

М. М. Сулейман, С. Г. Ісаєв, В. Д. Яременко,  
О. Є. Микитенко, О. В. Кізь, Н. Ю. Шевельова  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

## СИНТЕЗ І ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 9-АМІНО-5-НІТРОАКРИДИНІО 3-ОКСАМОЇЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛАТІВ

Здійснено синтез 9-аміно-5-нітроакридинію 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілатів. Будову 8 синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії. Чистоту контролювали методом тонкошарової хроматографії. Встановлено, що синтезовані речовини проявляють бактеріостатичну, фунгістатичну, протизапальну активність та потенціюють активність бензилпеніциліну натрієвої солі в суббактеріальних концентраціях. За класифікацією К. К. Сидорова, синтезовані речовини при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних сполук ( $DL_{50} > 3000$  мг/кг).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: синтез, солі 9-аміноакридину, фармакологічна активність.

**ВСТУП.** Здатність похідних акридину активно знищувати патогенну мікрофлору широко застосовується практичною медициною в хіміотерапії інфекційних захворювань [1, 2, 7–14]. За даними ВООЗ, кожний п'ятий мешканець земної кулі інфікований грибами. Частота інфікованості населення європейських країн становить від 20 до 70 %, у Росії щорічно реєструють 140–150 тис. хворих, в Україні кількість хворих на мікоз стоп складає 25–30 % [7]. Таким чином, особливо актуальним, на наш погляд, є пошук нових синтетичних сполук, які мають комбіновану антибактеріальну, протигрибкову та протизапальну дію. З огляду на вищенаведене, об'єктом досліджень було обрано солі, що містять у своєму складі як катіонну частину – метилзаміщені 9-аміно-5-нітроакридину, так і аніонну – 3-оксамоїлзаміщені N-фенілантранілових кислот.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** 9-аміно-5-нітроакридинію 3-оксамоїлзаміщені N-фенілантранілати (I–VIII) синтезовано шляхом зливання гарячих етанольних розчинів відповідних кислот із заміщеними 9-аміно-5-нітроакридину (рис. 1). Синтезовані солі (I–VIII) – жовті кристалічні речовини, які розчиняються у воді (1:50–1:100), спирті, ДМСО. Будову та індивідуальність підтверджено даними елементного, ІЧ-спектрального та хроматографічного аналізу. Як свідки при хроматографуванні вико-

ристовували вихідні речовини [13]. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. В ІЧ-спектрах солей (табл. 1) спостерігаються смуги поглинання, які підтверджують катіонно-аніонний характер синтезованих сполук:  $1642\text{--}1618\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{COO}^-}^{\text{as}}$ ),  $1438\text{--}1428\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{COO}^-}^{\text{as}}$ ),  $2692\text{--}2642\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}^+} \leq$ ). ІЧ-спектральні характеристики свідчать на користь солеутворення по азоту гетероциклу, а не аміногрупи, що узгоджується з даними літератури [4, 6, 8].

Дослідження протимікробної активності проводили за загальноприйнятою методикою серійних розведень у рідкому поживному середовищі [3]. Як поживне середовище використовували розчин амінопептиду (рН 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 Сабуро (рН 6,5–6,7). Навантаження становило 500 000 репродуктивних тілець в 1 мл.

Гостру токсичність синтезованих солей 9-аміно-5-нітроакридинію (I–VIII) вивчали при внутрішньошлунковому введенні білим мишам

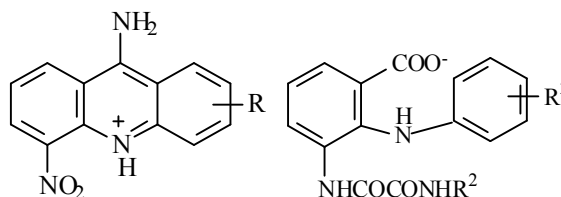


Рис. 1. 9-аміно-5-нітроакридинію 3-оксамоїлзаміщені N-фенілантранілати (I–VIII).

© М. М. Сулейман, С. Г. Ісаєв, В. Д. Яременко, О. Є. Микитенко, О. В. Кізь, Н. Ю. Шевельова, 2012.

Таблиця 1 – Фізико-хімічні, ІЧ-спектральні та хроматографічні характеристики 9-аміно-5-нітроакридину 3-оксамойламінованих N-фенілантранілатів

Сполука	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вихід, %	Т. пл. °С	Rf*	Частота поглинання, см <sup>-1</sup> в ІЧ-спектрах				
							V <sub>NH, NH<sub>2</sub></sub>	$\frac{N-H}{\nu}$	V <sub>S</sub> <sup>as</sup> COO <sup>-</sup>	$\delta_{NH}$	
I	1-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	92	162–164	0,39	3350 3310	2662	1624 1432	1678	1527 1320
II	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	89	206–209	0,42	3470 3342	2688	1620 1430	1658	1532 1318
III	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	93	222–224	0,40	3358	2684	1633 1430	1670	1536 1322
IV	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	90	170–174 розкл.	0,41	3362	2692	1642 1436	1685	1507 1314
V	2-CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	3'-CH <sub>3</sub>	90	183–185 розкл.	0,34	3298	2642	1625 1438	1688	1512 1306
VI	2,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	3'-CH <sub>3</sub>	88	169–171 розкл.	0,32	3344 3290	2658	1618 1430	1675	1520 1318
VII	2-CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -H	3',4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	94	240–242	0,29	3334	2674	1634 1428	1678	1522 1324
VIII	4-CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -H	3',4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	94	196–198 розкл.	0,30	3350	2670	1628 1434	1678	1505 1320

Примітка. \* – значення Rf наведено в системі ацетон–етанол–хлороформ–гексан (2:1:0,5:2).

Таблиця 2 – Бактеріостатична активність 9-аміно-5-нітроакридину 3-оксамойламінованих N-фенілантранілатів

Сполука	Бактеріостатична, МПК, мкг/мл						Протизапальна, у дозі 10 мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг (внутрішньошлунково)
	золотистий стафілокок		кишкова паличка		синьогнійна паличка			
	сінна паличка	cholereasuis	dublin	typhimurium	thyphisuis	Proteus		
I	7,8	3,9	7,8	15,6	31,2	31,2	30,5	>3000
II	31,2	31,2	62,5	125	62,5	125	–	–
III	62,5	62,5	125	250	62,5	125	–	–
IV	125	62,5	250	125	125	125	–	–
V	3,9	3,9	7,8	31,2	15,6	31,2	29,5	>3000
VI	125	125	250	250	125	250	–	–
VII	3,9	31,2	15,6	7,8	15,6	31,2	34,2	>3000
VIII	125	62,5	250	125	250	250	–	–
Стрептоцид	250	250	–	–	–	–	–	–
Етакридину лактат	31,2	31,2	62,5	125	250	125	–	–
Диклофенак натрію (DE <sub>50</sub> =8 мг/кг)	–	–	–	–	–	–	37,5	360
Мефенамінова кислота у дозі 100 мг/кг	–	–	–	–	–	–	30,0	620

[3]. Протизапальну активність досліджували на моделі карагенінового набряку в мишей у дозі 10 мг/кг. Препаратом порівняння обрано диклофенак натрію.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати мікробіологічного скринінгу (табл. 1) показали, що 9-аміно-5-нітроакридинію 3-оксамойлзаміщені N-фенілантранілати (I–VIII) відносно золотистого стафілокока, кишкової, сінної та синьогнійної паличок інгібують ріст мікроорганізмів у концентрації 3,9–250 мкг/мл. Наявність високої бактеріостатичної дії на кишкову паличку в синтезованих солей став поштовхом до дослідження сполук (I–VIII) на кишкову групу патогенних мікроорганізмів. Для цього було використано чотири штами роду *Salmonella* (*Salmonella dublin*, *S. choleraesuis*, *S. thyphimurium*, *S. thyphisuis*). Результати досліджень свідчать про те, що солі (I, V, VII) інгібують ріст сальмонел у концентрації 7,8–31,2 мкг/мл і перевищують за дією етакридину лактат у 4–16 разів (табл. 2).

Загальновідомо, що деякі види дріжджоподібних грибів (*Candida albicans*, *C. tropicalis* та ін.) викликають у людини кандидоз. Зокрема, і це найбільш актуально, сильні грибкові ураження спостерігаються як наслідок нераціональної антибіотикотерапії та зловживання

сульфаніламідними препаратами. Пошук сполук з протигрибковою дією проводили і раніше серед похідних акридину [4, 6, 10–13]. Результати досліджень (табл. 3) свідчать про те, що вперше синтезована група сполук проявляє фунгістатичну активність у концентрації 7,8–500 мкг/мл. Найбільш активними сполуками відносно штаму *Candida albicans*, *C. tropicalis* є солі (I, V, VII); відносно *C. triadis*, *C. catenulata* – сполуки (I, VII); відносно *C. pseudotropicalis*, *C. mycotritoides* активність варіює від 31,2–250 мкг/мл. Для солей (I–III) характерна фунгістатична дія відносно *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton gypsum*, *Microsporum canis*, *Philophora spisum* у концентрації 7,8–500 мкг/мл (табл. 3).

Фармакологічний скринінг на протизапальну активність у дозі 10 мг/кг виявив три сполуки (I, V, VII) з антиексудативною дією на рівні мефенамінової кислоти (табл. 2).

У досліджах *in vitro* встановлено, що бактеріостатичні концентрації солей (I, V, VII, VIII) збільшують активність бензилпеніциліну натрієвої солі в 1,03–2,2 раза відносно золотистого стафілокока та в 2,69–4,46 раза відносно синьогнійної палички (табл. 4). Таким чином, проведені дослідження підтверджують можливість використання похідних акридину для підвищення специфічної активності дії антибіотиків [4, 6, 10].

Таблиця 3 – Фунгістатична активність 9-аміно-5-нітроакридинію 3-оксамойлзаміщених N-фенілантранілатів

Сполука	Фунгістатична, мкг/мл									
	Candida						Trichophyton rubrum	Trichophyton gypsum	Microsporum canis	Philophora spisum
albicans	triadis	catenulata	tropicalis	pseudotropicalis	mycotritoides					
I	7,8	15,6	31,2	31,2	62,5	31,2	125	250	125	500
II	62,5	125	125	250	125	250	250	125	62,5	250
III	125	125	125	62,5	62,5	125	125	125	62,5	125
IV	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125	250	62,5	125
V	7,8	125	125	31,2	62,5	31,9	125	250	7,8	125
VI	125	125	125	500	125	250	500	500	125	250
VII	7,8	15,6	15,6	31,2	62,5	62,5	15,6	62,5	7,8	62,5
VIII	250	125	62,5	125	125	125	125	125	125	125

Таблиця 4 – Результати вивчення потенціовальної дії 9-аміно-5-нітроакридинію 3-оксамойлзаміщених N-фенілантранілатів на бактеріостатичний ефект бензилпеніциліну натрієвої солі (БПNa)

Сполука	Штами мікроорганізмів	
	золотистий стафілокок, ПК, мкг/мл	синьогнійна паличка, ПК, мкг/мл
БПNa	0,90	15,6
БПNa+I	0,80	5,0
БПNa+V	0,87	5,8
БПNa+VII	0,41	3,6
БПNa+VIII	0,59	3,5

За класифікацією К. К. Сидорова, 9-аміно-5-нітроакридинію 3-оксамоїлзаміщені N-фенілантранілати при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних речовин, їх  $DL_{50} > 3000$  мг/кг (табл. 2).

**ВИСНОВКИ.** 1. З метою пошуку нових біологічно активних речовин здійснено синтез солей на основі метилзаміщених 9-аміно-5-нітроакридинів та 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот і встановлено їх будо-

ву за допомогою комплексу сучасних методів дослідження.

2. Фармакологічний скринінг виявив сполуки з високою бактеріостатичною, фунгістатичною та помірно протизапальною активністю.

3. Солі 9-аміно-5-нітроакридинію 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілатів можуть бути використані як мікродобавки до бензилпеніциліну натрієвої солі для потенціювання специфічної дії антибіотиків.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бражко О. А. 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. Крестецько // 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 орто-галогенбензойних, 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. Фармакологічна активність заміщених 5-нітро-9-[2'окси-2'-п-(нітрофеніл)-етил]аміноакридину / С. Г. Ісаєв // Ліки. – 2001. – № 3/4. – С. 72–74.

6. Кобзар Н. П. Синтез і біологічні властивості солей на основі заміщених 9-аміноакридину та 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот / Н. П. Кобзар, С. Г. Ісаєв, Н. Ю. Шевельова // Фармац. журн. – 2005. – № 3. – С. 76–80.

7. “Круглый стол” по проблемам эпидемиологии, клиники и лечения микозов кожи и ее притатов // Дерматология та венерология. – 2001. – № 4 (14). – С. 64–79.

8. Куцик Р. В. Мікробіологічне обґрунтування нових підходів до лікування та профілактики

стафілококових інфекцій на основі дослідження протимікробних властивостей похідних тiazолідину, фурану, хіноліну, акридину і біологічно активних речовин природного походження : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / Р. В. Куцик. – Х., 2008. – 40 с.

9. Ляхова О. А. Синтез та біологічна активність гідразинівмісних похідних акридину, антрацену та флуорену : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук / О. А. Ляхова. – Одеса, 2005. – 21 с.

10. Оптимізація пошуку ефективних лікарських засобів на основі акридину : інформ. лист № 289-2009 / С. Г. Ісаєв, Н. Ю. Шевельова, М. М. Сулейман [та ін.]. – К., 2009. – Вип. № 36 з проблеми “Фармація”. – 6 с.

11. Поєднання фарбування та антимікотичної обробки трикотажних матеріалів / Н. П. Кругленко, С. Г. Ісаєв, О. П. Сумська [та ін.] // Східно-європейський журн. передових технологій. – 2009. – № 2/4 (38). – С. 23–25.

12. Синтез і дослідження біологічної активності 5-бром-3-сульфамоїл-2-хлорбензоатів заміщених 5-нітро-9-аміноакридинію / С. Г. Ісаєв, Н. П. Кобзар, Л. В. Брунь [та ін.] // Мед. хімія. – 2008. – 10, № 3. – С. 54–58.

13. Синтез та біологічна активність 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот / С. Г. Ісаєв, М. М. Сулейман, Л. В. Брунь [та ін.] // Фармац. часопис. – 2010. – № 1 (10). – С. 6–9.

14. Choulga I. S. Les antipaludiques de synthese / I. S. Choulga, S. G. Issaev. – Kharkov, 1994. – 20 s.

М. М. Сулейман, С. Г. Исаев, В. Д. Яременко, Е. Е. Микитенко,  
О. В. Кизь, Н. Е. Шевелева  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

## СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 9-АМИНО-5-НИТРОАКРИДИНИЯ 3-ОКСАМОИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛАТОВ

### Резюме

Осуществлен синтез 9-амино-5-нитроакридиния 3-оксамоилзамещенных N-фенилантранилатов. Строение 8-синтезированных веществ подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектроскопии. Чистоту контролировали методом тонкослойной хроматографии. Установлено, что синтезированные вещества проявляют бактериостатическую, фунгистатическую, противовоспалительную активность и потенцируют активность бензилпенициллина натриевой соли в суббактериостатической концентрации. По классификации К. К. Сидорова, синтезированные вещества при внутривенном введении относят к классу малотоксичных веществ ( $DL_{50} > 3000$  мг/кг).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синтез, соли 9-аминоакридина, фармакологическая активность.

M. M. Suleyman, S. H. Isayev, V. D. Yaremenko, O. Ye. Mykytenko,  
O. V. Kiz, N. Yu. Shevelyova  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

## SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 9-AMINO-5-NITROACRIDINE OF 3-OXAMOILSUBSTITUTED OF N-PHENYLANTRANILATE

### Summary

The synthesis of 9-amino-5-nitroacridine of 3-oxamoilsubstituted of N-phenylantranilates was conducted. The composition of 8 synthesized compounds was proved by the data of element analysis and their IR-spectra. The purity was controlled by the method of thin-layer chromatography. It was established that the synthesized substances have bacteriostatic, fungistatic, antiinflammatory activity and rise activity of sodium salt benzylpenicilline in subbacteriostatic concentration. According to the classification by K. K. Sydorov synthesized compounds at intrastomach entering belong to low toxic compounds ( $DL_{50} > 3000$  mg/kg).

KEY WORDS: synthesis, salts of 9-aminoacridines, pharmacological activity.

Отримано 11.07.11

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