

ПОШУК НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

КОМПЛЕКСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 547.548.732.07

СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 2-ОКСО-2Н-1-БЕНЗОПІРАН-3-N-R-КАРБОКСАМІДІВ ТА ЇХ 2-ІМІНОАНАЛОГІВ

І.Є.Билов, С.М.Коваленко, В.П.Черних

Українська фармацевтична академія

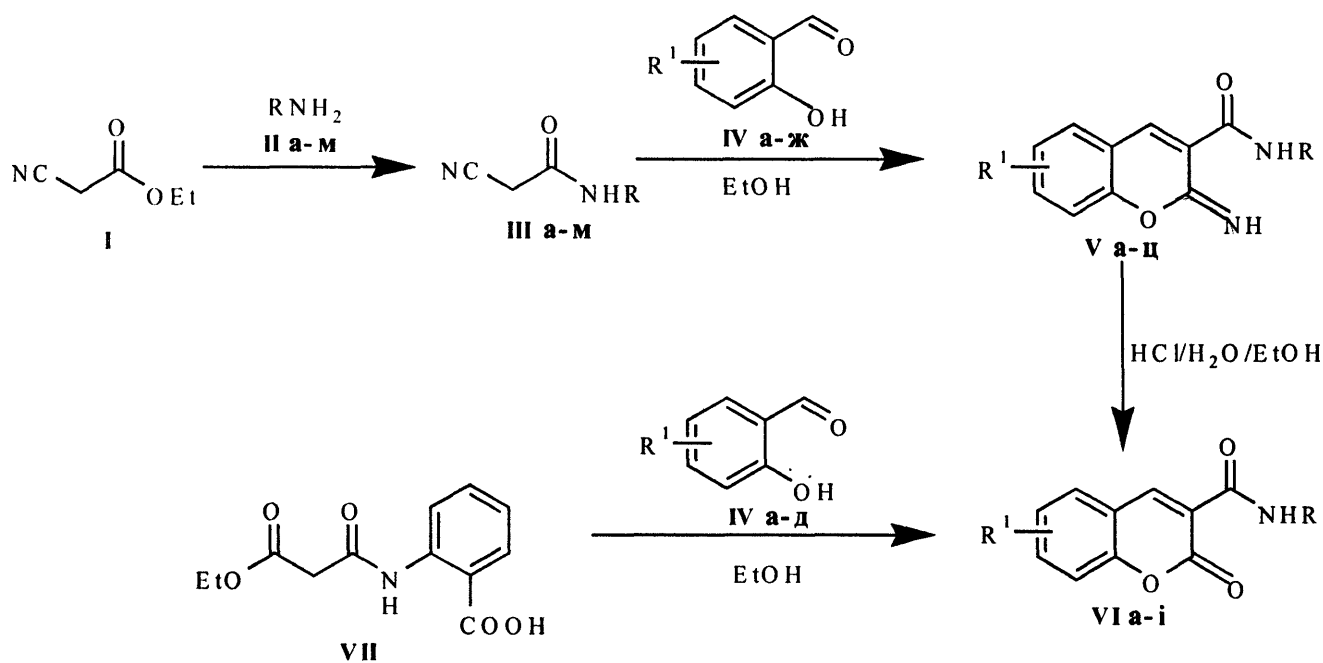
Шляхом конденсації саліцилових альдегідів з N-заміщеними амідами ціанооцтової кислоти за Кньюенагелем були отримані 2-іміно-2Н-1-бензопіран-3-N-R-карбоксаміди, які кислотним гідролізом перетворювались у відповідні 2-оксо-2Н-1-бензопіран-3-N-R-карбоксаміди. Дослідження протизапальна, антимікробна, антивірусна, протиракова та радіозахисна дія синтезованих сполук.

Похідні 2Н-1-бензопіран-2-ону (кумарину) виявляють широкий спектр біологічної дії [9]. Це зумовлено хімічною будовою кумаринового циклу та можливістю широкої варіації замісників, що дає змогу отримувати компактні небілкові структури, здатні активно взаємодіяти з різноманітними ферментативними системами. Так, здатність похідних кумарину інгібувати бактерійний фермент ДНК-гіразу [8] зумовлює антимікробну дію таких антибіотиків кумаринового ряду, як кумерміцин, новобіоцин та хлоробіоцин. Відомо, що важливу роль у патогенезі ретровірусних захворювань відіграє ферментзворотна транскриптаза (ревертаза). Знайдені похідні кумарину, здатні пригнічувати активність цього ферменту, тобто проявляти антивірусну активність [14]. Окрім того, кумарин та його похідні використовуються в

онкологічній практиці. Так, кумарин разом з циметидином дає позитивні результати в терапії крупноклітинного раку легень, ниркової карциноми, меланоми, раку простати та раку молочних залоз [5]. У цьому контексті необхідно зауважити, що останніми дослідженнями [7] доведена інгібуюча дія деяких похідних 2-іміно-2Н-1-бензопірану по відношенню до ферментів групи тирозинкіназ, які відіграють суттєву роль в канцерогенезі [3]. Отже, все вищезазначене зумовлює цілеспрямований синтез 2-оксо-2Н-1-бензопіран-3-N-R-карбоксамідів та їх 2-іміноаналогів з метою пошуку серед них терапевтичних засобів різноманітного фармакологічного напрямку.

В літературі пропонують отримувати аміді кумарин-3-карбонових кислот ацилюванням різноманітних амінів естерами [6] або хлорангітридами [11] кумарин-3-карбонових кислот. В той же час, конденсацією саліцилового альдегіду з амідом ціанооцтової кислоти отримували 2-іміно-2Н-1-бензопіран-3-карбоксамід [10]. Виходячи з цього, ми вважаємо найбільш вдалим синтез 2-іміно-2Н-1-бензопіран-3-карбоксамідів з відповідних N-заміщених амідів ціанооцтової кислоти. Цей метод дозволяє отримувати не тільки аміді кумарин-3-карбонових кислот, а також їх 2-іміноаналоги. Аміді ціанооцтової кислоти Ша-м отримували

*Автори висловлюють подяку доктору фармацевтичних наук професору Українцю І.В. (УкрФА) за надання етилового естеру 2-карбоксималонанілової кислоти; доктору медичних наук професору Дрогозов С.М. (УкрФА) за вивчення протизапальної дії; доктору медичних наук професору Дикому І.Л. (УкрФА) за керівництво проведенням антимікробного скринінгу; кандидату хімічних наук Краснопольовій А.П. (Харківський держуніверситет) за вивчення радіозахисних властивостей, а також доктору Narayanan V. (Drug Synthesis & Chemistry Branch, NCI, USA) та доктору Bader J.P. (Antiviral Evaluations Branch, NCI, USA) за проведення скринінгу синтезованих речовин на наявність протиракової та протівірусної дії.



II, III: R = H(a), CH₃(б), C₆H₁₃(в), Bn(r), Ph(d), нафтил-1(е), n-CH₃Ph(є), o-FPh(ж), n-FPh(з), m-CF₃Ph(и), o-COOCH₃Ph(i), n-COOC₂H₅Ph(k), піридил-2(l), тіазоліл-2(m); IV: R¹ = H(a), 5-OCH₃(б), 5-NO₂(в), 3-OCH₃(r), 3-аліл(d), 5-Cl(е), 4-OH(є), 4-N(C₂H₅)₂(ж).

ацилюванням різноманітних амінів II а-м ціанооцтовим естером I без додавання розчинників (схема). 2-Іміно-2H-1-бензопіран-3-N-R-карбоксаміди Va-ц отримували конденсацією N-заміщених амідів ціанооцтової кислоти III а-м з саліциловими альдегідами IV а-ж за Кньовенагелем [10]. Реакцію проводили у спиртовому середовищі, в присутності каталізатора — піперидину. Кислотним гідролізом 2-іміно-2H-1-бензопіран-3-N-R-карбоксамідів V в спиртово-водному середовищі отримували відповідні 2-оксо-2H-1-бензопіран-3-N-R-карбоксаміди VI (спосіб А). Окрім того, аміди VI е-и отримували конденсацією саліцилових альдегідів IV а-д з етиловим естером 2-карбоксамілонанілової кислоти VII [12] (спосіб Б).

Хімічну будову синтезованих сполук доводили за допомогою інструментальних методів аналізу (табл. 1, 2). ІЧ-спектри 2-іміно-2H-1-бензопіран-3-N-R-карбоксамідів V характеризуються наявністю розширених смуг валентних коливань ν_{N-H} в межах 3350-3240 cm^{-1} та 3200-3000 cm^{-1} , інтенсивної смуги валентних коливань $\nu_{C=O}$ амідної групи в межах 1690-1660 cm^{-1} та смуги помірної інтенсивності в межах 1610-1585 cm^{-1} коливань $\nu_{C=C}$. В ІЧ-спектрах 2-оксо-2H-1-бензопіран-3-N-R-карбоксамідів VI з'являється інтенсивна смуга валентних коливань $\nu_{C=O}$ лактону в межах 1730-1695 cm^{-1} , а смуга валентних коливань $\nu_{C=O}$ амідної групи спостерігається в межах 1680-1650 cm^{-1} . Окрім того, для заміщених по бензольному кільцю сполук V і VI спостерігаються смуги валентних та деформаційних коливань відповідних замісників.

В електронних спектрах поглинання спостерігаються дві характерні смуги поглинання при

210-270 нм та 290-350 нм. Замісники різноманітної електронної природи в бензольному ядрі кумарину призводять до відповідних зсувів цих смуг.

Досить інформативною для доведення хімічної будови синтезованих сполук виявилась спектроскопія ядерного магнітного резонансу (¹H-ЯМР). Так, 2-іміно-2H-1-бензопіран-3-N-R-карбоксаміди V та їх 2-оксоаналогі VI, які не мають замісників в 5, 6, 7, 8 положеннях, характеризуються наявністю сигналів АВСД-системи протонів. Тобто в спектрі спостерігаються дублетні сигнали протонів H-5 та H-8 та триплетні сигнали протонів H-6 та H-7, причому сигнали протонів H-6 та H-8 спостерігаються в більш сильному полі (табл. 3).

Введення різноманітних замісників в бензольне ядро кумарину призводить до зміни мультиплетності сигналів протонів та зсуву їх в більш слабкі або сильні поля в залежності від електронної природи цих замісників. Отже, як доводить аналіз даних ¹H-ЯМР-спектрів, найбільш характерними для сполук V є дещо розширені сигнали протону -NH- (13.20-10.50 м.д.) та =NH (9.20-8.00 м.д.), а також синглетний сигнал протонів H-4 піранового ядра (8.80-8.40 м.д.). Щодо сигналів протонів замісників в амідній групі, то вони теж доволі чітко відображають їх хімічну будову. Так, аліфатичні замісники (метил- та циклогексил-) дають характерні сигнали протонів в сильному полі при 3.00-1.00 м.д. Ароматичні замісники дещо ускладнюють аналіз спектрів за рахунок накладання своїх сигналів на сигнали протонів кумаринового ядра (див. сполуки Vp,c,ф). Що стосується порівняння ¹H-ЯМР-спектрів кумаринів VI та їх 2-іміноаналогів V, то спектри сполук

Схема

Таблиця 1

Характеристики 2-іміно-2Н-1-бензопіран-3-N-R-карбоксамідів Va-ц

Сполука	R	R ¹	Вихід, %*	Брутто-формула	t _{пл} , °C	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹			
						ν _{N-H}	ν _{C=O}	ν _{C=N}	ν _{C=C}
Va	H	H	82(а)	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂	181-82	3282 3134	1679	1640	1602
Vб	CH ₃	H	85(б)	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂	158-59	3226 3062	1676	1644	1603
Vв	цикло-C ₆ H ₁₁	H	65(в)	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂	169-70	3189 3050	1673	1638	1602
Vг	Bn	H	90(б)	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂	130-31	3306 3175	1673	1639	1607
Vд	Bn	6-CH ₃ O	76(б)	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	150-32	3261 3061	1678	1630	1617
Ve	Bn	6-NO ₂	85(б)	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₄	201-2	3300 3238	1674	1642	1609
Ve	Bn	6-Cl	87(б)	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	188-90	3188 3053	1672	1640	1608
Vж	Bn	7-OH	79(б)	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	202-3	3306 3038	1668	1629	1594
Vз	Bn	7-N(C ₂ H ₅) ₂	65(б)	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂	138-39	3303 3171	1660	1644	1599
Vi	Ph	H	91(г)	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂	182-84	3312 3033	1686	1641	1594
Vi	Ph	6-CH ₃ O	88(б)	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	156-57	3269	1680	1648	1598
Vк	Ph	6-Cl	87(б)	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	218-20	3228 3021	1677	1650	1595
Vл	Ph	7-N(C ₂ H ₅) ₂	59(б)	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂	203-5	3313 3036	1674	1628	1594
Vм	Ph	8-CH ₃ O	90(б)	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	207-9	3300 3000	1686	1640	1600
Vн	нафтил-1	H	93(а)	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	251-53	3291 3052	1678	1636	1605
Vo	нафтил-1	7-N(C ₂ H ₅) ₂	84(б)	C ₂₄ H ₂₄ N ₃ O ₂	176-78	3310 3052	1678	1632	1598
Vп	п-CH ₃ Ph	H	77(г)	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂	195-96	3319 3020	1684	1640	1613
Vр	о-FPh	H	82(г)	C ₁₆ H ₁₁ FN ₂ O ₂	198-99	3271 3032	1674	1641	1597
Vс	п-FPh	H	75(г)	C ₁₆ H ₁₁ FN ₂ O ₂	185-87	3314 3031	1686	1642	1614
Vт	м-CF ₃ Ph	H	84(г)	C ₁₇ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂	205-6	3300 3044	1678	1653	1604
Vy	о-COOC ₂ H ₅ Ph	H	74(б)	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₄	137-38	3300 3040	1715 1678	1642	1606
Vф	п-COOC ₂ H ₅ Ph	H	82(б)	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	222-24	3315 3058	1704 1688	1642	1608
Vx	піридил-2	H	95(б)	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₂	191-93	3179 3060	1686	1646	1609
Vц	тіазоліл-2	H	90(а)	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₂ S	224-26	3156 3079	1688	1651	1604

*Розчинник для перекристалізації: (а) діоксан; (б) пропанол-2; (в) толуол; (г) бутанол-1.

Таблиця 2

Характеристики 2-оксо-2Н-1-бензопіран-3-N-R-карбоксамідів VIa-i

Сполука	R	R ¹	Вихід, %*	Брутто-формула	t _{пл} , °C	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹		
						ν _{N-H}	ν _{C=O}	ν _{C=C}
VIa	H	H	94(a)	C ₁₀ H ₇ NO ₂	277-78	3391, 3145	1720, 1679	1603
VIб	CH ₃	H	95(б)	C ₁₁ H ₉ NO ₃	163-65	3366	1700, 1665	1601
VIв	цикло-C ₆ H ₁₁	H	87(б)	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	161-63	3356	1703, 1667	1604
VIг	Bn	H	95(a)	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	150-53	3352	1705, 1656	1612
VIд	Ph	H	90(a)	C ₁₆ H ₁₁ NO ₃	246-48	3278	1700, 1665	1601
VIe**	o-COONPh	H	67(в)	C ₁₇ H ₁₁ NO ₅	270-73	3266	1731, 1696, 1673	1608
VIe**	o-COONPh	6-CH ₃ O	59(в)	C ₁₈ H ₁₃ NO ₆	124-25	3287	1747, 1726	675
VIж**	o-COONPh	6-NO ₂	63(в)	C ₁₇ H ₁₀ N ₂ O ₇	147-50	3085	1778, 1744, 1682	1618
VIз**	o-COONPh	8-CH ₃ O	67(в)	C ₁₈ H ₁₃ NO ₆	140-42	3291	1730, 1686, 1677	1604
VIи**	o-COONPh	8-аліл	54(в)	C ₂₀ H ₁₅ NO ₅	249-51	2942	1724, 1684, 1650	1613
VIi	o-COOCH ₃ Ph	H	80(a)	C ₁₈ H ₁₃ NO ₅	200-5	3248	1735, 1713, 1668	1608

*Розчинник для перекристалізації: (а) пропанол-2; (б) етанол; (в) діоксан. **Сполуки отримані способом Б.

VI відрізняються відсутністю сигналу протону =NH, а сигнал протону -NH- амідів спостерігається в більш сильному полі (див. сполуки VIг і VIг).

В деяких випадках для підтвердження структури синтезованих сполук використовували мас-спектрометрію. Мас-спектри сполук V та VI характеризуються наявністю інтенсивного піку молекулярного іону та піків відповідних фрагментних іонів.

З метою пошуку біологічно активних речовин серед синтезованих сполук був проведений їх скринінг на наявність протизапальної, антимікробної, антивірусної, протиракової та радіозахисної дії.

Протизапальну дію вивчали на кафедрі фармакології УкрФА на моделі гострого асептичного карагенінового набряку лап пацюків [2]. Вивчаємі сполуки вводили пацюкам внутрішньошлунково в суспензії з твіном-80 у дозі 10 мг/кг за годину до введення карагеніну. Активність сполук оцінювали за їх здатністю зменшувати розвиток набряку в порівнянні з контролем з оцінкою у відсотках. Препаратом порівняння був піроксикам. За результатами тестування сполуки Vu, VIи, VIж, VIe, VIe, VIз виявили протизапальну дію на рівні препарату порівняння, а сполуки Vf та VIi в середньому на 15% перевищували дію піроксикаму.

Антимікробну дію вивчали на кафедрі мікробіології УкрФА методом подвійних серійних розведень в густому живильному середовищі. Сполуки попередньо розчиняли в ДМСО. В тестуванні були використані мікробні штами *S.aureus* ATCC 25923, *E.coli* ATCC 25912, *B.subtilis* ATCC 66337 та *Ps.aeruginosa* ATCC 78857. За результатами дослідження було виявлено, що сполуки цього класу мають помірну антимікробну дію. Найбільш ак-

тивними виявились сполуки Vв, Vх та VIб (МПК по відношенню до *Ps.aeruginosa* на рівні 62,5 мкг/мл, по відношенню до інших штампів на рівні 125 мкг/мл). Крім того, було помічено, що тестовані сполуки виявились більш активними по відношенню до використаних штампів палички синього гною та кишкової палички, але практично неактивні по відношенню до штаму золотистого стафілокока.

Антивірусна дія синтезованих сполук вивчалась в Національному інституті раку США за впливом сполук на цитопатичний ефект вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ-1) по відношенню до клітинних культур Т4-лімфоцитів людини [13]. Одночасно вивчався цитопатичний ефект самих сполук. Дослідженням було доведено, що тестовані сполуки не виявляють антивірусної дії по відношенню до ВІЛ-1.

Протиракова дія синтезованих сполук вивчалась в Національному інституті раку США на клітинних культурах пухлин людини (раку легень, кишкового тракту, нирок, мозку, молочних залоз, меланоми та лейкемії). Протираковий ефект оцінювали за цитопатичним впливом тестованої речовини на клітинні культури пухлин [4]. Дослідженням було доведено, що сполуки Vз та Vм виявились найбільш активними по відношенню до клітинних культур раку молочних залоз (середня інгібуєча концентрація (GI₅₀, μM) 7,2 та 8,3 мкМ відповідно), а сполуки Vi та Vз показали себе активними по відношенню до клітинних культур лейкемії (середня інгібуєча концентрація 7,2 та 2,6 мкМ відповідно), використаних в експерименті. Але виявлена активність не є достатньою для подальшого вивчення цих речовин. Дослідження в цьому напрямку триває, тому повний звіт буде поданий в окремій публікації.

Таблиця 3

Дані спектрів ^1H -ЯМР

Сполука	Хімічний зсув, δ , м. д.								
	-NH-1H, с	=NH 1H, с	H4 1H, с	H5 1H, д	H7 1H, т	H6 1H, т	H8 1H, д	Наром.	Інші протони
Vг	10,50	8,94	8,42	7,75	7,56	7,36-7,20 (7H, м)			4,52(2H, д, CH ₂)
Vд	10,70	8,11	8,43	7,08-6,98 (м, 2H)		-	7,32-7,18 (6H, м)		4,56(2H, д, CH ₂); 3,80 (3H, с, OCH ₃)
Ve	10,55	8,98	8,42	7,89с	7,56д	-	7,36-7,22 (6H, м)		4,54(2H, д, CH ₂)
Vж	10,58	8,60	8,42	7,56	-	6,68д	6,42с	7,32-7,24 (5H, м)	4,51(2H, д, CH ₂)
Vз	10,48	7,52	8,23	7,34	-	6,48	6,28с	7,25-7,18 (5H, м)	4,51 (2H, д, CH ₂); 3,42(4H, к, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 1,20 (6H, т, N(CH ₂ CH ₃) ₂)
Vи	12,70	9,13	8,56	7,82	7,60	7,12	7,66 (2H, д, H ² +H ⁶); 7,38 (2H, д, H ² +H ⁶); 7,32-7,24 (2H, м, H ⁸ +H ⁴)		
Vк	12,56	9,21	8,52	7,92с	7,59д	-	7,26д	7,66 (2H, д, H ² +H ⁶); 7,38 (2H, д, H ² +H ⁶); 7,14 (1H, т, H ⁴)	
Vo	13,12	8,78	8,46	-	-	6,68д	6,42с	8,22-7,60 (7H, м)	3,48(4H, к, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 1,18(6H, т, N(CH ₂ CH ₃) ₂)
Vp	13,02	9,20	8,58	7,82	7,60	8,44 (1H, т, H ⁵); 7,32-7,12 (5H, м)			
Vc	12,60	8,28	8,58	-	7,50	7,08-6,92 (2H, м, H ⁶ +H ⁸)		7,72-7,60 (3H, м, H ⁵ +H ³ +H ⁵); 7,28-7,12 (2H, м, H ² +H ⁶)	
Vт	12,84	8,32	8,58	7,84	8,08 (1H, с, H ²); 7,64 (1H, д, H ⁴); 7,50-7,40 (2H, м, H ⁷ +H ⁶); 7,34-7,16 (3H, м, H ⁶ +H ⁸ +H ⁵);				
Vф	13,16	9,32	8,59	8,04-7,27 (8H, м)				4,30 (2H, к, OCH ₂ CH ₃); 1,31 (3H, т, OCH ₂ CH ₃)	
Vx	13,17	9,27	8,61	-	-	7,30т	7,14д	8,36-7,54 (6H, м)	
Vб	8,57	-	8,83	7,96	7,74	7,42	7,44	-	2,88 (3H, с, CH ₃)
Vв	8,58	-	8,91	7,88	7,66	7,38-7,32 (2H, м)			3,87 (1H, к, CH); 2,00-1,45 (10H, м)
Vг	9,10	-	8,87	8,00	7,76	7,56-7,34 (7H, м)			4,53(2H, д, CH ₂)
Ve	13,52	-	8,85	7,94	7,72	7,40 (2H, м, H ⁶ +H ⁸)	8,65 (1H, д, H ⁴); 8,03 (1H, д, H ¹); 7,56 (1H, т, H ²); 7,15 (1H, т, H ²)		
Vи	12,16	-	9,04	8,61	8,08-7,20 (7H, м)				3,80 (3H, с, CH ₃)

Вивчення радіозахисних властивостей 2-іміно-2H-1-бензопіран-3-N-R-карбоксамідів проводили в лабораторії радіоактивних ізотопів Харківського держуніверситету. Дослідженням було доведено, що сполуки Vг та Ви в середньому вдвічі підвищували виживання мишей при опроміюванні їх дозою 550 Рентген. Крім того вивчали вплив вказаних сполук на швидкість виведення з організму шурів радіоактивного ізотопу цезію ^{137}Cs [1]. Дослідженням було доведено, що після введення сполук Vг та Ви спостерігалось статистично достовірне зменшення радіоактивності білих шурів, а також те, що обидві речовини зменшують вміст ізотопу ^{137}Cs в його головному депо — в м'язах.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри вимірювались на спектрофотометрі "Spectord M80" в таблетках KBr. ЕСП вимірювали на спектрофотометрі "Spectord M40" в етанолі.

Спектри ^1H -ЯМР записані на приладі "Varian WXR-400" в DMSO-D_6 , внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри зареєстровані на спектрометрі "Finnigan MAT 4615B" при балістичному розіпрі зразка, енергія іонізації — 70 еВ.

Загальна методика синтезу амідів ціанооцтової кислоти (Ша-м).

0,1 Моль аміну II розчиняють в 11,7 мл (0,11 Моль) ціанооцтового естеру і кип'ячать протягом 2 год. Після охолодження додають 10 мл спирту і відфільтровують осад. Висушують та перекристалізують з придатного розчинника.

Загальна методика синтезу 2-іміно-2H-1-бензопіран-3-N-R-карбоксамідів (Va-ц).

Еквімолярні кількості (0,01 Моль) відповідних салцилового альдегіду IV та амідів ціанооцтової кислоти III розчиняють в 20 мл етанолу та додають 2-3 краплі піперидину. Розчин інтенсивно розмішують та залишають на 3 години. Осад, що

вивав, відфільтровують, висушують та перекристалізують з придатного розчинника (табл. 1).

Загальні методи синтезу 2-оксо-2Н-1-бензопіран-3-Н-Р-карбоксамідів (VIa-i).

Спосіб А. Розчиняють наважку (0,01 Моль) сполуки V в 20 мл етанолу при нагріванні, додають 0,5 мл розчину концентрованої хлористоводневої кислоти 1:1 та кип'ятять на протязі 1 год. Після охолодження відфільтровують осад та перекристалізують з придатного розчинника (табл. 2). Аналогічно отримують сполуки VIб-д. Спосіб Б. 1,04 г (0,004 Моль) етилового естеру 2-карбоксималонанілової кислоти VII розчиняють в 10 мл етанолу та додають 0,004 Моль відповідного саліцилового альдегіду IVa-д та 4 краплі піперидину.

Реакційне середовище перемішують протягом 5 год. і залишають на ніч. Наступного дня додають 5 мл води і відфільтровують осад, висушують та перекристалізують з придатного розчинника (табл. 2). Аналогічно отримують сполуки VIe-и.

ВИСНОВКИ

1. За удосконаленою методикою здійснений синтез і проведено дослідження фізико-хімічних властивостей 2-іміно-2Н-1-бензопіран-3-Н-Р-карбоксамідів та 2-оксо-2Н-1-бензопіран-3-Н-Р-карбоксамідів.

2. Проведений біологічний скринінг виявив серед синтезованих сполук речовини, які проявляють протизапальну та радіозахисну активність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Выведение из организма некоторых радиоактивных веществ / Под ред. А.А. Городецкого. — М.: Атомиздат, 1959. — 200 с.
2. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ: (Изд. оф.) / Минздрав СССР. Упр. по внедрению новых лек. средств и мед. техники. Фармакологический комитет. — М., 1983. — 15 с.
3. Aaronson S.A. // *Science* — 1991. — Vol. 254, №11. — P. 1146-1153.
4. Boyd M.R. // *Principles & Practices of Oncology* — 1989. — Vol. 3, №10. — P. 1-12.
5. Dexeus F.H., Logothetis C.J., Sella, A. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1990. — Vol. 8. — P. 325-329.
6. El-Agrody A.M., Abdul-Ghany A.R., Bedair A.H., Gharar S.T. // *AFINIDAD XLV* — 1988. — Vol. 416, №9-10. — P. 447-480.
7. Huang C.-K., Wu F.-Y., Ai Y.-X. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1995. — Vol. 5. — P. 2423-2428.
8. Maxwell A. // *Molec. Microbiol.* — 1993. — Vol. 9. — P. 681-686.
9. Negwer M. *Organic-chemical drugs and their synonyms.* — Berlin: Akademie Verlag, 1987. — Vol. 1-3. — 1654 p.
10. Schiemenz G.P. // *Chem. Ber.* — 1962. — Bd. 95. — S. 483-486.
11. Schroeder C.H., Link K.P. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1952. — Vol. 75, №10. — P. 1886-1888.
12. Ukrainets I.V., Bezugly P.A., Treskach V.I. et al. // *Tetrahedron.* — 1994. — Vol. 50. — P. 10331-10338.
13. Weislow O.S., Kiser R., Fine D.L. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1989. — Vol. 81, №8. — P. 577-586.
14. Zembower D.E., Liao S.Y., Flavin M.T. et al. // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40. — P. 1005-1017.

УДК 547.548.732.07

СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧЕСЬКА АКТИВНІСТЬ 2-ОКСО-2Н-1-БЕНЗОПИРАН-3-Н-Р-КАРБОКСАМІДІВ І ІХ 2-ІМІНОАНАЛОГІВ

І.Е. Былов, С.Н. Коваленко, В.П. Черных
Конденсацией салициловых альдегидов с N-замещенными цианацетидами по Кневенегелю были получены 2-имино-2Н-1-бензопиран-3-Н-Р-карбоксамиды, которые кислотным гидролизом превращались в соответствующие 2-оксо-2Н-1-бензопиран-3-Н-Р-карбоксамиды. Исследована противовоспалительная, антимикробная, антивирусная, противораковая и радиопротекторная активность синтезированных соединений.

UDC 547.548.732.07

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2-OXO-2H-1-BENZOPYRAN-3-N-R-CARBOXAMIDES AND THEIR 2-IMINOANALOGS

I.E. Bylov, S.N. Kovalenko, V.P. Chernykh
The series of 2-imino-2H-1-benzopyran-3-N-R-carboxamides and 2-oxo-2H-1-benzopyran-3-N-R-carboxamides have been synthesized. These compounds were obtained by condensation of N-substituted cyanoacetamides with salicylic aldehydes. 2-Oxoanalogues were prepared by acidic hydrolysis of the corresponding iminocompounds. The compounds synthesized were evaluated for their anti-inflammatory, antimicrobial, antiviral, anti-cancer and radioprotective activities.