

С. Г. Ісаєв, О. А. Бризицький, В. В. Афанасьєва,
З. Г. Єрьоміна, К. В. Динник, О. В. Кизь
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

МЕТОКСИЗАМЩЕНІ 5-НІТРО-9-N-АРИЛАМІНОАКРИДИНИ, ЇХ СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Здійснено синтез 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії. Чистоту контролювали методом тонкошарової хроматографії. За програмою PASS проведено комп'ютерний прогноз можливих видів біологічної активності 10 вперше синтезованих речовин серед 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів. За класифікацією К. К. Сидорова, синтезовані речовини при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних сполук. Експериментально встановлено, що синтезовані речовини проявляють протимікробну, протигрибкову, протизапальну та анальгетичну активність.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: синтез, 9-N-ариламіноакридини, біологічна активність.

ВСТУП. Похідні акридину – відомі протимікробні засоби [2, 10]. Їх активність ґрунтується на їх здатності зв'язуватися з нуклеїновими кислотами, що зумовлює їх вплив на епісомальні генетичні елементи бактерій [2]. Проведені раніше дослідження [1, 2, 4–9, 11] серед похідних 5-нітроакридину свідчать про їх різноманітну фармакологічну активність. Дані обставини визначали необхідність подальшого розширеного хімічного та фармакологічного вивчення раніше не досліджуваних метоксизаміщених 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Метоксизаміщені 5-нітро-9-N-ариламіноакридини (рис.) синтезовано шляхом взаємодії відповідних 9-хлоракридинів з ариламинами в середовищі фенолу (спосіб А). Експериментально доведено, що синтез 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів (IV–IX) доцільніше проводити в середовищі діоксану за присутності хлористоводневої кислоти (спосіб Б), що дозволяє скоротити час проведення експерименту та збільшити вихід цільового продукту до 94 % (табл. 1). Синтезовані сполуки (I–X) – жовті кристалічні речовини, які розчиняються у діоксані, ДМФА, важко – у воді. Будову та індивідуальність їх визначено даними елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, методом тонкошарової хроматографії (табл. 1). Дані елементного аналізу (С, N, H) відповідають розрахованим. В ІЧ-спект-

рах усіх сполук виявляють дві інтенсивні смуги вбирання нітрогруп у ділянках 1532–1505 та 1352–1306 cm^{-1} , що відповідають асиметричним і симетричним коливанням останньої. Для сполук (I–III, VI–X) характерна наявність смуги поглинання в ділянці 1652–1638 cm^{-1} , яка відповідає валентним коливанням карбонільної групи (табл. 1).

Для комп'ютерного прогнозу спектра біологічної активності 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів (I–X) ми використали комп'ютерну програму PASS [8, 11]. Гостру токсичність синтезованих речовин вивчали на білих мишах обох статей при внутрішньошлунковому введенні [3]. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності проводили у рідкому поживному середовищі [3]. Як поживне середовище використовували розчин амінопептиду (pH=7,2). Мікробне навантаження для бактерій становило $2,5 \cdot 10^5$ клітин амінопептидної 18-годинної культури в 1 мл середовища. Для вирощування грибів використовували середовище

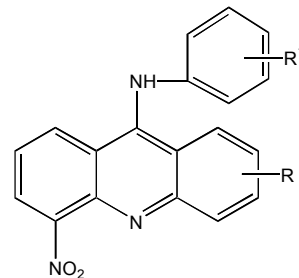


Рис. Метоксизаміщені 5-нітро-9-N-ариламіноакридини (I–X).

© С. Г. Ісаєв, О. А. Бризицький, В. В. Афанасьєва, З. Г. Єрьоміна, К. В. Динник, О. В. Кизь, 2011.

Таблиця 1 – Фізико-хімічні характеристики метоксизаміщених 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів

Сполука	R	R ¹	Вихід ¹ , %	Т. пл. ² , °C	ІЧ-спектри, частота поглинання, см ⁻¹						R ³		
					$\sqrt{\nu_{NH}}$	$\sqrt{\nu_{C=O}}$	$\sqrt{\nu_{C-Ph}}$	δ_{NH}	$\sqrt{\nu_{NO_2}^{as}}$	$\sqrt{\nu_{NO_2}^s}$	$\sqrt{\nu_{C-Cl}}$	1	2
I	2-OCH ₃	2'-COOH	91	192-194	3292	1645	1600	1574	1508	1352	-	0,42	0,54
II	2-OCH ₃	3'-COOH	94	260-263	3282	1640	1602	1576	1512	1350	-	0,41	0,55
III	2-OCH ₃	4'-COOH	95	252-254	3287	1638	1600	1575	1505	1354	-	0,40	0,53
IV	2-OCH ₃	2'-CH ₃ , 4'-NO ₂	80/94	229-232	3333	-	1599	1570	1510	1306	-	0,30	0,43
V	2-OCH ₃	2'-CH ₃ , 5'-NO ₂	79/92	201-204	3321	-	1604	1572	1516	1309	-	0,29	0,44
VI	2-OCH ₃	2'-NO ₂ , 6'-COOH	76/94	139-141	3340	1638	1598	1578	1530	1325	-	0,24	0,37
VII	2-OCH ₃	2',4'-Cl, 6'-COOH	79/86	162-163	3338	1642	1602	1582	1532	1326	820	0,20	0,32
VIII	3-OCH ₃	2'-NO ₂ , 6'-COOH	85/92	152-156	3338	1646	1600	1578	1530	1322	-	0,25	0,41
IX	3-OCH ₃	2',4'-Cl, 6'-COOH	82/90	208-211	3342	1652	1600	1577	1528	1320	816	0,19	0,28
X	3-OCH ₃	2'-COOH	90	245-247	3286	1646	1604	1575	1514	1338	-	0,38	0,52

Примітки:

¹ Синтез проводили в середовищі фенолу (числівник) і в середовищі діоксану (знаменник).

² Сполуки кристалізують з водного діоксану.

³ Значення R_t наведено у системах: 1 – етанол-гексан (1:3), 2 – етанол-хлороформ-гексан (1:1:1,5).

Таблиця 2 – Біологічна активність метоксизаміщених 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів

Сполука	Протиза-пальна дія, %, у дозі 10 мг/кг	Аналгетична дія, %, у дозі 20 мг/кг	Бактеріостатична, МПК, мкг/мл								Фунгістатична, мкг/мл				
			Salmonella*				Сінна паличка	Кишкова паличка	Синьо-гнійна паличка	Candida		albicans	triadis	tripicalis	
			1	2	3	4				albicans	triadis				
I	22,3	34,5	31,2	125	62,5	250	250	125	125	62,5	125	125	250	250	250
II	15,8	0	125	125	125	125	125	125	250	250	250	250	500	500	500
III	DE ₅₀ =5,4	DE ₅₀ =5,9	31,2	31,2	31,2	125	125	3,9	15,6	3,9	62,5	7,8	31,2	62,5	62,5
IV	0	24,2	125	250	250	500	500	62,5	62,5	62,5	125	125	62,5	125	125
V	15,4	10,4	125	250	250	500	500	62,5	62,5	125	125	62,5	250	250	125
VI	31,2	28,7	250	250	500	500	500	125	125	62,5	62,5	125	125	125	125
VII	47,4	42,2	125	250	250	250	250	125	125	125	125	62,5	250	250	250
VIII	15,8	0	250	125	125	250	250	15,6	15,6	62,5	62,5	125	125	125	125
IX	45,6	44,8	62,5	125	125	250	250	31,2	31,2	62,5	62,5	62,5	125	125	250
X	DE ₅₀ =5,2	DE ₅₀ =5,5	15,6	31,2	15,6	125	125	1,8	1,8	15,6	3,9	7,8	15,6	15,6	62,5
Диклофенак натрію (DE ₅₀ =8 мг/кг)	37,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анальгін (DE ₅₀ =55 мг/кг)	-	53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Етакридину лактат	-	-	125	125	125	125	125	31,2	31,2	15,6	31,2	62,5	-	-	-

Примітка. *як тест-мікроорганізми використовували:

1. Salmonella choleraesuis.
2. Salmonella dublin.
3. Salmonella thyphimurium.
4. Salmonella thiphisuis.

Сабуро (рН=6,5–6,7). Навантаження становило 500 000 репродуктивних тілець в 1 мл.

Протизапальну активність 5-нітро-9-N-арил-аміноакридинів (I–X) вивчали на моделі “карагеніновий набряк” [3] на мишах у дозі 10 мг/кг. Препаратом порівняння обрано диклофенак натрію. Аналгетичну дію вивчали на білих безпородних щурах на моделі “гаряча пластина” [3]. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково у дозі 20 мг/кг. Як препарат порівняння використовували анальгін.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз результатів комп’ютерного прогнозу за допомогою програми PASS показав, що вперше синтезовані 5-нітро-9-N-ариламіноакридини (I–X) з найбільшою вірогідністю повинні проявляти протимікробну, протівірусну, діуретичну та протизапальну активність. За класифікацією К. К. Сидорова, 5-нітро-9-N-ариламіноакридини (I–X) належать до малотоксичних або практично нетоксичних речовин, їх DL_{50} при внутрішньошлунковому введенні мишам перебуває у межах 3200–6500 мг/кг.

Проведені мікробіологічні дослідження показали, що синтезована група сполук (I–X) активна відносно золотистого стафілокока, сінної, кишкової, синьогнійної паличок та мікроорганізмів роду *Salmonella*. Синтезовані речовини інгібували ріст мікроорганізмів у концентраціях 1,8–500 мкг/мл (табл. 2). Найбільшу

бактеріостатичну активність проявляли сполуки (III, X), які перевищували за дією етакридину лактат відносно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів при токсичності понад 6000 мг/кг. Фунгістатична активність 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів (табл. 2) складала 15,6–500 мкг/мл відносно грибів роду *Candida*. Субстанції (III, X) за протигрибковою дією перевищили нітрофурал (МПК=64 мкг/мл) відносно *Candida albicans* у 4 рази.

Фармакологічні дослідження на протизапальну й аналгетичну активність виявили чотири сполуки (III, VII, IX, X) з високою активністю. Сполуки (III, X) за широтою терапевтичної дії перевищували активність диклофенаку натрію та анальгін (табл. 2).

ВИСНОВКИ. 1. З метою пошуку біологічно активних сполук здійснено синтез метоксизаміщених 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів і встановлено їх будову та індивідуальність.

2. За програмою PASS проведено комп’ютерний прогноз можливих видів біологічної активності 10 вперше синтезованих субстанцій серед 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів. За результатами експериментальних фармакологічних досліджень, виявлено сполуки з високою бактеріостатичною, фунгістатичною, протизапальною та аналгетичною активністю при токсичності 3200–6500 мг/кг за умов внутрішньошлункового введення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук / О. А. Бражко. – К., 2005. – 42 с.
2. Волянський Ю. Л. Перспективи створення протимікробних препаратів на основі акридину і фенантридину / Ю. Л. Волянський, С. Л. Крестецька // Мед. хімія. – 2002. – 4, № 3. – С. 92–98.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Ісаєв С. Г. Синтез, реакційна здатність і біологічна активність похідних ортогалогенбензойних, ароматичних амінокислот та акридину : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фармац. наук / С. Г. Ісаєв. – Х., 2008. – 36 с.
5. Ісаєв С. Г. Синтез та біологічна активність 5-нітро-9-іоакридинів / С. Г. Ісаєв // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: зб. наук. статей. – Запоріжжя, 2004. – Вип. 12. – С. 35–38.
6. Метод використання N-фенілантранілатів 9-аміноакридинію в якості мікродобавки до бензил-

- пеніциліну натрієвої солі з метою підвищення специфічної активності антибіотика : інформ. лист № 290-2009 / С. Г. Ісаєв, Н. Ю. Шевельова, О. А. Бризицький [та ін.]. – К., 2009. – Вип. 35 “Фармація”. – 3 с.
7. Оптимізація пошуку ефективних лікарських засобів на основі акридину : інформ. лист № 289-2009 / С. Г. Ісаєв, О. А. Бризицький, Н. Ю. Шевельова [та ін.]. – К., 2009. – Вип. 36 “Фармація”. – 6 с.
8. Поройков В. В. Комп’ютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного / В. В. Поройков // Химия в России. – 1999. – № 2. – С. 8–12.
9. Синтез і дослідження біологічної активності 5-бром-3-сульфамойл-2-хлорбензоатів заміщених 9-аміно-5-нітроакридинію / С. Г. Ісаєв, Н. П. Кобзарь, Л. В. Брунь [та ін.] // Мед. хімія. – 2008. – 10, № 3. – С. 54–58.
10. Choulga I. S. Les antipaludiques de sunthese / I. S. Choulga, S. G. Issaev. – Kharkov. – 20 s.
11. Discriminating between drugs and nondrugs by Prediction of Activity Spectra for substances (PASS) / S. Anzali, G. Barnickel, B. Cezanne [et al.] // J. Med. Chem. – 2001. – № 4 (15). – P. 2432–2437.

С. Г. Исаев, А. А. Бризицкий, В. В. Афанасьева, З. Г. Ерёмина,
Е. В. Дынник, О. В. Кизь
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

МЕТОКСИЗАМЕЩЕННЫЕ 5-НИТРО-9-N-АРИЛАМИНОАКРИДИНЫ, ИХ СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Резюме

Осуществлен синтез 5-нитро-9-N-ариламиноакридинов. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектроскопии. Чистоту контролировали методом тонкослойной хроматографии. По программе PASS проведен компьютерный прогноз возможных видов биологической активности 10 впервые синтезированных соединений среди 5-нитро-9-N-ариламиноакридинов. По классификации К. К. Сидорова, синтезированные вещества при внутривенном введении относятся к классу малотоксичных соединений. Экспериментально установлено, что синтезированные вещества проявляют противомикробную, противогрибковую, противовоспалительную и анальгетическую активность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синтез, 9-N-ариламиноакридины, биологическая активность.

S. H. Isayev, O. A. Bryztskyi, V. V. Afanasyeva, Z. H. Yeriomina, K. V. Dynnyk, O. V. Kyz
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

METOXISUBSTITUTED OF 5-NITRO-9-N-ARYLAMINOACRIDINES, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY

Summary

The synthesis of 5-nitro-9-N-arylaminocridines has been carried out. The composition of synthesized compounds has been proved by the data of element analysis and IR-spectroscopy. The purity has been controlled by the method of thin-layer chromatography. The computer prognosis of possible types of biological activity is conducted on the program of 10 first synthesized connections in the row of 5-nitro-9-N-arylaminocridines. According to classification by K. K. Sydorov synthesized compounds at intrastomach introduction belong to low. It has been established that the synthesized substances have antimicrobial, antifungal, anti-inflammatory and analgetic activity.

KEY WORDS: synthesis, 9-N-arylaminocridines, biological activity.

Отримано 18.07.11

Адреса для листування: С. Г. Исаев, вул. Гарібальді, 11-А, кв. 21, Харків, 61121, Україна.