензотиазолил-2-оксамино-вой кислоты, проявляющие местноанестезирующую и диуретическую активность / В.П. Черных, И.П. Банний, И.В. Зубкова и др. (1.10.87)
35. А.с.1297416 СССР. Пропионилгидразид 6-метилбензотиазолил-2-оксамино-вой кислоты, проявляющий гемостатическую и противовоспалительную активность / В.П. Черных, И.П. Банний, И.В. Зубкова и др. (15.11.86)
36. А.с.484218 СССР. Способ получения 2-гидроксиламинобензотиазолов / Н.Н. Юхтин, И.В. Фурсенко, Н.А. Захарова, В.В. Илларионов.
37. А.с.826704 СССР. N-2-тиазолиламид янтарной кислоты, проявляющий сахароснижающую, противовоспалительную и диуретическую активность / В.П. Черных, В.И. Кабачный, П.А. Безуглый и др.

38. А.с.1297417 СССР. 6-Этоксикарбонилбензотиазолил-2-оксаминовая кислота и её производные, обладающие местноанестезирующей активностью / В.П. Черных, И.П. Банный, И.В. Зубкова и др. (15.11.86)
39. Байрамкулов Х.А. Влияние сукцината и α -кетоглутарата на энергетический обмен ишемизированного миокарда, коллатеральное коронарное кровоснабжение и сократительную активность сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 1979. – 25 с.
40. Безуглый П.А., Трескач В.И., Черных В.П. Синтез и свойства алкил-, арил-, гетерилиденгидразидов 2-тиазолилоксаминовой кислоты / Харьк. фармац. ин-т. – М., 1980. – 6 с. – Деп. В ЦБНТИ Минмедпром 24.10.80, № 37.
41. Безуглый П.А., Черных В.П., Макурина В.И. Константы ионизации N-гетерилорксаминовых кислот и их гидроксидов / Харьк. фармац. ин-т. – Харьков, 1979. – 5 с. – Деп. в ВИНТИ 17.12.79, № 3258/79.
42. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Медицина, 1963. – 151 с.
43. Берхин Е.Б. Методы исследования мочегонных средств // Фармакология и токсикология. – 1964. – Т.27, № 4. – С.501-505.
44. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Медицина, 1972. – 252 с.
45. Влияние некоторых производных янтарной кислоты на устойчивость животных к нормо- и гипобарической гипоксии / Л.И. Тихова, А.Ф. Сидоренко, О.Ф. Кочина, И.В. Зубкова // Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии. Тез. докл. IV Всесоюз. симпозиума. – Душанбе, 1990. – Ч.1. – С.139.
46. Воскресенский О.Н., Туманов В.А. Ангиопротекторы. – Киев, 1982. – 120 с.
47. Ганюшин Л.А. Электронодонорные свойства соединений, имеющих несколько реакционных центров // Автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Москва, 1981. – 24 с.
48. Гарная Н.В., Шапоренко С.В., Грудько В.А. Целенаправленный синтез биологически активных соединений в ряду производных гетериламидов малоновой кислоты // Тез. докл. научн. конф., посвящённой 200-летию высшего фармацевтического образования в Литве. – Каунас, 1985. – С.143.
49. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М.: Медицина, 1974. – 131 с.
50. Гринёв Н.Ф. Термодинамика хлористого водорода и кислотность растворов в смесях диоксана с водой // Автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Харьков, 1974. – 23 с.

51. Гринь Н.П., Красовский А.Н., Кочергин П.М. Исследования в ряду имидазола. LXXVIII. О реакции 2-аминобензотиазолов с α -галогенкетонами // Химия гетероцикл. соединений. – 1972. – № 9. – С.1271-1274.
52. Доварски К., Халачев Н. Исследования върху азометини. I. Синтез на шифови бази на някои 2-аминотиазоли // I нац. конф. на младите науч. работн. и спец.: Нефт и химия. – Бургас, 1976(1977). – С.69-76.
53. Дослідження в ряду похідних 2-тіазолілоксамінових кислот / І.Т. Дешешко, В.Й. Трескач, П.О. Безуглий та ін. // Фармац. журн. – 1981. – № 2. – С.38-42.
54. Дрогвозов С.М., Черных В.П. Диуретическая активность сульфопроизводных амидов и гидразидов щавелевой кислоты // Фармакология и токсикология. – 1976. – Т.39, № 6. – С.706-709.
55. Дроздов Н.С. Производные бензотиазола. I. О некоторых 9-бензотиазоллилзамещённых аминокридинах // Журн. общ. химии. – 1937. – Т.7, № 11. – С.1668-1674.
56. Ермишов А.Ю., Шегал И.Л. Строение 6-замещённых бензотиазолилазофенолов // Изв. вузов. Химия и хим. технол. – 1977. – Т.20, № 11. – С.1619-1622.
57. Заявка 2300178 Япония. Новые производные бензтиазола / Тагути Хироаки, Кацудзима Такэо, Бан Масакадзу. (12.12.90)
58. Заявка 58-167576 Япония. Получение 2-аминобензотиазола / Мики Тэцудзо, Канасики Тоситака. (3.10.83)
59. Заявка 2104578 Япония. Производные бензазола, способ получения и лекарственные препараты на их основе / Такаси Хисаси, Кацура Йосухэ. (17.04.90)
60. Заявка 61-289079 Япония. Производные малоновой кислоты / Катаги Тоёдзи, Охата Кацуя, Иори Такэси. (19.12.86)
61. Заявка 56-30990 Япония. Производные 2-фенилимидазо[2,1-b]бензотиазола и способ их получения / Мурасэ Киёси, Масэ Тосиясу, Томиока Кэнъити. (28.03.81)
62. Заявка 55-42990 Япония. Способ получения производных бензотиазола / Маруяма Макао, Иноуэ Йо, Охаба Кануя. (4.11.80)
63. Заявка 54-98787 Япония. Способ получения производных бензотиазолинона-2 / Окада Цугио, Найто Кадзан, Кикуикэ Тосио, Сано Такаси. (3.08.79)
64. Заявка 55-40610 Япония. Способ получения фармакологически активной гидроксамовой кислоты / Касумо Ясухико. (22.03.80)
65. Исследование гетероциклических систем на основе бензимидазола. I: Синтез и фармакологическая активность производных 2-аминоимидазо[4,5-g]бензимидазолов и некоторых продуктов их превращений / Е.А. Кузнецова, Н.Т. Прянишникова, Л.И. Гайдукова и др. // Хим.-фармац. журн. – 1975. – Т.9, № 12. – С.11-15.

66. Исследование кислотно-основных свойств гетериламидов янтарной кислоты и её производных методом потенциометрического титрования / В.И. Макурина, Л.К. Осипенко, В.П. Черных и др. – Харьк. фармацевт. ин-т. – Харьков, 1983. – 4с. – Деп. в НИИТЭХим г.Черкассы 13.06.83, № 713 хп-Д83.
67. Исследование полярографического поведения биологически активных производных 5-метил-2-(1,3,4-тиадиазолил)сукцинаминовой кислоты в диметилформамиде / В.А. Шаповалов, В.И. Кабачный, П.А. Безуглый и др. // Журн. общ. химии. – 1982. – Т.52, вып.2. – С.404-407.
68. Кабачный В.И. Синтез и биологическая активность гетерилсукцинаминовых кислот и их производных // Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. – Харьков, 1981. – 25с.
69. Кано С. Изучение роданирования гетероциклических соединений. III. Синтез производных имидазо[2,1-b]бензотиазолов и тиазола[3,2-f]бензимидазолов, роданирование и бромирование эти соединений // Якугаку дзасси (J. Pharm. Soc. Jap.). – 1972. – Vol.92, № 8. – P.927-934.
70. Космачева Л.П., Амбарцумова Р.Ф. 2-Аминобензотиазолы в реакциях с фенилглицидиловым эфиром // Химия гетероцикл. соединений. – 1986. – № 6. – С.858.
71. Кост А.Н., Лебеденко Н.Ю., Свиридова Л.А. Циклизация 1-арилтиосемикарбазидов под действием полифосфорной кислоты // Журн. орган. химии. – 1976. – Т.122, № 11. – С.2453-2456.
72. Красовський О.М., Богатирьова Е.І., Кочергін П.М. Синтез та властивості похідних нафто[1,2-d]тіазоло[3,2-a]імідазолу // Фармац. журн. – 1977. – № 5. – С.83-84.
73. Кретов А.Е., Кульчицкая Н.Е. N-Арилмалеинимиды, их получение и свойства // Журн. общ. химии. – 1956. – Т.26, вып. 1. – С.208.
74. Кристаллическая структура N-(4-дифениламино)фталимида / И.С. Магомедова, С.Л. Гинзбург, Л.А. Новаковская, З.В. Звонкова // Кристаллография. – 1978. – Т.23, № 3. – С.1908-1911.
75. Кузнецов С.Г., Чigareва С.М., Рамш С.М. Пролекарства. Химический аспект // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Органическая химия. – 1991. – 19. – 176 с.
76. Кэри Ф., Сандберг Р. Углубленный курс органической химии. – М.: Химия, 1981. – Кн.1. – 519с.
77. Лебедев А.А., Кантария В.А. Механизм действия диуретиков // Фармакология и токсикология. – 1976. – Т.39, № 2. – С.236-244.
78. Лебеденко Н.Ю. Циклизация 1-арилтиосемикарбазидов под действием кислых агентов // Материалы Юбилейной науч. конф. /М., 1978. – С.251-253. Рукоп. Представлена МГУ. Деп. в ВИНТИ 31.05.78, № 1805-78.

79. Лекарственные средства диуретического действия / Г.Д. Скалабан, Н.Н. Алексеева, Л.И. Волкова, Э.В. Егорова // Хим.-фармац. журн. – 1983. – Т.17, № 11. – С.1393-1403.
80. Момсенко А.П., Тевелёв И.Б. Исследование реакции ацилирования производных 2-аминотиазола янтарным ангидридом // Новое в химии азотсодержащих гетероциклов: Тез. докл. 2-й Всесоюз. конф. по химии гетероциклических соединений. – Рига, 1979. – Т.2. – С.180-181.
81. Мохорт Н.А. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на пролиферативные процессы в очаге воспаления // Фармакология и токсикология. – 1971. – Т.34, № 3. – С.297-300.
82. Общая органическая химия: В 12 т./ Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. – М.: Химия, 1983. – Т.3. – 735с; Т.4. – 728 с.
83. Оке Джеймс Моронфолу. Синтез и биологическая активность производных 5-алкил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовой кислоты // Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Харьков, 1982. – 24 с.
84. Оптимизация целенаправленного поиска биологически активных веществ с помощью физико-химических методов / В.П. Черных, В.И. Кабачный, В.В. Страшный и др. // Тез. докл. IV съезда фармацевтов УССР. – Запорожье, 1984. – С.130.
85. О таутомерии некоторых производных гетероциклических соединений / Ю.Н. Шейнкер, И.Я. Постовский, Н.М. Воронина, В.В. Кушкин // Журн. физич. химии. – 1957. – Т.31, вып.8. – С.1745-1755.
86. Пат.680647 СССР. Способ получения производных N-(бензотиазолил-2)оксаминовой кислоты, или её эфиров, или её солей / В. Винтер, М. Тиль, А. Реш, О. – Х. Вильхельмс.
87. Перспективы создания новых лекарственных препаратов в ряду конденсированных производных имидазола и тиазола с общим атомом азота / А.Н. Красовский, П.М. Кочергие, Н.А. Клюев и др. // Тез. докл. 3-го съезда фармацевтов Украинской ССР. – Харьков, 1979. – С.143-144.
88. Петюнин Г.П., Бондарчук И.И. Синтез и свойства аренсульфоксамоил-гидроксамовых кислот // Журн. орган. химии. – 1977. – Т.13, вып.2. – С.2565-2566.
89. Петюнин П.А., Черных В.П., Валяшко Н.Н. Амиды и гидразиды щавелевой кислоты. IX: Синтез и свойства оксалилсульфаниламидов // Биологически активные соединения. – М.; Л., 1965. – С.158-162.
90. Плюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. – Л.: Химия, 1981. – 622 с.
91. Поиск противоаритмических соединений в ряду гидрохлоридов диэтиламиноалкиламидов N-2-(6-R-бензотиазолил)сукцинаминовых кислот / В.В. Пичугин, В.П. Черных, О.Ф. Кочинова и др. // Вторичная профилактика гипертонической и ишемической болезни сердца, сб. науч. тр. – Воронеж, 1989. – С.32-35.

92. Полярографическое восстановление замещённых амидов 5-алкил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовой кислоты в диметилформамиде / Л.Д. Грицан, В.А. Шаповалов, В.П. Черных и др. // Вестн. Харьк. ун-та. – Харьков, 1983. – № 242. – С.79-82.
93. Пошук гепатозахисних засобів в ряду похідних гетериламідів янтарної кислоти / В.І. Кабачний, В.П. Черних, О.Ф. Кочина та ін.// Фармац. журн. – 1991. – № 1. – С.42-46.
94. Применение полярографического метода в синтезе и исследовании амидов 1,3,4-тиадиазолил-сульфонилоксаминовых кислот, проявляющих сахароснижающую активность / В.Д. Безуглый, В.П. Черных, В.А. Шаповалов и др. // Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств: Тез. докл. респ. науч. конф. – Харьков, 1981. – С.345.
95. Пространственная структура N-арилсукцинимидов и п-арилфталимидов / Б.А. Арбузов, Л.К. Александрова, С.Г. Вульфсон, А.Н. Верещагин // Изв. АН СССР. Сер. Химия. – 1979. – № 3. – С.661-664.
96. Рожкова Н.К., Сапрыкина В.А. 2-Аминобензотиазол и его 2- и 3-замещённые в реакции с акриловой кислотой // Узб. хим. журн. – 1974. – № 3. – С.60-62.
97. Рожкова Н.К., Сапрыкина В.А. Ацилирование 2-аминобензотиазола и его 2- и 3-замещённых // Узб. хим. журн. – 1975. – № 6. – С.28-31.
98. Салдабол Н.О., Ландо О.Е. Образование бромзамещённых имидазо-[1,2-а]пиридинов, их аза- и тиоаналогов при проведении реакции Чичибабина в диметилсульфоксиде // Химия гетероцикл. соедин. – 1978. – №2. – С.258-260.
99. Саратиков А.С., Прищеп Т.П., Яворовская В.Е. Противовоспалительные средства группы пиразола. – Томск: Изд-во Том. гос. ун-та, 1975. – 200 с.
100. Сидоров К.К. О классификации токсических ядов при парентеральных способах введения. – Токсикология новых промышленных веществ // М., 1973. – Вып.13. – С.47-51.
101. Симов Д., Делигеоргиев Т. Получение на 2-аминобензотиазоли // Изв. хим. Бълг. АН. – 1979. – Т.12, № 2. – С.247-253.
102. Симонов А.М., Анисимова В.А. Синтез и превращения 2-аминобензимидазолов // Химия гетероцикл. соедин. – 1979. – № 7. – С.867-877.
103. Синтез бензотіазоліл-2-гідразонів ароматичних альдегідів та їх антимікробна активність / В.Я. Починок, Л.Ф. Авраменко, А.Н. Бредихина, Г.І. Володська // Вісник Київс. Ун-ту. Сер. Хімії. – 1973. – № 14. – С.66-69.
104. Синтез 2- и 2,5-замещённых 4-(5-нитрофурил-2)тиазолов и зависимость их антибактериального действия от заместителей / Н.О. Салдабол, Ю.Ю. Попелис, А.Я. Зиле и др. // Хим.-фармац. журн. – 1974. – Т.8, № 1. – С.25-29.

105. Синтез и антимикробная активность 6-R-бензотиазолил-2-оксамоилгидразонов 5-нитрофурфурола / И.В. Зубкова, В.П. Черных, О.Ф. Кочина и др.; Курск. мед. ин-т.-Курск, 1989. – 6 с. – Деп. в ВНИИМИ МЗ СССР 10.08.89, № Д-18250.
106. Синтез и антимикробное действие веществ, полученных на основе 5-арил-фурил-2-карбонильных соединений / А.Ф. Олейник, Г.А. Модникова, К.Ю. Новицкий и др. // Хим.-фармац. журн. – 1974. – Т.8, № 5. – С.7-13.
107. Синтез и биологическая активность арил(гетерил)амидов 2-амино-1,3,4-тиазол-5-сульфонилоксаминовой кислоты / В.П. Черных, Ж.-П. Булада, П.А. Безуглый и др. // Хим.-фармац. журн. – 1979. – Т.13, № 9. – С.32-36.
108. Синтез и биологическая активность гидразонов N-гетериллоксаминовых кислот / В.П. Черных, Ж.-П. Булада, П.А. Безуглый и др. // Хим.-фармац. журн. – 1981. – Т.15, № 3. – С.39-42.
109. Синтез и биологическая активность нитропроизводных арилфуранов / А.Ф. Олейник, К.Ю. Новицкий, Е.Н. Дозорова и др. // Хим.-фармац. журн. – 1980. – Т.14, № 9. – С.47-49.
110. Синтез и биологическая активность производных 6-R-бензотиазолил-2-оксаминовых и 2-аминобензотиазолил-6-сульфонилоксаминовых кислот / В.П. Черных, И.П. Банний, И.В. Зубкова и др. // Фармация. – 1987. – №1. – С.36-39.
111. Синтез і біологічна активність похідних бензотіазоліл-2-оксамінових кислот / В.П. Черних, І.П. Банний, І.В. Зубкова та ін. // Фармац.журн.-1985. – №5. – С.43-46.
112. Синтез и биологическая активность производных 6-R-бензотиазолил-2-оксаминовых и сукцинаминовых кислот / В.П. Черных, О.Ф. Кочина, И.В. Зубкова и др.; Курск. мед. ин-т. – Курск, 1989. – 11 с. – Деп. в ВНИИМИ МЗ СССР 11.08.89, № Д-18248.
113. Синтез и биологические свойства метилзамещённых имидазо[2,1-b]бензотиазолов / А.Н. Красовский, Н.П. Гринь, И.И. Сорока и др. //Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т.11, №7. – С.25-27.
114. Синтез і гіпоглікемічна активність аренсульфогідразидів 5-алкіл-1,3,4-тіадіазоліл-2-оксамінової кислоти / П.О. Безуглий, В.П. Черних, Оке Джеймс та ін. //Фармац. журн. – 1982. – №3. – С.47-49.
115. Синтез и исследование N-гетерилмалеиновых кислот и их производных / А.П. Момсенко, И.Б. Тевелев, Л.Г. Фаткулина, М.З. Ямпольский // Синтез, анализ и структура органических соединений (Тр. Гос. Тул. пед. ин-та). – Тула, 1977. – Т.8. – С.47-50.
116. Синтез и превращения производных 2,3-диоксо-2,3-дигидроимидазо-[2,1-a]бензимидазола / А.М. Симонов, Ю.В. Кошкинко, Г.М. Суворова и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1976. – №10. – С.1391-1395.

117. Синтез и сахароснижающая активность диоксамоильных производных сульфаниламида / И.П. Банный, В.П. Черных, П.А. Петюнин и др. // Хим.-фармац. журн. – 1982. – Т.16, №1. – С.43-47.
118. Синтез и свойства замещённых амидов и гидразидов оксаминовой, янтарной, малеиновой и серной кислот / В.П. Черных, П.А. Безуглый, В.И. Макурина и др. // Тез. докл. III съезда фармацевтов УССР. – Харьков, 1979. – С.156.
119. Синтез и свойства производных 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[2,1-b]бензотиазола / А.Н. Красовский, Н.П. Гринь, П.М. Кочергин, Л.Н. Кубрак. – В кн.: Фармация: Респ. межвед. Сб. – Киев, 1975. – Вып.2. – С.26-28.
120. Синтез и туберклостатическая активность 3- и 5-замещённых 2-арилфуранов / А.Ф. Олейник, Е.Н. Дозорова, Н.П. Соловьёва и др. // Хим.-фармац. журн. – 1983. – Т.17, №9. – С.928-931
121. Синтез та гемостатична активність похідних 6-R¹-бензотіазоліл-2-оксамінових і 2-амінобензотіазоліл-6-сульфонілоксамінової кислот / В.П. Черних, І.В. Зубкова, І.П. Банний та ін. // Фармац. журн. – 1986. – №3. – С.37-40.
122. Синтез, реакційна здатність та біологічна активність похідних дикарбонових кислот з алкільними, арильними і гетероциклічними замісниками / В.П. Черних, І.С. Гриценко, В.І. Гридасов та ін. // Фармац. журн. – 1991. – №4. – С.42-63.
123. Спектральные исследования таутомерного равновесия тиоацильных производных 2-аминотиазола и 2-аминобензотиазола / Т. Ягодзиньски, Э. Ягодзиньска, Т. Дзембовска, Б. Щодровска // Химия гетероцикл. соединений. – 1988. – №3. – С.410-414.
124. Спрейг Дж., Ленд Л. Тиазолы и бензотиазолы. – В кн.: Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эрдерфилда. – М., 1961. – Т.5. – С.420-600.
125. Сравнительное изучение гипогликемической активности замещённых амидов и гидразидов аренсульфонил-оксаминовых кислот / В.П. Черных, И.П. Банный, В.И. Макурина и др. // Хим.-фармац. журн. – 1976. – Т.12, №12. – С.79-84.
126. Стец В.Р. Изменение болеутоляющих свойств морфина в условиях острой гипоксической гипоксии // Фармакология и токсикология. – 1977. – Т.40, №5. – С.524-527.
127. Стрельников Ю.Е. Сравнительная характеристика противовоспалительного действия некоторых пиримидиновых производных // Фармакология и токсикология. – 1960. – Т.23, №6. – С.526-531.
128. Строение и реакционная способность солей бензо-1,2,3-дитиазолия и их селенистых аналогов / Ю.И. Акулин, М.М. Гельмонт, Б.Х. Стрелец, Я.С. Эфрос // Химия гетероцикл. соединений. – 1978. – №7. – С.912-916.
129. Сьютер Ч. Химия органических соединений серы: в 3-х ч. / Под ред. Н.Н. Мельникова. – М.: Изд-во иностр.лит., 1951. – Ч.3. – 232 с.

130. Таджитдинов З.Б., Махаматханов М.М., Максудов Н.Х. Синтез производных мочевины на основе 2-аминогетероциклических соединений // Ташкент. ин-т инж. ирригации и механиз. с.х. – Ташкент, 1982. – 5 с. – Деп. в ОНИИТЭХим г. Черкассы 29.06.82, №762хп-Д82.
131. Тертов Б.А., Бурыкин В.В., Коблик А.В. Синтез гетериламинов // химия гетероцикл. соед. – 1972. – №11. – С.1552-1554.
132. Успехи в химии анестетиков / Е.М. Черкасова, Н.Т. Прянишникова, С.В. Богатков, Г.С. Еркомайшвили // Успехи химии. – 1973. – Т.42, вып.10. – С.1892-1919.
133. Христич Б.И., Симонов А.М., Суворова Г.М. О бензоилировании 1-метил-2-аминобензимидазола // Химия гетероцикл. соединений. – 1973. – №9. – С.1293.
134. Циклизация 1-арилтиосемикарбазидов в бензотиазолы / А.Н. Кост, Н.Ю. Лебедеенко, Л.А. Свиридова, В.Н. Торочешников // Химия гетероцикл. соединений. – 1978. – №4. – С.467-475.
135. Цукроснижувальна дія заміщених амідів 5-алкіл-1,3,4-тіадіазоліл-2-оксамінової кислоти / В.П. Черних, Оке Джеймс, П.О. Безуглий, Л.М. Вороніна // Фармац. журн. – 1981. – №4. – С.34-36.
136. Черних В.П., Гридасов В.І., Дроговоз С.М. Синтез і діуретична активність амідів та гідразидів аренсульфокислот // Фармац. журн. – 1976. – №6. – С.29-34.
137. Черных В.П., Макурина В.И., Петюнин П.А. Амиды и гидразиды щавелевой кислоты. XXIV: Синтез и свойства аренсульфогидразидов щавелевой кислоты и её производных // Журн. орган. химии. – 1975. – Т.11, вып.3. – С.556-562.
138. Черных В.П., Петюнин П.А., Банный И.П. Аренсульфонилмочевинны и аренсульфонилоксамиды с сахароснижающей активностью. XX: Амиды и гидразиды щавелевой кислоты // Хим.фармац. журн. – 1972. – Т.6, №9. – С.9-13.
139. Чувурин А.В. Синтез, реакционная способность и биологическая активность ариламидов янтарной кислоты: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Харьков, 1984. – 24 с.
140. Шварц Г.Я., Сюбаев Р.Д. Соотношение антиэкссудативного, анальгетического и жаропонижающего компонентов в действии нестероидных противовоспалительных препаратов // Фармакология и токсикология. – 1982. – Т.45, №1. – С.46-49.
141. Электрохимическое восстановление биологически активных гетериламидов янтарной кислоты / В.А. Шаповалов, В.П. Черных, В.И. Кабачный и др. – Харьк. фармац. ин-т. – Харьков, 1986. – 11 с. – Деп. в УкрНИИТИ 12.11.86, №2576-Ук86.
142. Электрохимическое восстановление биологически активных метиловых эфиров бензотиазолил-2-оксаминных кислот в диметилформамиде /

- В.А. Шаповалов, И.В. Зубкова, В.П. Черных, И.П. Банный. – Харьк. фармац. ин-т. – Харьков, 1985. – 5 с. – Деп в УкрНИИНТИ 20.09.85, №2269-Ук85.
143. Электрохимическое поведение биологически активных производных гетериламидов бутендиовой кислоты / В.А. Шаповалов, В.И. Кабачный, Е.М. Сопельник, В.П. Черных // Журн. общ. химии. – 1984. – Т.54, вып.2. – С.410-414.
144. Энергообеспечивающие средства и активаторы транспорта электронов в терапии острой ишемии миокарда / В.В. Гацура, В.В. Пичугин, Х.Д. Байрамкулов и др. // Достижения современной экспериментальной системы сердечно-сосудистой фармакологии. – Воронеж, 1981. – С.29-50.
145. Ягудаев М.Р., Космачева Л.П., Амбарцумова Р.Ф. исследование изомерных форм 2-аминобензотиазолов методом спектроскопии ЯМР ^{13}C // Химия гетероцикл. соединений. – 1991. – №9. – С.1265-1267.
146. Abignente E., Arena F., De Caprariis P. Ricerche su composti eterociclici. V. Acidi imidazo[2,1-b]tiazol-6-acetici e imidazo[2,1-b]benzotiazol-2-acetici // Farmaco (Sci.). – 1976. – V.31, №12. – P.880-887.
147. Ahary T.E., Dhal P.N., Navak A. Studies on thiazolidinones. Pt.IV: Thizolidinones and their derivatives derived from unsymmetrical thioureas // J. Indian Chem. Soc.. – 1975. – Vol.52, №12. – P.1204-1206.
148. Alaimo R.J., Pelosi S.S., Freedman R. Synthesis and antibacterial evaluation of 2-(Substituted phenylureido)-4-thiocyanatobenzothiazoles // J. Pharm. Sci. – 1978. – Vol.67, №2. – P. 281-282.
149. Alaimo R.J. The synthesis of some 4H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol-4-ones // J. Heterocycl. Chem. – 1973. – Vol.10, №5. – P.769-772.
150. A new nonsteroidal antiinflammatory agent. 2-Substituted 5- or 6-benzothiazoleacetic acids and their derivatives / Wada Jin, Suzuki Tadayli, Iwasaki morio et al. // J. Med. Chem. – 1973. – Vol.16, №8. – P.930-934.
151. Antiallergics: 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol-4-ones / J.P. Yevich, D.L. Temple, R.R. Covington et al. // J. Med. Chem. – Vol.25, №7. – P.864-868.
152. Anthileishmanial action of organometallic complexes of Pt(II) and Ph(I) / C.M. Mesa-Valle, V. Moraleda-Lindez, D. Craciunescu, A. Osuna // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 1996. – V.91, №5. – P.627-635.
153. Antiparasitic thiocyanatobenzothiazoles / R.J. Alaimo, S.S. Pelosi, S.J. Hatton, J.E. Gray // J. Med. Chem. – 1974. – Vol.17, №7. – P.775-776.
154. Augustin M., Kuppe K.R. Umsetzungen des 2-Aminobenzimidazols, -oxazols und -thiazols mit 1,2-Dicarbonsaureanhydriden // Z. Chem. – 1974. – Bd.14, №8. – S.306-308.
155. Bases de schiff a noyau benz- et naphtothiazolique /S. Avramovici, I. Giocoiu, A. Airinei, I. Soifer //An. Sti. Univ. Iasi. – 1972. – Sec. 1c., fasc.18, №1 – P.61-68.

156. Behera M., Dhal P.N., Nayak A. Studies in the synthesis of thiohydantoins. Pt. II: Derivatives of 3-(benzothiazole-2-yl)thiohydantoins // J. Indian Chem. Soc. – 1975. – Vol.52, №11. – P.1067-1068.
157. Benzothiazole compounds XIII. Synthesis and antitubercular activity of some N-1-(6-R-2-benzothiazolylamino)-2,2,2-trichloroethylformamide, -acetamide, chloroacetamide and -benzamide derivatives / S. Mikulasek, Z. Odlerova, V. Sutoris et al. // Chem. Zvesti. – 1978. – Roc.32, №5. – S.691-700.
158. Benzoxazolamines and benzothiazolamines: potent, enantioselective inhibitors of leucotriene biosynthesis with a novel mechanism of action / E.S. Lasser, C.K. Miao, H.C. Wong et al. // J. Med. Chem. – 1994. – V.37, №7. – P.913-923.
159. Bhargava P.N., Prakash S., Singh H.D. Synthesis of 2-N,N-dialkyl or alkyl-aryl)aminoacetamido(substituted)benzothiazoles or thiazoles as local anaesthetics // J. Indian Chem. Soc. – 1978. – Vol.55, №7. – P.726-729.
160. Bhargava P.N., Shyam R. Synthesis and spectral behaviour of some new (substituted)benzothiazolyl guanidines // Curr. Sci. (India). – 1974. – Vol.43, №2. – P.33-36.
161. Bhargava P.N., Shyam R. Synthesis of some new therapeutic N-p-bromophenyl-N¹-2-(substituted)benzothiazolyl guanidines // Curr. Sci. (India). – 1973. – Vol.42, №15. – P. 527-530.
162. Bhargava P.N., Singh J. Some new local anaesthetics // Ind. J. Pharm. – 1972. – Vol.34, №4. – P.94-96.
163. Bhargava P.N., Singh J. Synthesis of some new thiazolidones // Curr. Sci. (India). – 1972. – Vol.41, №17. – P.636-637.
164. Bhargava P.N., Tiwari I.C., Shyam R. Synthesis of some new benzothiazolylguanidines and their activities // J. Indian Chem. Soc. – 1979. – Vol.59, №4. – P.377-380.
165. Bhargava P.N., Tiwari I.C. 2-Substituted acetamido- α -naphtho[2,1-d]thiazole as local anaesthetics // Indian J. Pharm. – 1974. – Vol.36, №4. – P.93-94.
166. Bhargava P.N., Tiwari I.C. Synthesis of some new N,N¹-di-(substituted-2-benzothiazolyl)guanidines as antituberculars and C.N.S. depressants // Egypt. J. Chem. – 1974. – Vol.17, №6. – P.915-921.
167. Bhargava P.N., Tiwari I.C. Synthesis of some new local anaesthetics // Indian J. Pharm. – 1973. – Vol.35, №6. – P.170-171.
168. Bobade A.S., Desai C.N., Khadse B.G. Synthesis and study of 2,7-disubstituted benzothiazolo[3,2-d]-S-triazine-1,3-diones as possible antituberculosis agents // Indian J. Pharm Sci. – 1985. – Vol.47, №3. – P.132-134.
169. Boc I. Contributions to the synthesis of 2-amino-6-acetylaminobenzothiazole // Bul. Sti. Si tehn. Inst. Politehn. Timisoara. Ser. Chim. – 1974. – Vol.19, №2. – P.239-242.

170. Bödeker J., Courault K. Synthese und Eigenschaften der Azomethine von α -amino-N-heterocyclen // J. Prakt. Chem. – 1980. – Bd.322, №2. – S.336-342.
171. Bohme H., Weisel K. β -Substituierte Enamine. 11.Mitt: Kondensation produkte aus γ -chloroacetessigester und primaren aromatischen oder heteroaromatischen Aminen // Arch. Pharm. – 1977 – Bd.310, №1. – S.26-29.
172. Butler A.R., Hussin I. Of Hector, Dost and Hugershoff: unterconversions of some thioureas, 1,2,4-thiadiazoles and benzothiazoles // J. Chem. Res. Microfiche. – 1980. – №№32,33,34. – P.4954-4975.
173. Carmeliet E., Tytgat J. Agonistic and antagonistic effect of R56865 on the Na⁺ channel in cardiac cells // Eur. J. Pharmacol. – 1991. – V.196, №1. – P.53-60.
174. Characterization of the interaction of R56865 with cardiac Na- and L-type Ca channels / D. Wilhelm, H. Himmel, U. Ravens, T. Peters // Br. J. Pharmacol. – 1991. – V.104, №2. – P.483-489.
175. Chaurasia M.R., Sharma S.K., Arora B. Synthesis of some new dithiocarbamates as potential agricultural fungicides and antitermite agents // Farmaco. Ed. Sci. – 1982. – Vol.37, №3. – P.205-212.
176. Chaurasia M.R., Sharma A.K., Sharma S.K. Synthesis of some new dithiocarbamates as potential insecticides and agricultural and garden fungicides // J. Indian Chem. Soc. – 1981. – Vol.58, №7. – P.687-689.
177. Condensation of 2-aminobenzothiazoles with dimethylcyanamide / V.A. Dorokhov, A.V. Vasilyev, S.V. Baranin, V.S. Bogdanov // Russian chemical bulletin. – 1998. – V.47, №8. – P.1626.
178. Dash B., Patra M., Mohapatra P.K. Thiazolopyrimidine derivatives // J. Inst. Chem. (India). – 1980. – Vol.52, №2. – P.92-96.
179. Demande 2453163 France. Dérivés de benzothiazole, leur procédé de préparation et leurs applications en thérapeutique / A.R. Sa.
180. Demande 2671081 France. Dérivés d'imino-2-polyfluoroalkyl-6-heterocyclalkyl-3-Benzothiazoline, leur preparation et les médicaments les contenant / Gueremy C., Jimonet P.
181. Demande 2492258 France. Nouveau médicament a base d'amino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazole / J. Mizoule.
182. Dhal P.N., Achary T.E., Nayak A. Studies in the synthesis of thiazolidinones. Pt.II: 5-Benzal derivatives of 2-(substituted benzothiazole-2-ylimino)-4-thiazolidinones and their brominated products // J. Indian Chem. Soc. – 1974. – Vol.51, №11. – P.931-933.
183. Differential effect of R56865 on ouabain binding to isolated sarcolemma and intact atrial tissue of guinea pig / C. Heers, E. Scheufler, D. Wilhelm et al. // Br. J. Pharmacol. – 1991. – V.102, №3. – P.675-678.

184. Effects of Ca^{2+} channel antagonist subtypes on mitochondrial Ca^{2+} transport / G. Uceda, A.G. Garcia, J.M. Guantes et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 1995. – V.202, №1. – P.73-80.
185. Effects of R56865 and phenytoin on mechanical, biochemical and morphologic changes during ouabain intoxication in isolated perfused rabbit heart / F. Tegtmeier, D. Wilhelm, C. Frankow et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992. – V.20, №3. – P.421-428.
186. Effects of R56865 on postischemic ventricular function in isolated rat working heart preparations obtained from healthy, diabetic and hypertensive animals / A.J. Pijl, M.G. Hendriks, K.L. Kam et al. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 1994. – V.349, №6. – P.619-626.
187. El-Meligy Mahmoud S.A., Mohamed Saoud A. Phosphatoblei (IV)-Sauren als Oxydationsmittel zur Darstellung von Benzoxazolen, Benzimidazolen und Benzthiazolen // *J. Pract. Chem.* – 1974. – Bd.316, №1. – S.154-158.
188. El-Naggar A.M., Abd El-Salam A.M., Gommaa A.M. Synthesis of some biologically active 2-aminobenzothiazol derivatives with tosylamino, phthalylaminoacyl, aminoacyl, N-tosyl-di- and tripeptidyl substituents at 2-position // *Ind. J. Chem. Sect. B.* – 1980. – V.19, №12. – P.1068-1070.
189. Fischer E., Henke W., Sedl H. Zur Synthese von N-monosubstituierten N¹-benzoxazolyl-2-, N¹-benzthiazolyl-2-harnstoffen und -thioharnstoffen // *Wiss. Z. Univ. Rostock Math. Naturwiss. R.* – 1973. – Bd.22, №3. – S.373-379.
190. Glennon R.A., Gaines J.J., Rogers M.E. Benzfused mesoionic xanthine analogues as inhibitors of cyclic-AMP phosphodiesterase // *J. Med. Chem.* – 1981. – Vol.24, №6. – P.766-769.
191. Gostakis E., Cannone P., Tsatsas G. Tautomerie des composés chloroacyles d'aminobenzothiazoles à l'état solide // *Canad. J. Chem.* – 1969. – Vol.47, №23. – P.4483-4488.
192. Gupta R.R., Jain S.K. Synthesis of 2-aminonaphthalene-1-thiol and its conversion into 8-nitro-7H-benzo[c]phenothiazine // *Bull. Chem. Soc. Jap.* – 1976. – Vol.49, №7. – P.2026.
193. Gupta R.R., Ojha K.G., Kumar M. Studies of phenothiazines. Pt.7: Synthesis of 3-substituted 2-aminobenzenethiols and their conversion into phenothiazines // *J. Heterocycl. Chem.* – 1980. – Vol.17, №6. – P.1325-1327.
194. Hassan Kh.M., Mahmoud A.M., El-Sherief H.A. Synthesis and biological activity of some new benzthiazoloazetidin-2-ones and benzthiazolo-thiazolidin-4-ones // *Z. Naturforsch.* – 1978. – Vol.33(B), №9. – P.1005-1008.
195. Himmel H.M., Wilhelm D., Ravens U. Effects of R56865 on membrane currents in isolated ventricular cardiomyocytes of the guinea-pig // *Eur. J. Pharmacol.* – 1990. – V.187, №2. – P.235-240.
196. Iddon B., Lowe P.A. Condensed Ring Systems incorporating thiazole. In: *Organic Compounds of Sulphur, Selenium and Tellurium* // London, 1977. – Vol.4. – P.388-416.

197. Interaction between R56865 and alfa-adrenoceptors in the pithed rat / P. Koch, J. Schneider, C. Fruch et al. // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1989. – V.299, May-Jun. – P.134-143.
198. Interference of N-(1-[4-(4-fluorophenoxy)butyl]piperidiny)-N-methyl-2-benzothiazolamine with $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange in purified cardiac sarcolemmal membranes / E. Scheufler, C. Heers, B. Wilffert et al. // Arzneimittelforschung. – 1993. – V.43, №11. – P.1145-1147.
199. Ismail I.A., Sharp D.E., Chedekel M.R. Synthesis of benzothiazoles. α -amino-(4-hydroxy-6-benzothiazolyl)-propionic acid // J. Org. Chem. – 1980. – Vol.45, №11. – P.2243-2246.
200. Jain S.K., Mitel R.L. Heterocyclic compounds. Synthesis of 7,17-diacetyl-3,10-diethoxy-6,13-dihalotriphenodithiazine and derivatives // Z. Naturforsch. – 1977. – Bd.32(B), №7. – P.821-825.
201. Kaufmann H.P. Arzneimittelsynthetische. Studien IX: Benzthiazolylharnstoffe. Mitbearbeitet von P. Schulz // Arch. Ber. Dtsch. Pharm. Gel. – 1935. – Bd.273, H.1. – S.31-35.
202. Kaufmann H.P., Buckmann H.J. Über die Rhodanierung des Sulfanilamids und einige Benzthiazolyl-sulfonamide // Arch. Ber. Dtsch. Pharm. Gel. – 1941. – Bd.279, H.3. – S.194.
203. Kaufmann H.P. Über die rhodanierung des Sulfanilamids und einige Benzthiazolyl-sulfonamide // Arch. Pharm. – 1941. – Bd.194, №4. – S.279.
204. Kaye J.A., Roberts J.M. Dialkylaminoalkyl esters of 2-amino-6-carboxybenzothiazole // J. Amer. Chem. Soc. – 1951. – Vol.73, №10. – P.4762-4764.
205. Khadse B.G., Lokhande S.R., Kulkarni D.G. Synthesis of 4-aryl- and 4-heteroaryl-2-(substitutedphenylamino)thiazoles as antitubercular agents // Indian J. Chem. – 1981. – Vol.208, №8. – P.683-685.
206. Lakhan R. Local anaesthetics. Synthesis of 2-dialkylamino(or pyrrolidino)acetamido(substituted)benzothiazoles // Indian J. Pharm. – 1977. – Vol.39, №5. – P.97-100.
207. Leyssens A., Carmeliet E. Block of the transient inward current by R56865 in guinea-pig ventricular myocytes // Eur. J. Pharmacol. – 1991. – V.196, №1. – P.43-51.
208. Lin A.J., Kasina S. Synthesis of 3-substituted 7-(3,3-dimethyl-1-triazeno)-1-methylphenjthiazines as potential antitumor agents // J. Heterocycl. Chem. – 1981. – Vol.18, №4. – P.759-761.
209. Loiseau P.M., Jaffe J.J., Crauciunescu D.G. In vitro antifilarial activity of organometallic complexes against infective larvae of *Molinema dessetae* and adult females of *Brugia pahangi* // Int. J. Parasitol. – 1998. – V.28, №8. – P.1279-1282.
210. Malik W.U., Srivastava P.K., Mehra S.C. Synthesis of N-aryl-N-2-naphthothiazolylguanidines // J. Chem. And Eng. Data. – 1974. – Vol.19, №2. – P.183.

211. Marno E., Giacomo S.D., Imperatore A. Metoclopramid und electrocardiographische veränderungen durch KCl, BaCl₂, CaCl₂, MgCl₂, Aconitin, K-strophantozid, vasopressin und durch Sphyxie // *Arzneimit.-Forsch.* – 1970. – Bd.20, H.1. – S.12-18.
212. Masanori Sakamoto, Kyoko Miyszawa, Yoshio Tomimatsu. Addition reactions of heterocumulenes. III. Reaction of diketene with formamidine derivatives // *Chem. And Pharm. Bull.* – 1977. – Vol.25, №12. – P.3360-3365.
213. McGarry S.J., Scheufler E., Williams A.J. Effect of R56865 on cardiac sarcoplasmic reticulum function and its role as an antagonist of digoxin at the sarcoplasmic reticulum calcium release channel // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – V.114, №1. – P.231-237.
214. Mehra S.C., Zaman S., Khan A.A. Synthesis of alkyl(aryl)aminopropionyl-2-amino(substituted)benzothiazole as potential local anaesthetics // *J. Ind. Chem. Soc.* – 1980. – Vol.57, №8. – P.829-832.
215. Mehra S.C., Zaman S. Synthesis of some local anaesthetics from 2-aminonaphthothiazole // *J. Chem. And Eng. Data.* – 1978. – Vol.23, №1. – P.89-90.
216. Merchán F., Garin J., Melénder E. Synthesis of dimethyl-N-(2-benzothiazolyl)dithiocarbamates // *Synthesis (BRD).* – 1982. – №7. – P.590-592.
217. Murray M., Lacey E., Farret G.C. New heterocyclic modifiers of oxidative drug metabolism I. 6-Substituted 2-aminobenzothiazoles // *Biochem. Pharmacol.* – 1986. – V.35, №12. – P.1971-1979.
218. Noi intermediari benziazolici pentru sinteza colorantilor cationici / P. Palea, I. Boc, I. Macarie, V. Pop // *Bul. Sti. Inst. Politehn. Timisoara. Chim.* – 1980. – Vol.25, №2. – P.39-42.
219. Ogura H., Kawano M., Itoh T. Studies on heterocyclic compounds. XIII. Reaction of 2-aminobenzazoles with acetylenic compounds // *Chem. And Pharm. Bull.* – 1973. – Vol.21, №9. – P.2019-2025.
220. Ojha K.G., Jain S.K., Gupta R.R. Studies of 1-nitro-7-ethoxyphenothiazines // *Synth. Commun.* – 1979. – Vol.9, №6. – P.457-463.
221. On the reaction of 2-chloronicotinic acid with 2-aminobenzothiazole / J. Garin, E. Neledez, F. Morchen, T. Tejero // *Heterocycles.* – 1986. – V.24, №1. – P.87-91.
222. Paiea R., Boc I. Derivati 2-aminobenziazolici. II. Sinteza pigmentilor azobenzotiazolici // *Bul. Sti. Si tehn. Inst. Politehn. Timisoara. Ser. Chim.* – 1978. – V.23, №1. – P.32-34.
223. Papenfuhs T. 2-Aminobenzothiazole durch oxidative cyclisierung von Arylthioharnstoffen mit Sulfinylchlorid // *Angew. Chem.* – 1982. – Bd.94, №7. – S.544.
224. Paris J., Couguellet J., Tronche P. N-Aminomethylation en serie thiazolique: application a guelgues amino-2-benzothiazoles // *Bull. Soc. Chim. France.* – 1973. – Fasc.2, 2pt. – P.672-673.

225. Patra M., Mahapatra S.K., Dash B. Derivatives of imidazole // J. Indian Chem. Soc. – 1974. – V.51, №12. – P.1031-1034.
226. Pat. 3017976 BRD. Substituierte 2-Amino-5-halogenbenzothiazole, Verfahren zu, ihren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel / W. Eberlein, G. Trummelitz, W. Engel et al. (19.11.81)
227. Pat.3319507 BRD. Verfahren zur Herstellung von 2-Acetylamino-6-nitrobenzthiazol / W. Fronich. (29.11.84)
228. Pat.2801991 BRD. Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-arylenothiazolen / T. Papenbuhs. (19.07.79)
229. Pat.149070 BRD. Verfahren zur Herstellung von basisch substituierten Acylaminoheterocyclen / G. Kempter, W. Ehrlichmann, S. Schuldes et al. (24.06.81)
230. Pat. 182708 ČSSR. Diethylestery kyseliny 2-aminobenzotiazolyl-ditiouhlicitej / A. Gvozdjakova, E. Petrakova, Z. Odlerova. (15.04.80)
231. Pat. 193402 ČSSR. Etylestery 2-amino-6-substituovanej benzotiazolyl-ditiokarbamidovej / A. Gvozdjakova, T. Gögh, Z. Odlerova. (1.12.81)
232. Pat. 187860 ČSSR. N-[1-6-R-2-benzotiazolylamino-2,2,2-trichloretyl]amid y a spôsob ich výroby / S. Mikulašek, V. Sutoris, Z. Odlerova, V. Konečný. (15.10.81)
233. Pat.147540 DDR. Verfahren zur Herstellung von 2-Alkylaminobenzthiazolen / M. Richter, M. Augustin, W. Kochmann et al. (8.04.81)
234. Pat.842925 EP. New thiazolidinedione derivatives are hypoglycemic agents – used to treat hyperglycemia, hyperlipidemia, type II diabetes, hypertension, cardiovascular diseases and eating disorders / R.M. Hindley (20.05.98)
235. Pat. 13007 EP. Verfahren zur Herstellung von 4-Methyl-2-aminobenzthiazol / P. Weinhold, V. Schmied-Kowarzik. (20.12.79)
236. Pat. 866703 EP. Use of 2-aminobenzothiazoles for treating Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes / A. Boirean, M.-C. Dubroeuq, A. Imperato et al. (30.09.98)
237. Pat.6116232A JP. Aminobenzothiazole compound, aniline compound and their production / Ochiai Tameichi, Kurose Yutaka, Nagaro Takumi. (26.04.94)
238. Pat 7278100A JP. Method for producing 2-aminothiophenols / Kawaoka Yoshiaki, Takashita Katsushio. (24.10.95)
239. Pat.9255884A JP. Monoazo compound and heat-sensitive transfer sheet using the same / Kiyoyanagi Masayuki, Onishi Masao. (30.09.97)
240. Pat.9255885A JP. Monoazo compound and heat-sensitive transfer sheet using the same / Kiyoyanagi Masayuki, Onishi Masao. (30.09.97)
241. Pat.8060006A JP. Production of monoazo compound / Himeno Kiyoshi, Ando Hideyuki. (5.03.96)
242. Pat.9249654 JP. Production of thiazole compound / Higo Atsushi, Ueda Hiroshi, Hishei Shinji. (22.09.97)

243. Pat.65959 SRR. Derivat substituit al 2-aminobenzthiazolui si procedeu pentru prepararea sa / I. Musetescu, S. Machin. (15.07.80)
244. Pat.4617399 USA. 2-Aminobenzothiazole 6-carbonyl chloride hydrochloride / H.A.A. Rasoul. (14.10.86)
245. Pat.4167093 USA. 2-Amino-5-phenylmethoxy-6-methoxy-benzothiazole hydrochloride / P.L. White. (25.09.79)
246. Pat.4028374 USA. Antibacterial thiocyanatobenzothiazoles / S.S. Peloci, R.J.Alaimo . (7.06.77)
247. Pat.4970318 USA. Aromatic and heterocyclic carboxamide derivatives as antineoplastic agents / R.C. Schnur, A.F.J. Fliri. (13.11.90)
248. Pat.4929623 USA. Benzothiazol $\acute{e}$ derivatives / Abe Shinya, Mitsuaki Miyamoto, Tanaka Masayuki. (25.05.90)
249. Pat.4423223 USA. Benzothiazole derivatives / C.M. Hall, J.B. Wright. (27.12.83)
250. Pat.4861785 USA. Benzoxazol- and benzothiazolamine derivatives, useful as anti-anoxic agents / R.A. Stokbroeks, M.G.M. Luyckx, F.E. Janssens. (29.08.89)
251. Pat.5635607 USA. Cationic or basic azodyes consisting of an amino benzothiazole diazo component, which dyes contain at least one aromatic radical / Käser (3.06.97)
252. Pat.4006242 USA. Certain benzothiazoles used in the treatment of helminthiasis / M.M. Nafissi-Varchei. (1.02.77)
253. Pat.4262004 USA. 2,3-Dihydroimidazo[2,1-b]benzothiazole compositions to treat depressions / V. Sipido. (14.04.81)
254. Pat.4052379 USA. Dyes from trifluoromethyl-2-aminobenzothiazole diazo-components / R.N. Gourley. (4.10.77)
255. Pat.5573653 USA. Electrochemical process for thiocyanating aminobenzene compounds / B.K. Bandlish. (12.11.96)
256. Pat.5010198 USA. Intermediates for the synthesis of benzoxazol- and benzothiazolamine derivatives, useful as antianoxic agents / R.A. Stokbroekx, M.G.M. luyekx. (23.04.91)
257. Pat.4046770 USA. N-(6-Acyloxybenzothiazol-2-yl)-N¹-phenyl(or substituted phenyl)ureas / C.J. Paget, J.H. Wikel.
258. Pat.3932434 USA. N-2-(6-Hydroxybenzothiazolyl)-N¹-phenyl(or substituted phenyl)ureas / C.J. Paget, J.H. Wikel.
259. Pat.5236940 USA. Pharmaceutical compositions, 2-benzothiazolamine derivatives, and their preparation / F/ Audiau, C. James. (17.08.93)
260. Pat. 5795903 USA. 6-Polyfluoroalkoxy- and 6-polyfluoroalkyl-2-aminobenzothiazole derivatives / F. Chapelle, C. Gaillard, P. Jimonet et al. (18.08.98)
261. Pat.4363913 USA. Preparation of 2-aminobenzothiazoles / R.D. Clark, H.S. Pridgon. (14.12.82)

262. Pat.5597905 USA. Preparation of benzothiazolylazoanilines / R. Bermes. (28.01.97)
263. Pat.4719304 USA. Process for preparing 2-aminobenzothiazoles / H. Rentel, T. Papenfuhs. (12.01.88)
264. Pat.5374737 USA. Process for the preparation of 2-aminobenzothiazoles / S. Dapperheld, H. Volk, K. Peter. (20.12.94)
265. Pat.4035379 USA. Process for the production of 2-amino-benzothiazoles / R. Fuchs. (12.07.77)
266. Pat.4369324 USA. Process for the preparation of 2-amino-6-nitrobenzothiazole / W. Horstmann, R. Sommer, H. Trautwein, G. Wolfrum. (18.01.83)
267. Pat.4563533 USA. Process for the preparation of halogen-substituted 2-aminobenzothiazoles / H. Rentel, T. Papenfuhs. (7.01.86)
268. Pat. 4727154 USA. Process for the preparation of 2-substituted benzothiazoles / T. Papenfuhs. (23.02.88)
269. Pat. 5420144 USA. Pyridyl substituted benzothiazole compounds which have useful pharmaceutical utility / Yasushi Okamoto, Katsuya Tagami, Shigeki Hibi et al. (30.05.95)
270. Pat.4826860 USA. Substituted 2-aminobenzothiazoles and derivatives useful as cerebrovascular agents / G. Johnson, M.R. Pavia. (2.05.89)
271. Pat.4918090 USA. Substituted 2-aminobenzothiazoles and derivatives useful as cerebrovascular agents / G. Jonson, M.R. Pavia. (17.04.90)
272. Pat.4971983 USA. Substituted 2-aminobenzothiazoles and derivatives useful as cerebrovascular agents / G. Johnson, M.R. Pavia. (20.11.90)
273. Pat.9806724A1 WO. Metabotropic glutamate receptor agonists / Hayashibe Satoshi, Itahana Hirosune, Yahiro Kiyoshi et al. (19.02.98)
274. Pat.9743271 WO. New alkylamino-benzothiazole and benzoxazol derivatives – are specific dopamine D4 antagonists, useful as therapeutic and diagnostic agents / L.E. Kennis, J.C. Mertens, S.M.A. Pieters. (20.11.97)
275. Pat.9749704 WO. New heterylamine derivatives are inhibitors of retinoic acid and calcitriol metabolism – used to treat cancer e.g. lungs and breast cancer, keratinization disorders e.g. acne, psoriasis and Darier's disease and vitamin D deficiency / M.G. Venet, D.J. Mabire, J.F.A. Lacrampe, G.C. Sanz. (31.12.97)
276. Patil V.H., Ingle D.B. Synthesis of some sulphanilamidobenzothiazolylthiazole derivatives as antibacterial agents // J. Indian Chem. Soc. – 1979. – Vol.56, №12. – P.1243-1245.
277. Prent P. Selective, quantitative detection of cadmium and / or zinc by use of BTAN (2-aminobenzothiazolylazo- β -naphthol) // Histochemistry. – 1991. – V.95, №5. – P.495-501.
278. Rahman A.E., El-Sherief H.A., Mahmoud A.M. Synthesis and biological activities of some new 2-(N-heterocyclocarboxamidomethylthio)naphth[1,2-d]-oxazoles. Pt.VI // J. Indian Chem. Soc. – 1981. – Vol.58, №2. – P.171-173.

279. R56865 as Ca(2+)-channel bloker in Purkinje neurons of rat: comparison with flunarizine and nimodipine / V.A. Panchenko, O.A. Krishtal, F. Tegtmeier, A.Ya. Tsydrenko // *Neuroscience*. – 1993. – V.54, №3. – P.587-594.
280. Ravens U., Himmel H.M. Drugs preventing Na⁺ and Ca²⁺ overload // *Pharmacol. Res.* – 1999. – V.39, №3. – P.167-174.
281. R56865 differentiates between contractile agents with respect to the nifedipine-sensitive component in the isolated rat aorta / P. Koch, D. Wilhelm, B. Wilhelm, T. Peters // *Pharmacology*. – 1989. – V.39, №1. – P.11-18.
282. Research on heterocyclic compounds. XIV. Imidazothiazole and imidazobenzothiazole derivatives: synthesis and antiinflammatory activity / E. Abignente, P. de Caprariis, A. Sacchi et al. // *Farmaco (Sci)*. – 1983. – V.38, №8. – P.534-545.
283. Ricerche su composti eterociclici. VII: Acidi eteroarilcarbossilici e 2-(eteroaril)-propionici / E. Abignente, F. Arena, P. De Caprariis, L. Parente // *Farmaco ed. Sci.* – 1977. – Vol.32, №10. – P.735-746.
284. Richardson A.J., McCarty F.J. Fused pyrimidines as potential antimicrobial agents // *J. Med. Chem.* – 1972. – V.15, №12. – P.1203-1206.
285. Sarkis G.Y., Faisal E.D. Synthesis and spectral characterization of some new N-substituted 2-aminobenzothiazoles, 2-aminothiazolopyridines and 2-aminothiazoloquinolines // *J. Heterocycl. Chem.* – 1985. – Vol.22, №3. – P.725-728.
286. Schulze G., Tanneberg H., Matschiner H. Zur partiellen Reducirion von 1-substituierten 2,4-Dinifrobenzenen // *Z. Chem.* – 1980. – Bd.20, №12. – S.436 – 437.
287. Shyam R., Tiwari I.C. Synthesis and spectra of 3-benzyl(or p-tolyl)-5-methyl-, 2-(substituted benzothiazol-2-ylimino)-4-thiazolidones // *Bull. Chem. Soc. Jap.* – 1977. – Vol.50, №2. – P.54-516.
288. Singh J.V. Reaction of various amino-substituted nitrogen heterocycles with α -bromoketones // *J. Indian Chem. Soc.* – 1974. – Vol.51, №5. – P.559-560.
289. Soni R.P., Saxena J.P. Heterocyclic studies. Synthesis of 9-hydroxybenzimidazo[2,1-b]benzothiazoles and their quaternary derivatives // *Bull. Chem. Soc. Jap.* – 1982. – Vol.55, №5. – P.1681-1682.
290. Studies of thiazoles. I. Synthesis of 2-benzothiazolylazo(p-N,N¹-dimethylamino)benzene as a new pH indicator / A.K. Panigrahi, B.K. Panigrahi, P. Mishra, R.N. Mohanty // *J. Inst. Chem. (India)*. – 1981. – Vol.53, №2. – P.79-80.
291. Substituted 2-benzothiazolamines as sodium flux inhibitors: Quantitative structure-activity relationships and anticonvulsant activity / S.J. Hays, M.J. Rice, D.F. Ortwine et al. // *J. Pharm. Sci.* – 1994. – V.83, №10. – P.1425-1432.
292. Sutoris V., Halgas J. Benzothiazole compounds. III: Synthesis and biological activity of substituted N-(2-benzothiazolyl)-ureas and benzothiazolylidihydrouracils // *Chem. Zvesti.* – 1973. – Vol.27, №6. – P.829-833.

293. Synthèse et étude pharmacodynamique de nouveaux dérivés du benzothiazole / G. Foscolos, G. Tsatsas, A. Champagnas, M. Pommier // *Ann. Pharm. Frans.* – 1977. – Fasc.35, №7 – 8. – P.295-307.
294. Synthesis and Antiallergic Activity of Some Acidic Derivatives of 4H-pyrimido[2,1-b]benzazol-4-ones / J.J. Wade, C.B. Toso, C.J. Matson, V.L. Stelzer // *J. Med. Chem.* – 1983. – Vol.26, №4. – P.608-611.
295. Synthesis and anti-inflammatory activity of 2-amino- and 2-alkylamino-6-benzothiazolylacetic acids, 4-(2-benzothiazolylamino)-, 4-(4'-substituted-2-thiazolylamino)- and 4-(4'-substituted-3-alkyl- Δ -4'-thiazoline-2'-imino)-phenylacetic acids / S.N. Sawhney, S.K. Arora, J.V. Singh et al. // *Indian J. Chem.* – 1978. – Vol.16B, №7. – P.605-609.
296. Synthesis and antimicrobial activity of methyl 5-nitro-3,4-diphenylfuran-2-carboxylate and related compounds / Kuo Sheng-Chu, Wu Chum-Hsiung, Huang Li-Jian et al. // *Chem. And pharm. Bull.* – 1981. – V.29, №3. – P.635-645.
297. Synthesis and biological activity of some new hydrazones, hydrasides and bicyclic triazoles derived from 2-thiazoline, 1-pyrroline and 2-H-5,6-dihydro-1,4-oxazine / D.R. Shridhar, M. Jogibhukta, P.P. Joshi, P. Gopal Reddy // *Indian J. Chem.* – 1981. – Vol.20B, №2. – P.132-134.
298. Synthesis and pharmacological activity of imidazo[2,1-b]benzothiazole acids / G. Grandolini, V. Ambrogi, L. Periolini et al. // *Farmaco.* – 1993. – V.42, №1. – P.31-43.
299. Synthesis of alkyl-4,7-dioxobenzothiazoles with prophylactic anti malarial activity / M.D. Friedman, P.L. Stotter, T.H. Porter, K. Folkers // *J. Med. Chem.* – 1973. – Vol.16, №11. – P.1314-1316.
300. Takagi Kentaro. A novel synthesis of 2-benzothiazolamine and its derivatives by a nickel(o)-catalyzed reaction of 1,2-aminoiodoarenes with thioureas // *Chem. Lett.* – 1986 – №2. – P.265-266.
301. Tărbăsanu-Mihăilă C., Fioru L., Frank T. Sinteza 2-amino-6-(β -hidroxietil-sulfonil)benzotiazolului și a unor coloranți derivati // *Rev. Chim (RSR).* – 1973. – Vol.24, №6. – P.424-426.
302. Tokumitsu Takao, Hayashi Takayuki. Реакция циклических α,β -ненасыщенных β -аминокетонов с роданом // Юки госэи кагасу Кекайси (*J. Synth. Org. Chem. Jap.*). – 1975. – Vol.33, №12. – P.966-968.
303. Upadhyaya J.S. Potential local anaesthetic agents. II: N,N-dimethylanilino-p-aminoacetyl- and pyrimidine-2-aminoacetyl-2-aminobenzothiazoles // *Indian J. Pharm. Sci.* – 1980. – Vol.42, №5. – P.133-135.
304. Uptake of catamphiphilic drugs into erythrocytes and muscular tissue correlates to membrane enrichment and to ^{45}Ca displacement from phosphatidylserine monolayers / E. Scheufler, R. Vogelgesang, B. Wilffert et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1990. – V.252, №1. – P.333-338.

305. Waisser K., Kunes J., Odlerova Z. Correlation of structural parameters with antituberculous activity in a group of 2-benzamidobenzothiazoles // Collect. Czechosl. Chem. Commun. – 1991. – Vol.56, №12. – P.2978-2985.
306. Wegwer M. Organisch-Chemische Arzneimittell und Ihre Synonyma (Eine Tabellarische Übersicht).-Berlin: Akademie,1967. – 1232s.
307. White R.L., Schwan T.J., Alaimo R.J. Rearrangement of a pyranone to a benzothiazole // J. Heterocycl. Chem. – 1980. – Vol.17, №4. – P.8170818.
308. Yabuuchi T., Hisaki M., Kimura R. Synthesis of new antimicrobials. III. Synthesis of chlorine-substituted 4-thiocyanatoaniline and 2-amino-6-chlorobenzothiazole derivatives // Chem. And Pharm. Bull. – 1975. – Vol.23, №3. – P.659-663.
309. Youssef M.S.K., Hassan K.H.M. Synthesis of some new thienylazetidin-2-ones and thienlthiazolidin-4-ones // Rev. Roum. Chim. – 1981. – Vol.26, №1. – P.81-86.
310. Zinc mediated facile amide formation: Application to alkyl, aryl, heterocycle, carbohydrate and amino acids / H.M. Meshram, G.S. Reddy, M.M. Reddy, J.S. Yadav // Tetrahedron letters. – 1998. – V.39, №23. – P.4103-4106.
311. Zinc promoted simple and convenient synthesis of carbamates: An easy access for amino group protection / J.S. Yadav, G.S. Reddy, M.M. Reddy, H.M. Meshram // Tetrahedron letters. – 1998. – V.39, №20. – P.3259-3262.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- 1-(2-Бензотиазолилazo)-2-нафтол 39
- 12Н-Бензотиазол[2,3-*b*]хиназолин-12-оны 15
- 2-(3-Фрилуреидо)-6-хлорбензотиазолы 46
- 2-(4-Диметиламинофенилазо)бензотиазол 39
- 2-(R-
Бензотиазолил)аминометилснмалонаты 47
- 2,3-Дигидроимидazo[2,1-*b*]бензотиазолы 34, 99
- 2,6-Диаминобензотиазол 29, 98, 124
- 2Н-Пиримидо[2,1-*b*]бензотиазол-2-он 34
- 2Н-Пиримидобензотиазол-2-оны 47
- 2-Амино-6Н-имидazo[4,5-*g*]бензотиазолы 99
- 2-Амино-6-изопропилбензотиазол 98
- 2-Амино-6-нитробензотиазол 21, 22, 28, 29, 62, 98, 101, 124
- 2-Амино-6-трифторметоксибензотиазол 101
- 2-Аминобензотиазолы
сульфирование 8
- 2-Аминонафто[1,2-*d*]тиазол 6, 31, 32
- 2-Аминонафто[2,1-*d*]тиазол 6, 49, 103
- 2-Аминотиофенолы 27
- 2-Метил-4Н-бензотиазол[3,2-
а]пиримидин-4-оны 50
- 2-Метилимидazo[2,1-*b*]бензотиазолил-3-
карбоновая кислота 33
- 2-Метилимидazo[2,1-*b*]бензотиазолы 31
- 2-Нитробензотиазолы 42
- 2-Хлор-6-трифторметилбензотиазол 42, 43
- 2-Хлорникотиновая кислота 51, 52
- 3-(1Н-Тетразолил-5)-4Н-пиримидо[2,1-
b]бензотиазолон-4 49
- 4-Оксо-2-(4Н-пиримидо[2,1-
b]бензотиазол)карбоновые кислоты 48
- 4-Оксо-3-(4Н-пиримидо[2,1-
b]бензотиазол)карбоновые кислоты 47
- 4-Хлорбензотиазол 18, 42
- 5-Н-пиримидо[2,1-*a*]бензотиазол-5-он 33
- 5-Оксо-5Н-пиридо[2',3'
4,5]пиримидо[2,1-*b*]бензотиазол 52
- 5-Оксо-5Н-пиридо[3',2'
5,6]пиримидо[2,1-*b*]бензотиазол 51
- 6-Метоксибензотиазол 13, 14, 19, 42, 55, 56, 83, 84, 105, 108, 116, 120, 123, 127, 134, 135
- 9-
Гидроксibenзимидазо[2,1-*b*]бензотиазо-
лы 50
- N-(2-Фенилэтил)-2-бензотиазолиламин 14
- N-(6-Хлорбензотиазолил-2)-6-
аминогексановая кислота 14
- N-(Бензотиазолил)сукцинаминовые
кислоты 61
- N,N'-бис-(Бензотиазолил-2)оксамид 67
- N-[2-Циано-2-(1Н-тетразолил-
5)этилен]бензотиазол-2-амины 49
- N¹-2-Бензотиазолилдиметилформамидин 49
- N-2-(6-
этоксикарбонилбензотиазолил)оксами-
новая кислота 103, 111
- N-2-(Бензотиазолил)оксаминовые кислоты 62, 114
- N-R-N¹-(бензотиазолил-2)-N²-R²-
гуанидины 100
- N-*n*-Бромфенил-N¹-(6-бромбензотиазолил-
2)-N²-(*n*-бутил)гуанидин 101
- N-фенил-N¹-(бензотиазолил-
2)тиомочевины 47
- Реакция
азосочетания 39, 40, 41
- диазотирования 3, 38, 40
- R56865 105, 106, 146, 147, 148, 149, 153
- ε-Аминокапроновая кислота 14
- Активность
анальгетическая 12, 114, 134
- анестезирующая 101
- антиаллергическая 118
- антиаритмическая 105
- антибактериальная 86, 127
- антигипоксическая 110, 111
- антиконвульсивная 100
- антимикробная 126, 128, 141
- антипротозойная 127
- антираковая 113
- ганглиоблокирующая 98
- гемостатическая 106
- гепатозащитная 120
- гипогликемическая 107, 108, 109, 142
- диуретическая 86, 120, 122, 123, 133, 134, 135
- жаропонижающая 102, 117
- местноанестезирующая 103
- миорелаксанта 99
- нейротропная 98, 99, 102

противовоспалительная	68, 114, 116, 117, 133, 134, 135
противосудорожная	100
противотуберкулезная	46, 124, 125, 128
сахароснижающая	86, 93, 107, 108, 133, 134, 135, 140, 143
фунгицидная	12, 85, 127, 128
цереброваскулярная	98
цефалотропная	100
Амиказол	128
Антагонисты дофамина	102
Ацетоксусиый эфир	49
Бензотиазол	
2-литий	16
2-хлор	6, 14
фенилтриазен	16
Бензотиазоло[3,2-d]симм-триазин-1,3-дионы	46
Бромциан	13
Депрессанты ЦНС	101
Диметилцианамид	3, 45, 46
Изоцианаты	45
Имидазо[2,1-b]бензотиазол	32, 33, 101, 117
Имидазо[2,1-b]бензотиазолкарбоновая кислота	33
Имидазо[2,1-b]бензотиазолы	31, 32, 33, 47, 101, 117, 118
Лечение	
бессонницы	99
болезни Альцгеймера	98, 99
болезнь Паркинсона	99, 101
гельминтоза	129
шизофрении	98, 99
эпилепсии	98, 101
Метил-2-оксо-2Н-пиримидо[2,1-b]бензотиазол-4-карбоксилат	34
Метил-4-оксо-4Н-пиримидо[2,1-b]бензотиазол-2-карбоксилат	34
Миорелаксанты	101
o-Роданиларенамины	3, 10
Основания Манниха	50
Основания Шиффа	44
Острая токсичность	132
n-Бензохинон	50
Пропаргилбромид	31
Реакция	
алкилирования	3, 29, 30
амиометилирования	3, 43
бромирования	28
восстановления	12, 29
дезаминирования	42
Кауфмана	10
нитрования	28
Хугерсхофа	7, 9, 12
электрофильного замещения	28
Роданирование	10, 11, 138
Сероуглерод	3, 45
Синтез	
2,6-Диаминобензотиазол	22
2-Амино-4-тиоцианато-6,7-дихлорбензотиазол	25
2-Амино-4-тиоцианато-6-хлорбензотиазол	25
2-Амино-4-хлорбензотиазол	17
2-Амино-5-метоксн-6-трифторметоксибензотиазол	26
2-Амино-6-бромбензотиазол	17
2-Амино-6-изопропилбензотиазол	20
2-Амино-6-карбоксибензотиазол гидрохлорид	23
2-Амино-6-метилбензотиазол	16
2-Амино-6-метилсульфонилбензотиазола сульфат	19
2-Амино-6-метоксибензотиазол	19
2-Амино-6-нитробензотиазол	20
2-Амино-6-нитробензотиазол сульфат	21
2-Амино-6-пентафторэтоксибензотиазол	25
2-Амино-6-сульфамидобензотиазол	22
2-Амино-6-трифторметоксибензотиазол	20
2-Амино-6-хлорбензотиазол	18
2-Амино-6-этоксикарбонилбензотиазол	23
2-Аминобензотиазол	16
2-Гидроксиламино-6-трифторметилбензотиазол	59
2-метилимидазо[2,1-b]бензотиазол	53
2-n-толилимидазо[2,1-b]бензотиазол (286)	53
2-фенил-7-этоксибензотиазоло[3,2-d]-симм-триазин-1,3-дион	54
3-(1Н-тетразолил-5)-4Н-пиримидо[2,1-b]бензотиазол-4-он (36г)	57
5-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b]бензотиазол	54
9-Гидроксиимидазо[2,1-b]бензотиазол	58
N-(4-хлорбензилиден)-2-амино-6-хлорбензотиазол	59
β-Хлорпропионил-2-аминобензотиазол	60

ангидро-1-этил-2-гидрокси-3-оксопиримидо[2,1-а]бензотиазолия гидроксид	56	4-метоксифенил	19
Бензотиазоллазофенол	58	4-хлорфенил	18
этиловый эфир 4-оксо-3-(4Н-пиримидо[2,1-б]бензотиазол)карбоновой кислоты	55	N-(2-хлор-5-нитрофенил)-N'-(2-гидроксизтил)	54
этиловый эфир 8-метокси-4-оксо-3-(4Н-пиримидо[2,1-б]бензотиазол)карбоновой кислоты	55	N-алкил-N ^I -арил	6
этиловый эфир имидазо[2,1-б]бензотиазолилкарбоновой кислоты	53	N- <i>n</i> -Толил-N ^I -(R-бензотиазолил-2)	47
Тиомочевина		N-Фенил-N ^I -(R-бензотиазолил-2)	47
2-меркаптоарил	27	арил	6, 7, 8, 9, 129
2-хлорфенил	17, 18	нафтил	6
		<i>n</i> -метилсульфонилфенил	19
		<i>n</i> -нитрофенил	21
		<i>n</i> -толил	16
		фенил	9, 16, 20
		Тиомочевина	14, 34
		Этоксиметиленмалоновая кислота	47
		Этоксиметиленмалононитрил	49
		Янтарный ангидрид	61, 139

Наукове видання

Кочінова Ольга Федорівна

Зубкова Ірина Вікторівна

Черних Валентин Петрович

Коваленко Сергій Миколайович

Синтез, реакційна здатність та біологічна активність похідних 2-амінобензотіазолу

Редактор *Н.О.Парфьонова*

Художник *К.В.Газалова*

Підписано до друку 31.08.2000. Формат 60×90/16. Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк офсетний. Умов. друк. арк. 10. Умов. фарбо-відб. 10,75. Обл.-вид. арк. 11,5. Тираж 1000 прим. Зам. 0-391.

Видавництво Національної фармацевтичної академії України.
Україна, 61002, Харків, вул. Пушкінська, 53.

Книжкова фабрика «Глобус».
61002. Харків, вул. Енгельса, 11.

Кочінова О.Ф. та ін.

К38 Синтез, реакційна здатність та біологічна активність похідних 2-амінобензотіазолу / О.Ф.Кочінова, І.В.Зубкова, В.П.Черних, С.М.Коваленко. — Х.: Вид-во НФАУ, 2000. — 160 с.

ISBN 966-615-061-1.

Монографія присвячена аналізу результатів досліджень щодо синтезу, реакційної здатності та біологічної активності 2-амінобензотіазолів, опублікованих у науковій літературі. Особливу увагу в ній приділено реакціям гетероциклізації 2-амінобензотіазолів, хімічним перетворенням N-2-(бензотіазоліл)оксаминових та сукцинамінових кислот, а також їх фізико-хімічним та фармакологічним властивостям.

Для викладачів, наукових працівників, аспірантів та студентів, які спеціалізуються в галузі хімії гетероциклічних сполук та пошуку нових біологічно активних речовин.

Табл. 9. Іл. 2. Бібліогр.: 311 назв.