

*Р. В. Шутков, Е. В. Куклина, Н. А. Анисимова, Е. П. Ананьев,
Н. И. Котова, В. Н. Куклин*

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПИРАНОХРОМЕН-3-КАРБОКСАМИДОВ

ГБОУ ВПО "Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
Минздравсоцразвития России", Санкт-Петербург, Россия

Реакцией 2-фенил-4-гидрокси-6*H*-1,3-тиазин-6-онов с замещенными 3-формилхромонами синтезированы пиранохромен-3-карбоксамиды с хорошим выходом. В результате фармакологического скрининга установлено влияние заместителя в положении 9 пиранохромен-3-карбоксамидов на острую токсичность, противогрибковую, анальгезирующую и анксиолитическую активность. 9-Бром-2*H*,5*H*-пиранохроменкарбоксиамид может быть рекомендован для проведения дальнейших фармакологических исследований.

Ключевые слова: пиранохромен-3-карбоксамиды, 3-формилхромоны, синтез, строение, анальгезирующая, анксиолитическая и антимикробная активность.

Известно, что 1,3-тиазины, как и продукты их химических превращений, являются перспективной группой гетероциклов для создания эффективных биологически активных соединений [1–3]. В литературе есть данные о противовоспалительной и спазмолитической активности некоторых природных хромонов [4], и можно предполагать, что введение фрагмента хромона в молекулу тиазина приведет к усилению этих эффектов или обнаружению новых. В связи с этим осуществлен синтез *N*-тиобензоил-5-гидрокси-2*H*,5*H*-пирано[3,2-*c*]хромен-2-он-3-карбоксамидов (III) путем взаимодействия 2-арил-4-гидрокси-6*H*-1,3-тиазин-6-онов (I) с 3-формилхромонами (II) в пиридине. Изучена их анальгетическая, анксиолитическая активность и противогрибковое действие.

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C, ИК, УФ и масс-спектров.

Экспериментальная химическая часть

Масс-спектры исследуемых веществ снимали на масс-спектрометре МХ 1321 с прямым вводом при температуре напуска вещества в ионный источник 140–250 °С и энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C растворов веществ в ДМСО-*d*₆ регистрировали на спектрометре Bruker AM-500 (рабочая частота 500 и 125 МГц соответственно), спектральные данные обрабатывали с помощью программы WIN-NMR (Bruker-Franzen Analytik GmbH, Version: 950801.1), ИК-спектры соединений (таблетки в KBr) регистрировали на Фурье-спектрометре ФСМ 1201. УФ-спектры растворов исследуемых соединений снимали на спектрофотометре СФ-2000 в кварцевых кюветах. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов

осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Sorbfil® ПТСХ-П-А-УФ.

Температура плавления полученных соединений, выходы и данные ТСХ представлены в табл. 1.

***N*-Тиобензоил-5-гидрокси-2*H*,5*H*-пирано[3,2-*c*]хромен-2-он-3-карбоксамиды (IIIа–д)** (табл. 1). Растворяли 0,1 моль 2-фенил-4-гидрокси-6*H*-1,3-тиазин-6-она (I) в 20 мл тетрагидрофурана, прибавляли 1 мл пиридина. Смесь нагревали до 40 °С, после чего прибавляли 0,011 моль соответствующего 3-формилхромона (IIа–д). Продолжали нагрев, поддерживая температуру 50–60 °С в течение 1 ч при периодическом перемешивании. В ходе реакции происходит изменение окраски реакционной массы от светло-желтого до ярко-оранжевого цвета и образование осадка. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Растворитель отгоняли в вакууме (20 мм рт. ст.), а к маслообразному остатку добавляли этанол абсолютный. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили на воздухе и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

В масс-спектрах пиранохроменов (IIIа–д) присутствует мало интенсивный ($I_{\text{отн.}} = 1–7\%$) пик молекулярного иона, что характерно для соединений, содержащих группу R-OH. Присутствуют также характерные для гидроксисодержащих веществ пики дочерних ионов $[M^{+\bullet}-H]^{+}$ и $[M^{+\bullet}-OH]^{+}$ с интенсивностью 10–15%. Наиболее интенсивными являются пики осколочных ионов: $[M^{+\bullet}-CO_2]^{+}$, $[M^{+\bullet}-CO_2-ArCNH^+-S]^{+}$ и $[M^{+\bullet}-CO_2-ArCNH^+-S-CO]^{+}$ (табл. 2).

В спектрах ЯМР ¹H растворов соединений (IIIа–д) в ДМСО-*d*₆ характеристичными являются синглеты групп NH (12,5–12,9 м.д.) и C⁴H (8,6–8,9 м.д.), дублеты C⁵H (7,1–7,3 м.д. J = 6 Гц) и C⁵OH (6,5–6,6 м.д. J = 6 Гц), кроме того присут-

ствуют сигналы протонов бензольных колец хрома и тиобензоильного фрагмента (6,6 – 8,2 м.д.) с соотношением интегральных интенсивностей 1:1 (табл. 3) В спектрах ЯМР ^{13}C (табл. 4) присутствуют сигналы атомов углерода карбонильной и тиокарбонильной групп (159 – 161 и 198 – 202 м.д.), пиранового цикла: C^2 (160 – 162 м.д.), C^3 (110 – 115 м.д.), C^4 (147 – 149 м.д.), C^5 (91 – 98 м.д.) и бензольных колец хрома и бензоильного фрагмента (112 – 158 м.д.).

В ИК-спектрах (табл. 5) кристаллических образцов соединений (IIIа – д) наблюдаются полосы валентных колебаний связи О–Н ($\sim 3400 \text{ см}^{-1}$), связей $\text{C}=\text{O}$ (1670 – 1690 см^{-1} , “амид I”; и 1720 – 1740, $\text{O}=\text{C}-\text{O}$), а также полосы “амид II” (1535 – 1560 см^{-1}) и $\text{C}-\text{O}$ (1170 – 1190 см^{-1}).

В УФ-спектрах растворов соединений (IIIа – д) в ацетонитриле наблюдаются 3 полосы поглощения при 204 – 212, 280 – 300 и 390 – 410 нм (табл. 5).

Т а б л и ц а 1

Выход, температура плавления и данные ТСХ N-тиоароил-5-гидрокси-2H,5H-пирано[3,2-c]хромен-2-он-3-карбоксамидов (IIIа – д)

Соединение	R ¹	R ²	R ³	Выход, %	Т. пл., °С	R _f *	Брутто-формула
IIIа	H	Me	H	52	208 – 210	0,62	C ₂₁ H ₁₅ NO ₅ S
IIIб	H	H	H	53	201 – 202	0,53	C ₂₀ H ₁₃ NO ₅ S
IIIв	H	Br	H	71	235 – 237	0,62	C ₂₀ H ₁₂ BrNO ₅ S
IIIг	H	Cl	H	66	249 – 251	0,46	C ₂₀ H ₁₂ ClNO ₅ S
IIIд	H	NO ₂	H	68	254 – 256	0,62	C ₂₀ H ₁₂ N ₂ O ₇ S

* Для проведения ТСХ в качестве элюента использовали смесь ацетонитрил – дихлорметан, 1:9

Т а б л и ц а 2

Данные масс-спектров N-тиоароил-5-гидрокси-2H,5H-пирано[3,2-c]хромен-2-он-3-карбоксамидов (IIIб, в, г): m/z (I_{отн.}, %)

Соединение	R ¹	R ²	R ³	M ⁺	[M–OH] ⁺	[M–CO ₂] ⁺	[M–CO ₂ –PhCNH ⁺ –S] ⁺	[M–CO ₂ –PhCNH ⁺ –S–CO] ⁺	[M–PhCNH ⁺ –S] ⁺	[M–PhCNH ⁺ –S–CO] ⁺	Прочие ионы
IIIб	H	H	H	379 (3)	362 (21)	335 (26)	199 (68)	171 (100)	–	–	232 (63), 193 (62), 170 (69), 121 (74), 103 (100), 118 (20)
IIIв	H	Cl	H	415 (1), 413 (4)	397 (4), 395 (11)	371 (3), 369 (9)	235 (15), 233 (40)	207 (18), 205 (43)	–	–	266 (11), 176 (14), 154 (15), 137 (13), 121 (15), 103 (100), 77 (44)
IIIг	H	Br	H	459 (8), 457 (8)	441 (12), 439 (12)	415 (13), 413 (13)	279 (80), 279 (78)	251 (100), 249 (100)	323 (11), 321 (11)	295 (18), 293 (18)	301 (61), 299 (61), 200 (58), 198 (57), 177 (39), 170 (46), 137 (38), 121 (88), 103 (100)

Т а б л и ц а 3

Данные ^1H ЯМР спектров N-тиоароил-5-гидрокси-2H,5H-пирано[3,2-c]хромен-2-он-3-карбоксамидов (IIIа – д)

Соединение	R ¹	R ²	R ³	Спектр ^1H ЯМР (ДМСО-d ₆)									
				NH с (1H)	C ⁴ H с (1H)	C ⁵ OH д (1H)	C ⁵ H д (1H)	C ⁷ H (1H)	C ⁸ H (1H)	C ⁹ H (1H)	C ¹⁰ H (1H)	Ph	Прочие сигналы
IIIа	H	Me	H	12,79	8,53	8,03 (J 6 Гц)	6,53 (J 6 Гц)	7,05 д (J 8,0 Гц)	–	7,38 д (J 8,5 Гц)	7,87 д (J 8 Гц)	7,45 – 7,81 м (5H)	2,34 с (3H)
IIIб	H	H	H	12,81	8,55	7,96 (J 6 Гц)	6,58 (J 6 Гц)	7,18 д (J 8,0 Гц)	7,61 т (J 7,5 Гц)	7,23 т (J 7,6 Гц)	7,80 д (J 7,9 Гц)	7,45 – 7,81 м (5H)	–
IIIв	H	Cl	H	12,75	8,53	8,07 (J 5 Гц)	6,59 (J 5 Гц)	7,21 д (J 8,8 Гц)	7,61 дд (J 2,6, 9 Гц)	–	7,73 д (J 2 Гц)	7,45 – 7,81 м (5H)	–
IIIг	H	Br	H	12,75	8,53	8,06 (J 6 Гц)	6,59 (J 6 Гц)	7,14 д (J 9 Гц)	7,71 дд (J 1,8, 8 Гц)	–	7,83 д (J 2 Гц)	7,45 – 7,81 м (5H)	–
IIIд	H	NO ₂	H	12,72	8,54	8,41 (J 6 Гц)	6,74 (J 6 Гц)	7,38 д (J 9 Гц)	8,36 д (J 9 Гц)	–	8,46 д (J 1,9 Гц)	7,45 – 7,81 м (5H)	–

Данные ^{13}C ЯМР спектров N-тиоароил-5-гидрокси-2H,5H-пирано[3,2-c]хромен-2-он-3-карбоксамидов (IIIa – д)

Соединение	R ¹	R ²	R ³	C=S	C=O	C ²	C ³	C ⁴	C ^{4a}	C ⁵	C ^{6a}	C ⁷	C ⁸	C ⁹	C ¹⁰	C ^{10a}	C ^{10b}	Ar	Прочие сигналы
IIIa	H	Me	H	201,9	160,9	160,1	118,0	149,2	110,0	91,0	154,5	115,2	135,7	113,1	131,5	122,5	154,3	127,5, 128,5, 132,4, 142,3	20,0 (CH ₃)
IIIб	H	H	H	202,0	160,8	160,2	118,1	148,9	110,3	91,0	154,2	113,6	134,7	116,0	123,4	122,5	155,4	127,5, 128,6, 132,3, 142,3	–
IIIв	H	Cl	H	202,0	160,7	160,3	118,5	149,3	110,1	91,1	153,9	121,2	137,0	125,3	133,2	124,0	154,4	127,5, 128,6, 132,3, 142,3	–
IIIг	H	Br	H	202,3	160,8	160,3	117,4	148,5	110,8	91,4	153,7	120,6	136,9	115,6	135,4	125,3	153,3	127,4, 128,6, 132,4, 142,3	–
IIIд	H	NO ₂	H	202,3	160,8	160,1	118,8	149,6	110,7	91,2	153,8	119,3	131,2	146,2	131,2	120,1	153,1	127,5, 128,6, 132,3, 142,3	–

Данные УФ- и ИК-спектров N-тиоароил-5-гидрокси-2H,5H-пирано[3,2-c]хромен-2-он-3-карбоксамидов (IIIa – д)

Соединение	R ¹	R ²	R ³	УФ-спектр (CH ₃ CN), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ)	ИК-спектр, (KBr) ν , см ⁻¹				
					ν_{NH} , ν_{OH}	$\nu_{\text{C=O}}$	Амид II	$\nu_{\text{C}_2=\text{O}}$	$\nu_{\text{C-O}}$
IIIa	H	Me	H	206 (4,39), 255 (4,11), 284 (4,12), 396 (4,31)	3410	1685	1548	1720	1180
IIIб	H	H	H	208 (4,40), 254 (4,07), 281 (4,09), 395 (4,35)	3415	1680	1540	1720	1175
IIIв	H	Cl	H	205 (4,41), 254 (4,05), 286 (4,10), 334 (4,09), 403 (4,34)	3400	1690	1552	1731	1175
IIIг	H	Br	H	207 (4,41), 252 (4,11), 285 (4,18), 400 (4,20)	3400	1688	1540	1720	1170
IIIд	H	NO ₂	H	206 (4,44), 257 (4,10), 290 (4,11), 408 (4,38)	3420	1690	1550	1718	1180

Экспериментальная биологическая часть

Для определения острой токсичности соединения вводили в дозах от 100 до 2500 мг/кг, для опре-

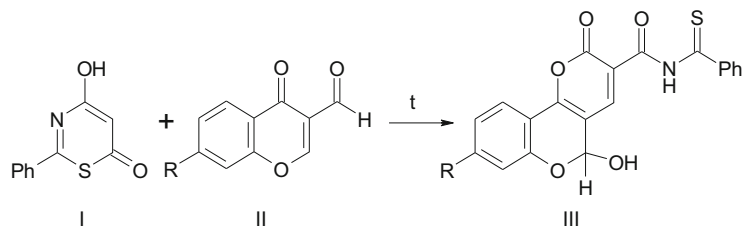
деления противосудорожной, анальгетической и других видов активности вещества вводили внутривенно (в/в) в дозе 1/10 от ЛД₅₀, в группу входило 6 – 8 животных.

Острая токсичность изучена при в/в введении веществ и наблюдением за животными в течение 72 ч. Рассчитывали ЛД₅₀ по методу Миллера – Тейтнера. Изучено 5 соединений, в каждой группе было по 5 особей.

Анальгетическое действие изучали на модели “укусные корчи”. Суспензии соединений вводили однократно в/в за 30 мин до в/в введения 3 % раствора кислоты уксусной. Животным контрольной группы вводили смесь воды с эквивалентным количеством стабилизатора. В качестве препарата срав-

Т а б л и ц а 6
Острая токсичность производных пиранохромен-3-карбоксамидов (IIIa – д)

Соединение	ЛД ₁₆ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₈₄ , мг/кг
IIIa (Me)	479	1517 ± 75,8	2555
IIIб (H)	1149	1878 ± 93,9	2607
IIIв (Cl)	1446	2483 ± 124,5	3519
IIIг (Br)	2024	2732 ± 126,6	3241
IIIд (NO ₂)	521	1317 ± 65,8	2354



R=Me (а), H (б), Cl (в), Br (г), NO₂ (д).

нения использовали метамизол натрия в дозе 100 мг/кг. Регистрировали время начала “корчей” и их количество в течение 20 мин.

Противосудорожная активность изучена на модели церебральных судорог у мышей, вызываемых тиосемикарбазидом. Через 40 мин после в/б инъекции пиранохроменов мышам вводили раствор тиосемикарбазида в дозе 84 мг/кг и вели наблюдение в течение 1,5 ч. В ходе эксперимента регистрировали время начала судорог, их продолжительность, высчитывали процент выживших и погибших. Защищенными считали мышей, выживших через 90 мин.

В тесте “открытое поле” и “норковый рефлекс” [5] оценивали двигательную и исследовательскую активность, агрессивность и эмоциональную лабильность животных. На основании полученных данных производили расчет ориентировочной и по-

исковой активности, эмоциональной лабильности и агрессивности. В тесте УРПИ (условная реакция пассивного избегания) оценивали влияние соединений на обучаемость. УРПИ вырабатывали на основе однократного электрокожного подкрепления в установке, состоящей из 2 камер — большой (освещенной) и малой (темной) с электрофицированным полом, сообщающихся между собой круглым отверстием. Регистрировали латентный период первого захождения в темную камеру, суммарное время нахождения в освещенной камере и число заходов в темный отсек. Перед началом экспериментов оценивали исходные поведенческие реакции. В дальнейшем в опыты брали животных с близкими патофизиологическими показателями. Для регистрации исследуемых параметров пиранохромены вводили в течение 2 недель.

Таблица 7

Анальгетическая активность производных пиранохромен-3-карбоксамидов (IIIа, в, г) на модели уксуснокислых корчей у мышей при в/б введении соединений в дозе 1/10 от ЛД₅₀

Соединение	Доза, мг/кг	Время начала судорог, мин	Число судорог, в течение 20 мин
Метамизол	100	12,84 ± 0,43 ^а	2 ± 1 ^а
IIIа	151,7	16,50 ± 0,54 ^{а, б}	4 ± 1 ^а
IIIб	187,8	13,40 ± 0,65 ^{а, б}	9 ± 2 ^а
IIIг	273,2	14,17 ± 0,43 ^{а, б}	6 ± 1 ^а

^а — различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ^б — различия значений достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с метамизолом.

Таблица 8

Противосудорожная активность пиранохромен-3-карбоксамидов на модели судорог, вызываемых тиосемикарбазом, у мышей при введении соединений в дозе 1/10 от ЛД₅₀

Соединение	Доза, мг/кг	Время начала судорог, мин	Продолжительность жизни	
			$M \pm m$, мин	Прирост времени начала судорог по сравнению с контролем, %
Контроль	—	40,0 ± 5,3	40,0 ± 5,3	0,0
IIIа	151,7	53,6 ± 4,0 ^а	56,6 ± 0,9 ^а	41,5
IIIб	187,8	53,3 ± 6,1 ^а	55,3 ± 0,9 ^а	38,2
IIIг	273,2	58,0 ± 2,4 ^а	73,3 ± 2,0 ^а	83,3

^а — различия значений достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 9

Влияние пиранохромен-3-карбоксамидов на поведение мышей в тестах “открытое поле” и “норковый рефлекс” ($M \pm m$) в дозе 1/10 от ЛД₅₀

Соединение	ОА		ПА		ЭЛ		АГ	
	Исход	Опыт	Исход	Опыт	Исход	Опыт	Исход	Опыт
Контроль	1,6 ± 0,2	0,9 ± 0,2	2,0 ± 0,5	2,7 ± 0,9	0,8 ± 0,2	0,4 ± 0,1	4,2 ± 0,9	4,2 ± 0,8
IIIа	0,9 ± 0,1 ^а	1,7 ± 0,2 ^а	6,3 ± 1,8 ^а	3,5 ± 1,0	0,8 ± 0,4	1,2 ± 0,9 ^а	5,2 ± 0,6	5,4 ± 0,4 ^а
IIIб	0,9 ± 0,2 ^а	1,8 ± 0,3 ^а	4,8 ± 1,2 ^а	3,5 ± 1,0	0,8 ± 0,4	1,4 ± 0,9 ^а	4,4 ± 0,6	4,4 ± 0,6
IIIг	0,6 ± 0,3 ^а	1,5 ± 0,5 ^а	2,7 ± 0,5 ^а	1,3 ± 0,6 ^а	1,2 ± 0,2 ^а	0,6 ± 0,2	5,8 ± 0,4 ^а	6,0 ± 0,0 ^а

Примечания: ОА — ориентировочная активность, ПА — поисковая активность, ЭЛ — эмоциональная лабильность, АГ — агрессивность; ^а — различия значений достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Влияние пиранохромен-3-карбоксамидов на воспроизведение условной реакции пассивного избегания (УРПИ) в дозе 1/10 от ЛД₅₀

Препарат, доза, мг/кг	Показатели поведенческих реакций				
	До обучения УРПИ		После обучения УРПИ		
	Латентный период первого захождения в темную камеру, с	Суммарное время нахождения в освещенной камере, с	Латентный период первого захождения в темную камеру, с	Суммарное время нахождения в освещенной камере, с	Количество мышей, не вошедших в темную камеру, %
Контроль	13,2 ± 1,0	13,2 ± 1,0	134,0 ± 32,2	154,0 ± 21,1	60
Пирацетам 100 мг/кг	12,2 ± 1,0	12,2 ± 1,0	166,0 ± 15,0 ^a	158,0 ± 23,6	80
Ша, 151,7 мг/кг	12,0 ± 0,8	12,0 ± 0,8	170,6 ± 10,1 ^a	153,4 ± 28,5	80
Шб, 187,8 мг/кг	11,6 ± 0,8 ^a	11,6 ± 0,8 ^a	172,4 ± 8,1 ^a	151,6 ± 30,5	80
Шг, 273,2 мг/кг	12,0 ± 0,8	12,0 ± 0,8	174,0 ± 6,4 ^a	150,0 ± 32,2	80

Примечание: ^a — различия значений достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 11

Антимикробная активность пиранохромен-3-карбоксамидов (мг/мл)

Соединение	<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Candida albicans</i>	
	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МФцК	МФсК
Ша	5,0	–	0,15	–	1,25	–
Шб	5,0	–	1,25	–	1,25	–
Шг	> 20,0	–	10,0	0,63	0,04	–

Результаты экспериментов обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента. Эффект считался статистически достоверным при $p < 0,05$.

Антимикробную активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидких питательных средах — мясопептонном бульоне (МПБ) для бактерий и в среде Сабуро для дрожжеподобных грибов. В качестве тест-культуры использовали грамположительные и грамотрицательные бактерии *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*) штамм 209 P и *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 25922 соответственно, также дрожжи *Candida albicans* ATCC 885-653. Некоторые штаммы тест-организмов были выбраны в соответствии с рекомендациями ГФ XII [6]. Микробная нагрузка составляла 10000 клеток/мл.

Исследуемые соединения плохо растворимы в воде, поэтому в качестве растворителя использовали концентрированный раствор ДМСО (препарат димексид).

Результаты изучения острой токсичности соединений Ша – д приведены в табл. 6.

Установлено, что все вещества оказывают анальгетическое действие, максимальной активностью обладает N-тиобензоил-5-гидрокси-9-метил-2H,5H-пирано[3,2-с]хромен-2-онкарбоксамид (Ша) (табл. 7).

Обнаружено, что изучаемые соединения проявляют разную противосудорожную активность в зависимости от природы заместителя в положении 9 пиранового цикла. Так, 9-метилпиранохромен (Ша) и незамещенный по положению 9 пиранохромен (Шб) обладают слабой противосудорожной активностью. В то время как введение в это положение брома (Шг) приводит к увеличению продолжительности жизни животных по сравнению с контролем на 83 % (табл. 8).

По результатам исследования поведенческих реакций животных в тестах “открытое поле” и “норковый рефлекс” установлено, что по сравнению с контрольной группой животных для всех исследуемых веществ повышается ориентировочная активность и уменьшается поисковая. У соединений Ша и Шб, отмечено увеличение эмоциональной лабильности, а в случае соединения Шг этот параметр снижается (табл. 9).

На основании этих данных можно предполагать, что именно соединение Шг вызывает снижение общего уровня тревожности. Вероятно, это связано с наличием брома в пирановом цикле. Известно, что бромсодержащие препараты (феназепам, бромазепам, гидазепам) обладают седативным действием.

В тесте УРПИ после обучения на фоне пиранохроменов большая часть животных, по сравнению с контролем, воспроизводит навык пассивного избегания и увеличивает латентный период первого захождения в темную камеру более чем на 25 % (табл. 10).

Установлено, что соединения Ша, б,г обладают слабой антибактериальной активностью, хотя последнее оказывает выраженное противогрибковое действие (табл. 11).

Таким образом, в результате фармакологического скрининга синтезированных соединений выявлено, что N-тиобензоил-5-гидрокси-2-оксо-9-бром-2H,5H-пирано[3,2-с]хромен-2-он-3-карбоксамид

(Шг) обладает низкой токсичностью и для него обнаружено наличие противогрибковой, анальгетической и анксиолитической активности, что позволяет его рекомендовать для проведения дальнейших фармакологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. A. Salamaa, L. A. Almotabacanib, Phosphorus, *Sulfur, Silicon Rel. Elements*, **179**(2), 305 – 319 (204).
2. M. Koketsu, K. Tanaka, Y. Takenaka, et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **15**(3), 307 – 310 (2002).
3. В. Н. Куклин, *Автореф. дис. докт. фарм. наук*, Санкт-Петербург (1996).
4. *Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия, учебное пособие*, Г. П. Яковлев, К. Ф. Блинова (ред.), Спецлит, Санкт-Петербург (2004), сс. 387 – 389.
5. Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, Высшая школа, Москва (1991).
6. *Государственная фармакопея Российской Федерации*, Ч. 1, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва (2007), сс. 150 – 152.

Поступила 11.05.10

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW PYRANOCHROMENE-3-CARBOXAMIDES

R. V. Shutov, E. V. Kuklina, N. A. Anisimova, E. P. Anan'eva, N. I. Kotova, V. N. Kuklin

St. Petersburg State Chemic-Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, Russia

A series of new pyranochromene-3-carboxamides have been synthesized in good yield by reacting 2-phenyl-4-hydroxy-6H-1,3-thiazine-6-ones with substituted 3-formylchromones. Pharmacological screening showed the influence of substituent in position 9 of pyranochromene-3-carboxamides on the acute toxicity, antifungal, analgesic, and anxiolytic activity. 9-Bromo-2H,5H-substituted pyranochromene-3-carboxamide can be recommended for further pharmacological investigation.

Key words: Pyranochromene-3-carboxamides, 3-formylchromones, structure, analgesic, anxiolytic and antimicrobial activity