

Revisited chemotaxonomy of Galium Genus species (sections of Aparinoides (Jord.) Gren., Asperuloides Pobed., Leptogalium Lange.). Report III

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Introduction. The representatives of Galium L. genus of the Rubiaceae family are amongst the most widespread species in Ukraine's flora. However, the question of the genus taxonomy has not been completely resolved.

Aim. Further chemotaxonomical analysis of Galium L. genus species.

Results. Presented are the results of critical analysis of original sources and results of own studies of representatives of Aparinoides (Jord.) Gren., Asperuloides Pobed., Leptogalium Lange. sections of Rubiaceae family.

Conclusion. The main types of phenolic complexes' components have been identified: phenolcarbonic acids – chlorogenic and isochlorogenic, 3p- and 5p-coumaroylchinic; hydroxycoumarins – umbeliferone; flavones – luteolin, diosmetin and their glycosides; flavonols – campferol, quercetin and their glycosides; anthraquinones – rubiadin, lucidine, purpurine and their glycosides. The marker-substances as well as compounds most typical of the studied species have been established.

Key words: bedstraws, phenolic compounds, chemotaxonomy.

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

С.Г. Ісаєв, Г.О. Єрьоміна, Н.Ю. Шевельова,

З.Г. Єрьоміна, І.А. Сокуренко

СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 3-НІТРО-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛАТІВ 9-АМІНО-2-МЕТОКСИ-5-НІТРОАКРИДИНІЮ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Попередні дослідження виявили біологічно активні речовини серед похідних 9-аміноакридину.

Мета. Синтез солей, які містять у своєму складі як катіонну частину – 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридин, так і аніонну – заміщені 3-нітро-N-фенілантранілові кислоти.

Матеріали та методи. Синтез солей був здійснений на кафедрі медичної хімії НФаУ. Біологічний скринінг нових сполук проведений на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НФаУ.

Результати. Здійснено синтез 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридинію 3-нітро-N-фенілантранілатів. Будову 10 синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу та ІЧ-спектрів. Чистоту контролювали методом тонкошарової хроматографії. Встановлено, що синтезовані речовини проявляють бактеріостатичну, діуретичну, протизапальну та анальгетичну активність. За класифікацією К.К.Сидорова, синтезовані речовини при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних сполук ($DL_{50}=3000-6500$ мг/кг).

Висновок. Дослідження свідчать про перспективність пошуку біологічно активних речовин у даному ряду сполук.

Ключові слова: синтез, солі 9-аміноакридинію, фармакологічна активність.

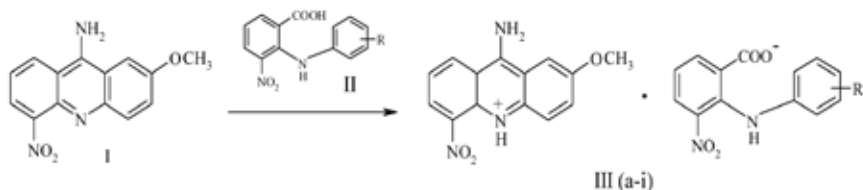
ВСТУП

Похідні 9-аміоакридину – відомі протимікробні засоби [1], дія яких зумовлена інактивацією ДНК. Результати попередніх досліджень [3-5] свідчать про те, що сполуки катіонно-аніонної будови, до складу яких входять заміщені 9-аміоакридину, проявляють високу протимікробну, протизапальну, жовчогінну, антиоксидантну активність і потенціюють дію антибіотиків.

Мета. Синтез солей, які містять у своєму складі як катіонну частину – 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридин, так і аніонну – заміщені 3-нітро-N-фенілантранілові кислоти.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

3-Нітро-N-фенілантранілати 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридинію (III a-i) синтезовано шляхом зливання спиртових розчинів відповідних 3-нітро-N-фенілантранілових кислот (II) з 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридином (I) згідно схеми:



Будову та індивідуальність підтверджено даними елементного, ІЧ-спектрального та хроматографічного аналізу (табл. 1,2). В ІЧ-спектрах сполук III a-i (табл. 2) спостерігаються смуги поглинання, які підтверджують катіонно-аніонний характер синтезованих солей: 1645-1628 cm^{-1} ($\nu^{\text{as}}_{\text{COO}^-}$), 1434-1420 cm^{-1} ($\nu^{\text{s}}_{\text{COO}^-}$), 2644-2628 cm^{-1} (ν_{NH_2}). Наведені ІЧ-спектральні характеристики свідчать, що солеутворення проходить по нітрогену гетероциклу, а не аміногрупи, що узгоджується з даними літератури.

Елементний аналіз проводили на автоматичному аналізаторі M-185 фірми Hewlett-Packard. ІЧ-спектри записували на двопроменевому спектрофотометрі «Spercord M-80» (концентрація 1%). Хроматографію в тонкому шарі сорбенту проводили на пластинках «Silufol-UV-254».

9-Аміно-2-метокси-5-нітроакридинію 9-нітро-N-(2'-метоксифеніл)-ан-транілат (III д). 2,69г (0,01 моль) 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридину і 2,78г (0,01 моль) 3-нітро-N-(2'-метоксифеніл)антранілової кислоти розчиняють в етанолі при нагріванні, а потім змішують. Осад відфільтровують. Вихід 5,19 г (93%). Аналогічно синтезовано сполуки III a-i.

Протизапальну активність солей досліджували на моделі карагенінового набряку в мишей. Анальгетичну дію вивчали на білих безпородних щурах на моделі гарячої пластинки. Дослідження бактеріостатичної активності проводили *in vitro* за методикою двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі. Діуретичний ефект вивчали на білих щурах за методом Берхіна [2].

Фізико-хімічні характеристики 3-нітро-N-фенілантранілатів 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридинію

Сполука	R	Вихід, %	T _{пл.} °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %			Rf*
				C	N	H		C	N	H	
III а	2'-CH ₃	8	237-238	69,08	13,01	4,25	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₇	69,10	12,93	4,28	0,64
III б	3'-CH ₃	1	234-235	69,14	12,91	4,32	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₇	69,10	12,93	4,28	0,62
III в	4'-CH ₃	0	182-184	69,17	12,94	4,22	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₇	69,10	12,93	4,28	0,63
III г	3',4'-(CH ₃) ₂	7	172-175	69,77	12,55	4,49	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₇	62,71	12,61	4,54	0,59
III д	2'-OCH ₃	3	210-213	61,28	12,62	4,15	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₈	61,32	12,56	4,16	0,57
III е	3'-OCH ₃	0	195-197	61,35	12,55	4,22	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₈	61,32	12,56	4,16	0,59
III є	4'-OCH ₃	2	229-231	61,37	12,51	4,23	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₈	61,32	12,56	4,16	0,58
III ж	2'-Br	5	240-242	53,44	11,59	3,38	C ₂₇ H ₂₀ BrN ₅ O ₇	53,49	11,85	3,32	0,49
III з	3'-Br	3	250-251	53,52	11,62	3,30	C ₂₇ H ₂₀ BrN ₅ O ₇	53,49	11,85	3,32	0,50
III і	2'-Cl	0	192-194	57,82	12,45	3,54	C ₂₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₇	57,72	12,46	3,59	0,53

Примітка: * значення Rf наведені в системі діоксан-хлороформ-гексан (1:1:3).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За класифікацією К.К. Сидорова синтезовані 3-нітро-N-фенілантранілати при внутрішньошлунковому введенні належать до малотоксичних або практично нетоксичних речовин, їх DL₅₀ >3000-6500 мг/кг (табл. 3).

Результати проведених мікробіологічних досліджень показали, що солі інгібують ріст мікроорганізмів у концентрації 1,4-250 мкг/мл. Факт наявності досить високої бактеріостатичної дії на кишкову паличку став поштовхом до дослідження впливу цих сполук на кишкову групу патогенних бактерій (*Salmonella dublin*, *S. choleraesuis*, *S. thuyphimurium*, *S. thuyphisuis*). Як свідчать результати досліджень, солі (III а-і) інгібують ріст сальмонел у концентрації 4,4-250 мкг/мл і перевищують за дією етакридину лактат (табл.3). Бактеріостатична активність солей визначається як катіонною, так і аніонною частинами молекули.

Також була вивчена можливість використання 3-нітро-N-фенілантранілатів 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридинію в якості мікродобавки до бензилпеніциліну натрієвої солі (БПНа) з метою підвищення її активності (табл. 2). У дослідях *in vitro* використовувалися суббактеріостатичні концентрації солей (III д,е,є)

в якості мікродобавки до антибіотика. Встановлено, що бактеріостатичні концентрації цих солей підвищують активність БПНа в 2,0-5,63 рази відносно золотистого стафілококу та в 28,36-62,40 рази стосовно синьогнійної палички.

Таблиця 2

ІЧ-спектральні характеристики, фунгістатична активність та потенціуюча дія 3-нітро-N-фенілантранілатів 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридинію

Сло-лука	ІЧ-спектри, частота поглинання, см ⁻¹						Фунгістатична активність, ММК (мкг/мл)		Потенціуюча дія по відношенню до бензилпеніциліну натрієвої солі (БПНа) МПК, мкг/мл			
	V _{NH, NH}	V	$\frac{100}{V}$	V _{COO}	$\frac{100}{V}$	V _{NO₂}	V _{C-Ph}	σ _{NH}	Candida albicans	Trichophyton rubrum	Staphylococcus aureus	Pseudomonas aeruginosa
III а	3362	2632	$\frac{1628}{1420}$	$\frac{1522}{1324}$	1598	1577	250	-	-	-	-	
	3239	2630	$\frac{1634}{1425}$	$\frac{1528}{1326}$	1600	1578	250	-	-	-	-	
III б	3330	2630	$\frac{1634}{1425}$	$\frac{1528}{1326}$	1600	1578	250	-	-	-	-	
	3218	2630	$\frac{1634}{1425}$	$\frac{1528}{1326}$	1600	1578	250	-	-	-	-	
III в	3370	2628	$\frac{1628}{1422}$	$\frac{1510}{1314}$	1596	1574	125	-	-	-	-	
	3238	2628	$\frac{1628}{1422}$	$\frac{1510}{1314}$	1596	1574	125	-	-	-	-	
III г	3365	2636	$\frac{1638}{1424}$	$\frac{1514}{1316}$	1602	1576	125	-	-	-	-	
	3333	2636	$\frac{1638}{1424}$	$\frac{1514}{1316}$	1602	1576	125	-	-	-	-	
III д	3371	2634	$\frac{1630}{1425}$	$\frac{1518}{1322}$	1602	1575	13,0	8,5	15,6	IIIд + БПНа=0,16	IIIд + БПНа=0,25	
	3240	2632	$\frac{1645}{1432}$	$\frac{1525}{1320}$	1605	1580	15,6	15,6	15,6	IIIе + БПНа=0,44	IIIе + БПНа=0,55	
III е	3380	2632	$\frac{1645}{1432}$	$\frac{1525}{1320}$	1604	1582	62,5	31,2	62,5	IIIє + БПНа=0,35	IIIє + БПНа=0,55	
	3245	2635	$\frac{1644}{1430}$	$\frac{1535}{1328}$	1604	1582	62,5	31,2	62,5	IIIє + БПНа=0,35	IIIє + БПНа=0,55	
III ж	3378	2635	$\frac{1644}{1430}$	$\frac{1535}{1328}$	1604	1582	62,5	31,2	62,5	IIIє + БПНа=0,35	IIIє + БПНа=0,55	
	3240	2638	$\frac{1642}{1434}$	$\frac{1536}{1334}$	1606	1580	125	250	125	-	-	
III з	3392	2638	$\frac{1642}{1434}$	$\frac{1536}{1334}$	1606	1580	125	250	125	-	-	
	3245	2642	$\frac{1640}{1430}$	$\frac{1538}{1335}$	1605	1578	125	125	125	-	-	
III і	3384	2644	$\frac{1642}{1432}$	$\frac{1533}{1335}$	1600	1576	125	62,5	125	-	-	
	3248	2644	$\frac{1642}{1432}$	$\frac{1535}{1335}$	1600	1576	125	62,5	125	-	-	
Нітрофуран (фурацилін)												
Гризеофульвін												
Бензилпеніциліну натрієва сіль (БПНа)												
									64	-	-	-
									-	50,0	-	-
									-	-	0,9	15,6

Біологічна активність 3-нітро-N-фенілантранілатів 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридинію

Сполука	Бактеріостатична, МПК (мкг/мл)*								Протизапальна, % у дозі 20 мг/кг	Анальгетична, % у дозі 20 мг/кг	Діуретична, % у дозі 50 мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг (внутрішньошлунково)
	1	2	3	4	5	6	7	8				
III а	15,6	125	31,2	125	125	125	125	125	0	11,8	132	-
III б	62,5	250	62,5	125	125	62,5	125	125	9,1	17,3	230	-
III в	125	250	125	125	125	250	125	125	0	0	109	-
III г	62,5	125	62,5	125	125	125	125	125	13,9	0	114	>3000
III д	1,5	1,7	1,4	1,6	4,4	8,5	5,0	5,5	DE ₅₀ = 5,1 мг/кг	DE ₅₀ = 11,0 мг/кг	380	> 6500
III е	3,9	15,6	3,9	7,8	15,6	31,2	31,2	62,5	37,2	42,4	215	> 5000
III є	15,6	62,5	62,5	31,2	125	62,5	125	125	28,4	37,4	208	> 5000
III ж	62,5	250	125	250	125	250	125	250	12,4	18,3	170	-
III з	125	250	31,2	125	62,5	62,5	125	62,5	20,2	36,8	151	-
III і	125	250	31,2	125	62,5	125	125	62,5	25	40,1	142	>4000
Етакридину лактат	31,2	15,6	31,2	62,5	125	250	125	125	-	-	-	-
Натрію диклофенак (DE ₅₀)	-	-	-	-	-	-	-	-	37,5	-	-	360
Анальгін (DE ₅₀)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	52	-	1197
Гіпотіазид у дозі 50 мг/кг	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	212	320

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.

3-Нітро-N-фенілантранілати 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридинію проявляють фунгістатичну активність відносно Candida albicans та Trichophyton rubrum в концентрації 8,5-250 мкг/мл (табл. 2).

Солі 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридинію IIIа,е проявляють діуретичний ефект у дозі 50 мг/кг на рівні гіпотіазиду. Фармакологічний скринінг на протизапальну активність виявив сіль з високою антиексудативною дією (IIIд) та солі з помірною активністю (IIIе,IIIє). Солі також проявляють високу (IIIд) або помірну анальгетичну активність (IIIе,є,з,і). 9-Аміно-2-метокси-5-нітроакридинію 3-нітро-N-(2'-метоксифеніл)антранілат (IIIд), який проявляє бактеріостатичну, протизапальну, анальгетичну, фунгістатичну та діуретичну дії, рекомендовано до подальших доклінічних досліджень.

ВИСНОВКИ

- З метою пошуку нових БАР здійснено синтез солей на основі 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридинію і 3-нітро-N-фенілантранілових кислот та встановлено їх будову.
- Біологічний скринінг виявив сполуки з високою бактеріостатичною, фунгістатичною, протизапальною, анальгетичною, діуретичною активністю.

• Запропоновано метод використання 3-нітро-N-фенілантранілатів 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридину в суббактеріостатичних концентраціях для потенціювання активності бензилпеніциліну натрієвої солі.

Література

1. Волянський Ю.Л., Крестецька С.Л. Перспективи створення протимікробних препаратів на основі акридину та фенантридину. Мед. хімія. 2002, 4 (3): 92-98.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Метод. Рекомендації. За ред. О.В. Стефанова. К.: Авіценна. 2001.
3. Девяткіна А.О., Ісаєв С.Г., Яременко В.Д. Синтез, будова та біологічна активність 9-аміно-5-нітро-акридину 3,5-дихлорзаміщених N-фенілантранілатів. Фармац. часопис. 2012, 3 (23): 27-31.
4. Ісаєв С.Г., Бризицький О.А., Афанасьєва В.В. та ін. Метоксизаміщені 5-нітро-9-N-аріламіноакридини, їх синтез та біологічна активність. Мед. хімія. 2011, 13, 3 (48): 51-54.
5. Ісаєв С.Г., Девяткіна А.О., Єрьоміна Г.О. та ін. Синтез, будова та біологічна активність нітро- та хлорзаміщених 9-(R-іліден)гідразіноакридинів. Мед. хімія. 2012, 14, 2 (51): 104-107.

С.Г. Ісаєв, А.А. Єреміна, Н.Ю. Шевелева,
З.Г. Єреміна, І.А. Сокурєнко

Синтез, строение и биологическая активность 3-нитро-N-фенілантранілатов 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридинія

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Введение. Предыдущие исследования выявили биологически активные вещества среди производных 9-аминоакридина.

Цель. Синтез солей, которые содержат в своей структуре как катионную часть -9-амино-2-метокси-5-нітроакридин, так и анионную - замещенные 3-нітро-N-фенілантранілатовые кислоты.

Материалы и методы. Синтез солей был осуществлен на кафедре медицинской химии НФаУ. Биологический скрининг новых соединений проведен на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии НФаУ.

Результаты. Осуществлен синтез 9-амино-2-метокси-5-нітроакридинія 3-нітро-N-фенілантранілатов. Строение 10 синтезированных веществ подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектров. Чистоту контролировали методом тонкослойной хроматографии. Установлено, что синтезированные вещества проявляют бактериостатическую, диуретическую, противовоспалительную и анальгетическую активность. По классификации К.К. Сидорова, синтезированные вещества при внутривенном введении относятся к классу малотоксичных или практически нетоксичных веществ ($DL_{50} = 3000-6500$ мг/кг).

Вывод. Исследования свидетельствуют о перспективности поиска биологически активных веществ в данном ряду соединений.

Ключевые слова: синтез, соли 9-аминоакридинія, фармакологическая активность.

S.G. Isaiev, H.O. Yeriomina, N.Yu Sheveliova, Z.G. Yeriomina,
I.A.Sokurenko

Synthesis, structure and biological activity of 3-nitro-N-phenilanthranilates of 9-amino-2-methoxy-5-nitroacridinium

National University of Pharmacy, Kharkov

Introduction. The previous investigations established biologically active substances among the derivatives of 9-aminoacridine.

Purpose. To synthesize salts containing such cation part as 9-amino-2-methoxy-5-nitroacridine and such anion part as substituted 3-nitro-N-phenilanthranilic acids.

Materials and methods. The synthesis of salts was carried out at the Department of Medicinal Chemistry of NPhaU. The biological screening was carried out at the Department of Microbiology, Virology and Immunology of NPhaU.

Results. The synthesis of 9-amino-2-methoxy-5-nitroacridinium 3-nitro-N-phenilanthranilates was carried out. The composition of 10 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, antifungal, diuretic, antiinflammatory and analgesic activity. According to the classification by K.K. Sydorov the synthesized compounds belong to low and non-toxic compounds ($DL_{50}=3000-6500$ mg/kg).

Conclusion. Our investigation are evident of good prospects for biologically active substances search in this range of compounds.

Key words: synthesis, salts of 9-aminoacridines, pharmacological activity.

© I.B. КОВАЛЕВСЬКА, 2013

I.B. Ковалевська

АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Національний фармацевтичний університет

Вступ. На сьогодні актуальність створення твердих лікарських засобів пролонгованої дії для лікування серцево-судинних захворювань обумовлена широтою розповсюдженості, постійним збільшенням захворюваності і високим рівнем інвалідності серед населення.

Мета. Визначити фармакокінетичні критерії, які мають значний вплив на вибір допоміжних речовин при створенні гастроінтестинальних систем з модифікованим вивільненням.

Об'єкти та методи. Група препаратів антагоністів кальцію.

Результати. Проведений аналіз даних літератури щодо особливостей фармакотерапії артеріальної гіпертензії із застосуванням антагоністів кальцію. Визначені основні напрямки створення нових вітчизняних препаратів пролонгованої дії для лікування АГ в залежності від фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей діючих субстанцій.