



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75541 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 311/00

C07D 311/20 (2006.01)

A61K 31/00

A61K 31/03 (2006.01)

A61K 31/35

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) 2-АМІНО-4-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)-7-МЕТИЛ-3-ЦІАНО-4Н,5Н-ПІРАНО[4,3-В]ПІРАН-5-ОНИ ТА СПОСІБ ЇХ
ОДЕРЖАННЯ

1

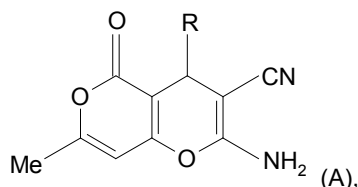
2

(21) 20041008799

(22) 27.10.2004

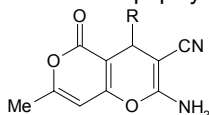
(24) 17.04.2006

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Лозинський Мирон Онуфрійович, Мохорт Ми-
кола Антонович, Шелякін В'ячеслав Вікторович,
Серединська Наталія Миколаївна, Киричок Лора
Михайлівна(73) Інститут Органічної хімії НАН України, Інститут
фармакології та токсикології АМН України(56) Merck Index 12 th ed. Ed. S. Budavari Merck
Ranway N. J., 1996(57) 1. 2-Аміно-4-арил(гетарил)-7-метил-3-ціано-
4Н,5Н-пірано[4,3-в]піран-5-они формули:

де R = 3-C₅H₄N (4а), 2,3,4-MeO₃-C₆H₂ (4б), R = 2-C₄H₃O (4в), 2-MeO-C₆H₄ (4г), R = 2-Cl-C₆H₄ (4д).
2. Спосіб одержання 2-аміно-4-арил(гетарил)-7-метил-3-ціано-4Н,5Н-пірано[4,3-в]піран-5-онів, який **відрізняється** тим, що 4-гідрокси-6-метил-2Н-пірон піддають взаємодії з малононітрилом та альдегідами карбо- та гетероциклічного ряду при кип'ятінні вихідних реагентів в етанолі в присутності триетиламіну в еквімолярній кількості інгредієнтів.

Цей винахід відноситься до галузі органічної хімії, конкретно до нового класу хімічних сполук ряду 4Н,5Н-пірано[4,3-в]піран-5-ону представленій загальною формулою (А)



Структура (А), де R=3-C₅H₄N (4а), 2,3,4-MeO₃-C₆H₂(4б), R=2-C₄H₃O (4в), 2-MeO-C₆H₄ (4г), R=2-Cl-C₆H₄ (4д).

Сполуки, що заявляються є новими і в літературі не описані.

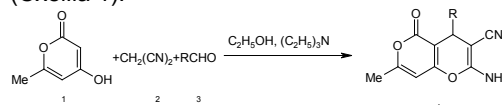
Найбільш близькими синтетичними аналогами сполук такого типу можуть бути природні сполуки з широким спектром біологічної активності - мультифоресин-С, оревактаен [1].

Задачею винаходу був пошук нових сполук ряду конденсованих піранів з потенційною анальгезуючою активністю.

Рішення поставленої задачі заключається у синтезі сполук загальною формулою (А), які отримують трьохкомпонентною взаємодією 4-гідрокси-6-метил-2Н-пірону (1) [3], малононітрилом (2) та альдегідами карбо- та гетероциклічного ряду (3), при нетривалому кип'ятінні вихідних сполук в етанолі, в присутності еквімолярної кількості триетиламіну.

Синтез вказанного класу сполук, що заявляються, здійснюється за схемою:

(Схема 1).



Сполуки (А), де R=3-C₅H₄N (4а), 2,3,4-MeO₃-C₆H₂ (4б), R=2-C₄H₃O (4в), 2-MeO-C₆H₄ (4г), R=2-Cl-C₆H₄ (4д).

Склад та будова усіх нових сполук, що заявляються, підтверджена даними елементного аналізу.

(13) C2

(11) 75541

(19) UA

зу та ІЧ-та ПМР спектрами.

Далі приведена загальна методика одержання сполук (А), що заявляються.

ПРИКЛАД 1. 2-Аміно-4-(3-піридил)-7-метил-3-ціано-4Н,5Н-пірано-[4,3-б]піран-5-он(4а)

До суміші 1.89 г (0.015 моль) 4-гідрокси-6-метил-2Н-шрону (1) послідовно додають 0.99 г (0.015 моль) малонітрилу (2), та 1.60 г (0.015 моль) піридин 3-альдегіду та 1.55 г (0.015 моль) триетиламіну в 20 мл етанолу. Суміш кип'ятять в конічний колбі об'ємом 100 мл при перемішуванні зі зворотним холодильником протягом 3-х годин. Після охолодження розчину до кімнатної температури 20-25 °С, осад що випав відфільтровують, промивають послідовно етанолом., гексаном, висушують на повітрі. Хроматографічний контроль за протіканням реакції здійснюють у системі ацетон гексан 3:5 на пластинках SILUFOL 254 UV з проявленням в парах йоду. Вихід сполуки 4а становляє 4.05 г (96 %).

Тпл 234-235 °С.

14 спектр, см⁻¹ : 1718 (C=O), 1635, 3330, 3445 (NH₂), 2210 (CN). Знайдено, % ; С - 64,20 Н- 3, 88 N- 15,16. С₁₅H₁₁N₃O₃. Вирахувано, % : С -64,05; Н- 3, 94; N-14.96.

Спектр ПМР ¹H (DMSO -d₆) 300 МГц : CH₃ - 2.22 с. (3H), C₄ -H 4.38 с. (1H), C⁸ 6.27 с. (1H), NH₂ 7.24 уш.с (2H) 7.36-7.40 м. (4H).

Поскілки лікарські засоби серед вказаного класу хімічних сполук не описані, при вивченні фізіологічної активності в якості найближчого аналога за фармакологічно дією використано моно-

натрієву

сіль

2-[(2,6-

дихлорфеніл)аміно]фенілукусної кислоти. Вказана сполука має виражену анальгезуючу та протинабрякову активність, за ступенем токсичності відносяться до класу малотоксичних речовин і під назвою диклофенаку натрію широко застосовується в медичній практиці як нестероїдний протизапальний засіб.

Фізіологічна активність 2-аміно-4-арил(гетарил)-7-метил-3-ціано-4Н,5Н-пірано[4,3-б]піран-5-онів 4 (а-д), оцінювалась ступенем анальгезуючої та протизапальної активності, а також одним із найбільш інтегральних критеріїв загальнобіологічної дії ксенобіотиків - класом гострої токсичності.

Результати вивчення фізіологічної активності сполук проілюстровані прикладами 2-4 (таблиці 1-3).

ПРИКЛАД 2.

Гостра токсичність найбільш активних сполук вивчалась на білих мишах обох статей масою 18-22 г. Критерієм ступеню токсичності була доза речовини, однократне введення якої приводило до загибелі 50% піддослідних тварин. Піддослідних тварин, згідно умовам методу розрахунку середньолетальної дози (ЛД₅₀) [5], розподіляли на групи по 2 різностатеві особи в кожній. Препарати вводили внутрішньо натще в 5-6 дозах у вигляді завису в 1%-ном крохмальному клейстері. Об'єм завису, що вводився, не перевищував 10 мл/кг. Загибель тварин реєстрували на протязі 14 діб.

Таблиця 1

Фізіологічна активність похідних 2-аміно-4-арил(гетарил)-7-метил-3-ціано-4Н,5Н-пірано[4,3-б]піран-5-ону 4 (а-д) та препарату порівняння

Речовина, що досліджується	ЛД ₅₀ , мг/кг	Доза, мг/кг*	Зміна порогу больової чутливості при термічному подразненні, в %					
			1 год	2 год	3 год	5 год	24 год	ОД ₅₀ **
Сполука 4д***	-	32,7	59,8	40,5	28,7	21,2	20,8	-
Сполука 4г***	-	34,3	79,5	55,6	21,0	27,4	9,5	-
Сполука 4б***	-	31,5	85,5	76,4	51,4	38,8	15,9	-
Сполука 4в	815	37,0*	103,3	82,9	91,2	54,9	20,5	8,8
Сполука 4а	708	18,5*	74,0	63,5	66,7	72,7	19,5	
		9,3*	69,8	57,5	63,8	69,1	7,1	
Диклофенак натрію	360	28,2*	100	88,2	100	76,5	51,7	6,2
		14,1*	106,4	90,9	80,9	59,1	58,3	
		64,2	67,2	37,5	14,6	44,8		
		7,05*						
		31,8*	64,2	57,4	42,4	26,2	8,8	16,2
		15,9*	53,8	49,8	28,3	15,7	10,6	
		8,0*	30,8	27,4	13,5	8,90	6,0	

Примітка: * вказані дози дорівнюють 0,1, 0,05, 0,025 М/кг відповідно;

** - Величина дози препарату, що підвищує поріг больової чутливості при термічному подразненні на 50% через 1 год після введення;

*** - сполуки вводили в дозах 0,1 М/кг

Встановлено, що ступінь токсичності похідних 2-аміно-4-арил(гетарил)-7-метил-3-ціано-4Н,5Н-пірано[4,3-б]піран-5-онів 4 (а-д) в 1,96-2,26 рази нижчий, ніж у препарату порівняння, і належать до 1У класу токсичності (малотоксичні речовини) з

параметрами середньолетальних доз 708-815 мг/кг, в той час як препарат порівняння за ступенем токсичності (ЛД₅₀ 360 мг/кг) відноситься до помірно токсичних речовин.

ПРИКЛАД 3. Анальгезуюча активність похідних 2-аміно-4-арил(гетарил)-7-метил-3-ціано-4Н,5Н-пірано[4,3-б]піран-5-ону 4 (а-д) препарату порівняння вивчалась на моделі термічного подразнення за класичним методом Komlos E., Porzasz [4]. Згідно з умовами методу, термічне подразнення кінцівок тварин забезпечувалося за допомогою

ультратермостату на рівні 55°C. Ступінь знеболення оцінювалася збільшенням порогу чутливості під впливом дії вказаних речовин.

Досліди виконані на дорослих білих мишах обох статей масою 18-20 г. Після триразового визначення порогу чутливості формували три групи тварин з приблизно рівною больовою чутливістю до дії термічного подразника, а латентний період кожної з груп слугував контролем. Потім перорально вводили одноразово сполуки, що вивчалися, у вигляді завису в 1%-ному крохмальному клейстері. Для порівняльного визначення анальгезуючої активності препарати вводили в трьох еквімолярних дозах, які складали 0,025, 0,05 і 0,1 М/кг. Больова чутливість оцінювалася в динаміці - через 1, 2, 3, 4, 24 години після введення сполук.

Отримані результати (табл.1) свідчать, що всі синтезовані похідні 2-аміно-4-арил(гетарил)-7-метил-3-ціано-4Н,5Н-пірано[4,3-*b*]піран-5-ону 4(а-д) мають досить виражену анальгезуючу активність. Зокрема, ступінь знеболення сполук 4б, 4г, 4д використаних в дозах 0,1 М/кг, знаходиться практично на рівні препарату порівняння - диклофенаком натрію, а сполуки 4 в та 4 а, мають суттєву перевагу над ним. Це підтверджується величинами доз, введення яких сприяє зниженню больової чутливості на 50%: для диклофенаку натрію, 4 б, 4 г ОД₅₀ через 1 год після введення ці дози становлять відповідно 16,2, 8,8 та 6,2 мг/кг. Перевага вказаних сполук становиться ще важливішою, коли врахувати тривалість дії знеболення. Так, якщо при введенні диклофенаку натрію в дозі 0,1 М/кг чутливість при термічному подразненні через 4 год знижується лише на 26,2 %, то при введенні сполук 4 б, та 4 а - на 54,9 і 76,5%, а через 24 години - на 8,8, 20,5 та 51,7% відповідно.

Для підтвердження переваг найактивніших си-

нтезованих похідних 2-аміно-4-арил(гетарил)-7-метил-3-ціано-4Н,5Н-пірано[4,3-*b*]піран-5-ону 4 (а-д) над препаратом порівняння вивчення їх фізіологічних властивостей було розширене дослідженням протизапальної дії та встановленням деяких особливостей знеболюючої активності.

ПРИКЛАД 4.

Протизапальна активність похідних 2-аміно-4-арил-7-метил(гетарил)-3-ціано-4Н,5Н-пірано[4,3-*b*]піран-5-ону 4 в та 4 а, оцінювалася здатністю пригнічувати розвиток однієї із його фаз - набряків. Антиексудативний ефект сполук 4 (а-д) вивчали на білих щурах методом плетизмометрії. В досліді використовували дорослих здорових щурів обох статей масою 180-210 г. Після 3-кратного вимірювання об'єму стопи задньої кінцівки та встановлення її фізіологічних норм тваринам під апоневроз стопи з допомогою мікрошприца вводили по 0,1 мл 1,0%-ного розчину карагеніну. Про розвиток запалення свідчило збільшення об'єму стопи кінцівки, обумовлене специфічною дією флогогенного агента на проникність капілярної стінки. Об'єм кінцівки вимірювали в динаміці - через 1, 2, 3, 5, 24 годин після введення флогогену. Досліджувані речовини вводили внутрішньо у вигляді завису в 1%-ному крохмальному клейстері в еквімолярних дозах - 0,1 М/кг - за 30 хвилин до введення флогогену.

Протизапальні властивості досліджуваних сполук проявлялися здатністю гальмувати розвиток карагенінового набряку. При цьому слід зауважити, що вказана активність заявлюваних речовини перевершує аналогічну препарату порівняння не лише за ступенем вираженості, а за тривалістю дії (табл.2).

Таблиця 2

Протизапальна активність похідних 2-аміно-4-арил(гетарил)-7-метил-3-ціано-4Н,5Н-пірано[4,3-*b*]піран-5-ону при карагеніновому набряку

Об'єкт дослідження	Зменшення об'єму кінцівки (%) через ... год				
	1	2	3	5	24
Диклофенак натрію	14,7	24,4	35,8	29,1	23,3
4в	38,2	57,7	63,5	68,9	54,8
4а	37,8	60,2	69,2	76,4	80,6

В зв'язку з тим, що чутливість тканин при запаленні суттєво підвищується, проведено порівняльне вивчення знеболюючої активності сполук 4а, 4в та диклофенаку натрію при дозованому механічному стисканні інтактних та запалених (карагеніновий набряк) ступнів кінцівок за методом Randall L.O. а. Sellitto J.J.[5]. Цінність методу полягає в більш високій об'єктивності оцінки ступеня знеболення, зумовленій виключенням елементів індивідуальної чутливості, оскільки досліди проводяться на одній і тій же тварині, а контролем в даних дослідженнях є багаторазово визначена чутливість обох кінцівок.

Досліди виконані на білих щурах з карагеніновим набряком, викликаних за вищенаведеною схемою. Больову чутливість на механічне стискання стопи визначали за допомогою приладу UNO

BASIC (Італія). Анальгезуючу активність оцінювали різницею зміни порогу больової чутливості (в %) на набряклих та інтактних кінцівках.

Встановлено (таблиця 3), що всі препарати, які вивчалися, суттєво знижують чутливість тканин до їх механічного стискання. При аналізі отриманих даних очевидна суттєва різниця в характері анальгезуючої дії сполук: в той час, як диклофенак натрію в більшій мірі знеболює в місцях з патологічне зміненими тканинами, то похідні 2-аміно-4-арил(гетарил)-7-метил-3-ціано-4Н,5Н-пірано[4,3-*b*]піран-5-ону 4 (а-д), проявляють рівно-ефективну дію на інтактні та запалені ступні. Вказані відмінності анальгезуючої дії сполук, що вивчалися, свідчать про відмінності їх механізмів дії, зокрема, про можливу здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр і спричинювати анальгезуючу

дію через центральну нервову систему.

Як і при термічному подразненні, в даному випадку знеболююча активність сполуки 4 в, і особливо сполуки 4 а є більш пролонгованою, ніж у

препарату порівняння і зберігається на досить високому рівні протягом всього терміну спостереження.

Таблиця 3

Специфічна дія похідних 2-аміно-4-арил(гетарил)-7-метил-3-ціано-4Н,
5Н-пірано[4,3-б]піран-5-ону на інтактні (I) та запалені(З) тканини

Об'єкт дослідження	Анальгезуюча дія (в % до значень тварин контрольної групи)									
	1 год.		2 год.		3 год.		4 год.		24 год.	
	З*	I"	З	I	З	I	З	I	З	I
Диклофенак натрію	79,6	44,3	73,9	53,3	65,0	38,2	48,9	42,6	64,5	57,8
4в	81,5	75,3	81,5	82,5	80,8	68,8	92,4	72,0	90,3	85,6
4а	87,0	80,4	74,7	61,3	74,7	90,3	95,6	91,6	100	95,5

Таким чином, при дослідженні фізіологічних властивостей похідних 2-аміно-4-арил(гетарил)-7-метил-3-ціано-4Н,5Н-пірано[4,3-б]піран-5-ону 4(а-д) встановлені наступні переваги їх ефективності над препаратом порівняння:

а/ більш висока протинабрякову активність;

б/ суттєва різниця ступеню знеболення;
в/ пролонгованість протизапальної та анальгезуючої дії;
г/ в 1,96-2,26 разів нижчі показники середньо-смертельних доз.