

С. Г. Ісаєв, А. О. Девяткіна, Г. О. Єрьоміна, А. М. Семенов,  
А. Ю. Мазейко, І. А. Сокурєнко, Н. Ю. Шевельова  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

## СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НІТРО- ТА ХЛОРЗАМІЩЕНИХ 9-(R-ІЛІДЕН)ГІДРАЗІНОАКРИДИНІВ

Здійснено синтез 5-нітро- та 5,7-дихлор-9-(R-іліден)гідразіноакридинів. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії. Чистоту контролювали методом тонкошарової хроматографії. За програмою PASS проведено комп'ютерний прогноз можливих видів фармакологічної активності 9 вперше синтезованих речовин серед 5-нітро- та 5,7-дихлор-9-(R-бензиліден)гідразіноакридинів. За класифікацією К. К. Сидорова, синтезовані сполуки при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних речовин. Експериментально встановлено, що синтезовані сполуки проявляють протимікробну, протигрибкову протизапальну, діуретичну, антидіуретичну та анальгетичну активність. Встановлено ряд закономірностей зв'язку "будова-активність-токсичність".

КЛЮЧОВІ СЛОВА: синтез, 9-(R-іліден)гідразіноакридини, фармакологічна активність.

**ВСТУП.** Перспективним науковим напрямком щодо пошуку біологічно активних сполук є дослідження серед похідних акридину [1–7]. В останні роки серед 9-R-похідних акридину знайдені сполуки з протимікробною, протигрибковою, протизапальною, діуретичною, анальгетичною активністю [6]. При порівнюванні препаратів акридинової групи з іншими відзначають ряд переваг: похідні акридину значно зменшують резистентність мікроорганізмів до антибіотиків і сульфаніламідних препаратів; вони активні відносно грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів; їх активність не знижується за присутності сироватки білка; добре утримуються на поверхні, яку обробляють, утворюючи комплекси з нуклеїновими кислотами. Дані обставини визначили необхідність хімічного та фармакологічного вивчення нітро- і хлорзаміщених 9-(R-іліден)гідразіноакридинів.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Заміщені 5-нітро- та 5,7-дихлор-9-гідразіноакридини одержано шляхом взаємодії відповідних 9-хлоракридинів з гідразин-гідратом у середовищі діоксану [3]. Конденсацією 5-нітро- та 5,7-дихлор-9-гідразіноакридинів з ароматичними альдегідами синтезовано відповідні 9-(R-іліден)гідразіноакридини (рис.). Синтезовані сполуки (I–IX) являють собою кристалічні речовини

© С. Г. Ісаєв, А. О. Девяткіна, Г. О. Єрьоміна, А. М. Семенов, А. Ю. Мазейко, І. А. Сокурєнко, Н. Ю. Шевельова, 2012.

фіолетового або жовто-зеленого кольору, розчинні в етанолі, діоксані, диметилформаміді. Будову та індивідуальність синтезованих речовин доведено ходом синтезу, даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії і за допомогою тонкошарової хроматографії. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. В ІЧ-спектрах (табл. 1) сполук (I–IX) інтерпретовано смугу поглинання при 3354–3336  $\text{cm}^{-1}$ , що відповідає NH-групі. Наявність нітрогрупи підтверджується смугами поглинання в ділянках 1530–1504 ( $\nu^{\text{as}}\text{NO}_2$ ) та 1364–1333  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu^{\text{s}}\text{NO}_2$ ), що відповідають асиметричним та симетричним валентним коливанням відповідно. Валентні коливання зв'язку C–Cl у спектрограмах сполук (V–IX) мають смуги середньої інтенсивності при 802–774  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-Cl}}$ ). У ПМР-спектрах сполук (I та III) інтерпретовані сигнали протонів NH-групи у слабкому полі у вигляді синглету при 10,03–9,85 м.ч., а СН-групи в гідразонному фрагменті – при 8,91–8,50 м.ч. Сигнали протонів диметильної групи знаходяться в ділянці 2,67–2,64 м.ч., а протони метильної групи сполуки (III) спостерігаються у вигляді синглету при

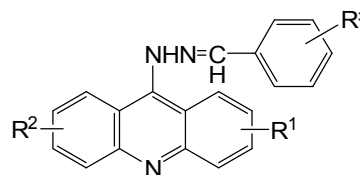


Рис. 5-Нітро- та 5,7-дихлор-9-(R-іліден)гідразіноакридини (I–IX).

Таблиця 1 – ІЧ-спектральні, хроматографічні характеристики та біологічна активність 5-нітро- та 5,7-дихлор-9-(R-іліден)гідразіноакридинів

Сполука	Молекулярна маса	Лінійна абсорбція	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	
I	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
II	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
III	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
IV	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
V	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
VI	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
VII	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
VIII	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
IX	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
Децимова частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
Частота максимуму абсорбції, см <sup>-1</sup>	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

Примітка.\* – значення Rf наведено в системі етанол–гексан (1:3).

Таблиця 2 – Біологічна активність 5-нітро- та 5,7-дихлор-9-(R-іліден)гідразіноакридинів

Сполука	Дурацитинна, % у дозі 50 мг/кг	Фунгістатична, МПК (мкг/мл)		Бактеріостатична*, МПК (мкг/мл)										
		Сапидоа зівієва	Місюргопум саяві	1	2	3	4	5	6	7	8			
I	65,0	-	-	8,0	31,2	15,6	31,2	-	-	-	-	-	-	-
II	201,5	125	250	31,2	250	62,5	125	125	125	125	250	250	125	125
III	75,7	62,5	125	15,6	125	31,2	62,5	125	125	62,5	125	250	250	125
IV	185,4	125	125	15,6	62,5	31,2	62,5	125	125	62,5	125	62,5	62,5	125
V	95,8	125	250	125	250	62,5	125	125	125	125	125	125	125	125
VI	118,0	62,5	62,5	125	250	31,2	62,5	125	125	62,5	125	125	125	125
VII	62,5	125	250	62,5	125	31,2	125	125	125	125	500	500	250	250
VIII	145,6	31,2	31,2	15,6	62,5	15,6	125	125	125	125	31,2	31,2	125	125
IX	95,1	125	125	125	125	125	250	250	250	250	250	250	250	125
Гіпотези до у дозі 50 мг/кг	21,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Нітрофурал	-	64	125	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ете крідину латат	-	-	-	31,2	15,6	31,2	62,5	125	250	250	125	125	125	125
Адура крін	65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка.\* – як тест-мікроорганізми використовували: 1. *Staphylococcus aureus*. 2. *Bacillus subtilis*. 3. *Escherichia coli*. 4. *Pseudomonas aeruginosa*. 5. *Salmonella choleraesuis*. 6. *Salmonella dublin*. 7. *Salmonella thyphimurium*. 8. *Salmonella thyphisuis*.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2,24 м.ч. У ділянці 8,90–7,04 м.ч. розміщений складний набір мультиплетів, які відповідають протонам ароматичної системи акридину та бензольного кільця гідразонного фрагмента.

Для комп'ютерного прогнозу спектра біологічної активності 5-нітро- та 5,7-дихлор-9-(R-іліден)гідразиноакридинів (I–IX) ми використали комп'ютерну програму PASS [8].

Гостру токсичність синтезованих речовин вивчали на білих мишах обох статей при внутрішньошлунковому введенні. Для вивчення протизапальної дії синтезованих речовин досліджували їх здатність пригнічувати розвиток набряку при гострому запаленні, який викликали шляхом субплантарного введення 1 % розчину карагеніну в лапку миші. Досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково у дозі 20 мг/кг. Як референс-препарат обрано диклофенак натрію [2]. Анальгетичну дію вивчали на білих безпородних щурах на моделі гарячої пластини [2]. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково у дозі 20 мг/кг. Як препарат порівняння використовували анальгін.

Діуретичну дію кожної речовини та гіпотіазиду досліджували за методом Є. Б. Берхіна на 7 білих щурах. Контрольні тварини одержували водне навантаження (1 мл на 20 г маси). Піддослідним щурам за 30 хв до водного навантаження вводили внутрішньочеревно досліджувані сполуки в дозі 50 мг/кг у вигляді 5 % водної суспензії [2]. Як еталонний препарат антидіуретичної дії обрано адіурекрин.

Бактеріостатичну і фунгістатичну активність сполук (I–IX) *in vitro* вивчали за методикою двократних серійних розведень [2] у рідкому живильному середовищі.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу за допомогою програми PASS показав, що вперше синтезовані 5-нітро- та 5,7-дихлор-9-(R-іліден)гідразиноакридини (I–IX) з найбільшою вірогідністю повинні проявляти протимікробну, протівірусну, протигрибкову, діуретичну та кардіопротекторну активність.

Серед синтезованих речовин (II–IX) найбільшу протизапальну активність проявляють сполуки (IV, VII, IX), їх дія перебуває на рівні мефенамової кислоти. Вищеназвані акридини мають також слабкий анальгетичний ефект

(табл. 1). З 9 вивчених речовин тільки 3 проявляють діуретичну дію (II, IV, VI) і 3 – антидіуретичну активність на рівні адіурекрину (I, III, VII). Антидіуретичний ефект мають акридини, які містять у гідразонному фрагменті диметиламінний фрагмент.

Проведені мікробіологічні дослідження показали, що нітро- та хлорзаміщені 9-(R-іліден)гідразиноакридини (I–IX) відносно грам-позитивних і грамнегативних мікроорганізмів проявляють бактеріостатичну дію в концентрації 8,0–500 мкг/мл (табл. 2). Найбільш виражену бактеріостатичну активність відносно золотистого стафілокока та кишкової палички мають сполуки (I, III, IV, VIII), які в бензольному кільці гідразонного фрагмента містять нітрогрупу та диметиламін. Фунгістатична активність 9-(R-іліден)гідразиноакридинів відносно *Candida albicans* та *Microsporum canis* складає 31,2–250 мкг/мл (табл. 2). Сполуки (III, VI, VIII) за протигрибковою активністю перевищують дію нітрофуралу.

За класифікацією К. К. Сидорова, 5-нітро- та 5,7-дихлор-9-(R-іліден)гідразиноакридини належать до класу малотоксичних речовин ( $DL_{50}=2500-4000$  мг/кг). Слід відзначити, що введення в молекулу синтезованих раніше 9-гідразиноакридинів [3, 7] залишку ароматичних альдегідів призводить до зменшення гострої токсичності в 2 рази (табл. 1).

**ВИСНОВКИ.** 1. Шляхом конденсації 5-нітро- та 5,7-дихлор-9-гідразиноакридинів з ароматичними альдегідами синтезовано відповідні 9-(R-іліден)гідразиноакридини і встановлено їх будову та індивідуальність за допомогою комплексу сучасних методів дослідження – елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії і хроматографії в тонкому шарі сорбенту.

2. За програмою PASS проведено комп'ютерний прогноз можливих видів біологічної активності 9 вперше синтезованих сполук серед 5-нітро- та 5,7-дихлор-9-(R-іліден)гідразиноакридинів. Експериментальні фармакологічні дослідження дозволили виявити речовини з вираженою бактеріостатичною, фунгістатичною, протизапальною, діуретичною, антидіуретичною та слабкою анальгетичною активністю. Встановлено елементи залежності між хімічною будовою та їх біологічною дією і гострою токсичністю.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бражко О. А. Біологічна активність похідних та акридину з азото- та сірковмісними функціональ-

ними групами : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук / О. А. Бражко. – К., 2005. – 42 с.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

3. Ісаєв С. Г. Синтез, будова та біологічна активність 9-N'-[пара-(диметиламіно)бензиліден]гідразино-5-нітроакридинів / С. Г. Ісаєв, В. Д. Яремено, Н. П. Русакова // Фармац. журн. – 2000. – № 1. – С. 72–75.

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. Метоксизаміщені 5-нітро-9-N-ариламіноакридини, їх синтез та біологічна активність / С. Г. Ісаєв,

О. А. Бризицький, В. В. Афанасьєва [та ін.] // Мед. хімія. – 2011. – 13, № 3 (48). – С. 51–54.

6. 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.

7. Синтез, будова та біологічна активність заміщених 9-гідразино-5-нітроакридину / С. Г. Ісаєв, О. І. Павлій, Н. Ю. Бєвз [та ін.] // Фармац. журн. – 2005. – № 3. – С. 76–80.

8. Discriminating between drags and nondrags 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. Ісаєв, А. А. Девяткина, А. А. Еремина, А. Н. Семенов,  
А. Ю. Мазейко, И. А. Сокурєнко, Н. Е. Шевєлева**  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

## СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НИТРО- И ХЛОРЗАМЕЩЕННЫХ 9-(R-ИЛИДЕН)ГИДРАЗИНОАКРИДИНОВ

### Резюме

Осуществлен синтез 5-нитро- и 5,7-дихлор-9-(R-илиден)гидразиноакридинов. Структура синтезированных соединений подтверждена данными элементного анализа, ИК-, ПМР-спектроскопии. Чистоту контролировали методом тонкослойной хроматографии. По программе PASS проведен компьютерный прогноз возможных видов фармакологической активности 9 впервые синтезированных веществ среди 5-нитро- и 5,7-дихлор-9-(R-бензилиден)гидразиноакридинов. По классификации К. К. Сидорова, синтезированные соединения при внутрижелудочном введении относятся к классу малотоксичных веществ. Экспериментально установлено, что синтезированные соединения проявляют противомикробную, противогрибковую, противовоспалительную, диуретическую, антидиуретическую и анальгетическую активность. Установлено ряд закономерностей связи «структура–активность–токсичность».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синтез, 9-(R-илиден)гидразиноакридины, фармакологическая активность.

**S. H. Isaiev, A. O. Deviatkina, A. O. Yeriomina, A. M. Semenov,  
A. Yu. Mazeiko, I. A. Sokurenko, N. Yu. Shevelyova**  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

## SYNTHESIS, STRUCTURE AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NITRO- AND CHLOROSUBSTITUTED OF 9-(R-ILIDEN)HYDRAZINOACRIDINES

### Summary

The synthesis of 5-nitro- and 5,7-dichloro-9-(R-iliden)hydrazinoacridines. Structure of synthesized compounds has been proved by the date of element analysis, IR-, NMR-spectroscopy. The purity has been controlled by the method of thin-layer chromatography. The computer prognosis of possible types of pharmacological activity is conducted on the program of 9 first synthesized connections in the row of 5-nitro- and 5,7-dichloro-9-(R-benzyliden)hydrazinoacridines. According to classification by K. K. Sydorov synthesized compound at intra stomach entering belong to low toxic compounds. It was established that the synthesized have antimicrobial, antifungal, anti-inflammatory, diuretic, antidiuretic and analgesic activity. A number of regularities of the «structure – activity – toxicity» relationship have been determined.

KEY WORDS: synthesis, 9-(R-iliden)hydrazinoacridines, pharmacological activity.

Отримано 06.03.12

Адреса для листування: С. Г. Ісаєв, вул. Гарібальді, 11-а, кв. 21, Харків-121, 61121, Україна.