

УДК 547.89:615.276

## СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2Н-[1]БЕНЗОПИРАН-3-КАРБОКСАМИДОВ

В.П.Черных (д-р х.н., д-р фарм н., член-кор. НАН Украины),  
С.Н.Коваленко (д-р х.н., проф.), И.Е.Былов, М.В.Васильев

Национальная фармацевтическая академия Украины

Проведен синтез и выполнен фармакологический скрининг 2-имино-2Н-[1]бензопиран-3-карбоксамидов и 2-оксо-2Н-[1]бензопиран-3-карбоксамидов, которые содержат остатки о- и п-аминобензойных кислот в амидной группе, на наличие противовоспалительной активности на модели каррагенинового отека. Для дальнейшего исследования предложены соединения, которые по уровню активности не уступают пироксикаму.

В предыдущих работах [1, 2] сообщалось, что производные кумарина (2Н-1-бензопиран-2-она) обладают широким спектром биологической активности. Среди различных видов фармакологической активности кумаринов присутствует и противовоспалительная. Так, противовоспалительную активность на модели каррагенинового отека проявляют кумарин и умбеллиферон (кумарин уменьшает также развитие отека, вызванного декстраном) [6], 3-(п-нитрофенил)-7-(3'-кумаририл)-s- триазоло[2,3-b]тиазол (60%) [5]; 3-(бензилденамино) кумарины (в дозе 100 мг/кг — 60-75%, а судороги, вызванные уксусной кислотой, — на 62-67% [7]); кумарин-4-карбамидоксимы и их О-ацильные производные (51-81%) [10].

В основе противовоспалительной активности производных 2Н-[1]бензопирана лежит угнетение липоксигеназного [13] и циклооксигеназного [8] путей метаболизма арахидоновой кислоты, а также ингибирование ферментов, которые играют роль в патогенезе воспалительных и аллергических заболеваний ( $\alpha$ -химогрисина, грисина, лейкоцитарной эластазы и др.) [12]. Кроме того, кумарины подавляют нейтрофил-зависимую генерацию супероксидного радикала [11] и угнетают

активность эйкозаноид-релеазы перитонеальных макрофагов мышей [14].

С целью изучения противовоспалительного действия были синтезированы 2-имино-2Н-[1]бензопиран-3-карбоксамиды и 2-оксо-2Н-[1]бензопиран-3-карбоксамиды, содержащие остатки антранилатов и анестезина в амидной группе. Мы исходили из того, что некоторые противовоспалительные препараты являются производными N-фенилантраниловых кислот [9], а аминобензойные кислоты относятся к естественным метаболитам организма.

N-Арилзамещенные производные 2-имино-2Н-[1]бензопиран-3-карбоксамидов 2 были получены конденсацией N-арилзамещенных цианацетамидов 1 с салициловыми альдегидами в условиях реакции Кневенагеля по описанной ранее методике [1]. N-Арилзамещенные 2-оксо-2Н-[1]бензопиран-3-карбоксамиды 3а-д получены кислотным гидролизом соответствующих 2-иминосоединений 2 (схема 1).

Синтез N-(о-карбоксифенил)-2-оксо-2Н-[1]бензопиран-3-карбоксамидов 3е-к был осуществлен на основе конденсации этилового эфира 2-карбоксималонаниловой кислоты 4 [15] с салициловыми альдегидами в присутствии пиперидина в

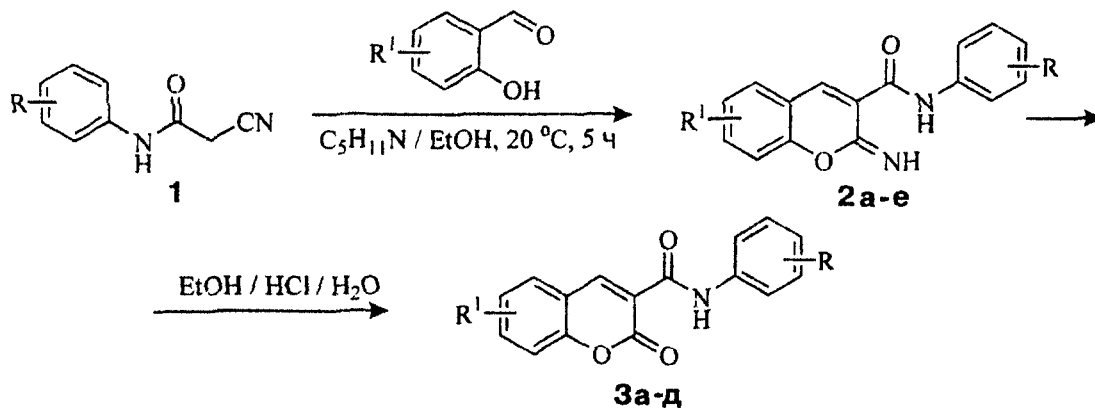


Схема 1

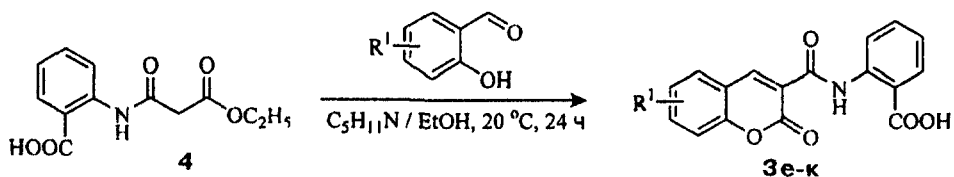


Схема 2

виду трудности получения N-(о-карбоксифенил)цианацетамида (1, R = 2-COOH)\* (схема 2).

Структура синтезированных соединений подтверждена ИК- и ПМР-спектроскопией. ИК-спектры (табл. 1) характеризуются наличием полос средней интенсивности валентных колебаний связей NH в области 3400-3200 см<sup>-1</sup>, интенсивных полос валентных колебаний C=O карбамидной

группы и лактонного кольца (для соединений 3) в области 1750-1660 см<sup>-1</sup>, а также полос переменной интенсивности при 1620-1580 см<sup>-1</sup>, которые соответствуют валентным колебаниям связей C=C.

В ПМР-спектрах (табл. 2) наблюдаются сигналы ароматических протонов в области 7,0-9,0 м.д., уширенные синглеты протонов NH в слабом поле при 9,0-13,5 мд и сигналы протонов метокси

Таблица 1

Физические свойства и противовоспалительная активность соединений 2а-е и 3а-к

Соед	R <sub>1</sub>	R	Выход, %*	T пл, °C	ИК- спектр (ν, см <sup>-1</sup> )	Угнетение отека, %
2а	H	о-COOCН <sub>3</sub>	74 (а)	137-8	3300 (ν <sub>NH</sub> ) 3207 (ν <sub>NH</sub> ) 1715 (ν <sub>C=O</sub> ) 1678 (ν <sub>C=O</sub> ) 1641 (ν <sub>C=N</sub> ) 1606 (ν <sub>C=C</sub> )	19±2,11
2б	H	п COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82 (а)	222-4	3315 (ν <sub>NH</sub> ) 2976 (ν <sub>C</sub> ) 1704 (ν <sub>C=O</sub> ) 1688 (ν <sub>C=O</sub> ) 1644 (ν <sub>C=N</sub> ) 1593 (ν <sub>C=C</sub> )	51±5,05
2в	6 NO <sub>2</sub>	п-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	75 (а)	240-2	3312 (ν <sub>NH</sub> ) 3076 (ν <sub>NH</sub> ) 2982 (ν <sub>C</sub> ) 1701 (ν <sub>C=O</sub> ) 1688 (ν <sub>C=O</sub> ) 1599 (ν <sub>C=C</sub> )	-
2г	5,6-бензо	п COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	84 (б)	220-1	3250 (ν <sub>NH</sub> ) 2971 (ν <sub>C</sub> ) 1715 (ν <sub>C=O</sub> ) 1672 (ν <sub>C=O</sub> ) 1600 (ν <sub>C=C</sub> )	-
2д	8-аллил	п COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	66 (б)	176-7	3292 (ν <sub>NH</sub> ) 2915 (ν <sub>C</sub> ) 1712 (ν <sub>C=O</sub> ) 1689 (ν <sub>C=O</sub> ) 1596 (ν <sub>C=C</sub> )	-
2е	6-Cl	п-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	73 (а)	209-10	3275 (ν <sub>NH</sub> ) 2976 (ν <sub>C</sub> ) 1684 (ν <sub>C=O</sub> ) 1642 (ν <sub>C=O</sub> ) 1604 (ν <sub>C=C</sub> )	-
3а	H	о-COOCН <sub>3</sub>	87 (а)	205-8	3248 (ν <sub>NH</sub> ) 1735 (ν <sub>C=C</sub> ) 1713 (ν <sub>C=O</sub> ) 1668 (ν <sub>C=O</sub> ) 1608 (ν <sub>C=C</sub> )	44±7,21
3б	6-Cl	о-COOCН <sub>3</sub>	81 (а)	188-90	3260 (ν <sub>NH</sub> ) 1736 (ν <sub>C=O</sub> ) 1716 (ν <sub>C=O</sub> ) 1706 (ν <sub>C=O</sub> ) 1607 (ν <sub>C=C</sub> )	55±3,41
3в	H	п-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	85 (а)	246-7	3250 (ν <sub>NH</sub> ) 2984 (ν <sub>C</sub> ) 1704 (ν <sub>C=O</sub> ) 1671 (ν <sub>C=O</sub> ) 1596 (ν <sub>C=C</sub> )	48±6,51
3г	5,6-бензо	п-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	91 (б)	237-8	3235 (ν <sub>NH</sub> ) 2980 (ν <sub>C</sub> ) 1704 (ν <sub>C=O</sub> ) 1664 (ν <sub>C=O</sub> ) 1592 (ν <sub>C=C</sub> )	-
3д	8 аллил	п-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	78 (б)	168-70	3260 (ν <sub>NH</sub> ) 2973 (ν <sub>C</sub> ) 1711 (ν <sub>C=O</sub> ) 1704 (ν <sub>C=O</sub> ) 1664 (ν <sub>C=O</sub> ) 1589 (ν <sub>C=C</sub> )	-
3е	H	о COOH	67 (в)	275-6	3266 (ν <sub>NH</sub> ) 3032 (ν <sub>C</sub> ) 1731 (ν <sub>C=O</sub> ) 1696 (ν <sub>C=O</sub> ) 1673 (ν <sub>C=O</sub> ) 1608 (ν <sub>C=C</sub> )	38±1,01
3ж	6-OCH <sub>3</sub>	о-COOH	59 (б)	124-5	3287 (ν <sub>NH</sub> ) 2952 (ν <sub>C</sub> ) 1726 (ν <sub>C=O</sub> ) 1694 (ν <sub>C=C</sub> ) 1675 (ν <sub>C=O</sub> ) 1614 (ν <sub>C=C</sub> )	30±6,96
3з	8-OCH <sub>3</sub>	о-COOH	67 (б)	140-2	3291 (ν <sub>NH</sub> ) 2947 (ν <sub>C</sub> ) 1730 (ν <sub>C=O</sub> ) 1689 (ν <sub>C=O</sub> ) 1677 (ν <sub>C=O</sub> ) 1604 (ν <sub>C=C</sub> )	41±6,42
3и	6-NO <sub>2</sub>	о-COOH	63 (в)	147-50	3295 (ν <sub>NH</sub> ) 3085 (ν <sub>C</sub> ) 1754 (ν <sub>C=O</sub> ) 1724 (ν <sub>C=O</sub> ) 1683 (ν <sub>C=O</sub> ) 1618 (ν <sub>C=C</sub> )	35±7,11
3к	8-аллил	о-COOH	54 (г)	249-51	3227 (ν <sub>NH</sub> ) 2942 (ν <sub>C</sub> ) 1724 (ν <sub>C=O</sub> ) 1684 (ν <sub>C=O</sub> ) 1657 (ν <sub>C=O</sub> ) 1600 (ν <sub>C=C</sub> )	47±7,13

\*Растворитель для перекристаллизации а - пропанол-2, б - бутанол-1, в - уксусная кислота, г - ацетонитрил

\* При ацилировании г-нтрииловой кислоты циануксусным эфиром реакция протекает с образованием 3 (4-оксо-3Н-хинолин-2-ил)-4-г-гидроксихинолин-2(1Н)-она [4]

Таблица 2

Данные спектров <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-D<sub>6</sub>)

Соед	Химический сдвиг, δ, м.д			
	NH, с	H 4, с	ArH	другие протоны
2а	12,94 (1H), 8,79 (1H)	8,50	8,42 (1H, д, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H, д, J = 7,9Hz), 7,70 (1H, д J = 7,9Hz), 7,58 7,48 (2H, м) 7,25-7,13 (3H, м)	3,88 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
2б	13,16 (1H), 9,32 (1H)	8,59	8,04 -7,27 (8H, м)	4,30 (2H, к, J=6,9Hz, CH <sub>2</sub> ), 1,31 (3H, т, J=6,9Hz, CH <sub>3</sub> )
3а	12,16 (1H)	9,04	8,61 (1H д, J = 8,2Hz), 8,08 -7,20 (7H, м)	3,92 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
3в	10,88 (1H)	9,00	8,06-7,92 (3H, м), 7,86-7,72 (3H, м), 7,54-7,42 (2H, м)	4,34 (2H, к, J=7,0Hz, CH <sub>2</sub> ), 1,38 (3H, т, J=7,0Hz CH <sub>3</sub> )
3е	13,52 (1H)	8 85	8,65 (1H, д J = 8,3Hz) 8,05 (1H, д, J = 8 2Hz), 7,94 (1H, д J = 8,2Hz), 7,72 (1H, т, J = 8,0Hz), 7,56 (1H, т, J = 8,0Hz), 7,40 (2H, м), 7,15 (1H, т, J = 8,0 Hz)	-
3ж	13,20 (1H)	8,90	8 60 (1H д J = 8,0Hz), 8,00 (1H, д, J = 8,0Hz), 7,42 (1H, д, J = 8,2Hz), 7,32-7,14 (4H, м)	3,85 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
3к	12,52 (1H)	8 98	8,65 (1H, т, J = 7,9Hz), 8,03 (1H, д, J = 7,9Hz), 7,78 (1H, д, J = 8,0Hz), 7,54 (2H, м), 7 32 (1H, т J = 7 9Hz) 7,13 (1H, т J = 8 0Hz)	6,03 (1H, м, -CH=), 5,14 (2H, м, =CH <sub>2</sub> ), 3 63 (2H, с CH <sub>2</sub> )

(этокси)групп. Сигнал протона карбоксильной группы соединений 3е-к не наблюдается по причине быстрого деутерообмена

Противовоспалительная активность синтезированных соединений изучалась на кафедре фармакологии НФАУ на модели каррагенинового отека лап у крыс [3]. Результаты исследований представлены в табл. 1

Как видно из представленных данных, противовоспалительное действие наблюдается у соединения 2б, 3а, 3б, 3в и 3к. Причем, у веществ 2б и 3б оно практически соответствует противовоспалительному эффекту препарата сравнения (по данным эксперимента пироксикам угнетал развитие отека на 57 ± 6,61%)

Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований по поиску новых противовоспалительных средств среди соединений этого класса

**Экспериментальная часть**

Спектры <sup>1</sup>H ЯМР зарегистрированы на приборе "Varian WXR-400" в DMCO-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт — TMS ИК-спектры в таблетках KBr были зарегистрированы на спектрофотометре "Spectord M 80"

Общая методика синтеза 2-имино-2H-[1]бензолиран-3-карбоксамидов 2а-е. Эквимолярные количества (0,01 Моль) салицилового альдегида и цианацетамида 1 растворяют в 20 мл этанола и прибавляют 2-3 капли пиперидина. Раствор интенсивно перемешивают и оставляют на 5 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из подходящего растворителя (табл. 1).

Общая методика синтеза 2-оксо-2H-[1]бензолиран-3-карбоксамидов 3а-д. Растворяют 0,01 Моль соединения 2 в 20 мл этанола при нагревании, добавляют 0,5 мл раствора концентрированной соляной кислоты 1 л и кипятят в течение 1 часа. После охлаждения отфильтровывают образовавшийся осадок и перекристаллизовывают из подходящего растворителя (табл. 1)

Общая методика синтеза 2-оксо-2H-[1]бензолиран-3-карбоксамидов 3е-к. 1,04 г (0,004 Моль) этилового эфира 2-карбоксималонаниловой кислоты 4 растворяют в 10 мл этанола и прибавляют 0,004 Моль соответствующего салицилового альдегида и 4 капли пиперидина. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 часов и оставляют на ночь. На следующий день прибавляют 5 мл воды и отфильтровывают выпавший осадок, сушат и перекристаллизовывают из подходящего растворителя (табл. 1).

Противовоспалительную активность изучали на крысах-самцах линии Вистар массой 180-200 г. Исследуемые вещества вводили крысам внутрижелудочно в виде суспензий с твином-80 в дозе 10 мг/кг за час до субплантарной инъекции 0,1 мл 1% раствора каррагенина [14]. Измерение интенсивности отека лап проводилось при помощи онкометра через 3 часа после введения каррагенина. Контрольным животным вводили эквивалентное количество воды, в качестве препарата сравнения был использован пироксикам в дозе 10 мг/кг. Противовоспалительную активность оценивали как соотношение объема отека лап у крыс, получавших исследуемое соединения, к объему отека лап контрольных животных (табл. 1).

**Выводы**

1. Синтезированы N-арильные производные 2-имино-2H-[1]бензопиран-3-карбоксамидов и 2-оксо-2H-[1]бензопиран-3-карбоксамидов, содержащие фрагменты о- и п-аминобензойных кислот.

2. Результаты проведенного фармакологического скрининга показали, что некоторые из полученных синтезированных соединений обладают противовоспалительной активностью. Соединения, уровень действия которых соответствует пироксикаму, предложены для углубленного исследования.

**Литература**

1. Билов І.Є., Коваленко С.М., Черних В.П. // Вісник фармації — 1998. — №2 (18). — С. 10-15.
2. Билов І.Є., Коваленко С.М., Черних В.П. // Фізіологічно активні речовини — 1999. — № 2 (28). — С. 41-43.
3. Методические рекомендации ФК МЗ Украины по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве НПВС. — К. — 1994. — 40 с.
4. Bylov I.E., Bilokin Y.V., Kovalenko S. M. // *Heterocycl. Commun.* — 1999. — Vol. 5, №3. — P. 281-284.
5. Kulkarni M.V., Patil V.D., Birkadar V.N., Nanjappa S. // *Arch. Pharm. (Weinheim)* — 1981. — Vol. 314. — P. 435-439.
6. Lino C.S., Taveira M.L., Viana G.S.B., Matos F.J.A. // *Phytother. Res.* — 1997. — Vol. 11, №3. — P. 211-215.
7. Muddi V., Raghu K.S., Rao M.N. // *J. Pharm. Sci.* — 1992. — Vol. 81, №9. — P. 964-966.
8. Naka Y., Yamada I., Ochi H. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1995. — Vol. 5, №9. — P. 959-962.
9. Negwer M. *Organic-chemical drugs and their synonyms.* Berlin: Akademie Verlag, 1987. — Vol. 1-3. — 1654 s.
10. Nicolaides D.N., Fylaktakidou K.C., Litinas K.E., Hadjipavlou-Litina D. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1998. — Vol. 33. — P. 715-724.
11. Ozaki Y., Ohashi T., Niwa Y. // *Biochem. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 35, №20. — P. 3481-3488.
12. Pochet L., Doucet C., Schyns M. et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39, №13. — P. 2579-2585.
13. Raychaudhuri A., Chertock H., Chovan J. et al. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 355, №4. — P. 470-474.
14. Silvan A.M., Abud M.J., Bermejo P. et al. // *J. Nat. Prod.* — 1996. — Vol. 59, №12. — P. 1183-1185.
15. Ukrainets I.V., Bezugly P.A., Treskach V.I. et al. // *Tetrahedron* — 1994. — Vol. 50. — P. 10331-10338.

Надійшла до редакції 07.05.2001 р.

UDC 547.89:615.276

**SYNTHESIS AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF 2H-[1]BENZOPYRAN-3-CARBOXAMIDES DERIVATIVES**

V.P.Chernykh, S.M.Kovalenko, I.E.Bylov, M.V.Vasylyev

The synthesis and pharmacological screening of 2-imino-2H-[1]-benzopyran-3-carboxamides and 2-oxo-2H-[1]-benzopyran-3-carboxamides with fragments of o- and p-aminobenzoic acids in amide group were evaluated. The compounds synthesized were investigated for their anti-inflammatory activity in carragenin-induced oedema test. Any tested compounds showed a protection of inflammation on the level of piroxicam and are proposed for further research.

УДК 547.89:615.276

**СИНТЕЗ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 2H-[1]БЕНЗОПІРАН-3-КАРБОКСАМІДІВ**

В.П.Черних, С.М.Коваленко, І.Є.Билов, М.В.Васильєв

Здійснений синтез та виконаний фармакологічний скринінг 2-іміно-2H-[1]бензопіран-3-карбоксамідів і 2-оксо-2H-[1]бензопіран-3-карбоксамідів, що містять залишки о- та п-амінобензойних кислот в амідній групі. На наявність протизапальної активності на моделі карагенінового набряку. Для подальшого дослідження запропоновані сполуки, які за рівнем активності не поступаються піроксикаму.