

*А. К. Брель, С. И. Дьячков, С. В. Лисина
П. В. Сидоренко, С. В. Тремасова*

**СИНТЕЗ АМИДОВ ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ
С ФРАГМЕНТОМ БЕНЗОТИАЗОЛА
КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**Волгоградский государственный медицинский университет,
Волгоград, Россия**

✉ Светлана Викторовна Лисина, svlisina@gmail.com

Аннотация. Осуществлен синтез N-гидрокси-, N-метокси и N-этоксibenзоил бензоил производных бензотиазол-2-амин, 6-метилбензотиазол-2-амин и 6-метоксибензотиазол-2-амин по реакции Шоттена – Баумана в две стадии без выделения промежуточного ацилхлорида (однореакторный многокомпонентный синтез) в оптимальных условиях.

Структура полученных соединений подтверждена данными ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Оценен спектр биологической активности соединений с использованием программы PASS (Predictor of Activity Spectra for Substance).

Результаты исследований с использованием PASS Online свидетельствуют о том, что синтезированные новые N-(бензотиазол-2-ил)бензамиды сочетают в себе различные виды активностей и могут оказаться интересными перспективными структурами для проведения экспериментального скрининга рассматриваемых видов биологической активности.

Ключевые слова: гидроксibenзойные кислоты, бензотиазол-2-амин, гидроксibenзамиды, ацилирование, реакция Шоттена – Баумана, биологическая активность

Финансирование: исследование выполнено в рамках соглашения от 12.12.2024 № 9 (о предоставлении государственного научного гранта Волгоградской области).

Для цитирования: Брель А. К., Дьячков С. И., Лисина С. В., Сидоренко П. В., Тремасова С. В. Синтез амидов замещенных гидроксibenзойных кислот с фрагментом бензотиазола как потенциальных лекарственных препаратов. Известия ВолгГТУ. 2025; 12(307): 34–44. DOI: 10.35211/1990-5297-2025-12-307-34-44.

Информация об авторах:

Анатолий Кузьмич Брель, д-р хим. наук, профессор, заведующий кафедрой химии ВолгГМУ.

<https://orcid.org/0000-0003-3980-2847>.

E-mail: brelak@yandex.ru

Семен Игоревич Дьячков, аспирант кафедры химии ВолгГМУ.

<https://orcid.org/0009-0001-3945-8831>.

E-mail: semen99dyachkov@mail.ru

Светлана Викторовна Лисина, канд. хим. наук, доцент кафедры химии ВолгГМУ.

<https://orcid.org/0000-0002-5080-4854>.

E-mail: svlisina@gmail.com

Полина Васильевна Сидоренко, старший преподаватель кафедры химии ВолгГМУ.

<https://orcid.org/0009-0009-8545-0716>.

E-mail: polina.sidorenko96@gmail.com

Светлана Викторовна Тремасова, старший преподаватель кафедры химии ВолгГМУ.

E-mail: tremsvetlana@yandex.ru

Вклад авторов:

А. К. Брель – определение цели работы, анализ экспериментов.

С. И. Дьячков – синтез соединений, анализ экспериментов, написание текста статьи.

С. В. Лисина – анализ экспериментов,

расчет значений PASS, участие в обсуждении результатов.

П. В. Сидоренко – проведение тонкостойной хроматографии, анализ экспериментов.

С. В. Тремасова – измерение температур плавления, анализ экспериментов.

Введение

Расширение рядов органических веществ открывает широкие возможности для поиска новых биологически активных субстанций. Химия гетероциклических соединений включает множество соединений, на основе которых могут быть получены полезные вещества. Многие современные лекарственные средства содержат гетероциклический фрагмент: в антибиотиках встречаются циклы тиазола, пиридина, анальгетики и антипиретики имеют в молекуле ядро пиразола, индола.

Амиды широко распространены в живых организмах. Эти соединения способны легко гидролизоваться, попав во внутреннюю среду. Исходя из этого, комбинации фрагментов посредством амидной связи имеют большой потенциал создания лекарственных средств с заданными свойствами.

Комбинаторная органическая химия занимается разработкой методов расширения библиотек соединений с большим разнообразием заместителей, обладающих заданной биологической активностью. Химическая модификация и объединение молекулярных фрагментов биологически активных соединений приводят к созданию молекул с новыми ценными свойствами, а также позволяют комбинировать свойства исходных веществ.

Среди широкого спектра гетероциклов, которые исследуются для создания фармакологически важных молекул, бензотиазолы занимают важное место в синтезе потенциальных лекарственных препаратов. Замещенные бензотиазол-2-амины имеют аминогруппу, способную к ацилированию и бензольное кольцо, конденсированное с ядром тиазола.

Цикл тиазола содержится в природных молекулах, таких как витамин B1 (тиамин). Производные тиазола зарекомендовали себя в качестве лекарственных средств, среди них широко известны противомикробные препараты: сульфатиазол, карумонам, азтреонам, цефтриаксон.

Молекулы с бензотиазольным фрагментом обладают выраженным спектром биологической активности, проявляя противовирусный эффект в отношении гриппа А [1], вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [2], возбудителя лихорадки денге [3], а также антигельминтную и противогрибковую активность [4]. Дитиокарбаматные производные проявляют антимикробную активность [5]. Обнаружена высокая противовоспалительная активность наряду

с низким ulcerогенным эффектом у триазольных производных бензо[d]тиазол-2-аминов [6]. Оксадиазоловые производные с циклом бензотиазола наряду с противовоспалительным эффектом имеют анальгезирующее действие [7]. Производные 2-аминобензотиазола, содержащие сульфаниламидный фрагмент в положении 6, успешно протестированы в качестве ингибиторов изоферментов, связанных с опухолевыми заболеваниями [8].

Целенаправленный синтез новых производных является актуальным и в настоящее время. Однако в органическом синтезе образование побочных продуктов и токсичных отходов является распространенной проблемой в процессах синтеза и выделения. Таким образом, в последнее время вызывает интерес разработка и внедрение более «чистых» технологий. Литературные исследования показывают, что одnoreакторные («в одной колбе», «one pot synthesis») и многокомпонентные реакции (MCR) являются одними из лучших доступных экологических практик для преодоления препятствий, возникающих при химическом синтезе [9].

Амиды получают замещением гидроксигруппы карбоновой кислоты на аминогруппу. Методы их синтеза связаны с процессом активации карбоксильной группы. Получение амидов возможно осуществить из функциональных производных с легко уходящей группой: сложных эфиров и хлорангидридов. Непосредственная реакция карбоновой кислоты и амина возможна с применением карбодиимидного катализатора (рис. 1).

Активация карбоксильной группы карбодиимидом позволяет получить амиды с выходом до 90 % [10]. Недостатки метода – использование катализатора в эквивалентных количествах, длительность протекания реакции и образование значительного количества побочного продукта – дициклогексилмочевины.

Аминирование сложных эфиров карбоновых кислот возможно с применением железного катализатора в присутствии пивалиновой кислоты при обработке реакционной массы кислородом [11]. Авторами сравнивались различные железосодержащие катализаторы. При использовании ацетилацетоната железа выход продукта был близок к количественному. Недостатки метода – использование специфичных реагентов, повышенные требования к аппаратурному исполнению и сложности в выделении амида из реакционной массы (рис. 2).

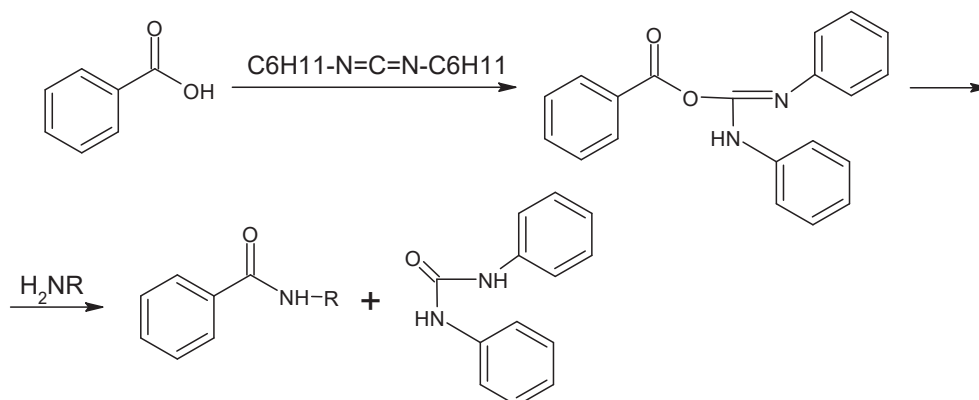


Рис. 1. Схема карбодиимидного синтеза

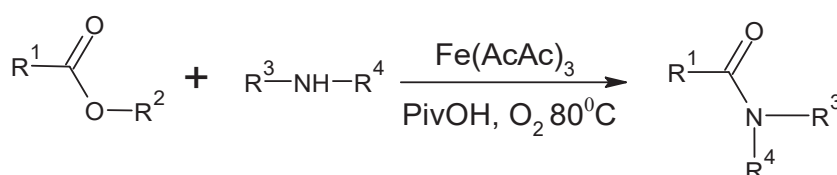


Рис. 2. Схема синтеза из сложных эфиров

Получение амидов с применением хлорангидридов соответствующих кислот выполняется в нескольких модификациях в зависимости от реагента, связывающего выделяющийся хлороводород. При прямом взаимодействии

хлорангидрида с амином таким реагентом выступает сам амин, взятый в двойном количестве. В качестве акцептора также применяются раствор гидроксида натрия, гидрокарбонат натрия, триэтиламин [11] (рис. 3).

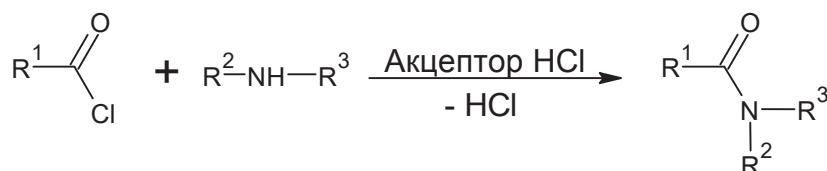


Рис. 3. Общая схема синтеза амидов из хлорангидридов

Авторами [12] применена методика синтеза с применением триэтиламина. После перемешивания реакционной массы в дихлорметане при комнатной температуре получены амиды щавелевой кислоты с адамантановым фрагментом.

В представленной работе, с целью снижения расхода аминного компонента, применен метод Шоттена – Баумана, в котором акцептором является гидроксид щелочного металла. Более мягкие условия реакции обеспечивает модификация этого метода, заключающаяся в поглощении хлороводорода гидрокарбонатом натрия – метод Айнхорна. Целевые продукты – гидрокси-, метокси- и этоксибензоиламиды производных 2-аминобензотиазола были синтезированы проведением последовательных реакций без выделения промежуточных продуктов. Получали высокореакционноспособный хлорангидрид ис-

ходной кислоты путем обработки избытком оксалилхлорида. Затем полученный хлорангидрид растворяли в метилхлориде и смешивали при комнатной температуре с 2-бензотиазоламином «в одной колбе» («one pot synthesis») по методу Шоттена – Баумана.

Экспериментальная часть

В качестве исходных реагентов использовались реагенты и растворители импортного и отечественного (АО «Вектон», АО «ЭКОС-1», Россия, «BLDpharm» Китай, Sigma-Aldrich Co., Германия) производства, с чистотой не менее 98.5 масс. %.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker AM-600» (Bruker Corporation, США) с рабочими частотами 600.13 и 150.90 МГц, со-

ответственно; растворитель – ДМСО-d₆. Химические сдвиги приведены по шкале δ (м. д.) относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Sorbfil (ИМИД, Россия). Элюент – толуол-ацетон 13:7. Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе Stuart SMP-30 со скоростью нагрева 3.5 °С в мин. Показатели кислотности определяли алкаиметрическим методом на титраторе АТП-02 с потенциометрической фиксацией точки эквивалентности. Расчетный скрининг спектра биологической активности полученных веществ выполнен с использованием программы PASS (Predictor of Activity Spectra for Substance) [13].

2-гидрокси-N-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (BZ1)

К 2.00 г 2-гидроксibenзойной кислоты (14.48 ммоль) добавляли 5 мл хлористого метилена, 0.1 мл диметилформамида и 1.5 мл оксалилхлорида (21.72 ммоль), реакционную смесь выдерживали при перемешивании и нагревании с обратным холодильником в течение 1 часа, затем избыток оксалилхлорида отгоняли под вакуумом. Полученный хлорангидрид (14.48 ммоль) растворяли в 5 мл хлористого метилена и прибавляли по каплям при перемешивании и охлаждении к смеси 2.6 г 6-метоксибензотиазол-2-амин (14.48 ммоль) в 20 мл метиленхлорида и 1.45 г гидроксида натрия (36.2 ммоль) в виде 30 %-ного водного раствора. Реакционную массу перемешивали в течение 1 часа, метиленхлорид удаляли отгонкой под вакуумом и щелочную реакционную массу подкисляли соляной кислотой до pH=4. Осадок отфильтровывали, промывали раствором гидрокарбоната натрия и перекристаллизовывали из этанола. Выход 62 %. $T_{пл}$ 130 °С. R_f 0.64 (элюент: бутанол-этанол 5:3).

Спектр ЯМР 1H : (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 3.78 (3H, s), 6.81-7.05 (2H, 6.90 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.03 (ddd, J = 8.3, 1.3, 0.4 Hz)), 7.31 (1H, ddd, J = 8.1, 7.4, 1.3 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 8.3, 7.4, 1.4 Hz), 7.56-7.70 (2H, 7.61 (dd, J = 2.0, 0.4 Hz), 7.64 (dd, J = 8.8, 0.4 Hz)), 7.78 (1H, ddd, J = 8.1, 1.4, 0.4 Hz), 7.83 (1H, NH(s)), 9.03 (1H, OH, (s)).

Спектр ЯМР ^{13}C : (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 56, 01 (1C, s), 106.25 (1C, s), 113.58 (1C, s), 113.56 (s), 113.86 (s), 118.06 (1C, s), 119.45 (1C, s), 126.94 (1C, s), 130.71 (1G, s), 133.6 (1C, s), 135.6 (1C, s), 147.27 (1C, s), 155.05 (1C, s), 159.61 (1C, s), 161.85 (1C, s), 165.95 (1C, s).

3-гидрокси-N-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (BZ2)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 3-гидроксibenзойной кислоты и 2.6 г 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 65 %. $T_{пл}$ 72 °С. R_f 0.67 (элюент: бутанол-этанол 5:3).

Спектр ЯМР 1H : (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 3.82 (3H, (s), 6.81 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.03 (1H, ddd, J = 8.2, 1.9, 1.4 Hz), 7.23 (1H, ddd, J = 8.3, 8.2, 0.4 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.0, 0.4 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 0.4 Hz)), 7.46 (1H, ddd, J = 8.3, 1.6, 1.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 2.0, 0.4 Hz), 7.89 (1H, NH(s)), 8.38 (1H, OH, (s)).

Спектр ЯМР ^{13}C : (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 55, 98 (1C, s), 106.04 (1C, s), 113.38 (1C, s), 116.37 (1C, s), 118.48 (1C, s), 120.45 (1C, s), 120.80 (1C, s), 129.98 (1C, s), 132.56 (1C, s), 146.83 (1C, s), 154.83 (1C, s), 157.82 (1C, s), 165.05 (1C, s), 167.89 (1C, s).

4-гидрокси-N-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (BZ3)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 4-гидроксibenзойной кислоты и 2.6 г 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 63 %. $T_{пл}$ 150–152 °С. R_f 0.65 (элюент: бутанол-этанол 5:3).

Спектр ЯМР 1H : (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 3.82 (3H, (s), 6.80 (2H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 6.87 (1H, ddd, J = 8.2, 1.9, 1.4 Hz), 7.25 (2H, (ddd, J = 8.3, 8.2, 0.4 Hz), 7.30 (1H, (ddd, J = 1.9, 1.6, 0.4 Hz), 7.85 (1H, NH(s)), 8.82 (1H, OH, (s)).

Спектр ЯМР ^{13}C : (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 55, 97 (1C, s), 106.00 (1C, s), 113.35 (1C, s), 115.39 (1C, s), 118.57 (1C, s), 124.45 (1C, s), 130.34 (1C, s), 131.98 (1C, s), 132.56 (1C, s), 147.24 (1C, s), 154.81 (1C, s), 161.62 (1C, s), 165.42 (1C, s), 168.95 (1C, s).

2,4-дигидрокси-N-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (BZ4)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 2,4-дигидроксibenзойной кислоты и 2.34 г 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 65 %. $T_{пл}$ 154–156 °С. R_f 0.69 (элюент: бутанол-этанол 5:3).

Спектр ЯМР 1H : (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 3.84 (3H, (s), 6.42 (1H, dd, J = 1.8, 0.5 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.24 (1H, (dd, J = 2.0, 0.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 0.4 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.8, 0.5 Hz), 7.85 (1H, NH(s)), 7.89 (1H, p-OH, (s)), 10.33 (1H, o-OH, (s)).

Спектр ЯМР ^{13}C : (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 56, 01 (1C, s), 106.28 (1C, s), 109.84 (1C, s), 113.67 (1C, s), 118.57 (1C, s), 129.14 (1C, s), 131.92 (1C, s),

132.34 (1C, s), 155.70(1C,s), 163.62(1C, s), 164.56(1C,s), 165.81 (1C, s), 166.96 (1C. s), 167.58 (1C, s).

3,4-дигидрокси-N-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (BZ5)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 3,4-дигидроксибензойной кислоты и 2.34 г 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 69 %. $T_{пл}$ 114 °C. R_f 0.71 (элюент: бутанол-этанол 5:3).

Спектр ЯМР 1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: 3.82 (3H,s), 6.79 (1H, dd, $J = 1.8$ 0.5 Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 7.8$,1.8 Hz), 7.02(1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.26(1H,(dd, $J = 2.0$, 0.4 Hz), 7.32 (1H,dd, $J = 8.8$, 0.4Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 7.8$, 0.5 Hz). 7.92(1H, NH(s), 8.36(1H,m-OH,(s), 9.32(1H, p-OH, s).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.: 55.99(1C,s), 106.05(1C,s), 113.37(1C, (s), 118.54 (1C, s), 122.33 (1C, s), 132.34 (1C, s), 133.38(1C, s), 147.24 (1C, s), 150.50 (1C, s), 154.77(1C,s), 156.72(1C, s), 161.78 (1C, s), 165.49 (1C. s), 168.04 (1C, s).

2-метокси-N-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (BZ6)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 2-метоксибензойной кислоты и 2.37 г 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 75 %. $T_{пл}$ 163–166 °C. R_f 0.61 (элюент: толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР 1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: 3.81 (3H, 3.82 (s), 3.94(3H, (s), 7.07 (1H, ddd, $J = 8.3$, 1.3, 0.5 Hz), 7.29 (1H, ddd, $J = 8.1$,7.4 ,1.3 Hz), 7.48 (1H, ddd, $J = 8.3$,7.4 ,1.4Hz), 7.58-7.67 (3H, 7.57 (dd, $J = 2.0$,0.4 Hz), 7.65 (dd, $J = 8.8$,0.4 Hz), 7.68 (ddd, $J = 8.1$,1.4 ,0.5 Hz)), 7.72(1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.82(1H, NH(s).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.: 56.06(1C,s), 56.61(1C,s), 105.14(1C,s), 112.74(1C,s), 115.48(1C, (s), 121.23 (1C, s), 121.64(1C,s), 130.94 (1C, s). 133.48(1C, s), 134.48 (1C, s), 156.06 (1C, s), 157.73(1C,s), 164.49 (1C, s), 163.33 (1C. s), 164.77 (1C, s).

3-метокси-N-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (BZ7)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 3-метоксибензойной кислоты и 2.37 г 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 77 %. $T_{пл}$ 134–138 °C. R_f 0.65 (элюент: толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР 1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: (3H, 3.78 (s), 3.80(3H, (s), 7.07 (1H, ddd, $J = 8.3$,1.3, 0.5 Hz), 7.18 (1H, ddd, $J = 8.1$,7.4 ,1.3 Hz), 7.48 (1H, ddd, $J = 8.3$,7.4 ,1.4Hz), 7.58-7.67 (3H, 7.57 (dd, $J = 2.0$,0.4 Hz), 7.65 (dd, $J = 8.8$,0.4 Hz),

7.68 (ddd, $J = 8.1$,1.4 ,0.5 Hz)), 7.72(1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.72(1H, NH(s).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.: 55.83 (1C, s), 56.06 (1C, s), 105.11 (1C, s), 113.28 (1C, s), 115.46 (1C, s), 119.54(1C, s), 121.06 (1C, s), 122.06 (1C, s), 130.17 (1C, s), 133.74 (1C, s), 142.97 (1C, s), 156.5 (1C,s), 159.76 (1C, s), 160.11 (1C, s), 165.84 (1C, s).

2D HMBC- 1H - ^{15}N NMR (600 MHz): ppm 7.75(N-H).

4-метокси-N-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (BZ8)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 4-метоксибензойной кислоты и 2.37 г 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 78 %. $T_{пл}$ 162–165 °C. R_f 0.6 (элюент: толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР 1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: (3H, 3.75 (s), 3.83(3H,s), 6.81 (3H, m), 6.91(1H,s), 7.20–7.40 (2H, 7.24 (dd, $J = 2.0$, 0.4 Hz), 7.27 (dd, $J = ,8.8$ 0.4 Hz)), 7.45 (2H, ddd, $J = 8.3$,1.8, 0.4 Hz), 7.62(1H,NH(s).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.: 54.33 (1C, s), 56.7 (1C, s), 106.01 (1C, s), 113.33, (1C, s), 118.65 (1C, s), 125.64(1C, s), 132.40 (1C, s), 134.42 (1C, s), 138.56 (1C, s), 141.35 (1C, s), 147.35 (1C, s), 151.96(1C, s), 154.77 (1C, s), 163.41 (1C, s), 165.26 (1C, s).

2D HMBC- 1H - ^{15}N NMR (600 MHz): ppm 7.65(N-H).

2-этокси-N-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (BZ9)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 2-этоксибензойной кислоты и 2.16 г 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 78 %. $T_{пл}$ 149–151 °C. R_f 0.81 (элюент: толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР 1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.82 (3H, (s), 4.27 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 6.98 (1H, ddd, $J = 8.3$,1.3, 0.5 Hz), 7.29 (1H, ddd, $J = 8.1$,7.4, 1.3 Hz), 7.30-7.70 (4H, 7.22 (ddd, $J = 8.3$,7.4, 1.4 Hz), 7.55 (ddd, $J = 8.1$,1.4, 0.5 Hz), 7.68 (dd, $J = 2.0$,0.4 Hz), 7.70 (dd, $J = 8.8$, 0.4 Hz)), 7.81(1H,NH(s).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.:14.81 (1C, s), 56.22 (1C, s), 64.30 (1C, s), 106.01 (1C, s), 113.33 (1C, s), 114.61 (1C,s), 120.91 (1C, s), 121.82 (1C, s), 122.44 (1C, s), 132.01 (1C, s), 132.3 5(1C, s), 134.86 (1C, s), 147.36(1C, s), 156.45(1C, (s), 157.35(1C, s), 165.52 (1C, s).

2D HMBC- 1H - ^{15}N NMR (600 MHz): ppm 7.82(N-H).

4-этоксид-N-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (BZ10)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 4-этоксидбензойной кислоты и 2.16 г 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 80 %. $T_{пл}$ 118–122 °C. R_f 0.83 (элюент: толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР 1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: 1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.82 (3H, s), 4.15 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.05 (2H, ddd, $J = 8.3, 1.2, 0.4$ Hz), 7.58–7.70 (2H, 7.81 (dd, $J = 2.0, 0.4$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.8, 0.4$ Hz)), 8.03 (1H, ddd, $J = 8.3, 1.8, 0.4$ Hz), 7.72 (1H, NH(s)).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.: 14.91 (1C, s), 56.08 (1C, s), 63.87 (1C, s), 106.09 (1C, s), 114.61 (1C, s), 118.37 (1C, s), 121.34 (1C, s), 124.29 (1C, s), 129.44 (1C, s), 130.81 (1C, s), 131.79 (1C, s), 133.86 (1C, s), 146.61 (1C, s), 156.87 (1C, s), 165.42 (1C, s), 167.48 (1C, s).

2D HMBC- 1H - ^{15}N NMR (600 MHz): ppm 7.82 (N-H).

3,4-диметоксид-N-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (BZ12)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 3,4-диметоксидбензойной кислоты и 1.98 г 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 79 %. $T_{пл}$ 190–194 °C. R_f 0.66 (элюент: толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР 1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: 3.82 (6H, s), 3.88 (3H, s), 6.98 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.05 (2H, ddd, $J = 8.3, 1.2, 0.4$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 2.0, 0.4$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.8, 0.4$ Hz), 7.8 (1H, ddd, $J = 8.3, 1.8, 0.4$ Hz), 7.81 (1H, NH(s)).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.: 55.84 (1C, s), 56.04 (1C, s), 56.10 (1C, s), 105.07 (1C, s), 111.59 (1C, s), 112.52 (1C, s), 115.33 (1C, s), 121.77 (1C, s), 122.70 (1C, s), 133.36 (1C, s), 143.01 (1C, s), 148.86 (1C, s), 153.04 (1C, s), 156.65 (1C, s), 157.52 (1C, s), 165.32 (1C, s).

3,4,5-триметоксид-N-(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (BZ20)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 3,4,5-триметоксидбензойной кислоты и 1.70 г 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 74 %. $T_{пл}$ 159–162 °C. R_f 0.68 (элюент: толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР 1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: 3.29 (6H, s), 3.78 (6H, s), 7.01–7.21 (2H, 7.08 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz), 7.16 (d, $J = 1.8$)), 7.33–7.71 (3H, 7.32 (dd, $J = 2.0, 0.4$ Hz), 7.25 (dd, $J = 2.0, 0.6$), 7.64 (dd, $J = 9.5, 0.4$ Hz)), 7.81 (1H, NH(s)).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.: 56.00 (4C, s), 106.01 (1C, s), 113.33 (1C, s), 110.9

(1C, s), 118.56 (1C, s), 116.1 (1C, s), 128.64 (1C, s), 132.41 (1C, s), 138.13 (1C, s), 145.20 (1C, s), 147.32 (1C, s), 148.71.5 (1C, s), 154.76 (1C, s), 165.23 (1C, s).

2D HSQC- ^{15}N NMR (60.8 MHz): ppm 236.24 (тиазольный), 77.91 (amide).

2D HMBC- 1H - ^{15}N NMR (600 MHz): ppm 7.72 (N-H).

N-(1,3-бензотиазол-2-ил)-3-гидроксидбензамид (DZ2)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 3-гидроксидбензойной кислоты и 2.17 г 1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 62 %. $T_{пл}$ 103–106 °C. R_f 0.72 (элюент: бутанол-этанол 5:3).

Спектр ЯМР 1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: 7.02 (2H, ddd, m), 7.21 (1H, ddd, $J = 8.3, 8.2, 0.4$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 2.0, 0.4$ Hz), 7.38 (2H, m), 7.66 (1H, ddd, $J = 8.3, 1.6, 1.4$ Hz), 7.87 (1H, m), 7.84 (1H, NH(s)), 8.61 (1H, OH, s).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.: 116.34 (1C, s), 117.68 (1C, s), 120.43 (1C, s), 121.61 (1C, s), 124.35 (1C, s), 126.15 (1C, s), 129.98 (1C, s), 130.51 (1C, s), 132.56 (1C, s), 151.11 (1C, s), 157.92 (1C, s), 163.35 (1C, s), 167.89 (1C, s).

N-(1,3-бензотиазол-2-ил)-4-гидроксидбензамид (DZ3)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 4-гидроксидбензойной кислоты и 2.17 г 1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 61 %. $T_{пл}$ 155–156 °C. R_f 0.66 (элюент: бутанол-этанол 5:3).

Спектр ЯМР 1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: 6.97 (2H, m), 7.23 (1H, ddd, $J = 8.3, 8.2, 0.4$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 2.0, 0.4$ Hz), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, ddd, $J = 8.3, 1.6, 1.4$ Hz), 7.61 (1H, ddd, $J = 7.5, 1.3, 0.5$ Hz), 7.87 (1H, NH(s)), 8.24 (1H, OH, s). 2D HMBC- 1H - ^{15}N NMR (600 MHz): ppm 7.89 (N-H).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.: 115.62 (1C, s), 113.35 (1C, s), 118.62 (1C, s), 121.83 (1C, s), 125.84 (1C, s), 131.44 (1C, s), 131.98 (1C, s), 132.56 (1C, s), 141.55 (1C, s), 153.21 (1C, s), 162.22 (1C, s), 166.35 (1C, s), 167.95 (1C, s).

N-(1,3-бензотиазол-2-ил)-4-метоксидбензамид (DZ8)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 4-метоксидбензойной кислоты и 1.97 г 1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 73 %. $T_{пл}$ 156–160 °C. R_f 0.87 (элюент: толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР 1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: 3.85 (3H, s), 6.98 (1H, ddd, $J = 8.3, 1.3, 0.5$ Hz), 7.09 (2H, ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.3$ Hz), 7.31 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.4, 1.4$), 7.57 (1H, dd, $J = 2.0, 0.4$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.8, 0.4$ Hz), 7.77 (1H, ddd, $J = 8.1, 1.4, 0.5$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.89 (1H, NH(s)).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м.д.: 56.86 (1C, s), 113.41, (1C, s), 115.39(1C,s), 117.90(1C, s), 121.48 (1C, s), 124.57(1C, s), 126.03(1C), 130.91 (1C, s), 131.79 (1C, s), 133.96 (1C, s), 159.77 (1C, s), 163.84 (1C, s), 165.86(1C,s), 166.93 (1C, s).

N-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-этоксibenзамид (DZ9)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 2-этоксibenзойной кислоты и 1.8 г 1,3-бензотиазол-2-аминa. Выход 72 %. $T_{\text{пл}}$ 84–86 °C. R_f 0.65 (элюент: толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР ^1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.04 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.99 (1H, ddd, $J = 8.3$, 1.3, 0.5 Hz), 7.34 (1H, ddd, $J = 8.1$, 7.4, 1.3 Hz), 7.42(3H, (m), 7.62 (1H,ddd, $J = 8.1$, 1.4, 0.5 Hz), 7.62 (1H,dd, $J = 2.0$, 0.4 Hz). 7.70 (1H,dd, $J = 8.8$, 0.4 Hz)), 7.79(1H,NH(s).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.: 21.45 (1C, s), 64.49(1C,s),113.58 (1C, s), 116.36 (1C, s), 117.84 (1C,s), 118.20(1C,s), 120.34 (1C, s), 121.25 (1C, s), 125.85(1C, s), 130.06(1C,s), 131.85 (1C, s), 133.23(1C, s), 153.50(1C, (s), 157.98(1C, s), 166.88 (1C, s).

3-гидрокси-N-(6-метил-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (MZ2)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 3-гидроксибензойной кислоты и 2.37 г 6-метил-1,3-бензотиазол-2-аминa. Выход 61 %. $T_{\text{пл}}$ 265 °C. R_f 0.83, (элюент: толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР ^1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: 2.49 (3H, s), 7.04 (1H, ddd, $J=8.2,8.1,0.4$), 7.20-7.45(4H, 7.26(1H, ddd, $J = 8.2$, 8.2, 0.4 Hz), 7.36 (1H,ddd, $J = 1.9$, 1.6, 0.4 Hz, 7.41 (1H,dd, $J=8.3,1.6$ Hz), 7.45 (1H,dd, $J=8.8$ 0.4 Hz)), 7.48 (1H, ddd, $J = 8.3$, 1.6, 1.4 Hz), 7.54(1H, dd, $J=2.0$, 0.4 Hz), 7.79(1H,NH(s), 8.41(1H,OH,(s).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.: 21.18 (1C, s), 106.04 (1C, s), 113.38(1C,s),116.37(1C, (s), 118.48 (1C, s),120.45 (1C, s)120.80(1C,s), 121.83 (1C, s). 129.98(1C, s), 132.56 (1C, s). 138.86 (1C, s), 157.82 (1C, s), 165.05 (1C. s), 167.89 (1C, s).

4-гидрокси-N-(6-метил-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (MZ3)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 4-гидроксибензойной кислоты и 2.37 г 6-метил-1,3-бензотиазол-2-аминa. Выход 58 %. $T_{\text{пл}}$ 187–192 °C. R_f 0.77 (элюент: бутанол-этанол 5:3).

Спектр ЯМР ^1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: 2.34 (3H, s), 6.84 (1H, ddd, $J=8.6,1.2,0.4$), 6.89(1H,s), 7.20-7.60 (4H, 7.21(1H, dd, $J = 1.6$, 0.5 Hz), 7.35

(1H,dd, $J = 8.1$, 1.6, Hz, 7.39(1H, dd, $J= 8.1,0.6$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=8.1,0.5$ Hz)), 7.88.05 (1H, ddd, $J = 8.6$, 1.7, 0.4 Hz), 7.81(1H, NH(s), 8.24(1H,OH,(s).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.: 21.16 (1C, s), 115.60 (1C, s), 117.83(1C,s),120.37(1C, (s), 121.28 (1C, s), 126.91(1C,s), 127.83 (1C, s), 132.01 (1C, s),146.26(1C,s), 150.81 (1C, s),157.53(1C,s), 162.10(1C,s), 165.25 (1C. s), 167.85 (1C, s).

2-метокси-N-(6-метил-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (MZ6)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 2-метоксибензойной кислоты и 2.15 г 6-метил-1,3-бензотиазол-2-аминa. Выход 77 %. $T_{\text{пл}}$ 105–108 °C. R_f 0.84 (элюент: толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР ^1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: 2.39(3H, s), 3.83(3H, s), 6.98 (1H, ddd, $J = 8.3$, 1.3, 0.5 Hz), 7.01 (1H, ddd, $J = 8.1$, 7.4, 1.3 Hz), 7.21 (1H, ddd, $J = 8.3$, 7.4, 1.4Hz), 7.30-7.67 (3H, 7.35 (dd, $J = 2.0$, 0.4 Hz), 7.45 (dd, $J = 8.8$, 0.4 Hz), 7.56 (ddd, $J = 8.1,1.4$, 0.5 Hz)), 7.81(1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.74(1H,NH(s).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.: 21.42(1C,s), 56.59(1C,s), 112.73(1C,s), 121.44(1C,s), 117.88(1C, (s), 121.72 (1C, s), 12.97(1C,s), 130.94 (1C,s), 133.48(1C, s), 147.01 (1C, s), 157.29 (1C, s), 158.53(1C,s), 164.93 (1C, s), 166.22 (1C. s), 167.82 (1C, s).

3-метокси-N-(6-метил-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (MZ7)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 3-метоксибензойной кислоты и 2.15 г 6-метил-1,3-бензотиазол-2-аминa. Выход 78 %. $T_{\text{пл}}$ 120–122 °C. R_f 0.82 (элюент: толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР ^1H : (DMCO-d6), δ , м. д.: (3H, 2.39 (s), 3.86(3H, (s), 6.99 (1H, ddd, $J = 8.3$, 1.3, 0.5 Hz), 7.20 (1H, ddd, $J = 8.1$, 7.4, 1.3 Hz), 7.32 (1H, ddd, $J = 8.3$, 7.4, 1.4Hz), 7.40-7.67 (3H, 7.44 (dd, $J = 2.0$, 0.4 Hz), 7.54 (dd, $J = 8.8$, 0.4 Hz), 7.63 (ddd, $J = 8.1,1.4$, 0.5 Hz)), 7.72(1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.74(1H,NH(s).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d6), δ , м. д.: 55.66 (1C, s), 56.84 (1C, s), 113.31 (1C, s), 119.58 (1C, s), 121.72 (1C, s), 127.93(1C, s), 130.16 (1C, s), 133.77 (1C, s), 146.71 (1C, s), 151.13 (1C, s), 158.57 (1C, s), 159.77 (1C,s), 159.26 (1C, s), 166.11 (1C, s), 167.94 (1C, s).

2D HMBC- ^1H - ^{15}N NMR (600 MHz): ppm 7.85(N-H).

4-метокси-N-(6-метил-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (MZ8)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 4-метоксибензойной кислоты и 2.15 г 6-метил-1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 76 %. $T_{пл}$ 109–110 °С. R_f 0.77 (элюент: толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР 1H : (DMCO-d₆), δ , м. д.: (3H, 2.39 (s), 3.80(3H, (s),), 6.96 (1H, ddd, $J = 8.3$,1.3, 0.5 Hz), 6.98 (1H, ddd, $J = 8.1$,7.4 ,1.3 Hz), 7.01 (1H, ddd, $J = 8.3$,7.4 ,1.4Hz), 7.86 (3H, m), 7.90(1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.87(1H, NH(s).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d₆), δ , м. д.: 21.19 (1C, s), 55.99 (1C, s), 114.23 (1C, s), 117.78 (1C, s), 120.38 (1C, s), 121.31(1C, s), 126.93(1C, s), 127.87 (1C, s), 130.47 (1C, s), 131.82 (1C, s), 132.11 (1C, s), 150.69 (1C, s), 163.29 (1C, s), 166.36 (1C, s), 167.58 (1C, s).

3,4,5-триметокси-N-(6-метил-1,3-бензотиазол-2-ил)бензамид (MZ20)

Получен аналогично соединению **BZ1** из 2.00 г 3,4,5-триметоксибензойной кислоты и 1.55 г 6-метил-1,3-бензотиазол-2-амин. Выход 75 %. $T_{пл}$ 106–108 °С. R_f 0.66 (элюент: толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР 1H : (DMCO-d₆), δ , м. д.: (3H, 2.29 (s), 3.35(3H, (s),), 3.81(6H, (s), 7.08 (1H, ddd, $J = 8.3$,1.3, 0.5 Hz), 7.20 (1H, ddd, $J = 8.1$,7.4 ,1.3 Hz), 7.23 (1H, ddd, $J = 8.3$,7.4 ,1.4Hz), 7.30-7.50 (2H, 7.31 (dd, $J = 2.0$,0.4 Hz), 7.41 (dd, $J = 8.8$,0.4 Hz)), 7.58(1H,NH(s).

Спектр ЯМР ^{13}C : (DMCO-d₆), δ , м. д.: 20.18 (1C, s), 66.82 (3C, s), 112.85 (1C, s), 117.83 (1C, s), 121.62 (1C, s), 126.87(1C,s), 130.33(1C, s), 131.51 (1C, s), 138.01 (1C, s), 144.20 (1C, s), 151.14 (1C, s), 156.78 (1C, s), 138.74 (1C,s), 162.16 (1C, s), 166.15 (1C, s).

2D HSQC- ^{15}N NMR (60.8 MHz): ppm 239.24 (тиазольный), 79.45 (amide).

2D HMBC- 1H - ^{15}N NMR (600 MHz): ppm 7.52(N-H).

Результаты и обсуждение

Хлорангидриды исходных гидрокси-, метокси- и этоксибензойных кислот получены по реакции карбоновой кислоты с избытком оксалилхлорида, в присутствии диметилформамида без выделения ацилхлорида. Следующий этап синтеза – взаимодействие полученного хлорангидрида с 2-амино-бензотиазолом по реакции Шоттена – Баумана (рис. 4).

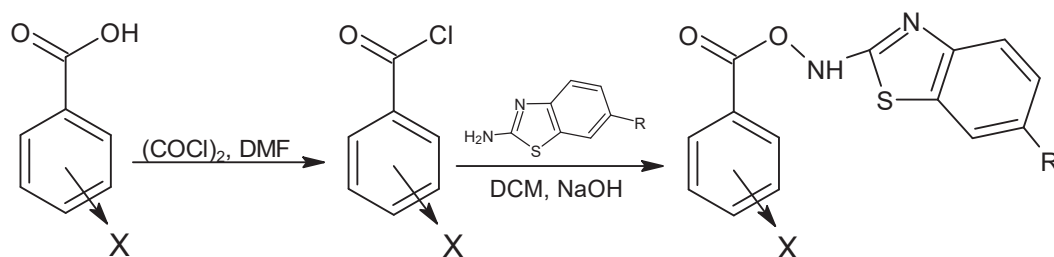


Рис. 4. Общая схема получения N-(бензотиазол-2-ил)бензамидов: где X=OH, O-CH₃, O-C₂H₅, R=H, CH₃, O-CH₃

Выделение бензамидов из щелочной реакционной смеси в случае гидроксибензойных кислот осуществлялось подкислением до pH=4, так как в щелочной среде гидроксибензамид существует в виде фенолята, а в случае метокси- и этоксипроизводных – установлением нейтральной pH.

Твердую субстанцию, полученную после отфильтровывания из водного раствора, промывали сначала раствором гидрокарбоната натрия для удаления следов кислоты, а затем массу очищали слабым раствором соляной кислоты, чтобы избавиться от возможной примеси непрореагировавшего амина.

Моделирование вероятности обнаружения в эксперименте фармакологической активности

новых производных бензотиазолов реализовано с привлечением сервиса PASS online. Теоретические фармакологические показатели спрогнозированы для 22 потенциально активных молекул. Бензотиазоловое кольцо является дескриптором ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы, моноаминоксидазы-Б, а также процессов агрегации амилоидного белка и накопления специфического тау-белка в тканях головного мозга [14–16]. Все вышеперечисленные факторы являются мишенями при поиске новых лекарственных средств против болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

Поскольку все образцы содержат бензотиазоловый фрагмент, реализован скрининг соединений проявляющих активность в отношении

социально значимых нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера.

Производили оценку уровней непосредственного влияния на патогенетические механизмы развития заболеваний, а также на сопутствующие им симптомы [15].

Согласно результатам моделирования фармакологической активности, все исследуемые молекулы имеют потенциал в лечении нейродегенеративных заболеваний. В частности, веро-

ятность обнаружения противопаркинсонических эффектов для соединений достигает $P_a = 0,632$. Для всех синтезированных амидов характерно наличие антихолинэстеразного, моноаминоксидазного ингибирования, а также блокирования накопления патологических белков. Помимо этого некоторые образцы: BZ2, BZ3, BZ5, BZ7, BZ9, BZ11, BZ12 и DZ8 потенциально могут защищать клетки головного мозга от гипоксии, возникающей на фоне дисциркуляторной энцефалопатии: $P_a = 0,448-0,543$ (см. таблицу).

Скрининг биологической активности полученных амидов

Серия веществ	BZ	DZ	MZ
Лечение нейродегенеративных заболеваний, P_a	0,448–0,589	0,482–0,611	0,482–0,520
Противопаркинсонический эффект, P_a	0,441–0,576	0,480–0,632	0,484–0,516
Антихолинэстеразное, моноаминоксидазное ингибирование, блокирование накопления патологических белков, P_a	0,366–0,467	0,381–0,468	0,394–0,441

Таким образом, при поиске активности в эксперименте, каждая из структур может показать вышеперечисленные виды активности, поэтому исследуемые производные бензотиазола могут быть рассмотрены как родоначальные структуры для нового класса лекарственных средств против нейродегенеративных заболеваний.

Для получения сведений о показателях констант кислотности реализован титриметрический анализ образцов DZ2, DZ3, MZ2, MZ3. Определение проводили на титраторе АТП-02 алкалометрическим методом с потенциометрической фиксацией точки эквивалентности. Сведения о показателях кислотности необходимы для того, чтобы сделать вывод о степени ионизации новых образцов. Чем значение показателя меньше, тем большие кислотные свойства проявляет соединение. Помимо этого, показатель является фармакокинетической характеристикой, поскольку показывает растворимость и распределение потенциальных лекарственных веществ в биологических средах организма. А также влияет на механизм транспорта соединений через биологические мембраны. Для исследуемых бензотиазолов pK_a 9,45 – 10,78 – очень слабые кислотные свойства, пассивная диффузия усиливается в направлении более высокого значения pH из-за ионизационного равновесия.

Заключение

Осуществлен одnoreакторный синтез N-гидрокси, N-метокси и N-этоксibenzoил производных бензотиазол-2-амин по реакции Шотте-

на – Баумана в среде метилхлорида. Выход целевых продуктов достигал 80 %. Согласно расчетам, синтезированные соединения сочетают в себе различные виды активностей и могут оказаться перспективными структурами для проведения экспериментального скрининга рассматриваемых видов биологической активности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Galochkina, A.V., Bollikanda RK, Zarubaev VV, et al. / Synthesis of novel derivatives of 7,8-dihydro-6H-imidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-5-one and their virus-inhibiting activity against influenza A virus. // *Arch Pharm Chem Life Sci*. 2019; 352:e1800225. – <https://doi.org/10.1002/ardp.201800225>.
2. Takamatsu, Y., Aoki MBulut H, Das D, et al. / Novel Protease Inhibitors Containing C-5-Modified bis-Tetrahydrofuranylethane and Aminobenzothiazole as P2 and P2' Ligands That Exert Potent Antiviral Activity against Highly Multidrug-Resistant HIV-1 with a High Genetic Barrier against the Emergence of Drug Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2019. 63:10.1128/aac.00372-19. – <https://doi.org/10.1128/aac.00372-19>.
3. Wu, H., Bock S, Snitko M, Berger T, et al. / Novel Dengue Virus NS2B/NS3 Protease Inhibitors. // *Antimicrob Agents Chemother* 2015. 59. – <https://doi.org/10.1128/aac.03543-14>.
4. Amnerkar, N. D., Bhongade, B. A., Bhusari, K. P. / Synthesis and biological evaluation of some 4-(6-substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino-1,3-thiazole-2-amines and their Schiff bases // *Arabian J. Chem*. 2015, 8, 545. – <https://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.11.034>.
5. Yurttaş, L., Özkay, Y., Duran, M., et al. / Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new dithiocarbamate derivatives bearing thiazole/benzothiazole rings. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2016. 191(8). – P. 1166–1173. – <https://doi.org/10.1080/10426507.2016.1150277>.
6. Tariq, S, Alam O, Amir M. / Synthesis, p38 α MAP kinase inhibition, anti-inflammatory activity, and molecular docking studies of 1,2,4-triazole-based benzothiazole-2-

amines. // *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2018; 351:e1700304. – <https://doi.org/10.1002/ardp.201700304>.

7. Kumar, V., Sharma, S., & Husain, A. / Synthesis and in vivo Anti-inflammatory and Analgesic activities of Oxadiazoles clubbed with Benzothiazole nucleus. // *International Current Pharmaceutical Journal*, 4(12), 2015. – P. 457–461. – <https://doi.org/10.3329/icpj.v4i12.25597>.

8. Diaa, A. Ibrahim, Deena S. Lasheen, Maysoun Y. et al. / Design and synthesis of benzothiazole-6-sulfonamides acting as highly potent inhibitors of carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Volume 23, Issue 15, 2015, Pages 4989-4999, ISSN 0968-0896. – <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.05.019>.

9. Thakur, A., Verma, M., Bharti, R., Sharma, R. / Oxazole and isoxazole: From one-pot synthesis to medical applications // *Tetrahedron*. 2022, V. 119, 132813. – <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132813>.

10. Левданский, В. А. Продукты конденсации бетулиновой кислоты с некоторыми алифатическими аминами и аминокислотами / В. А. Левданский // Журнал СФУ. Химия. 2008. 1 (1), 88–96.

11. Obieta, Maria & Urgoitia, Garazi & Herrero, María & SanMartin, Raul.. / Efficient iron-catalyzed direct acylation of amines with carboxylic acids and esters under oxygenated conditions. // *Catalysis Science & Technology*. (2024) 14. 10.1039/D3CY01429K.

12. Дьяченко, В. С. Синтез адамантилсодержащих амидов щавелевой кислоты / В. С. Дьяченко, В. В. Бурмистров, Г. М. Бутов [и др.] // V Международная конференция-школа по химической технологии : сборник тезисов докладов сателлитной конференции XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, Волгоград, 16–20 мая 2016 года. Том 1. – Волгоград: Волгоградский государственный технический университет, 2016. – С. 387–388.

13. Режим доступа: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/downloads.php>.

14. Sumit, Kumar A, Mishra A. K. Advancement in Pharmacological Activities of Benzothiazole and its Derivatives: An Up to Date Review. *Mini Rev Med Chem*. 2021;21(3):314–335.

15. Makhaeva, G. F., Kovaleva, N. V., Boltneva, N. P., Lushchekina, S. V., Rudakova, E. V., Stupina, T. S., Terentiev, A. A., Serkov, I. V., Proshin, A. N., Radchenko, E. V., Palyulin, V. V., Bachurin, S. O., & Richardson, R. J. (2020). Conjugates of tacrine and 1,2,4-thiadiazole derivatives as new potential multifunctional agents for Alzheimer's disease treatment: Synthesis, quantum-chemical characterization, molecular docking, and biological evaluation. *Bioorganic Chemistry*, 94, Article 103387.

16. Karaca, Şevval, Derya Osmaniye, Begüm Nurpelin Sağlık, Serkan Levent, Sinem Ilgın, Yusuf Özkay, Ahmet Çağrı Karaburun, Zafer Asım Kaplancıklı, и Nalan Gündoğdu-Karaburun. Synthesis of Novel Benzothiazole Derivatives and Investigation of Their Enzyme Inhibitory Effects Against Alzheimer's Disease. 2022.

17. Цублова, Е. Г. Исследование противогипоксической активности производных бензотиазола / Е. Г. Цублова, Т. Н. Носко, М. В. Арбаева // *Фундаментальные исследования*, 2008. – № 8. – С. 48–48.

18. Студенцов, Е. П. 2-Арилбензотиазолы: перспективы создания противораковых и диагностических препаратов / Е. П. Студенцов, А. А. Головина, Р. Н. Красикова [и др.] // *Журнал общей химии*. – 2021. – Т. 91, № 1. – С. 3–37.

REFERENCES

1. Galochkina, A. V., Bollikanda R. K., Zarubaev V. V., et al. / Synthesis of novel derivatives of 7,8-dihydro-6H-

imidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-5-one and their virus-inhibiting activity against influenza A virus. // *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2019; 352:e1800225. – <https://doi.org/10.1002/ardp.201800225>.

2. Takamatsu, Y., Aoki MBulut H, Das D, et al. / Novel Protease Inhibitors Containing C-5-Modified bis-Tetrahydrofuranylethane and Aminobenzothiazole as P2 and P2' Ligands That Exert Potent Antiviral Activity against Highly Multidrug-Resistant HIV-1 with a High Genetic Barrier against the Emergence of Drug Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2019. 63:10.1128/aac.00372-19. – <https://doi.org/10.1128/aac.00372-19>.

3. Wu, H., Bock S, Snitko M, Berger T, et al. / Novel Dengue Virus NS2B/NS3 Protease Inhibitors. // *Antimicrob Agents Chemother* 2015. 59. – <https://doi.org/10.1128/aac.03543-14>.

4. Amnerkar, N. D., Bhongade, B. A., Bhusari, K. P. / Synthesis and biological evaluation of some 4-(6-substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino-1,3-thiazole-2-amines and their Schiff bases // *Arabian J. Chem.* 2015, 8, 545. – <https://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.11.034>.

5. Yurttaş, L., Özkay, Y., Duran, M., et al. / Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new dithiocarbamate derivatives bearing thiazole/benzothiazole rings. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2016. 191(8), 1166–1173. – <https://doi.org/10.1080/10426507.2016.1150277>.

6. Tariq, S., Alam O, Amir M. / Synthesis, p38α MAP kinase inhibition, anti-inflammatory activity, and molecular docking studies of 1,2,4-triazole-based benzothiazole-2-amines. // *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2018; 351:e1700304. – <https://doi.org/10.1002/ardp.201700304>.

7. Kumar, V., Sharma, S., & Husain, A. / Synthesis and in vivo Anti-inflammatory and Analgesic activities of Oxadiazoles clubbed with Benzothiazole nucleus. // *International Current Pharmaceutical Journal*, 4(12), 2015. 457–461. – <https://doi.org/10.3329/icpj.v4i12.25597>.

8. Diaa, A. Ibrahim, Deena S. Lasheen, Maysoun Y. et al. / Design and synthesis of benzothiazole-6-sulfonamides acting as highly potent inhibitors of carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Volume 23, Issue 15, 2015, Pages 4989-4999, ISSN 0968-0896. – <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.05.019>.

9. Thakur, A., Verma, M., Bharti, R., Sharma, R. / Oxazole and isoxazole: From one-pot synthesis to medical applications // *Tetrahedron*. 2022, V. 119, 132813. – <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132813>.

10. Levdansky, V. A. / Condensation Products of Betulinic Acid with Some Aliphatic Amines and Amino Acids // *Journal of SFU. Chemistry*. 2008. 1 (1), 88–96 p.

11. Obieta, Maria & Urgoitia, Garazi & Herrero, María & SanMartin, Raul.. / Efficient iron-catalyzed direct acylation of amines with carboxylic acids and esters under oxygenated conditions. // *Catalysis Science & Technology*. (2024) 14. 10.1039/D3CY01429K.

12. Synthesis of Adamantyl-Containing Oxalic Acid Amides / V. S. Dyachenko, V. V. Burmistrov, G. M. Butov [et al.] // V International Conference-School on Chemical Technology: Collection of Abstracts of the Satellite Conference of the 20th Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry, Volgograd, May 16–20, 2016. Volume 1. – Volgograd: Volgograd State Technical University, 2016. – Pp. 387–388.

13. Accessmade: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/downloads.php>.

14. Sumit, Kumar A, Mishra AK. Advancement in Pharmacological Activities of Benzothiazole and its Derivatives: An Up to Date Review. *Mini Rev Med Chem*. 2021;21(3):314–335.

15. Makhaeva, G. F., Kovaleva, N. V., Boltneva, N. P., Lushchekina, S. V., Rudakova, E. V., Stupina, T. S., Terentiev, A. A., Serkov, I. V., Proshin, A. N., Radchenko, E. V., Palyulin, V.

V., Bachurin, S. O., & Richardson, R. J. (2020). Conjugates of tacrine and 1,2,4-thiadiazole derivatives as new potential multifunctional agents for Alzheimer's disease treatment: Synthesis, quantum-chemical characterization, molecular docking, and biological evaluation. *Bioorganic Chemistry*, 94, Article 103387.

16. Karaca, Şevval, Derya Osmaniye, Begüm Nurpelin Sağlık, Serkan Levent, Sinem Ilgın, Yusuf Özkay, Ahmet Çağrı Karaburun, Zafer Asım Kaplancıklı, и Nalan Gündoğdu-Karaburun. Synthesis of Novel Benzothiazole Derivatives

and Investigation of Their Enzyme Inhibitory Effects Against Alzheimer's Disease. 2022.

17. Tsublova, E. G., Nosko T.N., Arbaeva M.V. Study of the Antihypoxic Activity of Benzothiazole Derivatives // *Fundamental Research*. 2008. No. 8. Pp. 48–48.

18. 2-Arylbenzothiazoles: Prospects for the Development of Anti-Cancer and Diagnostic Drugs / E. P. Studentsov, A. A. Golovina, R. N. Krasikova [et al.] // *Journal of General Chemistry*. – 2021. – Vol. 91, No. 1. – Pp. 3–37.

A. K. Brel, S. I. Dyachkov, S. V. Lisina, P. V. Sidorenko, S. V. Tremasova

SYNTHESIS OF AMIDES OF SUBSTITUTED HYDROXYBENZOIC ACIDS WITH A FRAGMENT OF BENZOTHAIAZOLE AS POTENTIAL DRUGS

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

✉ Svetlana V. Lisina, svlisina@gmail.com

Annotation: N-hydroxy-, N-methoxy and N-ethoxybenzoyl benzoyl derivatives of benzothiazole-2-amine, 6-methyl-benzothiazole-2-amine and 6-methoxy-benzothiazole-2-amine were synthesized by the Schotten-Bauman reaction in two stages without isolation of intermediate acyl chloride (single-reactor multicomponent synthesis) under optimal conditions. The structure of the obtained compounds is confirmed by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy data. The spectrum of biological activity of the compounds was evaluated using the PASS (Predictor of Activity Spectra for Substance) program. The results of studies using PASS Online indicate that the synthesized new N-benzothiazole-2-yl-benzamides combine various types of activities and may turn out to be interesting promising structures for conducting experimental screening of the biological activities under consideration.

Keywords: hydroxybenzoic acids, benzothiazole-2-amine, hydroxybenzamides, acylation, Schotten-Bauman reaction, biological activity

Funding: The study was carried out under agreement No. 9 dated 12.12.2024 (on the provision of a state scientific grant from the Volgograd Region).

For citation: Brel A. K., Dyachkov S. I., Lisina S. V., Sidorenko P. V., Tremasova S. V. Synthesis of amides of substituted hydroxybenzoic acids with a fragment of benzothiazole as potential drugs. *Izvestiya VolgGTY*. 2025; 12(307): 34–44. DOI: 10.35211/1990-5297-2025-12-307-34-44.

Information about the authors:

Anatoly K. Brel, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Department for Chemistry, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3980-2847>

E-mail: brelak@yandex.ru

Semen I. Dyachkov, post-graduate student, Department for Chemistry, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0001-3945-8831>

E-mail: semen99dyachkov@mail.ru

Svetlana V. Lisina, Cand. Sci. (Chem), Associate Professor, Department for Chemistry, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5080-4854>

E-mail: svlisina@gmail.com

Polina V. Sidorenko, Senior Lecturer at the Department of Chemistry, Volgograd State Medical University.

E-mail: polina.sidorenko96@gmail.com

Svetlana V. Tremasova, Senior Lecturer at the Department of Chemistry, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0003-5198-5540>

E-mail: tremsvetlana@yandex.ru

Contribution of the authors:

Anatoly K. Brel – defining the purpose of the work, analysis of experiments.

Semen I. Dyachkov – synthesis of compounds, analysis of experiments, writing of the article.

Svetlana V. Lisina – analysis of experiments, calculation of PASS values, participated in the discussion of the results.

Polina V. Sidorenko – conducting thin-wall chromatography, analysis of experiments.

Svetlana V. Tremasova – melting point measurement, analysis of experiments.

Статья поступила в редакцию – 30.09.2025, доработана – 17.11.2025, подписана в печать – 03.12.2025

The article was submitted – 30.09.2025, revised – 17.11.2025, accepted for publication – 03.12.2025