

УДК 547.835:54.057:001.891

## МЕТОДИ СИНТЕЗУ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 5-НІТРО-9-N-АРИЛАМІНОАКРИДИНІВ

С.Г.Ісаєв, Г.О.Єрьоміна, Т.А.Костіна, Н.Ю.Шевельова

Національний фармацевтичний університет  
61002, м. Харків, вул. Блюхера, 4. E-mail: medchimia@mail.ru*Ключові слова: синтез; 5-нітро-9-N-ариламіноакридини; фармакологічна активність*

З метою пошуку нових малотоксичних біологічно активних речовин здійснено синтез дев'яти метоксизаміщених 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів (2а-з) взаємодією відповідних 5-нітро-9-хлоракридинів з ароматичними амінами двома способами: у середовищі фенолу (спосіб А) та у середовищі діоксану в присутності хлористоводневої кислоти (спосіб Б). Експериментально доведено, що спосіб Б є більш раціональним, так як для нього характерні: легкість проведення синтезу, скорочення часу експерименту, відсутність у синтезі токсичного фенолу, високий вихід цільових продуктів (87-94%). Будову та індивідуальність неописаних у літературі синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ-, ПМР-спектрального та хроматографічного аналізу. Вибір спектра фармакологічного скринінгу проводили, опираючись на дані PASS-прогнозу, наукової та патентної літератури. За результатами експериментальних біологічних досліджень виявлено, що для синтезованих сполук (2а-з) характерна помірна бактеріо- і фунгістатична, виражена протизапальна та анальгетична, висока діуретична (сполуки 2г-е) та антидіуретична (сполуки 2ж-з) активність. За класифікацією К.К.Сидорова синтезовані речовини при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних сполук. Проаналізовано деякі закономірності зв'язку «структура – біологічна активність – токсичність», що є важливим елементом для визначення напрямків подальшої наукової роботи по створенню нових біологічно активних субстанцій.

### METHODS OF SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 5-NITRO-9-N-ARYLAMINOACRIDINES

S.G.Isaev, H.O.Yeryomina, T.A.Kostina, N.Yu.Sheveleva

**Key words:** synthesis; 5-nitro-9-N-arylaminoacridines; pharmacological activity

With the purpose of search of new biologically active substances the synthesis of nine derivatives of 5-nitro-9-N-arylaminoacridinium (2a-i) has been carried out by interaction of the corresponding 5-nitro-9-chloracridines and aromatic amines in two ways: in the phenol medium (method A) and in the dioxane medium in the presence of hydrochloric acid (method B). It has been experimentally proven that method B is more expedient because it is characterized by the absence of toxic phenol in the synthesis, reduction of the experiment time, a high yield of the desired product (87-94%). The structure and individuality of compounds synthesized that are undescribed in the literature have been confirmed by IR-, NMR-spectral and chromatographic analysis. The choice of the pharmacological screening spectrum has been conducted using data of PASS-prognosis, scientific and patent literature. It has been found experimentally that the substances synthesized possess a moderate bacteriostatic and fungistatic, expressed anti-inflammatory and analgesic, high diuretic (compounds 2d-f) and antidiuretic (compounds 2h-i) activities. According to the classification by K.K.Sidorov the compounds synthesized when introduced intragastrically belong to low toxic compounds. Some regularities of the "structure – biological activity – toxicity" dependence have been analyzed, and it is an important element in determining the areas for further research to develop new biologically active substances.

### МЕТОДЫ СИНТЕЗА, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-НИТРО-9-N-АРИЛАМИНОАКРИДИНОВ

С.Г.Исаев, А.А.Еремينا, Т.А.Костина, Н.Ю.Шевельова

**Ключевые слова:** синтез; 5-нітро-9-N-ариламіноакридини; фармакологічна активність

С целью поиска новых малотоксичных биологически активных веществ осуществлен синтез девяти метоксизамещенных 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів (2а-з) взаимодействием соответствующих 5-нітро-9-хлоракридинов с ароматическими аминами двумя способами: в среде фенола (способ А) и в среде диоксана в присутствии хлористоводородной кислоты (способ Б). Экспериментально доказано, что способ Б является более рациональным, так как для него характерны: легкость проведения синтеза, сокращение времени эксперимента, отсутствие в синтезе токсического фенола, высокий выход целевых продуктов (87-94%). Строение и индивидуальность неописанных в литературе синтезированных соединений подтверждены данными ИК-, ПМР-спектрального и хроматографического анализа. Выбор спектра фармакологического скрининга проводили, опираясь на данные PASS-прогноза, научной и патентной литературы. По результатам экспериментальных биологических исследований выявлено, что для синтезированных соединений (2а-з) характерна умеренная бактерио- и фунгистатическая, выраженная противовоспалительная и анальгетическая, высокая диуретическая (соединения 2г-е) и антидиуретическая (соединения 2ж-з) активность. По классификации К.К.Сидорова синтезированные вещества при внутрижелудочном введении относятся к классу малотоксичных соединений. Проанализированы некоторые закономерности связи «структура – биологическая активность – токсичность», что является важным элементом для определения направлений дальнейшей научной работы по созданию новых биологически активных субстанций.

Розпочате використання похідних аміноакридину в якості барвників привело до відкриття ефективних антимікробних препаратів [1]. Акридино-ва система з великою площею та значною  $\pi$ -електронною густиною створює сприятливі умови для конструювання лікарських засобів. Результатом всебічних досліджень похідних акридину стало розширення спектра фармакологічної активності, про що свідчать і сучасні дослідження [2-5].

Продовжуючи пошук біологічно активних сполук в ряду аміноакридинів, ми були зацікавлені долучити в коло досліджень 5-нітро-9-N-ариламіноакридини.

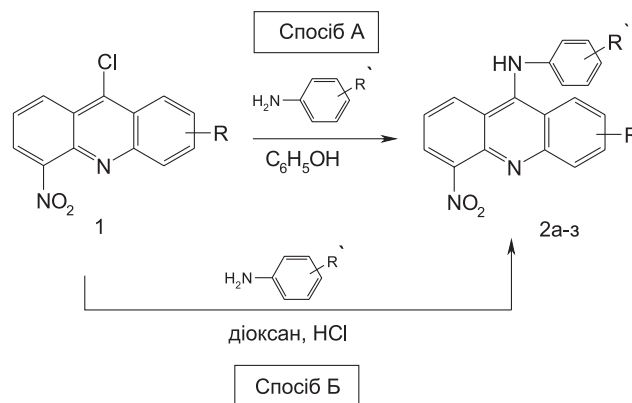
Синтез метоксизаміщених 5-нітро-9-N-арил-амінопохідних акридину (2а-з) здійснено взаємодією відповідних 5-нітро-9-хлоракридинів (1) з ароматичними амінами двома способами згідно зі схемою.

Переваги способу Б: легкість проведення синтезу, скорочення часу експерименту, відсутність у синтезі токсичного фенолу, високий вихід кінцевих продуктів (87-94%).

Цільові сполуки (2а-з) (табл. 1) являють собою кристалічні речовини жовтого, червоно-оранжевого кольору, розчинні в ДМФА, діоксані, хлоро-

формі, ДМСО. Будову та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ- та ПМР-спектрів, методом тонкошарової хроматографії.

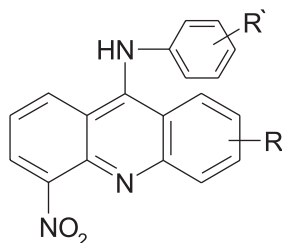
В ІЧ-спектрах метоксизаміщених 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів (табл. 2) інтерпретовані смуги поглинання, що відповідають валентним коливанням:  $3342-3282\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{NH}$ ),  $1612-1598\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{C-Ph}$ ),  $1532-1505\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{NO_2}^{as}$ ),  $1354-1309\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{NO_2}^s$ ). У спектрограмах сполук 2г-є ідентифікована смуга поглинання в ділянці  $1670-1638\text{ см}^{-1}$ , яка відповідає валентним коливанням карбонільної групи.



Схема

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики метоксизаміщених 5-нітро-9-N-ариламінопохідних акридину



Сполука	R	R'	Вихід <sup>1</sup> , %	Т. пл., °C <sup>2</sup>	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %			Rf <sup>3</sup>	
					C	N	H		C	N	H	1	2
2а	1-OCH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	75/87	214-216	69,99	11,75	4,72	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	70,18	11,69	4,77	0,39	0,55
2б	1-OCH <sub>3</sub>	3'-CH <sub>3</sub>	77/89	226-228	70,15	11,70	4,62	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	70,18	11,69	4,77	0,40	0,54
2в	2-OCH <sub>3</sub>	2',5'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	78	210-212	70,82	11,35	5,08	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	70,76	11,25	5,12	0,37	0,44
2г	2-OCH <sub>3</sub>	2'-COOH 4',5'-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	75	217-218	61,51	9,43	4,22	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	61,47	9,35	4,26	0,33	-
2д	2-OCH <sub>3</sub>	2'-COOH 5'-Br	74	197-199	53,86	9,07	2,98	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	53,86	8,97	3,01	0,35	-
2е	3-OCH <sub>3</sub>	3'-COOH	83	209-211	63,99	7,08	8,61	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	63,94	7,10	8,69	0,45	0,58
2є	3-OCH <sub>3</sub>	4'-COOH	84/94	214-215	63,90	7,12	8,77	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	63,94	7,10	8,69	0,43	0,56
2ж	3-OCH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub> , 5'-NO <sub>2</sub>	80/92	234-236	62,33	13,35	3,90	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	62,37	13,85	3,99	0,34	0,42
2з	3-OCH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub> , 6'-NO <sub>2</sub>	78/90	228-230	62,31	13,97	4,05	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	62,37	13,85	3,99	0,32	0,41

Примітки. <sup>1</sup> – Синтез проводили в середовищі фенолу (числвник) і в середовищі діоксану (знаменник); <sup>2</sup> – сполуки кристалізують із водного діоксану; <sup>3</sup> – значення Rf наведені в системах: 1 – етанол-гексан (1:3); 2 – етанол-хлороформ-гексан (1:1:1,5).

Таблиця 2

ІЧ-спектральні характеристики метоксизаміщених 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів

Сполука	Частота поглинання, см <sup>-1</sup>							
	$\nu_{NH}$	$\nu_{CH_3}^{as}$	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C-Ph}$	$\delta_{NH}$	$\nu_{NO_2}^{as}$	$\nu_{NO_2}^s$	$\nu_{C-Hal}$
2а	3328	2928 2845	–	1605	1578	1508	1310	–
2б	3320	2825 2840	–	1610	1580	1510	1317	–
2в	3315	2930 2840	–	1612	1582	1515	1320	–
2г	3310	2924 2835	1650	1603	1578	1512	1315	670
2д	3308	2920 2828	1655	1605	1578	1510	1312	–
2е	3305	2936 2845	1670	1608	1580	1520	1325	–
2є	3316	2930 2840	1665	1610	1574	1518	1322	–
2ж	3295	2923 2835	–	1600	1572	1510	1318	–
2з	3290	2925 2838	–	1598	1570	1512	1315	–

Таблиця 3

Біологічна активність метоксизаміщених 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів

Сполука	Протизапальна дія, % у дозі 10 мг/кг	Аналгетична дія, % у дозі 20 мг/кг	Бактеріостатична, МПК (мкг/мл)								Фунгістатична, ММК мкг/мл			DL <sub>50</sub> <sup>г</sup> мг/кг (внутрішньошлунково)
			Salmonella*				золотистий стафілокок	сінна паличка	кишкова паличка	синьогнійна паличка	Candida			
			1	2	3	4					albicans	triadis	tripicalis	
2а	35,4	44,2	62,5	125	62,5	125	125	250	31,2	125	250	250	250	>5000
2б	6,4	0	31,2	62,5	125	125	125	250	31,2	125	250	250	125	–
2в	11,4	9,4	125	125	125	125	62,5	125	62,5	125	125	250	250	–
2г	15,2	31,4	31,2	125	62,5	125	31,2	125	62,5	125	15,6	125	125	–
2д	29,8	38,3	125	62,5	125	125	31,2	125	62,5	125	31,2	125	125	–
2е	32,3	42,3	31,2	62,5	125	125	15,6	31,2	7,8	15,6	15,6	125	125	>5500
2є	24,3	25,6	31,2	62,5	62,5	125	15,6	31,2	15,6	31,2	15,6	125	125	–
2ж	0	0	125	125	125	62,5	31,2	125	31,2	62,5	125	125	250	–
2з	8,3	0	62,5	62,5	125	125	31,2	125	62,5	125	125	125	250	>3000
Натрію диклофенак DE <sub>50</sub> =8 мг/кг	37,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Анальгін DE <sub>50</sub> =55 мг/кг	–	53,0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Етакридину лактат	–	–	125	125	125	125	31,2	15,6	31,2	62,5	–	–	–	–

\* Примітка. Як тест-мікроорганізми використовували: 1. *Salmonella choleraesuis*; 2. *Salmonella* Dublin; 3. *Salmonella thyphimurium*; 4. *Salmonella thyphisuis*.

Таблиця 4

Діуретична активність 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів

Сполука	2 год в мл	% до контролю	4 год в мл	% до контролю
2а	2,33±0,13	87,8	4,67±0,13	104,0
2б	4,29±0,08	162,6	6,55±0,14	147,3
2в	2,56±0,13	96,7	6,18±0,15	139,2
2г	7,37±0,15	279,17	11,33±0,18	255,2
2д	3,03±0,14	114,7	11,09±0,18	249,5
2е	4,05±0,33	153,4	13,76±0,55	309,8
2є	3,48±0,21	131,8	10,02±0,18	225,5
2ж	1,50±0,12	8,25	4,00±0,16	58,8
2з	2,88±0,15	109,1	3,08±0,13	69,5
Контроль	2,64±0,17	100	4,44±0,16	100,0
Фуросемід	9,05±0,15	342,8	12,8±0,15	286,03
Гіпотіазид	3,56±0,19	134,8	7,92±0,22	178,3

У ПМР-спектрах сполук 2а та 2б інтерпретовані сигнали протонів акридинової системи в ділянці 7,35-8,80 м.ч., ароматичних протонів 9-N-арильного фрагменту – при 6,90-7,28 м.ч. Уширине синглетне поглинання з хімічним зсувом 9,48 м.ч. та 9,62 м.ч. відповідає протону NH-групи.

Спираючись на дані PASS-прогнозу, наукової та патентної літератури, синтезовані сполуки (2а-з) були досліджені на наявність діуретичної, проти-запальної, аналгетичної, бактеріостатичної та фунгістатичної активності (табл. 3, 4).

За результатами експериментальних біологічних досліджень виявлено, що для синтезованих сполук (2а-з) характерна помірна бактеріо- і фунгістатична дія, виражена протизапальна та аналгетична (табл. 3), висока діуретична (сполуки 2г-е) та антидіуретична (сполуки 2ж-з) активність (табл. 4). Встановлено, що діуретичну активність проявляють речовини, які в 9-N-арильному фрагменті містять карбоксильну групу, а антидіуретичну – речовини, які в 9-N-арильному фрагменті містять нітрогрупу.

### Експериментальна частина

ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі «Spectord M-80» (концентрація 0,5%) в таблетках KBr з призмиами NaCl та LiF. ПМР-спектри сполук реєстрували на спектрометрі «Bruker WP-100 SY» в розчині диметилсульфоксиду. В якості внутрішнього стандарту використовували тетраметилсилан. Хроматографію в тонкому шарі сорбенту проводили на пластинках «Silufol UV-254» і «Армсorb».

#### 2-Метокси-5-нітро-9-(2'-метилфеніл)аміноакридин (2а)

**Спосіб А.** Суміш 2,82 г (0,01 Моль) 1-метокси-5-нітро-9-хлоракридину, 1,07 г (0,01 Моль) орто-толуїдину в 10 г фенолу нагрівають впродовж

2 год при температурі 110-115°C, потім виливають у 10% розчин NaOH. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують. Вихід – 2,69 г (75%).

Сполуки 2а-з одержані аналогічно.

**Спосіб Б.** До суміші 2,82 г (0,01 Моль) 1-метокси-5-нітро-9-хлоракридину, 1,07 г (0,01 Моль) орто-толуїдину додають HCl до рН 3 і 10 мл діоксану. Нагрівають суміш впродовж 3 хв, охолоджують, потім виливають у 10% розчин NaOH. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують. Вихід – 3,12 г (87%).

Сполуки 2б, 2є-з одержані аналогічно.

Суміш сполук, одержаних за способом А та Б, депресії температури плавлення не дає.

Дослідження на антимікробну активність проводились методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі, на протигрибкову – методом серійних розведень у агарі Сабуро з глюкозою. Діуретичну активність 5-нітро-9-N-арил-аміноакридинів визначали за методом Є.Б.Берхіна, аналгетичну – на моделі «гарячої пластинки», протизапальну – на моделі карагенінового набряку [6].

### Висновки

- Здійснено синтез та підтверджено будову 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів.
- Експериментально доведено, що конденсацію 9-хлоракридинів з ароматичними амінами доцільніше проводити в середовищі діоксану в присутності хлористоводневої кислоти.
- Встановлено, що синтезовані сполуки належать до малотоксичних речовин та проявляють протизапальну, аналгетичну, бактеріо- та фунгістатичну, діуретичну та антидіуретичну активність. Визначені деякі закономірності зв'язку «структура-активність-токсичність».

**Література**

1. Volyanskiy Yu. L., Krestetska S. L. *Visn. nauk. doslidzhen – Journal of scientific research*, 2002, No.4, pp.5-8.
1. Ershov F. I., Kiselev V. I., Kiselev O. I. *Vestnik Rossiyskoy Akademii med. nauk – Bulletin of the Russian Academy of med. sciences*, 2004, No.2, pp.29-34.
2. Gregory D. Cuny, Maxime Robin, Natalia P. Ulyanova, Debasis Patnaik, Valerie Pique, Gilles Casano, Ji-Feng Liu, Xiangjie Lin, Jun Xian, Marcie A. Glicksman, Ross L. Stein, Jonathan M. G. Higgins. *Bioorg. & Med. Chem. Letters*, 2010, Vol. 20, Is. 12. pp.3491-4394.
3. Malachowska-Ugarte M., Cholewinskia G., Dzierzbicka K., Trzonkowskib P. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 54, No.8, pp.197-201.
4. Tlegenov R. T. *Him.-farmats. zhurn. – Chem.-pharm. Journal*, 2008, Vol. 42, No.10, pp.27-28.
5. Stefanov O. V. *Doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv: metod. rekomendatsiyi (Preclinical studies of drugs: methodical recommendations)*. Kiyiv: Avitsenna, 2001, 528 p.

Надійшла до редакції 24.07.2014 р.