

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte
Organiskās ķīmijas tehnoloģijas institūts
Bioloģiski aktīvo savienojumu ķīmijas tehnoloģijas katedra

Zanda BLUĶE

Doktora studiju programmas „Ķīmija” doktorante

**POTENCIĀLU NMDA RECEPTORU
LIGANDU – 1,1-DIOKSO-2H-
BENZO[e][1,2]TIAZĪN-3-
KARBONSKĀBJU SINTĒZE**

Promocijas darbs

Zinātniskais vadītājs
Dr. chem., vad. pētnieks
V. Kauss

Rīga 2015

**PROMOCIJAS DARBS
IZVIRZĪTS RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ
ĶĪMIJAS ZINĀTŅU DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI**

Promocijas darbs ķīmijas zinātņu doktora grāda iegūšanai tiek aizstāvēts sēdē 2015. gada 25. jūnijā, plkst. 14:00 Rīgas Tehniskās Universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Rīgā, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Prof., *Dr. Chem.* Māris Turks
Rīgas Tehniskā Universitāte

Vad. pētnieks, *Dr. Chem.* Mārtiņš Katkevičs
Latvijas Organiskās Sintēzes institūts

Vad. pētnieks, *Dr. Chem.* Pēteris Trapencieris
Rīgas Stradiņa Universitāte, Latvijas Organiskās Sintēzes institūts

APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājusi doto promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē ķīmijas doktora grāda iegūšanai. Promocijas darbs nav iesniegts nevienā citā universitātē zinātniskā grāda iegūšanai.

Zanda Bluķe(Paraksts)

Datums:

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā, satur ievadu, 3 nodaļas, secinājumus, literatūras sarakstu, 47 attēlus, 39 tabulas, 2 pielikumus, kopā 165 lappuses. Literatūras sarakstā ir 80 nosaukumi.

ANOTĀCIJA

Potenciālu NMDA receptoru ligandu – 1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābju sintēze.

Bluķe Z., zinātniskais vadītājs *Dr. Chem.*, vad. pētnieks V. Kauss. Promocijas darbs, 165 lappuses, 47 attēli, 39 tabulas, 80 literatūras avoti, 2 pielikumi. Latviešu valodā.

NMDA RECEPTORS, GLICĪNA B ANTAGONISTI, 4-HIDROKSI-1,1-DIOKSO-2*H*-1,2-BENZOTIAZĪNS, 1,1-DIOKSO-2*H*-1,2-BENZOTIAZĪN-3-KARBONSKĀBE, 3,4-DIHIDRO-1,1-DIOKSO-2*H*-1,2-BENZOTIAZĪN-3-KARBONSKĀBE.

Promocijas darbs veltīts jaunu NMDA receptora glicīna saistīšanās vietas (GlyB) antagonistu meklējumiem. Literatūras apskatā apkopota informācija par pēdējo 10 gadu laikā iegūtajiem GlyB antagonistiem. Atrasta jauna NMDA GlyB ligandu klase – 3,4-dihidro-1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes. Izstrādāta sintēzes metode 3,4-dihidro-1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju atvasinājumu iegūšanai un veikti iegūto savienojumu struktūras-aktivitātes likumsakarību pētījumi. Izstrādāta 3,4-dihidro-1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju asimetriskā sintēzes metode un salīdzināta abu enantiomēru aktivitāte. Apkopota publicētā informācija par 3,4-dihidro-1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīnu sintēzi. Izvērtētas 4-hidroksi-1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīnu 4-hidroksi grupas eliminēšanas un reducēšanas iespējas 1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju un to 3,4-dihidroanalogu iegūšanai.

ANNOTATION

Synthesis of 1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]thiazine-3-carboxylic acids as potential ligands for NMDA receptors.

Bluke Z., supervisor *Dr. Chem.* principal scientist V. Kauss. Dissertation, 165 pages, 47 figures, 39 tables, 80 literature references, 2 appendices. In Latvian.

NMDA RECEPTOR, GLYCINE B ANTAGONISTS, 4-HYDROXY-1,1-DIOXO-2*H*-1,2-BENZOTHIAZINE, 1,1-DIOXO-2*H*-1,2-BENZOTHIAZINE-3-CARBOXYLIC ACID, 3,4-DIHYDRO-1,1-DIOXO-2*H*-1,2-BENZOTHIAZINE-3-CARBOXYLIC ACID.

This thesis is devoted to the development of novel antagonists for the NMDA receptor glycine binding site (GlyB). The literature review covers publications about GlyB antagonists published over the past decade. A new class of ligands for the glycine binding site has been identified based on 3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxides and a method of their synthesis has been developed. Structure-activity relationship studies within the series have been performed. An asymmetric synthesis of 3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxides has been elaborated and the affinity of both enantiomers has been evaluated. Published data on the synthesis of 3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzothiazine 1,1-dioxides is reviewed. Elimination and reduction of the hydroxy group of 4-hydroxy-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzothiazines has been evaluated as a potential synthetic approach to 2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxides and their 3,4-dihydro analogues.

DARBA APROBĀCIJA UN PUBLIKĀCIJAS

Stenda referāti

1. **Z. Bluke**, M. Sladek, V. Kauss. Synthesis of benzo[e][1,2]thiazine-3-carboxylic acid derivatives and their evaluation as NMDAR antagonists. In *Program & Book of Abstracts*, National Conference on Recent Trends in Organic Synthesis, February 24-26, 2011, (PP18), Tiruchirappalli, Tamilnadu, India.
2. **Z. Bluke**, V. Kauss. Asymmetric synthesis of 3,4-dihydro-2-substituted-2*H*-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxide. In *Program & Abstracts*, International Conference on Organic Synthesis (BOS-2012) Balticum Orgaicum Syntheticum, July 1-4, 2012, (PO13), Tallinn, Estonia.

Publikācijas

1. **Z. Bluke**, M. Sladek, U. Abel, V. Kauss. Evaluation of an enantioselective synthesis of 6-choloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxide and its derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2015**, 51(2), 187-193.
2. **Z. Bluke**, E. Paass, M. Sladek, U. Abel, V. Kauss. Synthesis of 3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxides and their evaluation as ligands for NMDA receptor glycine binding site. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. Accepted for publication 09.04.2015. DOI: 10.3109/14756366.2015.1057722.

LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Ac	acetil-
AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionskābe
Ar	aril-
BINAP	2,2`-bis(difenilfosfīn)-1,1`-binaftils
BINOL	1,1'-bi-2,2'-naftols
Bn	benzil-
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butil-
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butil-
¹³ C-KMR	oglekļa kodolmagnētiskā rezonanse
CNS	centrālā nervu sistēma
COD	1,5-ciklooktadiēns
Cy	cikloheksil-
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undecēns
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamīds
DMAP	4-dimetilaminopiridīns
DMF	dimetilformamīds
DMSO	dimetilsulfoksīds
DPPF	1,1`-bis(difenilfosfanil)ferrocēns
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimīds
ee	enantiomērais pārkums
ekviv.	ekvivalenti
Et	etil-
GlyB	glicīna saistīšanās vieta NMDA receptorā
h	stunda
¹ H-KMR	ūdeņraža kodolmagnētiskā rezonanse
HMDS	heksametildisilizāns
HMPA	heksametilfosfortriamīds
HOBT	1-hidroksibenzotriazols
hv	ultravioletā gaisma
H-ŠH	hirālais šķidrums hromatogrāfs
IC ₅₀	koncentrācija, kas izraisa kāda procesa inhibēšanu par 50%

i.t.	istabas temperatūra
KA	kainātskābe
K_i	saistīšanās līdzsvara konstante
LDA	litija diizopropilamīns
m.d.	miljonās daļas
Me	metil-
MeCN	acetonitrils
MW	mikroviļņi
Ms	metānsulfonil-
NMDA	<i>N</i> -metil- <i>D</i> -aspartāts
NMP	<i>N</i> -metilpirolidons
Ph	fenil-
PMB	<i>p</i> -metoksibenzil-
TPP	tetrafenilporfirīns
Pr	propil-
<i>i</i> -Pr	<i>izo</i> -propil
PSH	plānslāņa hromatogrāfija
Py	piridīns
ŠH-MS	šķidrums hromatogrāfs-masspektometrija
TBA	tetrabutilamīns
TEA	trietilamīns
T_f	trifluormetānsulfonil-
TFA	trifluoetiķskābe
Th	1,3-tiazols
THF	tetrahidrofurāns
TMS	trimetilsilil-
$T_{kuš}$	kušanas temperatūra
t_R	iznākšanas laiks šķidrums hromatogrāfijā
Δ	karsēšana

SATURS

IEVADS	10
1. LITERATŪRAS APSKATS	11
1.1. <i>N</i> -Metil- <i>D</i> -aspartāta receptors un tā antagonisti	11
1.1.1. NMDA receptora un tā endogēno ligandu vispārīgs raksturojums	11
1.1.2. Kinurēnskābe un tās atvasinājumi	12
1.1.3. 2-Karboksitetrahidrohinolīni	15
1.1.4. 4-Hidroksihinolīn-2-(1 <i>H</i>)-ona atvasinājumi	17
1.1.5. Tiēn[2,3- <i>b</i>]piridinonu atvasinājumi	20
1.1.6. 1,4-Dihidrohinoxalīn-2,3-dioni kā NMDAR ligandi	23
1.1.7. 3-Hidroksihinazolīn-2,4-dioni kā GlyB antagonisti	27
1.1.8. Pirazol[1,5- <i>c</i>]hinazolīna atvasinājumi	28
1.1.9. Oksazol[4,5- <i>c</i>]hinolīn-4-ona atvasinājumi	30
1.1.10. Indol-2-karbonskābes atvasinājumi	32
1.1.11. Tricikliskās indol-2-karbonskābes	36
1.1.12. Piridazīnhinolīntrioni kā NMDAR glicīna saistīšanās vietas antagonisti	38
1.1.13. Benzazepīnu atvasinājumi	42
1.2. 1,1-Diokso-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazīnu un 1,1-diokso-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazīnu sintēze	45
1.2.1. 1,1-Diokso-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazīna atvasinājumu iegūšana	45
1.2.2. 1,1-Diokso-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazīnu iegūšana	53
2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS	61
2.1. 1,1-Diokso-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju sintēze	62
2.2. 1,1-Diokso-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju sintēze	68
2.3. Enantioselektīva 1,1-diokso-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju sintēze	73
2.4. 4-Hidroksi-1,1-diokso-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazīnu izmantošana 1,1-diokso-3,4-dihidro-2 <i>H</i> - 1,2-benzotiazīnu iegūšanai	80
2.5. 1,1-Diokso-2 <i>H</i> -1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju <i>in vitro</i> GlyB aktivitāte	87
3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	95
SECINĀJUMI	153
CONCLUSIONS	155

LITERATŪRAS SARAKSTS	157
PIELIKUMI.....	165

IEVADS

Glutamāts ir svarīgs zīdītāju CNS neiromediators un tas aktivē jonotropos un metabotropos receptorus. Vienam no trim jonotropajiem receptoriem – NMDA (*N*-metil-*D*-aspartāta) receptoram ir svarīga loma nervu šūnu signālu pārnēsē uztveres un atmiņas veidošanas procesos. Receptora pārlietu stimulācija ir iesaitīta neironu šūnu nāvē, kas iespējama gan hipoksijas apstākļos, gan neurodeģeneratīvu traucējumu gadījumā, kā Alcheimera un Hantingtona slimības. NMDA receptors ir organizēti kā jonu kanāls, kuru aktivē endogēnais ligands glutamāts, koagonista – glicīna klātbūtnē, kurš nepieciešams jonu kanāla aktivitātei. Tāpēc glicīna saistīšanās vieta (GlyB), ir uzskatāma par svarīgu farmakoloģisko mērķi un ir atklāti vairāki augstas afinitātes GlyB antagonisti. Plaši akceptētais farmakoforais modelis NMDA receptora GlyB saistīšanās vietā iekļauj polāru skābes funkciju, kā svarīgu farmakoforo elementu mijiedarbībai ar receptora bāzisko guanidīna daļu – arginīnu. Taču, šādas polāras grupas samazina savienojumu hemoencefaliskās barjeras šķērsošanu. Tā arī ir galvenā problēma, mēģinot attīstīt jaunus terapeitiskos aģentus CNS, kas darbotos kā NMDA receptora GlyB antagonisti. Pēdējos 10 gados lielāka uzmanība pievērsta perifērajiem NMDA receptoriem. Glutamāta receptoru aktivācijai ir svarīga lomu sāpju procesos, kas saistīti ar perifēro nervu iekaisumu. Līdz ar to, perifēras darbības GlyB antagonistu izstrādāšana varētu novest pie jauna tipa savienojumiem neiropatisko sāpju ārstēšanā.

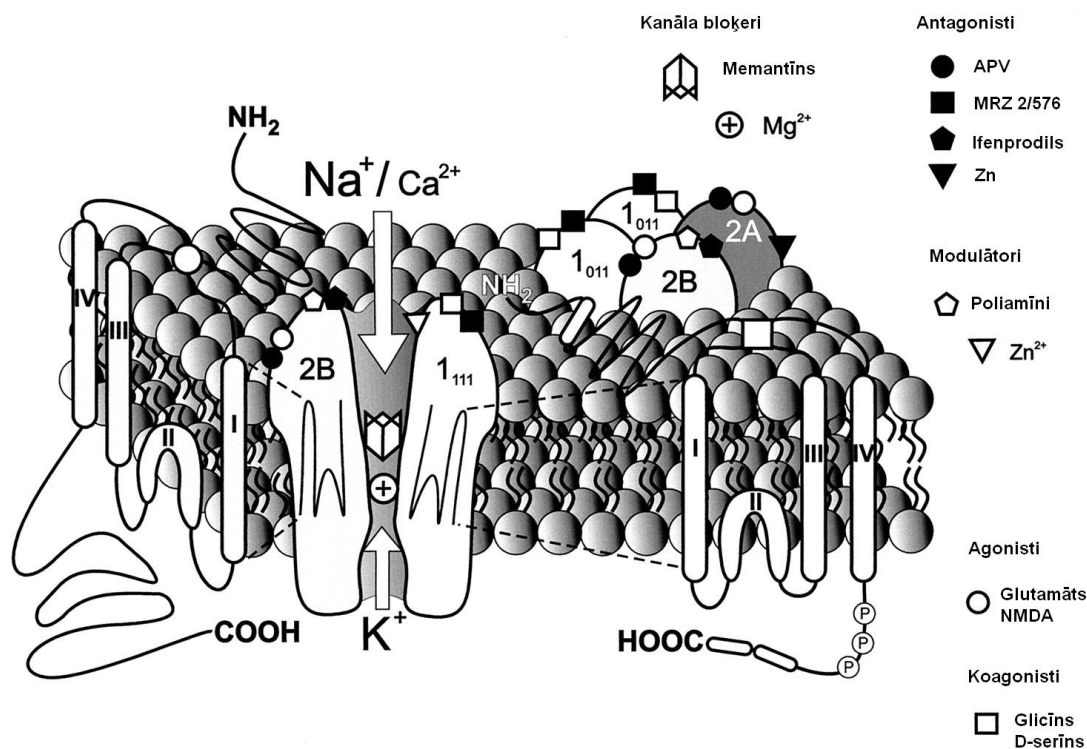
Promocijas darba mērķis ir izstrādāt jaunus NMDA receptora GlyB antagonistus. Tam nepieciešams apskatīt publicēto informāciju par GlyB antagonistiem pēdējos desmit gados, jo šajā laikā parādījās idejas par to perifēro pielietojumu. Viens no iespējamiem dizaina virzieniem ir netipiska GlyB antagonista - 1,1-dioksobenzo[e][1,2]tiazīna RPR-104632 struktūras modificēšana, aizstājot tradicionālajam farmakoforu modelim atbilstošo 4-NH grupu ar nepolāru sp^2 un sp^3 CH. Darba uzdevums ir izstrādāt 1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābju un to 3,4-dihidroanalogu sintēzes paņēmienus un izanalizēt struktūras-aktivitātes sakarības iegūto savienojumu rindā. Ņemot vērā to, ka visplašāk pētītie un vieglāk iegūstamie ir 4-hidroksi-1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīni, svarīgs uzdevums ir noskaidrot vai ir iespējams izstrādāt minēto benzotiazīnu 4-hidroksi grupas eliminēšanas un/vai reducēšanas metodes 1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābju un to 3,4-dihidroanalogu iegūšanai. Šī uzdevuma veikšanai nepieciešams apskatīt publicēto informāciju par 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīnu sintēzi.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. *N*-Metil-*D*-aspartāta receptors un tā antagonisti

1.1.1. NMDA receptora un tā endogēno ligandu vispārīgs raksturojums

Glutamāts ir būtisks neiromodulātors ne tikai smadzenēs, bet arī svarīgs sāpju procesiem muguras smadzenēs. Glutamāta receptorus var iedalīt divās ģimenēs – jonotropā (jonu kanālu receptori) un metabotropajā (G proteīna saistītie receptori). Jonotropie receptori tālāk iedalās trīs klasēs: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionskābe (AMPA), kaināta receptors (KA) un *N*-metil-*D*-aspartāts (NMDA). Starp visiem jonotropajiem receptoriem, NMDA receptors ir unikāls ar to, ka kanāla aktivēšanu nodrošina ne tikai iedarbība ar glutamātu, bet arī iedarbība ar citu aminoskābi – glicīnu vai *D*-serīnu. Glicīna (*D*-serīna) saistīšanās vieta receptorā atšķiras no glutamāta saistīšanās vietas un tas veic koagonista lomu glutamātam [1,2].



1.1. att. NMDA receptora uzbūve

NMDA receptora jona kanāls veidots kā heterotetramērs komplekss, kurš sastāv no dažādām subvienībām - NR1, NR2 un NR3. NR1 subvienība ir atklāta kā viens proteīns. Tomēr, NR1 proteīns var eksistēt kā astoņas dažādas izoformas (NR1A – NR1H), jo šis gēns

var savīties trīs vietās. Savukārt, NR2 vēl sīkāk iedalās četrās subvienībās: NR2A, NR2B, NR2C, NR2D. NR3 subvienība ir mazāk pētīta un tai ir regulējoša loma attīstībā, iespējams aizsargājošā nozīmē. NMDA receptora funkcionalitātē svarīgākā kombinācija ir NR1 un NR2 subvienībai, pie kurām saistās endogēnie ligandi glicīns un glutamāts, attiecīgi. NMDAR pārlietu stimulācija var izraisīt nervu šūnas nāvi, kas iespējama ne tikai hipoksijas apstākļos insulta rezultātā, bet arī tādu neurodeģeneratīvu procesu gadījumā kā Alzheimerā un Hantingtona slimības. Pārlietu stimulāciju rada pārmērīgs glutamāta daudzums sinaptiskajā reģionā, kā rezultātā NMDA receptori ir aktivēti, jonu kanāls ir atvērts un nervu šūnā ieplūstošo Ca^{2+} jonu koncentrācijas palielināšanās izraisa neurodeģenerāciju. Lai samazinātu glutamāta koncentrāciju, uz receptoru var iedarboties dažādos veidos. Pirmkārt, bloķēt jonu kanālu ar savienojumiem, kas saistās receptora jona kanālā. Otrkārt, iedarbojoties ar antagonistiem uz ortostērisko (glutamāta) vai alostērisko saistīšanās vietu NR2 subvienībā. Treškārt, var inhibēt koagonista saistīšanos NR1 subvienībā.

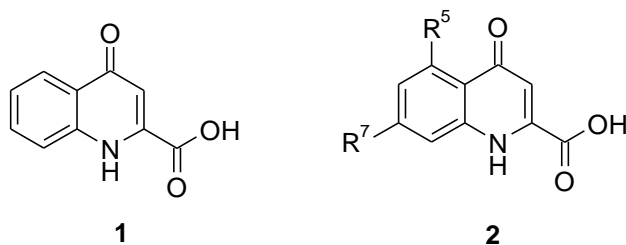
Augstas afinitātes glutamāta ortostēriskie antagonisti vai jonu kanālu blokatori var izraisīt nevēlamas blaknes, visbiežāk psihotomimētiskas reakcijas, kas līdzinās šizofrēnijas lēkmju stāvokļiem. Šādas blaknes netiek novērotas koagonista saistīšanās vietās (GlyB) antagonistiem. Līdz ar to glicīna saistīšanās vieta uzskatāma par svarīgu farmakoloģisko mērķi dēļ tās „maigās alostēriskās” receptora regulēšanas iespējām.

GlyB antagonisti ir pētīti jau ļoti ilgu laiku, diemžēl lielākā daļa pētījumu tika pārtraukti savienojumu zemās biopieejamības dēļ. Aktīvie savienojumi bija pārāk polāri, lai nonāktu CNS un līdz ar to nevarēja sasniegt nepieciešamo koncentrāciju smadzenēs. Pēdējos 10 gados šādiem savienojumiem atkal tiek pievērsta lielāka uzmanība, bet nu jau kā NMDA receptoru antagonistiem perifērijā. Pētījumi liecina, ka glutamāta receptoru aktivācija spēlē svarīgu lomu sāpju indukcijā, kas saistīta ar perifēro un centrālo nervu iekaisumu. Šo receptoru antagonistu aktivitāti perifērijā apstiprina farmakokinētikas dati un, līdz ar to, perifēro NMDAR GlyB antagonistu izstrādāšana pašlaik ir aktuāls pētījumu virziens un veiksmes gadījumā varētu novest pie jauna tipa neiro-pātisko sāpju ārstēšanas līdzekļiem.

1.1.2. Kinurēnskābe un tās atvasinājumi

Pēc koagonista glicīna funkcijas atklāšanas NMDA receptora regulēšanā, zinātnieku grupas noskaidroja, ka endogēnais ligands kinurēnskābe **1** var antagonizēt receptoru, aizvietojot glicīnu. Tomēr kinurēnskābe ir neselektīva un uzrāda antagonista aktivitāti,

saistoties ne tikai ar NMDA receptora GlyB ($IC_{50}=16 \mu\text{M}$), bet arī ar glutamāta ($IC_{50}=71 \mu\text{M}$) saistīšanās vietu [3].



1.2. att. Kinurēnskābe **1** un tās atvasinājumi **2**

Ja kinurēnskābes 7. pozīcijā ievada hlora atomu, selektivitāte un afinitāte uz koagonista vietu paaugstinās (**2a**, GlyB $IC_{50}=0.4 \mu\text{M}$, glutamāta $IC_{50}=162 \mu\text{M}$). Savukārt, divu hlora atomu ievadīšana 5. un 7. pozīcijā nodrošina selektivitāti uz glicīna saistīšanās vietu (**2b**, Gly_B $IC_{50}=0.08 \mu\text{M}$, glutamāta $IC_{50}=37 \mu\text{M}$). Līdz ar to, dihlorkinurēnskābes **2b** struktūra kļuva par pamatu NMDA receptora glicīna saistīšanās vietas ligandu dizainam.

1.1. tabula

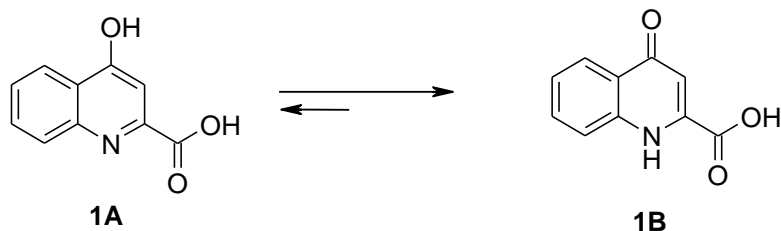
Kinurēnskābes 2 afinitāte

Nr.	R ⁵	R ⁷	IC ₅₀ [*] , μM
2a	H	Cl	0.4
2b	Cl	Cl	0.08
2c	I	Cl	0.032
2d	CF ₃	H	>100
2e	Et	H	4.8
2f	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	>100
2g	CH=CH ₂	H	>100
2h	OH	H	>100
2i	OCH ₃	H	>100
2j	CN	H	>100
2k	H	Cl	0.56
2l	H	Br	0.85
2m	H	I	3.6

*[³H]Glicīna aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

Zinot, ka kinurēnskābes aizvietotāji 5. un 7. pozīcijā paaugstina afinitāti un selektivitāti, struktūra modificēta šajos stāvokļos, lai optimizētu GlyB antagonistu īpašības. Aktivitātes dati apkopoti 1.1 tabulā. 5. pozīcijas aizvietošana ar halogēnu paaugstina aktivitāti un tā pieaug līdz ar halogēna izmēra palielināšanos. To pierāda joda analogs **2c**, kura aktivitāte paaugstinās 65 reizes, salīdzinot ar kinurēnskābi **1**. Taču apjomīgā trifluorometilgrupa (**2d**) aktivitāti nepaaugstina. Alkilaizvietotāji darbojas līdzīgi un aktivitāte paaugstinās ar etilgrupas (**2e**) ievadīšanu. Tomēr alkilaizvietotāja apjoma palielināšana asi samazina aktivitāti, ko novēro propil- (**2f**) gadījumā. Ievērojams aktivitātes samazinājums vinilativasinājuma **2g** gadījumā liecina par izteiktu šīs pozīcijas aizvietotāja izmēra ierobežojumu. Hidrofilas un ūdeņraža saites veidojošas grupas ievadīšana, kā piemēram, hidroksi- (**2h**), metoksi- (**2i**) un ciano- (**2j**) noved pie aktivitātes zuduma. Tas nozīmē, ka atbilstošā saistīšanās kabata ir izteikti hidrofoba un ar ierobežotu apjomu.

Struktūras-aktivitātes likumsakarības 7. pozīcijā ir līdzīgas 5. pozīcijai, bet stēriskā jutība ir vēl izteiktāka. Ievadot halogēna atomu ar lielāku izmēru, antagonista aktivitāte samazinās, ko pierāda savienojumu **2k**, **2l** un **2m** afinitātes. Struktūras-aktivitātes sakarību analīze noved pie secinājuma, ka selektivitātes paaugstināšanu nodrošina 5. un 7. pozīcijas aizvietotāju optimāli izmēri un specifiska hidrofobā saistīšanās ar receptoru.



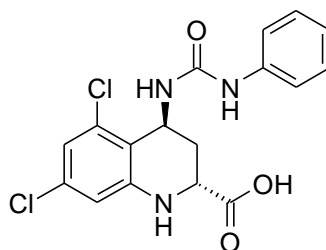
1.3. att. Kinurēnskābes tautomērās formas

Kinurēnskābe šķīdumā var pastāvēt abās - 4-hidroksi- (**1A**) un 4-okso- (**1B**) tautomērajās formās. Pētījumi pierāda, ka kinurēnskābes 4-oksogrupas noņemšana izraisa antagonista aktivitātes samazināšanos. Tomēr šo aktivitātes samazināšanos nevar attiecināt uz viena paša 4. pozīcijas aizvietotāja trūkumu. To ietekmē arī slāpekļa atoma protona zaudēšana, kuras rezultātā 2-karboksihinolīns nevar tautomerizēties. Ja 5,7-dihlorkinurēnskābes struktūrā ievada 4-metoksi- vai *N*-metilaizvietotājus, aktivitāte zūd. To varētu skaidrot ar metilgrupas stēriskiem traucējumiem vai arī ar zaudētu ūdeņraža (OH vai NH) saistīšanos ar receptoru [4]. Savukārt, ja 4. pozīcijā ievada 4-alkilaminogrupu, afinitāte

saglabājas. Autori to skaidro ar imīna tautomēra veidošanos, kas nevar notikt metoksigrupas gadījumā [3]. No tā var secināt, ka kinurēnskābes aktīvajam tautomēram ir 1*H*-4-oksostruktūra **1B**.

1.1.3. 2-Karboksitetrahidrohinolīni

Kinurēnskābes struktūras modificēšana noveda pie jaunu NMDAR antagonistu – 2-karboksitetrahidrohinolīnu sērijas. Pirmos savienojumus atklāja *Merck Sharp and Dohme*. 4-Ureidoatvasinājums **3** ($IC_{50}=0.078 \mu\text{M}$) kļuva par sākuma punktu augstas selektivitātes GlyB antagonistu attīstīšanai [5,6].



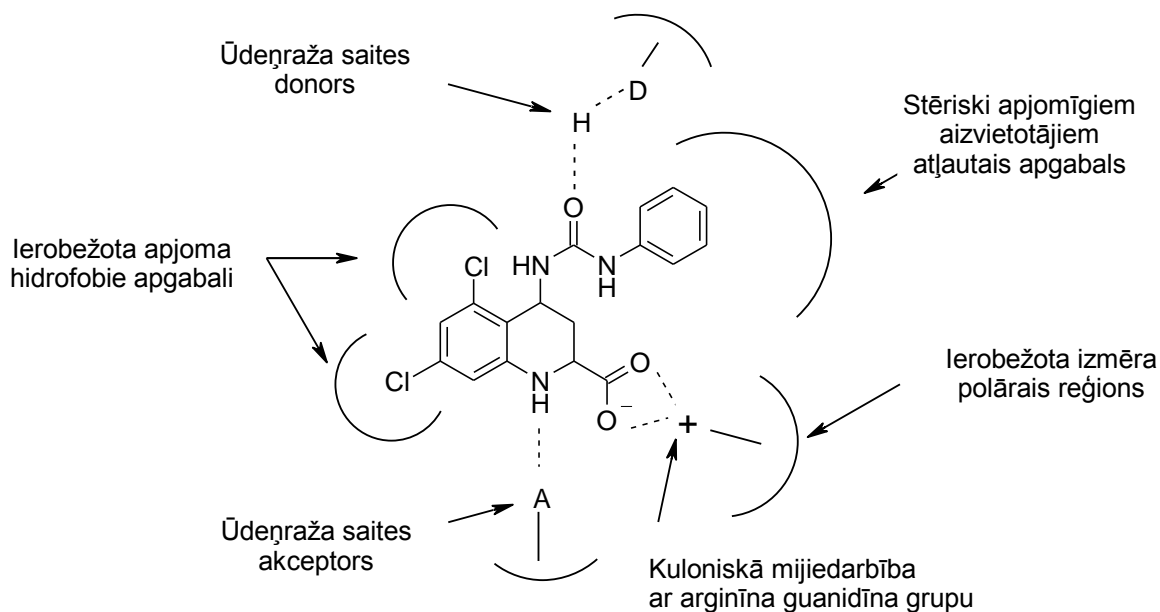
3

$IC_{50}=0.078 \mu\text{M}$

1.4. att. 2-Karboksitetrahidrohinolīns **3** kā GlyB antagonists

Tika sintezēta plaša savienojumu sērija, kas bija nepieciešama, lai noteiktu būtiskas struktūras prasības liganda – receptora mijiedarbībai. Balstoties uz iegūtajiem rezultātiem un savienojuma **3** struktūru, autori izveidoja GlyB antagonistu farmakoforo modeli, kas satur sekojošus elementus vai atbilst šādiem nosacījumiem:

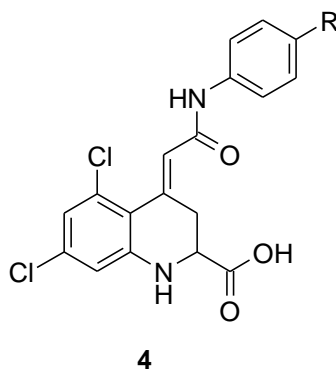
- benzola gredzena izmēra hidrofobās saistīšanās fragments;
- polāra grupa (karbonskābes) kuloniskai vai ūdeņraža saites mijiedarbībai ar arginīnu;
- NH grupa kā ūdeņraža saites donors;
- oksogrupa kā ūdeņraža saites akceptors;
- stēriski apjomīgiem aizvietotājiem atļauts apgabals pieļauj hidrofobu aizvietotāju 4. pozīcijā.



1.5. att. NMDA receptora glicīna saistīšanās vietas liganda farmakoforais modelis

Diemžēl lielākā daļa no šiem savienojumiem neuzrādīja CNS aktivitāti *in vivo* testos. Autori to skaidro ar zemo biopieejamību. Tālāka struktūras **3** modificēšana noveda pie hinolīna **4** atvasinājumiem [7].

1.2. tabula



Savienojuma 4 <i>in vitro</i> afinitātes		
Nr.	R	pK _i [*]
4a	H	8.18
4b	NH ₂	7.76
4c	NHCOCH ₃	8.52
4d	NHCOCH ₂ OCH ₃	8.18
4e	CH ₂ NHCO- <i>i</i> -C ₃ H ₇	7.78

*[³H]Glicīna aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

Visi iegūtie savienojumi uzrāda augstu *in vitro* aktivitāti arī polāra 4'-aizvietotāja gadījumā (**4c** un **4d**). Tas liecina, ka 4. pozīcijas fenilgrupas aizvietotāju apjoms nepārsniedz hidrofoabā apgabala pieļaujamo, turklāt tiem nav jābūt hidrofoabiem. Izpētīti arī savienojuma **4c** enantiomēri un tika novērotas nozīmīga saistīšanās enantiodiskriminācija – **4c-(+)** $pK_i=8.79$, **4c-(-)** $pK_i=7.30$. Līdzīga atšķirība starp abiem enantiomēriem konstatēta *in vivo* testos, kur **4c-(+)** bija efektīvāks par **4c-(-)**: $ED_{50}=0.31$ mg/kg un $ED_{50}=1.52$ mg/kg, attiecīgi (racemātam **4c** $ED_{50}=0.2$ mg/kg). Taču asins plazmā aktīvākais enantiomērs **4c-(+)** uzrāda zemāku piesātinājumu (**4c-(+)** $AUC=3.44$ $\mu\text{gh/ml}$; **4c-(-)** $AUC=19.8$ $\mu\text{gh/ml}$; racemātam $AUC=11.5$ $\mu\text{gh/ml}$). Līdz ar to, abi enantiomēri pēc efektivitātes *in vivo* ir līdzvērtīgi, lai gan *in vitro* izteikti aktīvāks bija **4c-(+)**. Balstoties uz dzīvnieku modeļos veikto farmakoloģisko pētījumu datiem, šie savienojumi bija atzīti kā daudzsoļi un efektīvi neiroprotektori.

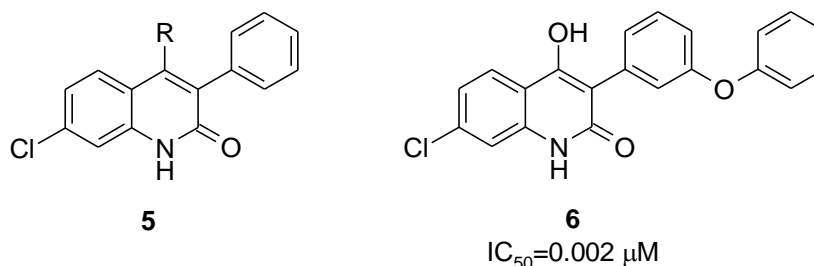
1.1.4. 4-Hidroksihinolīn-2(1H)-ona atvasinājumi

Šīs savienojumu klases efektīvo saistību ar NMDA receptora koagonista vietu nosaka 4-pozīcijas hidroksilgrupas mijiedarbība ar receptora ūdeņraža saites donoro apgabalu jeb, t.s., Z reģiona H donoru, amīda grupas NH mijiedarbība ar receptora H-akceptoru D apgabālā, kā arī oksogrupas un fenilgredzena π sistēmas elektronu mijiedarbība ar receptora katjono apgabalu (arginīna atlikuma guanidīna grupa) [8]. Aizvietojot 4.pozīcijas 4-hidroksigrupu ar NH_2 , iegūtais savienojums **5b** ($IC_{50}=6.7$ μM) uzrāda 40 reizes zemāku afinitāti nekā hidroksiatvasinājums **5a** ($IC_{50}=0.17$ μM). Afinitātes zudumu varētu skaidrot ar skābuma samazināšanos (**5a**, $pK_a=5.4$; **5b**, $pK_a>11$), jo ievadot aminogrupai papildus aizvietotāju – skābo metānsulfonilgrupu, afinitāte paaugstinās (**5c**, $IC_{50}=0.27$ μM , $pK_a=6.0$). Maz ticams, ka aktivitāte atjaunojās sulfonilgrupai tieši saistoties ar receptoru, jo 4-acetilaminohinolons **5d** ir mazāk aktīvs par 4-aminohilonu **5b**. Vairāk iespējams, ka savienojumu **5a** un **5c** 4.pozīcijā veidojošie anjoni pie fizioloģiskā pH mijiedarbojas tieši ar receptoru vairāk kā H-saites akceptoru nekā NH_2 grupa. Ja 4- NH_2 grupu aizvieto ar metilamino grupu vai aizvāc 4. pozīcijas aizvietotāju, savienojumi zaudē GlyB aktivitāti (hinoloni **5e** un **5f**). Minētās struktūras-aktivitātes sakarības apstiprina to, ka 4. pozīcijas aizvietotāja mijiedarbība ar receptora ūdeņraža saites donoro apgabalu ir nepieciešama augstas aktivitātes sasniegšanai.

Kad sākas padziļināti vielu farmakoloģiskie pētījumi, savienojumu *in vivo* efektivitāte bieži vien negaidīti atšķiras no to *in vitro* efektiem. Tā arī apskatītajā vielu klasē izrādījās, ka 4-aminohinolona **5b** GlyB afinitāte žurku smadzenēs *in vivo* ir tikai 4 reizes zemāka kā 4-hidroksihinolonam **5a**, kaut gan *in vitro* GlyB afinitātes atšķirās 40 reizes. Autori to skaidro ar

savienojumu farmakokinētisko īpašību lielo atšķirību, jo 4-hidroksihinolons **5a**, pretstatā tā 4-amino analogam **5b**, ļoti spēcīgi saistās ar plazmas proteīniem [9].

Ievadot 3-fenilgredzenā *m*-fenoksiaizvietotāju, hinolons **6** ($IC_{50}=0.002 \mu M$) uzrāda 100 reizes augstāku afinitāti nekā hinolons **5a**, apstriprinot farmakoforo modeli, ka 3. pozīcijā nepieciešami stēriski apjomīgi aizvietotāji.



1.6. Hinoloni **5** un **6** kā GlyB antagonisti

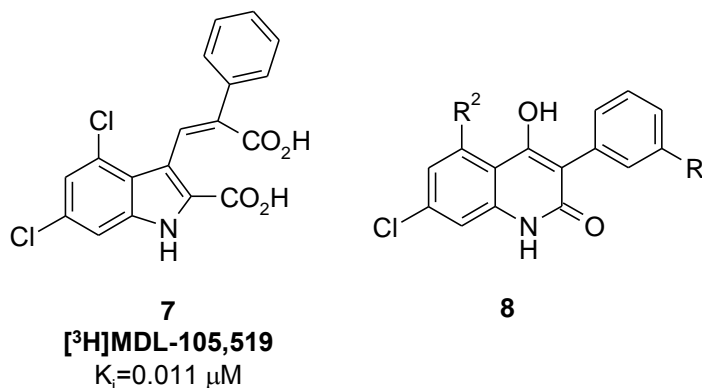
1.3. tabula

Hinolona 5 atvasinājumu afinitātes		
Nr.	R	IC_{50}^*, μM
5a	OH	0.17
5b	NH ₂	6.7
5c	NHSO ₂ Me	0.27
5d	NHCOMe	14.7
5e	NHMe	>100
5f	H	>100

*[³H]L-689,560 aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

Mēģinot izstrādāt jaunus NMDA receptora glicīna saistīšanās vietas PET radioligandus, autori modificēja 4-hidroksi-3-fenilhinolonus, ievadot molekulā papildus bāziskas grupas, kuras varētu samazināt saistīšanos ar plazmas proteīniem un līdz ar to paaugstinātu vielu biopieejamību smadzenēs [10]. Konceptija balstījās uz pieņēmumu, ka bāziska papildus funkcionālā grupa struktūrā varētu nomākt skābās fenolgrupas nodrošināto saistīšanos ar plazmas proteīnu.

Savienojumu afinitāte uz NMDA receptora glicīna saistīšanās vietu tika noteikta GlyB radioliganda [³H]MDL-105,519 izspiešanas testā žurkas smadzeņu šūnu membrānās. Dati ir apkopoti 1.4. tabulā.



1.7. att. [³H]MDL-105,519 struktūra un hinolona atvasinājumi **8**

1.4. tabula

Hinolonu 8 aktivitāte un pK_a vērtības				
Nr.	R ¹	R ²	K _i [*] , nM	pK _a
8a	OMe	H	167	5.35
8b	OMe	Et	7.2	5.51
8c	OMe	I	10.3	4.97
8d	OMe	NH ₂	119	5.67
8e	OMe	NHMe	715	5.67
8f	OMe	NMe ₂	566	5.48
8g	NHMe	Et	11.8	5.59

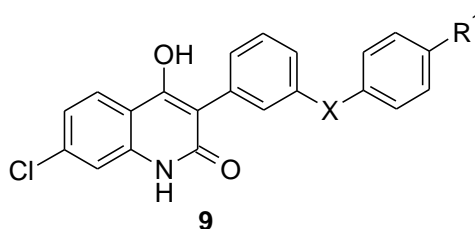
^{*}[³H]L-689,560 aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

Etilgrupas vai joda ievadīšana hinolona **8** struktūras 5. pozīcijā dod ievērojamu aktivitātes paaugstināšanos (**8b**, K_i=7.2 nM un **8c**, K_i=10.3 nM, attiecīgi, salīdzinot ar neaizvietotā **8a**, K_i=167 nM). Lai gan savienojumu **8b** un **8c** GlyB afinitātes ir salīdzināmas, to pK_a vērtības atšķiras ievērojami (pK_a=5.51 un pK_a=4.97, attiecīgi). Tas rāda, ka aktivitātes nodrošināšanai 4-OH grupas skābums, t.i., pK_a vērtības var būt salīdzinoši plašā diapazonā un var būt pat samērā zems – tuvu pK_a=6. Zīmīgi, ka aminogrupas hinolonu struktūras 5. stāvoklī pazemina savienojumu aktivitāti (**8d**, K_i=119 nM; **8e**, K_i=715 nM un **8f** K_i=566 nM), lai gan 4-OH grupas pK_a vērtības ir diapazonā 5.5-5.7. Savukārt, ievadot aminogrupu 3-pozīcijas fenilgredzenā, afinitāte paaugstinās (**8g**, K_i=11.8 nM).

Papildus hinolonu **8** farmakoloģisko īpašību izvērtēšanai, autori pētījumā iekļāva arī atvasinājumus **9**. Kā redzams 1.5. tabulā, savienojuma **9a** R¹ pozīcijā ievadot metilaminogrupu **9b**, saglabājas augsta GlyB afinitāte. Tomēr arī pK_a vērtības savienojumiem

9a un **9b** neatšķiras ($pK_a=5.20$). Ievadot aminogrupu struktūras **9a** X pozīcijā, arī tiek panākta augstas aktivitātes saglabāšanās (**9d**, $K_i=23.6$). Savienojumu **9c** un **9d** pK_a vērtības ir tikai nedaudz augstākas par savienojuma **9a** pK_a vērtību. Šie rezultāti liecina, ka aminogrupas ievadišana savienojumā hinolona 3-fenilgrupas *m*-aizvietotāja fenilgredzenā būtiski neizmaina aktivitāti, jo šīs fenilgrupas loma ir tikai iekļauties receptora GlyB ZA hidrofobajā apgabalā.

1.5. tabula



Hinolonu 9 afinitātes un pK_a vērtības

Nr	X	R ¹	K _i [*] , nM	pK _a
9a	CH ₂	OMe	5.12	5.20
9b	CH ₂	NHMe	11.7	5.20
9c	CH ₂	NMe ₂	22.2	5.25
9d	NH	OMe	23.6	5.25

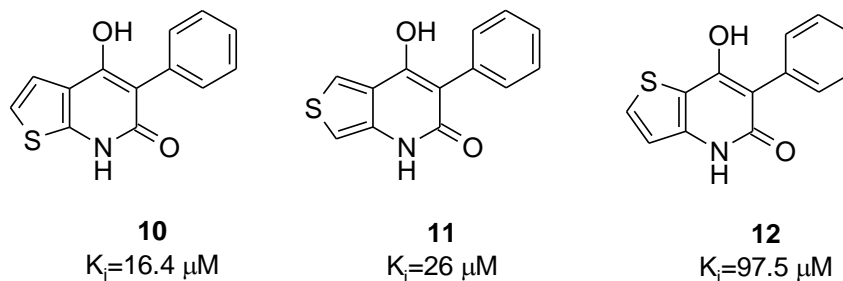
* [³H]L-689,560 aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

No sintezētajiem savienojumiem vislabākos autoradiogrāfijas rezultātus *in vitro* uzrādīja hinolona atvasinājumi **8g** un **9b** ar $K_i=11.8$ nM un $K_i=11.7$ nM, attiecīgi. Taču *in vivo* testos žurkās šie savienojumi uzrādīja zemu hematoencefāliskās barjeras šķērsošanas spēju, jo tiem joprojām bija spēcīga saistīšanās ar plazmas proteīniem.

1.1.5. Tiēn[2,3-*b*]piridinonu atvasinājumi

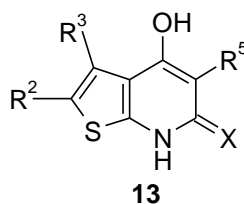
Benzola un tiofēna pāris ir viens no izcilākajiem piemēriem bioizostēriem. Benzola gredzena aizstāšana ar tiofēnu dažreiz ir bijis ļoti veiksmīgs solis mūsdienu zāļu dizainā. Abi aromātiskie gredzeni ir līdzīgi pēc izmēra (izostēri) un elektroniskajām īpašībām. Tiofēna sēra atoma diametrs ir aptuveni vienāds attālumam starp diviem blakus esošajiem oglekļa atomiem benzolā. Arī tiofēna kondensēto sistēmu fizioloģiskie efekti ir līdzīgi to benzoanalogiem (bioizostēri), bet dažreiz tiem ir pat labākas farmakokinētiskās, farmakodinamiskās vai toksikoloģiskās īpašības. Balstoties uz bioizostēriem, no 4-hidroksihinolīn-2(1H)-ona

savienojumiem **5** atvasināti izomēro tiēnpiridinonu analogi **10**, **11**, **12**. Savienojumu **10** – **12** afinitātes tika noteiktas aizvietojojot [³H]glicīnu žurkas smadzeņu šūnu membrānās [11].



1.8. att. Izomēro tiēnpiridonu atvasinājumi un to aktivitāte

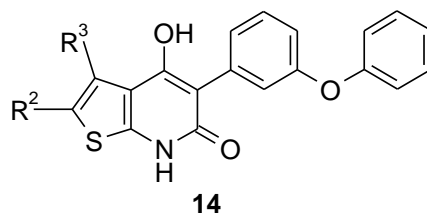
Nemot vērā to, ka tiēn[2,3-b]piridinona kondensētās sistēmas pārstāvis **10** ($K_i=16.4 \mu\text{M}$) uzrādīja visaugstāko NMDAR antagonista aktivitāti, tieši šī heterocikla atvasinājumus izmantoja plašākiem pētījumiem. Vispirms autori centās noskaidrot 5. pozīcijas benzola/tiofēna apmaiņas ietekmi uz GlyB afinitāti. Iegūtie 5-tienilanalogi **13a** un **13b** (1.6. tabula) izrādījās mazāk aktīvāki par to bioizostēriem **13c** un **13d**, tāpēc 5-tienilatvasinājumu rinda netika paplašināta. No hinolinona savienojumu **5** struktūras-aktivitātes sakarībām zināms, ka neliela izmēra lipofīlas grupas ievadīšana bicikliskās sistēmas benzola gredzenā paaugstina GlyB afinitāti. Līdzīgi efekti novērojami arī alkilaizvietotāju gadījumā abās pozīcijās tiofēna gredzenā. Savienojumi **13c** ($K_i=9.5 \mu\text{M}$) un **13d** ($K_i=8.3 \mu\text{M}$) ir aktīvāki kā neaizvietotais tiēnpiridinons **10** ($K_i=16.4 \mu\text{M}$) neatkarīgi no tā vai metilgrupa ir 2. vai 3. cikla pozīcijā. GlyB afinitāte pieaug vēl vairāk, ja ir aizvietotas abas tiofēna pozīcijas (**13e**, $K_i=1.27 \mu\text{M}$). Ievadot tiofēna 3. pozīcijā stēriski apjomīgāku grupu, tiek sasniegta submikromolāra aktivitāte (**13f**, $K_i=0.53 \mu\text{M}$). Savukārt, aizstājot etilgrupu ar *i*-propilgrupu (**13f** un **13g**, attiecīgi) afinitāte samazinās. Lai gan hlora atoms un metilgrupa aizņem gandrīz vienādu telpu, izteiktu aktivitātes paaugstināšanos novēro, ievadot tiofēna 2. pozīcijā hlora atomu. To apstiprina arī savienojuma **13h** augstāka GlyB afinitāte kā 2,3-dimetilatvasinājumam **13e**. Turklāt, 2-hloraizvietota tiēnpiridinona struktūrā stēriski apjomīgākas *i*-propilgrupas ievadīšana neizraisa afinitātes samazināšanos, ko novēroja 2. pozīcijā neaizvietota savienojuma gadījumā. Tieši pretēji - 2-hlor-3-izopropiltiēnpiridinons (**13j**, $K_i=0.0066 \mu\text{M}$) ir šīs sērijas visaktīvākais savienojums ar GlyB afinitāti nanomolārā līmenī. Jāatzīmē, ka arī šajā savienojumu rindā raksturīgi, ka tiēnpiridinona **13j** afinitāte uz glicīna saistīšanās vietu NMDA receptorā ir vairāk kā 100 reizes stiprāka kā tioksoanalogam **13l** ($K_i=0.89 \mu\text{M}$).

Tiēnpiridinonu **13** saistīšanās afinitātes

Nr.	R ²	R ³	R ⁵	X	K _i [*] , μM
13a	CH ₃	H	2-Th	O	22.7
13b	H	CH ₃	2-Th	O	46.0
13c	CH ₃	H	Ph	O	9.5
13d	H	CH ₃	Ph	O	8.3
13e	CH ₃	CH ₃	Ph	O	1.27
13f	H	C ₂ H ₅	Ph	O	0.53
13g	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Ph	O	1.53
13h	Cl	CH ₃	Ph	O	0.267
13i	Cl	C ₂ H ₅	Ph	O	0.0089
13j	Cl	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Ph	O	0.0066
13l	Cl	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Ph	S	0.89

^{*}[³H]Glicīna aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

Turpinot pētījumus, autori savienojumu sēriju papildināja ar fenoksiatvasinājumiem **14** (1.20. tabula). Šie savienojumi, pateicoties optimālai 5. pozīcijas fenilgrupas 3-fenoksiaizvietotāja atbilstībai hidroforbā apgabala telpiskajai konfigurācijai, uzrāda augstāku afinitāti, salīdzinot ar tiem atbilstošajiem 5-feniltiēnpiridonu atvasinājumiem **13a** – **13j**. Pat tiofēna gredzenā neaizvietotais savienojums **14a** (K_i=0.368 μM) ir vairāk kā 40 reizes aktīvāks kā tā tiešais analogs **10** (K_i=16.4 μM). Ievadot tiofēna gredzenā metil- (**14b**) vai etilgrupu (**14c**), šajā rindā strauju GlyB afinitātes paaugstināšanos nenovēro. Savukārt, hlora atomu saturošu savienojumu **14d** – **14g** aktivitāte ir 10 līdz 100 reizes augstāka. Arī stēriski apjomīgas *i*-propil- un *t*-butilgrupas saturoši atvasinājumi demonstrē ļoti augstu afinitāti (**14f**, K_i=0.00146 μM un **14g**, K_i=0.0033 μM, attiecīgi). Jāatzīmē, ka aminogrupas tiēnpiridinona 2. pozīcijas metilgrupa vai 3. pozīcijas etilgrupa dramatiski samazina aktivitāti un tā vairs nesasniedz submikromolāru līmeni (**14h**, K_i=1.98 μM un **14i**, K_i=16.5 μM, attiecīgi). Apskatītās klases savienojumi pētīti arī *in vivo* testos.



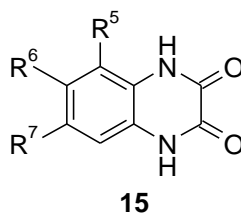
Savienojumu 14 GlyB afinitāte			
Nr.	R ²	R ³	K _i [*] , μM
14a	H	H	0.368
14b	H	CH ₃	0.330
14c	H	C ₂ H ₅	0.179
14d	Cl	H	0.0166
14e	Cl	C ₂ H ₅	0.00111
14f	Cl	<i>i</i> -C ₃ H ₇	0.00146
14g	Cl	<i>t</i> -C ₄ H ₉	0.0033
14h	CH ₂ NH ₂	CH ₃	1.98
14i	Cl	(CH ₂) ₂ NH ₂	16.5

^{*}[³H]Glicīna aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

1.1.6. 1,4-Dihidrohinoxalīn-2,3-dioni kā NMDAR ligandi

Neparasta NMDAR glicīna saistīšanās vietas ligandu klase ir 1,4-dihidrohinoxalīn-2,3-dioni [12]. Hinoksalīn-2,3-dioni nesatur skābo karboksilgrupu, kas atbilstoši kinurēnskābes farmakoforajam modelim nodrošinātu spēcīgu saistību ar receptora arginīna atlikuma bāzisko guanidīna grupu. Tomēr hinoksalīn-2,3-dionu **15** rindā atrastas daudzas vielas ar augstu afinitāti uz glicīna saistīšanās vietu un izteiktu NMDAR antagonistu aktivitāti. Aktivitāte tiek skaidrota ar to, ka diamīda karbonili var veidot tikpat efektīgas ūdeņraža saites ar guanidīna fragmentu kā karboksilgrupa.

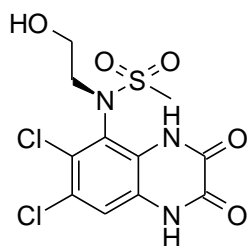
Struktūras-aktivitātes likumsakarības ir attēlotas 1.8. tabulā. Salīdzinot hinoksalīndionus, kuri 5. pozīcijā satur karboksilgrupu, redzams, ka savienojumi **15a** un **15b** uzrāda divreiz zemāku aktivitāti kā savienojums **15c**. Tas liecina, ka hlora atoms 7. pozīcijā ir nozīmīgāks saistībai ar receptoru, nekā metil- vai nitrogrupa. Aizvietojot 5. pozīcijas karboksilgrupu (**15c**) ar estergrupu (savienojums **15d**), afinitāte samazinās 10 reizes.

**1,4-Dihidrohinoksalīn-2,3-diona 15 afinitātes**

Nr	R ⁵	R ⁶	R ⁷	IC ₅₀ [*] , μM
15a	CO ₂ H	H	Me	13
15b	CO ₂ H	H	NO ₂	10
15c	CO ₂ H	H	Cl	6.4
15d	CO ₂ Me	H	Cl	65
15e	CO ₂ Me	Me	Br	0.40
15f	CN	H	Cl	0.067
15g	NO ₂	Cl	Cl	0.0059
15h	NO ₂	Me	Cl	0.0047
15i	NO ₂	Me	Br	0.0087
15j	NO ₂	H	Cl	0.65

* [³H]Kinurēnskābes aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

Savukārt, ja 6. pozīcijā ievada aizvietotāju, piemēram, metilgrupu (**15e**), aktivitāte atkal paaugstinās. Pārsteidzošs efekts parādās, bicikla 5. pozīcijā ievadot cianogrupu. Savienojuma **15f** afinitāte ir 100 reizes augstāka nekā atbilstošajai karbonskābei **15c**. Savukārt, ja 5. pozīcijas cianogrupu (**15f**) nomaina pret nitrogrupu (**15g**), afinitāte paaugstinās vēl 10 reizes. Šie rezultāti apstiprina, ka hinoksalīndiona 5. pozīcijā ir nepieciešami elektronakceptori aizvietotāji. Salīdzinot savienojumu **15g**, **15h**, **15i** un **15j** datus, redzams, ka aktīvāki ir trīsaizvietoti 1,4-dihidrohinoksalīn-2,3-dioni.

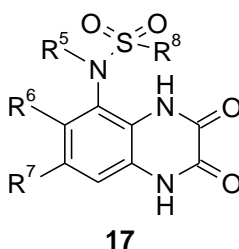


16

1.9. att. 5-*N*-Sulfonamīd-1,4-dihidrohinoksalīn-2,3-dions **16**

Ilgstošu un mērķtiecīgu pētījumu veikuši *Pfizer* kompānijas speciālisti. Autori identificēja perspektīvu 1,4-dihidrohinoksalīn-2,3-dionu rindu – 5-*N*-alkilsulfonamīdus. Kā pirmais minētās klases NMDAR antagonists padziļināti tika pētīts savienojums **16** ar GlyB aktivitāti $IC_{50}=1.5$ nM. Diemžēl, šis savienojums *in vivo* testos ar žurkām uzrādīja zemu orālo biopieejamību (17%). Lai panāktu biopieejamības paagustināšanu, bija iegūtas dažādas sulfonamīda grupas modifikācijas. Autoru mērķis bija iegūt potenciālus perifērās darbības NMDAR antagonistus ar orālo biopieejamību augstāku par 30% [13]. Dati apkopoti 1.9. tabulā.

1.9. tabula



17

5-Sulfonamīd-1,4-dihidrohinoksalīn-2,3-dionu **17** aktivitātes

Nr.	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	IC ₅₀ [*] , nM
17a	<i>m</i> -Metoksibenzil	Cl	Cl	Me	12
17b	(CH ₂) ₂ OCH ₃	Cl	Cl	Me	38
17c	(CH ₂) ₃ OCH ₃	Cl	Cl	Me	24
17d	(CH ₂) ₂ CF ₃	Cl	Cl	Me	18
17e	(CH ₂) ₂ CF ₃	Cl	Cl	Et	27
17f	(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	Cl	Me	728
17g	(CH ₂) ₂ OCH ₃	Cl	CH ₃	Me	77
17h	(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH ₃	Cl	Me	74

* [³H]Kinurēnskābes aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

Visaugstāko afinitāti uzrādīja sulfonamīda *m*-metoksibenzilatvasinājums **17a**, taču tā biopieejamība bija ļoti zema (8%). Ievadot metoksietilgrupu (**17b**), afinitāte pazeminājās, toties biopieejamība pieauga līdz 33%. Nozīmīgs pavērsiens bija savienojuma **17c** iegūšana, kurš atbilda autoru sākotnējiem mērķiem, uzrādot augstu GlyB afinitāti ar $IC_{50}=24$ nM un labu orālo biopieejamību (39%). Arī trifluoropropilanalogs **17d** piemīt augsta GlyB afinitāte ($IC_{50}=18$ nM) un biopieejamība (36%). Jāatzīmē, ka arī šajā 1,4-dihidrohinoxalīn-2,3-dionu rindā visaktīvākie bija 6,7-dihloroizvietotie savienojumi. Tā, piemēram, aizstājot vienu no halogēniem (**17c**) ar ūdeņradi (**17f**), aktivitāte krītas 30 reizes ($IC_{50}=24$ nM un 728 nM, attiecīgi). Metilgrupas ievadīšana 6. vai 7. pozīcijā hlora vietā arī izraisa afinitātes samazinājumu. To pierāda savienojumu **17g** ($IC_{50}=77$ nM) un **17h** ($IC_{50}=74$, attiecīgi).

N-aizvietotie 1,4-dihidrohinoxalīn-2,3-dionu rindas sulfonamīdi ir hirāli savienojumi, to rotamēri ir stabili un tie tika sadalīti atropizomērus, lai noskaidrotu to afinitāti un orālo biopieejamību. Daudzsološāko racēmisko savienojumu **17c** autori sadalīja ar hirālās kolonas hromatogrāfijas palīdzību. Atropizomēru **17c**(S_a) un **17c**(R_a) GlyB afinitāte ievērojami atšķiras ($IC_{50}=282$ nM un 8 nM, attiecīgi). Biopieejamība abiem izomēriem ir līdzīga **17c**(S_a) 43% un **17c**(R_a) 41%. Taču, plazmas piesātinājuma mērījumos mazāk aktīvākais atropizomērs **17c**(S_a) uzrādīja stipri augstāku vērtību (AUC=6900 ng h/ml) kā daudzsolācākais **17c**(R_a) (AUC=771 ng h/ml). Arī trifluoropropilanaloga racemāts **17d** tika sadalīts un iegūti izomēri **17d**(S_a) un **17d**(R_a) ar $IC_{50}=11$ nM un $IC_{50}=22$ nM, attiecīgi. Savienojuma **17d** atropizomēru biopieejamība ir zemāka (**17d**(S_a) 26%, bet **17d**(R_a) 2%) salīdzinot ar racemātu (36%). Arī atropizomēru plazmas piesātinājuma vērtības atšķiras, taču šoreiz tas ir labāks izomēram, kurš uzrādīja augstāku afinitāti (**17d**(S_a) AUC=3150 ng h/ml; **17d**(R_a) AUC=168 ng h/ml). Vēl viens perspektīvs savienojums - etilsulfonamīda grupu saturošs analogs **17e** tika sadalīts atropizomēros **17e**(S_a) un **17e**(R_a). Šajā gadījumā redzams, ka receptora hidrofobās saistīšanās kabatas viena puse nevar pielāgot tikai nedaudz apjomīgāka etilsulfonamīda novietojumu, jo atropizomērs **17e**(R_a) uzrāda vājāku saistību ($IC_{50}=109$ nM). Savukārt, atropizomērs **17e**(S_a) saglabā augstu afinitāti ($IC_{50}=20$ nM), labu orālo biopieejamību (32%) un plazmas piesātinājumu (AUC=3920 ng h/ml).

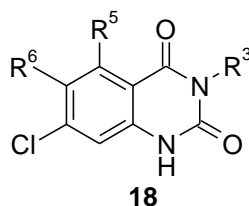
Potenciālākie savienojumi **17c**(R_a), **17d**(S_a) un **17e**(S_a) pētīti *iv vivo*, lai izvērtētu biopieejamību smadzenēs un analgētiskās īpašības. Pie augstas dozas 300 mg/kg *ip* savienojums **17c**(R_a) uzrādīja daļēju nonākšanu smadzenēs. Savukārt izomēri **17d**(S_a) un **17e**(S_a) pie šīs dozas nerasniedza terapeitisko koncentrāciju. Pie dozas 50 mg/kg *ip* hinoksalīns **17d**(S_a) žurku sāpju modelī uzrādīja par 40% samazinātu sāpju reakciju, kamēr


17e(S_a) sasniedza 60% efektu. Savukārt, pie dozas 50 mg/kg orāli, **17d**(S_a) neuzrādīja nekādu efektu sājpu modelī, bet **17e**(S_a) uzrādīja par 30% samazinātu sājpu atbildi. Līdz ar to, atropizomērs **17e**(S_a) tika atlasīts pētījumiem kā perspektīvākais NMDA receptora glicīna saistīšanās vietas antagonists.

1.1.7. 3-Hidroksihinazolīn-2,4-dioni kā GlyB antagonisti

Izmantojot hinoksalindionu farmakoforu modeli, daži autori mēģināja attīstīt NMDA receptora glicīna saistīšanās vietas antagonistus uz 3-hidroksihinazolīn-2,4-dionu struktūras bāzes. Hinazolīn-2,4-dionu klases savienojumu aktivitātes uzlabošanai, autori aizstāja 3. pozīcijas arilgrupu (savienojums **18a**) ar hidroksilgrupu, paredzot, ka tā varētu nodrošināt stiprāku sadarbību ar receptora guanidīna fragmentu [14]. Nelielā hidroksilgrupa varētu vieglāk pietuvoties receptora protonētajam guanidīnam, turklāt tā varētu ievērojami paaugstināt savienojumu šķīdību ūdenī.

1.10. tabula



Saistīšanās aktivitātes uz GlyB, AMPA un KA receptoriem						
Nr.	R ³	R ⁵	R ⁶	K _i , μM		IC ₅₀ , μM
				[³ H]glicīns	[³ H]AMPA	[³ H]KA
18a	Ph	Cl	H	23	-	-
18b	OH	H	H	0.24	11.6	140
18c	OH	Cl	H	0.20	9.8	52
18d	OH	H	Cl	0.3	12.5	68
18e	OH	H	NO ₂	1.1	1.3	19
18f	OH	H	NH ₂	10.6	9.7	70
18g	OH	H		>100	0.25	7.0

Lai kontrolētu savienojumu **18** NMDAR selektivitāti attiecībā uz AMPA un kaināta receptoriem, tika novērtēta savienojumu spēju aizvietot [³H]glicīnu, [³H]AMPA un [³H]KA

žurkas smadzeņu šūnu membrānās. Iegūtie dati atspoguļoti 1.7. tabulā un tie apstiprina autoru izvirzīto hipotēzi. Aizstājot hinazolīn-2,4-diona 3. pozīcijas fenilgrupu ar hidroksilgrupu, panāk nozīmīgu afinitātes paaugstināšanos uz GlyB. Savienojumu **18b** – **18d** afinitātes ir zem mikromolārā līmeņa. Šiem savienojumiem ir augstāka selektivitāte uz NMDAR glicīna saistīšanās vietu, salīdzinot ar AMPA (aktīvāki no 40 līdz 50 reizēm) un KA receptoru (aktīvāki vairāk kā 200 reizes).

Aizvietojot savienojuma 6. pozīciju ar nitro- (**18e**) vai aminogrupu (**18f**), afinitāte un selektivitāte uz NMDA receptoru samazinās. Savukārt, 1,2,4-triazol-4-ilatvasinājums **18g** ir neaktīvs uz GlyB, bet uzrāda augstu afinitāti un selektivitāti uz AMPA receptoru. No tā izriet secinājums, ka atbilstošais lipofīlais apgabals NMDA receptora glicīna saistīšanās kabatā ir ierobežojošs, un neatļauj iekļauties masīviem 6. pozīcijas aizvietotājiem. Savukārt, struktūras funkcionalizēšana hinazolīna gredzena pozīcijā ļauj attīstīt selektīvus un efektīvus AMPA receptoru ligandus [15]. Ņemot vērā minētos ierobežojumus, tālāka 3-hidroksihinazolīn-2,4-diona struktūras izmantošana jaunu GlyB antagonistu meklējumiem nebija perspektīva.

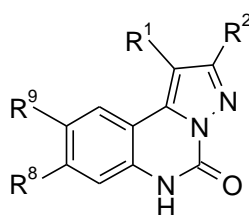
1.1.8. Pirazol[1,5-*c*]hinazolīna atvasinājumi

Mēģinājumi, balstoties uz 1,4-dihydrohinoksalīn-2,3-dionu struktūras farmakoforo modeli, attīstīt jaunus NMDA receptora glicīna saistīšanās vietas antagonistus pirazolo[1,5-*c*]hinazolīna atvasinājumu rindā noveda pie savienojumiem, kuri bija aktīvi arī uz AMPA un kaināta receptoriem. Tāpēc autoriem nācās pievērsties tādām pirazolo[1,5-*c*]hinazolīnu struktūras **19** modificēšanām, kas paaugstinātu selektivitāti uz NMDA receptoru. Pirazolohinazolīnus **19a** – **19m** testēja pēc to spējas aizvietot glicīnu, AMPA un KA žurkas smadzenēs [16]. Dati apkopoti 1.11. tabulā.

Estergrupu tricikla 2. pozīcijā saturošie savienojumi **19a** un **19b** bija līdzvērtīgi aktīvi gan uz NMDA, gan AMPA receptoriem, tomēr to afinitāte bija diezgan zema. Nomainot estergrupu pret karboksilgrupu (**19c** $K_i=0.16 \mu\text{M}$), tiek sasniegta augsta GlyB afinitāte taču selektivitāte attiecībā uz AMPA receptoru (15 reizes; $K_i=2.4 \mu\text{M}$) joprojām nav pietiekama. Ievadot estergrupas gan 1. gan 2. tricikla pozīcijā, savienojumu selektivitāte nemainās, taču, pieaugot lipofilitātei rindā $R^8, R^9 = \text{H,H}; \text{Cl,H}; \text{Cl,Cl}$, krītas aktivitāte uz visiem receptoriem. Zīmīgi, ka aizvietojot abas estergrupas ar karboksilgrupām, aktivitāte tajā pašā lipofīlo aizvietotāju rindā ($R^8, R^9 = \text{H,H}; \text{Cl,H}; \text{Cl,Cl}$) pieaug attiecībā uz visiem receptoriem un sasniedz visaugstāko līmeni attiecībā uz NMDA GlyB (**19g** $K_i=0.54 \mu\text{M}$, **19h** $K_i=0.09 \mu\text{M}$, **19i** $K_i=0.0059 \mu\text{M}$). No šiem rezultātiem var secināt, ka karboksilāta anjona klātbūtne

pirazolohinazolīna tricikliskās sitēmas 2. pozīcijā ir nepieciešama saistībai gan ar NMDA, gan ar AMPA receptoru. Pirazolohinazolīn-2-karbonskābju rindā samazināt AMPA aktivitāti un līdz ar to paaugstināt NMDA selektivitāti var aizvietojojt tricikla 1. pozīcijas H ar hloru (**19j** un **19k**).

1.11. tabula



19

Nr.	R ¹	R ²	R ⁸	R ⁹	[³ H]Glicīna, [³ H]AMPA, un [³ H]KA aizvietošanas afinitātes		
					K _i , μM vai I%		IC ₅₀ , μM vai I%
					Gly _B	AMPA	KA
19a	H	CO ₂ Et	H	H	33.3	42	12%
19b	H	CO ₂ Et	Cl	H	26.5	72	15%
19c	H	CO ₂ H	Cl	Cl	0.16	2.4	41
19d	CO ₂ Et	CO ₂ Et	H	H	2.95	50	27%
19e	CO ₂ Et	CO ₂ Et	Cl	H	3.4	30%	10%
19f	CO ₂ Et	CO ₂ Et	Cl	Cl	50	25%	0%
19g	CO ₂ H	CO ₂ H	H	H	0.54	34.8	47%
19h	CO ₂ H	CO ₂ H	Cl	H	0.09	1.1	11.5
19i	CO ₂ H	CO ₂ H	Cl	Cl	0.059	0.71	19.5
19j	Cl	CO ₂ H	Cl	H	0.18	16%	100
19k	Cl	CO ₂ H	Cl	Cl	0.16	47%	91
19l	CO ₂ H	CONHPh	Cl	H	0.58	3.4	18.5
19m	CO ₂ H	CONHPh	Cl	Cl	0.12	1.8	17

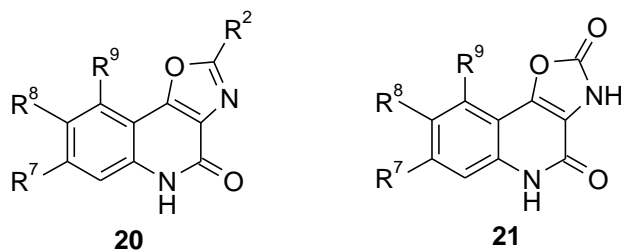
Līdzīgi kā dikarbonskābju **19g** – **19i** rindā, 2-monoanilīdi **19l** un **19m** ir aktīvi uz visiem trim receptoriem, turklāt aktivitāte pieaug, ja abi R⁸,R⁹ ūdeņraži ir aizvietoti ar hloru [17]. Pirazolohinazolīni **19l** un **19m** uzrāda submikromolāru afinitāti uz NMDA receptora

glicīna vietu ($R^8, R^9 = \text{Cl, H}$; $K_i = 0.58$ un $R^8, R^9 = \text{Cl, Cl}$; $K_i = 0.12$, attiecīgi), taču selektivitāte ir zema.

1.1.9. Oksazol[4,5-*c*]hinolīn-4-ona atvasinājumi

Pirazolohinazolīna struktūras modificēšana noveda pie jaunas vielu sērijas – oksazol[4,5-*c*]hinolīn-4-ona atvasinājumiem **20** un **21** [18]. Arī šie savienojumi uzrāda aktivitāti uz visiem trīs jonotropajiem receptoriem – NMDA, AMPA un KA. Līdzīgi kā iepriekš, autori optimizēja struktūru NMDAR selektivitātes paaugstināšanai. Savienojumu selektivitāte tika izvērtēta pēc to spējas aizvietot radioligandus [^3H]glicīnu, [^3H]AMPA un [^3H]KA žurkas smadzeņu šūnu membrānās. Saistīšanās afinitātes dati apkopoti 1.17.tabulā.

1.12. tabula



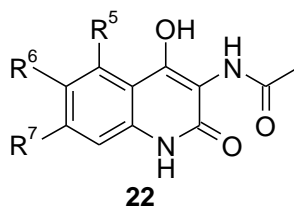
Savienojumu **20** un **21** afinitātes

Nr.	R^2	R^7	R^8	R^9	K_i , μM vai $I\%$		IC_{50} , μM vai $I\%$
					[^3H]glicīns	[^3H]AMPA	[^3H]KA
20a	SH	Cl	H	H	0.083	4.2	42
20b	SH	Cl	H	Cl	0.20	1.7	7.4
20c	SH	Cl	Cl	H	0.10	4.2	27
20d	SH	CF_3	H	H	0.28	2.7	32
20e	CH_3	Cl	H	H	46%	52	10%
21a	-	Cl	H	H	3.4	27%	0%
21b	-	Cl	H	Cl	51	25	0%
21c	-	Cl	Cl	H	1.2	45%	20%
21d	-	CF_3	H	H	63	10%	9%

Redzams, ka 2-merkaptooksazolhinolīn-4-ona atvasinājumiem **20b** – **20d** piemīt augsta GlyB afinitāte, tomēr tiem saglabājas arī aktivitāte uz AMPA un KA receptoriem. Šajā sērijā visaktīvākais ir savienojums **20a** ($K_i = 0.083 \mu\text{M}$), kura selektivitāte (50 un 500 reizes

vājāka afinitāte uz AMPA un KA receptoru, attiecīgi) ir pietiekami augsta. Aizstājot hlora atomu tricikla 7. pozīcijā pret stēriski apjomīgāku trifluormetilgrupu (**20d**, $K_i=0.28 \mu\text{M}$) novēro aktivitātes saglabāšanos, taču selektivitāte nepaaugstinās. Savukārt, sēra atoma aizvietošana ar metilgrupu (**20e** izspiež tikai 46% [^3H]Gly) noved pie gandrīz pilnīga afinitātes zuduma uz NMDA receptoru, bet saglabājas mērena aktivitāte uz AMPA. Arī 2-merkaptogrupas aizstāšana ar oksogrupu noved pie spēcīga afinitātes samazinājuma. Savienojumi **21a** – **21d** ir 12 līdz 355 reizes mazāk aktīvi, kā tiem atbilstošie atvasinājumi **20a** – **20d**. Autori to skaidro tā, ka savienojumi **20a** – **20d** eksistē merkaptooksazola formā, kas atbilst hinoksalindionu farmakoforajam modelim sadarbībai ar receptora arginīna atlikumu. Savukārt, **21a** – **21d** eksistē 3H-oksazol-2-ona formā, kas atšķiras no optimālā modeļa un nevar darboties kā dikarboksamīds - dubults ūdeņraža saites akceptors. Šādu skaidrojumu apstiprina aprēķini, kas rāda lielu enerģiju starpību starp apskatāmajiem tautomēriem ($>30 \text{ kcal/mol}$), kā arī atbilstošie infrasarkanā spektra signāli.

1.13. tabula



[^3H]Glicīna, [^3H]AMPA un [^3H]KA aizvietošana

Nr.	R ⁵	R ⁶	R ⁷	K _i , μM vai I%		I%
				Gly _B	AMPA	
22a	H	H	Cl	63	8%	0%
22b	Cl	H	Cl	90	17%	0%
22c	H	Cl	Cl	12.5	18%	20%
22d	H	H	CF ₃	40%	6%	0%

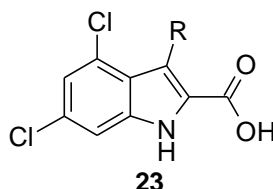
Autori pārbaudīja arī oksazol[4,5-*c*]hinolīn-4-onu sintēzes starpsavienojumu – 3-acetamido-4-hidroksihinolīn-2(1*H*)-onu **22a** – **22d** spēju saistīties ar pētāmajiem glutamāta receptoriem (1.13. tabula). Kā tika paredzēts, visaktīvākais savienojums bija 6,7-dihloratvasinājums **22c**, uzrādot mērenu afinitāti uz NMDA receptoru. Arī šajā vielu grupā 7-hloratvietotais hinolons **22a** bija aktīvāks par tā 7-trifluormetilanalogu **22d**. Lai gan visi

savienojumi darbojās kā selektīvi NMDAR ligandi, tomēr šo struktūru attīstīšana nebija perspektīva.

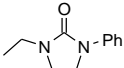
1.1.10. Indol-2-karbonskābes atvasinājumi

Indol-2-karbonskābju atvasinājumi ir viena no visplašāk pētītajām savienojumu klasēm efektīvāku NMDA receptora glicīna saistīšanās vietas ligandu meklējumos. Pamatā, kinurēnskābes farmakoforu modelis atbilst arī indol-2-karbonskābju atvasinājumu telpiskajam novietojumam. Kinurēnskābes stēriski apjomīgiem aizvietotājiem atļautais apgabals NMDA receptorā, pie kura saistās 2-karboksitetrahidrohinolīna 4. pozīcijas aizvietotāji, atbilst indol-2-karbonskābes 3. pozīcijas aizvietotāju saistīšanās apgabalam.

1.14. tabula



Indol-2-karbonskābju atvasinājumu afinitātes

Nr.	R	K _i [*] , μM
23a	H	2.9
23b	CH ₂ NHCH ₂ Ph	92
23c	CH ₂ NHCOPh	0.12
23d	CH ₂ NHSO ₂ Ph	0.99
23e	CH ₂ NHCONHPh	0.014
23f	CH ₂ NHCONHSO ₂ Ph	0.072
23g		0.058

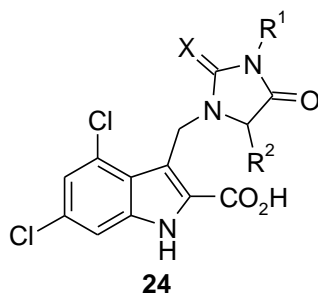
^{*}[³H]MDL 105,519 aizvietošana cūkas smadzeņu šūnu membrānās

Lai noskaidrotu dažāda izvietoja udeņraža saites donoru un akceptoru ietekmi uz glicīna saistīšanās vietas afinitāti, tika modificēta 4,6-dihlorindol-2-karbonskābes 3. pozīcija [19]. Dati apkopoti 1.14. tabulā. No 3-indolilmetilamīna, sulfonamīda, amīda, sulfonilurīnvielas un urīnvielas sērijās, pēdējais savienojums **23g** izrādījās visspēcīgākais NMDAR antagonists. Otrējais amīns **23b**, kura aminogrupa formāli var būt gan udeņraža

saites akceptors, gan donors, uzrāda viszemāko aktivitāti. Sulfonamīda **23d** afinitāte uz glicīna saistīšanās vietu ir 100 reizes augstāka nekā savienojumam **23b**, bet 10 reizes zemāka par amīda **23c** afinitāti. Pētījumi noveda pie secinājuma, ka svarīgs farmakoforais elements ir karbonilgrupa un tās optimālais novietojums ir divu atomu attālumā no indola gredzena. Sulfonilgrupas kā alternatīva ūdeņraža saites akceptora efekti ir ievērojami vājāki. Šo savienojumu sērijas struktūras-aktivitātes sakarības apstiprina ūdeņraža saites akceptora funkcijas nepieciešamību saistībai ar receptoru.

Urīnviela **23e** bija visaktīvākā no šiem 3-aizvietotajām indol-3-karbonskābēm, tāpēc autori izmantoja tās struktūru kā pamatu farmakoloģisko un farmakokinētisko īpašību uzlabošanai. Lai samazinātu ūdeņraža saites donorgrupu skaitu, varēja aizvietot urīnvielas NH grupas. Tika sintezēti urīnvielu cikliskie analogi - imidazolidīn-2-onu un (tio)hidantoīnu atvasinājumi. Savienojumu dati apkopoti 1.15. tabulā. Imidazolidīn-2-ona **23g** ($K_i=0.058 \mu\text{M}$) un hidantoīna **24a** ($K_i=0.022 \mu\text{M}$) aktivitāte ir tikai nedaudz vājāka kā urīnvielai **23e** ($K_i=0.014 \mu\text{M}$). Šāds rezultāts apstiprina to, ka NH donorās funkcionālās grupas urīnvielas **23e** struktūrā nav nepieciešamas optimālai mijiedarbībai ar receptoru.

Hidantoīna 3. pozīcijas fenilgrupas *meta* un *para* aizvietotāji GlyB antagonista aktivitāti neuzlabo (savienojumi **24d** – **24g**). Aizstājot šo fenilgredzenu ar alifātisku alkilgrupu (etilatvasinājums **24b**), afinitāte dramatiski samazinās. Salīdzinot ar šo savienojumu, daudz lipofilāks un telpiski apjomīgāks cikloheksilatvasinājums **24c** uzrāda 8 reizes augstāku afinitāti, bet joprojām ir 6 reizes mazāk aktīvs kā fenilatvasinājums **24a**. Rezultātā, fenilaizvietotāji hidantoīna 3. pozīcijā ir atzīti par labāku nekā alifātiskie aizvietotāji. Hidantoīna 5. pozīcijas aizvietošana noved pie savienojumu GlyB afinitātes samazināšanos, turklāt, tā samazinās līdz ar alkilaizvietotāja izmēra palielināšanos. Minētie piemēri rāda, ka receptora glicīna saistīšanās vietas hidrofobais apgabals akceptē samērā apjomīgus aizvietotājus, taču tā tilpums ir ierobežots. Aizstājot hidantoīna 2-okso grupu ar tiokso (savienojums **24j**), aktivitāte pazeminās 25 reizes. To var izskaidrot ar tiona vājāku H-saites akceptora spēju, salīdzinot ar karbonilgrupu.

**Indol-3-hidantoīnmetil-2-karbonskābju afinitātes**

Nr.	R ¹	R ²	X	K _i [*] , μM
24a	Ph	H	O	0.022
24b	Et	H	O	1.0
24c	<i>c</i> -Heksil	H	O	0.13
24d	4-Cl-Ph	H	O	0.12
24e	3-Cl-Ph	H	O	0.085
24f	4-Me-Ph	H	O	0.036
24g	4-MeO-Ph	H	O	0.10
24h	Ph	CH ₃	O	0.31
24i	Ph	<i>i</i> -Pr	O	1.10
24j	Ph	H	S	0.58

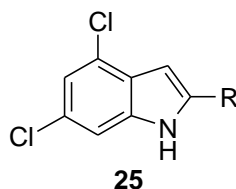
*[³H]MDL 105,519 aizvietošana cūkas smadzeņu šūnu membrānās

Zāļu kandidātu izstrādei svarīga ir ne tikai augsta *in vitro* aktivitāte, bet arī labas farmakokinētiskās un piemērotas fizikāli-kīmiskās īpašības (spēja šķērsot hematoencefālisko barjeru un laba šķīdība). Slikta šķīdība un zema smadzeņu biopieejamība bija raksturīga problēma daudzās GlyB antagonistu klasēs. Indol-3-karbonskābju rindā polārus aizvietotājus gredzena 3. stāvoklī saturošu savienojumu biopieejamība bija ļoti zema. Viena no struktūras komponentēm, kas pasliktina farmakokinētiskās īpašības, ir karbonskābes funkcija. Tā kā karboksilgrupa ir galvenais farmakoforais elements šajā vielu klasē, vienīgā iespēja struktūras modificēšanai ir karboksilgrupas bioizostēru izmantošana. Autori veica pētījumu lai noskaidrotu vai ir iespējams atrast piemērotu bioizostēro grupu, saglabājot GlyB afinitāti [20].

Visu iegūto testa savienojumu **25a** – **25e** spēja izspiest GlyB radioligandu bija ievērojami zemāka salīdzinājumā ar karbonskābi **23a**. Lai gan karbonskābes (pK_a=4.76) un tetrazola (pK_a=4.90) pK_a vērtības atšķiras tikai nedaudz, tomēr indolkarbonskābe **23a** ir 20

reizes aktīvāka par tetrazolu **25c**. Abos gadījumos deprotonēta savienojuma negatīvais lādiņš ir delokalizēts. Karbonskābes negatīvais lādiņš ir sadalīts līdzvērtīgi uz abiem skābekļa atomiem, bet tetrazola anjons ir delokalizēts pa visiem pieciem gredzena atomiem. Karbonskābes priekšrocība varētu būt tās spēja veidot divvirzienu mijiedarbību ar receptora arginīna atlikuma guanidino grupu, t.i., spēcīgu ūdeņraža saiti starp diviem karboksilgrupas skābekļiem un diviem guanidīna slāpekļiem. To apstiprina arī tetrazola **25c** aizvietošana ar tetrazolilamīdu **25b**, kura GlyB afinitāte ir trīs reizes augstāka. Šajā savienojumu sērijā 1,3,4-oksadiazol-2-onam **25e** ir visvājākā aktivitāte. Autori to skaidro ar skābuma samazināšanos un ar palielināto attālumu starp skābes funkcijas negatīvo lādiņu un indola NH grupu, salīdzinot to ar karbonskābi **23a**.

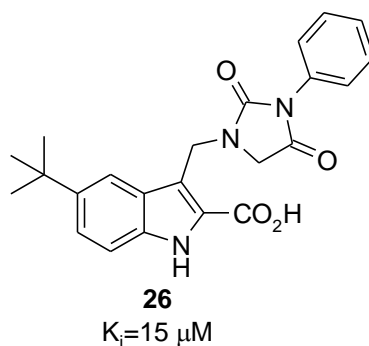
1.16. tabula



Indol-2-karbonskābes bioizostēru afinitāte		
Nr.	R	K_i^* , μM
23a		2.9
25a		16.6
25b		18
25c		67
25d		73.4
25e		>200

*[³H]MDL 105,519 aizvietošana cūkas smadzeņu šūnu membrānās

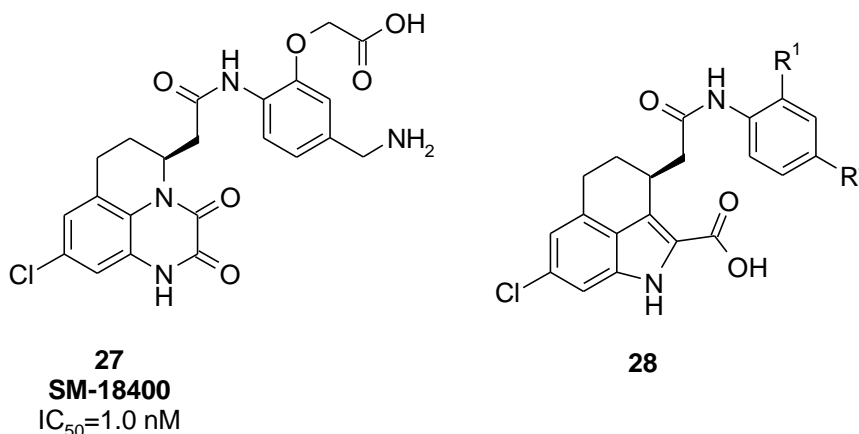
Lai salīdzinātu *t*-butil- donorās grupas ietekmi uz GlyB afinitāti, aizstājot hlora atomus, bija sintezēti savienojuma **26** atvasinājumi. Tomēr, savienojums **26** uzrādīja dramatisku aktivitātes zudumu, salīdzinot to ar karbonskābi **24a** ($K_i=15 \mu\text{M}$ un $K_i=0.022 \mu\text{M}$, attiecīgi). Arī pārējie savienojuma analogi bija vāji NMDA receptora ligandi.



1.10. att. 5-*t*-Butilindol-2-karbonskābe **26**

1.1.11. Tricikliskās indol-2-karbonskābes

Ļoti veiksmīga bija 3-aizvietoto-indol-2-karbonskābju konformacionāli ierobežoto analoģu sintēzes ideja. Lai fiksētu ZA apgabala aizvietotāja stāvokli, tika sintezētas tricikliskas indol-2-karbonskābes [21]. Savienojumu GlyB afinitātes noteica aizvietojojt žurkas smadzeņu šūnu membrānās selektīvu glicīna saistīšanās vietas radioligandu **SM-18400** ($\text{IC}_{50}=1.0 \text{ nM}$) [22].



1.11. att. **SM-18400** struktūra un tricikliskās indol-2-karbonskābes **28**

Tricikliskās indol-2-karbonskābes *S* izomērs **28a** bija ievērojami aktīvāks par tā *R* izomēru **28b** ($\text{IC}_{50}=1.2 \text{ nM}$ un $\text{IC}_{50}=33 \text{ nM}$, attiecīgi). Tāpēc turpmākos pētījumus autori veica ar *S*

konfigurācijas tricikliskās indol-2-karbonskābes atvasinājumiem, mainot aizvietotājus C-3 ķēdē. Jāatzīmē, ka šajā savienojumu rindā dominēja veiksmīgākās aizvietotāju kombinācijas, kuras tika identificētas attīstot liganda **SM-18400** pārstāvēto triciklisko hinoksalīndiona atvasinājumu klasi.

1.17. tabula

Triciklisko indol-2-karbonskābju 28 saistīšanās afinitātes			
Nr.	R¹	R²	IC₅₀*, nM
28a	OCH ₂ CO ₂ H (<i>S</i>)	CH ₂ NH ₂	1.2
28b	OCH ₂ CO ₂ H (<i>R</i>)	CH ₂ NH ₂	33
28c	H	H	19
28d	CH ₂ CO ₂ H	H	7.6
28e	H	CH ₂ NH ₂	18
28f	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂ NH ₂	1.5
28g	(1' <i>R</i>)-OC*H(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂ NH ₂	2.7
28h	(1' <i>S</i>)-OC*H(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂ NH ₂	29.0

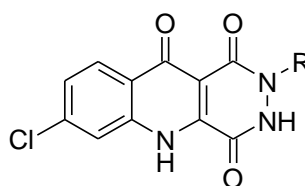
* [³H]SM-18400 aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

Savienojumi, kuri anilīda daļā nesaturēja cviterjonu, kā piemēram, neaizvietotais anilīds **28c** (IC₅₀=19 nM), *o*-karboksimetilanilīds **28d** (IC₅₀=7.6 nM) un *p*-aminometilanilīds **28e** (IC₅₀=18 nM), bija vājākie *in vitro* testos un parādīja ļoti zemu *in vivo* aktivitāti. Lai gan savienojums **28f**, kurš var veidot cviterjonu (*o*-karboksimetil- un *p*-aminometilanilīds) uzrādīja nedaudz zemāku GlyB afinitāti, tomēr tam bija augstāka *in vivo* aktivitāte tonisko krampju modelī, salīdzinot ar indol-2-karbonskābi **28a**. Autori to skaidro ar savienojuma **28a** zemāku skābumu (pK_a=4.02), salīdzinot ar karbonskābes **28f** pK_a vērtību (pK_a=3.08), un fenoksikarbonskābes hidrofilā skābekļa novietojumu. Anilīda **28g** (1'*R*) izomērs uzrāda ne tikai augstu *in vitro* GlyB afinitāti, bet arī augstāku *in vivo* aktivitāti, salīdzinot ar **28a**. Interesants ir enantiomērs **28h**, kuram ir 24 reizes mazāka GlyB afinitāte kā savienojumam **28a**, tomēr tas ir pārliecinoši efektīvāks epilepsijas tonisko krampju modelī *in vivo* kā **28a**. Autori to skaidro ar optiskā centra metilgrupas negaidīti lielo ietekmi uz savienojumu **28g** un **28h** lipofilitāti (>logD). Jāatzīmē, ka triciklisko indol-2-karbonskābju sērijā padziļinātiem farmakoloģijas un toksikoloģijas pētījumiem kā perspektīvākais pretepilepsijas aģents bija atlasīts savienojums **28g**.

1.1.12. Piridazīnhinolīntrioni kā NMDAR glicīna saistīšanās vietas antagonisti

Piridazīnhinolīntrioni **29** arī uzrāda NMDAR antagonistu aktivitāti un saistās GlyB vietā. Agrāk atrastiem 2-arilaizvietotiem savienojumiem bija vājas potenciālo zāļu vielu īpašības (ūdens šķīdība mazāka par 0.1 mg/ml un orālā biopieejamība < 5%) [23]. Modificējot piridazīnhinolīntriona struktūru, izdevās iegūt savienojumus ar labākām fizikāli-ķīmiskajām īpašībām, saglabājot GlyB afinitāti un selektivitāti.

1.18. tabula



29

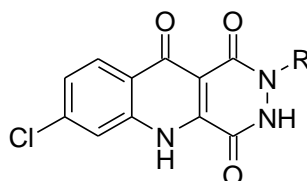
Piridilatvasinājumu 29 *in vitro* aktivitāte un šķīdība

Nr.	R	Ki*, nM	Šķīdība ūdenī mg/ml
29a		115	0.05
29b		221	>0.32
29c		207	>0.32
29d		8220	>0.32
29e		2360	>0.20
29f		146	>0.2
29g		100	>0.14

*³H]MDL 105,519 aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

Kā rāda 1.18. tabulas dati, piridilatvasinājumu rindā vislabākos rezultātus uzrādīja hirālais savienojums **29c** (*S*) [24]. Neskatoties uz to, ka atvasinājumam **29c** ir 2 reizes zemāka GlyB afinitāte kā simetriskajam **29a**, tomēr tam ir labāka šķīdība un 10 reizes augstāka orālā biopieejamība. Otra izomēra (*R*) **29d** aktivitāte ir 40 reizes zemāka un tas norāda uz ievērojamu receptora glicīna saistīšanās vietas stereodiskrimināciju. Arī metilgrupas aizvietošana ar stēriski apjomīgāku grupu, kā, piemēram, etilgrupu (**29e**) samazina aktivitāti. Radioliganda izspiešanas testos visu trīs piridilmetilatvasinājumu **29a**, **29f** un **29g** aktivitāte ir līdzīga. Tomēr šo savienojumu *in vivo* dati neiropātisko sāpju testos atšķiras. Savienojums **29g** uzrādīja aktivitāti pie dozas 15 mg/kg, taču **29f** bija neaktīvs pat pie 30 mg/kg. Abi enantiomēri (**29c** 5 mg/kg, **29d** 30 mg/kg) bija aktīvi, neskatoties uz **29d** vājo saistīšanās afinitāti ($K_i=8.2 \mu\text{M}$). To var izskaidrot tikai ar abu savienojumu labo biopieejamību (> 40%). Savukārt savienojuma **29f** zemā biopieejamība izskaidro efekta trūkumu neiropātisko sāpju testos pēc orālās ievadīšanas.

Kā jau bija sagaidāms, aizstājot piridīnu ar furānu, tiofēnu vai to benzokondensētajiem analogiem, savienojumu lipofilitāte palielinājās. Tas var uzlabot vielu *in vitro* aktivitāti, taču paaugstināta lipofilitāte samazina vielas šķīdību. Kā redzams no 1.19. tabulā apkopotajiem savienojumu **29h** – **29o** datiem, lielākā daļa savienojumu ir tikpat aktīvi kā to piridilanalogi, taču šķīdība ir dramatiski zema [25]. Benzoheterociklu **29i**, **29j** un **29k** šķīdība ūdenī ir 5-15 reizes zemāka nekā to monocikliskajiem analogiem. Pat planaritātes izjaukšana, ievadot alkilķēdē metilgrupu, nepaaugstina benzofurāna atvasinājuma šķīdību (**29i**, 0.008 mg/ml un α -Me **29j**, 0.001 mg/ml). Jāatzīmē, ka šajā piemērā arī GlyB afinitāte neuzlabojas (**29i** $K_i=44$ nM, **29j** $K_i=64$ nM). Tiofēnu saturošu aizvietotāju gadījumā, α -metilgrupas ievadīšana ir uzlabo šķīdību, bet GlyB afinitāte samazinās vairāk kā trīs reizes (**29l** $K_i=43$ nM, α -Me **29m** $K_i=135$ nM). Interesanti ir savienojumu *in vivo* dati. Tiofēna atvasinājumi **29l** un **29n** nav efektīvi pat pie 30 mg/kg dozas, neskatoties uz to, ka savienojumam **29n** ir visaugstākā *in vitro* aktivitāte ($K_i=13$ nM) un orālā biopieejamība 28%. Savukārt, furāni (**29h** un **29i**) un izoksazols **29o** uzrāda aktivitāti pie dozas 15 mg/kg (savienojums **29i** pie 5 mg/kg). Šajā savienojumu rindā visperspektīvākais ir izoksazols **29o** ar $K_i=39$ nM, šķīdību ūdenī 0.22 mg/kg un orālo biopieejamību 40% žurkās.



29

Heterociklu 29h – 29o *in vitro* aktivitāte

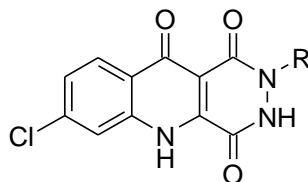
Nr	R	K _i [*] , nM	Šķīdība ūdenī, mg/ml
29h		24	0.054
29i		44	0.008
29j		64	0.001
29k		65	0.003
29l		43	0.046
29m		135	0.17
29n		13	0.019
29o		39	0.22

*[³H]MDL 105,519 aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

Turpinot struktūras-aktivitātes likumsakarību pētījumus, uzsintezēta virkne benzilatvasinājumu, kas fenil gredzenā satur estergrupu (**29q** – **29t**). Lai gan metilesteris **29q** uzrāda augstu GlyB afinitāti ($K_i=45$ nM), tomēr tam ir ļoti zema šķīdība (0.0089 mg/ml) un arī bioopiejamība ir tikai 7%. Pēc autoru domām, tik zemu bioopiejamību varētu izskaidrot ar vājās šķīdības ietekmi un estera hidrolītisko nestabilitāti. α -Metilanalogu **29r** ieguva, lai paaugstinātu šķīdību, kā tas bija veiksmīgi novērots piridilatvasinājumu gadījumā. Šajā gadījumā novēroja 6-kārtīgu aktivitātes kritumu (**29r** $K_i=268$ nM, salīdzinot ar **29q** $K_i=45$ nM), bet šķīdība uzlabojās tikai 4 reizes. Lai pārlicinātos par polārāka aizvietotāja nepieciešamību benzilgrupā, iegūta karbonskābe **29s**, kura patiešām bija aktīva GlyB

saistīšanās vietas radioliganda izspiešanas testā ($K_i=16$ nM). Savienojums **29s** netika testēts *in vivo*, jo tam bija sagaidāma zema hematoencefaliskās barjeras šķērsošanas spēja.

1.20. tabula



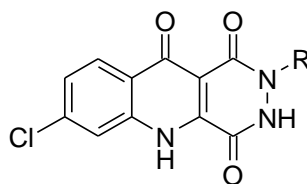
29

Benzilatvasinājumu 29q – 29t *in vitro* aktivitāte

Nr	R	Ki, nM	Šķīdība ūdenī mg/ml
29q		45	0.0089
29r		268	0.04
29s		16	>0.2
29t		96	0.001

* $[^3\text{H}]$ MDL 105,519 aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

Arī piridazīnhinolīntrioni, kuri pie 2. pozīcijas slāpekļa satur aizvietotu propīngrupu, uzrāda augstu GlyB afinitāti. Tā, fenilpropīngrupu saturošais savienojums **29v** ar $K_i=21$ nM, bija aktīvs arī *in vivo* pie 30 mg/kg dozas, lai gan tam ir zema šķīdība (0.0012 mg/ml). Līdzīgi kā iepriekš apskatītajās savienojumu rindās, arī šoreiz tricikla **29v** alkīna ķēdē iekļāva α -metilgrupu, lai uzlabotu šķīdību. Rezultātā savienojuma **29w** šķīdība ir par divām kārtām augstāka kā izejas tricikla **29v** šķīdība, bet GlyB afinitāte ir tikai nedaudz samazināta. Savienojums **29w** bija aktīvs arī *in vivo* testos pie 15 mg/kg dozas. Savukārt, terminālais acetilēns **29x** ir 4 reizes vājāks *in vitro*, kā tā fenilgrupu saturošais analogs **29w**. Jāatzīmē, ka fenilgrupas noņemšana dramatiski samazināja arī savienojuma orālo biopieejamību.



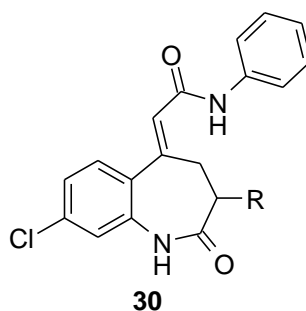
29

Aromātisko un heterociklisko acetilēna atvasinājumu aktivitāte			
Nr.	R	Ki, nM	Šķīdība ūdenī mg/ml
29v		21	0.0012
29w		49	0.11
29x		203	0.54
29y		15	0.01
29z		6.1	0.004

*[³H]MDL 105,519 aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

1.1.13. Benzazepīnu atvasinājumi

Farmakoforo modeļu izmantošanas veiksmīgs piemērs ir benzazepīnu **30** dizains, balstoties uz GlyB antagonistu indol-2-karbonskābes farmakoforo modeli. Telpiski benzazepīnu **30** 3. stāvokļa polārais aizvietotājs pārklājas ar indolkarbonskābes karboksilgrupu, bet 5. stāvokļa α,β -nepiesātinātās ķēdes amīda karbonils ieņem attiecīgo ZA apgabala ūdeņraža saites akceptora (C=O indola modelī) stāvokli [26]. Atbilstoši šim darba modelim tika izanalizētas struktūras-aktivitātes likumsakarības benzazepīnu **30** rindā.



Benzazepīnu 30 GlyB afinitāte		
Nr.	R	K_i[*], nM
30a	OH	1288
30b	NH ₂ SO ₂ CH ₃	>10 ⁵
30c	COOH	32
30d	CONHOH	44
30e	CONH ₂	39
30f	CONHPh	72
30g	CON(CH ₃) ₂	2239
30h	CN	339
30i	COPh	20893

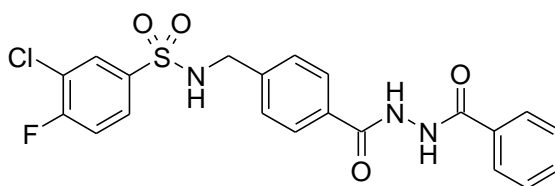
[³H]Glicīna aizvietošana žurkas smadzeņu šūnu membrānās

Starp benzazepīnu rindas vājākajiem GlyB ligandiem ir 3-hidroksi- un 3-metānsulfonamido atvasinājumi (**30a**, K_i=1288 nM un **30b**, K_i>100 μM). Abi aizvietotāji ir ar H-donoru īpašībām. Visaktīvākais savienojums tāpat kā indolu rindā ir karbonskābe (**30c**, K_i=32 nM), kas apstiprina darba hipotēzi. Jāatzīmē, ka tā darbojās arī *in vivo* peļu modelī kā efektīvs antikonvulsants (ED₅₀=0.09 mg/kg i.v.). Līdzīgu afinitāti uzrāda karbonskābes atvasinājumi: hidroksāmskābe (**30d**, K_i=44 nM), pirmējais amīds (**30e**, K_i=39 nM) un otrējais amīds (**30f**, K_i=72 nM). Šāds rezultāts ir negaidīts, ja salīdzina ar struktūras-aktivitātes likumsakarībām modeļa - indol-2-karbonskābes atvasinājumu rindā, kur amīdi nebija aktīvi. Savukārt, dimetilamīds **30g** ir vismaz 50 reizes vājāks (**30g**, K_i=2239 nM), salīdzinot ar amīdiem **30e** un **30f**. Vienīgais šādu neparastu sakarību izskaidrojums ir tāds, ka 2-oksogrupa līdzdarbojas ar 3-karboksamīda karbonilu analogiski hinoksalīndioniem, bet dimetilamīda **30g** gadījumā vienai no metilgrupām ir optimālai sadarbības ģeometrijai traucējošs efekts.

Zināms, ka nitrili var darboties kā ūdeņraža saites akceptori, un nitrila **30h** samērā augstā GlyB afinitāte ($K_i=339$ nM) to tikai apstiprina.

Daudzi NMDA receptora glicīna saistīšanās vietas antagonisti, kas ir ļoti efektīvi *in vitro*, neuzrāda atbilstošu aktivitāti *in vivo* eksperimentos. Galvenais neveiksmju cēlonis, kā redzams no apskatītās literatūras, ir vielu zemā biopieejamība. Atbilstoši tradicionālajiem GlyB antagonistu farmakoforu modeļiem nepieciešamās polārās un jonizēties spējīgās grupas samazina vielu spēju uzsūkties, kā arī šķērsot hematoencefalisko barjeru, ja mērķis ir smadzeņu NMDA receptori. Atsevišķās vielu klasēs, kurām raksturīga pietiekami augsta lipofilitāte un potenciāli sagaidāma augstāka biopieejamība, ierobežojošais faktors ir slikta šķīdība vai spēcīga saistība ar plazmas proteīniem. Viens no virzieniem kā risināt minētās vielu zemās biopieejamības problēmas ir zāļu transportformu (pro-drugs) sintēze, maskējot „problēmu izraisošās” funkcionālās grupas, piemēram, karboksilgrupas. Šī pieeja ir izmantota arī GlyB antagonistu biopieejamības uzlabošanai taču rezultāti nav īpaši iepriecinoši [27, 28].

Pastāv iespēja, ka var atrast savienojumus, kuri darbojas kā glicīna saistīšanās vietas negatīvie alostēriskie modulatori. Šādu vielu pārstāvis ir savienojums **31** [29]. Formāli arī glicīns un *D*-serīns ir NMDA receptora alostēriskie ligandi, jo nekonkurē ar receptora ortostērisko ligandu – *L*-glutamātu. Šāda terminoloģija tiek izmantota samērā plaši. Tomēr lielākā daļa autoru savienojumus, kuri saistās koagonista vietā, sauc par glicīna saistīšanās vietas jeb GlyB agonistiem vai antagonistiem atkarībā no to funkcionālās aktivitātes. Šādas klasifikācijas pamatā ir glicīna un *D*-serīna unikālā loma NMDA receptoru aktivēšanā. Līdz ar to jau samērā plaši pieņemts, ka ar terminu „alostēriskie modulatori” NMDA receptora gadījumā parasti saprot savienojumus, kas saistās ar NR2 proteīnu (parasti NR2B). Tomēr savienojums **31** atšķiras no iepriekš apskatītajiem GlyB ligandiem, jo neatbilst nevienam no šādu savienojumu farmakoforu modeļiem. Tas saistās starp NR1 un NR2 proteīnu subvienībām un šis apgabals pārklājas ar GlyB antagonistu saistīšanās apgabalu, lai gan hidrazīds **31** vāji konkurē ar glicīnu [29].



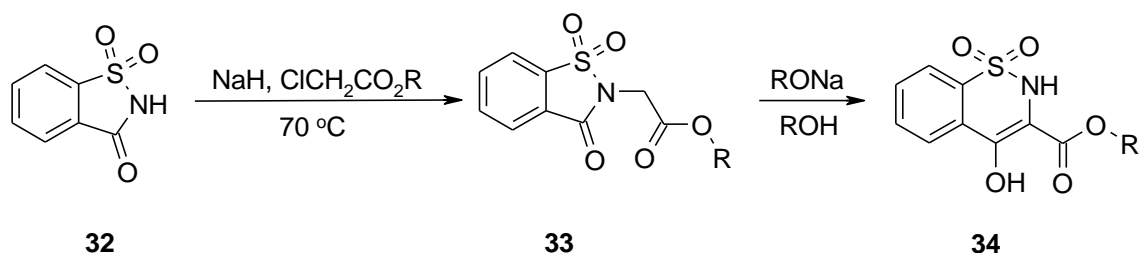
31

1.12. att. NMDAR negatīvais alostēriskais modulators

1.2. 1,1-Diokso-2H-1,2-benzotiazīnu un 1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazīnu sintēze

1.2.1. 1,1-Diokso-2H-1,2-benzotiazīna atvasinājumu iegūšana

Viena no pirmajām un aprakstītajām 3-hidroksi-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes esteru **34** iegūšanas metodēm ir saharīnu alkilēšana ar halogēnetiķskābes esteriem, kurai seko izotiazola cikla atvēršana un reciklizācija *Dieckmann* tipa kondensācijas reakcijā stipras bāzes ietekmē [30, 31].



32

33

34

1.13. att. 4-Hidroksi-2H-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes esteru **34** iegūšana

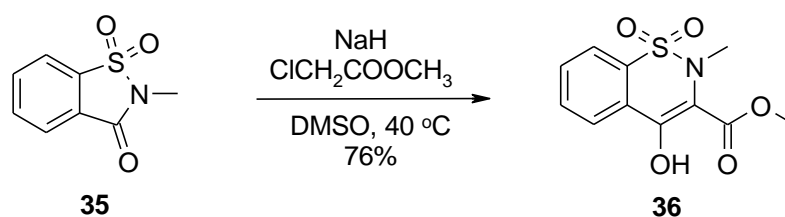
Saharīna **32** alkilēšana ar hloretiķskābes esteru tika veikta DMF pie 70 °C, kā bāzi izmantojot NaH. Tālāk no iegūtā savienojuma **33** nātrija alkoksīda spirta šķīdumā iegūst 4-hidroksi-1,2-benzotiazīnus **34** ar labiem iznākumiem. Šo reciklizāciju datus atspoguļo 1.23. tabula. Jāatzīmē, ka savienojumi **34** pastāv vienīgi enolformā. Lai kā blakus produkti neveidotos lineārie sulfonamīdi, bet notiktu ciklizācija, reakcijas maisījumu nepieciešams vārīt. Arī bāze ir jāizmanto pārākumā. Kā redzams 1.23. tabulā, šajos apstākļos reakcija noris ļoti ātri (3 – 5 min), izņēmums ir savienojums **34d**, kura iegūšanai nepieciešams ilgāks laiks (15 min). Autori secina, ka izotiazola cikla atvēršanās notiek momentāni, bet reciklizācijas ātrums ir visa procesa ātrumu noteicošais faktors.

1.23. tabula

1,2-Benzotiazīnu **34** iegūšanas reakcijas laiks un iznākumi

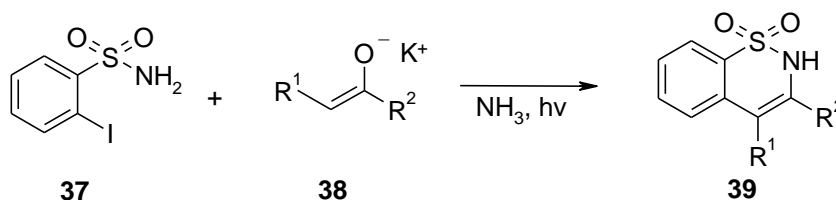
Nr.	R	Alkoksīds	Laiks, min	Iznākums, %
34a	CH ₃	CH ₃ ONa	3	70
34b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ ONa	3	62
34c	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇ ONa	5	85
34d	t-C ₄ H ₉	t-C ₄ H ₉ ONa	15	64

Alternatīva metode iepriekš apskatītajai reakcijai ir *Darzens* tipa kondensācija [32]. Arī šo reakciju nepieciešams veikt bāzes pārākumā un polāros šķīdinātājos (DMSO vai DMF), lai nenotiktu apgriezeniska reakcija un neveidotos izejviela. Rezultātā iegūst savienojumu **36** ar 76% iznākumu. NaH vietā autori ir izmantojuši arī NaHMDS, taču tad benzotiazīnu **36** ieguva tikai ar 36% iznākumu [33].



1.14. att. 1,2-Benzotiazīna **36** iegūšana kondensācijas reakcijā

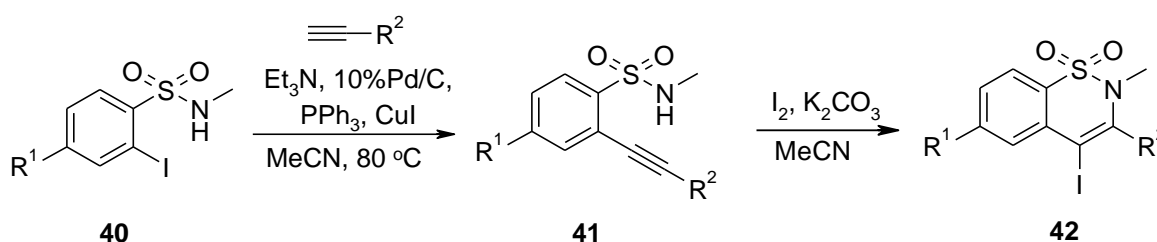
Kā nākamā 1,2-benzotiazīna iegūšanas metode ir radikālu ķēdes nukleofīlās aromātiskās aizvietošanas ($S_{RN}1$) reakcija. Fotoierosinātā sintēze tiek veikta no 2-jodbenzolsulfonamīda **37** un ketona enolāta **38** ultravioletās gaismas ietekmē, šķidrā amonjakā un kālija amīda klātbūtnē [34]. Reakcijas iznākumi apkopoti 1.24. tabulā un tie svārstās no ļoti vājiem līdz teicamiem (9 – 90%). Ja kā enolāta izejvielu izmanto butān-2-onu, reakcijas vidē vienlaicīgi veidojas 2 izomērie enolāti, kuri dod produktus **39c** un **39d** ar 31% un 16% iznākumu, attiecīgi. Savienojumu **39f** un **39h** gadījumā reakcijas zemo iznākumu autori skaidro ar benzolsulfonamīda veidošanos. Šie rezultāti norāda, ka jodbenzolsulfonamīda reducēšanas iespēja ir lielāka, ja aizvietotājs R^1 enolāta molekulā rada stēriskus traucējumus. Joda eliminēšanu paaugstina arī β -ūdeņraža atomu skaita pieaugums, kuri ir iesaistīti reducēšanas procesā. Metodes priekšrocība ir īsais reakcijas laiks un tas, ka mērķsavienojumus **39** var iegūt vienā stadijā.



1.15. att. 1,2-Benzotiazīnu **39** iegūšana $S_{RN}1$ reakcijā

1,2-Benzotiazīnu 39 iegūšana un iznākumi				
Nr.	R ¹	R ²	Apstarošanas laiks, min	Iznākums, %
39a	H	t-Bu	8	80
39b	H	Me	8	90
39c	H	Et	15	31
39d	Me	Me	15	16
39e	H	i-Pr	8	67
39f	Me	Et	15	20
39h	Et	i-Pr	15	9

2-Jodbenzolsulfonamīdi arī tiek izmantoti tandēmā *Sonogashira* sametināšanas reakcijā ar terminālajiem alkīniem un jodociklizācijā 1,2-benzotiazīnu iegūšanai [35]. Pēc vairāku Pd katalizatoru (Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄) un šķīdinātāju (DMF, EtOH, 1,4-dioksāns un MeCN) kombināciju izpētes autori noskaidroja, ka katalītiskā sistēma 10%Pd/C-PPh₃-CuI acetonitrilā ar Et₃N kā bāzi, dod reakcijas produktus ar visaugstākiem iznākumiem.

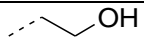
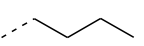
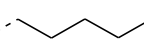
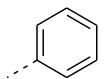
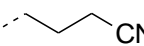


1.16. att. Benzotiazīnu **42** iegūšana no *o*-jodbenzolsulfonamīdiem

Vēl tiek piebilsts, ka Pd/C katalizētā *Sonogashira* sametināšanā *o*-halogēnbenzolsulfonamīdu augstai reaģētspējai ir nepieciešams izmantot Pd/C-PPh₃-CuI attiecību: 1:4:2, kas atļauj iegūt daudzfunkcionālus *o*-(1-alkinil)benzolsulfonamīdus **41**. Reakciju veic pie 80 °C un tās iznākums atkarīgs no substrāta (87 – 97%). Autori norāda, ka sametināšanas reakcijas ar augstiem iznākumiem notiek arī tad, ja *o*-jodatvasinājumu **40** vietā

izmanto *o*-brombenzolsulfonamīdus. Tāpat tiek uzsvērts sintēzes pielietojuma nozīmīgums tās labo iznākumu, maigo reakcijas apstākļu un daudzveidīgo funkcionālo grupu tolerances dēļ. Svarīgi ir arī tas, ka šajā sintēzē nav nepieciešami dārgi katalizatori.

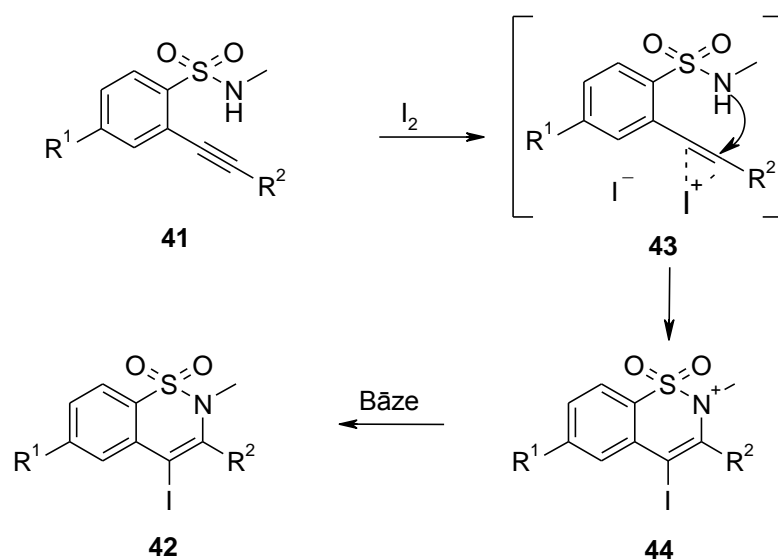
1.25. tabula

Savienojuma 42 iegūšanas reakcijas laiks un iznākumi						
Nr.	R ²	R ¹	Sametināšana		Jodociklizācija	
			Laiks, h	Iznākums, %	Laiks, h	Iznākums, %
42a		MeO	18	97	12	80
42b		Et	8	90	8	67
42c		Me	12	87	12	74
42d		MeO	8	90	8	82
42e		Me	24	94	12	80

Jodociklizāciju veic istabas temperatūrā, kā šķīdinātāju izmantojot acetonitrilu, bet kā bāzi K₂CO₃. Savienojuma 41 jodociklizācija parāda ļoti augstu sešlocekļu cikla veidošanās selektivitāti pēc *6-endo-dig* mehānisma. Šajos reakcijas apstākļos netika novērota izomēra – pieclocekļu cikla veidošanās, kā arī vienkārša dijoda pievienošanās pie trīskāršās saites. Pats svarīgākais ir tas, ka šī reakcija kā blakus produktus dod ūdenī šķīstošus savienojumus (KI), kas atvieglo reakcijas produktu izdalīšanu. Autori mēģināja apvienot sametināšanu un ciklizāciju nepārtrauktā procesā. Tādejādi, jods un K₂CO₃ tika pievienots pie savienojuma 40 un 4-pentīnola maisījuma sametināšanas reakcijas beigās un pēc 24 h maisīšanas istabas temperatūrā produktu 42a izdalīja ar 25% iznākumu. Lai uzlabotu iznākumu, šo pašu reakciju autori atkārtēja filtrējot maisījumu pēc sametināšanas caur celītu un tad veicot jodociklizāciju. Rezultātā savienojumu 42a izdalīja ar 75% iznākumu, demonstrējot šī procesa priekšrocību – iegūt 4-jod-1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīnus neizdalot starpsavienojumus.

4-Jod-1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīnu veidošanās iespējama mehānisms jodociklizācijas reakcijā shematiski parādīts attēlā [35]. Reakcija notiek caur trīskāršās saites aktivāciju, tai koordinējoties ar I⁺. Tālāk seko sulfonamīda grupas slāpekļa iekšmolekulārais nukleofilais uzbrukums pēc *endo-dig* mehānisma. *5-exo-dig* ciklizācija, kura ir iespējama

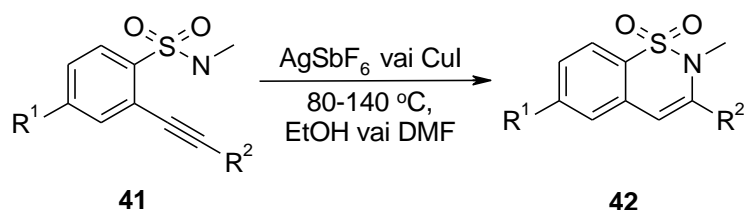
stipras bāzes klātbūtnē, šajā gadījumā netika novērota. Otrs ciklizācijas veids var notikt caur sulfonamīda NH deprotonēšanu, kurai seko iekšmolekulārs anjona nukleofilais uzbrukums vinilkatjonam. Sulfonamīda anjons teorētiski var reaģēt gan caur skābekļa atomu, gan caur slāpekli, veidojot divus atšķirīgus heterociklus. Tomēr produkts, kas būtu radies, iesaistoties reakcijā sulfonamīda skābekļa atomam, netika novērots. Tāpēc autori uzskata, ka ciklizācija notiek pēc pirmā aprakstītā mehānisma.



1.17. att. Iespējamais jodociklizācijas mehānisms

Joda ievadīšanai 1,2-benzotiazīna gredzena 4. pozīcijā ir liela nozīme savienojuma struktūras tālākai funkcionalizēšanai aizvietošanas reakcijās, piemēram, *Sonogashira*, *Heck* un *Suzuki* reakcijās, iegūstot jaunus farmakoloģiski nozīmīgus savienojumus.

1,2-Benzotiazīnus **42** var iegūt no *o*-(1-alkinil)benzolsulfonamīdiem arī sudraba un vara sāļu katalizētā iekšmolekulārās ciklizācijas reakcijā [36]. Pēc vairāku šķīdinātāju izvērtēšanas (toluols, MeCN, 1,4-dioksāns, DMSO, DMF), kā optimālākie reakcijas apstākļi tika novērtēta DMF-CuI kombinācija. Šajos apstākļos vislabākie produktu **42** iznākumi iegūti, veicot reakciju pie 130 – 140 °C, 8 h laikā. Lai uzlabotu ciklizācijas ātrumu, autori izpētīja arī citus pārejas metālus un noskaidroja, ka sudraba sāļu (AgNO₃, AgF un AgSbF₆) izmantošana ļauj saīsināt reakcijas laiku un pazemināt procesa temperatūru līdz 80 °C, nesamazinot produktu iznākumus. Vislabākos rezultātus deva AgSbF₆ kombinācija ar Et₃N etanolā. Šis katalizators nodrošināja ļoti ātru reakcijas norisi (5 min) un produktu iznākums paaugstinājās līdz 90% (1.26. tabula).



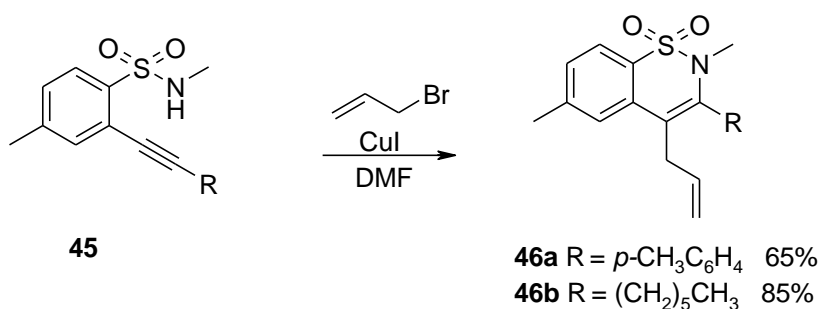
1.18. att. 1,2-Benzotiazīnu **42** iegūšana sudraba un vara sāļu katalizētās reakcijās

1.26. tabula

Benzotiazīnu **42 iznākumi atkarībā no izmantotā katalizatora**

Nr.	R ¹	R ²	Iznākums, %	
			AgSbF ₆	CuI
42f	CH ₃	C ₆ H ₄ CH ₃ -p	85	75
42g	H	(CH ₂) ₂ CH ₂ Cl	90	60
42h	CH ₃	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	90	85
42i	F	(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	90	-
42j	H	(CH ₂) ₂ CH ₂ CN	93	-

Lai nodemonstrētu šīs metodes daudzpusīgumu un benzotiazīnu struktūras tālākas funkcionalizēšanas iespējas, autori realizēja Cu katalizētu *o*-(1-alkinil)benzolsulfonamīda **45** ciklizāciju ar tai sekojošu intermediāta reakciju ar alilbromīdu [36]. Sintēzi veica DMF pie 130 – 140 °C. Šī viena reaktora metode secīgas C-N un C-C saišu veidošanas rezultātā deva 4-alilaizvietotus benzotiazīnus **46a** un **46b**.

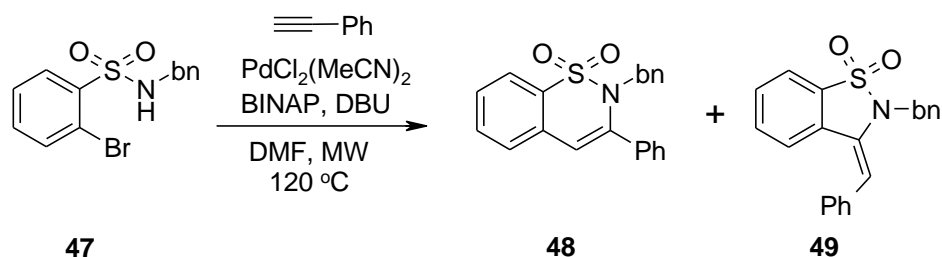


1.19. att. 1,2-Benzotiazīnu **46** iegūšana

Sudraba (I) un vara (I) sāļu katalizētās reakcijas no *o*-(1-alkinil)benzolsulfonamīdiem parāda augstu 6-locekļu cikla veidošanās selektivitāti *6-endo-dig* cikla saslēgšanās rezultātā. Izmantotajos apstākļos netiek novērota izomēro 5-locekļu cikla produktu veidošanās. Šī unikālā selektivitāte ir atšķirīga no Pd katalizētajām bromobenzolsulfoksimīnu un acetilēnu

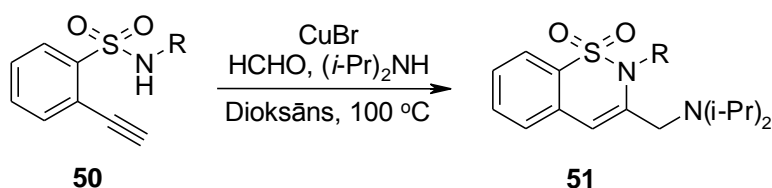
sametināšanas reakcijām, kurās kvantitatīvi rodas 5-locekļu cikliskais produkts pēc *5-exo-dig* mehānisma [37]. Kaut arī šādas selektivitātes iemesls vēl nav pilnībā skaidrs, iespējams skaidrojums ir lielāks S-N saites garums, kas darbojas par labu cikla *endo* saslēgšanai mazāka ģeometriskā saišu sprieguma dēļ.

Interesanti ir brombenzolsulfonamīda **47** *Sonogashira* sametināšanas rezultāti, izmantojot Pd katalizatoru bez vara klātbūtnes [38]. Reakciju veica DMF, kā bāzi izmantojot DBU, bet kā ligandu BINAP. Rezultātā ieguva izomēru **48** un **49** maisījumu (1.7:1, attiecīgi) ar kopējo iznākumu 86%. Lai izpētītu alkinilsulfonamīda ciklizāciju, alkīna starpsavienojumu ieguva klasiskajā *Sonogashira* sametināšanas reakcijā. Iegūtā alkīna ciklizācija iepriekš aprakstītajos apstākļos deva līdzīgu rezultātu kā viena reaktora sintēze (88% iznākums, **48** un **49** attiecība – 59:41). Savukārt, ja alkīna starpsavienojuma ciklizāciju izdarīja metanolā, DBU vai NaOEt klātbūtnē, tika novērota vienīgi savienojuma **49** veidošanās.



1.20. att. 1,2-Benzotiazīna **48** iegūšana

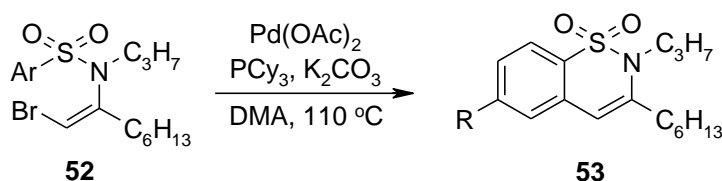
1,2-Benzotiazīnus **51** var iegūt arī tandēmā *Mannich* tipa reakcijā un *6-endo-dig* ciklizācijā [39]. Sintēzē tiek izmantota trīskomponentu sistēma – sulfonamīds **50**, formaldehīds un diizopropilamīns. Reakcija tiek veikta dioksānā pie 100 °C, CuBr sāls klātbūtnē. *N*-metil- un *N*-etil-1,2-benzotiazīnus **51a** un **51b** pēc standartapstākļiem ieguva ar zemiem iznākumiem (34% un 37%, attiecīgi), liecinot par to, ka izejvielu amīdu protona skābums ir nepietiekams ciklizācijas procesam. Savukārt, fenilaizvietotus 1,2-benzotiazīnus **51c** – **51f** iegūst ar augstiem iznākumiem (90% – 95%).



1.21. att. 1,2-Benzotiazīnu **51** iegūšana *Mannich* tipa reakcijā un *6-endo-dig* ciklizācijā

1,2-Benzotiazīnu 51 iegūšanas laiks un iznākumi			
Nr.	R	Laiks, h	Iznākums, %
51a	Me	16	34
51b	Et	22	37
51c	<i>p</i> -MeC ₆ H ₅	3.5	90
51d	Ph	4	92
51e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₅	3.5	89
51f	<i>p</i> -ClC ₆ H ₅	3	95

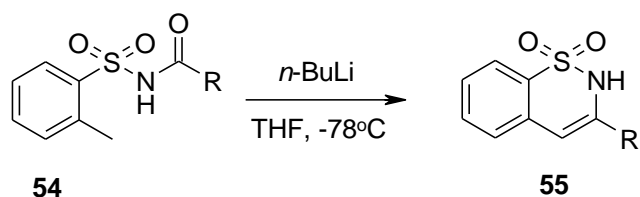
Aprakstīta 1,2-benzotiazīnu iegūšanu caur aromātiskās C-H saites aktivāciju, palādija katalizētā reakcijā [40]. Sintēzi veic DMA pie 110 °C, K₂CO₃ klātbūtnē, kā ligandu izmantojot PCy₃ un 1,2-benzotiazīnus **53** iegūst ar labiem iznākumiem (58% - 77%).

1.22. att. 1,2-Benzotiazīnu **53** iegūšana

Jāatzīmē, ka arī savienojumus **53d** un **53e**, kuru izejvielu aromātiskā gredzena elektronu blīvums ir samazināts dēļ elektronakceptoru aizvietotājiem (NO₂ un Cl, attiecīgi), iegūst ar labiem iznākumiem un pat īsākā reakcijas laikā (2 h un 3.5 h, attiecīgi) nekā pārējos 1,2-benzotiazīnus **51a** – **51d** (8 h).

1,2-Benzotiazīnu 53 reakcijas iznākumi		
Nr.	R	Iznākums, %
53a	Me	77
53b	Ph	71
53c	MeO	73
53d	NO ₂	77
53e	Cl	58

1,2-Benzotiazīna cikla konstruēšanai var izmantot *N*-acil-*o*-toluolsulfonamīdu **54** ciklizāciju, metilgrupas litijatvasinājuma nukleofilā uzbrukuma acilgrupas karbonilam rezultātā [41]. Kā redzams 1.29. tabulā, reakcijas iznākumi svārstās no 20% - 74%. Savukārt, benzotiazīnu **55f** šādi iegūt neizdodas, jo *N*-acetilsulfonamīda **54** gadījumā notiek tikai substrāta deacilēšana. Vislabākais reakcijas produkta iznākums (74% **55a**) novērots *N*-pivaloilsulfonamīda gadījumā. Acīmredzot *t*-Bu grupa pietiekami labi pasargā no *n*-BuLi uzbrukuma karbonila ogleklim.



1.23. att. 1,2-Benzotiazīnu **55** iegūšana litija katalīzē

1.29. tabula

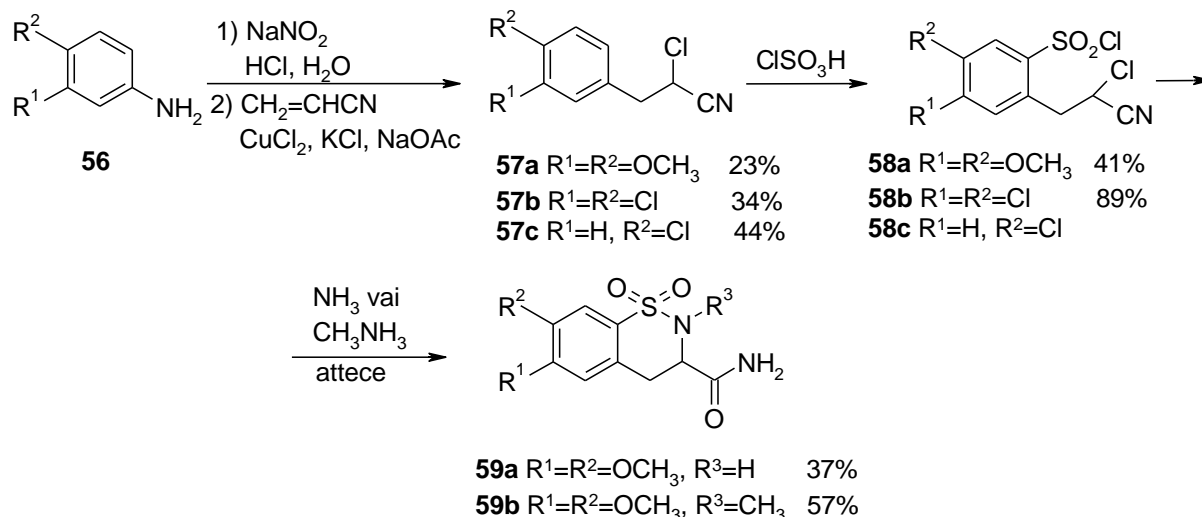
1,2-Benzotiazīnu **55** reakcijas iznākumi

Nr	R	Iznākums, %
55a	<i>tert</i> -Bu	74
55b	<i>c</i> -Hex	54
55c	<i>izo</i> -Pr	46
55d	<i>izo</i> -Bu	20
55e	Ph	25
55f	Me	0

1.2.2. 1,1-Diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnu iegūšana

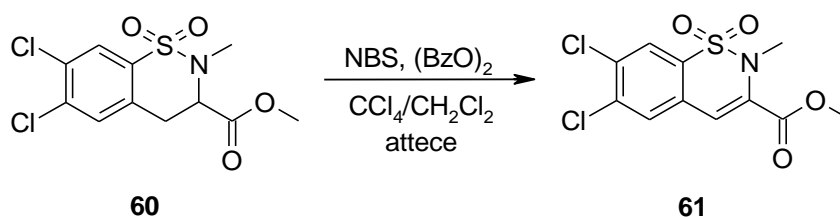
Viena no 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnu atvasinājumu **59a** un **59b** iegūšanas iespējām ir no anilīniem, izmantojot alkēnu *Meerwein* arilēšanu ar arildiazonija sāļiem [42]. Vispirms anilīns **56** tiek diazotēts ar NaNO₂, tad iegūtajam diazonijam pievieno akrilnitrilu un CuCl₂. *Meerwein* arilēšanas reakcijas rezultātā veidojas α -hlornitrila atvasinājumi **57a** – **57c** ar zemiem iznākumiem (23% - 44%). Tālāka savienojumu **57a** – **57c** sulfohlorēšana ar koncentrētu hlorsulfonskābi dod benzolsulfonilhlorīdus **58a** – **58b**. Savienojuma **58c** gadījumā radās neidentificēts blakusprodukts, tāpēc autori nav norādījuši reakcijas iznākumu. Iegūto benzolsulfonilhlorīdu **58a** apstrādā ar amonjaku vai metilamīnu un

iegūst 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnus **59a** un **59b** ar 37% un 57% iznākumu, attiecīgi.



1.24. att. 1,1-Diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnu **59a** un **59b** iegūšana

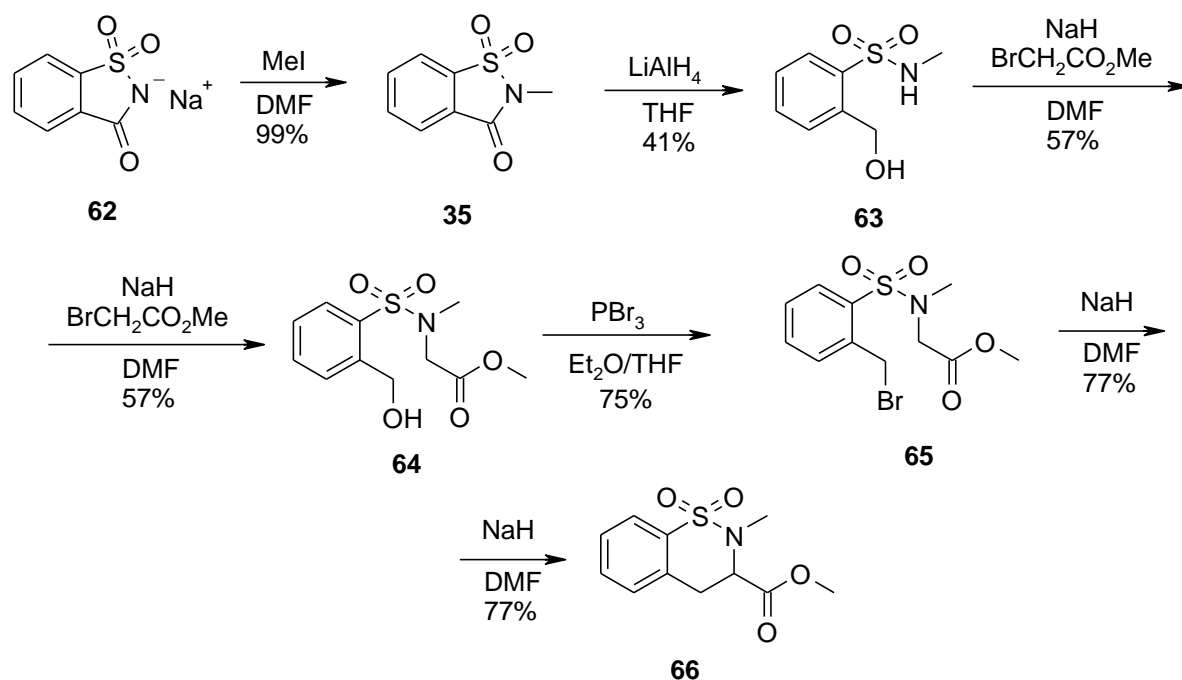
Tie paši autori piedāvā sintezēt 1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīnu **61** no augstāk aprakstītajā procesā iegūtā 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīna **60**. Savienojumu **60** oksidē ar NBS benzoilperoksīda klātbūtnē. Esteri **61** izmantoja nākamajā stadijā bez attīrīšanas, tāpēc nebija norādīts tā iznākums.



1.25. att. 1,1-Diokso-2*H*-1,2-benzotiazīna **61** iegūšana oksidācijas reakcijā

Vēl viena metode saharīna izmantošanai 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnu atvasinājumu iegūšanā ir attēlota 1.26. att. Vēlamo 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes metilesteri **66** iegūst piecās stadijās no saharīna nātrija sāls **62** [43]. Pirmajā stadijā notiek *N*-alkilēšana, izmantojot metiljodīdu DMF un iegūst *N*-metilsaharīnu **35** ar kvantitatīvu iznākumu. Tālāk reducēšana ar litija alumīnija hidrīdu izraisa cikla atvēršanos un veidojas 2-(hidroksimetil)-*N*-metilbenzolsulfonamīds (**63**) ar 41% iznākumu. Alkilējot iegūto savienojumu **63** NaH klātbūtnē ar brometiķskābes metilesteri

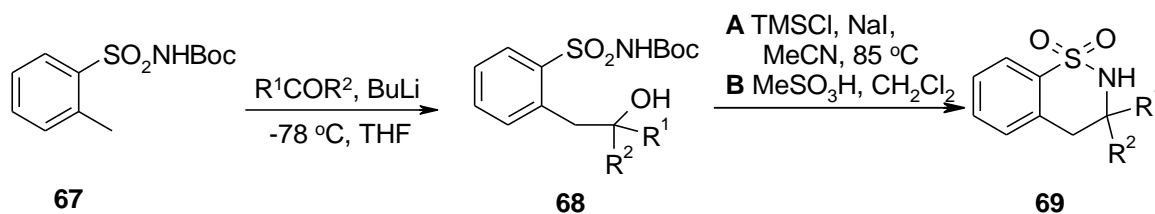
dimetilformamīdā, 50 °C temperatūrā, ar viduvēju iznākumu iegūst esteri **64**. Savienojumu **64** apstrādā ar fosfora tribromīdu Et₂O-THF maisījumā (4:1) un iegūst arilbromīdu **65**. Pēdējā stadija ir iekšmolekulārā C-alkilēšana, kuru veic DMF, sildot reakcijas maisījumu pie 80 °C, anjona ģenerēšanai izmantojot nātrija hidrīdu, un iegūst 3,4-dihidro-1,2-benzotiazīnu **66** ar labu iznākumu.



1.26. att. 1,1-Diokso-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazīna **66** iegūšana

Analoģiska augstāk aprakstītajai *o*-toluolsulfonamīdu **67** litijatvasinājumu iekšmolekulārajai reakcijai ar *N*-acilgrupas karbonilu ir 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazīnu **69** sintēze, izmantojot *N*-aizvietotu sulfonamīdu **67** *o*-metilgrupas litiēšanu un tai sekojošu reakciju ar aldehīdiem vai ketoniem, kuras rezultātā iegūtos spirtus var ciklizēt [44, 45]. Arī šajā gadījumā *o*-toluolsulfonamīdu metilgrupas metalēšanai izmanto *n*-BuLi. Iegūtos otrējos vai trešējos spirtus **68** var ciklizēt par 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazīniem **69** ar divām atšķirīgām metodēm – ar hlortrimetilsilānu NaI klātbūtnē vai ar metānsulfonskābi. Ciklizācijas reakcija ar TMSCl un NaI ietver sekojošus procesus - savienojuma **68** Boc-aizsarggrupas nošķelšana, hidroksilgrupas pārvēršana par jodīdu un iekšmolekulārā nukleofilā aizvietošana. Autori to pierāda ar procesa produktu kontroli. Maisot spirtu **68** ar 2 ekvivalentiem TMSCl un NaI, istabas temperatūrā pēc 2 h tiek novērota pilnīga *N*-Boc grupas nošķelšana. Savukārt, turpinot maisīšanu, novēro hidroksilgrupas apmaiņu pret jodu. Skābajos apstākļos ar MeSO₃H

vispirms novēro dehidratēšanu un aizsarggrupas nošķelšanu, kurai seko ciklizācija – iekšmolekulāra nukleofilā pievienošanās.



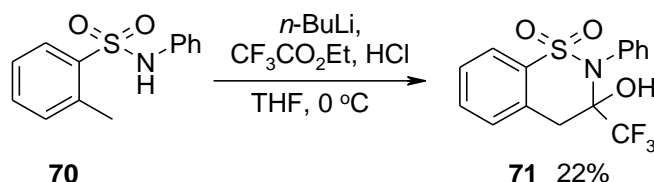
1.27. att. 1,2-Benzotiazīna **69** iegūšana

1.30. tabula

Savienojumu **68**, **69** iegūšana un iznākumi

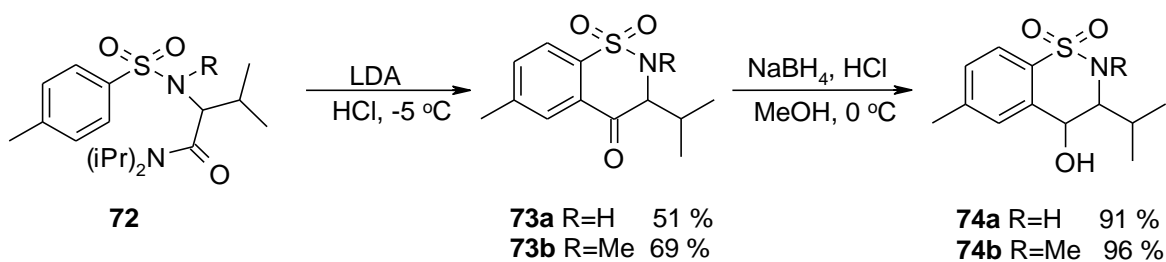
Nr.	R ¹	R ²	Iznākums, %	Viela	R ¹	R ²	Iznākums, %
68a	Ph	H	92	68e	Me	Me	77
68b	Me	H	78	68f	Me	<i>t</i> -Bu	94
68c	Et	H	80	68g	Ph	Me	96
68d	<i>t</i> -Bu	H	78	68h	Ph	CF ₃	85
A				A B			
69a	Ph	H	84	69e	Me	Me	94
69b	Me	H	75	69f	Me	<i>t</i> -Bu	90
69c	Et	H	72	69g	Ph	Me	92
69d	<i>t</i> -Bu	H	25	69h	Ph	CF ₃	89

No litiētiem *o*-toluolsulfonamīdiem 3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnus var iegūt arī vienā stadijā [46]. Apstrādājot *o*-toluolsulfonamīdu **70** ar *n*-BuLi un iegūtajam litijatvasinājumam pievienojot trifluoretiķskābes etilesteri, iegūst trifluormetilētu benzotiazīnu **71** ar 22% iznākumu. Tomēr *N*-fenilatvasinājums bija vienīgais savienojums, ko autoriem izdevās iegūt, jo izmantojot citus aizvietotājus pie slāpekļa atoma, veidojās sarežģīti produktu maisījumi.



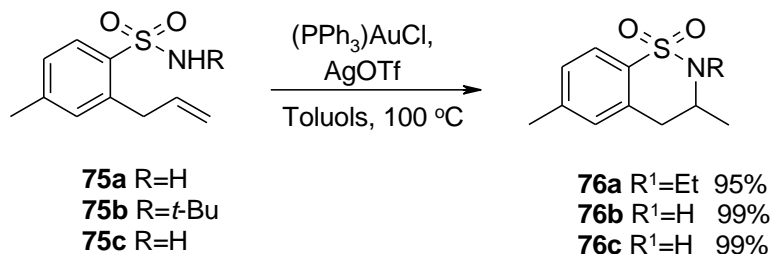
1.28. att. Benzotiazīna **71** iegūšana litiēšanas reakcijā

Vēl viena benzolsulfonamīdu litiēšanas izmantošana 1,2-benzotiazīnu **74a** un **74b** iegūšanai, kas balstās uz iekšmolekulāru litijorganiskā savienojuma reakciju ar trešējo amīdu, attēlota 1.29. att. [47]. Tā, no benzolsulfonamīdiem **72** LDA klātbūtnē ieguva ketonus **73a** un **73b** ar 51% un 69% iznākumu, attiecīgi. KMR un IS spektru dati parādīja, ka šie heterocikli eksistē tikai ketoformā, enolforma netika novērota. Reducējot iegūtos ketonus **73a** un **73b** ar NaBH₄, iegūti atbilstošie 4-hidroksi-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīni **74a** un **74b**.



1.29. att. 1,2-Benzotiazīnu **73** un **74** iegūšana

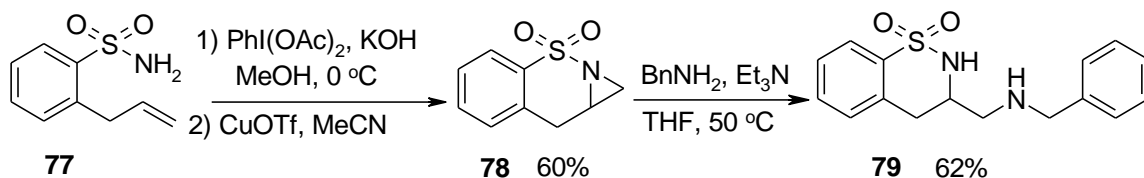
1,1-Diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīna atvasinājumus iespējams iegūt arī zelta (I) katalizētā iekšmolekulāras hidroaminēšanas reakcijā no *o*-allilbenzolsulfonamīdiem **75a** - **75c** [48]. Pēc vairāku zelta katalizatoru izpētīšanas autori noskaidroja, ka 5 mol% (PPh₃)AuCl un AgOTf kombinācija dod hidroaminēšanas produktus **76a** – **76b** ar kvantitatīviem iznākumiem. Toluols izrādījās vispiemērotākais šķīdinātājs šajā procesā. Hidroaminēšanas reakcijas apstākļos notiek *t*-Bu grupas šķelšana un iegūst 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnu **76b** ar 99% iznākumu. Arī *N*-neaizvietotā sulfonamīda reakcija notiek ar kvantitatīvu produkta **76c** iznākumu, liecinot par to, ka *N*-aktivēšana vai aizsargrupa uz slāpekļa atoma nav nepieciešama.



1.30. att. 1,1-Diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnu **76** iegūšana hidroaminēšanas reakcijā

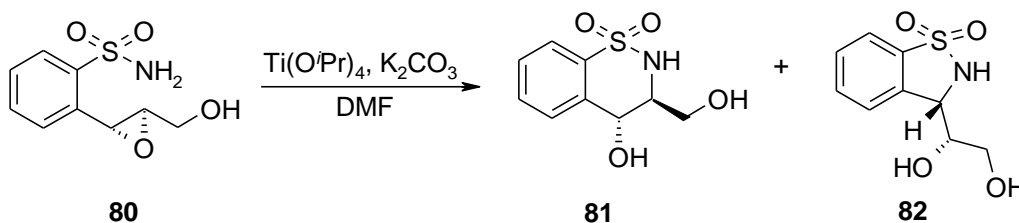
Aprakstīta arī 3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnu iegūšana aziridīna cikla šķelšanas reakcijā no tricikliska benzotiazīna **78** [49]. Vispirms no *o*-allilbenzolsulfonamīda **77** ar

PhI(OAc)₂ KOH klātbūtnē iegūst atbilstošo fenil(tozilimino)-jodānu. No tā istabas temperatūrā ar CuOTf tiek ģenerēts nitrēns, kas insertējas allilgrupas C=C dubultsaitē un veidojas aziridīns **78**. Aziridīna cikla šķelšanas rezultātā ar benzilamīnu Et₃N klātbūtnē veidojas 3,4-dihidro-1,2-benzotiazīns **79**. Aziridīna cikla **78** veidošanās pētīta arī Rh(OAc)₂ katalīzes apstākļos. Kā oksidētājs šajā reakcijā tika izmantots Al₂O₃ vai MnO un aziridīna atvasinājumus ieguva ar gandrīz kvantitatīviem iznākumiem [50, 51]. Aprakstīta metode, kur Cu vai Rh ir aizstāts ar dzelzs (II) sāls kompleksu [52]. Arī šajā gadījumā aziridīnam ir kvantitatīva konversija (100%). Jāatzīmē, ka nitrēna insertēšanās un aziridīna veidošanās notiek arī bez metālu katalīzes. Nitrēna ģenerēšanai izmantots jodozobenzols kamparsulfonskābes klātienē un rezultātā savienojums **78** iegūts ar ļoti augstu iznākumu (95%) [53].



1.31. att. 3,4-Dihidro-2H-1,2-benzotiazīna **79** iegūšana šķeļot aziridīna ciklu

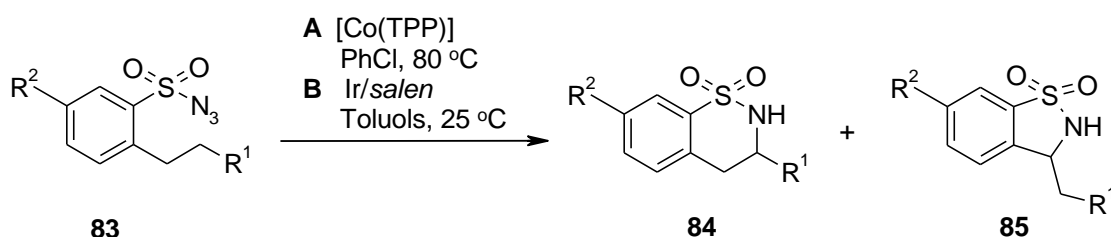
3,4-Dihidro-2H-1,2-benzotiazīnu **81** iegūst arī sulfonamīdam iekšmolekulāri šķeļot epoksīda ciklu [54]. Šajā reakcijā tiek novērota 6-locekļu un 5-locekļu heterociklu veidošanās, jo sulfonamīda nukleofīlais uzbrukums var notikt gan 2,3-diaizvietota oksirāna C-2, gan C-3 stāvoklim. Sintēzi veica istabas temperatūrā, aktivējot oksirānu ar Ti(OⁱPr)₄, kā bāzi izmantojot K₂CO₃, un savienojumus **81** un **82** ieguva attiecībā 1:1.



1.32. att. 2H-1,2-Benzotiazīna **81** iegūšana no epoksīda **80**

Arī pārejas metālu katalizētajās nitrēnu reakcijās iekšmolekulārā amidēšana nav selektīva. Izmantojot kobalta kompleksu [Co(TPP)] kā katalizatoru, no sulfonilazīdiem **83** ģenerētie nitrēni insertējas alkilķēdē, veidojot gan 6-locekļus **84a** un **84b**, gan 5-locekļus **85a**

un **85b** [55]. Izomēru **84** un **85** kopējie iznākumi bija ļoti augsti (91% un 94%). Taču, šajos apstākļos ciklizācija nav selektīva un C-H insertēšanās vieglāk noris 5-locekļu heterocikla veidošanās virzienā. Lai paaugstinātu reakcijas selektivitāti, autori sintēzi veica arī pie zemākām temperatūrām (40 °C un 25 °C), taču izomēru attiecība praktiski neizmainījās, bet kopējais reakcijas produktu iznākums samazinājās pat līdz 25%. Izmantojot Ir/*salen* kompleksu, selektivitāte paaugstinās 6-locekļu ciklu veidošanās virzienā un iegūst savienojumus **84a** un **85a** ar attiecību 20:1 [56]. Aizvietojot Me grupu pret Ph grupu, samazinās gan selektivitāte, gan reakcijas iznākums.

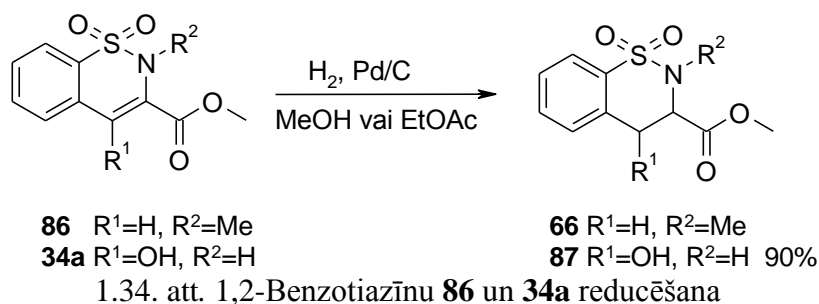


1.33. att. 1,2-Benzotiazīnu **84** iegūšana Co un Ir katalizētajā reakcijā

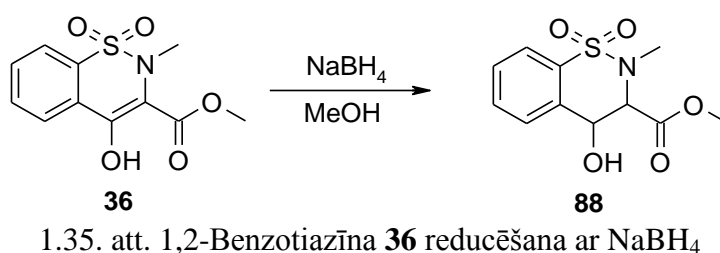
1.31. tabula

3,4-Dihidro-1,2-benzotiazīnu 84 un benzo[d]izotiazolu 85 attiecība								
Nr	A			Nr	B			
	R ¹	R ²	a/b iznākums, %		R ¹	R ²	a/b iznākums, %	
84a/85a	Et	<i>n</i> -Bu	1/2.3 91	84a/85a	Me	<i>n</i> -Pr	20/1 93%	
84b/85b	Me	<i>n</i> -Pr	1/1.3 94	84b/85b	Ph	H	2/1 40%	

1,1-Diokso-3,4-dihidro-1,2-benzotiazīnus var arī iegūt reducējot 1,1-diokso-1,2-benzotiazīnus. Viena no metodēm ir 1,2-benzotiazīnu **86** un **34a** C3-C4 dubultsaites hidrogenēšana ūdeņraža atmosfērā, kā katalizatoru izmantojot palādiju uz aktivētās ogles [57,58]. Diemžēl, savienojuma **86** gadījumā autori nav norādījuši reakcijas produkta iznākumu. Sintēze tika veikta metanolā pie 5 atm ūdeņraža spiediena. Savukārt, 1,1-diokso-3,4-dihidro-1,2-benzotiazīnu **87** ieguva ar 90% iznākumu, kā šķīdinātāju izmantojot etilacetātu un pie reakcijas maisījuma pievienojot dažus pilienus etiķskābes.



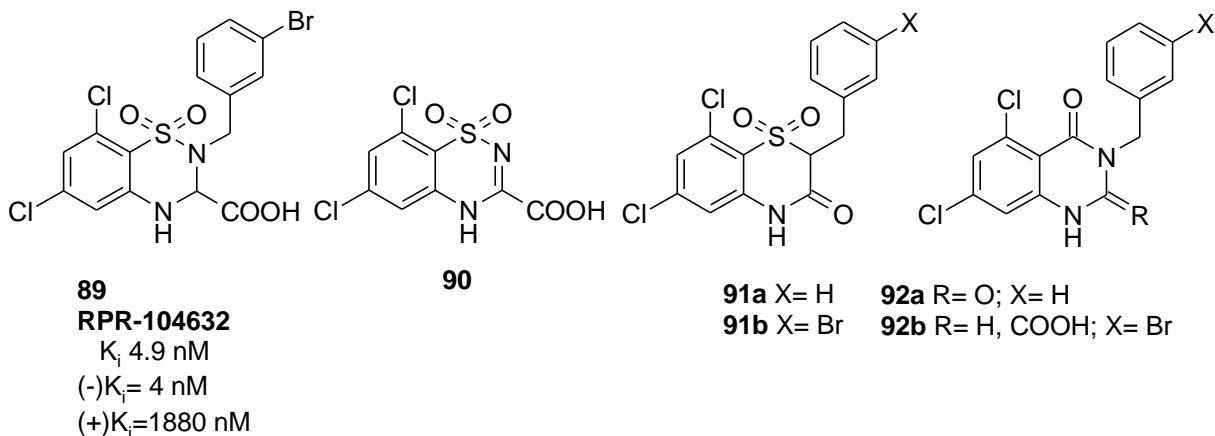
Alternatīva metode 4-hidroksi-1,2-benzotiazīna **36** C=C dubultsaites reducēšanai ir ar NaBH₄ metanolā, kuras rezultātā iegūst 4-hidroksi-1,1-diokso-3,4-dihidro-1,2-benzotiazīnu **88** [58]. Diemžēl autori nav norādījuši nekādus produktu raksturojošos fizikālos raksturlielumus. Nav norādīts arī produkta iznākums. Vienīgā publicētā informācija ir tāda, ka 10 mmol vielas **36** izšķīdina 10 ml MeOH, pievieno 10 mmol NaBH₄, maisa 2 h un izdala produktu **88**.



No visām apskatītajām 1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīnu sintēzes metodēm tikai viena pieeja ir visracionālākā un vislabāk izpētītā, lai to varētu izmantot atbilstošu 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes atvasinājumu iegūšanai. Tā ir 1.13. attēlā atspoguļotā 4-hidroksi-1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes esteri sintēze no saharīna atvasinājumiem. Efektīva minēto savienojumu C(3)-C(4) dubultsaites reducēšanas metode ļautu iegūt attiecīgos 3,4-dihidroatvasinājumus ievērojami saīsinātākā totālajā sintēzē, kas ir arī vēl viens no šī darba mērķiem.

2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

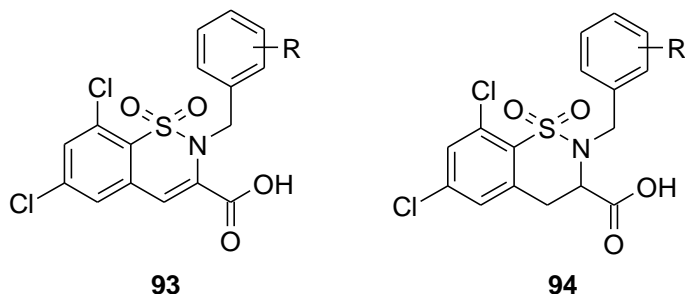
Literatūrā aprakstīti daudzi un strukturāli atšķirīgi NMDA receptora glicīna saistīšanās vietas antagonisti. Vienu no šiem augstas afinitātes ligandiem pārstāv savienojums **RPR-104632 (89)** (2.1. att.) [59]. Sulfonamīda grupas nozīme augstas afinitātes nodrošināšanai līdz šim vēl nav noskaidrota. Arī spekulācijas, ka šī grupa veic NMDA antagonistu dihlorkinurēnskābes farmakoforu modelim atbilstošā ūdeņraža saites akceptora lomu, nav apstiprinātas. Struktūra **89** ir neparasta salīdzinājumā ar zināmo glicīna saistīšanās vietas ligandu modeļiem. Nevienā heteroarilkarbonskābju klasē nav atrasts aktīvs savienojums ar arilmetilgrupu, kas ietilptu liganda-receptora mijiedarbības modeļa ZA hidrofobajā apgabalā. Turklāt, ievadot savienojuma **89** struktūrā sulfonamīda grupas vietā karbamīdgrupu, kas darbotos kā ūdeņraža saites akceptors, iegūtie savienojumi **92a** un **92b** neuzrādīja nekādu aktivitāti [³H]glicīna izspiešanas testā pat 100 μM koncentrācijā [60]. Līdzīgu GlyB afinitātes zudumu novēroja arī savienojumu **91a** un **91b** gadījumā, kad karboksilgrupa bija aizstāta ar oksogrupu, bet struktūras hirālītāti nodrošināja N nomaiņa ar oglekli [61]. Lai gan visas trīs modifikācijas pamatotas ar kādu no zināmiem farmakoforu modeļiem, iekļaujot NH grupu kā ūdeņraža saites donoru līdzīgi savienojumam **89**, tomēr tās visas ir neaktīvas.



2.1. RPR-104632 struktūra un modeļa savienojumi

Mūsu interesi piesaistīja tas, ka savienojumam **90**, kura neaizvietotais analogs uzrāda aktivitāti radioliganda [³H]DCKA izspiešanas testā, ir plakana struktūra gan attēlotajā 4H tautomēra, gan 2H tautomēra formā [62]. Aizvietojot benzotiazīna **90** 4-NH ar CH grupu, iegūstam savienojumu **93** ar sulfonamīda un karboksī funkcijām kā struktūrā **89**. Benzotiazīnam **93** raksturīga arī savienojuma **90** plakana simetriskā struktūra. Jāatzīmē, ka

modeļsavienojuma **93** pamatstruktūra dod iespēju variēt aizvietotājus pie N atoma struktūras-aktivitātes likumsakarību izpētei.



2.2. 1,1-Diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes

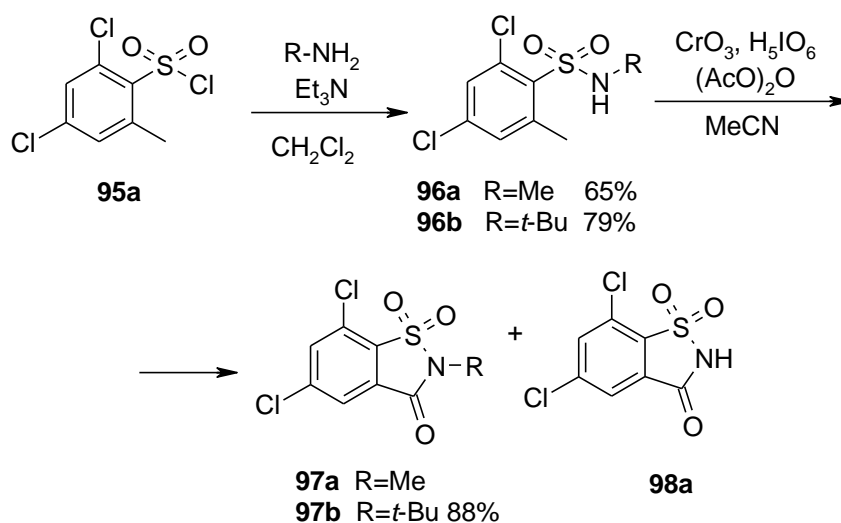
Otra modifikācija, kas likās ļoti atraktīva, bija plakanās struktūras **93** izjaukšana, piesātinot C3-C4 saiti. Šāda vienkārša transformācija ļautu iegūt hirālā benzotiadiazīna **89** karbanalogus, kuri potenciāli varētu saglabāt tā GlyB aktivitāti. Modelim **93** atbilstošās sp^2 CH koncepcijas efektivitāte jaunu NMDA receptoru ligandu iegūšanai jau ir pierādīta naftalīn-2-karbonskābju klasē [63]. Tas, ka visos tradicionālajos GlyB antagonistu farmakoforu modeļos postulēto ūdeņraža saites donoru (4-NH struktūrā **89**) varētu aizstāt ar sp^3 CH, būtu pārsteidzoša novitāte. Tā kā, savienojuma **89** (-)-izomērs ir aptuveni 500 reizes aktīvāks par tā (+)-izomēru, darba mērķis gadījumā, ja racemāts būtu aktīvs bija iegūt karbaanaloga **94** enatiomērus.

Vēl viens no darba uzdevumiem ir noskaidrot vai ir iespējams izstrādāt 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīn-2-karbonskābju sintēzes metodi no plaši pētītiem un viegli iegūstamiem 4-hidroksi-1,2-benzotiazīniem, izmantojot 4-hidroksigrupas eliminēšanas un/vai reducēšanas reakcijas.

2.1. 1,1-Diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju sintēze

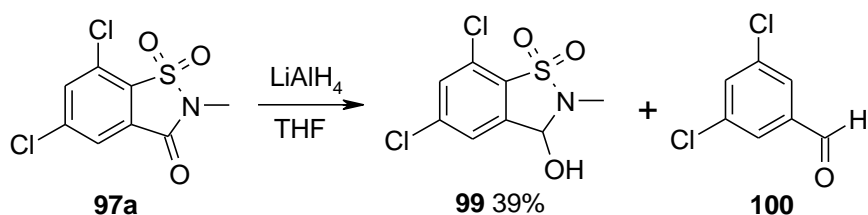
Mūsu mērķa savienojumus, 1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīnus **93** un **94**, iespējamus NMDA receptora glicīna saistīšanās vietas antagonistus, var iegūt pēc divām metodēm, kuras aprakstītas literatūrā. Viena no tām ir sešu stadiju sintēze no saharīna [43]. Otra balstās uz anilīna diazotēšanu un akrilonitrila *Meerwein* arilēšanu, kam seko iegūtā 3-fenil-2-hlorpropionitrila sulfohlorēšana. Iegūto benzolsulfonilhlorīdu reakcijā ar amonjaku vai metilamīnu ciklizē par attiecīgajiem 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīniem [42]. Diemžēl mums neizdevās optimizēt anilīna diazotēšanas un radikāļu arilēšanas apstākļus un

patš augstākais atbilstošā 3-fenil-2-hlorpropionitrila iznākums bija tikai 9%. Tāpēc izvēlējamies sintēzes ceļu no 1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazola. Pēc literatūrā aprakstītās pieejas autori iegūst 1,2-benzotiazīnus no to piesātinātajiem analogiem - 3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīniem radikāļu reakcijā, izmantojot NBS un benzoilperoksīdu. Mēs nolēmām saīsināt sintēzes ceļu, jo salīdzinājumā ar augstāk minēto pieeju daudz racionālāk starpsavienojumu, kas satur benzilspirta fragmentu, oksidēt un iegūto aizvietoto benzaldehīdu ciklizēt piemērotas bāzes klātbūtnē.



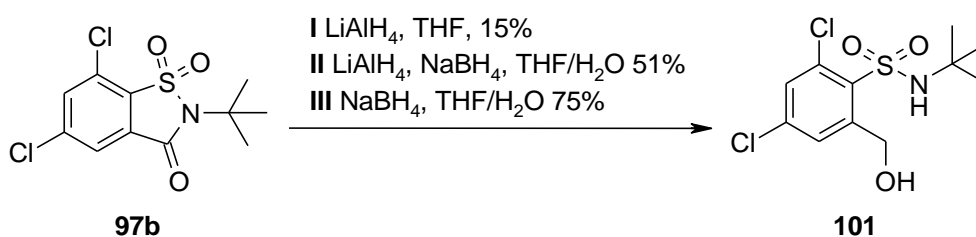
2.3. att. 1,1,3-Triokso-2*H*-benzo[d]izotiazolu **97a** un **97b** sintēze

Sintēzi sākām no komerciāli pieejamā 2,4-dihlor-6-metilbenzolsulfonilhlorīda (**95a**) un reakcijā ar metilamīna hidrogēnhlorīdu Et_3N klātbūtnē ieguvām 2,4-dihlor-*N*,6-dimetilbenzolsulfonilamīdu (**96a**) ar 65% iznākumu. Taču benzolsulfonamīda **96a** oksidatīvajā ciklizācijā ar CrO_3 un H_5IO_6 ieguvām 2-metil-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazolu (**97a**) un 1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazolu (**98a**) maisījumu ar kopējo iznākumu 10% [64]. Šāds rezultāts liecina par *N*-Me grupas vieglu oksidēšanos. Tāpēc sintezējām *tert*-butilsulfonamīdu **96b**, kuru pakļāvam oksidatīvai ciklizācijai un izdalījām izotiazolu **97b** ar augstu iznākumu. Arī šajā gadījumā tika novērota benzo[d]izotiazīna **98** veidošanās, kas notika *tert*-butilgrupas daļējas nošķelšanas rezultātā. Nākamais solis ir 1,1,3-triokso-2*H*-benzizotiazola cikla atvēršana. Veicot sintēzi pēc literatūrā aprakstītās metodes ar LiAlH_4 no *N*-metilbenzo[d]izotiazīna **97a**, vēlamo produktu iegūt neizdevās, bet no reakcijas maisījuma izdalījām starpsavienojumu **99** un 3,5-dihlorbenzaldehīdu (**100**).



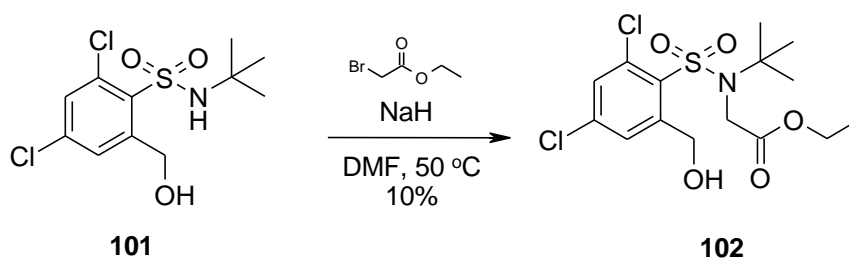
2.4. att. 1,1,3-Triokso-2H-benzo[d]izotiazola **97a** reducēšana ar LiAlH₄

Savukārt, reducējot savienojumu **97b** ar LiAlH₄, vēlamo 6-hidroksimetilbenzolsulfonamīdu **101** ieguvām tikai ar 15% iznākumu. Autori ir aprakstījuši starpsavienojuma **99** cikla atvēršanu ar NaBH₄ [65]. Tāpēc veicām eksperimentu ar LiAlH₄, kuru pēc 4 h neitralizējām ar EtOH un reakcijas maisījumam papildus pievienojām NaBH₄. Rezultātā savienojumu **101** ieguvām jau ar 51% iznākumu. Redzot, ka izmantojot NaBH₄, reakcijas iznākums paaugstinās, 2-*tert*-butilbenzo[d]izotiazīna **97b** reducēšanu veicām tikai ar NaBH₄ un izdalījām produktu **101** ar 75% iznākumu.



2.5. att. 2-*tert*-Butil-5,7-dihlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazola (**97b**) reducēšana

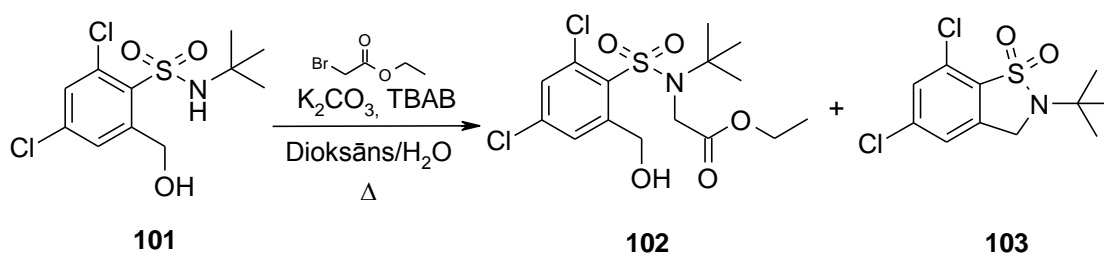
Savienojuma **101** N-alkilēšanas reakcijā ar etilbromacetātu vēlamo produktu **102** ieguvām tikai ar 10% iznākumu. No reakcijas maisījuma pārsvarā tika atgūta izejviela **101**.



2.6. att. Benzolsulfonamīda **101** alkilēšana ar etilbromacetātu

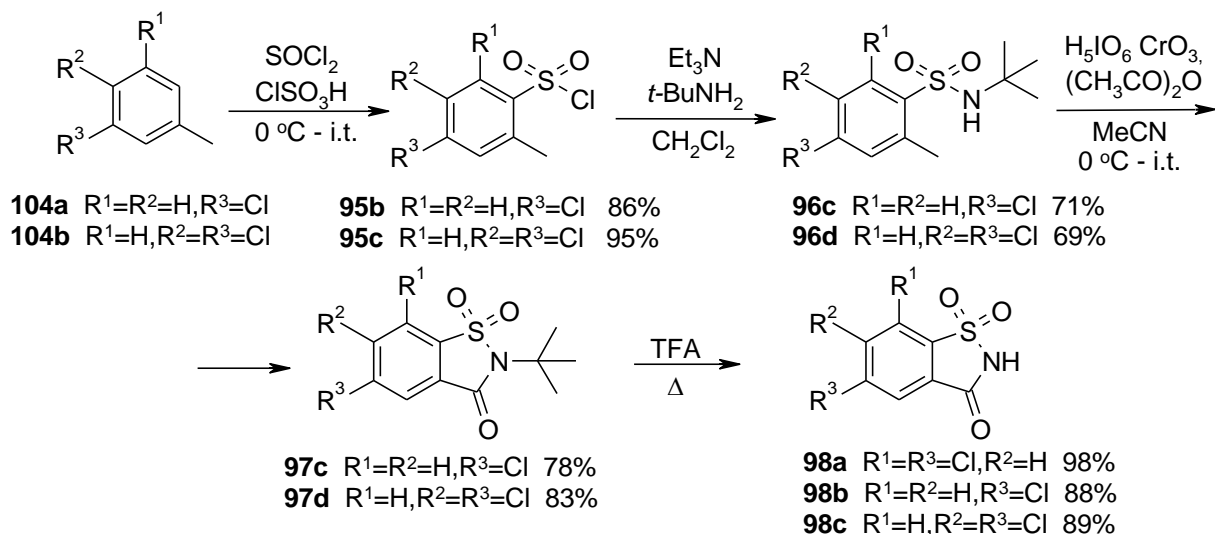
Mēģinot optimizēt reakcijas apstākļus, sintēzi veicām dioksānā, K₂CO₃ un TBAB klātbūtnē. Taču šajos apstākļos kā galveno produktu ieguvām savienojumu **103**. ŠH-MS analīze uzrādīja vēlamo produktu **102** kā minoro, bet pamatprodukts izrādījās 2,3-

dihidrobenzo[d]izotiazols **103**. Nevēlamā blakusreakcija - iekšmolekulārā *N*-alkilēšana varēja notikt tikai atbilstošā benzilkatjona veidošanās rezultātā. Izmantotajos apstākļos visvarbūtīgākā šāda katjona veidošanās ir no attiecīgā bromīda. To varēja veicināt tetrabutilamonija bromīda klātbūtne salīdzinoši augstā koncentrācijā un kā bromīda jonu avots darbojās etilbromacetāts. Nevar izslēgt arī pilnīgi katalītisku procesu. No iegūtā rezultāta izriet secinājums, ka apjomīgā *tert*-butilgrupa rada stēriskus traucējumus *N*-alkilēšanai, tāpēc tā tika nošķelta ar trifluoretiķskābi un iegūtos 1,1,3-trioksobenzo[d]izotiazolus **98** aizsargājām ar *p*-metoksibenzilgrupu (PMB). No PMB aizsargātiem 1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazoliem tika iegūti 1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīni **109** un 3,4-dihidro-1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīni **113**. Sintēzes shēmas attēlotas 2.9. att., 2.12. un 2.13. att.



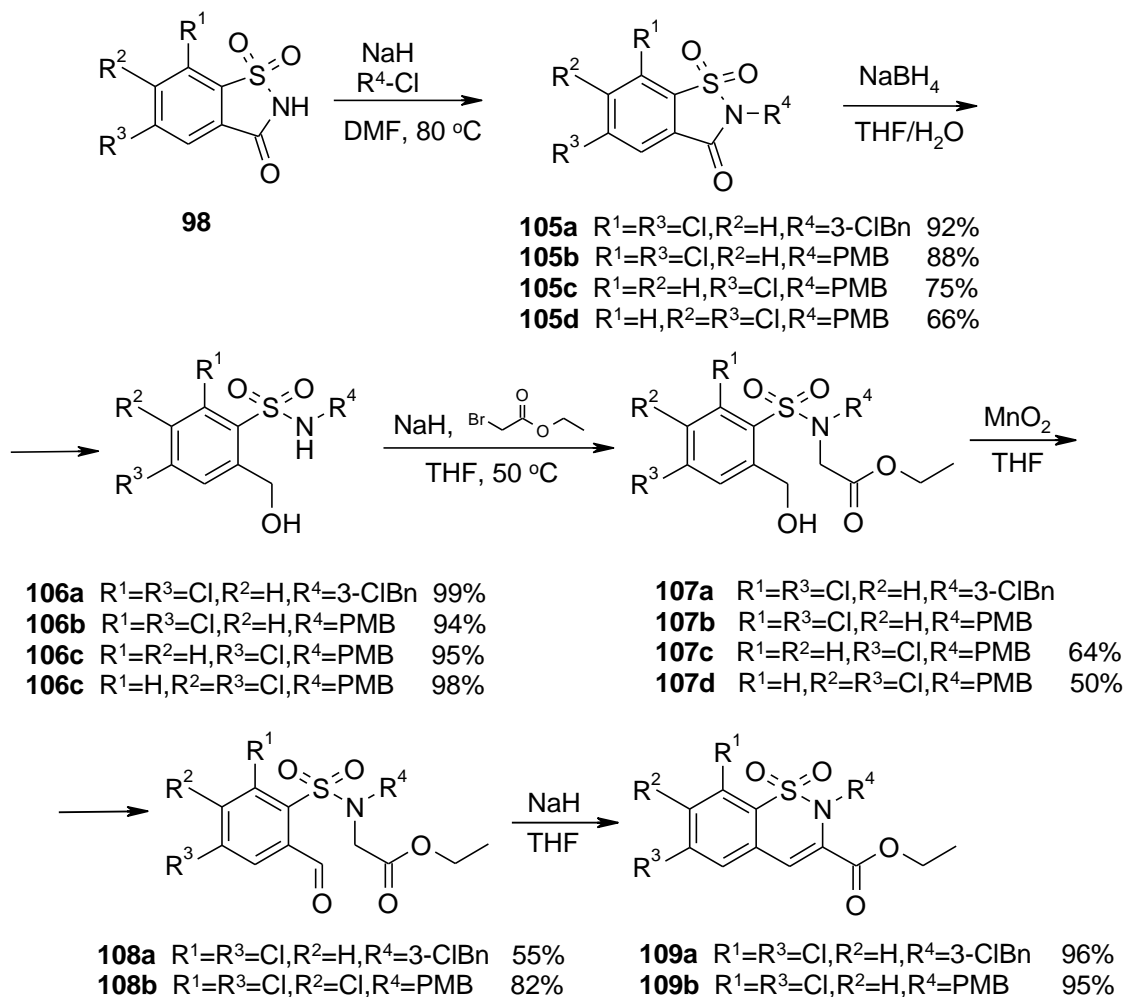
2.7. att. Alkilēšana K_2CO_3 un TBAB klātbūtnē

5-Hlor- un 5,6-dihlor-2*H*-1,2-benzotiazolu **98b** un **98c** sintēzei nepieciešamās izejvielas 4-hlor-6-metilbenzolsulfonilhlorīds (**95b**) un 2,3-dihlor-6-metilbenzolsulfonilhlorīds (**95c**) nebija komerciāli pieejamas. Tās ieguvām sulfohlorēšanas reakcijā no attiecīgajiem toluola atvasinājumiem **104**, izmantojot ClSO_3H un SOCl_2 [66]. Iepriekš veiktajā oksidatīvajā ciklizācijā *tert*-butilamīda atvasinājumu **97b** varēja izdalīt ar visaugstāko iznākumu. Tāpēc mērķa savienojumu sintēzei izvēlējāmies tieši attiecīgos *N-tert*-butilsulfonamīdus **96c** un **96d**, kurus ciklizējām par 1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazoliem **97c** un **97d** ar augstiem iznākumiem (78% un 83%, attiecīgi). Tālāk, nošķelot *N-tert*-butilgrupu ar TFA, tika iegūti savienojumi **98**.



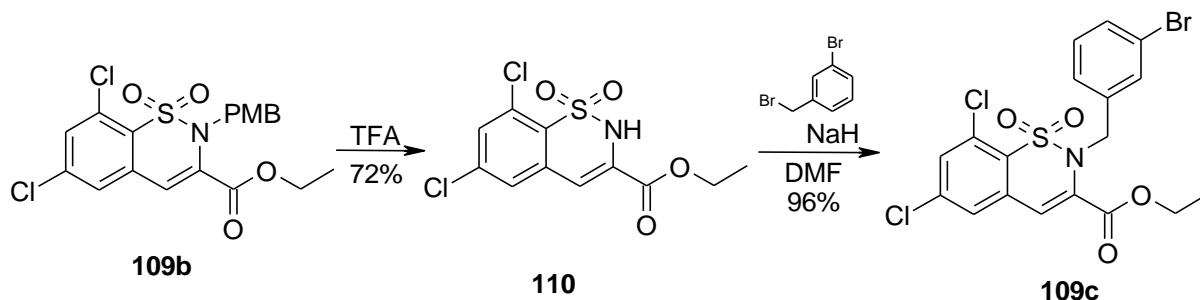
2.8. att. 1,1,3-Triokso-2H-benzo[d]izotiazolu sintēze

1,1,3-Triokso-2H-benzo[d]izotiazolu **98** N-alkilēšanā ar 3-hlorbenzilhlorīdu un 4-metoksibenzilhlorīdu, kā bāzi izmantojot NaH, ieguvām 1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazolus **105**. Izmēģinājuma eksperimentus vispirms veicām ar savienojumu **105a**, jo šāda substrāta izvēle dotu mums iespēju ātrāk iegūt ieplānoto 2-(3-hlorbenzil)-6,8-dihlor-1,1-diokso-2H-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābi (**111a**). 1,1,3-Triokso-2H-benzo[d]izotiazolu **105** reducēšana ar NaBH₄ noved pie izotiazola cikla atvēršanas un veidojas benzolsulfonamīdi **106** ar augstiem iznākumiem (94% - 99%). Alkilējot iegūtos savienojumus ar etilbromacetātu NaH klātbūtnē, ieguvām benzolsulfonamīdetiķskābes etilesterus **107**. Savienojumu **107a** un **107b** gadījumā izdalījām produkta un izejvielas maisījumus, kurus nebija iespējams atdalīt ar kolonu hromatogrāfiju. Tāpēc abu vielu maisījums tika izmantots nākamajā stadijā. Benzolsulfonamīdus **107** var izmantot kā izejvielas 2H-1,2-benzotiazīnu **109** un 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazīnu **113** sintēzē. Lai iegūtu nepiesātinātos 1,2-benzotiazīnus, benzilspirtus **107a** un **107b** oksidējām ar MnO₂ par attiecīgajiem aldehīdiem **108a** un **108b**, no kuriem, savukārt, iekšmolekulārajā ciklizācijā, kā bāzi izmantojot NaH, ieguvām 1,1-diokso-2H-1,2-benzotiazīnus **109a** un **109b** ar augstu iznākumu.



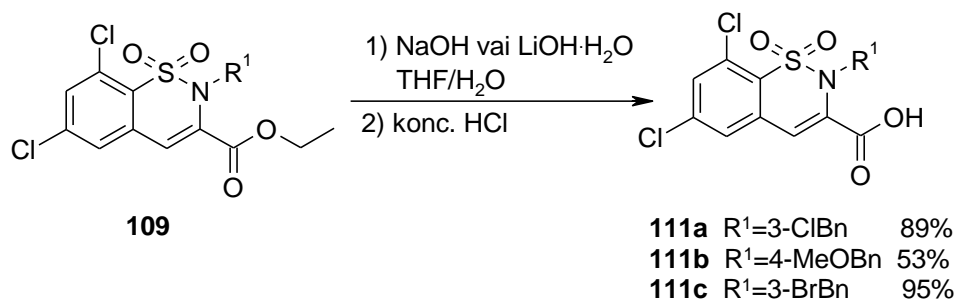
2.9. att. 1,1-Diokso-2H-1,2-benzotiazīnu sintēze

1,2-Benzotiazīna **109b** PMB aizsarggrupas nošķelšana ar TFA dod savienojumu **110**, kuru var izmantot paralēlajās sintēzēs, ievadot struktūras 2. pozīcijā dažādus aizvietotājus. Savienojuma **110** N-alkilēšanas reakcijā ar 3-brombenzilbromīdu ieguvām 1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes etilesteri **109c** ar augstu iznākumu.



2.10. att. 2-(3-Brombenzil)-6,8-dihlor-1,1-diokso-2H-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes etilestera (**109c**) iegūšana

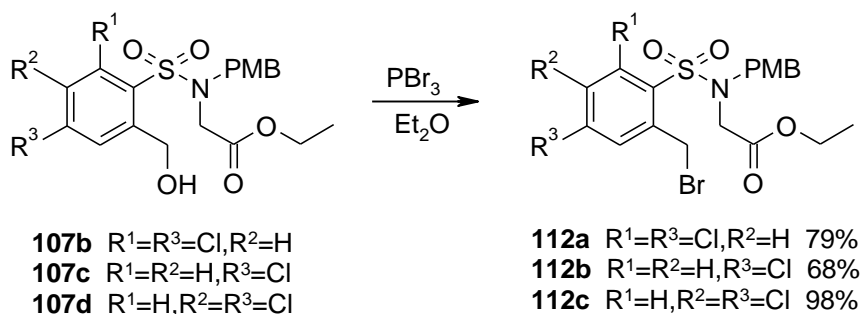
Pēdējā stadija mērķa savienojumu sintēzē ir esteru **109** hidrolīze ar NaOH vai LiOH THF/H₂O maisījumā, kuras rezultātā iegūst 2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes **111a** – **111c**.



2.11. att. 2*H*-1,2-Benzotiazīn-3-karbonskābju esteri **109** hidrolīze

2.2. 1,1-Diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju sintēze

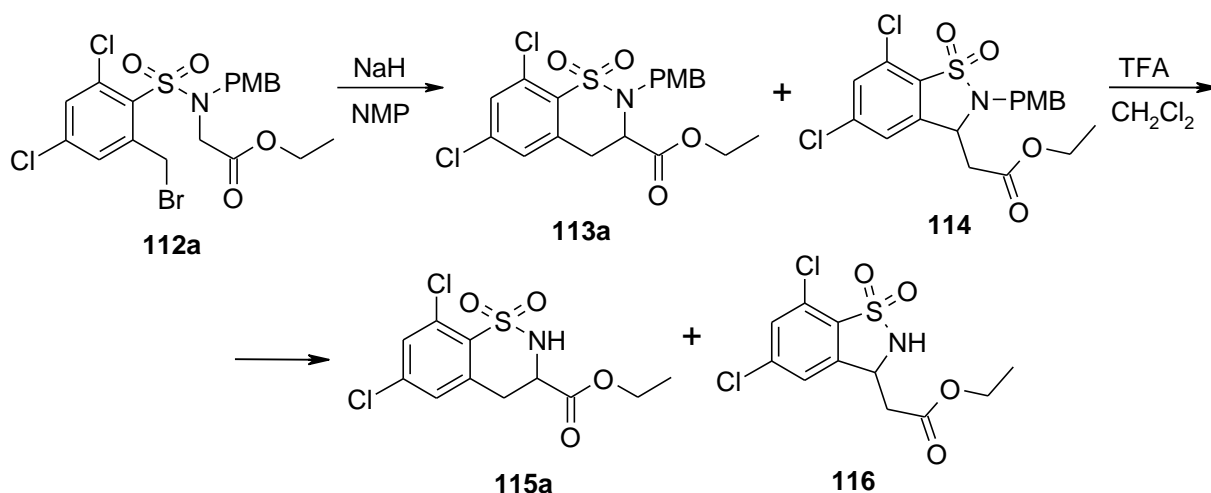
3,4-Dihidro-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju esteri **113** iegūšanai nepieciešamos benzilbromīdus **112** pagatavojām benzilspirtu **107** reakcijā ar PBr₃. Iedarbojoties uz benzilbromīdiem **112** ar nātrija hidrīdu, tos ciklizējam par attiecīgajiem 1,2-benzotiazīniem **113**.



2.12. att. Benzilspirtu **107** reakcija ar PBr₃

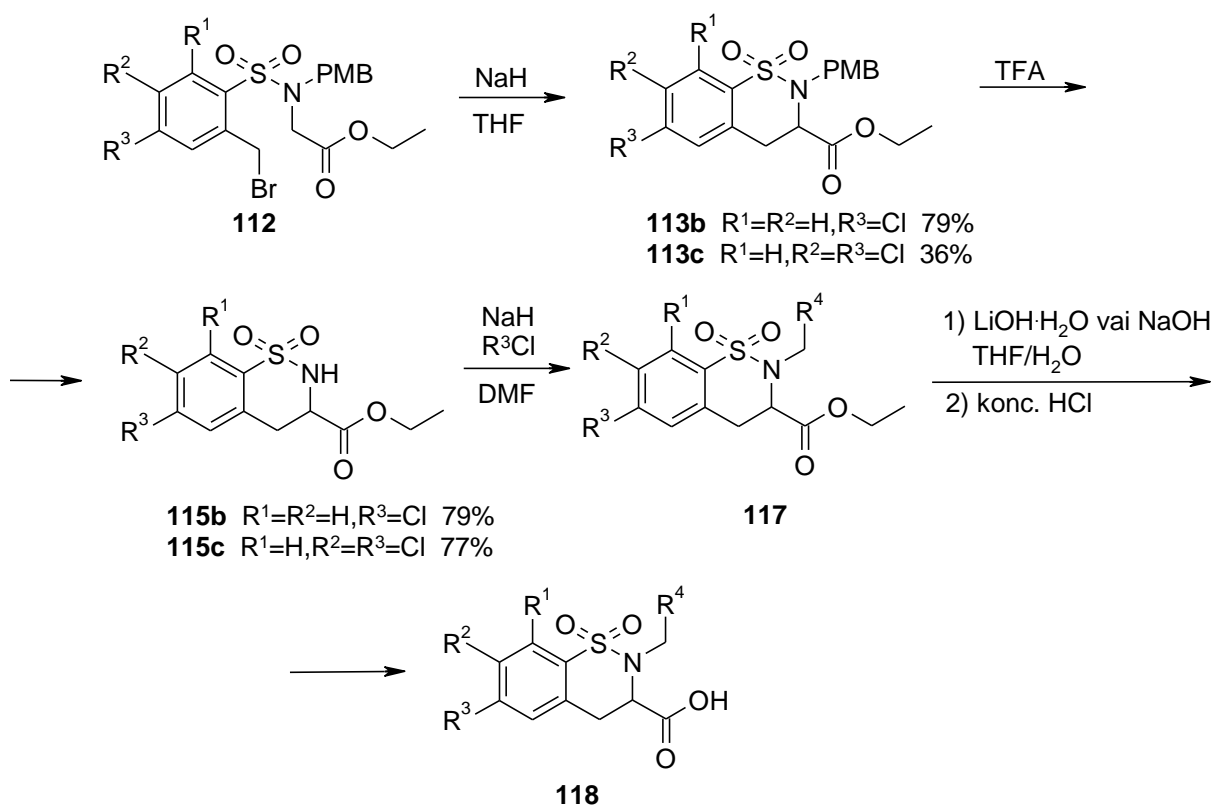
2,4-Dihlorbenzilbromīda **112a** ciklizācijas reakcijā veidojās savienojumu **113a** un **114** maisījums (3.3:1, attiecīgi). Diemžēl vēlamo produktu **113a** no blakusprodukta **114** nebija iespējams atdalīt ar kolonu hromatogrāfijas palīdzību, tāpēc savienojuma **114** struktūras pierādīšanai neliels vielas daudzums tika sadalīts uz preparatīvās ŠH-MS kolonas. 1,1-Diokso-2,3-dihidrobenc[d]izotiazola **114** struktūru pierāda 3-CH un CH₂CO signālu nobīdes stiprākos laukos, salīdzinot tos ar 1,1-diokso-1,2-benzotiazīna **113a** 3-CH un 4-CH₂ signāliem. 2,3-Dihidrobenc[d]izotiazola **114** signālu nobīdes ir salīdzināmas arī ar literatūras datiem [67]. Pierādījums tam, ka benzo[d]izotiazola **114** *p*-metoksibenzilgrupa ir patiešām pie N-atoma, ir tās veiksmīga nošķelšana ar TFA un savienojumu **115a** un **116** maisījuma

iegūšana. Šos savienojumus nevarēja atdalīt vienu no otra ne ar kolonu hromatogrāfiju, ne ar preparatīvo ŠH-MS



2.13. att. 6,8-Dihlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazīnu sintēze

Arī benzotiazīnu **113b** un **113c** PMB aizsarggrupa tika nošķelta ar TFA un iegūtos benzotiazīnus **115** izmantojām reakcijās ar aril- un heteroarilmetilhalogenīdiem.



2.14. att. 1,1-Diokso-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju **118** iegūšana

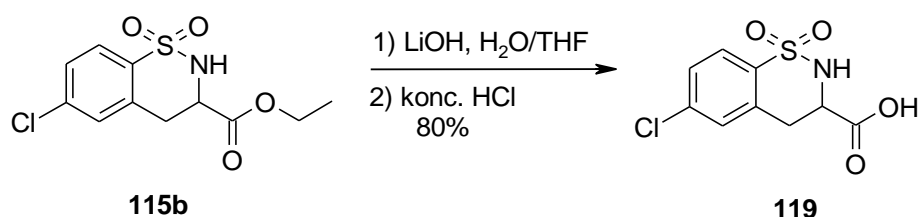
Savukārt, no iegūtajiem 1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes etilesteriem **117** bāziskās hidrolīzes reakcijā ieguvām nepieciešamās 1,1-dioksa-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes **118**. Rezultāti atspoguļoti 2.1. tabulā. Benzotiazīnu N-alkilēšanas reakcijas iznākumi svārstās no zemiem līdz augstiem (6-96%) un ir atkarīgi no reakcijas laika un attiecīgā alkilētāja reaģētspējas. Esteru konversija hidrolīzē bija praktiski kvantitatīva un produktu iznākums samazinājās attīrīšanas procesā.

2.1. tabula

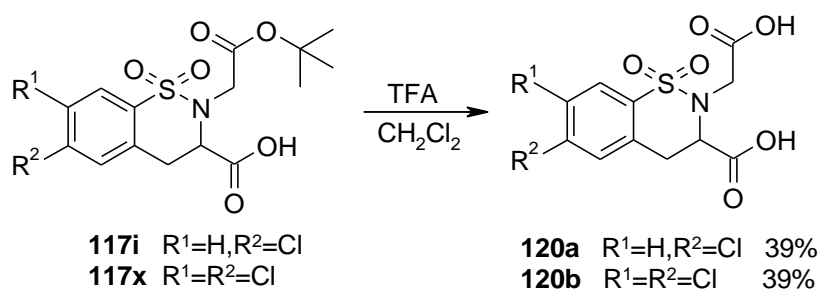
3,4-Dihidro-1,2-benzotiazīnu N-alkilēšanas un esteru hidrolīzes reakciju iznākumi							
R¹	R²	R³	R⁴	Nr.	Iznākums alkilēšanā, %	Nr.	Iznākums hidrolīzē, %
Cl	H	Cl	4-MeOPh	113a	-	118a	21
H	H	Cl	4-MeOPh	113b	-	118b	62
H	H	Cl	3-MeOPh	117a	62	118c	46
H	H	Cl	4-ClPh	117b	42	118d	50
H	H	Cl	3-ClPh	117c	82	118e	80
H	H	Cl	3-BrPh	117d	47	118f	73
H	H	Cl	Ph	117e	42	118g	52
H	H	Cl	2-Py	117f	6	118h	42
H	H	Cl	3-Py	117g	34	118i	42
H	H	Cl	4-(2-MeTh)	117h	16	118j	79
H	H	Cl	CO ₂ <i>t</i> -Bu	117i	74	118k	75
H	H	Cl	Bn	117j	33	118l	52
H	H	Cl	4-MeOBn	117k	50	118m	89
H	H	Cl	3-MeOBn	117l	36	118n	89
H	H	Cl	2-MeOBn	117m	60	118o	68
H	H	Cl	4-FBn	117n	39	118p	92
H	H	Cl	2-FBn	117o	29	118q	55
H	H	Cl	COPh	117p	57	118r	60
H	H	Cl	3-MeOPhCO	117r	42	118s	58
H	H	Cl	2-MeOPhCO	117s	70	118t	71
H	H	Cl	3-FPhCO	117t	77	118v	72

3,4-Dihidro-1,2-benzotiazīnu <i>N</i> -alkilēšanas un esteru hidrolīzes reakciju iznākumi							
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Nr.	Iznākums alkilēšanā, %	Nr.	Iznākums hidrolīzē, %
H	H	Cl	4-ClPhCO	117v	75	118w	66
H	Cl	Cl	4-MeOPh	113c	-	118x	53
H	Cl	Cl	3-ClPh	117w	96	118y	38
H	Cl	Cl	CO ₂ <i>t</i> -Bu	117x	71	118z	55
H	Cl	Cl	Bn	117y	45	118za	76

Lai salīdzinātu *N*-aizvietotu un *N*-neaizvietota benzotiazīna aktivitāti, etilestera **115b** hidrolīzē ieguvām arī 1,2-benzotiazīn-3-karbonskābi **119**.

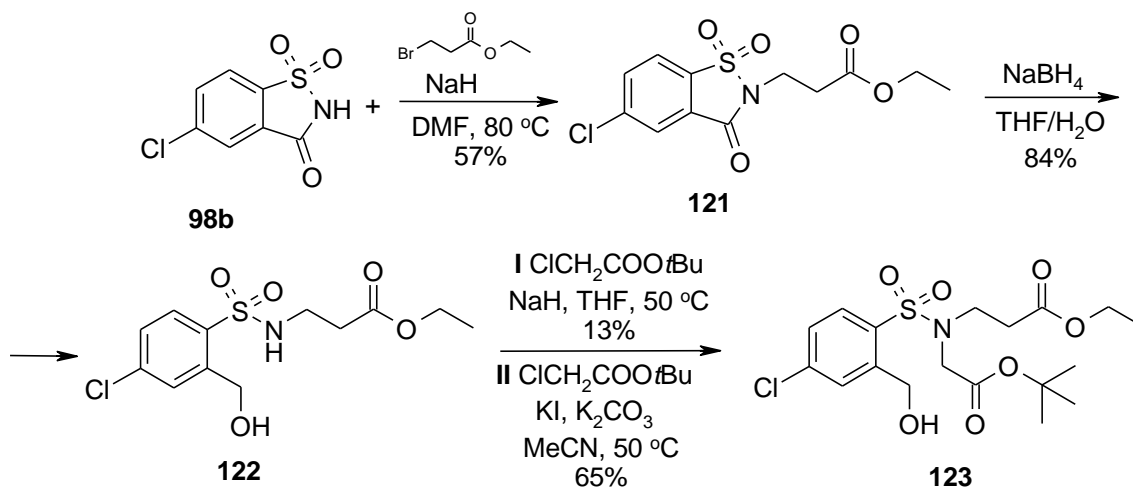
2.15. att. 2*H*-1,2-Benzotiazīn-3-karbonskābes estera **115b** hidrolīze

Struktūras-aktivitātes sakarību izvērtēšanai tika sintezētas arī dikarbonskābes **120a** un **120b**, kuras ieguvām no *tert*-butilesteriem **117i** un **117x**, tos apstrādājot ar TFA.

2.15. att. *tert*-Butilesteru **117i** un **117x** šķelšana ar TFA

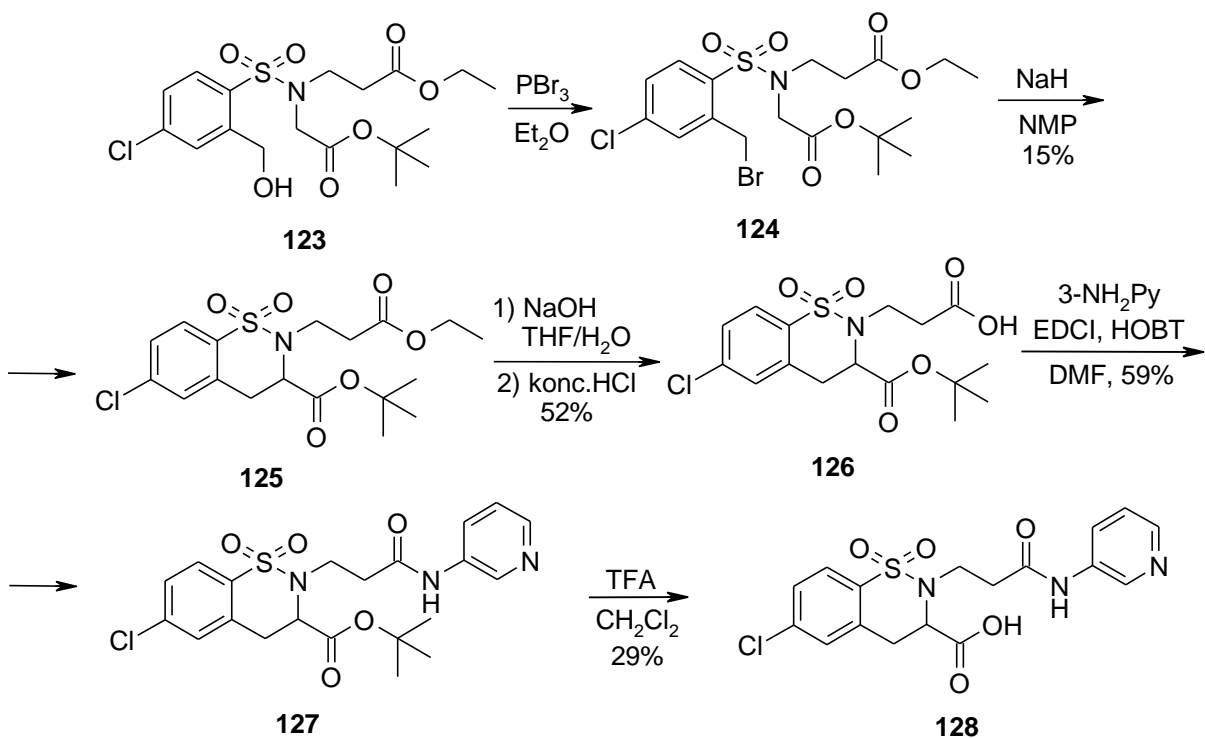
Vēl viens no mērķa savienojumiem bija piridilamīdgrupu saturošs 3,4-dihidro-1,2-benzotiazīns **128**, kura iegūšanai nepieciešamo 1,2-benzotiazīnu **126** sintezējām pēc jau izstrādātās metodes. Sintēzi sākām no 5-hlorbenzo[d]izotiazola **98b**, no kura reakcijā ar etil-3-brompropionātu veidojās saharīna atvasinājums **121**. Pēc izotiazola cikla atvēršanas ar NaBH₄

sekoja sulfonamīda **122** *N*-alkilēšana ar *tert*-butilchloracetātu. Alkilēšanas reakcijā, kā bāzi izmantojot NaH, vēlamo produktu **123** ieguvām tikai ar 15% iznākumu. Nomainot NaH pret K₂CO₃ un reakcijas maisījumam pievienojot KI, savienojuma **123** iznākumu izdevās paaugstināt līdz 65%.



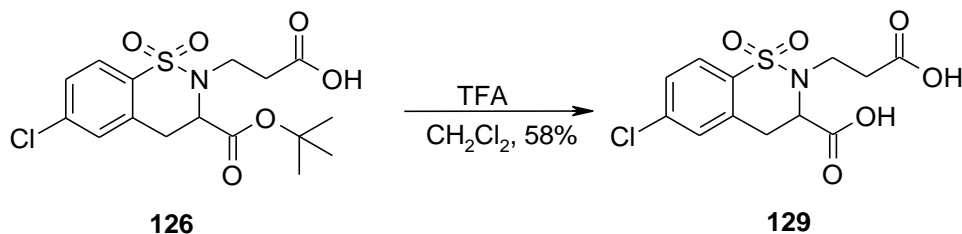
2.16. att. Benzolsulfonamīda **123** iegūšana

Tālāk, reakcijā ar PBr₃ ieguvām benzilbromīdu **124**, no kura ciklizācijas reakcijā NaH klātbūtnē veidojās 3,4-dihidro-1,2-benzotiazīns **125**. Iegūtā estera **125** hidrolīze ar NaOH deva karbonskābi **126**, kuru kondensējām ar 3-aminopiridīnu EDCI un HOBT klātbūtnē un ieguvām savienojumu **127** ar 59% iznākumu. Savukārt, benzotiazīna **127** *tert*-butilgrupas nošķelšana ar TFA ļāva iegūt 2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābi **128**.



2.17. att. 3,4-Dihidro-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes **128** sintēze

Lai salīdzinātu savienojuma **128** aktivitāti ar atbilstošās brīvas dikarbonskābes aktivitāti, šķeļot karbonskābes **126** *terc*-butilesteri ar TFA , ieguvām arī dikarbonskābi **129**.

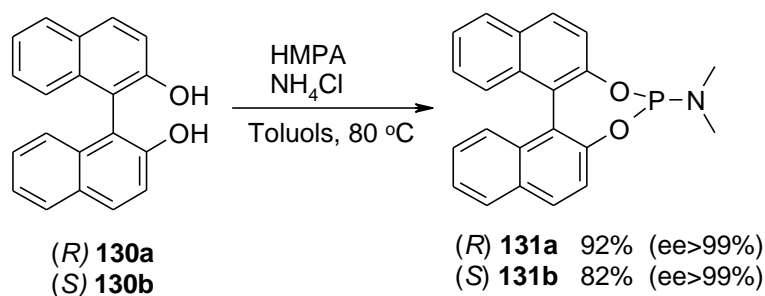


2.18. att. Dikarbonskābes **129** iegūšana

2.3. Enantioselektīva 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju sintēze

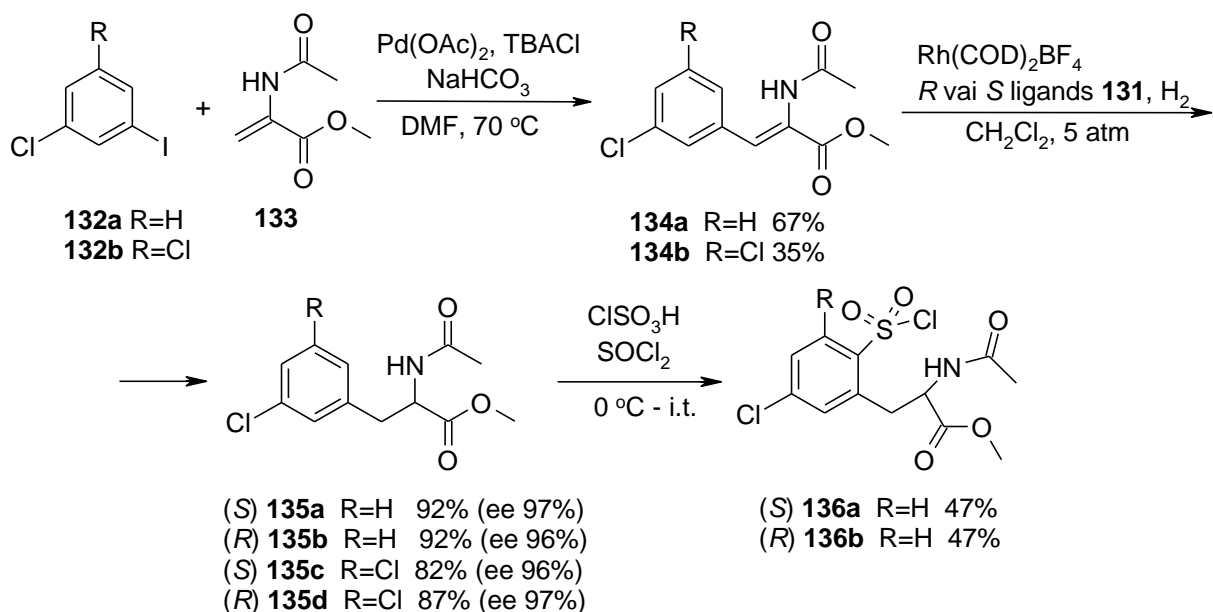
Viens no NMDA receptora antagonista **RPR104632** enantiomēriem uzrādīja gandrīz 500 reizes augstāku afinitāti nekā tā antipods. Kad izrādījās, ka mūsu attīstītā GlyB antagonistu dizaina sp^3 CH koncepcija darbojas 3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju klasē, radās nepieciešamība iegūt hirālās 1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes abus enantiomērus. Pirmkārt, tas bija nepieciešams, lai noskaidrotu cik izteikta ir šo savienojumu enantiodiskriminācija, tiem saistoties ar NMDA receptoru. Otrkārt, bija nepieciešams

pārbaudīt vai var izstrādāt enantioselektīvas sintēzes metodi aktīvā enantiomēra iegūšanai. Izanalizējot iespējamus mērķa savienojumu sintēzes paņēmienus kontekstā ar hirālā centra veidošanas stereokontroles iespējām, nonācām pie secinājuma, ka vispiemērotākais variants ir atbilstošu *N*-acetilfenilalanīna esteru enantioselektīva iegūšana no attiecīgajiem 2,3-dehidro analogiem asimetriskās katalītiskās hidrogenēšanas ceļā. Šīs katalītiskās hidrogenēšanas reakcijas stereokontrole ir labi izpētīta un katra enantiomēra iegūšanai nepieciešamo katalizatoru pagatavošanai vajadzīgie hirālie ligandi ir pieejami.



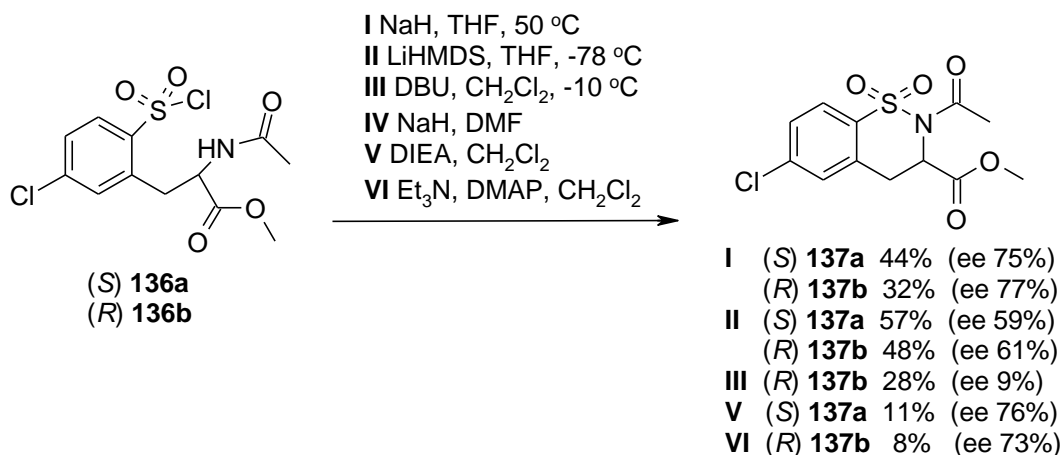
2.19. att. BINOL atvasinājumu **131** sintēze

Sintēzi sākām no jodbenzoliem **132**, taču *Heck* reakcijā ar metil-2-acetamīdakrilātu, kā katalizatoru izmantojot Pd(OAc)₂, TEA un tri-*o*-tolilfosfīna klātbūtnē, vēlamo produktu **134a** iegūt neizdevās [68]. Reakciju atkārtojām *Jeffery* apstākļos un tika iegūti savienojumi **134a** un **134b** ar *Z* konfigurāciju (sk. pielikumu) [69]. Šo savienojumu Rh katalizētā hidrogenēšanā, izmantojot BINOL atvasinājuma ligandus **131**, ieguvām *R* un *S* acetamīda atvasinājumus **135** ar augstu enantiomēro pārkāpumu. 2-Acetilamino-3-fenilpropānskābes metilesteru **135** konfigurācijas noteiktas balstoties pēc literatūras datiem [70]. Savukārt, vajadzīgos BINOL ligandus **131** pagatavojām no komerciāli pieejamiem *R* un *S* 1,1-bi-2-naftoliem **130** [71]. Fenilalanīna atvasinājumus **135** sulfohlorēšanas reakcijā pārvērtām par benzolsulfonilhlorīdiem **136a** un **136b** ar vidēju iznākumu (47%). Savienojumu **136** optisko tīrību noteikt nevarēja, jo tie reaģētu ar hirālās kolonas kustīgās fāzes šķīdinātājiem (izopropanolu vai etanolu). Savukārt, dihloratvasinājumu **135c** un **135d** sulfohlorēšanu realizēt neizdevās. Abu traucējošo faktoru – divu ortoizvietotāju stēriskais efekts un, it īpaši, divu hlora atomu elektronakceptorais efekts dramatiski samazina benzola gredzena reaģētspēju sulfohlorēšanas reakcijā. Sintēzi turpinājām tikai ar monohloratvasinājumiem **136a** un **136b**.



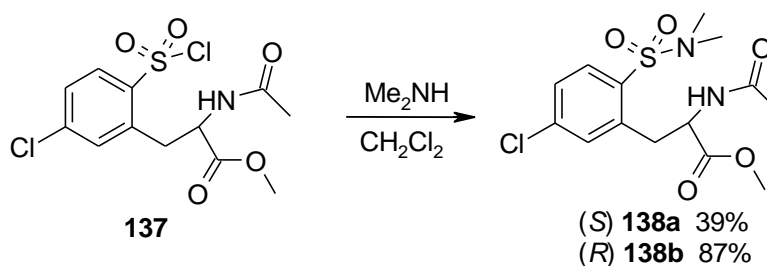
2.20. att. Heck reakcija un Rh asimetriskā hidrogenēšana

Nākamais solis ir iegūto sulfonilhlorīdu **136** ciklizācija par 1,2-benzotiazīniem **137**. Lai izvērtētu iespējamās racemizācijas novēršanas iespējas, veicām vairākus eksperimentus. Vispirms ciklizācijas reakcijai kā bāzi izmantojām NaH un benzotiazīnus **137a** un **137b** izdalījām ar vidējiem iznākumiem (44% un 32%, attiecīgi). Šīs metodes trūkums ir sulfonilhlorīdu **136** zemā šķīdība THF, tāpēc THF vietā izmantojām DMF. Diemžēl šajos apstākļos (III metode) rodas ļoti daudz blakusproduktu, ko novērojām pēc plānslāņa hromatogrāfijas. Optimizējot reakcijas apstākļus, NaH nomainījām pret stiprāku bāzi (LiHMDS) un ieguvām vēlamos benzotiazīnus **137a** un **137b** ar augstāku iznākumu, 59% un 61%, attiecīgi [72]. Taču, LiHMDS izraisa racemizāciju un produktu ee ir zemāks (59% un 62%), nekā izmantojot NaH (ee 75% un 77%). Racemizāciju izraisa arī ciklizācija ar DBU (metode III, ee 9%) [73]. Izmantojot DIEA, vēlamo produktu ieguvām tikai ar 11% iznākumu, taču tā ee bija augstāks (76%) kā LiHMDS (ee 60%) vai DBU (ee 9%) gadījumā. Aprakstīta analogiska ciklizācijas reakcija DMAP klātbūtnē [42]. Diemžēl DMAP pievienošana nepaaugstināja benzotiazīna **137b** iznākumu (8%, ee 73%), savukārt, pagarinot reakcijas laiku no 5 līdz 90 h, produkta iznākums paaugstinās līdz 28%, bet notiek daļēja racemizēšanās (ee 47%).



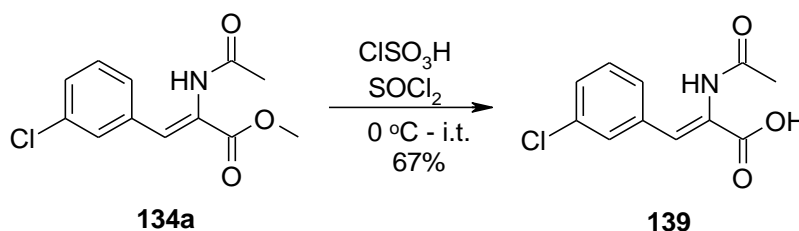
2.21. att. Benzosulfonilhlorīdu **136** ciklizācija

Lai noskaidrotu, kurā no stadijām, sulfohlorēšanā vai benzosulfonilhlorīdu ciklizācijā, notiek racemizēšanās, sintezējām dimetilsulfonamīdus **138a** un **138b**. Diemžēl, izmantojot mums pieejamās hirālās kolonas, enantiomērus neizdevās sadalīt.



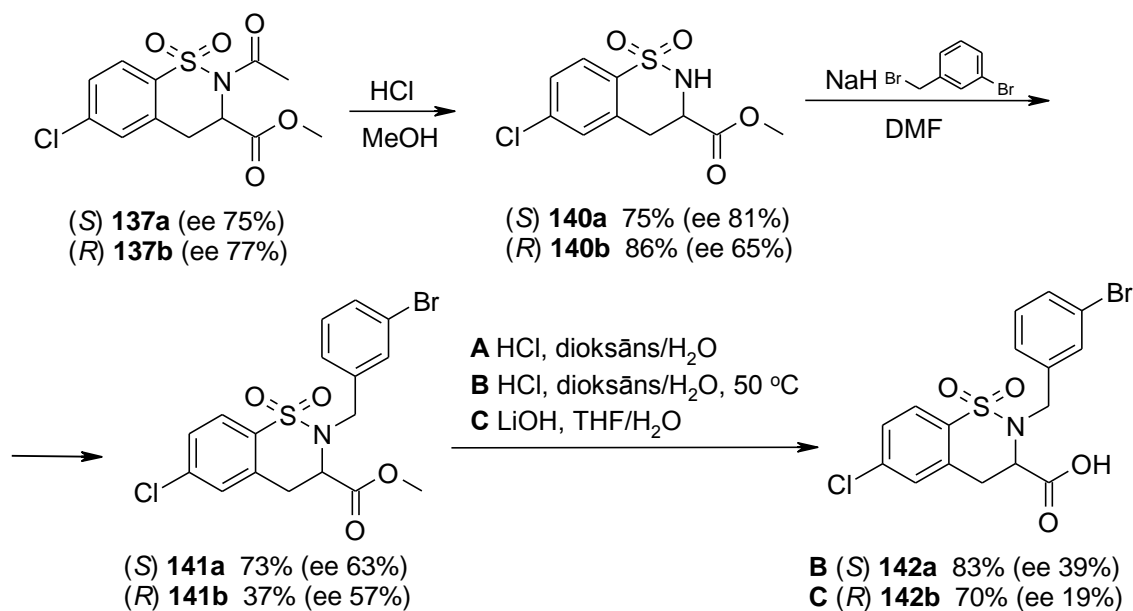
2.22. att. Dimetilsulfonamīdu **138a** un **138b** iegūšana

Sakarā ar iespējamo savienojumu **136** racemizēšanos reakcijā ar ClSO₃H, pārbaudījām vai var realizēt acetilaminometilakrilāta **134a** sulfohlorēšanu. Savienojuma **134a** sulfohlorēšana nenotika un rezultātā izdalījām tikai karbonskābi **139**. Arī karbonskābe **139** nestājās sulfohlorēšanas reakcijā, turklāt pie augstākas temperatūras (70 °C) tā sadalās.



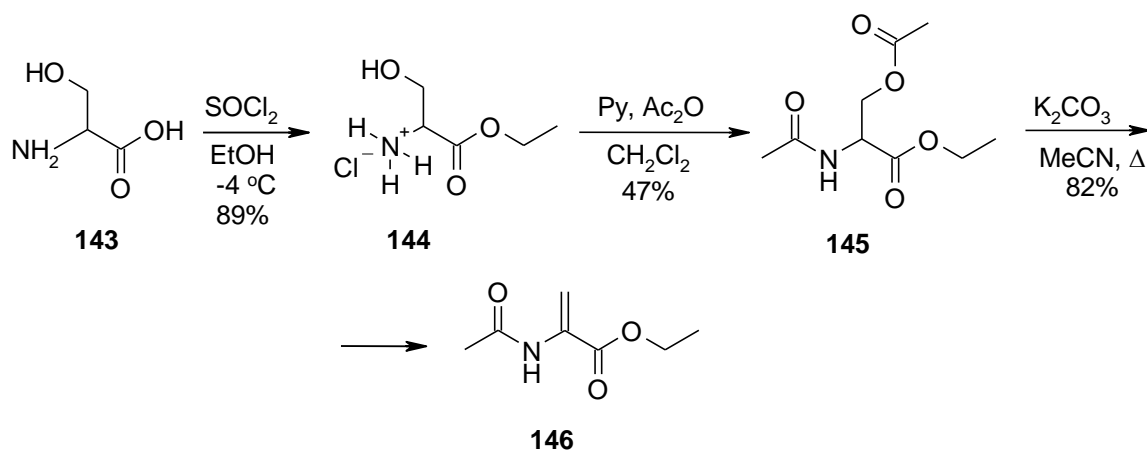
2.23. att. 2-Acetilamino-3-(3-hlorfenil)-metilakrilāta (**134a**) sulfohlorēšanas mēģinājums

Pēc 1,2-benzotiazīna ciklizācijas jānošķel *N*-acetilgrupa. To veicām metanolā ar koncentrētu sālskābi un ieguvām 3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnus **140**. Šajā reakcijā notiek daļēja racemizēšanās, ko parādīja savienojuma **140b** enantiomērās tīrības samazināšanās (ee 65%). Taču ee var paaugstināt, mazgājot izdalīto produktu ar ēteri. Tādā veidā ieguvām *S* izomēru **140a** ar ee 81%. Arī *N*-alkilēšanas stadijā, kā bāzi izmantojot NaH, tiek novērota savienojumu **141** ee pazemināšanās. No tā var secināt, ka NaH ir pārāk stipra bāze 1,2-benzotiazīnu **140** *N*-alkilēšanai. Pēdējā stadija mērķa savienojumu **142** sintēzē ir metilesteru hidrolīze. Istabas temperatūrā skābos apstākļos metilestera **141a** hidrolīzi realizēt neizdodas. Savukārt, paaugstinātā temperatūrā (50 °C) notiek racemizēšanās. Arī bāziskā hidrolīze ar LiOH izraisa ee samazināšanos un 1,2-benzotiazīnu **142b** ieguvām ar ee 19%.



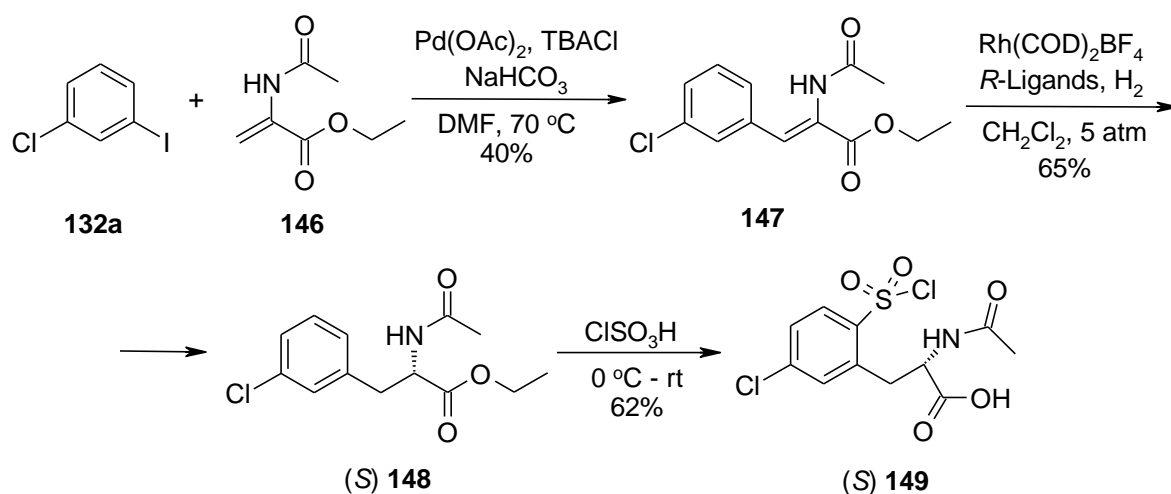
2.24. att. 3,4-Dihidro-1,2-benzotiazīnu **142** iegūšana

Sakarā ar izteiktu 1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju **142** racemizēšanos metilesteru **141** aprūtinātās hidrolīzes rezultātā, nolēmām sintezēt 1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes etilesterus **151**, kuri varētu hidrolizēties ātrāk, tādā veidā samazinot racemizācijas iespēju. Viena no nepieciešamajām izejvielām etilestera **151** sintēzei ir 2-acetilaminoetilakrilāts **146** un to ieguvām 3 stadijās no serīna (**143**). Vispirms serīna **143** esterificēšanas reakcijā ieguvām etilesteri **144**. Acilējot savienojumu **144** ar etiķskābes anhidrīdu piridīna klātbūtnē, vēlējāmie iegūt akrilātu **146**, bet izdalījām tikai *N,O*-diacilēto serīna etilesteri **145**. Acīmredzot, istabas temperatūrā acetāta eliminēšana notiek ļoti lēni. Savienojumu **145** vārījām acetonitrilā K₂CO₃ klātbūtnē un ieguvām 2-acetilaminoetilakrilātu **146** ar 82% iznākumu.



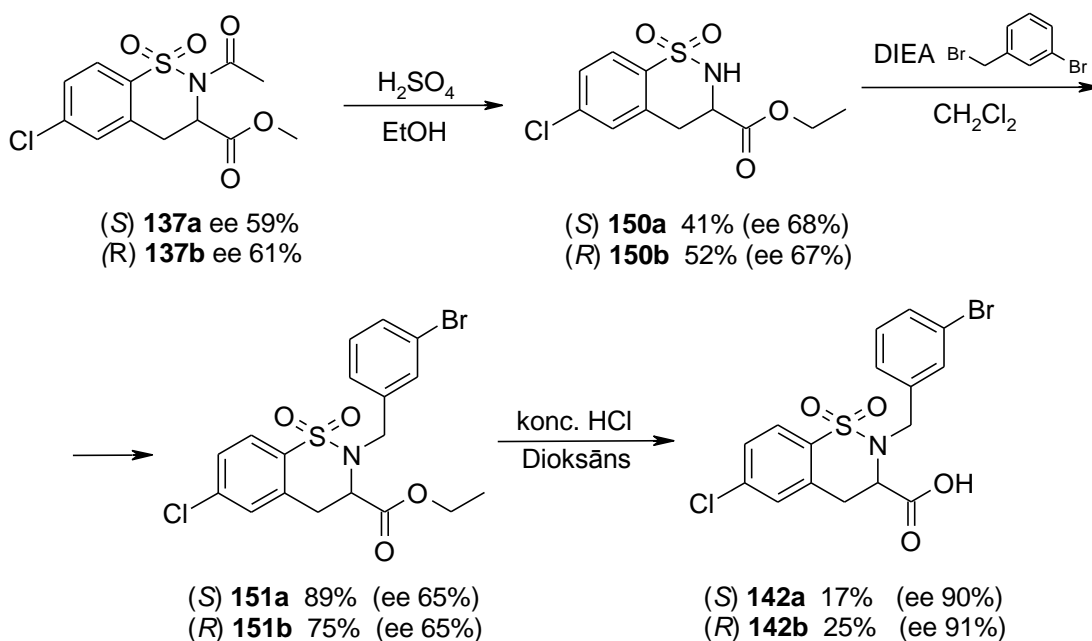
2.25. att. 2-Acetilaminoetilakrilāta **146** sintēze

No 3-hlorjodbenzola (**132a**) un 2-acetilaminoetilakrilāta (**146**) Heck reakcijā, izmantojot *Jeffery* apstākļus, ieguvām 2-acetilamino-3-(3-hlorfenil)-etilakrilātu **147**, no kura tālāk enantioselektīvā hidrogenēšanā veidojās fenilalanīna atvasinājums **148** (savienojuma konfigurācija noteikta balstoties pēc literatūras datiem [70]). Etilestera **148** sulfohlorēšana pēc jau izstrādātās metodes deva attiecīgo karbonskābi **149** ar 40% iznākumu. Estergrupas hidrolīzi novērojām arī tad, ja sintēzi veicām bez tionilhlorīda. Šajā reakcijas variantā produkta **149** iznākums paaugstinājās līdz 62%. No tā var secināt, ka estergrupas hidrolīze notiek, apstrādājot reakcijas maisījumu ar ūdeni. Līdz ar to bija nepieciešams mainīt 3,4-dihidro-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes etilestera **151** sintēzes taktiku. Savukārt, etilestera vieglā hidrolīze liecināja par to, ka metilestera nomaīņa pret etilesteri patiešām varētu palīdzēt atrisināt ieplānotā galaprodukta enantioselektīvas sintēzes problēmu.



2.26. att. Heck reakcija un sulfohlorēšana

Nemot vērā nevēlamās etilestera hidrolīzes blakusreakcijas norisi sulfochlorēšanas stadijā, 1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes etilestera **151** iegūšanai izmantojām alternatīvu pieeju – metilestera **137** pāresterificēšanos ar vienlaicīgu acetilgrupas nošķelšanu. Sintēzi veicām etilspirtā sērskābes klātbūtnē un ieguvām etilesterus **150a** un **150b** ar nelielu ee paaugstināšanos, kas notika kristalizācijas rezultātā no EtOH. Iegūto savienojumu *N*-alkilēšanas reakcijā, kā bāzi izmantojot DIEA, izdalījām 1,2-benzotiazīnus **151a** un **151b** ar labiem iznākumiem. Šī reakcija, salīdzinot ar iepriekš veikto, kur kā bāzi izmantojām NaH, noris ievērojami lēnāk, bet šeit nenovēro racemizēšanos un enantiomērais pārkums praktiski nemainās. Mērķa savienojumu sintēzes pēdējā stadijā ir etilestera hidrolīze. Reakciju veicām dioksānā sālskābes klātbūtnē un ieguvām 1,2-benzotiazīnus **142a** un **142b** ar 69% un 59% iznākumu, attiecīgi. Hidrolīzei bija nepieciešams ilgs reakcijas laiks, taču šajos apstākļos saglabājās savienojumu **142a** un **142b** optiskā tīrība (ee 65%), ko kontrolējām ar H-ŠH. Produkta iznākums samazinājās pie izdalīšanas procesa. Arī šajā stadijā savienojumu izdalīšanas procesā izdodas paaugstināt ee, produktu mazgājot ar heksāna/CH₂Cl₂ šķīdumu. Tādā veidā ieguvām (*S*) un (*R*) 2-(3-brombenzil)-3,4-dihidro-1,1-dikso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes **142a** un **142b** ar ee 90% un 91%, attiecīgi.

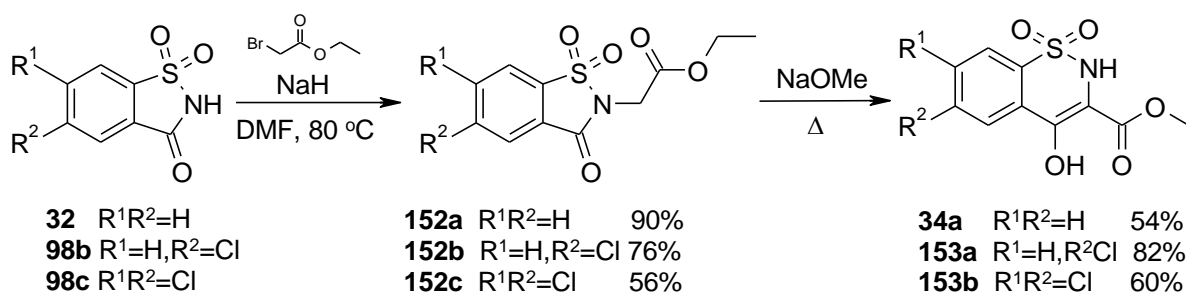


2.27. att. 1,1-Diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnu **142** iegūšana

2.4. 4-Hidroksi-1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīnu izmantošana 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnu iegūšanai

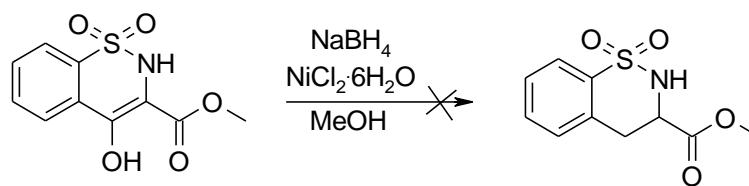
Iepriekš apskatītajās 1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju **118** iegūšanas metodēs tiek izmantots garš sintēzes ceļš. Ļoti vilinoša minēto savienojumu iegūšanai būtu iespēja izmantot literatūrā plaši aprakstītos un viegli pagatavojamos 4-hidroksi-2*H*-1,2-benzotiazīnus **34a**, no kuriem, ja izdotos atrast piemērotu reducēšanas metodi, varētu ērti un lēti iegūt 1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīnus un 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnus. Viens sekmīgs šādas reducēšanas piemērs, izmantojot NaBH₄ niķeļa borīda klātbūnē, ir minēts E. Paasa bakalaura darbā [74]. Tāpēc tika nolemts rūpīgāk izpētīt šīs nenoliedzami interesantās reducēšanas reakcijas pielietojanas iespējas.

Nepieciešamos 4-hidroksi-1,2-benzotiazīnus ieguvām 2 stadijās no attiecīgajiem 1,1,3-trioksobenzo[d]izotiazoliem (2.28. att.). Vispirms veicām saharīnu atvasinājumu (**32**, **98b**, **98c**) *N*-alillēšanu ar etilbromacetātu un ieguvām savienojumus **152**, no kuriem *Dieckmann* tipa kondensācijā tika iegūti 1,2-benzotiazīna atvasinājumi **34a** un **152**. Jāatzīmē, ka benzotiazīni **34** un **153** pastāv enolformā, ketoforma netika novērota.



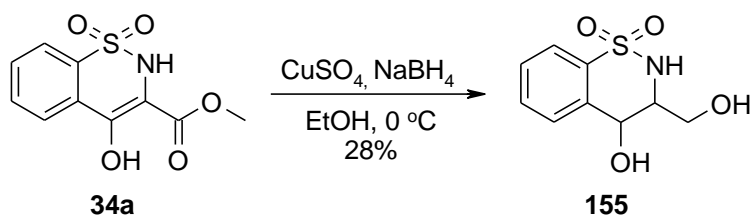
2.28. att. 4-Hidroksi-1,2-benzotiazīnu iegūšana

Vispirms pārbaudījām benzotiazīna **34a** reducēšanas iespēju ar NaBH₄, pievienojot NiCl₂·6H₂O, taču vēlamo produktu **154** iegūt neizdevās. Secinājām, ka konjugētā π sistēma benzotiazīna **34a** struktūrā ir ļoti stabila un to nevar izjaukt ar Ni_xB_x un NaBH₄.



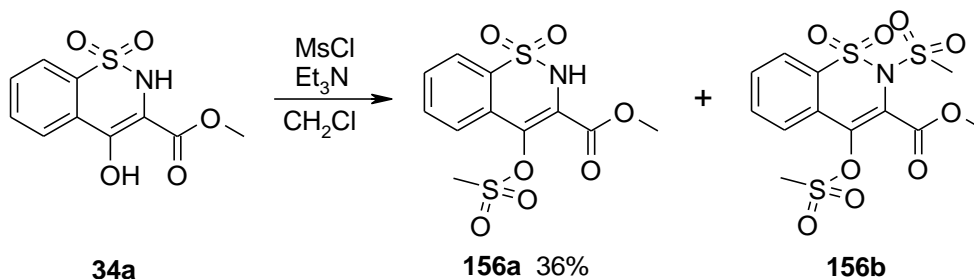
2.29. att. 4-Hidroksi-1,2-benzotiazīna **34a** reducēšana

Aprakstīta līdzīga reducējošā sistēma – NaBH₄ ar CuSO₄, kas izmantota enolizējamu ketonu reducēšanā par spirtiem [75]. Nolēmām noskaidrot vai NaBH₄ ar CuSO₄ var reducēt 4-hidroksi-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes metilestera **34a** C3-C4 dubultsaiti. Izrādījās, ka šajos apstākļos reducējas ne tikai C3-C4 dubultsaite, bet arī estergrupa un ieguvām savienojumu **155**. Tā kā mūsu mērķis ir saglabāt estergrupu vai karboksilgrupu, nācās atteikties no šādas metodes, kas citā gadījumā varētu rast pielietojumu.



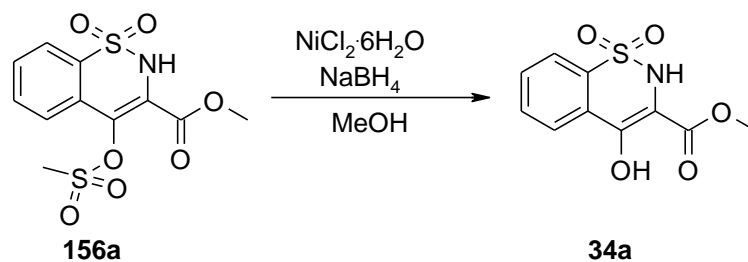
2.30. att. 4-Hidroksi-1,2-benzotiazīna **34a** reducēšana

1,2-Benzotiazīna 4-hidroksigrupas aktivēšana ir drošāks paņēmieni, tāpēc veicām 1,2-benzotiazīna **34a** hidroksigrupas mezilēšanu un produktu **156a** izdalījām ar 36% iznākumu. Metānsulfoniloksigrupa ir laba aizējošā grupa, kas varētu atvieglot benzotiazīna **156** reducēšanu. Produkta **156a** iznākums bija zems, jo reakcija ir neselektīva. Mezilēšana notiek arī pa sulfonamīda N atomu un kā blakusprodukts veidojas atbilstošais *N,O*-dimezilētais 1,2-benzotiazīns **156b**.



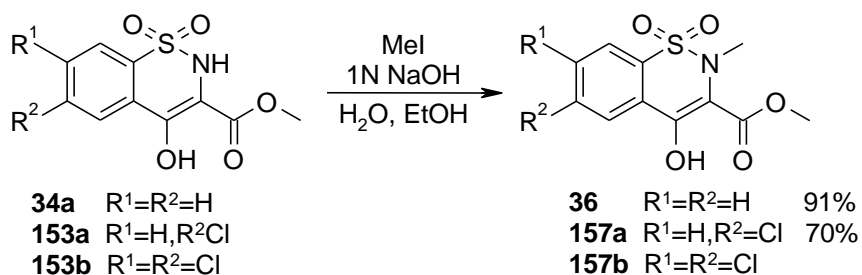
2.31. att. 1,2-Benzotiazīna **34a** mezilēšana

Negaidīti 4-metānsulfoniloksibenzotiazīna **156** reducēšanas mēģinājumā ar NaBH₄/NiCl₂·6H₂O notika metānsulfonilgrupas šķelšana un atgūvām 4-hidroksi-1,2-benzotiazīnu **34a**. Pieņemām, ka reakcijas norisi, iespējams, traucē tas, ka sulfonamīda grupa ir NH formā un varētu kompleksēties ar reducējošo aģentu. Tāpēc nolēmām sulfonamīda NH grupu noalkilēt ar metiljodīdu.



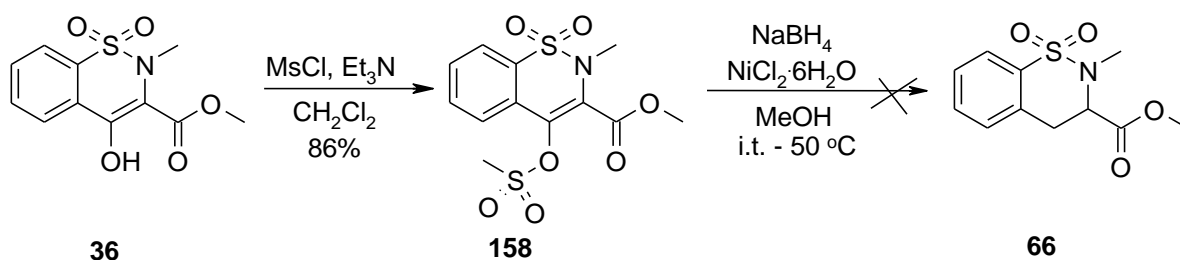
2.32. att. 1,2-Benzotiazīna **156** reducēšanas eksperiments

Iepriekš apskatītajā mezilēšanas reakcijā savienojuma **156a** iznākums bija ļoti zems, tāpēc šoreiz nolēmām sākt ar *N*-alkilēšanu. Sintēzi veicām EtOH/H₂O maisījumā NaOH klātbūtnē [76]. Rezultātā ieguvām 2-metil-1,2-benzotiazīnus **36** un **157** ar augstiem iznākumiem. Savienojuma **157b** gadījumā tika izdalīts izejvielas un produkta maisījums (1:1), kurus nebija iespējams atdalīt ne ar kristalizāciju, ne ar kolonu hromatogrāfiju, tāpēc abu vielu maisījumu izmantojām nākamā stadijā.



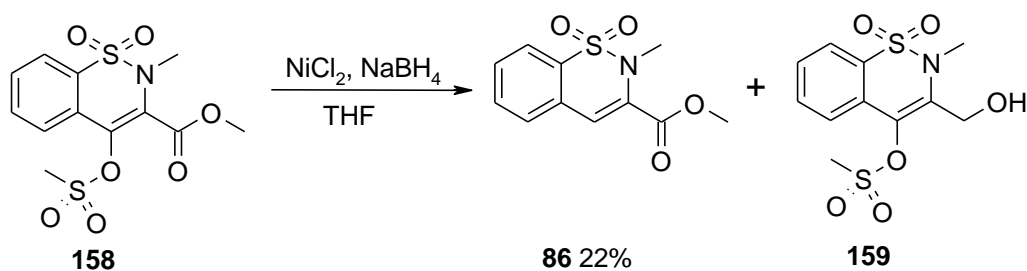
2.33. att. Savienojumu *N*-alkilēšana ar MeI

4-Hidroksi-1,2-benzotiazīna **36** mezilēšanu izdarījām Et₃N klātbūtnē un ieguvām 4-metilsulfoniloksi-1,2-benzotiazīnu **158** ar 86% iznākumu. Tomēr arī no 1,2-benzotiazīna **158** reakcijā ar NaBH₄/NiCl₂ neizdavās iegūt vēlamo 3,4-dihidro-1,2-benzotiazīnu **66**. Reakcijas norisi iespējams traucēja benzotiazīna **158** sliktā šķīdība metanolā. Savukārt, sildot reakcijas maisījumu, 1,2-benzotiazīns **158** sadalās.



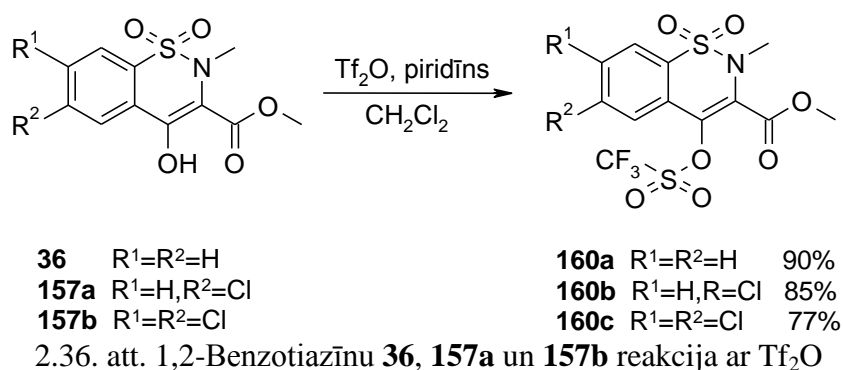
2.34. att. Reakcija ar metānsulfonilhlorīdu un reducēšana

Lai nodrošinātu 1,2-benzotiazīna pietiekamu šķīdību, reducēšanu atkārtojām THF. Šoreiz izdevās noreducēt metānsulfoniloksigrupu un kā galveno produktu izdalījām nepiesātināto 1,2-benzotiazīnu **86** ar 22% iznākumu. Diemžēl tetrahidrofurānā notiek arī estergrupas reducēšana un kā blakusprodukts tika izdalīts spirts **159**. Šāds iznākums liecināja par to, ka abu funkcionālo grupu reducēšanas ir konkurējoši procesi, jo estergrupas reducēšanas gadījumā saglabājās meziloksigrupa.



2.35. att. 1,2-Benzotiazīna **158** reducēšana

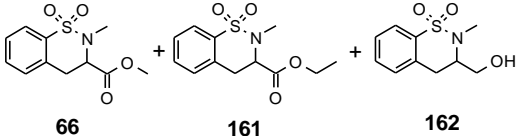
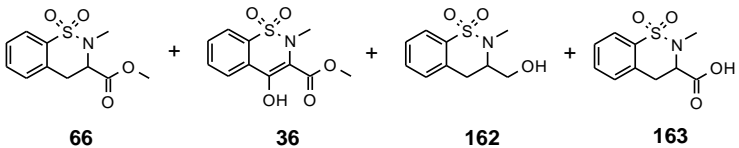
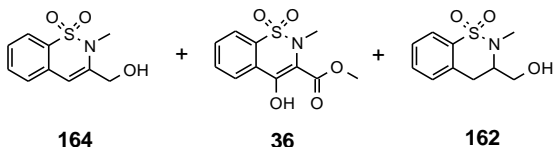
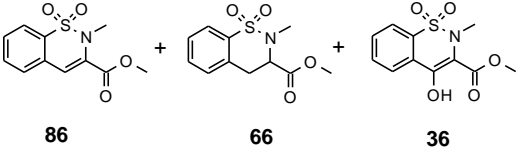
Redzot, ka mezilatvasinājums **158** ir nešķīstošs MeOH, bet THF kā šķīdinātāju izmantot nevar, mezilgrupu nomainījām pret trifluormetānsulfonilgrupu. Tā, no 4-hidroksi-1,2-benzotiazīniem **36** un **157** reakcijā ar Tf₂O piridīna klātienē ieguvām atbilstošos 4-trifluormetānsulfoniloksi-1,2-benzotiazīnus **160** [77].



No 1,2-benzotiazīna **160a** reducēšanas rezultātiem, kas apkopoti 2.2. tabulā, izriet vairāki secinājumi. Ja sintēze tiek veikta etanolā, notiek metilestera pāresterificēšanās un veidojas etilesteris **161**. Tas notiek arī tad, ja reakcijas maisījumā esošais Ni_xB_x netiek dzēsts ar 0.1 N HCl ūdens šķīdumu un acetonu, un produktu izdalot, tiek pievienots EtOAc vai ja reakcijas maisījums tiek dalīts uz hromatogrāfijas kolonas, kur kā eluentu izmanto EtOAc,

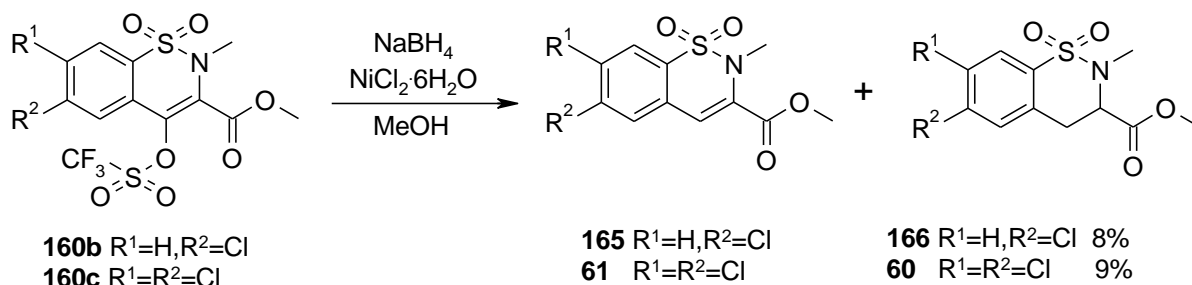
novēro pāresterificēšanos. Pāresterificēšanās pie izdalīšanas var notikt tāpēc, ka pievienotais EtOAc tiek reducēts un veidojas etanols.

2.2. tabula

4-Trifluormetānsulfoniloksi-1,1-dioksso-2H-1,2-benzotiazīna 160a reducēšana		
Nr.	Reakcijas apstākļi	Produkti pēc izdalīšanas
I	NiCl ₂ ·6H ₂ O (1 ekv.) NaBH ₄ (6 ekv.) MeOH, 18 h	 66 161 162
II	NiCl ₂ ·6H ₂ O (1 ekv.) NaBH ₄ (9.5 ekv.) MeOH, 5 h	 66 36 162 163
III	NiCl ₂ (1 ekv.) NaBH ₄ (4 ekv.) THF, 48 h	 164 36 162
IV	NiCl ₂ ·6H ₂ O (1 ekv.) NaBH ₄ (2 ekv.) MeOH, 0 °C, 15 min	 86 66 36

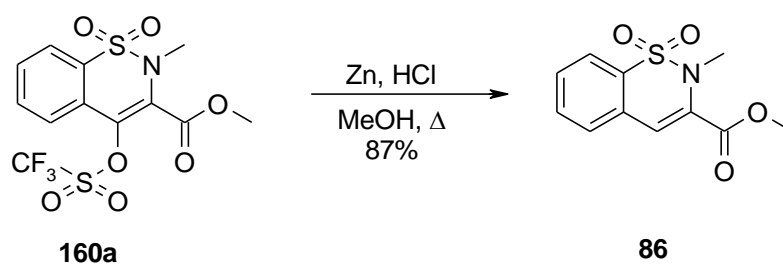
Nākamais novērojums ir metilestera hidrolīze līdz karbonskābei **163** un/vai reducēšana līdz spirtam **162**. Šīs estergrupas pārvērtības tiek novērotas, ja NaBH₄ izmanto lielā parāķumā (metode II) vai ja reakcija ir veikta ļoti ilgu laiku periodu (metode I un III). Pats lielākais šīs metodes trūkums ir trifluormetānsulfonilgrupas nošķelšana, kuras rezultātā veidojas 4-hidroksi-1,2-benzotiazīns **36**, kurš apstādina reakciju. Pieņemot, ka to izraisa reakcijas maisījuma uzsilšana, papildus pievienojot NaBH₄, reakcijas maisījumu atdzesējam līdz 0 °C (metode IV). Tomēr temperatūras pazemināšana nenomāca 4-hidroksi-1,2-benzotiazīna **36** veidošanos. Ja tika izmantots bezūdens NiCl₂, izejas 4-hidroksi-1,2-benzotiazīns **36** bija reakcijas pamatprodukts. Mēģinot samazināt 4-hidroksibenzotiazīna veidošanos, veicām eksperimentus, mainot NaBH₄ un NiCl₂·6H₂O stehiometriju. Vislabāko produkta **86** un 4-hidroksibenzotiazīna **36** attiecību (2:1, attiecīgi) ieguvām tad, ja reducēšanas reakcijā tika izmantots 1 ekvivalents NiCl₂·6H₂O un 2 ekvivalenti NaBH₄.

Nemot vērā to, ka mūs interesējošo 1,2-benzotiazīnu struktūrā vajadzētu būt vismaz vienam halogēna atomam, pārbaudījām kā niķeļa borīds reaģē ar hloru saturošiem 1,2-benzotiazīniem **160b** un **160c**.



2.37. att. Reducēšana ar Ni_xB_x/NaBH₄

Šo savienojumu šķīdība metanolā ir ievērojami zemāka, salīdzinot ar hloru atomus nesaturošo 1,2-benzotiazīnu **160a**. Reducējot benzotiazīnus **160b** un **160c** ar Ni_xB_x ieguvām vēlamos produktus **166** un **66** ar 8% un 9% iznākumu, attiecīgi. Reakcijas maisījumā tika novērots arī neliels attiecīgā 4-hidroksi-1,2-benzotiazīna (**157a** vai **157b**) daudzums. No reakcijas maisījuma pārsvarā tika izdalītas izejvielas **160b** un **160c**. Lai paaugstinātu substrātu šķīdību, izmantojām MeOH/THF maisījumu. Taču paaugstinoties šķīdībai, palielinās attiecīgo 4-hidroksi-1,2-benzotiazīnu (**157a** vai **157b**) veidošanās.

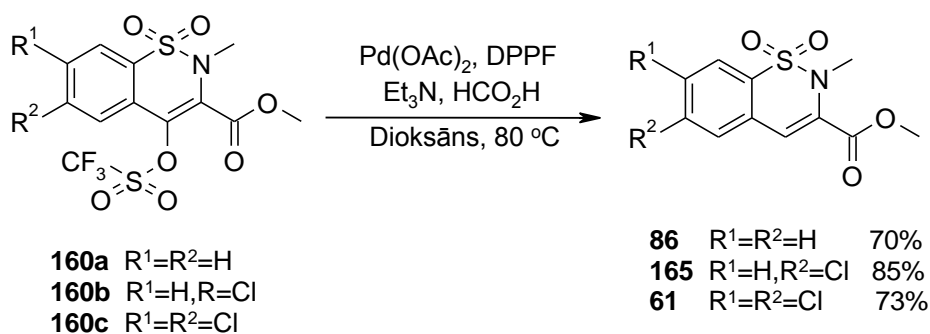


2.38. att. Reducēšana ar Zn/HCl

Kā alternatīvu risinājumu 1,2-benzotiazīna **160** reducēšanai izmantojām Zn/HCl metodi un savienojumu **86** ieguvām ar augstu iznākumu [78]. Savukārt, 6-hlor- un 6,7-dihlor-aizvietotu benzotiazīnu **160b** un **160c** gadījumā novērojām attiecīgo piesātināto (**166** vai **60**), nepiesātināto (**165** vai **61**) un 4-hidroksibenzotiazīnu (**157a** vai **157b**) veidošanos.

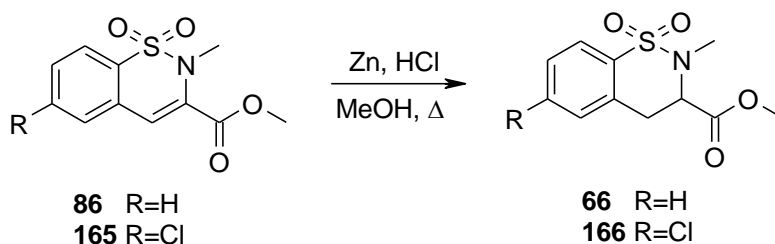
Turpinot pētījumus mērķa savienojumu iegūšanai no 4-hidroksi-1,2-benzotiazīniem, izmantojām arī ūdeņraža pārnesei hidrogenēšanu palādijs katalizētā reakcijā [79]. Izmantojot PPh₃ kā ligandu, benzotiazīnu **86** ieguvām ar 40% iznākumu. Arī šajos apstākļos kā

blakusprodukts veidojās 4-hidroksi-1,2-benzotiazīns **36**. Nomainot PPh₃ pret DPPF, benzotiazīnu **86** ieguvām ar 70% iznākumu. Tāpēc hloraizvietoto benzotiazīnu **165** un **61** iegūšanai izmantojām DPPF. Lai gan šajos reakcijas apstākļos 6-hlor- un 6,7-dihlorbenzotiazīnu gadījumā tika novērota daļēja hlora atomu eliminēšana, benzotiazīnus **165** un **61** izdalījām ar augstiem iznākumiem (2.39. att.).



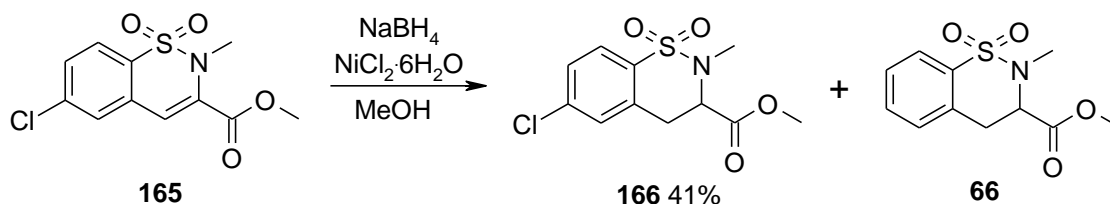
2.39. att. 1,2-Benzotiazīna deoksigenēšana

Tika pārbaudīta arī Zn/HCl sistēmas spēja reducēt iegūto benzotiazīnu **86** un **165** C=C dubultsaiti. 1,2-Benzotiazīna **86** gadījumā pat pēc 8 h ilgas vārīšanas novērojām tikai nelielu piesātinātā benzotiazīna **66** daudzumu. Savukārt, 7-hloraizvietotā 1,2-benzotiazīna **165** gadījumā pēc 5 h karsēšanas izdalījām piesātinātā produkta **166** un izejvielas **165** maisījumu attiecībā 1:5, attiecīgi.



2.40. att. Reducēšana ar Zn/HCl

Reducējot 1,2-benzotiazīnu ar NaBH₄ un niķeļa borīdu ieguvām 3,4-dihidro-1,2-benzotiazīnu **166** ar 41% iznākumu. Kā blakusprodukts tomēr veidojās arī dehalogenētais atvasinājums **66**.



2.41. att. 3,4-Dihidro-1,2-benzotiazīna **166** iegūšana

1,2-Benzotiazīnu **160** reducēšanas metodes ar Ni_xB_x un NaBH_4 lielākais trūkums ir 4-hidroksi-1,2-benzotiazīnu veidošanās, kas neļauj novest reakciju līdz pilnīgai konversijai. Alternatīvs veids kā iegūt 3,4-dihidro-1,2-benzotiazīnus ir 4-trifluormetānsulfoniloksi-2*H*-1,2-benzotiazīnu Pd-katalizētā ūdeņraža pārnese hidroģenēšana, kurai seko izdalīto 1,2-benzotiazīnu C3-C4 dubultsaites reducēšana ar Ni_xB_x un NaBH_4 . Diemžēl, hloraizvietoto savienojumu gadījumā šīs metodes izmantošana noved pie daļējas dehalogēšanas.

2.5. 1,1-Diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju *in vitro* GlyB aktivitāte

Sintezēto 1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju afinitāte uz NMDA receptora glicīna saistīšanās vietu tika noteikta radioliganda [^3H]MDL-105.519 izspiešanas testā žurkas smadzeņu šūnu membrānās.

2.3. tabula

1,1-Diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju GlyB afinitāte

Nr.	1,2-Benzotiazīns	IC_{50}^a , μM	K_i^b , μM
111c		>100	
111b		130	90
111a		>100	

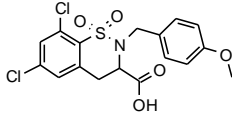
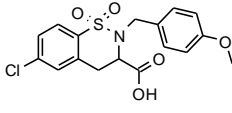
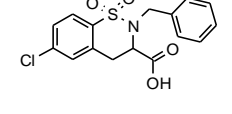
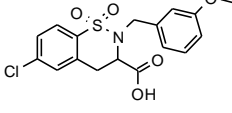
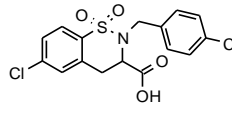
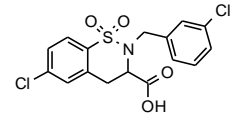
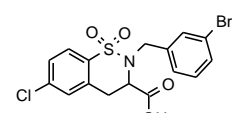
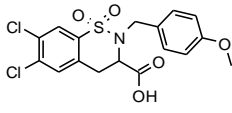
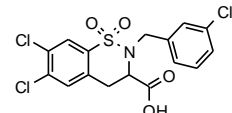
a - koncentrācija pie kuras tiek izspiesti 50% no radioliganda [^3H]MDL-105.519 daudzuma

b - saistīšanās ar NMDA receptoru līdzsvara koncentrācija

Diemžēl mūsu pirmā koncepcija, kas balstījās uz benzotiazīna **90** modificēšanu, aizstājot cikla 4-NH grupu ar sp^2 CH, bija neveiksmīga. Tikai viena no 6,8-dihlor-1,1-diokso-

2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābēm **111a** – **111c** (sk. 2.3. tabulu) uzrādīja nelielu afinitāti (**111b**, K_i 90 μM) uz NMDA receptora glicīna saistīšanās vietu.

2.4. tabula

3,4-Dihidro-2<i>H</i>-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju GlyB afinitāte				
Nr.	1,2-Benzotiazīns	Kontrole^a, %	IC₅₀^b, μM	K_i^c, μM
118a		48		
118b		46		
118g		59		
118c			3.7	2.6
118d			8.9	6.2
118e			2.8	1.8
118f			2.0	1.4
118x		95		
118y		55		

a- radioliganda [³H]MDL-105.519 atlikums vielas 10 μM koncentrācijas testā

b- radioliganda koncentrācijai (kontrolē, %) atbilstošā vielas aktivitāte (aptuveni)

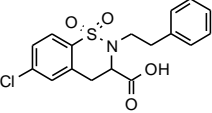
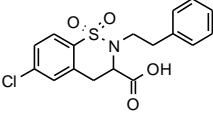
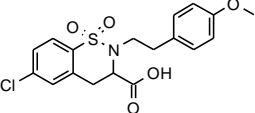
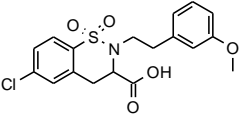
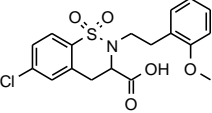
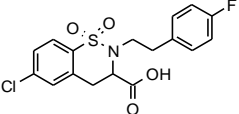
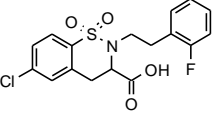
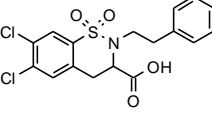
c- saistīšanās ar NMDA receptoru līdzsvara koncentrācija

Savukārt, otra koncepcija, kas balstījās uz 3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnu struktūras attīstīšanu, bija veiksmīgāka un jau pirmais iegūtais šīs rindas savienojums **118a** uzrādīja vērā ņemamu GlyB afinitāti ($IC_{50} \sim 10 \mu M$; sk. 2.4. tabulu).

Jāatzīmē, ka 3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnu klasē tāpat kā vairāku uz kinurēnskābes modeļa bāzes dizainētu savienojumu rindā cikla 6-Cl atoms nodrošina ievērojamu aktivitāti. Tomēr atšķirībā no pārējiem heterocikliem mūsu savienojumu rindā vēl viena halogēna atoma ievadīšana cikla 8. stāvoklī NMDA aktivitāti neuzlabo. Piemēram, 6,8-dihloratvasinājums **118a** nav aktīvāks par tā 6-monohloranalogu **118b**. Pie tam visiem **118** sērijas 6-hlorbenzotiazīniem raksturīga ievērojami labāka šķīdība. Tāpēc pētījumus veicām galvenokārt ar 6-hlor-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābēm. Struktūras-aktivitātes sakarību novērtēšanai sintezējām 3,4-dihidro-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes ar dažādiem aizvietotājiem 2. pozīcijā, jo optimāla kreisā – ierobežota apjoma hidrofobo mijiedarbību puse jau bija identificēta. Papildus pārbaudījām arī 6,7-dihlor-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes, taču arī šī divus halogēna atomus saturošā savienojuma pārstāvju **118x** un **118y** šķīdība un aktivitāte izrādījās ievērojami zemākā līmenī. Skaidri saskatāma viena tendence, ka 2-benzilgrupas 3. stāvokļa aizvietotāji (gan elektronacceptorie, gan elektrondonorie) paaugstina benzotiazīnu (**118c**, **118e**, **118f**) GlyB afinitāti salīdzinājumā ar benzilgredzena 4. pozīcijas aizvietotājiem (benzotiazīni **118b**, **118d**). Halogēna izmēra palielināšana benzilgredzena 3. pozīcijā, hlora (**118e**) aizstāšana ar bromu (**118f**), neizraisa būtiskas afinitātes izmaiņas.

Ievadot 3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju struktūrā 2-benzilgrupas vietā 2-feniletilgrupu, rindai kopumā (sk. 2.5. tabulu) GlyB aktivitāte samazinās. Šajā tabulā doti vielu radioliganda izspiešanas testa dati pie vienas koncentrācijas – $10 \mu M$. Kontroles aile rāda atlikušo radioliganda daudzumu izteiktu procentos no kontroles (100%; sākuma koncentrācija). Redzams, ka tikai divi savienojumi (**118l** un **118q**) $10 \mu M$ koncentrācijā izspiež vairāk kā 50% radioliganda. Arī šajā rindā savienojuma **118l** atbilstošais 6,7-dihloranalogus **118za** ir ievērojami vājāks NMDA ligands. Dominējoša aktivitātes samazinājuma tendence, salīdzinot ar 2.4. tabulā parādītajiem savienojumiem, varētu liecināt par to, ka šīs rindas savienojumu fenilgrupa ir pārāk tālu no slāpekļa atoma un nevar optimāli iekļauties receptora ZA hidrofobajā apgabalā.

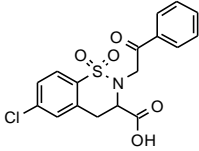
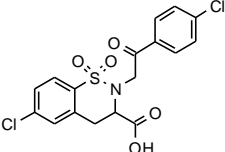
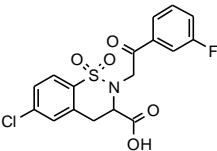
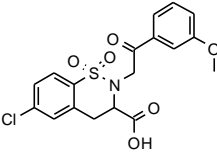
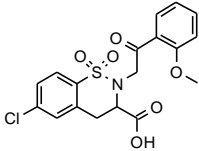
3,4-Dihidro-2H-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju GlyB afinitāte

Nr.	1,2-Benzotiazīns	Kontrole ^a , %
118l		
118m		71
118n		60
118o		66
118p		64
118q		40
118za		80

^a - radioliganda [³H]MDL-105.519 atlikums vielas 10 μM koncentrācijas testā

Izrādījās, ka šāds secinājums ir maldinošs, jo ievadot molekulā papildus ūdeņraža saites akceptoru grupu, iegūtie acetofenoni **118r** – **118w** (2.6. tabula) uzrāda ievērojami augstāku aktivitāti kā 2.5. tabulā attēlotie 2-fenetilbenzotiazīni. Pilnīgi iespējams, ka oksogrūpa iesaistās papildus ūdeņraža saites veidojošā mijiedarbībā ar receptora arginīna atlikuma guanidīno grupu, jo karboksilgrūpa un oksogrūpa ir tiešā tuvumā. Šajā savienojumu rindā visaugstāko GlyB afinitāti uzrāda 1,2-benzotiazīni ar metoksigrūpām fenilgredzena *meta*- un *orto*-stāvokļos (**118s** un **118t** ar $K_i=1.1 \mu\text{M}$ un $K_i=1.7 \mu\text{M}$, attiecīgi).

3,4-Dihidro-2H-1,2-benzotiazīnu oksoetilatvasinājumu GlyB afinitāte

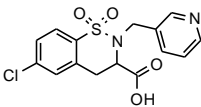
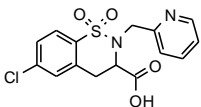
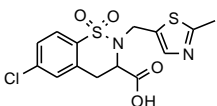
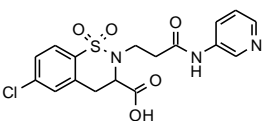
Nr.	1,2-Benzotiazīns	IC ₅₀ ^a , μM	K _i ^b , μM
118r		6.1	4.3
118w		4.1	3.0
118v		7.2	5.0
118s		1.5	1.1
118t		2.1	1.7

a- radioliganda koncentrācijai (kontrolē, %) atbilstošā vielas aktivitāte (aptuveni)

b- saistīšanās ar NMDA receptoru līdzsvara koncentrācija

Ņemot vērā iepriekš minēto fenona grupu saturošo benzotiazīnu augsto aktivitāti, varēja sagaidīt, ka fenilgrupas aizstāšana ar heterociklu, kas var darboties kā ūdeņraža saites akceptors analogiski oksogrupai, dos aktīvus savienojumus. Izrādījās, ka šādi benzotiazīni (sk. 2.7. tabulu) ievērojami zaudē aktivitāti salīdzinājumā ar 2-benzilaizvietotiem analogiem. Pat 2-(piridin-2-ilmetil)benzotiazīns **118h**, kura 2. stāvokļa aizvietotāja slāpekļa atoms telpiski sakrīt ar atbilstošā oksoanalogā **118r** oksogrupas skābekli, bija spējīgs izspiest tikai apmēram 20% no radioliganda koncentrācijas. Savukārt, ievadot benzotiazīna 2. stāvokļa aizvietotājā vēl polārāku piridilamīda funkcionālo grupu (savienojums **129**, radioliganda izspiešana 0%), tiek pilnīgi zaudēta afinitāte uz NMDA receptora glicīna saistīšanās vietu.

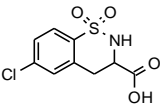
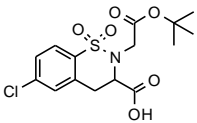
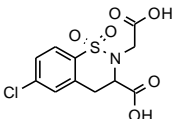
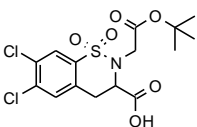
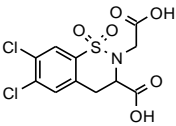
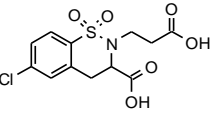
3,4-Dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnu GlyB afinitāte

Nr.	1,2-Benzotiazīns	Kontrole ^a , %
118i		68
118h		80
118j		88
128		100

a- radioliganda [³H]MDL-105.519 atlikums vielas 10 μM koncentrācijas testā

Rinda 2.8. tabulā redzamo savienojumu bija testēti NMDA receptorsaistīšanās eksperimentos, lai pārbaudītu vai benzotiazīnu 2. stāvokļa aizvietotāja 2-oksogrupai ir kāda funkcionāla nozīme bez fenilgrupas. Gan esteri **118k** un **118z**, gan karbonskābes **120a** un **120b** satur atbilstošu skābekli saturošu funkcionālo grupu tajā pašā attālumā no cikla slāpekļa atoma, tomēr tas nebija pietiekams nosacījums aktivitātes nodrošināšanai. Minētie savienojumi bija praktiski neaktīvi. Arī pagarinot alkilgrupas ķēdi, aktivitāte neuzlabojas, jo dikarbonskābe **127** minimāli konkurēja ar GlyB radioligandu [³H]MDL-105.519. Jāatzīmē, ka pat 2-neaizvietotas 3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes GlyB afinitāte ir zemāka par 10 μM (**119**; 2.8. tabula).

3,4-Dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīnu GlyB afinitāte

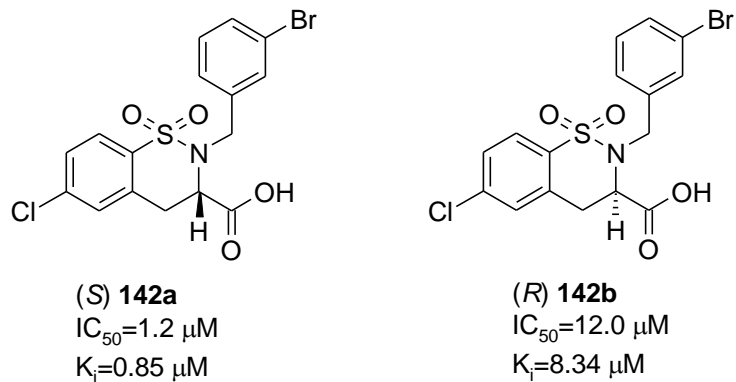
Nr.	1,2-Benzotiazīns	Kontrole ^a , %	IC ₅₀ ^b , μM	K _i ^c , μM
119			13.2	9.2
118k		82		
120a		97		
118z		100		
120b		100		
129		88		

a- radioliganda [³H]MDL-105.519 atlikums vielas 10 μM koncentrācijas testā

b- radioliganda koncentrācijai (kontrolē, %) atbilstošā vielas aktivitāte (aptuveni)

c- saistīšanās ar NMDA receptoru līdzsvara koncentrācija

Vadoties pēc literatūrā aprakstītā NMDA receptora antagonista **89** datiem, kura (-)-izomērs uzrādīja aptuveni 500 reizes augstāku aktivitāti nekā tā (+)-izomērs, vēlējāties noskaidrot, vai mūsu 2-(3-brombenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes (**118f**) enantiomēru GlyB afinitāte atšķirsies tik būtiski. Izrādījās, ka benzotiazīnkarbonskābes **118f** enantiomērs (*S*)-**142a** ir tikai apmēram 10 reizes aktīvāks par (*R*)-enantiomēru **142b** (K_i=0.85 μM un K_i=8.34 μM, attiecīgi).



2.42. att. 1,2-Benzotiazīnkarbonskābes **142** enantiomēru GlyB afinitāte

Diemžēl, iegūtās 3,4-dihidro-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes **118** un **142** neuzrādīja mums nepieciešamo afinitāti uz NMDA receptora glicīna saistīšanās vietu, lai tiktu veikti *in vivo* funkcionālās aktivitātes pētījumi. Jāsecina, ka iegūto savienojumu klasē visperspektīvākais ir 2-(2-aril-2-oksoetil) aizvietoto 3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju virziens.

EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

¹H KMR spektri reģistrēti ar “Varian Mercury BB” (200 MHz), “Varian Mercury Plus” (400 MHz) un “Varian Unity Inova” (600 MHz) aparātiem. Kā šķīdinātāji izmantoti CDCl₃ un DMSO-d₆, acetons-d₆, metanols-d₄, (ar vai bez iekšējā standarta TMS, HMDSO). Savienojumu kušanas punkti noteikti kapilāros, “Optimelt Automated Melting Point System” aparātā. Elementanalīzes veiktas izmantojot “Carlo Erba Instruments EA1108” analizatoru. Reakcijas gaitas un savienojumu tīrības kontrolēšanai izmantotas plānslāņa hromatogrāfijas plates DC Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck); detektēšanai izmantots KMnO₄ šķīdums (KMnO₄ – 1.5 g, K₂CO₃ – 10 g, 5% NaOH – 2.5 ml, H₂O – 150 ml) un UV lampa (viļņu garums 254 – 365 nm). Kolonu hromatogrāfijai izmantots *Kieselgel* silikagels (35-70 un 60-200 μm). Eluenti – petrolētera:EtOAc un EtOAc:MeOH, CH₂Cl₂ hromatogrāfiskās sistēmas. Šķīdinātāji attīrīti un žāvēti, izmantojot tradicionālas metodes un žāvējošos aģentus (CaO, NaOH, CaH₂, CaCl₂), pirms lietošanas pārdestilēti. Reaģenti iegādāti no *Acros Organics*, *Sigma Aldrich*, *AlfaAesar* un *TCI Europe* izplatītājiem.

ŠH-MS analīzes veiktas ar “Applied Biosystems API 2000” masspektrometru un “Shimadzu Prominence” šķidrums hromatogrāfu. Šķidrums hromatogrāfa parametri: injekcijas tilpums – 3 μl; detektora viļņa garums – λ = 254 un 210 nm; kolona “Phenomenex” Gemini C18, 50 × 2 mm, daļiņu izmērs 5 μm, poru izmērs 110Å; kustīgās fāzes plūsmas ātrums 0.3 ml/min; kustīgā fāze: MeCN (+ 0.1% HCO₂H) / ūdens (+ 0.1% HCO₂H); eksperimentiem izmantotas 4 metodes. Metode I – gradients 12 min no 10% MeCN līdz 90% MeCN, 3 min 90% MeCN. Metode II - gradients 7 min no 10% MeCN līdz 95% MeCN, 3 min 95% MeCN. Metode III - gradients 12 min no 40% MeCN līdz 90% MeCN, 3 min 90% MeCN. Metode IV - gradients 9 min no 40% MeCN līdz 95% MeCN, 3 min 95% MeCN. Masspektrometra parametri (analīzes veiktas pozitīvajā un negatīvajā režīmā): skanēšanas intervāls 100–800 amu, vielas jonizācijas temperatūra – 400 °C. Interpretējot masspektrometra datus vielām, kuras satur hlora atomu, molekulārie joni norādīti pēc ³⁵Cl izotopa un uzrādīti intensīvākie signāli.

H-ŠH analīzes veiktas ar “Hewlett Packard 110” šķidrums hromatogrāfu ar foto diožu detektoru. Uz hirālās kolonas “Phenomenex” *Lux* 5 μm, *Cellulose-1 (cellulose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate))*, 150 × 4.6 mm izmantotas šādas metodes: (A) Hex:*i*-PrOH, 90:10, 18 min; (B) Hex: *i*-PrOH, 95:5, 0.1% TFA, 30 min; (C) Hex:EtOH, 90:10, 0.1% HCO₂H, 30

min; (D) Hex:EtOH, 95:5, 0.1% HCO₂H, 30 min; (E) Hex:EtOH, 90:10, 0.1% TFA, 30 min; (F) Hex:EtOH, 95:5, 0.1% TFA, 30 min. (H) Hex:EtOH, 95:5, 30 min. Uz hirālās kolonas *Chiralcel OD-H*, 5 μm, *cellulose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate)*, 250 × 4.6 mm izmantota metode (G) Hex:*i*-PrOH, 98:2, 0.1% TFA, 9 min.

Farmakoloģiskie pētījumi veikti Latvijas Organiskās Sintēzes Institūta sadarbības partnera kompānijas Merz Pharmaceuticals (Vācija) laboratorijās. NMDA receptora saistīšanās afinitātes noteikšanai izmantots radioligands [³H]-MDL-105,519 (GE Healthcare, Freiburg, Germany). [³H]-MDL-105,519 ir selektīvs, augstas afinitātes NMDA receptora GlyB antagonists. Žurku (Sprague-Dawley; 200-250 g, Janvier, Le Genest-Isle, France) smadzeņu *cortex* šūnu membrānas sagatavotas pēc standarta metodes [80].

4-Hidroksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (34a)

MeOH (30 ml) uzmanīgi pievieno Na (0.960 g, 41.592 mmol) un vāra ar atteci 5 min. Tad pievieno 2-[1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazol-2-il)-etiķskābes etilesteri (**152a**) (2.800 g, 10.403 mmol) un turpina vārīt 10 min. Iegūto dzeltenu biezo masu izlej uz ledus. Dzelteno šķīdumu paskābina ar konc. HCl, izkritušās baltās nogulsnes filtrē un pārkristalizē no EtOH. Iegūst 1.425 g (54%), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=173-176$ °C. PSH: $R_f=0.13$, Hex:EtOAc:CH₃COOH-6:1:0.01. ŠH-MS (Metode II) $t_R=5.11$ min, m/z 254 [M-1]⁻. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.94 (3H, s); 6.39 (1H, s); 7.66 – 7.75 (2H, m); 7.87 (1H, dd, $J=1.6$ un 7.6 Hz); 8.06 (1H, d, $J=9.2$ Hz); 11.39 (1H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 52.9; 104.8; 121.8; 126.1; 128.0; 131.8; 132.3; 137.0; 154.4; 168.0.

4-Hidroksi-2-metil-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (36)

4-Hidroksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**34a**) (2.17 g, 8.501 mmol), MeI (1.8 ml, 29.754 mmol), H₂O (9 ml), EtOH (32 ml) un 1N NaOH (9 ml) šķīdumu maisa istabas temperatūrā 72 h. Reakcijas maisījumam pievieno H₂O (40 ml), izkrīt baltas nogulsnes, filtrē, mazgā ar H₂O un žāvē gaisā. Iegūst 2.09 g (91%), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=164-167$ °C. PSH: $R_f=0.32$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode II) $t_R=6.05$ min, m/z 270 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 2.96 (3H, s); 3.96 (3H, s); 7.71 – 7.76 (2H, m); 7.86 – 7.91 (1H, m); 8.03 – 8.08 (1H, m); 12.05 (1H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 38.6; 52.9; 110.0; 123.9; 126.6; 127.9; 132.5; 135.7; 158.9; 169.8.

6,7-Dihlor-2-metil-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (60)

NiCl₂·6H₂O (0.051 g, 0.213 mmol) šķīdumam MeOH (1 ml) pievieno NaBH₄ (0.008 g, 0.213 mmol) un maisa istabas temperatūrā 30 min. Pēc tam pievieno 6,7-dihlor-2-metil-4-trifluormetānsulfoniloksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**160c**) (0.1 g, 0.213 mmol) šķīdumu MeOH (8 ml) un maisa 30 min. Tad mazās porcijās pievieno NaBH₄ (0.016 g, 0.425 mmol) un turpina maisīt 1 h. Reakcijas maisījumam pievieno acetonu (5 ml) un filtrē caur celītu, ietvaicē. Iegūtajam atlikumam pievieno 0.1N HCl ūdens šķīdumu (20 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 15 ml). Apvienotos organiskos slāņus mazgā ar NaCl piesātinātu ūdens šķīdumu un žāvē virs Na₂SO₄, filtrē, ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 6:1). Iegūst 0.006 g (9%), bezkrāsaina eļļa. PSH: R_f=0.24, Hex:EtOAc-4:1. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 2.82 (3H, s); 3.14 (1H, dd, J=5.6 un 17.6 Hz); 3.38 (1H, dd, J=12.0 un 17.6 Hz); 3.87 (3H, s); 4.71 (1H, dd, J=5.6 un 12.0 Hz); 7.44 (1H, s); 7.91 (1H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 25.1; 33.8; 53.2; 59.3; 126.8; 131.2; 132.6; 133.2; 135.0; 137.0; 168.8.

6,7-Dihlor-2-metil-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (61)

6,7-Dihlor-2-metil-4-trifluormetānsulfoniloksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**160c**) (0.05 g, 0.106 mmol) šķīdumam sausā dioksānā pievieno Pd(OAc)₂ (0.002 g, 0.011 mmol), DPPF (0.006 g, 0.011 mmol), HCOOH (8 μl, 0.213 mmol) un Et₃N (44 μl, 0.319 mmol). Reakcijas maisījumu silda pie 80 °C 4 h. Atdzesē līdz istabas temperatūrai, pievieno NaCl piesātinātu ūdens šķīdumu (10 ml) un ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). Apvienotās organiskās fāzes vēlreiz mazgā ar NaCl piesātinātu ūdens šķīdumu (20 ml), žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Attīra pārkristalizējot no EtOAc. Iegūst 0.025 g (73%), balta cieta viela. T_{kuš}=224-227 °C. PSH: R_f=0.22, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode II) t_R=7.00 min, m/z 324 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.28 (3H, s); 3.94 (3H, s); 7.84 (1H, s); 7.65 (1H, s); 7.98 (1H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 36.4; 53.1; 120.6; 124.6; 130.1; 130.4; 132.5; 134.6; 135.1; 137.1; 162.3.

2-Metil-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (86)

2-Metil-4-trifluormetānsulfoniloksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**160a**) (0.1 g, 0.249 mmol) šķīdumam MeOH (2 ml) pievieno Zn pulveri (0.041 g,

0.623 mmol) un konc. HCl (92 μ l, 2.99 mmol). Vāra ar atteci 2 h. Atdzesē līdz istabas temperatūrai. Pievieno CH₂Cl₂ (10 ml) un mazgā ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu. Organisko fāzi žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Iegūst 0.055 g (87%), balta cieta viela. T_{kuš}=129-132 °C. PSH: R_f=0.23, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode II) t_R=5.56 min, m/z 254 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 3.25 (3H, s); 3.93 (3H, s); 7.54 – 7.58 (2H, m); 7.62 – 7.69 (2H, m); 7.90 – 7.93 (1H, m). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 36.3; 52.9; 122.6; 122.7; 129.2; 130.5; 130.9; 132.3; 133.5; 162.8.

2-Metil-4-trifluormetānsulfoniloksi-1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**160a**) (0.1 g, 0.249 mmol) šķīdumam sausā dioksānā pievieno Pd(OAc)₂ (0.005 g, 0.025 mmol), DPPF (0.013 g, 0.025 mmol), HCOOH (19 μ l, 0.498 mmol) un Et₃N (73 μ l, 0.747 mmol). Reakcijas maisījumu silda pie 80 °C 2 h. Atdzesē līdz istabas temperatūrai, pievieno NaCl piesātinātu ūdens šķīdumu (10 ml) un ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3 \times 10 ml). Apvienotās organiskās fāzes žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.044 g (70%).

4-Hlor-2-metilbenzolsulfonilhlorīds (**95b**)

ClSO₃H (26.03 ml, 394.991 mmol) un SOCl₂ (2.29 ml, 31.599 mmol) maisījumam pie 0 °C lēnām pievieno 1-hlor-3-metilbenzolu (**104a**) (18.69 ml, 157.996 mmol) un maisa 1 h (novēro HCl izdalīšanos). Pēc tam turpina maisīt istabas temperatūrā 19 h. Melno reakcijas maisījumu lēnām izlej uz ledus, izkrīt baltas nogulsnes, filtrē, mazgā ar ūdeni, žāvē gaisā. Iegūst 30.670 g (86%), balta cieta viela. T_{kuš}>41 °C (sadalās). PSH: R_f=0.24 (petrolēteris). ŠH-MS (Metode II), t_R=7.31 min, m/z 205 [M-1]⁻ (sulfonil- Cl atoma apmaiņa ar OH). ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 2.77 (3H, s); 7.37 – 7.42 (2H, m); 7.99 (1H, d, J=8.2 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 20.2; 126.9; 130.2; 133.2; 140.0; 141.3; 141.7.

3,4-Dihlor-6-metilbenzolsulfonilhlorīds (**95c**)

Iegūst no 1,2-dihlor-4-metilbenzola (**104b**) analogiski savienojumam **95b**. Balta cieta viela. 22.985 g (95%). T_{kuš}=78-81 °C. PSH: R_f=0.24, petrolēteris. ŠH-MS (Metode II), t_R=9.54 min, m/z 239 [M-1]⁻ (sulfonil- Cl atoma apmaiņa ar OH). ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 2.74 (3H, s); 7.53 (1H, s); 8.15 (1H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 19.7, 130.3; 131.2; 134.8; 137.5; 140.0; 141.7.

2,4-Dihlor-*N*,6-dimetilbenzolsulfonamīds (96a)

2,4-Dihlor-6-metilbenzolsulfonilhlorīda (**95a**) (0.15 g, 0.578 mmol) šķīdumam CH₂Cl₂ (2 ml) pie 0 °C pievieno metilamīna hidrogēnhlorīdu (0.077 g, 0.751 mmol) un Et₃N (0.16 ml, 1.156 mmol). Pēc tam maisa istabas temperatūrā 4 h. Reakcijas maisījumu mazgā ar 0.1N HCl ūdens šķīdumu un piesātinātu NaHCO₃ ūdens šķīdumu. Organisko fāzi žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluenti-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.095 g (65%), balta cieta viela. T_{kuš}=97-101 °C. PSH: R_f=0.26, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=7.84 min, *m/z* 254 [M+1]⁺. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 2.65 (3H, d, *J*=5.6 Hz); 2.71 (3H, s); 5.16 (1H, d, *J*=6.4 Hz); 7.25 (1H, d, *J*=1.6 Hz); 7.41 (1H, d, *J*=2.4 Hz). C₈H₉Cl₂NO₂S: atr., %, C 37.86; H 3.57; N 5.42; apr., %, C 37.81; H 3.57; N 5.51.

***N*-terc-Butil-2,4-dihlor-6-metilbenzolsulfonamīds (96b)**

2,4-Dihlor-6-metilbenzolsulfonilhlorīda (**95a**) (10 g, 38.53 mmol) šķīdumam CH₂Cl₂ (80 ml) pie 0 °C pievieno *t*-BuNH₂ (4.492 ml, 42.383 mmol), Et₃N (10.682 ml, 77.059 mmol) un maisa 30 min. Pēc tam turpina maisīt istabas temperatūrā 3 h. Reakcijas maisījumam pievieno H₂O (100 ml) un ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3 × 70 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Iegūtās nogulsnes mazgā ar Et₂O un filtrē. Iegūst 9.063 g (79%), balta cieta viela. T_{kuš}=150-153 °C. PSH: R_f=0.41, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=9.96 min, *m/z* 240 [M-56]⁺ (*t*-Bu eliminēšana). ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.23 (9H, s); 2.71 (3H, s); 5.25 (1H, s); 7.21 (1H, d, *J*=1.8 Hz); 7.40 (1H, d, *J*=1.8 Hz). ¹³C-KMR (100 Hz, CDCl₃) δ, m.d.: 23.8; 29.9; 55.1; 129.7; 132.0; 133.5; 137.1; 138.2; 142.0. C₁₁H₁₅Cl₂NO₂S: atr., %, C 44.56; H 5.20; N 4.57; apr., %, C 44.60; H 5.10; N 4.73.

***N*-terc-Butil-4-hlor-2-metilbenzolsulfonamīds (96c)**

Iegūst no 4-hlor-2-metilbenzolsulfonilhlorīda (**95b**) analoģiski savienojumam **96b**. Balta cieta viela. 22.389 g (72%). T_{kuš}=142-145 °C. PSH: R_f=0.36, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode II), t_R=9.36 min, *m/z* 260 [M-1]⁻. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.21 (9H, s); 2.63 (3H, s); 7.25 – 7.29 (2H, m); 7.95 (1H, d, *J*=9.0 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 20.1; 30.1; 54.8; 126.2; 130.5; 132.1; 138.3; 138.7; 139.6.

***N*-terc-Butil-3,4-dihlor-6-metilbenzolsulfonamīds (96d)**

Iegūst no 3,4-dihlor-6-metilbenzolsulfonilhlorīda (**95c**) analoģiski savienojumam **96b**. Balta cieta viela. 10.54 g (69%). T_{kuš}=223-227 °C. PSH: R_f=0.45, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode

D), $t_R=10.22$ min, m/z 294 $[M-1]^-$. $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.24 (9H, s); 2.59 (3H, s); 4.05 (1H, s); 7.39 (1H, s); 8.10 (1H, s). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 19.5; 30.1; 55.2; 130.2; 130.8; 133.8; 136.4; 140.8.

5,7-Dihlor-2-metil-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazols (97a)

Acetonitrila (10 ml) un H_5IO_6 (1.856 g, 8.062 mmol) maisījumu maisa istabas temperatūrā 1 h. Pievieno CrO_3 (0.01 g, 0.101 mmol) un etiķskābes anhidrīdu (0.76 ml, 8.062 mmol). Reakcijas maisījumu atdzesē līdz -4 °C un mazās porcijās pievieno 2,4-dihlor-*N*,6-dimetilbenzolsulfonamīdu (**96a**) (0.256 g, 1.007 mmol). Maisa 30 min pie 0 °C, pēc tam turpina maisīt istabas temperatūrā 4 h. Šķīdinātāju ietvaicē. Pie iegūtām nogulsnēm pievieno ūdeni (10 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3×70 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na_2SO_4 , filtrē un ietvaicē. Iegūst 5,7-dihlor-2-metil-1,1-diokso-2H-benzo[d]izotiazol-3-ona (**97a**) un 5,7-dihlor-1,1-diokso-2H-benzo[d]izotiazol-3-ona (**98a**) maisījumu 0.028 g (10%), balts cietu vielu maisījums.

97a $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 3.18 (3H, s); 8.17 (1H, d, $J=1.8$ Hz); 8.39 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

98a $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 7.53 (1H, d, 1.4 Hz); 7.81 (1H, d, 1.4 Hz).

2-terc-Butil-5,7-dihlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazols (97b)

Iegūst no *N-terc*-butil-2,4-dihlor-6-metilbenzolsulfonamīda (**96b**) analogiski savienojumam **97a**. Balta cieta viela. 8.32 g (88%). $T_{\text{kuš}}=94-97$ °C. PSH: $R_f=0.33$, Hex:EtOAc-20:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=6.66$ min, m/z 250 $[M-58]^-$ (*t*-Bu eliminēšana). $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.76 (9H, s); 7.72 (1H, d, $J=1.8$ Hz); 7.85 (1H, d, $J=1.8$ Hz). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 27.7; 62.2; 123.2; 128.9; 130.8; 133.5; 134.8; 141.4; 157.5. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$: atr., %, C 42.59; H 3.61; N 4.50; apr., %, C 42.87; H 3.60; N 4.54.

2-terc-Butil-5-hlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazols (97c)

Iegūst no 2-terc-butil-4-hlor-2-metilbenzolsulfonamīda (**96c**) analogiski savienojumam **97a**. Balta cieta viela. 18.339 g (78%). $T_{\text{kuš}}=138-141$ °C. PSH: $R_f=0.38$, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=9.80$ min, m/z 216 $[M-57]^-$ (*t*-Bu eliminēšana). $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.76 (9H, s); 7.77 (2H, s); 7.95 (1H, s). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 27.7; 61.7; 121.5; 124.8; 129.2; 134.5; 136.0; 140.9; 158.7.

2-*terc*-Butil-5,6-dihlor-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazols (97d)

Iegūst no *N-terc*-butil-3,4-dihlor-6-metilbenzolsulfonamīda (**96d**) analogiski savienojumam **97a**. Balta cieta viela. 14.656 g (83%). $T_{\text{kuš}}=182-185\text{ }^{\circ}\text{C}$. PSH: $R_f=0.37$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=11.22\text{ min}$, $m/z\ 250\ [M-58]^-$ (*t*-Bu eliminēšana). $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.75 (9H, s); 7.92 (1H, s); 8.05 (1H, s). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 27.7; 62.0; 122.2; 126.5; 126.8; 136.7; 139.5; 158.0.

5,7-Dihlor-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazols (98a)

2-*terc*-Butil-5,7-dihlor-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazola (**97b**) (8.32 g, 26.997 mmol) šķīdumu TFA (100 ml) vāra ar atteci 4 h. Tad maisa istabas temperatūrā 12 h. Šķīdinātāju ietvaicē un iegūtās nogulsnes mazgā ar MeCN, filtrē. Iegūst 6.725 g (98%), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=226-229\text{ }^{\circ}\text{C}$. PSH: $R_f=0.17$, EtOAc: CH_3COOH , 1:0.01. ŠH-MS (Metode II), $t_R=6.82\text{ min}$, $m/z\ 250\ [M-1]^-$. $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ , m.d.: 7.78 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$); 7.91 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$). $^{13}\text{C-KMR}$ (CDCl_3 , 100 Hz) δ , m.d.: 122.7; 127.1; 133.2; 134.6; 137.6; 139.2; 161.1.

5-Hlor-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazols (98b)

Iegūst no 2-*terc*-butil-5-hlor-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazola (**97c**) analogiski savienojumam **98a**. Balta cieta viela. 12.799 g (88%). $T_{\text{kuš}}>140\text{ }^{\circ}\text{C}$ (sadalās). PSH: $R_f=0.23$, EtOAc: CH_3COOH , 1:0.01. ŠH-MS (Metode II), $t_R=4.99\text{ min}$, $m/z\ 216\ [M-1]^-$. $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ , m.d.: 5.02 (1H, s, NH); 7.95 – 8.00 (2H, m); 8.12 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 122.9; 124.5; 130.3; 135.0; 138.2; 139.3; 160.0.

5,6-Dihlor-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazols (98c)

Iegūst no 2-*terc*-butil-5,6-dihlor-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazola (**97d**). Gaiši brūna cieta viela. 6.55 g (89%). $T_{\text{kuš}}>191\text{ }^{\circ}\text{C}$ (sadalās). PSH: $R_f=0.12$, EtOAc: CH_3COOH , 1:0.01. ŠH-MS (Metode II), $t_R=7.34\text{ min}$, $m/z\ 250\ [M-1]^-$. $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ , m.d.: 4.48 (1H, s) 8.09 (1H, s); 8.52 (1H, s). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 Hz, acetons- d_6) δ , m.d.: 125.3; 128.8; 129.7; 140.7; 141.0; 141.4; 160.0.

3-Hidroksi-5,7-dihlor-2-metil-1,1-diokso-2*H*-benzo[d]izotiazols (99)

LiAlH_4 (0.027 g, 0.785 mmol) šķīdumam THF (1 ml) lēnām pievieno 5,7-dihlor-2-metil-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazolu (**97a**) (0.190 g, 0.714 mmol) šķīdumu THF (1 ml) un

maisa istabas temperatūrā 4 h. Reakcijas maisījumam pievieno H₂O (10 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 10 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄ un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst produktu **99** (0.075 g (39%), balta cieta viela) un 3,5-dihlorbenzaldehīdu (**100**) 0.015 g.

99 ŠH-MS (Metode I), t_R=5.98 min, m/z 266 [M-1]⁻. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 2.99 (3H, s); 5.50 (1H, s); 7.52 (2H, d, J=2 Hz).

100 ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 7.61 (1H, t, 2.2 Hz, 4-CH); 7.74 (2H, d, 1.8 Hz, 2,6-CH); 9.93 (1H, s, CHO).

***N-terc*-Butil-6-(hidroksimetil)-2,4-dihlor-benzolsulfonamīds (101)**

Metode I: LiAlH₄ (0.12 g, 3.164 mmol) šķīdumam THF (2 ml) lēnām pievieno 2-*terc*-butil-5,7-dihlor-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazola (**97b**) (0.65 g, 2.019 mmol) šķīdumu THF (2 ml) un maisa istabas temperatūrā 4 h. Reakcijas maisījumam pievieno H₂O (10 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 10 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄ un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.1 g (15%), balta cieta viela. T_{kuš}>149 °C (sadalās). PSH: R_f=0.17, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=8.08 min, m/z 306 [M-1]⁻. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.24 (9H, s); 2.98 (1H, t, J=6.3 Hz); 4.98 (2H, d, J=6.3 Hz); 5.31 (1H, s); 7.49 (1H, d, J=2.4 Hz); 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz). ¹³C-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 30.0; 55.5; 64.0; 129.6; 131.0; 133.5; 137.5; 138.3; 144.2.

Metode II: LiAlH₄ (0.009 g, 0.244 mmol) šķīdumam THF (1 ml) lēnām pievieno 2-*terc*-butil-5,7-dihlor-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazolu (**97b**) (0.05 g, 0.162 mmol) šķīdumu THF (1 ml) un maisa istabas temperatūrā 3 h. Reakcijas maisījumam pievieno EtOH (5 ml) un ietvaicē. Iegūto atlikumu izšķīdina THF (1.5 ml) un pievieno NaBH₄ (0.006 g, 0.162 mmol) šķīdumu ūdenī (1 ml) un maisa istabas temperatūrā 30 min. Reakcijas maisījumam pievieno H₂O (5 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 7 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄ un ietvaicē. Iegūst 0.026 g (51%).

Metode III: 2-*terc*-Butil-5,7-dihlor-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazola (**97b**) (0.655 g, 2.126 mmol) šķīdumam THF (3 ml) pievieno NaBH₄ (0.265 g, 7.018 mmol) šķīdumu H₂O (3 ml) un maisa 16 h. Reakcijas maisījumam pievieno H₂O (7 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 10 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄ un ietvaicē. Iegūst 0.491 g (75%).

2-[N-(*tert*-Butil)-6-(hidroksimetil)-2,4-dihlor-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilesteris (102)

N-tert-Butil-6-hidroksimetil-2,4-dihlorbenzolsulfonamīda (**101**) (0.411 g, 1.317 mmol) šķīdumam DMF (2 ml) pievieno NaH (60% minerāleļļā, 0.052 g, 2.195 mmol) un etilbromacetātu (0.15 ml, 1.317 mmol). Tad silda pie 50 °C 15 h. Pēc ŠH-MS analīzes reakcijas maisījums vēl satur izejvielu. Tāpēc tiek atkārtoti pievienots NaH (60% minerāleļļā, 0.051 g, 2.107 mmol) un etilbromacetāts (0.15 ml, 1.317 mmol). Turpina sildīt 50 °C 20 h. Reakcijas maisījumam pievieno H₂O (10 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 10 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄ un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.1 g (10%), balta cieta viela. T_{kuš}>108 °C (sadalās). PSH: R_f=0.16, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=10.19 min, m/z 396 [M-1]⁻. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.28 (9H, s); 1.31 (3H, t, J=7.2 Hz); 3.09 (1H, t, J=6.8 Hz); 4.24 (2H, J=7.2 Hz); 4.30 (2H, s); 5.00 (2H, d, J=6.8 Hz); 7.46 (1H, d, J=2.4 Hz); 7.64 (1H, s). ¹³C-KMR (200 Hz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.1; 29.1; 48.5; 60.0; 61.5; 61.2; 129.6; 131.1; 134.1; 138.2; 138.5; 145.2; 170.6.

2-(*tert*-Butil)-5,7-dihlor-1,1-diokso-2,3-dihidro-benzo[d]izotiazols (103)

N-tert-Butil-6-(hidroksimetil)-2,4-dihlorbenzolsulfonamīda (**101**) (0.013 g, 0.042 mmol) šķīdumam dioksānā (1.5 ml) pievieno K₂CO₃ (0.012 g, 0.083 mmol), TBAB (0.003 g, 0.008 mmol) un etilbromacetātu (6 μl, 0.05 mmol). Reakcijas maisījumu vāra ar atteci 5 h un atdziest līdz istabas temperatūrai. Pievieno H₂O (5 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 5 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄ un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.006 g (50%), bezkrāsaina eļļa. ŠH-MS (Metode I), t_R=8.75 min, m/z 294 [M+1]⁺. ¹H-KMR (200 Hz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.56 (9H, s); 4.39 (2H, s); 7.26 (1H, s); 7.45 (1H, s).

5,7-Dihlor-2-(3-hlorbenzil)-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazols (105a)

5,7-Dihlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazola (**98a**) (0.330 g, 1.309 mmol) šķīdumam DMF (3 ml) pievieno NaH (60% minerāleļļā, 0.052 g, 2.181 mmol) un silda 50 °C 30 min. Pēc tam pievieno 3-hlorbenzilhlorīdu (0.34 ml, 1.964 mmol) un silda pie 80 °C 10 h. Pēc atdziestēšanas līdz istabas temperatūrai, reakcijas maisījumam pievieno H₂O (30 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 30 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot automatizēto kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst

0.450 g (92%), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=124-127\text{ }^{\circ}\text{C}$. PSH: $R_f=0.42$, petrolēteris:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode III), $t_R=7.35\text{ min}$, $m/z\ 375\ [M-1]^-$. $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 4.86 (2H, s); 7.26 – 7.39 (3H, m); 7.48 (1H, s); 7.77 (1H, $J=d$, 1.4 Hz); 7.91 (1H, $J=d$, 1.4 Hz). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 42.4; 123.9; 126.9; 128.7; 128.8; 129.9; 130.0; 130.5; 134.7; 135.3; 135.7; 142.1; 156.4. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}$: atr., %, C 44.55; H 2.18; N 3.57; apr., %, C 44.65; H 2.14; N 3.72.

5,7-Dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazols (105b)

Iegūst no 5,7-dihlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazola (**98a**) un 4-metoksibenzilhlorīda analogiski savienojumam **105a**. Balta cieta viela. 3.873 g (88%). $T_{\text{kuš}}=157-160\text{ }^{\circ}\text{C}$. PSH: $R_f=0.33$, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.15\text{ min}$, $m/z\ 250\ [M-122]^-$ (*p*-metoksibenzil- eliminēšana). $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 3.79 (3H, s); 4.85 (2H, s); 6.87 (2H, $J=d$, 8 Hz); 7.42 (2H, $J=d$, 8 Hz); 7.75 (1H, $J=d$, 1.8 Hz); 7.88 (1H, $J=d$, 1.8 Hz). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 42.8; 55.3; 114.1; 123.7; 125.9; 129.7; 130.5; 133.7; 135.1; 141.9; 156.4; 159.7. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$: atr., %, C 48.27; H 3.05; N 3.61; apr., %, C 48.40; H 2.98; N 3.76.

5-Hlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazols (105c)

Iegūst no 5-hlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazola (**98b**) un 4-metoksibenzilhlorīda analogiski savienojumam **105a**. Balta cieta viela. 1.9 g (75%). $T_{\text{kuš}}>108\text{ }^{\circ}\text{C}$ (sadalās). PSH: $R_f=0.33$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=9.63\text{ min}$, $m/z\ 216\ [M-121]^-$ (*p*-metoksibenzil- eliminēšana). $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 3.79 (3H, s); 4.84 (2H, s); 6.87 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$); 7.43 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$); 7.77 - 7.88 (2H, m); 7.99 (1H, s). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 42.5; 55.2; 114.0; 122.2; 125.3; 126.1; 129.1; 130.4; 134.8; 135.8; 141.2; 157.6; 159.6.

5,6-Dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazols (105d)

Iegūst no 5,6-dihlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazola (**98c**) un 4-metoksibenzilhlorīda analogiski savienojumam **105a**. Balta cieta viela. 3.876 g (66%). $T_{\text{kuš}}=163-166\text{ }^{\circ}\text{C}$. PSH: $R_f=0.28$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.24\text{ min}$, $m/z\ 250\ [M-122]^-$ (*p*-metoksibenzil- eliminēšana). $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 3.78 (3H, s); 4.83 (2H, s); 6.87 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$); 7.41 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$); 7.99 (1H, s); 8.09 (1H, s). $^{13}\text{C-KMR}$ (100

MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 42.8; 55.2; 114.0; 123.0; 125.9; 126.7; 126.9; 130.4; 136.5; 139.8; 140.1; 157.0; 159.7.

6-(Hidroksimetil)-2,4-dihlor-*N*-(3-hlorbenzil)-benzolsulfonamīds (106a)

5,7-Dihlor-2-(3-hlorbenzil)-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazola (**105a**) (0.44 g, 1.2 mmol) šķīdumam THF (3 ml) pievieno NaBH₄ (0.15 g, 3.89 mmol) šķīdumu H₂O (2 ml) un maisa istabas temperatūrā 20 h. Šķīdinātāju ietvaicē un ūdens fāzi ekstrahē ar EtOAc (3 × 30 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Iegūst 0.44 g (99%), balta cieta viela. T_{kuš}=97-100 °C. PSH: R_f=0.25, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=8.18 min, *m/z* 378 [M-1]. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 4.12 (2H, s); 4.80 (2H, s); 7.10 – 7.22 (4H, m); 7.57 (1H, d, *J*=2.2 Hz); 7.72 (1H, d, *J*=2.2 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 47.0; 63.9; 126.0; 128.0; 128.3; 129.6; 130.0; 131.0; 133.6; 134.2; 134.6; 137.1; 139.0; 145.1. C₁₄H₁₂Cl₃NO₃S: atr., %, C 44.02; H 3.23; N 3.56; apr., %, C 44.17; H 3.18; N 3.68.

6-(Hidroksimetil)-2,4-dihlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīds (106b)

Iegūst no 5,7-dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazola (**105b**) analogiski savienojumam **106a**. Balta cieta viela. 5.345 g (94%). T_{kuš}>136 °C (sadalās). PSH: R_f=0.35, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=8.03 min, *m/z* 374 [M-1]. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.03 (1H, t, *J*=7.4 Hz) 3.77 (3H, s); 4.09 (2H, d, *J*=5.6 Hz); 4.92 (2H, d, *J*=7.4 Hz); 5.58 (1H, t, *J*=5.6 Hz); 6.73 (2H, d, *J*=8.8 Hz); 7.07 (2H, d, *J*=8.8 Hz); 7.41 (1H, d, *J*=1.8 Hz); 7.53 (1H, d, *J*=1.8 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 47.2; 55.3; 64.0; 114.0; 127.1; 129.3; 129.6; 131.0; 133.6; 134.4; 138.7; 145.3; 159.5. C₁₅H₁₅Cl₂NO₄S: atr., %, C 47.88; H 4.07; N 3.56; apr., %, C 47.88; H 4.02; N 3.72.

2-(Hidroksimetil)-4-hlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīds (106c)

Iegūst no 5-hlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazola (**105c**) analogiski savienojumam **106a**. Balta cieta viela. 1.779 g (95%). T_{kuš}=93-98 °C. PSH: R_f=0.25, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=8.11 min, *m/z* 340 [M-1]. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.76 (3H, s); 4.03 (2H, d, *J*=6.0 Hz); 4.93 (2H, s); 5.53 (1H, t, *J*=6.0 Hz); 6.75 (2H, d, *J*=8.8 Hz); 7.05 (2H, d, *J*=8.8 Hz); 7.37 (1H, dd, *J*=2.2 Hz un 8.6 Hz); 7.48 (1H, d, *J*=2.2 Hz); 7.85 (1H, d, *J*=8.6 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 47.0; 55.3; 63.1; 114.0; 127.7; 128.1; 129.3; 131.0; 131.3; 136.4; 139.2; 140.1; 159.3.

6-(Hidroksimetil)-3,4-dihlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīds (106d)

Iegūst no 5,6-dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazola (**105d**) analogiski savienojumam **106a**. Balta cieta viela. 3.839 g (98%). $T_{\text{kus}}=136-139$ °C. PSH: $R_f=0.21$, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=8.84$ min, m/z 374 [M-1]⁻. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 3.77 (3H, s); 4.10 (2H, s); 4.93 (2H, s); 6.75 (2H, d, $J=8.8$ Hz); 7.06 (2H, d, $J=8.8$ Hz); 7.56 (1H, s); 7.90 (1H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, acetons-d₆) δ , m.d.: 48.2; 55.5; 61.9; 114.4; 130.5; 131.2; 132.0; 132.5; 137.6; 140.0; 142.9; 161.0.

2-[6-(Hidroksimetil)-2,4-dihlor-*N*-(3-hlorbenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilesteris (107a)

6-(Hidroksimetil)-2,4-dihlor-*N*-(3-hlorbenzil)-benzolsulfonamīda (**106a**) (0.446 g, 1.172 mmol) šķīdumam sausā THF (4 ml) pievieno NaH (60% minerāleļļā, 0.047 g, 1.953 mmol) un silda pie 50 °C 30 min. Pēc tam pievieno etilbromacetātu (0.13 ml, 1.172 mmol) un turpina sildīt 54 h. Šķīdinātāju ietvaicē. Iegūtajam atlikumam pievieno H₂O (30 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 30 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst produkta **107a** un benzolsulfonamīda **106a** maisījumu (0.379 g), bezkrāsaina eļļa. PSH: $R_f=0.22$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.46$ min, m/z 466 [M+1]⁺. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 1.22 (3H, t, $J=7.3$ Hz); 2.97 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 4.04 (2H, s); 4.13 (2H, kv, $J=7.3$ Hz); 4.57 (2H, s); 4.92 (2H, d, $J=6.4$ Hz); 7.05 – 7.10 (2H, m); 7.22 – 7.25 (2H, m); 7.52 (1H, d, $J=2.2$ Hz); 7.56 (1H, d, $J=2.2$ Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 14.0; 47.9; 51.5; 61.7; 64.3; 126.7; 128.6; 128.7; 129.5; 130.1; 131.5; 134.0; 134.7; 135.5; 136.4; 139.3; 145.8; 168.4.

2-[6-(Hidroksimetil)-2,4-dihlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilesteris (107b)

Iegūst no 6-(hidroksimetil)-2,4-dihlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīda (**106b**) analogiski savienojumam **107a**. Bezkrāsaina eļļa. Produkta **107b** un benzolsulfonamīda **106b** maisījums (3.096 g), (9:1, attiecīgi). PSH: $R_f=0.21$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=9.94$ min, m/z nav jonizācijas [M-1]⁻. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 1.20 (3H, t, $J=7.0$ Hz); 3.06 (1H, t, $J=6.8$ Hz); 3.76 (3H, s); 3.98 (2H, s), 4.10 (2H, kv, $J=7.0$ Hz); 4.48 (2H, s); 4.93 (2H, d, $J=6.8$ Hz); 6.78 (2H, d, $J=8.6$ Hz); 7.01 (2H, d, $J=8.6$ Hz); 7.50 (1H, d,

$J=2.6$ Hz); 7.55 (1H, d, $J=2.6$ Hz). ^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 14.1; 47.3; 51.3; 55.3; 61.5; 64.4; 114.1; 125.9; 129.3. 129.5; 130.1; 131.5; 135.5; 139.0; 145.9; 159.6; 168.7.

2-[2-(Hidroksimetil)-4-hlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilesteris (107c)

Iegūst no 2-(hidroksimetil)-4-hlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīda (**106c**) analogiski savienojumam **107a**. Bezkrāsaina eļļa. 3.541 g (64%). PSH: $R_f=0.33$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=9.47$ min, m/z nav jonizācijas $[\text{M}-1]^-$. ^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.17 (3H, t, $J=6.8$ Hz); 3.16 (1H, t, $J=7$ Hz); 3.80 (3H, s); 3.88 (2H, s); 4.05 (2H, kv, $J=7.0$ Hz); 4.52 (2H, s); 4.92 (2H, d, $J=7.6$ Hz); 6.85 (2H, d, $J=8.8$ Hz); 7.16 (2H, d, $J=8.8$ Hz); 7.39 (1H, dd, $J=2.4$ un 8.4 Hz), 7.69 (1H, d, $J=2.4$ Hz); 7.98 (1H, d, $J=8.4$ Hz). ^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 14.0; 45.9; 50.8; 55.3; 61.7; 61.8; 114.2; 126.1; 127.7; 130.2; 131.0; 131.3; 135.5; 139.8; 142.4; 159.7; 168.9.

2-[6-(Hidroksimetil)-3,4-dihlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilesteris (107d)

Iegūst no 6-(hidroksimetil)-3,4-dihlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīda (**106d**) analogiski savienojumam **107a**. Gaiši dzeltēna eļļa. 2.336 g (50%). PSH: $R_f=0.34$, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.23$ min, m/z 460 $[\text{M}-1]^-$. ^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.18 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 3.80 (1H, s); 3.91 (2H, s); 4.02 (2H, kv, $J=7.2$ Hz); 4.52 (2H, s); 4.90 (2H, d, $J=7.6$ Hz); 6.85 (2H, d, $J=8.6$ Hz); 7.17 (2H, d, $J=8.6$ Hz); 7.79 (1H, s); 8.08 (1H, s).

2-[6-Formil-2,4-dihlor-*N*-(3-hlorbenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilesteris (108a)

2-[6-(Hidroksimetil)-2,4-dihlor-*N*-(3-hlorbenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilestera (**107a**) (0.342 g, 0.73 mmol) šķīdumam sausā THF (6 ml) pievieno MnO_2 (0.509 g, 5.86 mmol) un maisa istabas temperatūrā 16 h. Izejvielas un produkta attiecība neizmainās, tāpēc vēl pievieno MnO_2 (1.018 g, 11.72 mmol) un turpina maisīt 22 h. Reakcijas maisījumu filtrē caur celītu, mazgā ar EtOAc un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluentspetrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.186 g (55%), balta cieta viela. $T_{\text{kus}}>90$ °C (sadalās). PSH: $R_f=0.33$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=11.09$ min, m/z 466 $[\text{M}+1]^+$. ^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.22 (3H, t, $J=7.0$ Hz); 4.06 (2H, s); 4.11 (2H, kv, $J=7.0$ Hz); 4.59

(2H, s); 7.07 – 7.12 (2H, m); 7.23 – 7.26 (2H, m); 7.42 (1H, d, $J=2.4$ Hz); 7.67 (1H, d, $J=2.4$ Hz); 10.50 (1H, s). ^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 14.0; 48.2; 52.0; 61.8; 126.7; 127.6; 128.6; 128.7; 130.2; 134.4; 134.6; 134.8; 135.5; 136.2; 139.8; 142.1; 168.1; 189.4.

2-[6-Formil-2,4-dihlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilesteris (108b)

Iegūst no 2-[6-(hidroksimetil)-2,4-dihlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilestera (**107b**) analogiski savienojumam **108a**. Balta cieta viela. 1.856 g (82%). $T_{\text{kuš}}=117-121$ °C. PSH: $R_f=0.30$, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode II), $t_R=7.58$ min, m/z (nav jonizācijas) $[M\pm 1]^\pm$. ^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.21 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 3.78 (3H, s); 4.01 (2H, s); 4.11 (2H, kv, $J=7.2$ Hz); 4.54 (2H, s); 6.79 (2H, d, $J=8.8$ Hz); 7.06 (2H, d, $J=8.8$ Hz); 7.45 (2H, d, $J=2.0$ Hz); 7.66 (2H, d, $J=2.0$ Hz); 10.52 (1H, s). ^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 14.0; 47.7; 51.9; 55.3; 61.6; 114.2; 125.8; 127.6; 130.1; 134.4; 134.6; 135.8; 139.5; 142.0; 159.7; 168.3; 189.5.

6,8-Dihlor-2-(3-hlorbenzil)-1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (109a)

2-[6-Formil-2,4-dihlor-*N*-(3-hlorbenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilestera (**108a**) (0.186 g, 0.4 mmol) šķīdumam sausā THF (0.5 ml) pievieno NaH (60% minerāleļļā, 0.003 g, 0.12 mmol) un maisa istabas temperatūrā 1 h. Šķīdinātāju ietvaicē. Iegūtajam atlikumam pievieno H_2O (20 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3×20 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na_2SO_4 , filtrē un ietvaicē. Iegūst 0.172 g (96%), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=113-116$ °C. PSH: $R_f=0.39$, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=11.74$ min, m/z 447 $[M+1]^+$. ^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.37 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 4.37 (2H, kv, $J=7.2$ Hz); 5.03 (2H, s); 6.99 (1H, d, $J=6.6$ Hz); 7.01 - 7.14 (3H, m); 7.26 (1H, s); 7.40 (1H, s); 7.54 (1H, d, $J=2.2$ Hz). ^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 14.1; 52.8; 62.6; 123.6; 126.4; 127.8; 128.3; 128.4; 129.5; 131.1; 132.4; 132.9; 134.1; 136.3; 138.0; 161.6.

6,8-Dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (109b)

Iegūst no 2-[6-formil-2,4-dihlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilestera (**108b**) analogiski savienojumam **109a**. Gaiši dzeltena cieta viela. 1.668 g (95%). $T_{\text{kuš}}=91-95$ °C. PSH: $R_f=0.21$, petrolēteris:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode II), $t_R=7.68$ min, m/z 442 $[M-1]^-$.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.39 (3H, t, $J=7.0$ Hz); 3.68 (3H, s); 4.38 (2H, kv, $J=7.0$ Hz); 5.02 (2H, s); 6.59 (2H, d, $J=9.0$ Hz); 6.90 (2H, d, $J=9.0$ Hz); 7.19 (1H, d, $J=1.4$ Hz); 7.34 (1H, s); 7.49 (1H, d, $J=1.4$ Hz). $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$: atr., %, C 49.21; H 3.78; N 3.05; apr., %, C 51.59; H 3.87; N 3.17.

2-(3-Brombenzil)-6,8-dihlor-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (109c)

6,8-Dihlor-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilestera (**110**) (0.070 g, 0.217 mmol) šķīdumam DMF (1.5 ml) pievieno DIEA (0.056 ml, 0.326 mmol) un 3-brombenzilbromīdu (0.069 g, 0.239). Pēc tam maisa istabas temperatūrā 12 h. Reakcijas maisījumam pievieno H_2O (20 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3×20 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na_2SO_4 , filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.102 g (96%), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=111-114$ °C. PSH: $R_f=0.29$, petrolēteris:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.75$ min, m/z 476 $[\text{M}-15]^+$ (CH_3 eliminēšana). ^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.38 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 4.37 (2H, kv, $J=7.2$ Hz); 5.03 (2H, s); 6.94 (1H, d, $J=7.6$ Hz); 7.00 (1H, t, $J=7.6$ Hz); 7.19 (1H, s); 7.24 (1H, d, $J=1.6$ Hz); 7.26 - 7.28 (1H, m); 7.39 (1H, s); 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz). ^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 14.2; 52.8; 62.6; 122.3; 123.8; 126.9; 127.8; 129.8; 130.9. 131.2; 131.2; 131.3; 132.5; 132.9; 134.2; 136.5; 137.9; 161.6. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrCl}_2\text{NO}_4\text{S}$: atr., %, C 44.09; H 2.95; N 2.81; apr., %, C 44.02; H 2.87; N 2.85.

6,8-Dihlor-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (110)

6,8-Dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilestera (**109b**) (1.638 g, 3.703 mmol) šķīdumu TFA (8 ml) maisa istabas temperatūrā 6 h. Šķīdinātāju ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc: CH_3COOH , 4:1:0.01). Iegūst 0.85 g (72%), gaiši dzeltena cieta viela. $T_{\text{kuš}}=173-177$ °C. PSH: $R_f=0.35$, petrolēteris:EtOAc: CH_3COOH -4:1:0.01. ŠH-MS (Metode II), $t_R=6.60$ min, m/z 320 $[\text{M}-1]$. ^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.41 (3H, t, $J=7.4$ Hz); 4.42 (2H, kv, $J=7.4$ Hz); 7.05 (1H, s); 7.42 (1H, d, $J=2.2$ Hz); 7.54 (1H, d, $J=2.2$ Hz); 7.86 (1H, s). ^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 14.1; 63.3; 111.2; 127.5; 129.3; 130.2; 131.2; 131.5; 135.3; 138.3; 161.1. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$: atr., %, C 43.39; H 3.07; N 3.92; apr., %, C 41.01; H 2.82; N 4.35.

6,8-Dihlor-2-(3-hlorbenzil)-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (111a)

6,8-Dihlor-2-(3-hlorbenzil)-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilestera (**109a**) (0.168 g, 0.376 mmol) šķīdumam THF (2 ml) pievieno NaOH (0.015 g, 0.376 mmol) šķīdumu H₂O (1 ml) un maisa istabas temperatūrā 4 h. Reakcijas maisījumu paskābina ar 1N HCl ūdens šķīdumu un ietvaicē THF. Iegūto ūdens šķīdumu ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). Apvienotās organiskās fāzes žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Iegūtās nogulsnes mazgā ar Et₂O un filtrē. Iegūst 0.14 g (89%), balta cieta viela. T_{kuš}>175 °C (sadalās). ŠH-MS (Metode I), t_R=7.38 min, m/z 416 [M-1]. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 4.93 (2H, s); 6.95 – 6.99 (1H, m); 7.08 (1H, d, J=2.2 Hz); 7.19 – 7.21 (2H, m), 7.72 (1H, s); 7.86 (1H, d, J=2.2 Hz); 7.96 (1H, d, J=1.4 Hz). C₁₆H₁₀Cl₃NO₄S: atr., %, C 46.07; H 2.33; N 3.23; apr., %, C 45.90; H 2.41; N 3.35.

6,8-Dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (111b)

Iegūst no 6,8-dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilestera (**109b**) analogiski savienojumam **111a**. Gaiši brūna cieta viela. T_{kuš}=184-187 °C. ŠH-MS (Metode I), t_R=10.38 min, m/z 412 [M-1]. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.69 (3H, s); 5.05 (2H, s); 6.60 (2H, d, J=8.8 Hz); 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz); 7.19 (1H, s), 7.48 (1H, s); 7.53 (1H, s).

2-(3-Brombenzil)-6,8-dihlor-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (111c)

Iegūst no 2-(3-brombenzil)-6,8-dihlor-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilestera (**109c**) analogiski savienojumam **111a**. Balta cieta viela. 0.09 g (95%). T_{kuš}>150 °C (sadalās). PSH: R_f=0.20, CH₂Cl₂:MeOH:CH₃COOH-20:1:0.01. ŠH-MS (Metode IV), t_R=6.95 min, m/z 460 [M-1]. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 4.93 (2H, s); 7.01 (1H, d, J=7.6 Hz); 7.13 (1H, t, J=7.6 Hz); 7.22 (1H, s); 7.35 (1H, d, J=8.0 Hz); 7.72 (1H, s); 7.86 (1H, s); 7.95 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 52.4; 121.2; 123.5; 127.2; 128.7; 129.2; 130.2; 130.4; 130.7; 132.1; 133.4; 134.5; 137.1; 137.2; 162.8. C₁₆H₁₀BrCl₂NO₄S×0.75H₂O: atr., %, C 40.21; H 2.47; N 2.84; apr., %, C 40.32; H 2.43; N 2.94.

2-[2-(Brommetil)-4,6-dihlor-N-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilesteris (112a)

2-[6-(Hidroksimetil)-2,4-dihlor-N-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilestera (**107b**) (4.462 g, 9.651 mmol) šķīdumam sausā Et₂O (10 ml) pievieno PBr₃ (0.32 ml, 3.378

mmol) un maisa istabas temperatūrā 3 h. Reakcijas maisījumam pievieno 5% NaHCO₃ šķīdumu (10 ml) un ekstrahē ar Et₂O (3 × 10 ml). Apvienotās organiskās fāzes žāvē virs Na₂SO₄ un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 6:1). Iegūst 3.405 g (67%), bezkrāsaina eļļa. PSH: R_f=0.29, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode II), t_R=11.44 min, *m/z* 548 [M+Na⁺]⁺. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.20 (3H, t, *J*=7.4 Hz); 3.79 (3H, s); 4.06 (2H, s); 4.10 (2H, kv, *J*=7.4 Hz); 4.63 (2H, s); 5.04 (2H, s); 6.81 (2H, d, *J*=8.4 Hz); 7.09 (2H, d, *J*=8.4 Hz); 7.41 (1H, d, *J*=2.2 Hz); 7.53 (1H, d, *J*=2.2 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.1; 30.9; 47.3; 51.7; 55.3; 61.4; 114.1; 126.4; 130.2; 132.1; 132.5; 134.8; 136.2; 138.5; 142.5; 159.6; 168.5.

2-[2-(Brommetil)-4-hlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilesteris (112b)

Iegūst no 2-[2-(hidroksimetil)-4-hlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilestera (**107c**) analogiski savienojumam **112a**. Balta cieta viela. 2.093 g (68%). T_{kuš}=112-115 °C. PSH: R_f=0.29, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=11.21 min, *m/z* nav jonizācijas [M-1]⁺. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.18 (3H, t, *J*=7.4 Hz); 3.79 (3H, s); 3.95 (2H, s); 4.07 (2H, kv, *J*=7.4 Hz); 4.49 (2H, s); 4.91 (2H, s); 6.81 (2H, d, *J*=8.8 Hz); 7.13 (2H, d, *J*=8.8 Hz); 7.38 (1H, dd, *J*=2.2 un 8.6 Hz); 7.65 (1H, d, *J*=2.2 Hz); 7.98 (1H, *J*=8.6 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.0; 28.4; 46.4; 51.0; 55.3; 61.4; 114.1; 126.0; 128.6; 130.3; 131.3; 133.1; 136.6; 138.3; 139.3; 159.6; 168.6.

2-[2-(Brommetil)-4,5-dihlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilesteris (112c)

Iegūst no 2-[2-(hidroksimetil)-4,5-dihlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilestera (**107d**) analogiski savienojumam **112a**. Gaiši dzeltena eļļa. 2.62 g (98%). PSH: R_f=0.27, Hex:EtOAc-7:1. ŠH-MS (Metode II), t_R=8.35 min, *m/z* 548 [M+Na⁺]⁺. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.22 (3H, t, *J*=7.4 Hz); 3.79 (3H, s); 3.98 (2H, s); 4.07 (2H, kv, *J*=7.4 Hz); 4.50 (2H, s); 4.85 (2H, s); 6.82 (2H, d, *J*=8.8 Hz); 7.15 (2H, d, *J*=8.8 Hz); 7.72 (1H, s); 8.06 (1H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.0; 27.7; 46.8; 51.3; 55.2; 61.6; 114.1; 125.7; 130.4; 131.4; 132.8; 134.7; 136.0; 137.4; 137.8; 159.7; 168.5.

6,8-Dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (113a) un 2-[5,7-dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1-diokso-2,3-dihidro-benzo[d]izotiazol-3-il]-etiķskābes etilesteris (114)

2-[2-(Brommetil)-4,6-dihlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilestera (**112a**) (3.405 g, 6.483 mmol) šķīdumam NMP (15 ml) pie -4 °C pievieno NaH (60% minerāleļļā, 0.25 g, 10.332 mmol) un maisa pie 0 °C 2 h. Pēc tam maisa istabas temperatūrā 5 h. Nav notikusi pilnīga izejvielas konversija, maisījumu atdzesē līdz -4 °C un pievieno NaH (60% minerāleļļā, 0.06 g, 2.532 mmol). Turpina maisīt istabas temperatūrā 15 h. Reakcijas maisījumam pievieno H₂O (80 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 30 ml). Apvienotās organiskās fāzes žāvē virs Na₂SO₄, ietvaicē. Attīra izmatojot kolonu hromatogrāfiju (eluentspetrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 1.05 g produkta **113a** un benzizotiazola **114** masījumu (3.3:1, attiecīgi). Neliels vielas daudzums tiek sadalīts uz preparatīvās ŠH-MS.

113a T_{kuš}=105–108 °C. PSH: R_f=0.22, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=10.82 min, *m/z* 464 [M+Na⁺]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.21 (3H, t, *J*=7.6 Hz); 3.02 (1H, dd, *J*=6.0 un 17.4 Hz); 3.41 (1H, dd, *J*=9.8 un 17.4 Hz); 3.78 (3H, s); 3.97 – 4.05 (1H, m); 4.10 – 4.18 (1H, m); 4.29 (1H, d, *J*=15.2 Hz); 4.53 (1H, dd, *J*=6.0 un 9.8 Hz); 4.60 (1H, d, *J*=15.2 Hz); 6.81 (2H, d, *J*=8.8 Hz); 7.14 (1H, d, *J*=1.8 Hz); 7.23 (2H, d, *J*=8.8 Hz); 7.40 (1H, d, *J*=1.8 Hz). ¹³C-KMR (125 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 13.9; 27.5; 50.8; 55.3; 56.2; 62.3; 113.9; 127.1; 128.1; 130.0; 130.2; 132.7; 134.4; 137.9; 138.2; 159.5; 168.7.

114 PSH: R_f=0.22, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=10.42 min, *m/z* 444 [M+1]⁺. ¹H-KMR (600 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.19 (3H, t, *J*=6.6 Hz); 2.66 (1H, dd, *J*=7.2 un 16.8 Hz); 2.85 (1H, dd, *J*=4.8 un 16.8 Hz); 3.79 (3H, s); 4.08 – 4.15 (1H, m); 4.37 (1H, d, *J*=15.3 Hz); 4.60 (1H, d, *J*=15.3 Hz); 4.69 (1H, dd, *J*=4.8 un 7.2 Hz); 6.86 (2H, d, *J*=8.8 Hz); 7.26 (1H, d, *J*=1.5 Hz); 7.32 (2H, d, *J*=8.8 Hz); 7.47 (1H, d, 1.5 Hz). ¹³C-KMR (125 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.0; 38.8; 46.4; 55.3; 61.4; 114.2; 123.1; 126.4; 129.7; 130.1; 130.4; 131.7; 139.8; 141.6; 159.6; 169.7.

3,4-Dihidro-6,8-dihlor-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (115a) un 2-(5,7-dihlor-1,1-diokso-2,3-dihidro-benzo[d]izotiazol-3-il)-etiķskābes etilesteris (116)

6,8-Dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilestera **113a** un 2-[5,7-dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1-diokso-2,3-dihidro-benzo[d]izotiazol-3-il]-etiķskābes etilestera **114** (0.8 g, 1.801 mmol) šķīdumam CH₂Cl₂ (5

ml) pievieno CF₃COOH (2 ml) un maisa istabas temperatūrā 4 h. Šķīdinātāju ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.507 g (87%)

115a un **116** maisījumu. PSH: R_f=0.27, Hex:EtOAc-4:1.

115a ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.35 (3H, t, *J*=7.2 Hz); 3.13 (1H, dd, *J*=11.2 un 16.8 Hz); 3.26 (1H, dd, *J*=4.4 un 16.8 Hz); 4.26 – 4.37 (2H, m); 4.59 – 4.66 (1H, m); 5.12 (1H, d, *J*=11.2 Hz); 7.18 (1H, d, *J*=1.4 Hz); 7.42 (1H, d, *J*=1.4 Hz).

116 ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.23 (3H, t, *J*=7.2 Hz); 2.82 (1H, dd, *J*=9.2 un 17.0 Hz); 2.91 (1H, dd, *J*=4.0 un 17 Hz); 4.22 (2H, kv, *J*=7.2 Hz); 4.99 – 5.03 (1H, m); 5.52 (1H, d, 5.6 Hz); 7.23 (1H, s); 7.50 (1H, s).

6-Hlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (113b)

2-[2-(Brommetil)-4-hlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilestera (**112b**) (2.08 g, 4.238 mmol) šķīdumam THF (20 ml) pievieno NaH (60% minerāleļļā, 0.17 g, 7.083 mmol) un maisa istabas temperatūrā 6 h. Šķīdinātāju ietvaicē. Iegūtām nogulsnēm pievieno H₂O (30 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 30 ml). Apvienotās organiskās fāzes žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 1.38 g (79%), balta cieta viela. T_{kuš}=103-107 °C. PSH: R_f=0.27, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=10.36 min, nav jonizācijas. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.22 (2H, t, *J*=7.2 Hz); 3.09 (1H, dd, *J*=6.6 un 16.6 Hz); 3.44 (1H, dd, *J*=9.4 un 16.6 Hz); 3.78 (3H, s); 4.02 - 4.26 (3H, m); 4.30 (1H, d, *J*=14.6 Hz); 4.43 (1H, d, *J*=14.6 Hz); 6.77 (2H, d, *J*=8.8 Hz); 7.13 (2H, d, *J*=8.8 Hz); 7.26 (1H, s); 7.39 (1H, dd, *J*=2 un 8.4 Hz); 7.79 (1H, d, *J*=8.4 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.0; 27.6; 51.6; 55.2; 57.2; 62.0; 113.8; 125.0; 126.7; 127.7; 129.1; 130.2; 136.1; 136.5; 138.3; 159.4; 169.5.

6,7-Dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (113c)

Iegūst no 2-[2-(brommetil)-4,5-dihlor-*N*-(4-metoksibenzil)-benzolsulfonamīd]-etiķskābes etilestera (**112c**) analogiski savienojumam **113b**. Balta cieta viela. 0.758 g (36%). T_{kuš}=104-108 °C. PSH: R_f=0.22, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=10.99 min, *m/z* 442 [M-1]. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.23 (3H, t, *J*=7.2 Hz); 3.08 (1H, dd, *J*=6.6 un 16.6 Hz); 3.39 (1H, dd, *J*=9.4 un 16.6 Hz); 3.77 (3H, s); 4.04 - 4.26 (3H, m); 4.30 (2H, d, *J*=14.4 Hz); 4.44 (1H, d, *J*=14.4 Hz); 6.77 (2H, d, *J*=8.2 Hz); 7.13 (2H, d, *J*=8.0 Hz); 7.35 (1H, s); 7.92

(1H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.0; 27.0; 51.9; 55.3; 57.1; 62.1; 113.9; 125.6; 126.3; 130.3; 130.8; 132.0; 133.9; 136.6; 137.4; 159.2; 169.3.

6-Hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (115b)

Iegūst no 2-(4-metoksibenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilestera (**113b**) analogiski savienojumam **115a**. Balta cieta viela. 0.25 g (75%). T_{kuš}=135-138 °C. PSH: R_f=0.44, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode II, 210 nm), t_R=5.96 min, m/z 290 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.33 (3H, t, J=7.2 Hz); 3.16 (1H, dd, J=8.2 un 16.8 Hz); 3.43 (1H, dd, J=6.0 un 16.8 Hz); 4.29 (2H, kv, J=7.2 Hz); 4.57 – 4.66 (1H, m); 7.27 (1H, d, J=1.8 Hz); 7.41 (1H, dd, J=1.8 un 8.4 Hz); 7.78 (1H, d, J=8.4 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.1; 30.5; 54.4; 62.8; 125.2; 128.4; 129.2; 135.0; 136.5; 138.6; 169.4.

6,7-Dihlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (115c)

Iegūst no 6,7-dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilestera (**113c**) analogiski savienojumam **115a**. Gaiši rozā cieta viela. 0.368 g (77%). T_{kuš}=154-158 °C. PSH: R_f=0.19, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode II) t_R=6.51 min, m/z 324 [M+1]⁺. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.33 (3H, t, J=6.4 Hz); 3.13 (1H, dd, J=8 un 17 Hz); 3.41 (1H, dd, J=5.8 un 17 Hz); 4.29 (2H, kv, J=6.4 Hz); 4.61 (1H, dd, J=5.8 un 8 Hz); 7.39 (1H, s); 7.93 (1H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.1; 29.8; 54.3; 63.0; 125.7; 131.0; 132.8; 137.0; 137.4; 169.3. C₁₁H₁₁Cl₂NO₄S: atr., %, C 40.89; H 3.47; N 4.23; apr., %, C 40.76; H 3.42; N 4.32.

Benzo[e][1,2]tiazīnu N-alkilēšana ar alkilhalogenīdiem

Benzo[e][1,2]tiazīna (1 mmol) šķīdumam DMF (2 ml) pievieno NaH (60% minerāleļļā, 1 ekviv., 1 mmol). Maisa istabas temperatūrā 30 min un pievieno attiecīgo alkilhalogenīdu (1.1 ekviv., 1.1 mmol). Silda vai maisa istabas temperatūrā 4 – 15 h. Reakcijas maisījumam pievieno ūdeni (10 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 10 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc).

6-Hlor-2-(3-metoksibenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117a)

legūst 0.087 g (62%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.1 g, 0.345 mmol) un 3-metoksibenzilbromīda, bezkrāsaina eļļa. PSH: $R_f=0.33$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.29$ min, m/z 410 $[M+1]^+$. 1H -KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ , m.d.: 1.22 (3H, t, $J=7.6$ Hz); 3.14 (1H, dd, $J=7.2$ un 16.6 Hz); 3.46 (1H, dd, $J=9.8$ un 16.6 Hz); 3.72 (3H, s); 4.05 – 4.20 (2H, m); 4.24 (1H, dd, $J=7.2$ un 9.8 Hz); 4.35 (1H, d, $J=15.2$ Hz); 4.48 (1H, d, $J=15.2$ Hz); 6.77 – 6.80 (3H, m); 7.16 (1H, t, $J=7.6$ Hz); 7.28 (1H, s); 7.40 (1H, dd, $J=2$ un 8.8 Hz); 7.80 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

6-Hlor-2-(4-hlorbenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117b)

legūst 0.06 g (42%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.1 g, 0.345 mmol) un 4-hlorbenzilhlorīda, balta cieta viela. $T_{kūš}=94-97$ °C. PSH: $R_f=0.25$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode II), $t_R=7.73$, m/z 437 $[M+Na]^+$. 1H -KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ , m.d.: 1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz); 3.15 (1H, dd, $J=6.4$ un 16.8 Hz); 3.47 (1H, dd, $J=10.0$ un 16.8 Hz); 4.01 - 4.18 (2H, m); 4.31 (1H, dd, $J=6.4$ un 10.0 Hz); 4.33 (1H, d, $J=15.2$ Hz); 4.38 (1H, d, $J=15.2$ Hz); 7.20 – 7.26 (4H, m) 7.30 (1H, d, $J=1.6$ Hz); 7.41 (1H, dd, $J=1.6$ un 8.2 Hz); 7.78 (1H, d, $J=8.2$ Hz). $C_{18}H_{17}Cl_2NO_4S$: atr., %, C 51.99; H 4.20; N 3.24; apr., %, C 52.18; H 4.14; N 3.38.

6-Hlor-2-(3-hlorbenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117c)

legūst 0.176 g (82%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.15 g, 0.518 mmol) un 3-hlorbenzilhlorīda, balta cieta viela. $T_{kūš}>92$ °C (sadalās). PSH: $R_f=0.25$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.99$ min, m/z 414 $[M+1]^+$. 1H -KMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ , m.d.: 1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 3.15 (1H, dd, $J=6.6$ un 16.8 Hz); 3.49 (1H, dd, $J=10.2$ un 16.8 Hz); 3.98 – 4.21 (2H, m); 4.28 – 4.37 (3H, m); 7.11 – 7.30 (5H, m); 7.41 (1H, dd, $J=1.6$ un 8.0 Hz); 7.79 (1H, d, $J=9.0$ Hz). $C_{18}H_{17}Cl_2NO_4S$: atr., %, C 52.01; H 3.86; N 3.08; apr., %, C 52.18; H 4.14; N 3.38.

2-(3-Brombenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117d)

Iegūst 0.029 g (47%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.039 g, 0.135 mmol) un 3-brombenzilbromīda, balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=103-106\text{ }^{\circ}\text{C}$. PSH: $R_f=0.50$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode II), $t_R=7.76$, m/z 459 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 3.15 (1H, dd, $J=6.6$ un 16.8 Hz); 3.49 (1H, dd, $J=9.8$ un 16.8 Hz); 4.04 - 4.20 (2H, m); 4.30 (1H, dd, $J=6.6$ un 9.8 Hz); 4.33 (1H, d, $J=15.2$ Hz); 4.40 (1H, d, $J=15.2$ Hz); 7.12 - 7.20 (2H, m); 7.30 (1H, s); 7.38 - 7.43 (3H, m); 7.79 (1H, d, $J=8.0$ Hz). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 13.9; 27.4; 51.5; 57.9; 62.2; 122.6; 125.3; 127.1; 127.9; 129.2; 130.0; 131.1; 131.5; 135.8; 137.6; 138.6; 169.1.

2-Benzil-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117e)

Iegūst 0.055 g (42%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.1 g, 0.345 mmol) un benzilbromīda, balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=80-83\text{ }^{\circ}\text{C}$. PSH: $R_f=0.25$, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.36$ min, m/z 380 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.19 (3H, t, $J=7.6$ Hz); 3.12 (1H, dd, $J=6.8$ un 16.8 Hz); 3.47 (1H, dd, $J=10.0$ un 16.8 Hz); 3.99 - 4.07 (1H, m); 4.08 - 4.16 (1H, m); 4.27 (1H, $J=\text{dd}$, 6.8 un 10.0 Hz); 4.37 (1H, d, $J=15.2$ Hz); 4.48 (1H, d, $J=15.2$ Hz); 7.23 - 7.26 (5H, m); 7.28 (1H, s); 7.40 (1H, dd, $J=2.0$ un 8.2 Hz); 7.80 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

6-Hlor-2-[(2-piridinil)-metil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117f)

Iegūst 0.017 g (6%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.200 g, 0.69 mmol), NaH (60% minerāleļļā, 0.027 g, 1,15 mmol) un 2-hlormetilpiridīna šķīduma DMF (1 ml) un Et_3N (0.120 ml, 0.69 mmol), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}>55\text{ }^{\circ}\text{C}$ (sadalās). PSH: $R_f=0.16$ (Hex:EtOAc, 2:1). ŠH-MS (Metode I), $t_R=7.64$ min, m/z 381 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.20 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 3.22 (1H, dd, $J=6.8$ un 16.6 Hz); 3.50 (1H, dd, $J=11.6$ un 16.6 Hz); 4.10 - 4.22 (2H, m); 4.47 (1H, d, $J=15.8$ Hz); 4.50 (1H, d, $J=15.8$ Hz); 4.73 (1H, dd, $J=6.8$ un 10.8 Hz); 7.11 - 7.14 (1H, m); 7.27 (1H, s); 7.32 (1H, dd, $J=1.6$ un 8.4 Hz); 7.47 (1H, d, $J=7.6$ Hz); 7.60 (1H, td, $J=1.6$ un 7.6 Hz); 7.66 (1H, d, $J=8.4$ Hz); 8.32 - 8.34 (1H, m).

6-Hlor-2-[(3-piridinil)-metil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117g)

Iegūst 0.025 g (34%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.055 g, 0.19 mmol), NaH (60% minerāleļļā, 0.007 g, 0.32 mmol) un 3-brommetilpiridīna hidrogēnbromīda šķīduma DMF (1 ml) un Et₃N (0.026 ml, 0.19 mmol), balta cieta viela. T_{kuš}=91-94 °C. PSH: R_f=0.35, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=5.88 min, m/z 382 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz); 3.17 (1H, dd, J=6.4 un 16.8 Hz); 3.50 (1H, dd, J=10.2 un 16.8 Hz); 4.02 – 4.18 (2H, m); 4.37 (1H, dd, J=6.4 un 10.2 Hz); 4.40 (2H, s); 7.22 – 7.26 (1H, m); 7.31 (1H, d, J=1.3 Hz); 7.41 (1H, dd, J=1.6 un 8.4 Hz); 7.74 (1H, dt, J=4.0 un 8.0 Hz); 7.79 (1H, d, J=8.0 Hz); 8.47 (1H, d, J=0.8 Hz); 8.52 (1H, d, J=3.6 Hz).

6-Hlor-2-[(2-metil-1,3-tiazolil-4)-metil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117h)

Iegūst 0.023 g (16%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.1 g, 0.345 mmol), NaH (60% minerāleļļā, 0.013 g, 0.575 mmol) un 4-hlormetil-2-metil-1,3-tiazola hidrogēnhlorīda šķīduma DMF (1 ml) un Et₃N (0.048 ml, 0.345 mmol), bezkrāsaina eļļa. ŠH-MS (Metode I), t_R=9.17 min, m/z 401 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.31 (3H, t, J=7.2 Hz); 2.45 (3H, s); 3.19 (1H, dd, J=7.2 un 16.2 Hz); 3.48 (1H, dd, J=10.4 un 16.2 Hz); 4.24 – 4.30 (2H, m); 4.36 (1H, d, J=15.6 Hz); 4.67 (1H, d, J=15.6 Hz); 4.78 (1H, dd, J=7.2 un 10.4 Hz); 6.95 (1H, s); 7.23 – 7.26 (2H, m); 7.52 (1H, d, J=8.4 Hz).

2-(terc-Butoksikarbonilmetil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117i)

Iegūst 0.123 g (74%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.120 g, 0.414 mmol) un *t*-butilhloracetāta, balta cieta viela. T_{kuš}=104-107 °C. PSH: R_f=0.35, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=10.25 min, m/z 345 [M-58]⁻ (*t*-Bu eliminēšana). ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.28 (9H, s); 1.32 (3H, t, J=7.2 Hz); 3.29 (1H, dd, J=6.0 un 15.8 Hz); 3.53 (1H, dd, J=11.2 un 15.8 Hz); 3.79 (1H, d, J=18.2 Hz). 4.25 – 4.33 (3H, m); 4.35 (1H, d, J=18.2 Hz); 7.34 – 7.37 (2H, m); 7.65 (1H, d, J=8.4 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.1; 27.8; 28.7; 49.7; 59.2; 62.2; 82.4; 123.7; 127.5; 128.8; 135.9; 137.6; 138.1; 167.4; 169.5.

2-(2-Feniletil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117j)

Iegūst 0.067 g (33%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.15 g, 0.518 mmol) un 2-brometilbenzola, gaiši dzeltena eļļa. PSH: $R_f=0.32$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.86$ min, m/z 394 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.34 (3H, t, $J=7.4$ Hz); 2.04 (2H, t, $J=8.6$ Hz); 3.15 (1H, dd, $J=6.2$ un 17.0 Hz); 3.23 – 3.47 (3H, m); 4.28 (2H, kv, $J=7.4$ Hz); 4.49 (1H, dd, $J=5.6$ un 10.8 Hz); 7.09 – 7.18 (2H, m); 7.20 – 7.29 (4H, m); 7.38 (1H, dd, $J=2.4$ un 8.7 Hz); 7.76 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

6-Hlor-2-[2-(4-metoksifenil)-etil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117k)

Iegūst 0.062 g (50%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.085 g, 0.293 mmol) un 1-(2-brometil)-4-metoksibenzola, bezkrāsaina eļļa. PSH: $R_f=0.30$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.52$ min, m/z 446 $[M+\text{Na}]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.34 (3H, t, $J=7.6$ Hz); 2.87 (2H, t, $J=7.6$ Hz); 3.14 (1H, dd, $J=6.4$ un 16.8 Hz); 3.21 – 3.29 (1H, m); 3.34 – 3.44 (2H, m); 3.76 (3H, s). 4.24 – 4.32 (2H, m); 4.56 (1H, dd, $J=6.4$ un 10.8 Hz); 6.76 (2H, d, $J=8.6$ Hz); 7.00 (1H, d, $J=8.6$ Hz); 7.28 (1H, d, $J=1.8$ Hz); 7.38 (1H, dd, $J=1.8$ un 8.6 Hz); 7.74 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

6-Hlor-2-[2-(3-metoksifenil)-etil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117l)

Iegūst 0.052 g (36%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.1 g, 0.345 mmol) un 1-(2-brometil)-3-metoksibenzola, bezkrāsaina eļļa. PSH: $R_f=0.36$, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.55$ min, m/z 424 $[M+H]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.34 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 2.92 (2H, t, $J=7.6$ Hz); 3.14 (1H, dd, $J=6.4$ un 16.8 Hz); 3.25 – 3.33 (1H, m); 3.36 – 3.45 (2H, m); 3.76 (3H, s); 4.28 (2H, kv, $J=7.2$ Hz); 4.47 (1H, dd, $J=5.6$ un 10.8 Hz); 6.64 (1H, d, $J=2.0$ Hz); 6.68 (1H, d, $J=7.6$ Hz); 6.72 (1H, dd, $J=2.4$ un 8.0 Hz); 7.15 (1H, t, $J=8.4$ Hz); 7.28 (1H, d, $J=1.6$ Hz); 7.38 (1H, dd, $J=2.4$ un 8.8 Hz); 7.75 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

6-Hlor-2-[2-(2-metoksifenil)-etil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117m)

Iegūst 0.067 g (60%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.09 g, 0.311 mmol) un 1-(2-brometil)-2-metoksibenzola, bezkrāsaina eļļa. PSH: $R_f=0.33$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), t_R

=10.92 min, m/z 424 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.32 (3H, t, $J=7.0$ Hz); 2.83 – 2.89 (2H, m); 3.13 (1H, dd, $J=6.2$ un 17.6 Hz); 3.27 – 3.47 (3H, m); 3.78 (3H, s). 4.22 – 4.34 (2H, m); 4.47 (1H, dd, $J=6.2$ un 10.4 Hz); 6.77 – 6.82 (2H, m); 7.00 (1H, dd, $J=1.2$ un 7.2 Hz); 7.12 – 7.16 (1H, m); 7.29 (1H, d, $J=1.6$ Hz); 7.37 (1H, dd, $J=2.0$ un 8.4 Hz); 7.72 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

2-[2-(4-Fluorfenil)-etil]-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117n)

Iegūst 0.056 g (39%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.1 g, 0.345 mmol) un 1-(2-brometil)-4-fluorbenzola, bezkrāsaina eļļa. ŠH-MS (Metode I), $t_R=11.17$ min, m/z nav jonizācijas $[M\pm 1]^\pm$. $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.34 (3H, t, $J=7.4$ Hz); 2.92 (2H, t, $J=7.4$ Hz); 3.09 – 3.47 (4H, m); 4.26 (2H, kv, $J=7.4$ Hz); 4.51 (1H, dd, $J=6.0$ un 10.8 Hz); 6.87 – 6.96 (2H, m); 7.04 – 7.11 (2H, m); 7.29 (1H, s); 7.37 (1H, dd, $J=1.6$ un 8.4 Hz); 7.74 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

2-[2-(2-Fluorfenil)-etil]-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117o)

Iegūst 0.037 g (29%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.09 g, 0.311 mmol) un 1-(2-brometil)-2-fluorbenzola, bezkrāsaina eļļa. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.77$ min, m/z 412 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 3.00 (2H, t, $J=7.6$ Hz); 3.17 (1H, dd, $J=6.4$ un 17.2 Hz); 3.26 – 3.44 (3H, m); 4.23 – 4.35 (2H, m); 4.54 (1H, dd, $J=6.0$ un 11.2 Hz); 6.93 – 7.03 (2H, m); 7.12 – 7.20 (2H, m); 7.29 (1H, d, $J=2.0$ Hz); 7.37 (1H, dd, $J=1.6$ un 8.4 Hz); 7.73 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

2-(2-Fenil-2-oksoetil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117p)

Iegūst 0.08 g (57%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.1 g, 0.345 mmol) un 2-brom-1-feniletanona, bezkrāsaina eļļa. PSH: $R_f=0.30$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=9.81$ min, m/z 408 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.30 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 3.36 (1H, dd, $J=6.4$ un 15.8 Hz); 3.64 (1H, dd, $J=11.2$ un 15.8 Hz); 4.23 – 4.32 (3H, m); 4.70 (1H, d, $J=18.2$ Hz); 5.22 (1H, d, $J=18.2$ Hz); 7.39 – 7.46 (4H, m); 7.56 – 7.60 (1H, m); 7.65 (1H, d, $J=8.0$ Hz); 7.84 (2H, dd, $J=1.2$ un 8.4 Hz).

6-Hlor-2-[2-(3-metoksifenil)-2-oksoetil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117r)

Iegūst 0.076 g (42%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.12 g, 0.414 mmol) un 2-brom-1-(3-metoksifenil)-etanona, bezkrāsaina eļļa. PSH: $R_f=0.28$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.01$ min, m/z 438 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.31 (3H, t, $J=7.6$ Hz); 3.35 (1H, dd, $J=6.0$ un 15.6 Hz); 3.63 (1H, dd, $J=11.2$ un 15.6 Hz); 3.81 (3H, s); 4.23 – 4.30 (3H, m); 4.68 (1H, d, $J=18.6$ Hz); 5.20 (1H, d, $J=18.6$ Hz); 7.12 (1H, dd, $J=1.6$ un 8.0 Hz); 7.33 – 7.34 (2H, m); 7.39 - 7.44 (3H, m); 7.65 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

6-Hlor-2-[2-(2-metoksifenil)-2-oksoetil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117s)

Iegūst 0.116 g (70%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.11 g, 0.38 mmol) un 2-brom-1-(2-metoksifenil)-etanona, bezkrāsaina eļļa. PSH: $R_f=0.34$, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode II), $t_R=7.16$ min, m/z 438 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.32 (3H, t, $J=7.0$ Hz); 3.34 (1H, dd, $J=6.4$ un 15.6 Hz); 3.62 (1H, dd, $J=11.2$ un 15.6 Hz); 4.20 (1H, dd, $J=6.4$ un 11.2 Hz); 4.24 - 4.34 (2H, m); 4.63 (1H, d, $J=19.2$ Hz); 5.23 (1H, d, $J=19.2$ Hz); 6.96 (2H, m); 7.39 (2H, m); 7.48 (1H, td, $J=2.0$ un 8.0 Hz); 7.63 (1H, d, $J=8.0$ Hz); 7.69 (1H, dd, $J=1.6$ un 8.0 Hz).

2-[2-(3-Fluorfenil)-2-oksoetil]-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117t)

Iegūst 0.114 g (77%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.1 g, 0.345 mmol) un 2-brom-1-(3-fluorfenil)-etanona, gaiši dzeltēna eļļa. PSH: $R_f=0.22$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.09$ min, m/z 426 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.38 (3H, t, $J=6.8$ Hz); 3.36 (1H, dd, $J=6.0$ un 16.0 Hz); 3.63 (1H, dd, $J=11.6$ un 16.0 Hz); 4.22 - 4.33 (3H, m); 4.67 (1H, d, $J=18.8$ Hz); 5.16 (1H, d, $J=18.8$ Hz); 7.27 – 7.31 (1H, m); 7.40 – 7.47 (3H, m); 7.51 – 7.54 (1H, m); 7.63 – 7.66 (2H, m).

6-Hlor-2-[2-(4-hlorfenil)-2-oksoetil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117v)

Iegūst 0.115 g (75%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115b** (0.1 g, 0.345 mmol) un 2-brom-1-(4-hlorfenil)-etanona, dzeltēna eļļa. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.57$ min, m/z 442 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.29 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 3.34 (1H, dd, $J=6.4$ un 15.8 Hz); 3.61

(1H, dd, $J=11.4$ un 15.8 Hz); 4.20 – 4.30 (2H, m); 4.65 (1H, d, $J=18.5$ Hz); 5.12 (1H, d, $J=18.5$ Hz); 7.39 – 7.43 (4H, m); 7.63 (1H, d, $J=9$ Hz); 7.78 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

6,7-Dihlor-2-(3-hlorbenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117w)

Iegūst 0.16 g (96%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115c** (0.12 g, 0.37 mmol) un 3-hlorbenzilhlorīda, balta cieta viela. $T_{\text{kus}}=120-123$ °C. PSH: $R_f=0.37$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=11.50$ min, m/z 448 [M-1]. $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.23 (3H, t, $J=7.4$ Hz); 3.16 (1H, dd, $J=6.4$ un 16.4 Hz); 3.44 (1H, dd, $J=9.4$ un 16.4 Hz); 4.03 – 4.21 (2H, m); 4.27 – 4.36 (3H, m); 7.11 – 7.26 (4H, m); 7.41 (1H, s); 7.94 (1H, s). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{S}$: atr., %, C 48.47; H 3.65; N 2.90; apr., %, C 48.18; H 3.59; N 3.12.

2-(*t*-Butoksikarbonilmetil)-6,7-dihlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117x)

Iegūst 0.105 g (71%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115c** (0.11 g, 0.339 mmol) un *t*-butilhloracetāta, balta cieta viela. $T_{\text{kus}}=147-150$ °C. PSH: $R_f=0.33$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=10.92$ min, m/z 438 [M-1]. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.31 (9H, s); 1.34 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 3.29 (1H, dd, $J=6.6$ un 15.6 Hz); 3.51 (1H, dd, $J=10.8$ un 15.6 Hz); 3.81 (1H, d, $J=18.2$ Hz); 4.24 – 4.34 (3H, m); 4.39 (1H, d, $J=18.2$ Hz); 7.47 (1H, s); 7.80 (1H, s). $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_6\text{S}$: atr., %, C 46.38; H 4.85; N 3.11; apr., %, C 46.58; H 4.83; N 3.20.

2-(2-Feniletil)-6,7-dihlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (117y)

Iegūst 0.072 g (45%) no benzo[e][1,2]tiazīna **115c** (0.12 g, 0.37 mmol) un 2-brometilbenzola, balta cieta viela. $T_{\text{kus}}>97$ °C (sadalās). PSH: $R_f=0.35$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=11.42$ min, m/z 428 [M-1]. $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 2.93 (2H, t, $J=8.2$ Hz); 3.13 (1H, dd, $J=6.0$ un 17.0 Hz); 3.23 – 3.52 (3H, m); 4.28 (2H, kv, $J=7.2$ Hz); 4.47 (1H, dd, $J=6.4$ un 11.0 Hz); 7.06 – 7.11 (2H, m); 7.20 – 7.26 (3H, m); 7.39 (1H, s); 7.85 (1H, s). $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$: atr., %, C 53.27; H 4.50; N 3.20; apr., %, C 53.28; H 4.47; N 3.27.

Benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābju etilesteru hidrolīze

Benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilestera (1 mmol) šķīdumam THF (2 ml) pievieno LiOH·H₂O (1 ekviv., 1 mmol) vai NaOH (1 ekviv., 1 mmol) šķīdumu H₂O (2 ml), maisa istabas temperatūrā 2 – 8 h. Reakcijas maisījumu paskābina ar 1N HCl līdz ~ pH 2. Ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3 × 15 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄ un ietvaicē. Iegūto atlikumu izgulsnē ar Et₂O vai heksānu, mazgā ar nelielu Et₂O, CH₂Cl₂ vai CHCl₃ daudzumu. Žāvē vakuumā virs P₂O₅ (istabas temperatūrā).

6,8-Dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118a)

Iegūst 0.005 g (21%) no benzo[e][1,2]tiazīna **113a** (0.025 g, 0.056 mmol) un NaOH, balta cieta viela. T_{kuš}=184-187 °C. ŠH-MS (Metode I) t_R=9.38 min, m/z 414 [M-1]⁻. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.12 (1H, dd, J=6.4 un 17.2 Hz); 3.39 (1H, dd, J=11 un 17.2 Hz); 3.78 (3H, s); 4.34 – 4.54 (3H, m); 6.78 (2H, d, J=8 Hz); 7.14 – 7.26 (3H, m); 7.42 (1H, s).

6-Hlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118b)

Iegūst 0.052 g (62%) no benzo[e][1,2]tiazīna **113b** (0.086 g, 0.21 mmol) un LiOH·H₂O, balta cieta viela. T_{kuš}=179-181 °C. ŠH-MS (Metode I), t_R=8.74 min, m/z 380 [M-1]⁻. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.21 (1H, dd, J=7.8 un 15.8 Hz); 3.43 (1H, dd, J=9.5 un 15.4 Hz); 3.77 (3H, s); 4.11 (1H, dd, J=7.2 un 9.5 Hz); 4.21 (1H, d, J=14.5 Hz); 4.43 (1H, d, J=14.5 Hz); 6.77 (2H, d, J=8.8 Hz); 7.09 (2H, d, J=7.8 Hz); 7.29 (1H, s); 7.43 (1H, dd, J=1.6 un 7.8 Hz); 7.81 (1H, d, J=8.4 Hz). C₁₇H₁₆ClNO₅S: atr., %, C 53.56; H 3.98; N 3.67; apr., %, C 53.48; H 4.22; N 3.67.

6-Hlor-2-(3-metoksibenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118c)

Iegūst 0.035 g (46%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117a** (0.081 g, 0.198 mmol) un LiOH·H₂O, balta cieta viela. T_{kuš}=142-145 °C. ŠH-MS (Metode I), t_R=7.16 min, m/z 380 [M-1]⁻. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.24 (1H, dd, J=7.6 un 16.0 Hz); 3.45 (1H, dd, J=9.4 un 16.0 Hz); 3.71 (3H, s); 4.12 (1H, dd, J=7.6 un 9.4 Hz); 4.26 (1H, d, J=15.0 Hz); 4.46 (1H, d, J=15.0 Hz); 6.71 - 6.75 (2H, m); 6.79 (1H, dd, J=1.6 un 8.0 Hz); 7.17 (1H, t, J=8.0 Hz); 7.31 (1H, s); 7.44

(1H, dd, $J=1.2$ un 8.4 Hz); 7.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz). $C_{17}H_{16}ClNO_5S$: atr., %, C 53.50; H 3.88; N 3.56; apr., %, C 53.48; H 4.22; N 3.67.

6-Hlor-2-(4-hlorbenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118d)

Iegūst 0.024 g (50%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117b** (0.051 g, 0.123 mmol) un $LiOH \cdot H_2O$, balta cieta viela. $T_{kūš}=209-211$ °C. ŠH-MS (Metode II), $t_R=6.72$ min, m/z 384 $[M-1]^-$. 1H -KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ , m.d.: 3.26 (1H, dd, $J=7.2$ un 16.4 Hz); 3.46 (1H, dd, $J=9.8$ un 16.4 Hz); 4.15 (1H, dd, $J=7.2$ un 9.8 Hz); 4.23 (1H, d, $J=14.8$ Hz); 4.45 (1H, d, $J=14.8$ Hz); 7.16 (2H, d, $J=8.6$ Hz); 7.26 (2H, d, $J=8.6$ Hz); 7.33 (1H, d, $J=1.8$ Hz); 7.45 (1H, dd, $J=1.8$ un 8.6 Hz); 7.81 (1H, d, $J=8.6$ Hz). $C_{16}H_{13}Cl_2NO_4S$: atr., %, C 49.58; H 3.38; N 3.45; apr., %, C 49.75; H 3.39; N 3.63.

6-Hlor-2-(3-hlorbenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118e)

Iegūst 0.126 g (80%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117c** (0.17 g, 0.41 mmol) un NaOH, balta cieta viela. $T_{kūš}=196-199$ °C. ŠH-MS (Metode I), $t_R=9.41$ min, m/z 384 $[M-1]^-$. 1H -KMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ , m.d.: 3.24 (1H, dd, $J=7.4$ un 16.0 Hz); 3.47 (1H, dd, $J=9.7$ un 16.0 Hz); 4.16 (1H, dd, $J=7.4$ un 9.7 Hz); 4.32 (1H, d, $J=15.4$ Hz); 4.42 (1H, d, $J=15.4$ Hz); 7.09 – 7.15 (2H, m); 7.20 – 7.26 (2H, m); 7.31 (1H, s); 7.45 (1H, dd, $J=1.6$ un 8.2 Hz); 7.81 (1H, d, $J=8.0$ Hz). $C_{16}H_{13}Cl_2NO_4S$: atr., %, C 49.35; H 3.08; N 3.58; apr., %, C 49.75; H 3.39; N 3.63.

2-(3-Brombenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118f)

Iegūst 0.011 g (73%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117d** (0.016 g, 0.035 mmol) un $LiOH \cdot H_2O$, balta cieta viela. $T_{kūš}>155$ °C (sadalās). ŠH-MS (Metode II), $t_R=6.93$ min, m/z 430 $[M-1]^-$. 1H -KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ , m.d.: 3.21 (1H, dd, $J=6.8$ un 16.2 Hz); 3.45 (1H, dd, $J=9.8$ un 16.2 Hz); 4.19 (1H, dd, $J=6.8$ un 9.8 Hz); 4.37 (1H, d, $J=15.2$ Hz); 4.47 (1H, d, $J=15.2$ Hz); 7.12 (1H, t, $J=7.6$ Hz); 7.16 (1H, d, $J=8.0$ Hz); 7.29 (1H, s); 7.33 (1H, s); 7.36 (1H, d, $J=8.0$ Hz); 7.42 (1H, dd, $J=1.6$ un 8.4 Hz); 7.79 (1H, d, $J=8.4$ Hz). $C_{16}H_{13}BrClNO_4S$: atr., %, C 44.99; H 2.95; N 2.98; apr., %, C 44.62; H 3.04; N 3.25.

2-Benzil-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118g)

Iegūst 0.025 g (52%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117e** (0.052 g, 0.137 mmol) un LiOH·H₂O, balta cieta viela. T_{kuš}=185-188 °C. ŠH-MS (Metode I), t_R=8.60 min, m/z 350 [M-1]. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.24 (1H, dd, J=7.8 un 16.0 Hz); 3.44 (1H, dd, J=9.6 un 16.0 Hz); 4.12 (1H, dd, J=7.8 un 9.6 Hz); 4.23 (1H, d, J=14.4 Hz); 4.51 (1H, d, J=14.4 Hz); 7.18 – 7.21 (2H, m); 7.26 – 7.28 (3H, m); 7.31 (1H, s); 7.45 (1H, dd, J=2.0 un 8.4 Hz); 7.82 (1H, d, J=8.4 Hz). C₁₆H₁₄ClNO₄S: atr., %, C 54.48; H 3.86; N 3.96; apr., %, C 54.63; H 4.01; N 3.98.

6-Hlor-2-[(2-piridinil)-metil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118h)

Iegūst 0.007 g (42%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117f** (0.018 g, 0.047 mmol) un LiOH·H₂O, balta cieta viela. T_{kuš}>193 °C (sadalās). ŠH-MS (Metode I), t_R=5.44 min, m/z 351 [M-1]. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.41 (1H, dd, 8.0 un 16.8 Hz, 4-CH₂); 3.75 (1H, dd, J=9.2 un 16.8 Hz); 3.92 (1H, d, J=17.2 Hz); 4.29 (1H, dd, J=8.0 un 9.2 Hz); 4.83 (1H, d, J=17.2 Hz); 7.25 – 7.26 (1H, m); 7.41 – 7.45 (3H, m); 7.79 (1H, d, J=8.4 Hz); 7.85 (1H, td, J=1.6 un 7.6 Hz); 8.61 (1H, d, J=4.8 Hz). C₁₅H₁₃ClNO₂S: atr., %, C 55.62; H 3.86; N 7.61; apr., %, C 51.07; H 3.71; N 7.94.

6-Hlor-2-[(3-piridinil)-metil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118i)

Iegūst 0.007 g (42%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117g** (0.018 g, 0.047 mmol) un NaOH, balta cieta viela. T_{kuš}>195 °C (sadalās). ŠH-MS (Metode I), t_R=4.28 min, m/z 351 [M-1]. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 2.25 – 3.45 (2H, m, pārklājas ar H₂O); 4.22 (1H, d, J=15.8 Hz); 4.36 (1H, d, J=15.8 Hz); 4.69 (1H, t, J=8.4 Hz); 7.31 (1H, dd, J=4.8 un 7.2 Hz); 7.55 (1H, dd, J=1.6 un 8.4 Hz); 7.68 (1H, s); 7.76 (2H, d, J=8.4 Hz); 8.43 (1H, d, J=5.6 Hz); 8.52 (1H, s).

6-Hlor-2-[(2-metil-1,3-tiazolil-4)-metil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118j)

Iegūst 0.014 g (79%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117h** (0.019 g, 0.048 mmol) un LiOH·H₂O, balta cieta viela. T_{kuš}=193-197 °C. ŠH-MS (Metode I), t_R=7.60 min, m/z 371 [M-1]. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 2.74 (3H, s); 3.34 (1H, dd, J=8.0 un 16.4 Hz); 3.69 (1H, dd, J=9.6 un 16.4 Hz); 3.89 (1H, d, J=16.8 Hz); 4.34 (1H, dd, J=8.0 un 9.6 Hz); 4.66 (1H, d,

$J=16.8$ Hz); 6.94 (1H, s); 7.40 – 7.42 (2H, m); 7.76 (1H, d, $J=8.4$ Hz). $C_{14}H_{13}ClNO_4S_2$: atr., %, C 45.33; H 3.34; N 7.51; apr., %, C 45.10; H 3.51; N 7.33.

2-(*terc*-Butoksikarbonilmetil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118k)

Iegūst 0.073 g (75%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117i** (0.104 g, 0.258 mmol) un NaOH, balta cieta viela. $T_{kuš}=139-141$ °C. ŠH-MS (Metode I), $t_R=8.70$ min, m/z 374 [M-1]. 1H -KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ , m.d.: 1.45 (9H, s); 3.29 (1H, d, $J=18.2$ Hz); 3.31 (1H, dd, $J=8.0$ un 16.2 Hz); 3.69 (1H, dd, $J=9.2$ un 16.2 Hz); 4.00 (1H, t, $J=8.4$ Hz); 4.23 (1H, d, $J=18.2$ Hz); 7.41 – 7.44 (2H, m); 7.74 (1H, dd, $J=2.0$ un 8.4 Hz). $C_{15}H_{18}ClNO_6S$: atr., %, C 47.89; H 4.65; N 3.71; apr., %, C 47.94; H 4.83; N 3.73.

2-(2-Feniletīl)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118l)

Iegūst 0.03 g (52%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117j** (0.06 g, 0.152 mmol) un NaOH, balta cieta viela. $T_{kuš}=188-190$ °C. ŠH-MS (Metode I), $t_R=9.31$ min, m/z 364 [M-1]. 1H -KMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ , m.d.: 2.88 (2H, t, $J=8.2$ Hz); 3.20 – 3.48 (4H, m); 4.29 (1H, dd, $J=7.4$ un 10.2 Hz); 7.06 – 7.11 (2H, m); 7.22 – 7.34 (3H, m); 7.40 (1H, s); 7.42 (1H, dd, $J=1.4$ un 9 Hz); 7.76 (1H, d, $J=9$ Hz). $C_{17}H_{16}ClNO_4S$: atr., %, C 55.58; H 4.18; N 3.80; apr., %, C 55.81; H 4.41; N 3.83.

6-Hlor-2-[2-(4-metoksifenil)-etil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118m)

Iegūst 0.049 g (89%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117k** (0.059 g, 0.139 mmol) un NaOH, balta cieta viela. $T_{kuš}>154$ °C (sadalās). ŠH-MS (Metode I), $t_R=9.20$ min, m/z 394 [M-1]. 1H -KMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ , m.d.: 2.62 – 2.79 (2H, m); 3.17 – 3.21 (2H, m); 3.33 (2H, plats s, pārklājas ar H_2O); 3.69 (1H, s); 4.64 (1H, t, $J=8.0$ Hz); 6.71 (2H, d, $J=8.6$ Hz); 7.02 (2H, d, $J=8.6$ Hz); 7.52 (1H, dd, $J=2.0$ un 8.4 Hz); 7.65 (1H, d, $J=2.0$ Hz); 7.71 (1H, d, $J=8.4$ Hz). $C_{18}H_{18}ClNO_5S$: atr., %, C 55.78; H 4.73; N 3.22; apr., %, C 54.61; H 4.58; N 3.54.

6-Hlor-2-[2-(3-metoksifenil)-etil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118n)

Iegūst 0.043 g (89%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117l** (0.052 g, 0.123 mmol) un NaOH, balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=159-132\text{ }^{\circ}\text{C}$. ŠH-MS (Metode D), $t_{\text{R}}=9.17\text{ min}$, $m/z\ 394\ [M-1]^{-}$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 2.69 – 2.83 (2H, m); 3.17 – 3.26 (2H, m); 3.33 (2H, plats s, pārklājas ar H_2O); 3.69 (1H, s); 4.65 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$); 6.68 – 6.69 (2H, m); 6.72 (1H, dd, $J=2.4\text{ un }8.4\text{ Hz}$); 7.14 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$); 7.52 (1H, dd, $J=1.8\text{ un }8.0\text{ Hz}$); 7.65 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$); 7.71 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5\text{S}$: atr., %, C 54.95; H 4.69; N 3.78; apr., %, C 54.61; H 4.58; N 3.54.

6-Hlor-2-[2-(2-metoksifenil)-etil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118o)

Iegūst 0.05 g (68%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117m** (0.079 g, 0.186 mmol) un NaOH, balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=147-150\text{ }^{\circ}\text{C}$. ŠH-MS (Metode D), $t_{\text{R}}=9.34\text{ min}$, $m/z\ 394\ [M-1]^{-}$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 2.73 – 2.79 (2H, m); 3.18 – 3.23 (2H, m); 3.33 (2H, palts s, pārklājas ar H_2O); 3.73 (1H, s); 4.61 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$); 6.78 (1H, td, $J=1.2\text{ un }7.2\text{ Hz}$); 6.88 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$); 7.00 (1H, dd, $J=1.6\text{ un }7.2\text{ Hz}$); 7.15 (1H, td, $J=1.8\text{ un }8\text{ Hz}$); 7.52 (1H, dd, $J=2\text{ un }8.0\text{ Hz}$); 7.64 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$); 7.71 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5\text{S}$: atr., %, C 55.31; H 4.73; N 3.37; apr., %, C 54.61; H 4.58; N 3.54.

2-[2-(4-Fluorfenil)-etil]-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118p)

Iegūst 0.047 g (92%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117n** (0.055 g, 0.134 mmol) un NaOH, balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}>170\text{ }^{\circ}\text{C}$ (sadalās). ŠH-MS (Metode D), $t_{\text{R}}=9.49\text{ min}$, $m/z\ 382\ [M-1]^{-}$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 2.72 – 2.86 (2H, m); 3.15 – 3.33 (4H, m), 4.67 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$); 7.04 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$); 7.15 – 7.18 (2H, m); 7.52 (1H, dd, $J=1.2\text{ un }8.0\text{ Hz}$); 7.66 (1H, s); 7.70 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$). $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClFNO}_4\text{S}$: atr., %, C 53.66; H 4.29; N 3.67; apr., %, C 53.20; H 3.94; N 3.65.

2-[2-(2-Fluorfenil)-etil]-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118q)

Iegūst 0.019 g (55%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117o** (0.037 g, 0.09 mmol) un NaOH, balta cieta viela. ŠH-MS (Metode D), $t_{\text{R}}=9.22\text{ min}$, $m/z\ 382\ [M-1]^{-}$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.:

2.91 (2H, t, $J=6.8$ Hz); 3.25 – 3.31 (2H, m), 3.38 – 3.47 (2H, m), 4.34 (1H, dd, $J=8.4$ un 11.6 Hz); 6.92 (2H, m); 7.08 – 7.12 (1H, m); 7.14 – 7.20 (1H, m); 7.33 (1H, s); 7.39 (1H, d, $J=8.4$ Hz); 7.72 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

2-(2-Fenil-2-oksoetil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118r)

Iegūst 0.03 g (60%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117p** (0.052 g, 0.123 mmol) un LiOH·H₂O, gaiši dzeltena cieta viela. ŠH-MS (Metode I), $t_R=8.53$ min, m/z 378 [M-1]⁻. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 3.26 (1H, plats s, pārklājas ar H₂O); 3.46 (1H, dd, $J=6.4$ un 16.8 Hz); 4.41 (1H, dd, $J=6.4$ un 11.2 Hz); 4.83 (1H, d, $J=18.8$ Hz); 5.03 (1H, d, $J=18.8$ Hz); 7.49 (2H, t, $J=7.2$ Hz); 7.54 (1H, d, $J=8.0$ Hz); 7.62 – 7.65 (2H, m); 7.75 (1H, s); 7.90 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

6-Hlor-2-[2-(3-metoksifenil)-2-oksoetil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118s)

Iegūst 0.041 g (58%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117r** (0.076 g, 0.174 mmol) un NaOH, balta cieta viela. $T_{kuš}=185-188$ °C. ŠH-MS (Metode I), $t_R=8.94$ min, m/z 408 [M-1]⁻. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 3.26 (1H, plats s, pārklājas ar H₂O); 3.41 (1H, dd, $J=5.8$ un 16 Hz); 3.75 (3H, s); 4.36 (1H, dd, $J=5.8$ un 11.2 Hz); 4.77 (1H, d, $J=19.2$ Hz); 5.00 (1H, d, $J=19.2$ Hz); 7.19 (1H, dd, $J=2.4$ un 8.4 Hz); 7.37 (1H, s); 7.40 (1H, t, $J=8.4$ Hz); 7.51 – 7.56 (2H, m); 7.63 (1H, d, $J=8.4$ Hz); 7.74 (1H, d, $J=2$ Hz). C₁₈H₁₆ClNO₆S: atr., %, C 52.38; H 3.95; N 3.33; apr., %, C 52.75; H 3.93; N 3.42.

6-Hlor-2-[2-(2-metoksifenil)-2-oksoetil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118t)

Iegūst 0.071 g (71%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117s** (0.108 g, 0.247 mmol) un LiOH·H₂O, balta cieta viela. $T_{kuš}>130$ °C (sadalās). ŠH-MS (Metode II), $t_R=6.48$ min, m/z 408 [M-1]⁻. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.36 (1H, dd, $J=8.8$ un 16.8 Hz); 3.73 (1H, dd, $J=9.2$ un 16.8 Hz); 3.85 (3H, s); 3.99 (1H, t, $J=8.8$ Hz); 4.06 (1H, d, $J=19.2$ Hz); 5.02 (1H, d, $J=19.2$ Hz); 6.96 (2H, d, $J=8.0$ Hz); 7.07 (1H, t, $J=8.0$ Hz); 7.44 (1H, s); 7.45 (1H, d, $J=9.2$ Hz); 7.58 (1H, td, $J=2.0$ un 8.8 Hz); 7.77 (1H, d, $J=8.4$ Hz); 7.98 (1H, dd, $J=1.6$ un 8.0 Hz). C₁₈H₁₆ClNO₆S: atr., %, C 52.75; H 3.93; N 3.42; apr., %, C 52.64; H 3.79; N 3.23.

2-[2-(3-Fluorfenil)-2-oksoetil]-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118v)

Iegūst 0.025 g (72%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117t** (0.037 g, 0.087 mmol) un LiOH·H₂O, balta cieta viela. T_{kuš}=132-135 °C. ŠH-MS (Metode D), t_R=8.96 min, m/z 396 [M-1]⁻. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.77 (1H, dd, J=8 un 16.4 Hz); 3.73 (1H, dd, J=9.6 un 16.4 Hz); 4.04 (1H, t, J=9.6 Hz); 4.28 (2H, d, J=18.6 Hz); 5.01 (2H, d, J=18.6 Hz); 7.26 - 7.69 (6H, m); 7.77 (1H, d, J=8 Hz). C₁₇H₁₃ClFNO₅S×0.8CH₂Cl₂: atr., %, C 45.55; H 3.29; N 2.92; apr., %, C 45.90; H 3.16; N 3.06.

6-Hlor-2-[2-(4-hlorfenil)-2-oksoetil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118w)

Iegūst 0.068 g (66%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117v** (0.11 g, 0.249 mmol) un LiOH·H₂O, balta cieta viela. T_{kuš}=201-204 °C. ŠH-MS (Metode D), t_R=9.56 min, m/z 414 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 3.26 (1H, plats s, pārklājas ar H₂O); 3.45 (1H, dd, J=6.2 un 16.4 Hz); 4.42 (1H, dd, J=6.2 un 11.6 Hz); 4.80 (1H, d, J=19.2 Hz); 5.00 (1H, d, J=19.2 Hz); 7.53 - 7.57 (3H, m); 7.63 (1H, d, J=8.4 Hz); 7.75 (1H, s); 7.92 (2H, d, J=8.8 Hz). C₁₇H₁₃Cl₂NO₅S: atr., %, C 49.26; H 3.21; N 3.30; apr., %, C 49.29; H 3.16; N 3.38.

6,7-Dihlor-2-(4-metoksibenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118x)

Iegūst 0.042 g (53%) no benzo[e][1,2]tiazīna **113c** (0.08 g, 0.18 mmol) un NaOH, balta cieta viela. T_{kuš}=165-169 °C. ŠH-MS (Metode D), t_R=9.46 min, m/z 414 [M-1]⁻. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.18 (1H, dd, J=7.8 un 15.6 Hz); 3.37 (1H, dd, J=9.6 un 15.6 Hz); 3.78 (3H, s); 4.10 - 4.19 (1H, m); 4.28 (1H, d, J=14.4 Hz); 4.42 (1H, d, J=14.4 Hz); 6.77 (2H, d, J=8.8 Hz); 7.20 (2H, d, J=8.8 Hz); 7.37 (1H, s); 7.93 (1H, s). C₁₇H₁₅Cl₂NO₅S: atr., %, C 49.53; H 3.47; N 3.41; apr., %, C 49.05; H 3.63; N 3.36.

6,7-Dihlor-2-(3-hlorbenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118y)

Iegūst 0.053 g (38%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117w** (0.15 g, 0.334 mmol) un NaOH, balta cieta viela. T_{kuš}=164-167 °C. ŠH-MS (Metode D), t_R=10.12 min, m/z 420 [M-1]⁻. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.21 (1H, dd, J=7.2 un 16.4 Hz); 3.42 (1H, dd, J=9.6 un 16.4 Hz); 4.18 (1H, dd, J=7.2 un 9.6 Hz); 4.39 (2H, s); 7.09 - 7.17 (2H, m); 7.21 - 7.26 (2H, m);

7.41 (1H, s); 7.94 (1H, s). C₁₆H₁₂Cl₂NO₄S: atr., %, C 45.86; H 2.72; N 3.24; apr., %, C 45.68; H 2.88; N 3.33.

2-(*terc*-Butoksikarbonilmetil)-6,7-dihlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118z)

Iegūst 0.035 g (55%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117x** (0.067 g, 0.153 mmol) un NaOH, balta cieta viela. T_{kuš}=139-141 °C. ŠH-MS (Metode I), t_R=9.57 min, *m/z* 408 [M-1]. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.45 (9H, s); 3.31 (1H, dd, *J*=9.0 un 6.67 Hz); 3.42 (1H, d, *J*=18.2 Hz); 3.63 (1H, dd, *J*=9.6 un 16.6 Hz); 4.04 (1H, t, *J*=8.2 Hz); 4.20 (1H, d, *J*=18.2 Hz); 7.51 (1H, s); 7.88 (1H, s). C₁₅H₁₇Cl₂NO₆S: atr., %, C 43.61; H 3.94; N 3.24; apr., %, C 43.91; H 4.18; N 3.41.

2-(2-Feniletil)-6,7-dihlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (118za)

Iegūst 0.046 g (76%) no benzo[e][1,2]tiazīna **117y** (0.065 g, 0.152 mmol) un NaOH, balta cieta viela. T_{kuš}=196-200 °C. ŠH-MS (Metode I), t_R=10.07 min, *m/z* 398 [M-1]. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 2.89 (2H, t, 7.4 Hz); 3.18 – 3.32 (2H, m); 3.38 – 3.47 (2H, m); 4.32 (1H, dd, *J*=7.6 un 10.4 Hz); 7.05 – 7.09 (2H, m); 7.20 – 7.26 (3H, m); 7.43 (1H, s); 7.85 (1H, s). C₁₇H₁₅Cl₂NO₄S: atr., %, C 51.28; H 3.50; N 3.45; apr., %, C 51.01; H 3.78; N 3.50.

6-Hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (119)

Iegūst 0.095 g (80%) no benzo[e][1,2]tiazīna **575** (0.132 g, 0.457 mmol) un LiOH·H₂O, balta cieta viela. T_{kuš}=177-181 °C. ŠH-MS (Metode II) t_R=7.35 min, *m/z* 260 [M-1]. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.08 (1H, dd, *J*=11.4 un 17.2 Hz); 3.25 (1H, dd, *J*=4.8 un 17.2 Hz); 4.42 (1H, td, *J*=4.8 un 11.4 Hz); 7.52 (1H, dd, *J*=1.8 un 8.0 Hz); 7.60 (1H, d, *J*=1.8 Hz); 7.74 (1H, d, *J*=8.0 Hz); 7.86 (1H, plats d, *J*=10 Hz).

6-Hlor-2-(karboksimetil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (120a)

Benzo[e][1,2]tiazīna **117i** šķīdumam (0.076 g, 0.202 mmol) CH₂Cl₂ (2 ml) pievieno CF₃COOH (0.8 ml) un maisa istabas temperatūrā 5 h. Šķīdinātāju ietvaicē un iegūto atlikumu izgulsnē ar CH₂Cl₂, filtrē. Iegūst 0.025 g (39%), balta cieta viela. T_{kuš}=183-186 °C. ŠH-MS (Metode I), t_R=6.81 min, *m/z* 274 [M-45] (CO₂ eliminēšana). ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ , m.d.: 3.26 (2H, plats s, pārklājas ar H₂O); 3.92 (1H, d, $J=17.6$ Hz); 4.03 (1H, d, $J=17.6$ Hz); 4.40 (1H, dd, $J=6.8$ un 12.0 Hz), 7.51 (1H, dd, $J=1.2$ un 8.0 Hz); 7.64 (1H, d, $J=8.0$ Hz); 7.69 (1H, s). C₁₁H₁₀ClNO₆S×0.25CHCl₃: atr., %, C 38.64; H 2.86; N 4.13; apr., %, C 38.66; H 2.96; N 4.01.

6,7-Dihlor-2-(karboksimetil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (120b)

Iegūst no benzo[e][1,2]tiazīna **117x** analogiski savienojumam **120a**. Balta cieta viela. 0.025 g (39%). $T_{\text{kuš}}=194-197$ °C. ŠH-MS (Metode I) $t_{\text{R}}=8.15$ min, m/z nav jonizācijas $[M\pm H]^{\pm}$. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ , m.d.: 3.20 (1H, dd, $J=12.0$ un 16.2 Hz); 3.43 (1H, dd, $J=6.4$ un 16.2 Hz); 3.96 (1H, d, $J=18.4$ Hz); 4.12 (1H, d, $J=18.4$ Hz); 4.40 (1H, dd, $J=6.4$ un 12.0 Hz), 7.85 (1H, s); 7.93 (1H, s). C₁₁H₉Cl₂NO₆S: atr., %, C 37.42; H 2.36; N 3.70; apr., %, C 37.31; H 2.56; N 3.95.

3-(5-Hlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazol-2-il)-propānskābes etilesteris (121)

Iegūst no 5-hlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazola **98b** un etil-3-brompropionāta analogiski savienojumam **105a**. Balta cieta viela. 1.5 g (34%). $T_{\text{kuš}}>85$ °C (sadalās). PSH: $R_f=0.24$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), $t_{\text{R}}=8.39$ min, m/z 341 $[M+Na^+]$. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 1.27 (3H, t, $J=7.4$ Hz); 2.86 (2H, t, 7.8 Hz); 4.09 (2H, t, $J=7.8$ Hz); 4.17 (2H, kv, $J=7.4$ Hz); 7.79 – 7.88 (2H, m); 8.02 (1H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 14.1; 32.9; 34.9; 61.1; 122.5; 125.5; 128.9; 134.9; 135.7; 141.4; 157.4; 170.1.

3-[2-(Hidroksimetil)-4-hlorbenzolsulfonamīd]-propānskābes etilesteris (122)

Iegūst no 3-(5-hlor-1,1-diokso-2H-benzo[d]izotiazol-2-il)-propānskābes etilestera (**121**) (3.298 g, 10.379 mmol) analogiski savienojumam **106a**. Balta cieta viela. 2.819 g (84%). $T_{\text{kuš}}>57$ °C (sadalās). PSH: $R_f=0.23$, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode I), $t_{\text{R}}=6.94$ min, m/z 322 $[M+1]^+$. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 2.52 (2H, t, $J=5.8$ Hz); 3.12 – 3.21 (2H, m); 4.09 (2H, kv, $J=7.2$ Hz); 4.96 (1H, s); 5.85 (1H, t, $J=7.2$ Hz); 7.42 (1H, dd, $J=2.0$ un 8.0 Hz); 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz); 7.92 (1H, d, $J=8.0$ Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 14.0; 33.9; 38.9; 61.1; 62.9; 128.1; 131.1; 136.1; 139.3; 140.7; 172.1.

3-[(*N*-(2-*terc*-Butoksi-2-oksoetil))-2-(hidroksimetil)-4-hlor-benzolsulfonamīd]-propānskābes etilesteris (123)

3-[2-(Hidroksimetil)-4-hlorbenzolsulfonamīd]-propānskābes etilestera (**122**) (2.769 g, 8.605 mmol) šķīdumam sausā MeCN (20 ml) pievieno K₂CO₃ (3.568 g, 25.816 mmol), KI (0.071 g, 0.43 mmol) un *t*-butilhloracetātu (1.48 ml, 10.326 mmol). Reakcijas maisījumu silda 50 °C 5 h. Atdzesē līdz istabas temperatūrai, filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 2:1). Iegūst 2.43 g (65%), bezkrāsaina eļļa. PSH: R_f=0.14, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=9.43 min, *m/z* 380 [M-57]⁺ (*t*-Bu eliminēšana). ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.25 (3H, t, *J*=7.2 Hz); 1.38 (9H, s); 2.66 (2H, t, *J*=6.8 Hz); 3.18 (1H, s); 3.64 (2H, t, *J*=6.8 Hz); 4.03 (2H, plats s); 4.11 (2H, kv, *J*=7.2 Hz); 4.86 (2H, plats d, *J*=6.0 Hz); 7.38 (1H, dd, *J*=1.6 un 8.6 Hz); 7.67 (1H, d, *J*=1.6 Hz); 7.91 (1H, d, *J*=8.6 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.1; 27.8; 33.8; 44.3; 49.0; 60.9; 61.6; 82.9; 127.7; 130.9; 131.2; 135.1; 139.8; 142.6; 168; 171.4.

3-[2-Brommetil-(*N*-(2-*terc*-butoksi-2-oksoetil))-4-hlor-benzolsulfonamīd]-propānskābes etilesteris (124)

Iegūst no 3-[(*N*-(2-*terc*-butoksi-2-oksoetil))-2-(hidroksimetil)-4-hlor-benzolsulfonamīd]-propānskābes etilestera (**123**) analogiski savienojumam **112a**. Bezkrāsaina eļļa. 2.008 g (55%). PSH: R_f=0.28, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=11.27 min, *m/z* 444 [M-57]⁺ (*t*-Bu eliminēšana). ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.24 (3H, t, *J*=7.4 Hz); 1.43 (9H, s); 2.66 (2H, t, *J*=6.8 Hz); 3.57 (2H, t, *J*=6.8 Hz); 4.08 (2H, s); 4.10 (2H, kv, *J*=7.4 Hz); 4.82 (2H, s); 7.39 (1H, dd, *J*=1.8 un 8.6 Hz); 7.61 (1H, d, *J*=1.8 Hz); 7.95 (1H, d, *J*=8.6 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.1; 27.9; 28.3; 33.8; 44.4; 49.9; 60.8; 82.6; 128.7; 131.5; 133.2; 136.1; 138.4; 139.4; 167.9; 171.4.

2-(3-Etoksi-3-oksopropil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes *terc*-butilesteris (125)

Iegūst no 3-[2-brommetil-(*N*-(2-*terc*-butoksi-2-oksoetil))-4-hlor-benzolsulfonamīd]-propānskābes etilestera (**124**) (1.964 g, 3.937 mmol) analogiski savienojumam **113b**. Bezkrāsaina eļļa. 0.240 g (15%). PSH: R_f=0.30, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I), t_R=10.31 min, *m/z* 362 [M-57]⁺ (*t*-Bu eliminēšana). ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.22 (3H, t, *J*=7.4 Hz); 1.51 (9H, s); 2.77 (2H, t, *J*=6.8 Hz); 3.18 (1H, dd, *J*=6.2 un 16.6 Hz); 3.29 – 3.42 (3H, m); 4.08 (2H, kv, *J*=7.4 Hz); 4.55 (1H, dd, *J*=6.2 un 10.4 Hz); 7.32 (1H, s); 7.37

(1H, dd, $J=1.4$ un 8.8 Hz); 7.74 (1H, d, $J=8.8$ Hz). ^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 14.1; 27.4; 27.9; 35.0; 44.8; 60.6; 60.8; 83.3; 125.6; 127.9; 129.2; 135.4; 136.2; 138.4; 168.1; 171.4.

3-*terc*-Butoksikarbonil-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-2-propānskābe (126)

Iegūst no 2-(3-etoksi-3-oksopropil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes *terc*-butilestera (**125**) analogiski savienojumam **111a**. Balta cieta viela. 0.108 g (52%). $T_{\text{kuš}} > 116$ °C (sadalās). PSH: $R_f=0.44$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ -10:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=8.52$ min, m/z 388 $[\text{M}-1]^-$. ^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.51 (9H, s); 2.88 (2H, t, $J=6.8$ Hz); 3.10 (1H, dd, $J=8.0$ un 16.8 Hz); 3.22 – 3.51 (3H, m); 4.56 (1H, dd, $J=6.6$ un 10.2 Hz); 7.33 – 7.44 (2H, m); 7.76 (1H, d, $J=8.8$ Hz). $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_6\text{S}\times 0.5\text{H}_2\text{O}$: atr., %, C 48.11; H 5.03; N 3.72; apr., %, C 48.18; H 5.31; N 3.51.

6-Hlor-2-[2-(piridin-3-ilkarbamoil)-etil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes *terc*-butilesteris (127)

3-*terc*-Butoksikarbonil-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]thiazīn-2-propānskābi (**126**) (0.06 g, 0.154 mmol), 3-aminopiridīnu (0.015 g, 0.154 mmol), HOBT (0.021 g, 0.154 mmol) un EDCI (0.029 g, 0.154 mmol) maisījumu DMF (3 ml) maisa istabas temperatūrā 12 h. Reakcijas maisījumam pievieno H_2O (50 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3×10 ml). Apvienotās organiskās fāzes žāvē virs Na_2SO_4 un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 1:1). Iegūst 0.042 g (59%), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=92-96$ °C. PSH: $R_f=0.52$, Hex:EtOAc-1:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=6.67$ min, m/z 467 $[\text{M}+1]^+$. ^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.49 (9H, s); 2.69 – 2.88 (2H, m); 3.16 – 3.45 (3H, m); 3.65 – 3.79 (1H, m); 4.40 (1H, dd, $J=7.4$ un 9.6 Hz); 7.23 – 7.39 (3H, m); 7.71 (1H, d, $J=8.2$ Hz); 8.17 (1H, d, $J=8.2$ Hz); 8.31 (1H, d, $J=5.4$ Hz); 8.68 (1H, d, $J=2.2$ Hz); 8.99 (1H, s). $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$: atr., %, C 52.24; H 5.51; N 9.31; apr., %, C 54.13; H 5.90; N 9.02.

6-Hlor-2-[2-(piridin-3-ilkarbamoil)-etil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (128)

Iegūst no 6-hlor-2-[2-(piridin-3-ilkarbamoil)-etil]-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes *terc*-butilestera **127** analogiski savienojumam **115a**. Balta cieta viela. 0.009 g (29%). ŠH-MS (Metode I), $t_R=4.47$ min, m/z 408 $[\text{M}-1]^+$. ^1H -KMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 2.60 – 2.68 (2H, M); 3.15 – 3.45 (m, pārklājas ar H₂O); 4.58 – 4.62 (1H, t, m); 7.26 – 7.29 (1H, m); 7.49 (1H, d, $J=8.8$ Hz); 7.64 (1H, s); 7.71 (1H, d, $J=8.8$ Hz); 7.89 – 7.93 (1H, d, m); 8.19 (1H, d, $J=4.0$ Hz); 8.62 (1H, s).

6-Hlor-2-(2-karboksietil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (129)

Iegūst no 3-*terc*-butoksikarbonil-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-2-propānskābes (**126**) analogiski savienojumam **115a**. Balta cieta viela. 0.02 g (58%). $T_{\text{kuš}} > 160$ °C (sadalās). PSH: $R_f=0.30$, CH₂Cl₂:MeOH-10:1. ŠH-MS (Metode I), $t_R=6.16$ min, m/z 332 [M-1]⁻. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 2.42 – 2.58 (2H, m); 3.12 – 3.19 (1H, m); 3.33 (3H, m, pārklājas ar H₂O); 4.63 (1H, dd, $J=7.2$ un 10.0 Hz); 7.55 (1H, dd, $J=1.8$ un 8.4 Hz); 7.68 (1H, d, $J=1.8$ Hz); 7.75 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

(R)-2,2'-O,O-(1,1'-Binaftil)-O,O'-diokso-N,N-dimetilfosfolidīns (131a)

(R)-1,1-bi-2-naftola (**130a**) (0.3 g, 1.048 mmol) šķīdumam toluolā (1.5 ml) pievieno HMPA (0.377 g, 1.048 mmol) un NH₄Cl (~ 1 mg). Reakcijas maisījumu silda 70 °C 14 h. Šķīdinātāju ietvaicē un iegūtās nogulsnes mazgā ar Et₂O. Iegūst 0.348 g (92%), balta cieta viela. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 2.55 (6H, d, $J=9.0$ Hz); 7.20 – 7.52 (8H, m); 7.88 – 7.98 (4H, m). H-ŠH: (Metode G), $t_R=5.49$ min, ee > 99%.

(S)-2,2'-O,O-(1,1'-Binaftil)-O,O'-diokso-N,N-dimetilfosfolidīns (131b)

Iegūst no (S)-1,1-bi-2-naftola (**130b**) analogiski savienojumam **131a**. Balta cieta viela. 0.102 g (82%). H-ŠH: (Metode G), $t_R=6.70$ min, ee > 99%. Uzrāda tādas pašas spektroskopiskās īpašības kā (R)-izomērs **131a**.

(Z)-2-Acetilamino-3-(3-hlorfenil)-metilakrilāts (134a)

1-Jod-3-hlorbenzola (**132a**) (4 g, 16.77 mmol), 2-acetilaminometilakrilāta **133**, (2.86 g, 16.77 mmol), Pd(OAc)₂, (1.88 g, 8.39 mmol), TBACl (4.66 g, 17.77 mmol) un NaHCO₃ (2.82 g, 33.55 mmol) maisījumu DMF (20 ml) silda pie 70 °C 20 h. Atdzesē līdz istabas temperatūrai. Reakcijas maisījumam pievieno H₂O (250 ml) un ekstrahē ar EtOAc (4 × 80 ml). Apvienotos organiskos slāņus mazgā ar piesātinātu NaCl šķīdumu, žāvē virs Na₂SO₄ un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluentis-petrolēteris:EtOAc, 2:1). Iegūtās dzeltenās nogulsnes mazgā ar Et₂O un filtrē. Iegūst 2.852 g (67%), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=118-121$ °C.

PSH: $R_f=0.32$, Hex:EtOAc-1:1. ŠH-MS (Metode II), $t_R=5.06$ min, m/z 254 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 1.99 (3H, s); 3.70 (3H, s); 7.13 (1H, s); 7.43 (2H, d, $J=9.0$ Hz); 7.56 - 7.61 (1H, m); 7.67 (1H, s); 9.74 (1H, s). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 22.30; 52.19; 127.28; 128.21; 128.92; 130.34; 133.16; 135.47; 165.24; 169.3.

(Z)-2-Acetilamino-3-(3,5-dihlorfenil)-metilakrilāts (134b)

Iegūst no 1-jod-3,5-dihlorbenzola (**132b**) analogiski savienojumam **134a**. Balta cieta viela. 0.855 g (35%). $T_{\text{kuš}}=180-183$ °C. PSH: $R_f=0.18$, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode II), $t_R=5.78$ min, m/z 288 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 1.99 (3H, s); 3.71 (3H, s); 7.09 (1H, s); 7.65 (3H, s); 9.82 (1H, s). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 23.6; 53.0; 125.4; 127.5; 128.1; 128.9; 135.0; 137.0; 165.2; 168.1.

(S)-2-Acetilamino-3-(3-hlorfenil)-propānskābes metilesteris (135a)

(Z)-2-Acetilamino-3-(3-hlorfenil)-metilakrilāta (**134a**) (2.5 g, 9.85 mmol), Rh(COD) $_2$ BF $_4$ (0.04 g, 0.1 mmol) un R-liganda **131a** (0.039 g, 0.11 mmol) šķīdumu CH $_2$ Cl $_2$ (25 ml) spiediena reaktorā maisa 17.5 h zem spiediena (5 atmosfēras H $_2$). Reakcijas maisījumu filtrē caur īsu silikagela kolonu un ietvaicē. Nogulsnes mazgā ar Et $_2$ O un filtrē. Iegūst 2.336 g (93%), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=87-89$ °C. PSH: $R_f=0.23$, Hex:EtOAc-1:1. ŠH-MS (Metode II), $t_R=5.14$ min, m/z 256 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 2.00 (3H, s); 3.06 (1H, dd, $J=6$ un 13.8 Hz); 3.13 (1H, dd, $J=6.0$ un 13.8 Hz); 3.74 (3H, s); 4.82 - 4.89 (1H, m); 5.94 (1H, d, $J=6.0$ Hz); 6.97 - 6.99 (1H, m); 7.08 (1H, s); 7.21 - 7.24 (2H, m). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 23.1; 37.5; 52.42; 52.9; 127.3; 129.4; 129.8; 134.3; 137.9; 169.6; 171.7. H-ŠH: (Metode A), $t_R=8.24$ min, ee 97%.

(R)-2-Acetilamino-3-(3-hlorfenil)-propānskābes metilesteris (135b)

Iegūst no (Z)-2-acetilamino-3-(3-hlorfenil)-metilakrilāta (**134a**) un S-liganda **131b** analogiski (S)-izomēram **135a**. Balta cieta viela. 14.656 g (83%). $T_{\text{kuš}}=86-88$ °C. H-ŠH: (Metode A), $t_R=6.67$ min, ee 96%. Uzrāda tādas pašas spektroskopiskās īpašības kā (S)-izomērs **135a**.

(S)-2-Acetilamino-3-(3,5-dihlorfenil)-propānskābes metilesteris (135c)

Iegūst no (Z)-2-acetilamino-3-(3,5-dihlorfenil)-metilakrilāta (**134b**) un R-liganda **131a** analogiski savienojumam **135a**. Balta cieta viela. 0.175 g (87%). $T_{\text{kuš}}=123-126$ °C. PSH:

$R_f=0.14$, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode II), $t_R=7.58$ min, m/z 290 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 2.03 (3H, s); 3.04 (1H, dd, $J=6.0$ un 14.4 Hz); 3.13 (1H, dd, $J=6.0$ un 14.4 Hz); 3.76 (3H, s); 4.85 (1H, dd, $J=5.6$ un 13.2 Hz); 5.95 (1H, d, $J=8.0$ Hz); 6.99 (2H, d, $J=1.2$ Hz); 7.26 (1H, s). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 23.1; 37.3; 52.6; 52.9; 127.4; 127.8; 135.0; 139.3; 169.6; 171.5. H-ŠH: (Metode A), $t_R=7.02$ min, ee 96%.

(R)-2-Acetilamino-3-(3,5-dihlorfenil)-propānskābes metilesteris (135d)

Iegūst no (Z)-2-acetilamino-3-(3,5-dihlorfenil)-metilakrilāta (**134b**) un S-liganda **131b** analogiski savienojumam **135a**. Balta cieta viela. 0.092 g (92%). $T_{\text{kuš}}=126-129$ °C. H-ŠH: (Metode A), $t_R=6.03$ min, ee 97%. Uzrāda tādas pašas spektroskopiskās īpašības kā (S)-izomērs **135c**.

(S)-2-Acetilamino-3-[5-hlor-2-(hlorsulfonil)-fenil]-propānskābes metilesteris (136a)

Iegūst no (S)-2-acetilamino-3-(3-hlorfenil)-propānskābes metilestera (**135a**) analogiski savienojumam **95b**. Dzeltena cieta viela. 1.04 g (32%). $T_{\text{kuš}}=139-141$ °C. PSH: $R_f=0.30$, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode II), $t_R=5.70$ min, m/z 354 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.93 (3H, s); 3.49 (1H, dd, $J=9.4$ un 14.0 Hz); 3.58 (1H, dd, $J=6.0$ un 14 Hz); 3.73 (3H, s); 4.91 (1H, dd, $J=6.0$ un 9.4 Hz); 6.26 (1H, d, $J=8.4$ Hz); 7.44 (1H, dd, $J=2.0$ Hz un 8.8 Hz); 7.59 (1H, d, $J=2.4$ Hz); 8.02 (1H, d, $J=8.8$ Hz). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 22.9; 34.3; 52.8; 53.2; 128.3; 130.4; 133.0; 138.6; 141.6; 142.2; 169.9; 171.1.

(R)-2-Acetilamino-3-[5-hlor-2-(hlorsulfonil)-fenil]-propānskābes metilesteris (136b)

Iegūst no (R)-2-acetilamino-3-(3-hlorfenil)-propānskābes metilestera (**135b**) analogiski savienojumam **95b**. Dzeltena cieta viela. 1.498 g (47%). $T_{\text{kuš}}=143-147$ °C. Uzrāda tādas pašas spektroskopiskās īpašības kā (S)-izomērs **136a**.

(S)-2-Acetil-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (137a)

Metode I. (S)-2-Acetilamino-3-[5-hlor-2-(hlorsulfonil)-fenil]-propānskābes metilestera (**136a**) (0.47 g, 1.33 mmol) maisījumam THF (20 ml) pie 0 °C pievieno NaH (60% minerāleļļā, 0.052 g, 2.19 mmol). Maisa istabas temperatūrā 2 h. Reakcijas konversija nav pilnīga, tāpēc silda pie 40 °C 6 h. Pēc 12 h maisīšanas istabas temperatūrā, turpina maisīt pie 50 °C 6 h. Reakcijas maisījumam pievieno DMF (1 ml) un turpina sildīt 1.5 h. Atdzesē līdz

istabas temperatūrai un reakcijas maisījumam pievieno H₂O (20 ml), ekstrahē ar EtOAc (3 × 20 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.187 g (44%), balta cieta viela. T_{kuš}=97-101 °C. PSH: R_f=0.42, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode II), t_R=6.11 min, m/z 318 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 2.60 (3H, s); 3.40 (1H, dd, J=7.6 un 16 Hz); 3.57 (1H, dd, J= 6.4 un 16 Hz); 3.72 (3H, s); 3.52 (1H, t, J=6.4 Hz); 7.35 (1H, d, J=1.8 Hz); 7.45 (1H, dd, J=1.8 un 8.2 Hz); 7.84 (1H, d, J=8.2 Hz). ¹³C-KMR (CDCl₃, 100 MHz) δ, m.d.: 25.8; 29.1; 53.0; 56.9; 125.3; 128.2; 128.9; 135.9; 136.1; 140.0; 168.9; 169.3. H-ŠH: (Metode D), t_R=9.73 min, ee 75%.

Metode II. (*S*)-2-Acetilamino-3-[5-hlor-2-(hlorsulfonil)-fenil]-propānskābes metilestera (**136a**) (0.966 g, 2.73 mmol) maisījumam THF (20 ml) pie -78 °C lēnām pievieno LiHMDS (1.0M šķīdums THF, 2.68 ml, 2.727 mmol) un maisa šajā temperatūrā 3 h. Reakcijas konversija nav pilnīga, tāpēc pievieno LiHMDS (5 μl) un maisa 30 min. Reakcijas maisījumam pievieno H₂O (5 ml) un ļauj uzsilt līdz istabas temperatūrai. Maisījumu atšķaida ar H₂O (20 ml) un ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3 × 20 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.493 g (57%). H-ŠH: (Metode C), t_R=9.71 min, ee 59%.

Metode V. (*S*)-2-Acetilamino-3-[5-hlor-2-(hlorsulfonil)-fenil]-propānskābes metilestera (**136a**) (0.030 g, 0.085 mmol) šķīdumam CH₂Cl₂ (2 ml) pievieno DIEA (14 μl, 0.085 mmol) un maisa istabas temperatūrā 2 h. Reakcijas maisījumam pievieno 1N HCl ūdens šķīdumu (1 ml) un ekstrahē. Atdalīto organisko slāni žāvē virs Na₂SO₄ un ietvaicē. Attīra izmantojot preparatīvo plākšņu hromatogrāfiju (eluents – Hex:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.003 g (11%). H-ŠH: (Metode C), t_R=9.65 min, ee 76%.

(*R*)-2-Acetil-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (137b**)**

Metode I. Iegūst no (*R*)-2-acetilamino-3-[5-hlor-2-(hlorsulfonil)-fenil]-propānskābes metilestera (**136b**) analogiski (*S*)-izomēram **137a**. Balta cieta viela. 0.136 g (32%). T_{kuš}=99-102 °C. H-ŠH: (Metode D), t_R=12.97 min, ee 77%. Uzrāda tādas pašas spektroskopiskās īpašības kā (*S*)-izomērs **137a**.

Metode II. Iegūst no (*R*)-2-acetilamino-3-[5-hlor-2-(hlorsulfonil)-fenil]-propānskābes metilestera (**136b**) analogiski (*S*)-izomēram **137a**. Balta cieta viela. 0.575 g (48%). H-ŠH: (Metode C), t_R=16.01 min, ee 61%.

Metode III. (*R*)-2-Acetilamino-3-[5-hlor-2-(hlorsulfonil)-fenil]-propānskābes metilestera (**136b**) (0.025 g, 0.071 mmol) šķīdumam pie -10 °C CH₂Cl₂ (2 ml) pievieno DBU (10 μl, 0.007 mmol) un maisa pie šīs temperatūras 40 min. Reakcijas konversija nav pilnīga, tāpēc atkārtoti pievieno DBU (10 μl, 0.007 mmol) un turpina maisīt 5 min. Reakcijas maisījumam pievieno CH₂Cl₂ (5 ml) un ekstrahē ar H₂O (1 × 5 ml). Organisko fāzi atdala un žāvē virs Na₂SO₄, ietvaicē. Attīra izmantojot preparatīvo plākšņu hromatogrāfiju (eluents-Hex:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.006 g (27%). H-ŠH: (Metode C), t_R=16.04 min, ee 9%.

Metode VI. (*R*)-2-Acetilamino-3-[5-hlor-2-(hlorsulfonil)-fenil]-propānskābes metilestera (**136b**) (0.055 g, 0.155 mmol) šķīdumam CH₂Cl₂ (3 ml) pievieno Et₃N (44 μl, 0.311 mmol) un DMAP (0.006 g, 0.047 mmol). Pēc tam maisa istabas temperatūrā 3 h. Reakcijas maisījumam pievieno 0.1N HCl ūdens šķīdumu (3 ml) un ekstrahē. Atdalīto organisko slāni žāvē virs Na₂SO₄ un ietvaicē. Attīra izmantojot preparatīvo plākšņu hromatogrāfiju (eluents – Hex:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.004 g (8%). H-ŠH: (Metode C), t_R=16.01 min, ee 73%.

(*S*)-2-Acetilamino-3-(5-hlor-2-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-fenil)-propānskābes metilesteris (138a)

(*S*)-2-Acetilamino-3-[5-hlor-2-(hlorsulfonil)-fenil]-propānskābes metilestera (**136a**) (0.02 g, 0.056 mmol) šķīdumam CH₂Cl₂ (1 ml) pievieno 2N Me₂NH šķīdumu THF (30 μl) un maisa istabas temperatūrā 1 h. Tad atkārtoti pievieno 2N Me₂NH šķīdumu THF (15 μl) un turpina maisīt 1 h. Reakcijas konversija nav pilnīga, tāpēc vēlreiz pievieno 2N Me₂NH šķīdumu THF (15 μl) un maisa 1 h. Šķīdinātāju ietvaicē un iegūto eļļu izgulsnē ar Et₂O. Iegūst 0.008 g (39%), dzeltena cieta viela. T_{kuš}=111-114 °C. PSH: R_f=0.24, Hex:EtOAc-1:1. ŠH-MS (Metode II), t_R=5.33 min, *m/z* 363 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 2.80 (6H, s); 3.34 (1H, dd, *J*=4.4 un 13.8 Hz); 3.44 (1H, dd, *J*=11.2 un 13.8 Hz); 3.76 (3H, s); 4.71 – 4.77 (1H, m); 6.77 (1H, plats d, *J*=10.0 Hz); 7.37 (1H, dd, *J*=2.0 un 8.4 Hz); 7.47 (1H, d, *J*=2.0 Hz); 7.80 (1H, d, *J*=8.4 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 22.8; 34.1; 34.7; 52.6; 54.0; 127.6; 131.3; 132.6; 134.7; 138.8; 139.5; 170.2; 171.6. H-ŠH: (Metode H), t_R=17.86 min.

(*R*)-2-Acetilamino-3-(5-hlor-2-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-fenil)-propānskābes metilesteris (138b)

Iegūst no (*R*)-2-acetilamino-3-[5-hlor-2-(hlorsulfonil)-fenil]-propānskābes metilestera (**136b**) analogiski (*S*)-izomēram **138a**. Dzeltena cieta viela. 0.018 g (87%). T_{kuš}=108-111 °C. H-ŠH:

(Metode H), $t_R=17.86$ min. Uzrāda tādas pašas spektroskopiskās īpašības kā (*S*)-izomērs **138a**.

(Z)-2-Acetilamino-3-(3-hlorfenil)-akrilskābe (139)

ClSO_3H (0.16 ml, 1.478 mmol) un SOCl_2 (9 μl , 0.118 mmol) šķīdumam pievieno (*Z*)-2-acetilamino-3-(3-hlorfenil)-metilakrilātu (**134a**) (0.15 g, 0.591 mmol) un maisa pie šīs temperatūras 15 min. Pēc tam turpina maisīt 16 h un reakcijas maisījumu uzlej uz ledus. Ūdens šķīdumu ekstrahē ar EtOAc (3 \times 20 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na_2SO_4 , filtrē un ietvaicē. Iegūtās nogulsnes mazgā ar Et_2O un filtrē. Iegūst 0.096 g (68%), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=186-189$ °C. ŠH-MS (Metode II), $t_R=4.57$ min, m/z 238 $[\text{M}-1]^-$. ^1H -KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ , m.d.: 1.98 (3H, s); 7.17 (1H, s); 7.41 – 7.44 (2H, m); 7.54 – 7.58 (1H, m); 7.65 (1H, s); 9.57 (1H, s). ^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 22.4; 128.1; 128.5; 128.6; 128.9; 130.2; 133.1; 135.7; 166.0; 169.0.

(S)-6-Hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (140a)

(*S*)-2-Acetil-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**137a**) šķīdumam (0.16 g, 0.5 mmol) MeOH (5 ml) pievieno konc. HCl (0.12 ml) un maisa istabas temperatūrā 48 h. Reakcijas maisījumam pievieno H_2O (20 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 \times 20 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na_2SO_4 , filtrē un ietvaicē. Iegūtajām nogulsnēm pievieno Et_2O un filtrē. Iegūst 0.103 g (75%), balta cieta viela. Filtrātu ietvaicē un attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.029 g (ee 65%), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=127-131$ °C. PSH: $R_f=0.18$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode II, 210 nm), $t_R=5.42$ min, m/z 276 $[\text{M}+1]^+$. ^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 3.17 (1H, dd, $J=8.6$ un 16.6 Hz); 3.42 (1H, dd, $J=6.0$ un 16.6 Hz); 3.85 (3H, s); 4.64 (1H, dd, $J=6$ un 8.6 Hz); 5.08 (1H, d, $J=8.0$ Hz); 7.27 (1H, s); 7.41 (1H, dd, $J=1.6$ un 8.6 Hz); 7.77 (1H, d, $J=8.6$ Hz). ^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 30.4; 53.4; 54.3; 125.1; 128.4; 129.2; 135.0; 136.3; 138.5; 169.9. H-ŠH: (Metode E), $t_R=14.20$ min, ee 81%.

(R)-6-Hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (140b)

Iegūst no (R)-2-acetil-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**137b**) analogiski (S)-izomēram **140a**. Balta cieta viela. 0.066 g (86%). $T_{\text{kuš}}=127-131$ °C. H-ŠH: (Metode E), $t_{\text{R}}=15.46$ min, ee 65%. Uzrāda tādas pašas spektroskopiskās īpašības kā (S)-izomērs **140a**.

(S)-2-(3-Brombenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (141a)

(S)-6-Hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**140a**) (0.081 g, 0.294 mmol) šķīdumam DMF (2 ml) pievieno NaH (60% minerāleļļā, 0.012 g, 0.485 mmol) un maisa istabas temperatūrā 30 min. Tad pievieno 3-brombenzilbromīdu (0.081 g, 0.323 mmol) un turpina maisīt istabas temperatūrā 22 h. Reakcijas maisījumam pievieno H₂O (40 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 15 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluentspetrolēteris:EtOAc, 2:1). Iegūst 0.079 g (60%), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=108-111$ °C. PSH: $R_{\text{f}}=0.35$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode IV), $t_{\text{R}}=6.18$ min, m/z 446 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.14 (1H, dd, $J=6.6$ un 16.6 Hz); 3.51 (1H, dd, $J=10.0$ un 16.6 Hz); 3.68 (3H, s); 4.29 (1H, dd, $J=6.6$ un 10.0 Hz); 4.33 (1H, d, $J=16.0$ Hz); 4.44 (1H, d, $J=16.0$ Hz); 7.12 - 7.19 (2H, m); 7.30 (1H, s); 7.37 - 7.40 (2H, m); 7.42 (1H, dd, $J=2.0$ un 8.4 Hz); 7.79 (1H, d, $J=8.4$ Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 27.4; 51.6; 52.9; 57.7; 122.6; 125.2; 127.1; 128.0; 129.2; 130.0; 131.2; 131.6; 135.7; 136.1; 137.3; 138.7; 169.6. H-ŠH: (Metode B), $t_{\text{R}}=18.23$ min, ee 69%.

(R)-2-(3-Brombenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (141b)

Iegūst no (R)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**140b**) analogiski (S)-izomēram **141a**. Balta cieta viela. 0.033 g (37%). $T_{\text{kuš}}>99$ °C (sadalās). H-ŠH: (Metode B), $t_{\text{R}}=21.50$ min, ee 57%. Uzrāda tādas pašas spektroskopiskās īpašības kā (S)-izomērs **141a**.

(S)-2-(3-Brombenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (142a)

(S)-2-(3-Brombenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**141a**) (0.031 g, 0.070 mmol) šķīdumam dioksānā (1 ml) pievieno 4N HCl šķīdumu dioksānā (0.5 ml) un H₂O (0.1 ml). Silda pie 50 °C 2 h. Reakcijas konversija nav pilnīga, tāpēc pievieno konc. HCl (90 μl) un turpina sildīt 3 h. Atdzesē līdz istabas temperatūrai un pievieno H₂O (3 ml). Ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3 × 5 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Nogulsnes mazgā ar Et₂O. Iegūst 0.025 g (83%), balta cieta viela. H-ŠH: (Metode B), t_R=21.64 min, ee 39%.

(S)-2-(3-Brombenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilestera (**151a**) (0.128 g, 0.28 mmol) šķīdumam dioksānā (1 ml) pievieno konc. HCl (0.8 ml) un maisa istabas temperatūrā 4 nedēļas. Reakcijas maisījumam pievieno H₂O (8 ml) un ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). Apvienotos organiskos slāņus mazgā ar NaCl piesātinātu šķīdumu, žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Iegūto atlikumu izgulsnē ar Et₂O, filtrē. Iegūst 0.024 g, ee 25%. Filtrātu ietvaicē un iegūtās nogulsnes mazgā heksāna/CH₂Cl₂ šķīdumu, filtrē. Iegūst 0.011 g, ee 49%. Filtrātu ietvaicē un iegūtās nogulsnes mazgā ar heksāna/Et₂O šķīdumu. Iegūst 0.021 g (17%), balta cieta viela. T_{kuš}>133 °C (sadalās). ŠH-MS (Metode II), t_R=6.84 min, m/z 428 [M-1]⁻. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.25 (1H, dd, J=7.2 un 16.0 Hz); 3.47 (1H, dd, J=10.0 un 16.0 Hz); 4.31 (1H, dd, J=6.8 un 10.0 Hz); 4.37 (1H, d, J=15.6 Hz); 4.41 (1H, d, J=15.6 Hz); 7.12 – 7.19 (2H, m); 7.29 (1H, s); 7.31 (1H, d, J=1.6 Hz); 7.39 (1H, dt, J=2.0 un 8.0 Hz); 7.45 (1H, dd, J=1.6 un 8.4 Hz); 7.81 (1H, d, J=8.4 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 28.8; 53.5; 123.7; 127.2; 129.2; 129.6; 131.5; 131.9; 132.3; 133.2; 138.2; 139.3; 139.6; 141.2; 203.1. H-ŠH: (Metode F), t_R=20.57 min, ee 90%.

(R)-2-(3-Brombenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābe (142b)

(R)-2-(3-Brombenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**141b**) (0.022 g, 0.05 mmol) šķīdumam THF pievieno LiOH·H₂O (0.002 g, 0.05 mmol) šķīdumu H₂O (1 ml) un maisa istabas temperatūrā 4 h. Pēc tam ietvaicē THF. Ūdens fāzi paskābina ar 1N HCl un ekstrahē ar EtOAc (3 × 15 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Iegūto eļļu izgulsnē ar heksānu, filtrē un mazgā ar Et₂O. Iegūst 0.015 g (70%), balta cieta viela. H-ŠH: (Metode B), t_R=20.20 min, ee 19%.

(*R*)-2-(3-Brombenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilestera (**151b**) (0.225 g, 0.49 mmol) šķīdumam dioksānā (1.5 ml) pievieno konc. HCl (1 ml) un maisa istabas temperatūrā 4 nedēļas. Reakcijas maisījumam pievieno H₂O (10 ml) un ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). Apvienotos organiskos slāņus mazgā ar NaCl piesātinātu šķīdumu, žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Iegūto atlikumu izgulsnē ar Et₂O, filtrē. Iegūst 0.022 g, ee 21%. Filtrātu ietvaicē un iegūtās nogulsnes mazgā heksāna/CH₂Cl₂ šķīdumu, filtrē. Iegūst 0.030 g, ee 25%. Filtrātu ietvaicē un iegūtās nogulsnes mazgā ar heksāna/Et₂O šķīdumu. Iegūst 0.006 g, ee 13%. Filtrātu ietvaicē un iegūtās nogulsnes mazgā ar heksāna/CH₂Cl₂ šķīdumu, filtrē. Iegūst 0.052 g (25%), balta cieta viela. T_{kuš}>133 °C (sadalās). H-ŠH: (Metode F), t_R=19.23 min, ee 91%. Uzrāda tādas pašas spektroskopiskās īpašības kā (*S*)-izomērs **142a**.

Etil-2-amino-3-hidroksipropionāta hidrogēnhlorīds (144)

Serīna **143** (15 g, 142.73 mmol) suspensijai EtOH (70 ml) pie -4 °C lēnām pievieno SOCl₂ (11.4 ml, 157.003 mmol). Tad vāra ar ateci 1 h. Atdzesē līdz istabas temperatūrai un atstāj saldētavā uz 15 h. Izkritušās nogulsnes filtrē, mazgā ar Et₂O. Iegūst 21.548 g (89%), balta cieta viela. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 1.22 (3H, t, *J*=7 Hz); 3.82 (2H, s); 4.04 (1H, t, *J*=3.6 Hz); 4.18 (2H, kv, *J*=7 Hz); 5.63 (1H, s); 8.61 (3H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 13.9; 54.3; 59.4; 61.6; 167.9.

2-Acetamīd-3-acetoksipropānskābes etilesteris (145)

Etil-2-amino-3-hidroksipropionāta hidrogēnhlorīda (**144**) (10 g, 59.172 mmol) suspensiju CH₂Cl₂ (20 ml) atdzesē līdz -5 °C un pievieno piridīnu (28.57 ml, 353.757 mmol). Reakcijas maisījuma temperatūra uzsila līdz 2 °C un to vēlreiz atdzesē līdz -7 °C. Tad pievieno etiķskābes anhidrīdu (20.06 ml, 294.797 mmol) un maisa istabas temperatūrā 15 h. Reakcijas maisījumu mazgā ar 1N HCl ūdens šķīdumu (3 × 40 ml) un piesātinātu NaCl šķīdumu (20 ml). Organisko fāzi žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Iegūst gaiši dzeltenu eļļu, kuru izgulsnē ar Et₂O. Iegūst 6.110 g (47%), balta cieta viela. T_{kuš}=63-66 °C. PSH: R_f=0.12 – 0.38, Hex:EtOAc-2:1, KMnO₄. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.27 (3H, t, *J*=7.2 Hz); 2.04 (6H, s); 4.23 (2H, kv, *J*=7.2 Hz); 4.32 (1H, dd, *J*=4.0 un 11.2 Hz); 4.46 (1H, dd, *J*=4.0 un 11.2 Hz); 4.81 – 4.84 (1H, m); 6.29 (1H, d, *J*=6.0 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.0; 20.5; 23.0; 51.7; 62.0; 64.0; 169.5; 169.8; 170.4.

2-Acetilaminoetilakrilāts (146)

2-Acetamīd-3-acetoksipropānskābes etilestera (**145**) (10.5 g, 48.338 mmol) šķīdumam MeCN (30 ml) pievieno K₂CO₃ (26.772 g, 193.352 mmol) un vāra ar atteci 8 h. Tad maisa istabas temperatūrā 14 h un turpina vārīt ar atteci 2 h. Atdzesē līdz istabas temperatūrai un filtrē. Šķīdinātāju ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluenti-CH₂Cl₂). Iegūst 6.227 g (82%), bezkrāsaina eļļa. PSH: R_f=0.32, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode II) t_R=3.75 min, *m/z* 157 [M+1]⁺. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.34 (3H, t, *J*=7.4 Hz); 2.12 (3H, s); 4.28 (2H, kv, *J*=7.4 Hz); 5.87 (1H, d, *J*=1.4 Hz); 6.58 (1H, s); 7.74 (1H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 13.99; 24.5; 62.1; 108.2; 131.0; 164.0; 168.7.

2-Acetilamino-3-(3-hlorofenil)-propēnskābes etilesteris (147)

Iegūst no 1-jod-3-hlorbenzola **132a** un 2-acetilaminoetilakrilāta (**146**) analogiski savienojumam **134a**. Balta cieta viela. 1.350 g (40%). T_{kuš}=111-114 °C. PSH: R_f=0.16, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode II), t_R=7.52 min, *m/z* 268 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.36 (3H, t, *J*=7.2 Hz); 2.13 (3H, s); 4.31 (2H, kv, *J*=7.2 Hz); 7.11 (1H, s); 7.29 - 7.31 (2H, m); 7.43 - 7.45 (1H, m); 7.67 (1H, s); 9.70 (1H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.1; 23.2; 61.9; 125.2; 127.5; 129.0; 129.2; 129.6; 129.7; 134.2; 135.7; 164.9; 168.7.

(S)-2-Acetilamino-3-(3-hlorfenil)-propēnskābes etilesteris (148)

Iegūst no 2-acetilamino-3-(3-hlorfenil)-propēnskābes etilestera (**147**) un *R*-liganda **131a** analogiski savienojumam **135a**. Balta cieta viela. 0.652 g (65%), T_{kuš}=82-85 °C. PSH: R_f=0.33, Hex:EtOAc-1:1. ŠH-MS (Metode IV), t_R=2.11 min, *m/z* 270 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.23 (3H, t, *J*=7.2 Hz); 2.01 (3H, s); 3.05 - 3.15 (2H, m); 4.18 (2H, kv, *J*=7.2 Hz); 4.82 - 4.87 (1H, m); 5.95 (1H, d, *J*=6.4 Hz); 6.99 - 7.01 (1H, m); 7.10 (1H, s); 7.21 - 7.23 (2H, m). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.1; 23.1; 37.6; 53.0; 61.7; 127.2; 127.4; 129.5; 127.7; 134.2; 138.0; 169.5; 171.3.

(S)-2-Acetilamino-3-[5-hlor-2-(hlorsulfonil)-fenil]-propēnskābe (149)

CISO₃H (1 ml) šķīdumam pie 0 °C pievieno (*R*)-2-acetilamino-3-(3-hlorfenil)-propēnskābes etilesteri (**148**) (0.1 g, 0.371 mmol) un maisa pie šīs temperatūras 15 min. Tad turpina maisīt istabas temperatūrā 19 h. Tumši zaļo šķīdumu uzlej uz ledus, izkrīt nogulsnes un filtrē. Nogulsnes izšķīdina CH₂Cl₂ un žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Iegūst 0.078 g (62%),

brūna cieta viela. $T_{\text{kuš}} > 131$ °C (sadalās). ŠH-MS (Metode II), $t_{\text{R}} = 5.12$ min, m/z 338 [M-1]. ^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.98 (3H, s); 3.63 (2H, d, $J = 7.6$ Hz); 4.87 (1H, kv, 7.6 Hz); 6.54 (1H, plats d, $J = 8.2$ Hz); 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); 7.61 (1H, s); 8.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz). ^{13}C -KMR (100 MHz, acetons- d_6) δ , m.d.: 19.9; 33.0; 55.7; 126.8; 129.4; 131.2; 135.6; 136.9; 143.2; 170.0. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S} \times \text{H}_2\text{O}$: atr., %, C 37.16; H 3.99; N 3.72; apr., %, C 36.89; H 3.66; N 3.91.

(S)-6-Hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (150a)

(S)-2-Acetil-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**137a**) (0.366 g, 1.06 mmol) šķīdumam abs. EtOH (14 ml) pievieno konc. H_2SO_4 (0.23 ml) un maisa istabas temperatūrā 88 h. Reakcijas maisījumam pievieno H_2O (70 ml), izkrīt nogulsnes, filtrē. Attīra kristalizējot no EtOH. Iegūst 0.126 g (41%), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}} > 98$ °C (sadalās). PSH: $R_f = 0.27$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode II, 210 nm), $t_{\text{R}} = 5.85$ min, m/z 312 [M+Na $^+$] $^+$. ^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.32 (3H, t, $J = 7.4$ Hz); 3.15 (1H, dd, $J = 8.2$ un 16.4 Hz); 3.43 (1H, dd, $J = 5.8$ un 16.4 Hz); 4.29 (2H, kv, $J = 7.4$ Hz); 4.56 – 4.67 (1H, m); 5.10 (1H, d, $J = 7.2$ Hz); 7.26 (1H, s); 7.40 (1H, d, $J = 9.0$ Hz); 7.77 (1H, d, $J = 9.0$ Hz). ^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 14.1; 30.5; 54.4; 62.8; 125.2; 128.4; 129.2; 135.0; 136.4; 138.6; 169.4. H-ŠH: (Metode C), $t_{\text{R}} = 9.71$ min, ee 68%.

(R)-6-Hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (150b)

Iegūst no (R)-2-acetil-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**137b**) analogiski savienojumam **150a**. Balta cieta viela. 0.216 g (52%). $T_{\text{kuš}} > 104$ °C (sadalās). H-ŠH: (Metode C), $t_{\text{R}} = 11.03$ min, ee 67%. Uzrāda tādas pašas spektroskopiskās īpašības kā (S)-izomērs **150a**.

(S)-2-(3-Brombenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (151a)

(S)-6-Hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilestera (**150a**) (0.113 g, 0.39 mmol) šķīdumam CH_2Cl_2 (2 ml) pievieno DIEA (0.053 g, 0.41 mmol) un 3-brombenzilbromīdu (0.102 g, 0.41 mmol) un maisa istabas temperatūrā 112 h. Reakcijas maisījumam pievieno H_2O (10 ml) un ekstrahē (3 × 10 ml). Apvienotos organiskos slāņus

žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluentspetrolētris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.159 g (89%), balta cieta viela. T_{kuš}=100-103 °C. PSH: R_f=0.33, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode II), t_R=7.80 min, m/z 460 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz); 3.15 (1H, dd, J=6.6 un 16.6 Hz); 3.49 (1H, dd, J=10 un 16.6 Hz); 3.91 – 4.20 (2H, m); 4.30 (1H, dd, J=6.6 un 10.0 Hz); 4.33 (1H, d, J=15.2 Hz); 4.40 (1H, d, J=15.2 Hz); 7.12 – 7.20 (2H, m); 7.30 (1H, d, J=1.6 Hz); 7.37 – 7.43 (3H, m); 7.79 (1H, d, J=8.0 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 13.9; 27.3; 51.5; 58.0; 62.2; 122.6; 125.3; 127.1; 128.0; 129.2; 130.0; 131.1; 131.5; 135.8; 136.0; 137.6; 138.6; 169.1. H-ŠH: (Metode F), t_R=13.59 min, ee 65%.

(R)-2-(3-Brombenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilesteris (151b)

Iegūst no (R)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilestera (150b) analogiski savienojumam 151a. Balta cieta viela. 0.235 g (75%). T_{kuš}=101-106 °C. H-ŠH: (Metode F), t_R=15.41 min, ee 65%. Uzrāda tādas pašas spektroskopiskās īpašības kā (S)-izomērs 151a.

2-[1,1,3-Triokso-2H-benzo[d]izotiazol-2-il]-etiķskābes etilesteris (152a)

1,1,3-Triokso-2H-benzo[d]izotiazola (32) (3 g, 16.377 mmol) šķīdumam DMF (10 ml) pievieno NaH (60% minerālējā, 0.648 g, 27.021 mmol) un silda pie 80 °C 30 min. Reakcijas maisījumam pievieno etilbromacetātu (1.98 ml, 18.014 mmol) un turpina sildīt pie 80 °C 14 h. Atzēsē līdz istabas temperatūrai un pievieno H₂O (80 ml), izkritušās nogulsnes filtrē. Iegūto atlikumu pārkristalizē no EtOH. Iegūst 3.976 g (90%), balta cieta viela. T_{kuš}=105-108 °C. PSH: R_f=0.26, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode I) t_R=7.03 min, m/z nav jonizācijas [M±H][±]. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.30 (2H, t, J=7.4 Hz); 4.27 (2H, kv, J=7.4 Hz); 4.45 (2H, s); 7.82 – 7.99 (3H, m); 8.09 (1H, dd, J=2.2 un 6.2 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 14.0; 39.1; 62.2; 121.2; 125.4; 127.0; 134.5; 135.0; 137.7; 158.7; 165.8.

2-[5-Hlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazol-2-il]-etiķskābes etilesteris (152b)

Iegūst no 5-hlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazola (98b) analogiski savienojumam 152a. Balta cieta viela. 0.750 g (76%). T_{kuš}=112-115 °C. PSH: R_f=0.21, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode II) t_R=6.10 min, m/z 326 [M+Na]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 1.29 (3H, t, J=6.8 Hz); 4.26 (2H, kv, 6.8 Hz); 4.43 (2H, s); 7.84 – 7.90 (2H, m); 8.05 (1H, s). ¹³C-KMR

(100 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 14.0; 39.3; 62.4; 122.5; 125.7; 128.8; 135.1; 135.8; 141.5; 157.6; 165.6.

2-[5,6-Dihlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazol-2-il]-etiķskābes etilesteris (152c)

Iegūst no 5,6-dihlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazola (**98c**) analogiski savienojumam **152a**. Balta cieta viela. 3.212 g (56%). $T_{\text{kuš}}=149-152$ °C. PSH: $R_f=0.32$, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode II) $t_R=6.64$ min, m/z 338 $[M+1]^+$. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 1.29 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 4.26 (2H, kv, $J=7.2$ Hz); 4.43 (2H, s); 8.04 (1H, s); 8.16 (1H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 14.0; 39.4; 62.4; 123.3; 126.4; 127.2; 136.5; 140.1; 140.5; 157.0; 165.4.

4-Hidroksi-6-hlor-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (153a)

Iegūst no 2-[5-hlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazol-2-il]-etiķskābes etilestera (**152b**) analogiski savienojumam **34a**. Balta cieta viela. 0.584 g (82%). $T_{\text{kuš}}=220-223$ °C. PSH: $R_f=0.16$, Hex:EtOAc:CH₃COOH-6:1:0.01. ŠH-MS (Metode II) $t_R=5.96$ min, m/z 288 $[M-1]^-$. ¹H-KMR (400 MHz, acetons-d₆) δ , m.d.: 3.95 (3H, s); 7.85 - 7.93 (2H, m); 8.03 (1H, d, $J=2$ Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, acetons-d₆) δ , m.d.: 54.4; 108.3; 125.7; 127.3; 131.7; 134.0; 138.3; 139.9; 155.0; 170.6.

4-Hidroksi-6,7-dihlor-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (153b)

Iegūst no 2-[5,6-dihlor-1,1,3-triokso-2H-benzo[d]izotiazol-2-il]-etiķskābes etilestera (**152c**) analogiski savienojumam **34a**. Balta cieta viela. 1.77 g (60%). $T_{\text{kuš}}>224$ °C (sadalās). PSH: $R_f=0.20$, Hex:EtOAc:CH₃COOH-4:1:0.01. ŠH-MS (Metode II) $t_R=6.47$ min, m/z 322 $[M-1]^-$. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ , m.d.: 3.96 (3H, s); 6.32 (1H, s); 7.97 (1H, s); 8.15 (1H, s); 11.32 (1H, s). ¹³C-KMR (100 MHz, acetons-d₆) δ , m.d.: 54.5; 108.5; 125.8; 129.6; 130.0; 137.6; 138.3; 139.1; 154.6; 170.5.

4-Hidroksi-3-(hidroksimetil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīns (155)

4-Hidroksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**34a**) (0.1 g, 0.392 mmol) šķīdumam EtOH (1.5 ml) pievieno CuSO₄ (0.006 g, 0.039 mmol) šķīdumu ūdenī (20 μ l) un atdzesē līdz 0 °C. Tad pievieno NaBH₄ (0.074 g, 1.959 mmol) un maisa pie šīs

temperatūras 30 min. Pēc tam maisa istabas temperatūrā 35 min un reakcijas maisījumam pievieno H₂O (10 ml), ekstrahē ar EtOAc (3 × 10 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Iegūto eļļu izgulsnē ar Et₂O un filtrē. Iegūst 0.025 g (28%), balta cieta viela. T_{kuš}=163-166 °C. PSH: R_f=0.19 – 0.42, heksāns:EtOAc:CH₃COOH-1:1:0.01, KMnO₄. ŠH-MS (Metode II, 210 nm) t_R=2.08 min, m/z 230 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.48 – 3.56 (1H, m); 3.65 – 3.71 (1H, m); 3.74 – 3.79 (1H, m); 4.58 (1H, t, J=9.2 Hz); 4.87 (1H, t, J=5.6 Hz); 5.97 (1H, d, J=8.4 Hz); 7.44 – 7.51 (2H, m); 7.59 (2H, m); 7.69 (1H, d, J=8.0 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, metanols-d₄) δ, m.d.: 62.1; 62.5; 66.0; 124.3; 129.0; 129.1; 133.4; 139.0; 141.1.

4-Metānsulfoniloksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (156)

4-Hidroksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**34a**) (0.15 g, 0.588 mmol) šķīdumam CH₂Cl₂ (3 ml) pievieno Et₃N (0.24 ml, 1.764 mmol), atdzesē līdz 0 °C un lēnām pievieno MsCl (0.11 ml, 1.47 mmol). Pēc tam maisa istabas temperatūrā 16 h. Reakcijas maisījumu mazgā ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu un 4M HCl ūdens šķīdumu. Organisko fāzi žāvē virs Na₂SO₄ un ietvaicē. Iegūto atlikumu mazgā ar Et₂O. Iegūst produktu **156a** 0.72 g (36%), balta cieta viela. Filtrātu ietvaicē un attīra, izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petroēteris:EtOAc, 1:1). Iegūst **156b** 0.15 g, balta cieta viela.

156a PSH: R_f=0.19, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode II) t_R=5.63 min, m/z 332 [M-1]⁻. ¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.36 (3H, s); 3.98 (3H, s); 7.54 (1H, s); 7.67 – 7.82 (2H, m); 7.96 (1H, dd, J=1.4 un 6.4 Hz); 8.08 (1H, dd, J=1.4 un 6.4 Hz).

156b PSH: R_f=0.15, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode II) t_R=5.61 min, m/z 412 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.30 (3H, s); 3.56 (3H, s); 3.95 (3H, s); 7.74 – 7.84 (2H, m); 7.94 (1H, dd, J=1.0 un 7.4 Hz); 8.05 (1H, dd, J=1.0 un 7.4 Hz).

4-Hidroksi-6-hlor-2-metil-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (157a)

4-Hidroksi-6-hlor-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**153a**) (0.538 g, 1.857 mmol), MeI (0.5 ml, 6.45 mmol), H₂O (2 ml), EtOH (7 ml) un 1N NaOH (2 ml) šķīdumu maisa istabas temperatūrā 64 h. Reakcijas maisījumam pievieno H₂O (40 ml), izkrīt baltas nogulsnes, filtrē un mazgā ar H₂O. Iegūtās nogulsnes izšķīdina CH₂Cl₂ un žāvē virs Na₂SO₄, ietvaicē. Iegūst 0.393 g (70%), balta cieta viela. T_{kuš}=201-204 °C. PSH: R_f=0.29,

Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode II) $t_R=6.75$ min, m/z 304 $[M+1]^+$. 1H -KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ , m.d.: 2.96 (3H, s); 3.97 (3H, s); 7.67 (1H, dd, $J=2.0$ un 8.6 Hz); 7.81 (1H, d, $J=8.6$ Hz); 8.02 (1H, d, $J=2.0$ Hz); 12.01 (1H, s). ^{13}C -KMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ , m.d.: 38.6; 53.0; 110.8; 125.4; 126.6; 129.5; 132.5; 134.0; 139.2; 157.6; 169.6.

4-Hidroksi-6,7-dihlor-2-metil-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (157b)

Iegūst no 4-hidroksi-6,7-dihlor-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**153b**) analogiski savienojumam **157a**. Produkta **157b** un izejvielas **153b** maisījums (0.89 g) (1:1), balta cieta viela. PSH: $R_f=0.35$, Hex:EtOAc-1:1. ŠH-MS (Metode II) $t_R=6.70$ un 7.35 min, m/z 324 un 336 $[M-1]^-$. 1H -KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ , m.d.: 2.98 (3H, s); 3.96 (3H, s); 7.94 (1H, s); 8.12 (1H, s); 12.00 (1H, s).

2-Metil-4-metānsulfoniloksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (158)

Iegūst no 4-hidroksi-2-metil-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**36**) analogiski savienojumam **156**. Balta cieta viela. 0.38 g (86%). $T_{kuss}=139-142$ °C. PSH: $R_f=0.18$, Hex:EtOAc-2:1. ŠH-MS (Metode II) $t_R=5.62$ min, m/z 370 $[M+Na]^+$. 1H -KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ , m.d.: 3.16 (3H, s); 3.21 (3H, s); 3.95 (3H, s); 7.69 – 7.78 (2H, m); 7.88 (1H, d, $J=7.8$ Hz); 7.99 (1H, d, $J=7.8$ Hz). ^{13}C -KMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ , m.d.: 36.4; 39.1; 53.2; 122.8; 126.4; 127.7; 128.4; 131.8; 132.5; 134.0; 139.9; 161.2.

2-Metil-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (86) un 3-(hidroksimetil)-2-metil-4-metānsulfoniloksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīns (159)

$NiCl_2$ (0.018 g, 0.144 mmol) šķīdumam sausā THF (1 ml) pievieno $NaBH_4$ (0.005g, 0.144 mmol) un maisa istabas temperatūrā 30 min. Tad pievieno 2-metil-4-metānsulfoniloksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteri (**158**) (0.05 g, 0.144 mmol) un maisa istabas temperatūrā 30 min. Pēc tam mazās porcijās pievieno $NaBH_4$ (0.011 mg, 0.288 mmol) un turpina maisīt 1 h. Reakcijas maisījumu filtrē caur celītu un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 2:1) un preparatīvo plākšņu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 2:1). Iegūst **86** 0.008 g (22%), balta cieta viela, un **159** 0.003 g, bezkrāsaina eļļa.

86 $T_{\text{kuš}}=129-132$ °C. PSH: $R_f=0.23$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode II) $t_R=5.56$ min, m/z 254 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 3.25 (3H, s); 3.93 (3H, s); 7.54 – 7.57 (1H, m); 7.58 (1H, s); 7.62 – 7.69 (2H, m); 7.90 – 7.93 (1H, m). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 36.3; 52.9; 122.6; 122.7; 129.2; 130.5; 130.9; 132.3; 133.5; 162.8.

159 PSH: $R_f=0.27$, Hex:EtOAc-1:1. $^1\text{H-KMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 2.68 (1H, t, $J=7.4$ Hz); 3.07 (3H, s); 3.47 (3H, s); 4.63 (2H, d, $J=7.4$ Hz); 7.60 – 7.67 (2H, m); 7.71 – 7.78 (2H, m); 7.89 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

2-Metil-4-trifluormetānsulfoniloksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (160a)

4-Hidroksi-2-metil-1,1-diokso-2Hbenzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**36**) (1.87 g, 6.944 mmol) CH_2Cl_2 šķīdumam (20 ml) pie 0 °C pievieno piridīnu (2.83 ml, 34.722 mmol) un trifluormetānsulfonskābes anhidrīdu (1.4 ml, 8.333 mmol). Maisa istabas temperatūrā 2 h. Reakcijas maisījumam pievieno EtOAc (40 ml), mazgā ar 1N HCl ūdens šķīdumu (40 ml) un piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (40 ml). Organisko fāzi žāvē virs Na_2SO_4 un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 2.503 g (90%), balta cieta viela. $T_{\text{kuš}}=102-105$ °C. PSH: $R_f=0.19$, Hex:EtOAc-4:1. ŠH-MS (Metode II) $t_R=6.86$ min, m/z 402 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 3.21 (3H, s); 3.99 (3H, s); 7.73 – 7.81 (2H, m); 7.83 (1H, dd, $J=1.8$ un 7.2 Hz); 7.92 (1H, dd, $J=1.8$ un 7.2 Hz). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 36.0; 53.5; 116.7; 119.9; 122.8; 124.7; 127.; 128.6; 132.0; 132.6; 133.7; 138.2; 160.3.

6-Hlor-2-metil-4-trifluormetānsulfoniloksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (160b)

Iegūst no 4-hidroksi-6-hlor-2-metil-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**157a**) analogiski savienojumam **160a**. Balta cieta viela. 0.429 g (85%). $T_{\text{kuš}}=172-175$ °C. PSH: $R_f=0.21$, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode II) $t_R=7.36$ min, m/z 436 $[M+1]^+$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 3.23 (3H, s); 3.99 (3H, s); 7.70 (1H, dd, $J=2.0$ un 8.2 Hz); 7.77 (1H, d, $J=2.0$ Hz); 7.84 (1H, d, $J=8.2$ Hz). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 36.0; 53.7; 116.7; 119.9; 123.1; 124.3; 124.4; 128.9; 129.8; 131.7; 132.0; 136.3; 139.4; 159.9.

6,7-Dihlor-2-metil-4-trifluormetānsulfoniloksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (160c)

Iegūst no 4-hidroksi-6,7-dihlor-2-metil-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**157b**) analogiski savienojumam **160a**. Gaiši dzeltena cieta viela. 0.48 g (77%). $T_{\text{kuš}}=146-149$ °C. PSH: $R_f=0.22$, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode II) $t_R=7.68$ min, m/z nav jonizācijas $[M\pm H]^{\pm}$. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 3.24 (3H, s); 3.99 (3H, s); 7.88 (1H, s); 7.98 (1H, s). $^{13}\text{C-KMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 36.1; 53.8; 124.8; 126.3; 126.7; 129.7; 132.4; 136.2; 136.7; 138.0; 159.8.

2-Metil-4-trifluormetānsulfoniloksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (160a) reducēšana ar $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ reducējošo sistēmu

Metode I. $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.06 g, 0.249 mmol) šķīdumam MeOH (3 ml) pievieno NaBH_4 (0.009 g, 0.249 mmol) un maisa istabas temperatūrā 30 min. Pēc tam pievieno 2-metil-4-trifluormetānsulfoniloksi-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**160a**) (0.1 g, 0.249 mmol) šķīdumu MeOH (1 ml), maisa 30 min un mazās porcijās pievieno NaBH_4 (0.036 g, 0.996 mmol). Pēc 2 h maisīšanas tiek atkārtoti pievienots NaBH_4 (0.018 g, 0.498 mmol) un turpina maisīt 4 h. Tad vēlreiz pievieno NaBH_4 (0.009 g, 0.249 mmol) un maisa 12 h. Reakcijas maisījumu filtrē caur celītu un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.012 g 2-metil-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**66**) un 2-metil-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes etilestera (**161**) maisījumu (bezkrāsaina eļļa), kā arī 3-hidroksimetil-2-metil-1,1-diokso-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazīnu (**162**) 0.003 g, bezkrāsaina eļļa.

Savienojums **161** $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz); 2.82 (3H, s); 3.15 – 3.21 (1H, m, 4- CH_2 , pārklājas ar benzotiazīna **66** 4- CH_2); 3.40 – 3.48 (1H, m, 4- CH_2 , pārklājas ar benzotiazīna **66** 4- CH_2); 4.27 – 4.37 (2H, m); 4.74 (2H, m, 3-CH, pārklājas ar benzotiazīna **66** 3- CH_2); 7.31 (2H, d, $J=7.6$ Hz); 7.40 – 7.44 (2H, m); 7.49 – 7.53 (2H, m); 7.83 (2H, d, $J=7.6$ Hz).

Savienojums **162** PSH: $R_f=0.25$, heksāns:EtOAc-1:1. $^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 2.75 (3H, s); 2.91 (1H, dd, $J=6.0$ un 16.0 Hz); 3.10 (1H, dd, $J=11.6$ un 16.0 Hz); 3.64 – 3.71 (1H, m); 3.84 – 3.85 (2H, m); 7.31 (1H, d, $J=7.6$ Hz); 7.41 (1H, t, $J=7.2$ Hz); 7.51 (1H, td,

$J=1.2$ un 7.6 Hz); 7.83 (1H, dd, $J=1.2$ Hz un 7.6 Hz). ^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 26.8; 36.8; 62.1; 64.5; 124.7; 127.4; 129.1; 132.5; 135.2; 135.6.

Metode II. $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.188 g, 0.498 mmol) šķīdumam MeOH (2 ml) pievieno NaBH_4 (0.038 g, 0.997 mmol) un maisa istabas temperatūrā 30 min. Pēc tam pievieno 2-metil-4-trifluormetānsulfoniloksi-1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**160a**) (0.2 g, 0.498 mmol) šķīdumu MeOH (2 ml), maisa 30 min un mazās porcijās pievieno NaBH_4 (0.113 g, 2.99 mmol). Pēc 2 h maisīšanas tiek atkārtoti pievienots NaBH_4 (0.028 g, 0.747 mmol) un turpina maisīt vēl 3 h. Reakcijas maisījumu filtrē caur celītu un ietvaicē. Iegūtajam atlikumam pievieno H_2O (20 ml) un ekstrahē ar CH_2Cl_2 (3×20 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na_2SO_4 , filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 2-metil-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteri (**66**) 0.008 g (6%) un 3-hidroksimetil-2-metil-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīnu (**162**) 0.012 g. Ūdens fāzi paskābina ar 1N HCl ūdens šķīdumu un ekstrahē ar CH_2Cl_2 (3×20 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na_2SO_4 , filtrē un ietvaicē. Iegūst 0.037 g 4-hidroksi-1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**36**) un 2-metil-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes (**163**) maisījuma.

Savienojums **163** ŠH-MS (Metode II) $t_R=6.33$ min, m/z 242 $[\text{M}+1]^+$. ^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3) δ , m.d.: 2.84 (3H, s); 3.28 (1H, dd, $J=5.6$ un 16.6 Hz); 3.45 (1H, dd, $J=11.2$ un 16.6 Hz); 3.63 – 3.71 (1H, m); 3.83 – 3.86 (1H, m); 7.35 (1H, d, $J=8$ Hz); 7.39 – 7.44 (1H, m); 7.49 – 7.53 (1H, m); 7.84 (1H, dd, $J=1.2$ un 7.6 Hz).

Metode III. NiCl_2 (0.032 g, 0.249 mmol) šķīdumam sausā THF (2 ml) pievieno NaBH_4 (0.009 g, 0.249 mmol) un maisa istabas temperatūrā 30 min. Pēc tam pievieno 2-metil-4-trifluormetānsulfoniloksi-1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**160a**) (0.200 g, 0.498 mmol) šķīdumu sausā THF (1 ml), maisa 30 min un mazās porcijās pievieno NaBH_4 (0.018 g, 0.498 mmol). Pēc 36 h maisīšanas tiek atkārtoti pievienots NaBH_4 (0.018 g, 0.498 mmol) un turpina maisīt vēl 12 h. Reakcijas maisījumu filtrē caur celītu un ietvaicē. Iegūtajam atlikumam pievieno H_2O (20 ml) un ekstrahē ar CH_2Cl_2 (3×20 ml). Apvienotos organiskos slāņus žāvē virs Na_2SO_4 , filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 4-hidroksi-2-metil-1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**36**) un 3-hidroksimetil-2-metil-1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīna (**164**) maisījumu (0.02 g), kā arī 3-hidroksimetil-2-metil-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīnu (**162**) (0.005g).

Savienojums **164** ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.40 (3H, s); 4.49 (2H, s); 6.43 (1H, s); 7.36 (1H, d, *J*=7.6 Hz); 7.48 (1H, td, *J*=1.2 un 7.2 Hz); 7.58 (1H, td, *J*=1.6 un 7.6 Hz); 7.87 (1H, d, *J*=7.6 Hz).

Metode IV. NiCl₂·6H₂O (0.029 g, 0.125 mmol) šķīdumam MeOH (1 ml) pievieno NaBH₄ (0.005 g, 0.125 mmol) un maisa istabas temperatūrā 30 min. Pēc tam pievieno 2-metil-4-trifluormetānsulfoniloksi-1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**160a**) (0.05 g, 0.125 mmol) šķīdumu MeOH (1 ml) un maisa. Reakcijas maisījumu atdzesē līdz 0 °C un mazās porcijās pievieno NaBH₄ (0.009 g, 0.25 mmol), maisa 15 min. Pēc tam pievieno acetonu (2 ml) un reakcijas maisījumu filtrē caur celītu, ietvaicē. Iegūtajam atlikumam pievieno 0.1 N HCl ūdens šķīdumu (8 ml) un ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3 × 8 ml). Apvienotos organiskos slāņus mazgā ar NaCl piesātinātu ūdens šķīdumu un žāvē virs Na₂SO₄, filtrē, ietvaicē. Iegūst vielu **86**, **36**, **66**, un **160a** maisījumu (2:1:0.75:0.5, attiecīgi).

6-Hlor-2-metil-1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (165)

6-Hlor-2-metil-4-trifluormetānsulfoniloksi-1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera (**160b**) (0.05 g, 0.115 mmol) šķīdumam sausā dioksānā pievieno Pd(OAc)₂ (0.003 g, 0.011 mmol), DPPF (0.006 g, 0.011 mmol), HCOOH (9 μ, 0.229 mmol) un Et₃N (48 μl, 0.344 mmol). Reakcijas maisījumu silda pie 80 °C 4 h. Atdzesē līdz istabas temperatūrai, pievieno NaCl piesātinātu ūdens šķīdumu (10 ml) un ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). Apvienotās organiskās fāzes žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.028 g (85%), balta cieta viela. T_{kuš}=121-124 °C. PSH: R_f=0.24, Hex:EtOAc-6:1. ŠH-MS (Metode II) t_R=6.47 min, *m/z* 288 [M+1]⁺. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 3.27 (3H, s); 3.93 (3H, s); 7.49 (1H, s); 7.53 (1H, d, *J*=2.0 Hz); 7.60 (1H, dd, *J*=2.0 un 8.4 Hz); 7.83 (1H, d, *J*=8.4 Hz). ¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 36.3; 53.1; 121.1; 124.1; 128.7; 130.8; 131.7; 132.2; 134.6; 138.6; 162.4.

6-Hlor-2-metil-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteris (166)

NiCl₂·6H₂O (0.055 g, 0.229 mmol) šķīdumam MeOH (2 ml) pievieno NaBH₄ (0.009 g, 0.229 mmol) un maisa istabas temperatūrā 30 min. Pēc tam pievieno 6-hlor-2-metil-4-trifluormetānsulfoniloksi-1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilestera

(160b) (0.1 g, 0.229 mmol) šķīdumu MeOH (8 ml), maisa 30 min. Tad mazās porcijās pievieno NaBH₄ (0.017 g, 0.459 mmol) un turpina maisīt 1 h. Reakcijas maisījumam pievieno acetonu (5 ml) un filtrē caur celītu, ietvaicē. Iegūtajam atlikumam pievieno 0.1N HCl ūdens šķīdumu (20 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 15 ml). Apvienotos organiskos slāņus mazgā ar NaCl piesātinātu ūdens šķīdumu un žāvē virs Na₂SO₄, filtrē, ietvaicē. Attīra izmantojot kolonu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.005 g (8%), balta cieta viela. T_{kuš}=97-100 °C. PSH: R_f=0.23, Hex:EtOAc-4:1. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ, m.d.: 2.82 (3H, s); 3.15 (1H, dd, J=5.6 un 17.6 Hz); 3.42 (1H, dd, J=11.6 un 17.6 Hz); 3.87 (3H, s); 4.73 (1H, dd, J=5.6 un 11.6 Hz); 7.32 (1H, d, J=1.8 Hz); 7.40 (1H, dd, J=1.8 un 8.4 Hz); 7.77 (1H, d, J=8.4 Hz).

NiCl₂·6H₂O (0.014 g, 0.059 mmol) šķīdumam MeOH (1 ml) pievieno NaBH₄ (0.002 g, 0.059 mmol) un maisa istabas temperatūrā 30 min. Pēc tam pievieno 6-hlor-2-metil-1,1-diokso-2*H*-benzo[e][1,2]tiazīn-3-karbonskābes metilesteri (**165**) (0.017 g, 0.059 mmol) šķīdumu MeOH (1 ml), maisa 30 min. Tad mazās porcijās pievieno NaBH₄ (0.004 g, 0.118 mmol) un turpina maisīt 1.5 h. Reakcijas konversija nav pilnīga, tāpēc vēl pievieno NaBH₄ (0.004 g, 0.118 mmol) un turpina maisīt 30 min. Pēc tam vēlreiz pievieno NaBH₄ (0.002 g, 0.059 mmol) un maisa vēl 30 min. Reakcijas maisījumam pievieno acetonu (5 ml), filtrē caur celītu un ietvaicē. Iegūtajam atlikumam pievieno 0.1N HCl ūdens šķīdumu (10 ml) un ekstrahē ar EtOAc (3 × 10 ml). Apvienotās organiskās fāzes žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Attīra izmantojot preparatīvo plākšņu hromatogrāfiju (eluents-petrolēteris:EtOAc, 4:1). Iegūst 0.007 g (41%), balta cieta viela.

SECINĀJUMI

1. Izstrādāta 1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju iegūšanas metode no 2-(4-metoksibenzil)-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazoliem, izmantojot izotiazola cikla reducējošo atvēršanu, iegūtā 2-hidroksimetilbenzolsulfonamīda *N*-alkilēšanu ar etilbromacetātu un tai sekojošu hidroksimetilgrupas oksidēšanu par aldehīdgrupu, kas NaH ietekmē kondensējas ar *N*-karbmetoksimetilgrupu.
2. 2,4-Dihlor-*N*,6-dimetilbenzolsulfonamīda oksidatīvās ciklizācijas reakcijā ar hroma trioksīdu un perjodskābi notiek arī *N*-metilgrupas oksidācija un veidojas 5,7-dihlor-1,1,3-triokso-2*H*-benzo[d]izotiazols.
3. Piemērotākā *N*-aizsarggrupa 6-(hidroksimetil)-2,4-dihlorbenzolsulfonamīda funkcionalizācijai un ciklizācijai ir *p*-metoksibenzil- nevis *tert*-butilgrupa, kuras stēriskais efekts nomāc *N*-alkilēšanu.
4. Izstrādāta 3,4-dihidro-1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju metilesteru enantioselektīva sintēze piecās stadijās, izmantojot ariljodīda *Heck* reakciju ar 2-acetilaminoetilakrilātu, tās produkta Rh katalizētu hidrogenēšanu, ar tai sekojošu sulfohlorēšanu, ciklizāciju NaH iedarbībā un *N*-acetilgrupas nošķelšanu ar HCl spirtā.
5. NaH ir piemērotākā bāze 2-acetilamino-3-(5-hlor-2-hlorsulfonilfenil)-propionskābes metilestera enantiomēru ciklizācijai, salīdzinot ar LiHMDS un DBU, kuri izraisa racemizāciju, un DMAP, kura deprotonēšanas spēja ir par vāju.
6. 2-(3-Brombenzil)-6-hlor-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes metilestera skābā hidrolīze notiek tikai paaugstinātā temperatūrā, taču tāpat kā bāziskā hidrolīze izraisa racemizāciju.
7. 4-Hidroksi-2-metil-1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes metilesteris nereaģē ar NaBH₄/NiCl₂ reducējošo sistēmu, bet apstrādājot ar NaBH₄/CuSO₄ etilspirtā, reducējas ne tikai C3-C4 dubultsaite, bet arī estergrupa.
8. 4-Metānsulfoniloksi-2-metil-1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes metilestera C3-C4 dubultsaites un estergrupas reducēšana ar NaBH₄/NiCl₂ tetrahidrofurānā ir neatkarīgi konkurējoši procesi.
9. 4-Trifluormetānsulfoniloksi-2-metil-1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes metilestera trifluormetānsulfoniloksigrupas reducēšana notiek ar augstu iznākumu, ja Pd katalizētā udeņraža pārnesei hidrogenēšanā PPh₃ vietā kā ligandu izmanto 1,1'-

bis(difenilfosfanil)ferrocēnu. Metode ir izmantojama arī analogisku hlor aizvietoto benzotiazīnu reducēšanai.

10. Sintezēto 1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju GlyB afinitāte noteikta NMDA receptora radioliganda MDL-105,519 izspiešanas testā un iegūti sekojoši rezultāti:

- a) 1,1-diokso-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes ir neaktīvas;
- b) 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes uzrāda afinitāti mikromolārā līmenī;
- c) nomainot 1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābju struktūras *N*-benzilgrupu ar feniletil- vai heteroarilmetilgrupu, savienojumu aktivitāte dramatiski samazinās;
- d) ievadot aizvietotas *N*-feniletilgrupas 2. stāvoklī oksogrupu, savienojumu GlyB afinitāte sasniedz mikromolāru līmeni;
- e) 2-(3-Brombenzil)-1,1-diokso-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazīn-3-karbonskābes *S* enantiomērs ir 10 reizes aktīvāks par tā antipodu.

CONCLUSIONS

1. A method for the synthesis of 2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxides from 2-(4-methoxybenzyl)-benzo[d]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxides has been developed, using reductive isothiazole ring opening, *N*-alkylation of obtained 2-hydroxymethylbenzenesulfonamide with ethyl bromoacetate, followed by the oxidation of hydroxymethyl group to an aldehyde group, which condenses with *N*-carbomethoxymethyl group in the presence of NaH.
2. During oxidative cyclization of 2,4-dichloro-*N*,6-dimethylbenzenesulfonamide with chromium trioxide and periodic acid the *N*-methyl group oxidation occurs forming 5,7-dichlorobenzo[d]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide.
3. The most appropriate *N*-protecting group for the functionalization and cyclization of 6-(hydroxymethyl)-2,4-dichlorobenzenesulfonamide is *p*-methoxybenzyl group, while *tert*-butyl group is not applicable due to the steric effect that hinders *N*-alkylation.
4. A five step enantioselective synthesis of 3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxides has been developed, using aryl iodide *Heck* reaction with ethyl 2-acetylaminoacrylate, followed by Rh catalyzed hydrogenation, chlorosulfonation, cyclization in the presence of NaH, and cleavage of *N*-acetyl with HCl in alcohol.
5. NaH is an appropriate base for the cyclization of methyl 2-acetylamino-3-(5-chloro-2-chlorosulfonylphenyl)-propionate enantiomers, compared to LiHMDS and DBU, which induce racemization, and DMAP showing too weak deprotonating ability.
6. An acidic hydrolysis of methyl 2-(3-bromobenzyl)-6-chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxide occurs only at elevated temperature, however it induces racemization in analogy to basic hydrolysis.
7. Methyl 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxide does not react with NaBH₄/NiCl₂ reducing complex, however its treatment with NaBH₄/CuSO₄ in ethyl alcohol leads to both reduction of C3-C4 double bond and the ester group.
8. Reduction of C3-C4 double bond and the ester group of methyl 4-methanesulfonyloxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxide with NaBH₄/NiCl₂ in tetrahydrofuran are independent and competitive processes.
9. Reduction of trifluoromethanesulfonyloxy group in methyl 4-trifluoromethanesulfonyloxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxide occurs with

high yield if 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene is used as a ligand in Pd catalyzed hydrogen transfer hydrogenation. Method can be applied for the reduction of analogous chlorosubstituted benzothiazines.

10. GlyB affinity of the obtained 1,2-benzothiazine-3-carboxylic acids was determined in the NMDA receptor radioligand MDL-105,519 displacement assay with the following results:

- a) 2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxides are inactive;
- b) 3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxides show micromolar affinity;
- c) replacement of *N*-benzyl group with phenethyl- or heteroarylmethyl group in 3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxide structure results in dramatic loss of activity;
- d) introduction of an oxo group into the 2nd position of the *N*-phenethyl substituent affords compounds with micromolar GlyB affinity;
- e) (*S*)-Enantiomer of 2-(3-bromobenzyl)-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxide is 10 times more active than its antipode.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Abou-Gharbia, M.; Krepelka, J.; Porta, M. S. et. al. The NMDA receptor. *Drug News & Perspectives*, **1995**, 8(5), 60-320.
2. Danysz, W.; Parsons C. G. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: Physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol. Rew.*, **1998**, 50, 598-664.
3. Harrison, B. L.; Baron, B. M.; Cousino, D. M.; McDonald, I. A. 4-[(Carboxymethyl)oxy]- and 4-[(carboxymethyl)amino]-5,7-dichloroquinoline-2-carboxylic acid: new antagonists of the strychnine-insensitive glycine binding site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex. *J. Med. Chem.*, **1990**, 33(12), 3130-3132.
4. Leeson, P. D.; Baker R.; Carling, R. et al. Kynurenic acid derivatives. Structure-activity relationships for excitatory amino acid antagonism and identification of potent and selective antagonists at the glycine site on the N-methyl-D-aspartate receptor. *J. Med. Chem.*, **1991**, 34(4), 1243-1252.
5. Carling, R. W.; Leeson, P. D.; Moseley, A. M. et al. 2-Carboxytetrahydroquinolines. Conformational and stereochemical requirements for antagonism of the glycine site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35(11), 1942-1953.
6. Leeson, P. D.; Carling, R. W.; Moore, K. W.; et al. 4-Amido-2-carboxytetrahydroquinolines. Structure-activity relationships for antagonism at the glycine site of the NMDA receptor. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35(11), 1954-1968.
7. Di Fabio, R.; Tranquillini, E.; Bertani, B. et al. Enantiomerically pure tetrahydroquinoline derivatives as in vivo potent antagonists of the glycine binding site associated to the NMDA receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13(21), 3863-3866.
8. Carling, R. W.; Leeson, P. D.; Moore, K. W. et al. 4-Substituted-3-phenylquinolin-2(1H)-ones: acidic and nonacidic glycine site N-methyl-d-aspartate antagonists with in vivo activity. *J. Med. Chem.*, **1997**, 40(5), 754-765.
9. Rowley, M.; Kulagowski, J. J., Watt, A. P. et. al. Effect of plasma protein binding on in vivo activity and brain penetration of glycine/NMDA receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, **1997**, 40(25), 4053-4068.

10. Fuchigami, T.; Haradahira, T.; Fujimoto, N. et al. Development of N-[¹¹C]methylamino 4-hydroxy-2(1H)-quinolone derivatives as PET radioligands for the glycine-binding site of NMDA receptors. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*(15), 5665-5675.
11. Buchstaller, Hans-Peter.; Siebert, C. D.; Steinmetz, R. et al. Synthesis of thieno[2,3-b]pyridinones acting as cytoprotectants and as inhibitors of [³H]Glycine binding to the N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*(3), 864-871.
12. Zhou, Z. L.; Kher, S. M.; Cai, S. X. et al. Synthesis and SAR of novel di- and trisubstituted 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-diones related to licostinel (Acea 1021) as NMDA/glycine site antagonists. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*(8), 1769-1780.
13. Deur, C.; Agrawal, A. K.; Baum, H.; et al. N-(6,7-Dichloro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-5yl)-N-alkylsulfonamides as peripherally restricted N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for the treatment of pain. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*(16), 4599-4603.
14. Colotta, V.; Catarzi, D.; Varano, F. et al. 3-Hydroxy-quinazoline-2,4-dione as a useful scaffold to obtain selective Gly/NMDA and AMPA receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *14*(9), 2345-2349.
15. Colotta, V.; Catarzi, D.; Varano, F. et al. Structural investigation of the 7-chloro-3-hydroxy-1H-quinazoline-2,4-dione scaffold to obtain AMPA and Kainate receptor selective antagonists. Synthesis, pharmacological, and molecular modeling studies. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*(20), 6015-6026.
16. Varano, F.; Catarzi, D.; Colotta, V. et al. 1-Substituted pyrazolo[1,5-c]quinazolines as novel Gly/NMDA receptor antagonists: Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling study. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*(19), 5536-5549.
17. Varano, F.; Catarzi, D.; Colotta, V. et al. Synthesis and biological evaluation of a new set of pyrazolo[1,5-c]quinazolines as glycine/N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonists. *Chem. Pharm. Bull.*, **2009**, *57*(8), 826-829.
18. Calabri, F. R.; Colotta, V.; Catarzi, D. et al. Synthesis and pharmacological studies at the Gly/NMDA, AMPA and Kainate receptors of new oxazolo[4,5-c]quinolin-4-one derivatives bearing different substituents at position-2 and on the fused benzo ring. *Europ. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*(9), 897-907.

19. Jansen, M.; Potschka, H.; Brandt, C.; Löscher, W.; Dannhardt, G. Hydantion-substituted 4,6-dichloroindole-2-carboxylic acids as ligands with high affinity for the glycine binding site of the NMDA receptor. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*(1), 64-73.
20. Jansen, M.; Dannhardt, G. Variations of acidic functions at position 2 and substituents at positions 4,5 and 6 of the indole moiety and their effect on NMDA-glycine site affinity. *Europ. J. Med. Chem.*, **2003**, *38*(10), 855-865.
21. Katayama, S.; Ae, N.; Kodo, T.; Masumoto, S.; Hourai, S.; Tamamura, C.; Tanaka, H.; Nagata, R. Tricyclic indole-2-carboxylic acids: highly in vivo active and selective antagonists for the glycine binding site of the NMDA receptor. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*(5), 691-701.
22. Ohtani, K.; Tanaka, H.; Yasuda, H.; Tamamura, C.; Maruoka, Y.; Ito, A.; Ohno, Y.; Nakamura, M.; Noguchi, H. In vitro pharmacological properties of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor glycine site antagonist, SM-18400. *Soc. Neurosci. Abstr.*, **1998**, *24*, 574.
23. Bare, T. M. Pyridazino[4,5-b]quinolinediones: Novel glycine/N-methyl-D-aspartate antagonists for the treatment of stroke. *J. Heterocyclic Chem.*, **1998**, *35*(5), 1171-1186.
24. Brown, D. G.; Urbanek, R. A.; Bare, T. M. et al. Synthesis of 7-chloro-2,3-dihydro-2-[1-(pyridinyl)alkyl]-pyridazino[4,5-b]quinoline-1,4,10(5H)-triones as NMDA glycine-site antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*(20), 3553-3556.
25. Bare, T. M.; Brown, D. G.; Horchler, C. L. et al. Pyridazinoquinolinetrienes as a NMDA glycine-site antagonists with oral antinociceptive activity in a model of neuropathic pain. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*(13), 3113-3131.
26. Di Fabio, R.; Micheli, F.; Baraldi, D. et al. Benzoazepine derivatives as a potent antagonists of the glycine site associated to the NMDA receptor. *Il Pharmaco*, **2003**, *58*(9), 723-728.
27. Angusti, A.; Durini, E.; Vertuani, S. et al. Synthesis and biological evaluation of prodrugs of GW196771, a potent glycine antagonist acting at the NMDA receptor. *Il Pharmaco*, **2005**, *60*(5), 393-397.
28. Haradahira, T.; Zhang, Ming-Rong; Maeda, J. et al. A prodrug of NMDA/Glycine site antagonist, L-703,717, with improved BBB permeability: 4-acetoxy derivative and its positron-emitter labeled analog. *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, *49*(2), 147-150.

29. Hansen, K. B.; Ogden, K. K.; Traynelis, S. F. Subunit-selective allosteric inhibition of glycine binding to NMDA receptors. *J. Neuroscience*, **2012**, *32*(18), 6197-6208.
30. Schapira, C. B.; Perillo, I. A.; Lamdan, S. 3-Oxo-1,2-bezoisothiazoline-2-acetic acid 1,1-dioxide derivatives. I. Reaction of esters with alkoxides. *J. Heterocyclic Chem.*, **1980**, *17*(6), 1281-1287.
31. Nicolas, C.; Verny, M.; Giraud, I.; Ollier, M.; Rapp, M.; Maurizis, J. C. Madelmont, J. C. New quaternary ammonium oxicam derivatives targeted toward cartilage: synthesis, pharmacokinetic studies and antiinflammatory potency. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*(25), 5235-5240.
32. Weeks, P. D.; Vinick, F. J.; Breitenbach, R.; Jung, S. Efficient synthesis of 2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxides. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*(20), 3601-3603.
33. Proudfoot, J. R.; Patel, U. R.; Dyatkin, A. B. Synthesis of 7-substituted saccharins and 8-substituted oxicams, and a novel saccharin to oxicam transformation. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*(6), 1851-1853.
34. Layman, W. J., Greenwood, T. D., Downey, A. L., Wolfe, J. F. Synthesis of 2-H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxides via heteroannulation reactions of 2-iodobenzenesulfonamide with ketone enolates under $S_{RN}1$ conditions. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*(23), 9147-9155.
35. Barange, D. K., Batchu, V. R., Gorja, D., Pattabiraman, V. R., Tatini, L. K., Babu, J. M., Pal, M. Regioselective construction of six membered fused heterocyclic rings via Pd/C-mediated C-C coupling followed by iodocyclization strategy: a new entry to 2H-1,2-Benzothiazine-1,1-dioxides. *Tetrahedron*, **2007**, *63*(8), 1775-1789.
36. Barange, D. K.; Nishad, T. C.; Swamy, N. K. et al. A remarkable accelerating effect of Ag-salt on intramolecular cyclization of o-(1-alkynyl)benzenesulfonamides. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*(22), 8547-8550.
37. Harmata, M.; Rayanil, Kanok-on; Gomes, M. G. et al. New synthesis of benzothiazines and benzoisothiazoles containing a sulfoximine functional group. *Org. Lett.*, **2005**, *7*(1), 143-145.
38. Hellal, M.; Cuny, G. D. Microwave assisted copper-free Sonogashira coupling/5-exo-dig cycloisomerization domino reaction: access to 3-(phenylmethylene)isoindolin-1-ones and related heterocycles. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*(42), 5508-5511.

39. Ohta, Y.; Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. Construction of nitrogen heterocycles bearing an aminomethyl group by copper-catalyzed domino three-component coupling–cyclization. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*(18), 7052-7058.
40. Yamagishi, M.; Nishigai, K.; Ishii, A.; Hata, T.; Urabe, H. Facile preparation of indoles and 1,2-benzothiazine 1,1-dioxides: nucleophilic addition of sulfonamides to bromoacetylenes and subsequent palladium-catalyzed cyclization. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*(26), 6471-6474.
41. Takeuchi, Y.; Liu, Z.; Saton, A.; Shiragami, T.; Shibata, N. Expeditious synthesis of 3,4-dihydro-2H-1λ⁶benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxides. *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, *47*(12), 1730-1733.
42. Wells, G. J.; Tao, M.; Josef, K. A.; Bihovsky, R. 1,2-Benzothiazine 1,1-dioxide P₂-P₃ peptide mimetic aldehyde calpain I inhibitors. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*(21), 3488-3503.
43. Vidal, A.; Madelmont, J. C.; Mounetou, E. A simple and efficient synthesis of methyl 3,4-dihydro-2-methyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxide from saccharin sodium salt. *Synthesis*, **2006**, *4*, 591-593.
44. Fang, F.; Wang, R.; Liu, Z. P.; Ji, A. G. Novel method for the synthesis of 3-monosubstituted six-membered benzosultams. *Heterocycles*, **2007**, *71*(11), 2377-2388.
45. Liu, Z.; Shibata, N.; Takeuchi, Y. Novel methods for the facile construction of 3,3-disubstituted and 3,3-spiro-2H,4H-benzo[e]1,2-thiazine-1,1-diones: synthesis of (11S, 12R, 14R)-2-fluoro-14-methyl-11-(methylethyl)spiro[4H-benzo[e]-1,2-thiazine-3,2'-cyclohexane]-1,1-dione, an agent for the electrophilic asymmetric fluorination of aryl ketone enolates. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*(22), 7583-7587.
46. Takahashi, M.; Ohtsuki, K.; Taga, T.; Chohnan, Y. One-pot synthesis of 2-substituted 3-trifluoromethyl-3-hydroxy-1,2-benzisothiazole 1,1-dioxides from *N*-substituted benzenesulfonamides. *Heterocycles*, **1998**, *48*(8), 1643-1648.
47. Kacem, Y.; Kraiem, J.; Kerkeni, E.; Bouraoui, A.; Hassine, B. B. Synthesis and pharmacological profile of 6-methyl-3-isopropyl-2H-1,2-benzothiazin-4(3H)-one 1,1-dioxide derivatives: non-steroidal anti-inflammatory agents with reduced ulcerogenic effects in the rat. *Eur. J. Pharm.*, **2002**, *16*(4), 221-228.
48. Liu, X. Y.; Li, C. H.; Che, C. M. Phosphine gold(I)-Catalyzed hydroamination of alkenes under thermal and microwave-assisted conditions. *Org. Lett.*, **2006**, *8*(13), 2707-2710.

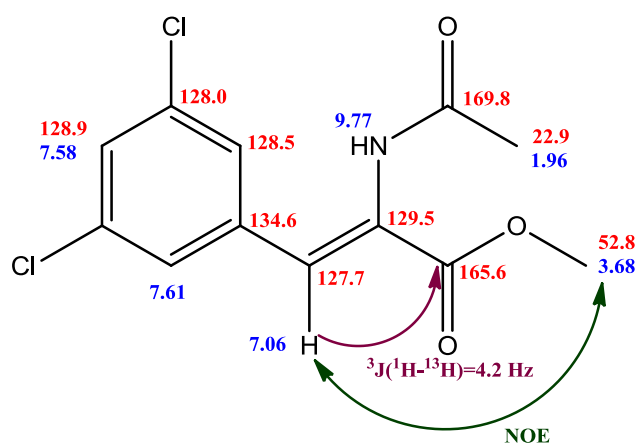
49. Dauban, P., Dodd, R. H. Synthesis of cyclic sulfonamides via intramolecular copper-catalyzed reaction of unsaturated iminoiodinanes. *Org. Lett.*, **2000**, 2(15), 2327-2329.
50. Liang, Jiang-Lin; Yuan, Shi-Xue; Wai Hong Chan, P.; Che, Chi-Ming. Rhodium(II,II) dimer as an efficient catalyst for aziridination of sulfonamides and amidation of steroids. *Org. Lett.*, **2002**, 4(25), 4507-4510.
51. Padwa, A.; Flick, A. C.; Leverett, C. A.; Stengel, T. Rhodium(II)-catalyzed aziridination of allyl-substituted sulfonamides and carbamates. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69(19), 6377-6386.
52. Liu, P.; Lai-Ming Wong, E.; Wing-Hoi Yuen, A.; Che, Chi-Ming. Highly efficient alkene epoxidation and aziridation catalysed by iron(II) salt + 4,4',4''-trichloro-2,2':6',2''-terpyridine/4,4''-dichloro-4'-O-PEG-OCH₃-2,2':6',2''-terpyridine. *Org. Lett.*, **2008**, 10(15), 3275-3278.
53. Moriarty, R. M.; Tyagi, S. Metal-free intramolecular aziridination of alkenes using hypervalent iodine based sulfonyliminoidanes. *Org. Lett.*, **2010**, 12(2), 364-366.
54. Ahn, K. H.; Baek, H. H.; Lee, S. J.; Cho, C. W. Synthesis of chiral benzosultams: 3-functionalized 1,2-benzothiazoline 1,1-dioxides. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65(22), 7690-7696.
55. Ruppel, J. V.; Kamble, R. M.; Zhang, X. P. Cobalt-catalyzed intramolecular C-H amination with arylsulfonyl azides. *Org. Lett.*, **2007**, 9(23), 4889-4892.
56. Ichinose, M.; Suematsu, H.; Yasutomi, Y.; Nishioka, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T.; Enantioselective intramolecular benzylic C-H bond amination: efficient synthesis of optically active benzosultams. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50(42), 9884-9887.
57. Wang, J.; Limburg, D.; Carter, J.; Mbalaviele, G.; Gierse, J.; Vazquez, M. Selective inducible microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 (mPGES-1) inhibitors derived from an oxicam template. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20(5), 1604-1609.
58. Madelmont, J. C.; Giraud, I.; Vidal, A.; Mounteou, E.; Rapp, M.; Maurizis, J. C.; Renard, P.; Caignard, D. H.; Bizot-Espiard, J. G. 1,1-Dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide derivatives, method for preparing same and pharmaceutical compositions comprising same. US Pat. 0063696, **2004**.
59. Jimonet, P.; Audiau, F.; Aloup, J. C. et al. Synthesis and SAR of 2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide-3-carboxylic acid derivatives as novel potent glycine antagonists of the NMDA receptor-channel complex. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4(23), 2735-2740.

60. Colotta, V.; Catarzi, D.; Varano, F.; Cecchi, L.; Filacchioni, G.; Galli, A.; Costagli, C. Synthesis and biological evaluation of a series of quinazoline-2-carboxylic acids and quinazoline-2,4-diones as glycine-NMDA antagonists: A pharmacophore model based approach. *Archiv der Pharmazie*, **1997**, *330*(5), 129–134.
61. Varano, F.; Catarzi, D.; Colotta, V.; Filacchioni, G.; Cecchi, L.; Galli, A. Costagli, C. Synthesis of 2-substituted-6,8-dichloro-3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzothiazine-1,1-dioxides and -1-oxides as glycine-NMDA receptor antagonists. *Il Farmaco*, **1998**, *53*(12), 752-757.
62. Aloup, J-C.; Audiau, F.; Damour, D.; Jimonet, P.; Mignani, S. Use of 2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide-carboxylic acid derivatives for a preparing NMDA/AMPA receptor antagonist drugs, novel products, preparation thereof and drugs containing same. Patent WO93/21171 (28.10.1993).
63. Henrich, M.; Bauer, A.; Nagel, J.; Kauss, V.; Trifanova, D.; Grunsteine, G.; Rozhkovs, J. Glycine B antagonists. WO2010139481 (09.12.2010).
64. Xu, L.; Shu, H.; Liu, Y.; Zhang, S.; Trudell, M. L. Oxidative cyclization of *N*-Alkyl-*o*-methyl-arenesulfonamides to biologically important saccharin derivatives. *Tetrahedron*, **2006**, *62*(33), 7902-7910.
65. Singh, S. K.; Shivaramakrishna, S.; Saibaba, Sunil K. et al. Pharmacophoric 2-hydroxyalkyl benzenesulfonamide: A single-step synthesis from benzenesulfonamide via hemiaminal. *Europ. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*(4), 456-462.
66. Lazer, E. S.; Coutts, S. J.; David, E.; Engel, W.; Meier, H.; Trummlitz, G.; et al. Effect of structural modification of enol-carboxamide-type nonsteroidal antiinflammatory drugs on COX-2/COX-1 selectivity. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*(6), 980-989.
67. Rolfe, A., Young, K., Hanson, R. P. Domino Heck–aza-Michael reactions: A one-pot, sequential three-component approach to 1,1-dioxido-1,2-benzisothiazoline-3-acetic acid. *Europ. J. Org. Chem.*, **2008**, *31*, 5254-5262.
68. Li, T.; Fujita, Y.; Tsuda, Y. et al. Development of potent μ -opioid receptor ligands using unique tyrosine analogues of endomorphin-2. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*(2), 586-592.
69. Jeffery, T. Palladium-catalysed vinylation of organic halides under solid–liquid phase transfer conditions. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, *19*, 1287-2289.

70. Van Den Berg, M.; De Vries, J. G.; Henderickx, H. J. W.; Haak, R. M.; et al. Monodentate phosphoramidites: a breakthrough in rhodium-catalysed asymmetric hydrogenation of olefins. *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345(1-2), 308-323.
71. Hulst, R.; De Vries, N. K.; Feringa, B. L. α -Phenylethylamine based chiral phospholidines; new agents for the determination of the enantiomeric excess of chiral alcohols, amines and thiols by means of ^{31}P NMR. *Tetrahedron Asymmetry*, **1994**, 5(4), 699-708.
72. Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; MC Coull, W.; Pritchard, G. J.; Schofield, C. J.; Westwood, N. J. An Investigation of the N-arylsulfonylation of 2-azetidiones. *Synthetic Commun.*, **1997**, 27(21), 3803-3813.
73. Firestone, R. A.; Arker P. L.; Isano, J. M.; She, B. M.; Ahlgren, M. E. Monocyclic β -lactam inhibitors of human leukocyte elastase. *Tetrahedron*, **1990**, 46(7), 2255-2262.
74. Paass, E. 3,4-Dihidro-1,1-diokso-2H-benzo[e][1,2]tiazīnu sintēze. Bakalaura darbs (LU 2011).
75. Yoo, Sung-Eun; Lee, Sang-Hee. Reductions of organic compounds with sodium borohydride-copper(II) sulfate system. *Synlett*, **1990**, 419-420.
76. Koczian, K.; Volgyi, G.; Kokosi, J.; Noszal, B. Site-specific acid-base properties of Tenoxicam. *Helv. Chem. Acta*, **2007**, 90(9), 1681-1690.
77. Berryman, K. A.; Edmunds, J. J.; Bunker, A. M.; Haleen, S.; Bryant, J.; Welch, K. M.; Doherty, A. M. Endothelin receptor antagonists: synthesis and structure-activity relationships of substituted benzothiazine-1,1-dioxides. *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6(9), 1447-1456.
78. Narasimhan, N. S.; Kusrkar, S. S. Synthetic applications of lithiation reactions: part XVII – synthesis of 3-carbethoxyisocoumarins. *Indian. J. Chem.*, **1983**, 22(4), 349-351.
79. Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. Palladium-catalyzed triethylammonium formate reduction of aryl triflates. A selective method for the deoxygenation of phenols. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27(45), 5541-5544.
80. Parsons, C. G.; Danyysz, W.; Quack, G. et al. Novel systemically active antagonists of the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor: Electrophysiological, biochemical and behavioral characterization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997**, 283, 1264-1275.

PIELIKUMI

Savienojums 134b



- ^1H - ^{13}C sadarbība HMBC spektrā

0.00 - norādīta ^1H ķīmiskā nobīde (DMSO- d_6 , 600 MHz)

0.00 - norādīta ^{13}C ķīmiskā nobīde (DMSO- d_6 , 600 MHz)