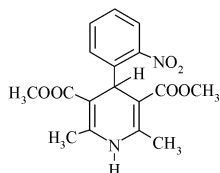
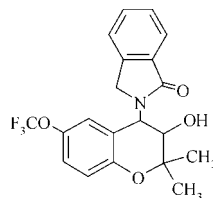


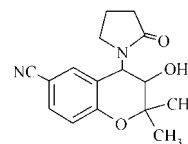
2 (флоридон)



3 (коринфар)

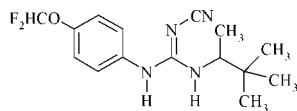


8

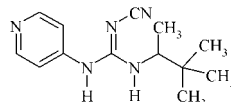


9 (хромаколим)

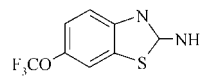
Схема 2



4 (флокалин)



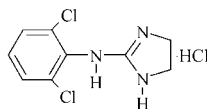
5 (пинацидил)



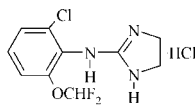
10

Схема 5

Схема 3



6 (клофелин)



7

Схема 4

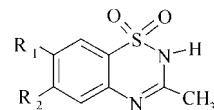
кальциевых каналов, значительно менее токсичный, чем его аналог с нитрогруппой — коринфар (нифедипин) (3) [11] (схема 2).

Ранее [12–14] нами было показано, что фторсодержащий активатор калиевых каналов флокалин (4) — аналог препарата “Пинацидил” (5), содержащий вместо пиридинового кольца бензольное с дифторметокси-группой [15] обладает более выраженными кардиопротекторными свойствами и проявляет гораздо меньшую токсичность, чем нефторированные аналоги этого препарата (схема 3).

Синтезирован также аналог клофелина (6), содержащий вместо атома хлора в бензольном кольце дифторметокси-группу (7) [16] (схема 4).

Трифторметокси-группа была впервые введена в органические молекулы Л.М.Ягупольским в 1955 г. [17]. С тех пор получено более тридцати тысяч соединений, содержащих эту группировку, по электронной природе близкую к атому хлора, но сильно превосходящую его по липофильности [9]. Кроме того, группа OCF_3 устойчива к действию кислот, оснований, восстановителей и окислителей, а также исключительно термически устойчива [9]. Поэтому соединения с этой группировкой широко используются в качестве лекарственных препаратов, пестицидов, жидких кристаллов [18]. Например, синтезирован содержащий трифторметокси-группу вместо циано-группы аналог 8 известного активатора калиевых каналов хромаколима (9), который аналогичен хромаколиму по антигипертензивному действию, но превосходит его по длительности этого эффекта [19] (схема 5).

Недавно введен в медицинскую практику для лечения бокового амиотрофического склероза и болезни Паркинсона впервые синтезированный в ИОХ НАН Украины 2-амино-6-трифторметоксибензтиазол (10) [20]. Этот нейропротектор будет



11 (a-j)

Схема 6

где: $R_1 = \text{OCF}_3$, $R_2 = \text{H}$ (11a); $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCF}_3$ (11b); $R_1 = \text{OCHF}_2$, $R_2 = \text{H}$ (11c); $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCHF}_2$ (11d); $R_1 = \text{OCHF}_2$, $R_2 = \text{Br}$ (11e); $R_1 = \text{OCHF}_2$, $R_2 = \text{морфолинил-}$ (11f); $R_1 = \text{I}$, $R_2 = \text{OCHF}_2$ (11g); $R_1 = \text{CN}$, $R_2 = \text{OCHF}_2$ (11h); $R_1 = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{OCHF}_2$ (11i); $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{OCHF}_2$ (11j)

производиться на Борщаговском химико-фармацевтическом заводе под названием “Боризол” [21].

Заметное улучшение фармакологических свойств лекарственных препаратов, которое достигается путем введения в определенные ключевые места их молекул дифторметокси- или трифторметокси-группы, побудило нас выяснить, как влияет на биологическую активность замена на эти группировки атома хлора в диазоксиде (1).

В настоящей работе описан синтез и влияние на системную гемодинамику, тонус сосудов и показатели работы сердца аналогов препарата “Диазоксид” 11, содержащих в положении 7 или 6 гетероцикла фармакоформные дифторметокси- или трифторметокси-группы вместо атома хлора, а также одновременно ряд других заместителей: Br, I, CN, NO_2 , NH_2 , морфолинил- (схема 6).

Наиболее удобным методом синтеза диазоксида (1) [22] является цепь превращений, начинающаяся с сульфирования 4-хлоранилина [23]. Соединение 11a аналог диазоксида (1) с трифторметокси-группой вместо атома хлора было синтезировано нами, исходя из доступного 4-трифторметоксианилина (12) согласно схеме 7. Анилин 12 был просульфирован в орто-положение методом “запекания” [24], который заключался в нагревании сульфата амина 12 в трихлорбензоле при 210–215°C. Полученную таким образом 2-амино-5-трифторметоксисульфокислоту (13) превращали в 2-ацетиламино-5-трифторметоксисульфохлорид (15) действием PCl_5 на пиридинийсульфонат (14), образующийся с количественным выходом при действии на соединение 13 избытка пиридина и уксусного ангидрида по аналогии с работой [25]. Сульфохлорид 15 без выделения

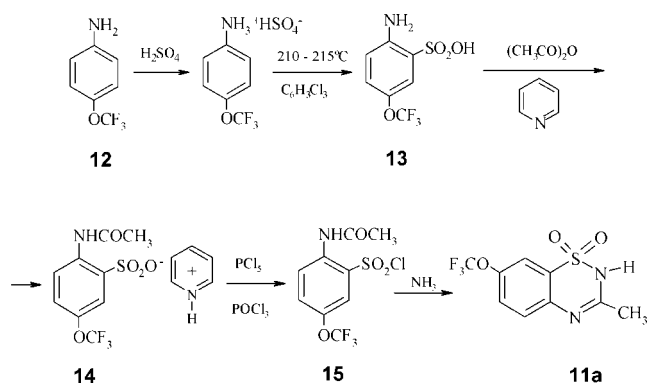
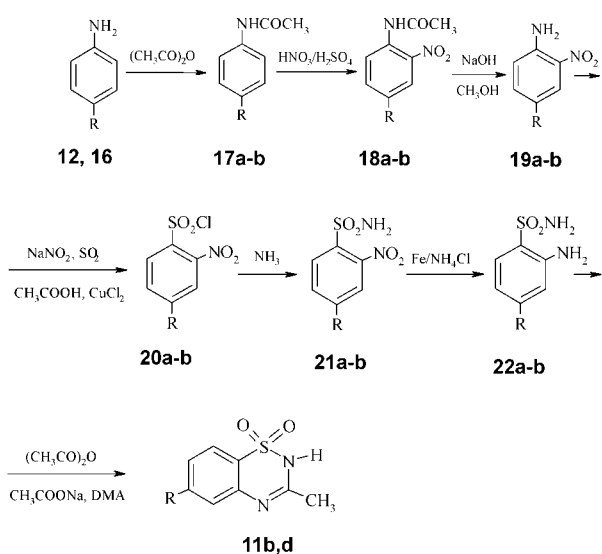


Схема 7



R = OCF₃ (a, 11b), OCHF₂ (b, 11d)

Схема 8

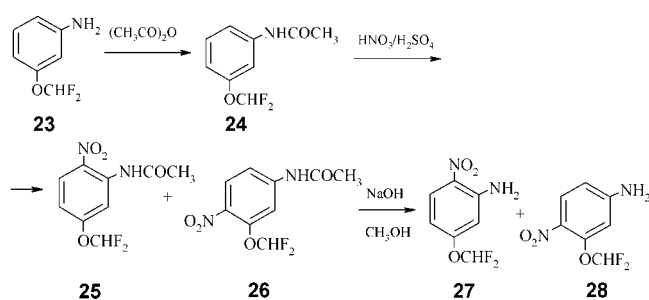


Схема 9

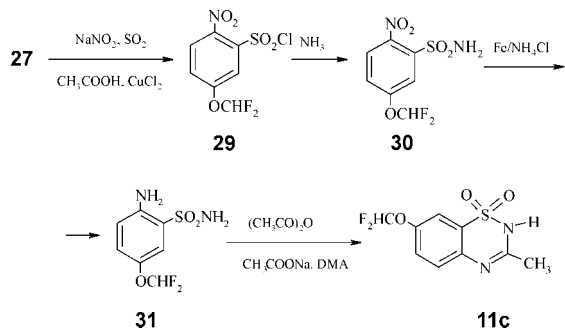


Схема 10

замыкают в 7-трифторметокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид (**11a**) действием амиака на его раствор в толуоле.

Получить аналогичным путем, исходя из более доступного 4-дифторметоксианилина **16**, аналог диазоксида (**1**) с дифторметокси группой вместо атома хлора 7-дифторметокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид (**11c**) невозможно, так как в жестких условиях сульфирования происходит гидролиз дифторметокси группы. Нами разработан другой метод получения соединения **11c**, который будет описан ниже.

Синтез 6-трифторметокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксида **11b** и 6-дифторметокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксида **11d** проводили, исходя из 4-трифторметоксианилина **12** и 4-дифторметоксианилина **16** по схеме 8. Нитрование ацетильных производных **17a-b** приводит к одному возможному изомеру нитропродуктов **18a-b**, гидролиз которых приводит к нитроанилинам **19a-b**. [26-27]. Аминогруппу нитроанилинов **19** замещали на сульфохлоридную по методу [28] и получали 2-нитро-4-трифтор(дифтор)-метоксибензолсульфохлориды **20a-b**, которые растворяли в безводном эфире и при температуре 20°C насыщали раствор амиаком, что приводило к образованию сульфамидов **21a-b**. Восстановление нитросульфамидов **21** железом в водно-спиртовом растворе хлористого аммония приводило к аминсульфамидам **22a-b**, которые ацетилировали уксусным ангидридом *in situ* до диацетильных производных, замыкание которых в присутствии ацетата натрия в диметилацетамиде приводило к искомым аналогам диазоксида **11b** и **11d**.

Для синтеза соединения **11c** мы исходили из 3-дифторметоксианилина **23** [27]. Его ацетильное производное **24** нитруют смесью азотной (плотность 1.41) и серной (плотность 1.84) кислот в объемном соотношении 1:1. При этом образуется смесь продуктов нитрования **25** и **26** в молярном соотношении 2:1. После омыления этой смеси 10% NaOH была получена смесь 2-нитро-5-дифторметоксианилина **27** и 4-нитро-5-дифторметоксианилина **28** в молярном соотношении 2:1, которую разделяли колоночной хроматографией. *o*-Нитроанилин **27** был получен, исходя из ацетанилида **24**, с выходом 45% (схема 9).

По аналогии с превращениями, соответствующими схеме 8, далее аминогруппу нитроанилина **27** меняли на сульфохлоридную и получали 2-нитро-5-дифторметоксибензолсульфохлорид **29**, из которого при действии амиака образовывался нитросульфамид **30**. Восстановление соединения **30** железом в водно-спиртовом растворе хлористого аммония приводило к аминсульфамиду **31**, который ацетилировали уксусным ангидридом *in situ* до диацетильного производного и замыкали в искомый аналог диазоксида **11c** в присутствии ацетата натрия в диметилацетамиде (схема 10).

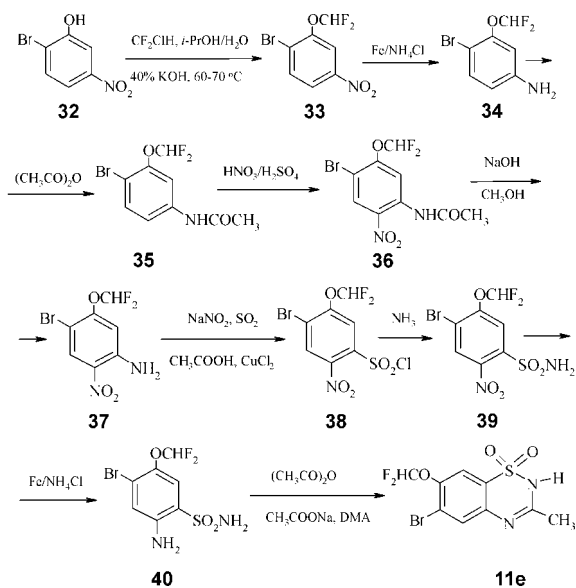
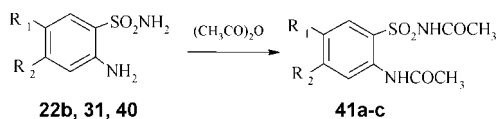


Схема 11



$R_1 = \text{OCHF}_2, R_2 = \text{H}$ (31, 41a); $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OCHF}_2$ (22b, 41b); $R_1 = \text{OCHF}_2, R_2 = \text{Br}$ (40, 41c)
Схема 12

Для получения бромсодержащего аналога 11е исходили из 2-бром-5-нитрофенола 32. Его взаимодействие с дифторхлорометаном в щелочной среде в растворе изопропанола приводит к 2-бром-5-нитрофенилдифторометилловому эфиру 33 [14]. Нитросоединение 33 восстанавливали железом в присутствии хлористого аммония до 3-дифторометокси-4-броманилина 34, исходя из которого получали 11е по той же схеме, что и соединения 11b и 11d (схема 11).

Следует отметить, что при кипячении о-аминобензолсульфамидов 22b, 31 и 40 с уксусным ангидридом могут быть получены и выделены диацетильные производные 41 (схема 12).

При кипячении соединений 41 с морфолином в растворе диметилформамида по аналогии с [29] происходит их замыкание в бензотиазин-1,1-диоксиды. В случае 41a и 41b при этом образуются целевые продукты 11c и 11d, но в случае соединения 41c, содержащего в ароматическом кольце активированный электроноакцепторной ацетил-аминосульфогруппой атом брома, в этих условиях происходит замена брома на остаток морфолина с образованием 6-морфолино-7-дифторметокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксида 11f (схема 13).

Аналоги диазоксида 11g и 11j были получены путем замещения в ароматическом кольце соединения 11d. Йодирование 11d N-йодсукцинимидом в растворе концентрированной серной кислоты приводит к йодпроизводному 11g, из которого цианопродукт 11h образуется при замене атома

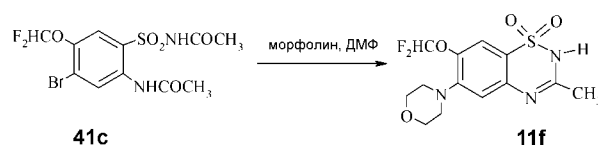


Схема 13

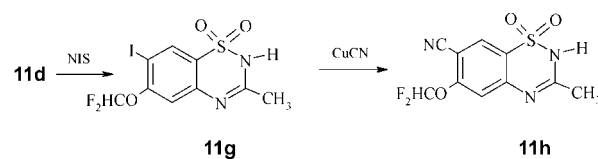


Схема 14

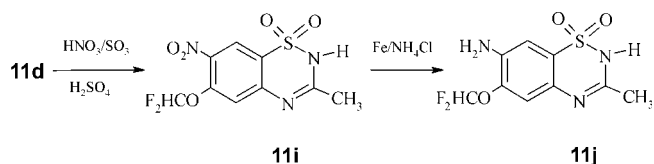


Схема 15

йода на цианогруппу взаимодействием с цианидом меди в диметилацетамиде (схема 14).

Нитрование 11d удается осуществить дымящей азотной кислотой в 10% олеуме. Нитропродукт 11i восстанавливают в амин 11j железом в водно-спиртовом растворе хлорида аммония (схема 15).

Трифторметокси- и дифторметоксисодержащие аналоги диазоксида 11a-j представляют собой бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества. Их состав и строение подтверждены данными элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений 11 приведены в табл. 1, данные ЯМР-спектров — в табл. 2, влияние на показатели гемодинамики крыс по сравнению с диазоксидом 1 — в табл. 3.

Благодаря работам сотрудников Института физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины [30-31] доказано, что аналоги диазоксида (1), содержащие в положениях 6 и 7 гетероцикла OCHF_2 - и OCF_3 -группы, являются активаторами калиевых каналов и обладают кардиопротекторными и вазодилаторными свойствами. Препараты 11a (7- OCF_3) и 11c (7- OCHF_2) более эффективны и быстрее проявляют гипотензивный эффект по сравнению с диазоксидом (1). Их 6-замещенные аналоги — препараты 11b и 11d не вызывают значительных изменений функций сердца, но улучшают восстановление ишемизированного миокарда. Основной механизм их кардиопротекторного действия заключается в активации как сарколеммальных, так и митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов.

В Институте органической химии НАН Украины (при участии Е.В.Тарасовой) были изучены гемодинамические характеристики фторсодержащих аналогов диазоксида (1) — препаратов 11a-j по сравнению с диазоксидом.

Диазоксид 1 вызывает выраженное и продолжительное (больше 1 ч) снижение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений

Таблица 1

Характеристики 3-метил-2Н-1,2,4-бензотиадин-1,1-диоксидов 11а-ј

Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %		Т.пл., °С	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			А	Б		С	Н	N		С	Н	N
11a	OCF ₃	H	92*		279-281	38,79	2,55	10,12	C ₉ H ₇ F ₃ N ₂ O ₃ S	38,57	2,50	10,00
11b	H	OCF ₃	91		293-295	38,66	2,54	10,30	C ₉ H ₇ F ₃ N ₂ O ₃ S	38,57	2,50	10,00
11c**	OCHF ₂	H	90	96	236-238	40,97	2,85	10,64	C ₉ H ₈ F ₂ N ₂ O ₃ S	41,42	3,08	10,68
11d**	H	OCHF ₂	91	95	227-229	41,05	3,11	10,59	C ₉ H ₈ F ₂ N ₂ O ₃ S	41,42	3,08	10,68
11e	OCHF ₂	Br	85		263-264	31,96	2,10	8,24	C ₉ H ₇ BrF ₂ N ₂ O ₃ S	31,68	2,05	8,21
11f	OCHF ₂	морфо- линил-	-	47	278-280	45,45	4,49		C ₁₃ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₄ S	44,95	4,39	
11g	I	OCHF ₂	71		277-278	27,72	1,97		C ₉ H ₇ F ₂ IN ₂ O ₃ S	27,84	1,80	
11h	CN	OCHF ₂	13		272-274	41,70	2,55	14,27	C ₁₀ H ₇ F ₂ N ₃ O ₃ S	41,54	2,42	14,58
11i	NO ₂	OCHF ₂	58		237-238	34,89	2,58	13,55	C ₉ H ₇ F ₂ N ₃ O ₅ S	35,18	2,30	13,68
11j	NH ₂	OCHF ₂	14		282-284	38,70	3,17	15,02	C ₉ H ₉ F ₂ N ₃ O ₃ S	38,98	3,24	15,15

* Синтезирован, исходя из пиридиниевой соли 2-ацетиламино-5-трифторметоксибензолсульфонокислоты.

** Описан в патенте [32]

(ЧСС) у крыс. Позитивным в его действии является снижение АД на фоне существенного увеличения ударного объема крови (УОК) — показателя насосной функции сердца. В то же время наблюдаются и негативные эффекты — нарушение дыхания, фибрилляция предсердий. Препарат **11a**, судя по значению и длительности снижения артериального давления (АД) систолического у крыс, действует аналогично диазоксиду, но выгодно отличается от него тем, что вызывает существенное падение АД диастолического, то есть обладает более выраженной вазодилататорной способностью. Другой положительной особенностью действия **11a** является то обстоятельство, что падение АД наступает практически сразу после введения препарата и достигает максимума на десятой минуте. Длительность снижения АД составляла бо-

лее 1 ч. При этом незначительная фибрилляция наблюдается только в единичных случаях. В отличие от него препарат **11b** (6-OCF₃) в гораздо меньшей степени снижает АД, но вызывает нарушения сердечного ритма. Препарат **11c** (7-OCHF₂) показывал меньшее (приблизительно в 1,5 раза) влияние на АД и ЧСС крыс по сравнению с диазоксидом **1**. Препарат **11d** (6-OCHF₂), судя по величине и продолжительности снижения АД, действует аналогично диазоксиду **1**, но вызывает выраженное падение УОК. Преимуществом препарата **11d** по сравнению с **1** является также меньшее влияние на ЧСС. Однако во всех случаях сразу после введения препарата наблюдалась фибрилляция предсердий, которая продолжалась не более 1 мин. Препарат **11e** (R₁ = OCHF₂, R₂ = Br) по своему действию несколько превосходит диазоксид

Таблица 2

Данные ЯМР-спектров соединений 11 а-ј

Соединение	Растворитель	ПМР-спектр, δ, м.д.					¹⁹ F, δ, м.д.
		3H, CH ₃ , с	Наром	1H, OCHF ₂ , τ, ² J _{H-F} = 72 Гц	1H, NH, уш.с.	другие протоны	2F, OCHF ₂ , д, ² J _{H-F} = 72 Гц
11a	DMSO-d ₆	2,32	7,55-7,92 м	-	12,27		-58,0 (3F, CF ₃ , с)
11b	DMSO-d ₆	2,34	7,56-7,94 м	-	12,29		-57,9 (3F, CF ₃ , с)
11c	DMSO-d ₆	2,30	7,34-7,59 м	7,39	12,19		-82,6
11d	DMSO-d ₆	2,30	7,0 с, 7,23 д, 7,87 д	7,39	12,12		-82,5
11e	ацетон-d ₆	2,33	7,67 с (2H)	7,24	11,81		-82,1
11f	ацетон-d ₆	2,37	6,87 с, 7,46с	7,08	12,0	3,14 τ (4H, CH ₂ N); 3,79 τ (4H, CH ₂ O)	-83,2
11g	ацетон-d ₆	2,36	7,14 с, 8,23 с	7,17	11,95		-82,8
11h	ацетон-d ₆	2,40	7,34 с, 8,40 с	7,30	11,90		-82,9
11i	ацетон-d ₆	2,48	7,36 с, 8,49 с	7,32	12,15		-82,7
11j	DMSO-d ₆	2,27	6,95 с, 7,25 с	7,07	11,55	5,27 уш.с (NH ₂)	-83,1

Таблица 3

Влияние диазоксида 1 и его фторсодержащих аналогов 11a, 11c-11g, 11i на показатели гемодинамики крыс

Вещество	ЧСС, уд./мин, изменение %	АД сист., мм рт.ст., изменение %	АД диаст., мм рт.ст., изменение %	УОК, мл/мин, изменение %	Особенности действия и побочные эффекты
1	-22,4±2,2	-15,57±1,27	-16,16±3,98	+33,60±5,24	Продолжительность снижения АД больше 1 ч, в ряде случаев - нарушение дыхания, предсердные фибрилляции длительностью 1-2 мин
11a	-20,2±2,0	-17,9±1,8	-26,9±6,2*	-19,2±3,8*	Продолжительность снижения АД больше 1 ч, снижение АД начинается сразу после введения
11c	-15,03±0,79***	-10,80±1,27**	-11,52±3,98	-12,90±1,37*	Продолжительность снижения АД больше 1 ч, в ряде случаев была фаза увеличения АД. Снижение АД начиналось с 10-15 мин
11d	-10,34±1,68*	-15,86±1,69	-14,72±1,15	-19,40±2,90*	Продолжительность снижения АД больше 1 ч, сразу после введения - фибрилляции длительностью 1-2 мин
11e	-7,18±3,98	-22,14±1,86	-21,42±1,42	+23,50±1,41	Снижение АД начиналось с 10-15 мин
11f	-4,71±1,54	-13,76±1,24	-6,5±1,4	+16,25±1,46	Очень слабое влияние на АД диаст.
11g	0±1,5	-23,57±3,11	-24,37±3,26	-48,40±5,40	Недостатком является существенное снижение насосной функции сердца
11i	-7,92±1,72	-12,65±1,54	-10,51±3,98	+30,90±3,98	Имело место повышение АД в течение первых 5-10 мин, часто нарушение дыхания

Все изменения показателей достоверны относительно исходного уровня. * $p < 0,01$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,05$

1, при этом увеличивается УОК при практически неизменной ЧСС. Снижение АД начиналось с 10-15 мин с момента введения препарата. Влияние препарата **11f** ($R_1 = \text{OCHF}_2$, $R_2 = \text{морфолин-}$) на показатели гемодинамики выражено слабо. Положительным свойством является способность повышать УОК. Препарат **11g** ($R_1 = \text{I}$, $R_2 = \text{OCHF}_2$) более существенно снижает АД, при этом меньше угнетает ЧСС. Его недостатком является снижение насосной функции сердца (УОК). В ряде случаев при введении **11g** наблюдалась тахикардия (повышение ЧСС), которая, очевидно, имела рефлекторный характер и возникла в ответ на снижение УОК. Препарат **11i** ($R_1 = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{OCHF}_2$) оказывает более слабое влияние на показатели гемодинамики, чем диазоксид **1** (АД и ЧСС снижаются менее существенно). Положительным свойством этого вещества является способность повышать УОК. Однако есть и негативные стороны влияния **11i** в течение первых 5-10 мин после введения наблюдалось повышение АД и нарушение дыхания. Препараты **11h** ($R_1 = \text{CN}$, $R_2 =$

OCHF_2) и **11j** ($R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{OCHF}_2$) не оказывали заметного влияния на АД. Исследования их влияния на насосную функцию сердца не проводилось.

В отделе медико-биологических исследований Института органической химии НАН Украины проведена лабораторная оценка острой токсичности диазоксида **1** и его трифторметокси- и дифторметоксианалогов **11a-d** (Опыты проводили на крысах и белых мышах при пероральном и подкожном введении). Установлены и приведены в табл. 4 значения дозы, которая вызывает гибель 50% экспериментальных животных (ЛД₅₀).

Полученные результаты подтверждают, что дифторметокси- и трифторметоксисодержащие аналоги диазоксида **11a-j** действуют на показатели гемодинамики аналогично диазоксиду **1**. Кроме того, препарат **11c**, несмотря на более умеренное гипотензивное влияние *in vivo*, проявляет более сильные вазодилаторные свойства *in vitro* и не вызывает аритмогенного эффекта, а препарат **11d**, хотя и оказывает меньшее вазодилаторное действие по сравнению с **1** и **11c**, проявляет наибольшие кардиопротекторные свойства при реперфузии ишемического сердца [30-31]. Препарат **11a** (7-OCF₃) обладает наиболее выраженными вазодилаторными свойствами. Другой положительной особенностью его действия является то, что АД снижается непосредственно после введения и остается неизменным до окончания эксперимента. Кроме того, препарат **11a** практически не вызывал аритмогенного эффекта. Эти результаты позволяют рассматривать соединение **11a** в качестве перспективного лекарственного препарата.

Таблица 4

Значения дозы, которая вызывает гибель 50% животных (ЛД₅₀)

Соединение	R ₁	R ₂	ЛД ₅₀ мг/кг
1 (дiazоксид)			1110±30
11a	OCF ₃	H	1000
11b	H	OCF ₃	1000
11c	OCHF ₂	H	1110±10
11d	H	OCHF ₂	1110±30

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F получены на спектрометре Varian VXR-300, рабочая частота 299,5 МГц и 282,2 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены в м.д. относительно Me_4Si и CCl_3F . Константы расщепления приведены в Гц. ИК-спектры получены на приборе VR-20 в таблетках KBr. Температуры плавления определяли в открытых капиллярах.

Трифторметокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид 11a. Смесь 11,34 г (0,03 Моль) пиридиниевой соли 2-ацетиламино-5-трифторметоксибензолсульфокислоты (**14**), 9,36 г (0,045 Моль) PCl_5 и 10 мл POCl_3 перемешивают 2 ч при 60–65°C. POCl_3 и избыток PCl_5 отгоняют в вакууме. Остаток смешивают с 50 мл безводного толуола, перемешивают 30 мин при 30–35°C, фильтруют. Фильтрат, содержащий 2-ацетиламино-5-трифторметоксибензолсульфохлорид (**15**), смешивают с 60 мл насыщенного раствора аммиака в абсолютном этаноле и пропускают ток газообразного аммиака при 25–30°C до насыщения. Растворитель упаривают в вакууме досуха. Остаток смешивают с 50 мл воды и подкисляют 15% HCl до $\text{pH} = 1$. Выпавший осадок кристаллизуют из этанола с водой (1:1).

Трифтор(дифтор)метокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксиды 11b-e. Метод А. Смесь 0,03 Моль соответствующего *o*-аминобензолсульфамида (**22a-b**, **31**, **40**) и 30 мл уксусного ангидрида кипятят 2 ч. Отгоняют 15–20 мл смеси уксусной кислоты и ангидрида, к остатку добавляют 15 мл диметилацетамида (ДМА) и 2,5 г (0,03 Моль) безводного ацетата натрия. Реакционную смесь кипятят 6 ч, отгоняют растворители до объема 10 мл. После охлаждения остаток размешивают с 150 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из водного метанола (1:1) с добавлением активированного угля.

Дифторметокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксиды 11c-d и 11f. Метод Б. Смесь 0,03 Моль соответствующего дифторметокси-содержащего диацетильного производного *o*-аминобензолсульфамида (**41a-c**), 10 мл морфолина и 15 мл ДМА кипятят 5 ч. Охлаждают, добавляют 150 мл воды и подкисляют 15% HCl до $\text{pH} = 1$. Образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из водного метанола (1:1).

6-Дифторметокси-7-иод-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид 11g. К раствору 1,3 г (0,005 Моль) **11d** в 10 мл серной кислоты ($d = 1,84$), приготовленному при 0°C, присыпают при этой температуре 2,27 г (0,01 Моль) *N*-йодсукцинимид. Суспензию интенсивно перемешивают 1 ч при 0°C и 1 ч при комнатной температуре и выливают на лед. Образовавшийся кристаллический осадок отфильтровывают, промывают 2% раствором сульфата натрия до исчезновения окраски йода, водой, сушат на воздухе и кристаллизуют из водного метанола (1:1).

6-Дифторметокси-7-циано-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид 11h. Смесь 1,95 г (0,005 Моль) **11g** и 1,8 г (0,02 Моль) CuCN в 15 мл безводного ДМА нагревают при 120–135°C 12 ч. Охлаждают, выливают в воду, подкисляют до $\text{pH} = 1$ и перемешивают 10 мин. Смесь фильтруют, экстрагируют на фильтре этилацетатом (3×15 мл). Органический слой отделяют, сушат MgSO_4 . Растворитель отгоняют в вакууме, остаток кристаллизуют из водного метанола (1:1). ИК: -2250 cm^{-1} (CN).

6-Дифторметокси-7-нитро-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид 11i. К смеси 3 мл азотной кислоты ($d = 1,52$) и 3 мл 10% олеума прибавляют 1,3 г (0,005 Моль) **11d**. Перемешивают 1 ч при 35–37°C, выливают на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из водного метанола (1:1).

6-Дифторметокси-7-амино-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид 11j. К раствору 1,54 г (0,005 Моль) **11i** в 15 мл метанола добавляют при перемешивании 3 г железного порошка, а затем по каплям раствор 1 г NH_4Cl в 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником 5 ч. Смесь фильтруют в горячем виде и промывают шлам горячим метанолом (3×20 мл). К фильтрату добавляют 15 мл воды и кипятят с активированным углем. Смесь фильтруют, упаривают до объема 7–8 мл и оставляют на 12 ч в холодильнике. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают.

2-Амино-5-трифторметоксибензолсульфокислота 13. В 100 мл трехгорлой круглодонной колбе, снабженной механической мешалкой, капельной воронкой и насадкой Вюрца, смешивают 5,31 г (0,03 Моль) 4-трифторметоксианилина (**12**) и 30 мл 1,2,4-трихлорбензола и при интенсивном перемешивании добавляют по каплям 3,1 г (1,7 мл 95%, 0,03 Моль) серной кислоты. Реакционную смесь нагревают при интенсивном перемешивании до 210–215°C 3 ч. При этом очень медленно отгоняется около 10–15 мл растворителя с парами выделяющейся воды. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют бензолом (30 мл), переносят в делительную воронку и извлекают продукт встряхиванием с 10% раствором K_2CO_3 (3×20 мл). Объединенные водные вытяжки кипятят с активированным углем, охлаждают, фильтруют и подкисляют 15% HCl до $\text{pH} = 1$. Образовавшийся кристаллический осадок фильтруют и сушат на воздухе при 125–130°C. Выход — 5,4 г (70%), Т.пл. — 327–330°C. Найдено, %: С — 32,65; Н — 2,49; N — 5,63; S — 12,98. $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С — 32,69; Н — 2,33; N — 5,45; S — 12,64. ПМР (ДМСO- d_6) δ , м.д.: 6,62 д (1H, ArH); 7,20 д д (1H, ArH); 7,50 д (1H, ArH); 9,75 уш. с (2H, NH₂); 12,72 уш. с (1H, OH).

Пиридиниевая соль 2-ацетиламино-5-трифторметоксибензолсульфокислоты 14. Смесь 7,71 г (0,03 Моль) 2-амино-5-трифторметоксибензолсульфокислоты (**13**), 9 мл пиридина и 21 мл уксусного ангидрида перемешивают 20 ч при 20°C.

Растворители отгоняют в вакууме, остаток смешивают с 60 мл безводного эфира и перемешивают 30 мин. Продукт отделяют фильтрованием. Выход — 11,34 г (колич.), Т.пл. — 74–76°C. Найдено, %: С — 44,40; Н — 3,44; N — 7,53. $C_{14}H_{13}F_3N_2O_5S$. Вычислено, %: С — 44,44; Н — 3,46; N — 7,41. ПМР (D_2O) δ , м.д.: 2,04 с (3H, CH_3); 7,20 д (1H, ArH); 7,50 д д (1H, ArH); 7,61 д (1H, ArH); 7,82 8,45 м (5H, пиридиний) 9,97 с (1H, NH).

Общий метод синтеза ацетанилидов 17a-b, 24, 35. Смесь 0,1 Моль соответствующего анилина (12, 16, 23, 34) и 12,5 г (0,12 Моль) уксусного ангидрида перемешивают при 60°C 1 ч. Уксусную кислоту отгоняют в вакууме, остаток кристаллизуют из смеси бензол/гексан (1:3).

4-Трифторметоксиацетанилид 17a. Выход — 93%, Т.пл. — 114–115°C. Лит. [26] Т.пл. — 114–115°C.

4-Дифторметоксиацетанилид 17b. Выход — 87%, Т.пл. — 115–116°C. Лит. [27] Т.пл. — 114–115°C.

3-Дифторметоксиацетанилид 24. Выход — 97%, Т.пл. — 73–74°C. Лит. [27] Т.пл. — 72–73°C.

3-Дифторметокси-4-бромацетанилид 35. Выход — 92%, Т.пл. — 125–127°C. Найдено, %: С — 38,18; Н — 3,22; N — 5,33. $C_9H_8BrF_2NO_2$. Вычислено, %: С — 38,47; Н — 2,95; N — 5,01. ПМР ($DMCO-d_6$) δ , м.д.: 2,20 с (3H, $COCH_3$); 7,17 т (1H, $OCHF_2$, $^2J_{H-F}=72$ Гц); 7,36 д д (1H, ArH); 7,63 д (1H, ArH); 7,79 д (1H, ArH); 9,75 уш. с (1H, NH).

Общий метод нитрования ацетанилидов. Синтез нитроацетанилидов 18a-b, 25 + 26. К охлажденным до температуры -10°C 10 мл серной кислоты ($d = 1,84$) присыпают при перемешивании 0,05 Моль ацетанилида (17a-b, 24). К интенсивно перемешиваемой суспензии добавляют по каплям смесь 10 мл азотной ($d = 1,41$) и 5 мл серной ($d = 1,84$) кислот так, чтобы температура реакционной смеси не превышала -7°C. Смесь перемешивают при 0°C 1 ч и выливают на лед. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и промывают водой, пока промывные воды не будут иметь $pH = 7$, сушат на воздухе и кристаллизуют из смеси бензол/гексан (1:2).

2-Нитро-4-трифторметоксиацетанилид 18a. Выход — 87%, Т.пл. — 98–99°C. Лит. [26] Т.пл. — 98–99°C.

2-Нитро-4-дифторметоксиацетанилид 18b. Выход — 78%, Т.пл. — 69–71°C. Найдено, %: С — 44,13; Н — 3,12; N — 11,24. $C_9H_8F_2N_2O_4$. Вычислено, %: С — 43,91; Н — 3,25; N — 11,37.

Общий метод получения нитроанилинов 19a-b, 37. К 0,05 Моль нитроацетанилида (18a-b, 36) добавляют раствор 5 г (0,125 Моль) гидроксида натрия в 25 мл воды и 25 мл метанола. Смесь интенсивно перемешивают при температуре 70–80°C 1 ч и охлаждают ледяной водой. Образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

2-Нитро-4-трифторметоксианилин 19a. Выход количественный, Т.пл. — 62–63°C. Лит. [26] Т.пл. — 64–65°C.

2-Нитро-4-дифторметоксианилин 19b. Кристаллизуют из смеси бензол/гексан (1:2) с добавлени-

ем силикагеля. Выход — 78%, Т.пл. — 68–69°C (оранжевые кристаллы). Найдено, %: С — 41,25; Н — 3,02; N — 13,80. $C_7H_6F_2N_2O_3$. Вычислено, %: С — 41,18; Н — 2,94; N — 13,72.

2-Нитро-5-дифторметоксианилин 27. Нитруют ацетанилид 24 по общей методике. Продукт, представляющий собой смесь изомерных нитроацетанилидов 25 и 26, смешивают с раствором 5 г (0,125 Моль) гидроксида натрия в 25 мл воды и 25 мл метанола. Смесь интенсивно перемешивают при температуре 70–80°C 1 ч и охлаждают ледяной водой. Образовавшийся осадок отделяют фильтрованием и кристаллизуют из водного метанола с добавлением активированного угля. Продукт, который представляет собой смесь 2:1 2-нитро-5-дифторметоксианилина (27) и 4-нитро-5-дифторметоксианилина (28), разделяют колоночной хроматографией на силикагеле марки MN-Kiesel-gel-60. Элюент хлористый метилен. Выход соединения 27 из 24 — 45%, Т.пл. — 83–84°C. Найдено, %: С — 41,40; Н — 3,28; F — 18,46. $C_7H_6F_2N_2O_3$. Вычислено, %: С — 41,18; Н — 2,94; F — 18,61. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 6,13 с (2H, NH_2); 6,37 д д (1H, ArH); 6,42 д (1H, ArH); 6,51 т (1H, $OCHF_2$, $^2J_{H-F}=72$ Гц); 8,11 д (1H, ArH).

4-Нитро-3-дифторметоксианилин 28. Выход, исходя из 24, — 23%, Т.пл. — 116–117°C. Найдено, %: С — 41,37; Н — 3,17; F — 18,33. $C_7H_6F_2N_2O_3$. Вычислено, %: С — 41,18; Н — 2,94; F — 18,61. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 5,27 с (2H, NH_2); 6,24 д д (1H, ArH); 6,27 д (1H, ArH); 6,41 т (1H, $OCHF_2$, $^2J_{H-F}=72$ Гц); 7,65 д (1H, ArH).

2-Нитро-4-бром-5-дифторметоксианилин 37. Выход — 89%, Т.пл. — 103–104°C. Найдено, %: С — 29,74; Н — 1,78; Br — 28,22. $C_7H_5BrF_2N_2O_3$. Вычислено, %: С — 29,70; Н — 1,76; Br — 28,26. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 6,91 с (1H, ArH); 7,07 т (1H, $OCHF_2$, $^2J_{H-F}=72$ Гц); 7,29 уш. с (2H, NH_2); 8,24 с (1H, ArH).

Общий метод замены аминогруппы нитроанилинов на сульфохлоридную. Нитробензолсульфохлориды 20a-b, 29, 38. Растворяют 0,04 Моль нитроанилина (19a-b, 27, 37) при 70°C в 150 мл 20% HCl, и раствор при перемешивании охлаждают до -2°C. К полученной суспензии гидроксида добавляют при перемешивании раствор 2,76 г (0,04 Моль) нитрита натрия в 20 мл воды с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 0°C. При этом образуется почти прозрачный раствор соли диазония.

В трехгорлый реактор, снабженный механической мешалкой, капельной воронкой и барботером, вносят 100 мл ледяной уксусной кислоты и раствор 0,5 г хлорида меди (II) в 10 мл воды. Смесь насыщают сернистым газом при 0°C, а потом при этой температуре пропускают ток сернистого газа и постепенно прибавляют раствор соли диазония с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала 3°C. Смесь перемешивают при 5–7°C до прекращения выделения газа

(30-40 мин). Продукт экстрагируют бензолом, сушат $MgSO_4$. Бензол отгоняют и сушат в вакууме 0,1 мм рт. ст. при температуре $30^\circ C$ 3 ч.

2-Нитро-4-трифторметоксибензолсульфохлорид 20a. Выход — 90%, Т.пл. — $54-56^\circ C$. Найдено, %: Cl — 11,79. $C_7H_3ClF_3NO_5S$. Вычислено, %: Cl — 11,60. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 7,62 д д (1H, ArH); 7,69 д (1H, ArH); 8,03 д (1H, ArH).

2-Нитро-4-дифторметоксибензолсульфохлорид 20b. Кристаллический продукт промывают ледяной водой, сушат в вакууме и кристаллизуют из бензола. Выход — 80%, Т.пл. — $79-80^\circ C$. Найдено, %: N — 5,25, S — 10,69. $C_7H_4ClF_2NO_5S$. Вычислено, %: N — 4,87, S — 10,64.

2-Нитро-5-дифторметоксибензолсульфохлорид 29. Выход тяжелого масла сульфохлорида количественный. Найдено, %: C — 28,97; H — 1,21; Cl — 12,08. $C_7H_4ClF_2NO_5S$. Вычислено, %: C — 29,23; H — 1,39; Cl — 12,32.

2-Нитро-4-бром-5-дифторметоксибензолсульфохлорид 38. Получают аналогично общей методике из 3,11 г (0,011 Моль) **37** в 65 мл 35% HCl и 1 г (0,014 Моль) нитрита натрия. Выход — 3,15 г (78%), Т.пл. — $94-96^\circ C$. Найдено, %: C — 23,24; H — 0,78; Cl+Br — 31,58. $C_7H_5BrClF_2NO_5S$. Вычислено, %: C — 22,94; H — 0,81; Cl+Br — 31,51. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 6,69 т (1H, OCHF₂, $^2J_{H-F}$ = 72 Гц); 7,98 с (1H, ArH); 8,15 с (1H, ArH).

Общий метод получения нитробензолсульфамидов 21a-b, 30, 39. Растворяют 0,04 Моль сульфохлорида (**20a-b, 29, 38**) в 100 мл безводного эфира и пропускают ток аммиака при $18-20^\circ C$ до прекращения поглощения (около 1 ч). Перемешивают еще 2 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из смеси бензол/гексан (1:2).

2-Нитро-4-дифторметоксибензолсульфамид 21a. Выход — 89%, Т.пл. — $142-143^\circ C$. Найдено, %: C — 29,24; H — 2,32; N — 10,20. $C_7H_5F_3N_2O_5S$. Вычислено, %: C — 29,37; H — 1,76; N — 9,78. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 7,03 с (2H, SO_2NH_2); 7,62 д д (1H, ArH); 7,18 д (1H, ArH); 7,23 с (1H, ArH); 7,93 д (1H, ArH).

2-Нитро-4-дифторметоксибензолсульфамид 21b. Выход — 84%, Т.пл. — $91-95^\circ C$. Найдено, %: N — 10,58. $C_7H_6F_2N_2O_5S$. Вычислено, %: N — 10,45.

2-Нитро-5-дифторметоксибензолсульфамид 30. Выход — 78%, Т.пл. — $95-98^\circ C$. Найдено, %: N — 10,50. $C_7H_6F_2N_2O_5S$. Вычислено, %: N — 10,45. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 5,58 с (2H, SO_2NH_2); 6,67 т (1H, OCHF₂, $^2J_{H-F}$ = 72 Гц); 7,46 д д (1H, ArH); 7,94 д (1H, ArH); 8,03 д (1H, ArH).

2-Нитро-4-бром-5-дифторметоксибензолсульфамид 39. Получают из **38** в безводном ацетонитриле. Выход — 76%. Т.пл. — $140-141^\circ C$. Найдено, %: C — 24,38; H — 1,57; N — 8,16. $C_7H_5BrF_2N_2O_5S$. Вычислено, %: C — 24,28; H — 1,45; N — 8,09. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 6,70 т (1H, OCHF₂, $^2J_{H-F}$ = 72 Гц); 7,04 уш. с (2H, SO_2NH_2); 7,77 с (1H, ArH); 7,94 с (1H, ArH).

Общий метод получения аминобензолсульфамидов 22a-b, 31, 40. К раствору 0,03 Моль нитросульф-

амида (**21a-b, 30, 39**) и 10 г (0,187 Моль) NH_4Cl в 80 мл метанола и 45 мл воды при кипячении и перемешивании добавляют небольшими порциями 10 г (0,178 Моль) железного порошка. Кипятят 1-1,5 ч. Реакционную смесь фильтруют в горячем виде через складчатый фильтр, промывают горячим метанолом (3×20 мл). К фильтрату добавляют 200 мл воды, при этом коагулируют остатки железа. Смесь фильтруют через складчатый фильтр. Если раствор окрашен, кипятят с активированным углем и снова фильтруют. Раствор упаривают до объема 150-200 мл и оставляют в холодильнике на 12 ч. Полученный осадок фильтруют и сушат.

2-Амино-4-дифторметоксибензолсульфамид 22a. Выход — 75%, Т.пл. — $132-133^\circ C$. Найдено, %: C — 32,94; H — 2,72; N — 10,93. $C_7H_7F_3N_2O_3S$. Вычислено, %: C — 32,81; H — 2,73; N — 10,93. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 4,92 с (2H, NH_2); 6,48 с (2H, SO_2NH_2); 6,88 д (1H, ArH); 7,23 с (1H, ArH); 7,54 д (1H, ArH).

2-Амино-4-дифторметоксибензолсульфамид 22b. Выход — 83%, Т.пл. — $94-97^\circ C$. Найдено, %: N — 11,85. $C_7H_8F_2N_2O_3S$. Вычислено, %: N — 11,76. Спектр ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 4,84 с (2H, NH_2); 4,95 с (2H, SO_2NH_2); 6,50-6,55 м (1H, OCHF₂; 2H, ArH); 7,75 д (1H, ArH).

2-Амино-5-дифторметоксибензолсульфамид 31. Выход — 6,36 г (89%), Т.пл. — $105-107^\circ C$. Найдено, %: N — 11,94. $C_7H_8F_2N_2O_3S$. Вычислено, %: N — 11,76. Спектр ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 4,83 с (2H, NH_2); 4,97 с (2H, SO_2NH_2); 6,42 т (1H, OCHF₂, $^2J_{H-F}$ = 72 Гц); 6,79 д (1H, ArH); 7,17 д д (1H, ArH); 7,58 д (1H, ArH).

2-Амино-4-бром-5-дифторметоксибензолсульфамид 40. Выход — 70%. Т.пл. — $111-112^\circ C$. Найдено, %: C — 26,37; H — 2,30; N — 8,79. $C_7H_7BrF_2N_2O_3S$. Вычислено, %: C — 26,58; H — 2,23; N — 8,85. Спектр ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 5,76 уш. с (2H, NH_2); 6,66 с (2H, SO_2NH_2); 6,82 т (1H, OCHF₂, $^2J_{H-F}$ = 72 Гц); 7,23 с (1H, ArH); 7,54 с (1H, ArH).

2-Бром-5-нитродифторометилфениловый эфир 33. В трехгорлый 500 мл реактор, снабженный механической мешалкой, капельной воронкой и барботером, помещают раствор 100 г КОН в 150 мл воды и при перемешивании добавляют раствор 31 г (0,14 Моль) 2-нитро-5-бромфенола (**32**) в 100 мл изопропанола. При интенсивном перемешивании и температуре $70-75^\circ C$ пропускают ток дифторхлорметана (фреона-22). Охлаждают и переносят реакционную смесь в делительную воронку, смыв с реактора 200 мл воды. Продукт экстрагируют эфиром (3×100 мл), органические вытяжки промывают водой (5×200 мл), сушат $MgSO_4$. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Светло-желтое масло, выход — 87%, Т.кип. — $96-98^\circ C$ (0,1 мм рт. ст.). Лит. [14] Т.кип. $97-99^\circ C$ (0,07 мм рт. ст.). Найдено, %: C — 31,23; H — 1,40; Br — 30,42; N — 5,35. $C_7H_4BrF_2NO_3$. Вычислено, %: C — 31,34; H — 1,49; Br — 29,96; N — 5,23. Спектр ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 6,57 т (1H, OCHF₂, $^2J_{H-F}$ =

72 Гц); 7,75-8,05 м (3H, ArH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3) (δ , м.д.: -82,3 д (2F, OCHF_2 , $^2\text{J}_{\text{H-F}} = 72$ Гц)).

3-Дифторметокси-4-броманилин 34. В трехгорлый 1 л реактор, снабженный механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, вносят 50 г железного порошка и раствор 10 г NH_4Cl в 200 мл воды. Нагревают до кипения при интенсивном перемешивании и добавляют по каплям 26,8 г (0,1 моль) **33**. Реакционную смесь перемешивают при кипячении 1 ч, затем добавляют 20% K_2CO_3 до $\text{pH} = 10$. Продукт отгоняют с водяным паром, экстрагируют эфиром (2×100 мл), сушат MgSO_4 . Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Выход — 77%, Т.кип. — 92-93°C (0,5 мм рт. ст.). Найдено, %: С — 35,37; Н — 2,57; N — 5,92. $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrF}_2\text{NO}$. Вычислено, %: С — 35,29; Н — 2,52; N — 5,88. Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м.д.: 3,70 уш. с (2H, NH_2); 6,34 д д (1H, ArH); 6,40 т (1H, OCHF_2 , $^2\text{J}_{\text{H-F}} = 72$ Гц); 6,45 д (1H, ArH); 7,24 д (1H, ArH).

2-Нитро-4-бром-5-дифторметоксиацетанилид 36. К охлажденным до температуры -15°C 15 мл серной кислоты ($d = 1,84$) присыпают при перемешивании 8,4 г (0,03 моль) ацетанилида **35**. К интенсивно перемешиваемой суспензии добавляют по каплям смесь 10 мл азотной ($d = 1,48$) и 10 мл серной ($d = 1,84$) кислот так, чтобы температура реакционной смеси не превышала -10°C. Смесь перемешивают при 0°C 40 мин и выливают на лед. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и промывают водой, пока промывные воды не будут иметь $\text{pH} = 7$. Продукт кристаллизуют из водного метанола. Выход — 8,1 г (83%), Т.пл. — 84-85°C. Найдено, %: С — 33,01, Н — 2,03, N — 8,62. $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С — 33,22, Н — 2,15, N — 8,61. Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2,34 с (3H, COCH_3); 6,70 т (1H, OCHF_2 , $^2\text{J}_{\text{H-F}} = 72$ Гц); 8,51 с (1H, ArH); 8,83 с (1H, ArH); 10,47 уш. с (1H, NH).

Диацетильные производные 41a-с. Смесь 0,03 моль дифторметокси-*o*-аминобензолсульфамида (**22b**, **31**, **40**) и 30 мл уксусного ангидрида кипятят 1 ч. В раствор добавляют 30 мл воды, нагревают до кипения и добавляют еще воды до появления мути. Охлаждают и оставляют в холодильнике на 12 ч. Полученный осадок фильтруют и сушат.

2-Ацетиламино-3-дифторметоксибензолацетилсульфамид 41a. Выход — 83%, Т.пл. — 149-150°C. Найдено, %: N — 9,01. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: N — 8,69. Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2,09 с (3H, COCH_3); 2,28 с (3H, COCH_3); 6,64 т (1H, OCHF_2 , $^2\text{J}_{\text{H-F}} = 72$ Гц); 6,91 д (1H, ArH); 7,92 д (1H, ArH); 8,36 с (1H, NH); 8,40 с (1H, ArH); 9,74 с (1H, NH).

2-Ацетиламино-4-дифторметоксибензолацетилсульфамид 41b. Выход — 85%, Т.пл. — 138-141°C. Найдено, %: N — 8,78. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: N — 8,69. Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2,08 с (3H, COCH_3); 2,27 с (3H, COCH_3); 6,50 т (1H, OCHF_2 , $^2\text{J}_{\text{H-F}} = 72$ Гц); 7,39 д (1H, ArH); 7,68 д

(1H, ArH); 8,47 д (1H, ArH); 9,02 уш. с (1H, NH); 9,57 с (1H, NH).

2-Ацетиламино-4-бром-5-дифторметоксибензолацетилсульфамид 41c. Выход — 94%, Т.пл. — 182-184°C. Найдено, %: С — 32,70, Н — 2,64, N — 6,92. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С — 32,93, Н — 2,76, N — 6,98. Спектр ПМР (ацетон- d_6) δ , м.д.: 2,05 с (3H, COCH_3); 2,12 с (3H, COCH_3); 7,06 т (1H, OCHF_2 , $^2\text{J}_{\text{H-F}} = 72$ Гц); 7,97 с (1H, ArH); 8,85 с (1H, ArH); 9,57 уш. с (1H, NH); 11,11 уш. с (1H, NH).

Экспериментальная биологическая часть

Экспериментальное изучение влияния исследуемых соединений на сердечно-сосудистую систему проводили на наркотизированных тиопенталом натрия взрослых крысах линии Вистар весом 250-300 г. Определяли показатели гемодинамики: артериальное давление систолическое и диастолическое (АДсист. и АДдиаст.) прямым методом в сонной артерии с помощью электроманометра, частоту сердечных сокращений (ЧСС) по ЭКГ, зарегистрированной во втором стандартном отведении, ударный объем крови (УОК) реографическим методом. Показатели регистрировали в исходном состоянии и в течение 60 мин после введения веществ, записывали на приборе Polygraph System 600, Nihon Kohden, Япония. Вещества растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и вводили в яремную вену в дозе 5 мг/кг веса животного. Изменение показателей указано в % по сравнению с исходными величинами. Определение достоверности полученных результатов проводили по критерию Стьюдента. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Для морфологических исследований крысам линии Вистар на протяжении 21 дня внутрибрюшинно вводили раствор препаратов в ДМСО в дозе 5 и 10 мг/кг. Затем под наркозом извлекали сердце, изготавливали гистологические срезы, которые исследовали при помощи световой микроскопии.

Определение токсичности проводили стандартным методом [33] на белых мышах (самцах и самках) весом 20-30 г. Препараты вводили подкожно в виде раствора в ДМСО. Время наблюдения за подопытными животными — 14 суток.

Выводы

1. Осуществлен синтез ряда 2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксидов, аналогов медицинского препарата диазоксид, содержащих в положении 7 или 6 гетероцикла фармакоформные трифторметоксили дифторметокси-группы вместо атома хлора, а также ряд других заместителей: Br, I, CN, NO_2 , NH_2 , морфолинил-.

2. Исследовано влияние синтезированных веществ на показатели гемодинамики и установлено, что оно подобно влиянию диазоксидов. Кроме того, некоторые препараты проявляют вазодилаторные свойства *in vitro*, не вызывают аритмо-

генного ефекта, обладают кардиопротекторным действием. Такие свойства дают основания рассматривать описанные в данной статье новые

соединения, особенно **11a** (7-OCF₃) и **11c** (7-OSCH₂F₂), в качестве перспективных потенциальных лекарственных средств.

Литература

1. Garlid K.D., Paucek P.P., Yarov-Yaroyov et al. // *Circ. Res.* — 1997. — Vol. 81. — P. 1072-1082.
2. Koch-Weser J. // *N. Engl. J. Med.* — 1976. — Vol. 294. — P. 1271-1274.
3. Pirote B., Tullio P. // *J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 36. — P. 3211-3213.
4. Aizawa T., Taguchi N. // *J. Pharm. Exp. Ther.* — 1995. — Vol. 275. — P. 194-199.
5. Zivcovich I., Thomson D., Bertolino M. // *J. Pharm. Exp. Ther.* — 1995. — Vol. 272. — P. 300-309.
6. Buckheit R. // *Antiviral Res.* — 1994. — Vol. 25. — P. 43-56.
7. Edwards G., Weston A.H. // *TiPS.* — 1990. — Vol. 11. — P. 417-422.
8. Yagupolskii L.M., Maletina I.I., Klebanov B.M. *Fluorine-Containing Cardiovascular Drugs.* / Ed. R. Filler *Organofluorine Compounds and Biomedical Applications.* — Elsevier, 1993. — P. 73-99.
9. Ягупольский Л.М. *Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями.* — К.: Наукова думка, 1988. — 319 с.
10. Кастрон В.В., Витольна Р.О., Фиалков Ю.А. и др. А.с. 706410 СССР, МКИ² С07D 211/90, А 61 К 31/435, Заявл.: 11.01.78. Оpubл.: 07.09.79.
11. Kastron V.V., Vitolina R.O., Fialkov Yu.A. et al. *US Pat.* 4 219 653 (1980).
12. Кастрон В.В., Дубур Г.Я. Ягупольский, Л.М. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1982. — Т. 16, №11. — С. 1322-1329.
13. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О. // *Фізіол. журн.* — 2000. — Т. 46, №6. — С. 54-60.
14. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. та ін. // *Фізіол. журн.* — 2001. — Т. 47, №2. — С. 16-23.
15. Ягупольский Л.М., Петко К.И., Тарасова Е.В. // *ЖОФХ.* — 2004. — Т. 2, №4. — С. 11-16.
16. Малетина И.И., Петко К.И., Шаваран С.С. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1997. — Т. 31, №6. — С. 11-13.
17. Ягупольский Л.М., Фиалков Ю.А., Тарасова Е.В. // *Хим.-фарм. журн.* — 2006. — Т. 40, №4. — С. 15-18.
18. Ягупольский Л.М. // *Докл. АН СССР.* — 1955. — Т. 105, №1. — С. 100-102.
19. Leroux F., Jeschke P., Schlosser M. // *Chem. Rev.* — 2005. — Vol. 6, №3. — P. 827-856.
20. Quagliato D.A., Humber L.G., Joslyn B.L. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1991. — Vol. 1, №1. — P. 39-42.
21. Ягупольский Л.М., Гандельсман Л.З. // *ЖОХ.* — 1963. — Т. 33, №9. — С. 2301-2307.
22. Макітрук В.Л., Нужа Ю.О., Петко К.И. // *ЖОФХ.* — 2007. — Т. 5, №3. — С. 28-33.
23. Topliss J.G. // *J. Med. Chem.* — 1963. — Vol. 6. — P. 122-127.
24. Rubin A.A., Roth F.E., Winburg M.M. et al. // *Sci.* — 1961. — Vol. 133. — P. 2067.
25. Huber W. // *Helv. Chim. Acta.* — 1932. — Vol. 15. — P. 1372-1383.
26. Barco A., Benetti S., Pollini G.P., Taddia R. // *Synthesis.* — 1974. — P. 877-878.
27. Ягупольский Л.М., Троицкая В.И. // *ЖОХ.* — 1961. — Т. 31, №7. — С. 915-924.
28. Ягупольский Л.М., Седова Л.Н., Алексеева Л.А. // *ЖОХ.* — 1969. — Т. 39, №1. — С. 206-210.
29. *Methoden der Organischen Chemie* // Houben-Weyl. — 1955. — В. 9. — S. 580.
30. Высоков В.И., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Пашкевич Т.К. // *ЖОХ.* — 1998. — Т. 34. — С. 455-460.
31. Пивовар С.М., Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. // *Доп. НАН України.* — 2004. — №4. — С. 183-187.
32. Пивовар С.М., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М., Мойбенко О.О. // *Фізіол. журн.* — 2004. — Т. 50, №2. — С. 27-33.
33. Ягупольский Л.М., Малетина И.И., Петко К.И. и др. *Пат. Украины №77344.* Заявл.: 11.04.2005. Оpubл.: 15.11.2006.
34. Беленький М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.* — М.: Медгиз, 1963. — 152 с.

Надійшла до редакції 27.03.2007 р.