

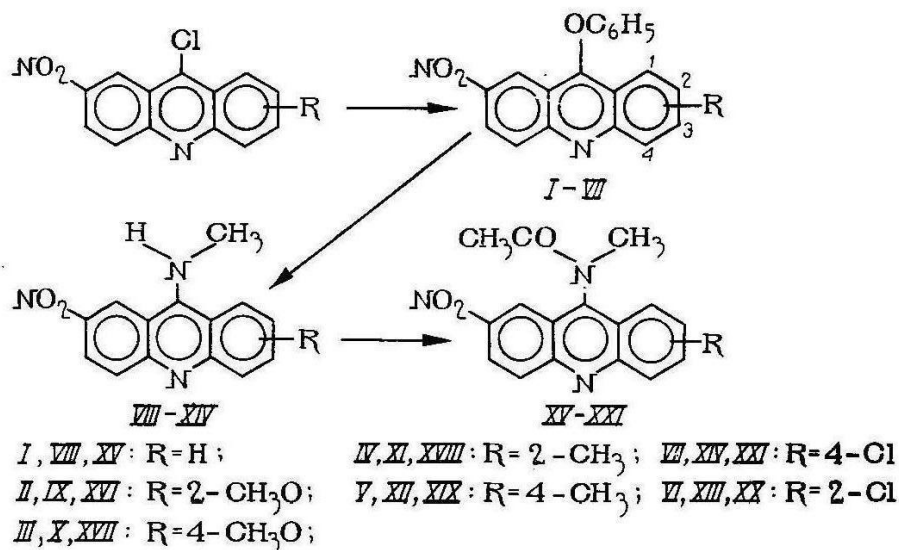
А. Н. Гайдукевич, Г. С. Башура, И. М. Перцев, В. П. Штучная,  
А. Ф. Пиминов, Н. И. Филипчик, Л. В. Лысенко

### СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 7-НИТРО-9-МЕТИЛАМИНОАКРИДИНА

Харьковский фармацевтический институт, Харьковский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт

Поступила 5/XI 1973 г.

Ранее нами было показано, что замещенные акридина, обладая широким спектром антимикробного действия, задерживают рост палочки синезеленого гноя, устойчивой по отношению к ряду лекарственных препаратов, используемых в дерматологической практике [1, 2]. При этом было установлено, что антибактериальная активность определяется не только строением акридиновых производных, но и составом мазевой основы, причем последняя может в значительной степени усиливать или уменьшать их действие [1]. Учитывая возможность применения замещенных акридина в дерматологической практике, в развитие работы по изучению антимикробной активности нитропроизводных акридина [2, 3] мы синтезировали 7-нитро-9-метиламиноакридин (VIII), его 2- и 4-метокси-, метил- и хлорзамещенные (IX—XIV), а также соответствующие 7-нитро-9-метилацетиламиноакридины (XV—XXI) по нижеследующей схеме:



В качестве исходных использованы 7-нитро-9-хлоракридин и его 2- и 4-метокси-, метил- и хлорпроизводные [4—6], которые действием избытка фенола при нагревании переводились в соответствующие 9-феноксизамещенные (I—VII). Взаимодействием I—VII с хлористоводородной солью метиламина в среде фенола получены VIII—XIV. Ацилированием последних избытком уксусного ангидрида в среде пиридина синтезированы 7-нитро-9-метилацетиламиноакридин (XV) и его метокси-, метил- и хлорпроизводные (XVI—XXI; табл. 1).

В ИК-спектрах VIII—XIV обнаруживается постоянная по частоте интенсивная полоса при  $1590\text{ см}^{-1}$ , отсутствующая у XV—XXI, которую,

Производные 7 нитроакридина

Таблица 1

Соединение	Выход (в %)	Температура плавления (в градусах)	Найдено (в %)	Брутто-формула	Вычислено (в %)
I	80	190—1	8,90	$C_{19}H_{12}N_2O_3$	8,86
II (4)	80	172—3	8,12	$C_{20}H_{14}N_2O_4$	8,08
III	72	280 (разл.)	8,10	$C_{20}H_{14}N_2O_4$	8,08
IV	79	187—8	8,47	$C_{20}H_{14}N_2O_3$	8,45
V	70	229—30	8,49	$C_{20}H_{14}N_2O_3$	8,45
VI	73	191—3	8,02	$C_{19}H_{11}ClN_2O_3$	7,98
VII	74	229—30	8,00	$C_{19}H_{11}ClN_2O_3$	7,98
VIII	78	210—2	16,67	$C_{14}H_{11}N_3O_2$	16,60
IX	80	222—4	14,87	$C_{15}H_{13}N_3O_3$	14,84
X	76	248—50	14,89	$C_{15}H_{13}N_3O_3$	14,84
XI	80	220—2	15,78	$C_{15}H_{13}N_3O_2$	15,72
XII	68	258—60	15,74	$C_{15}H_{13}N_3O_2$	15,72
XIII	82	222—4	14,65	$C_{14}H_{10}ClN_3O_2$	14,60
XIV	78	248 (разл.)	14,62	$C_{14}H_{10}ClN_3O_2$	14,60
XV	72	280	14,30	$C_{16}H_{13}N_3O_3$	14,24
XVI	70	208—10	12,96	$C_{17}H_{15}N_3O_4$	12,93
XVII	69	266—7	12,95	$C_{17}H_{15}N_3O_4$	12,93
XVIII	73	255—6	13,62	$C_{17}H_{15}N_3O_3$	13,59
XIX	67	254—5	13,64	$C_{17}H_{15}N_3O_3$	13,59
XX	70	257—8	12,80	$C_{16}H_{12}ClN_3O_3$	12,74
XXI	68	236—8	12,78	$C_{16}H_{12}ClN_3O_3$	12,74

Примечание. Соединения I—VII кристаллизовали из бензола, VIII—XIV — из водного диметилформаида, XV—XXI — из этанола.

Таблица 2

Состав мазевых основ (в г)

Вспомогательные вещества	№ мазевых основ				
	1	2	3	4	5
Вода дистиллированная	—	37,0	36,0	37,0	47,0
Глицерин	—	5,0	—	5,0	5,0
Диметилсульфоксид	—	10,0	—	—	—
Масло вазелиновое	—	—	25,0	—	—
» оливковое	—	10,0	—	10,0	10,0
Нипагин	—	—	0,15	—	—
Нипазол	—	—	0,25	—	—
ОС-20	—	4,0	—	4,0	4,0
ПЭГ-400	80,0	—	12,0	—	—
ПЭГ-1500	20,0	30,0	—	30,0	30,0
Спирты жира кашалота	—	—	25,0	—	—
Твин-80	—	—	2,0	—	—
Эмульсионные воски	—	4,0	—	4,0	4,0
Этилцелозольв	—	—	—	10,0	—

Примечание. ОС-20 — оксиэтилированные спирты кашалотового жира с числом молей окиси этилена 20; ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 — полиэтиленгликоль с числом молей окиси этилена 10 и 35 соответственно; эмульсионные воски — калиевые соли фосфорных эфиров низших фракций спиртов кашалотового жира.

очевидно, следует рассматривать как результат деформационных колебаний группы N — H. В области валентных колебаний N — H соединения VIII—XIV обнаруживают одиночную полосу при 3440—3450 см<sup>-1</sup>. Для XV—XXI выделены интенсивные полосы (1680—1690 см<sup>-1</sup>), вызванные карбонильной группой. Для всех соединений VIII—XXI оказалось возможным выделить постоянные по частоте интенсивные полосы, соответствующие симметричным (1305—1310 см<sup>-1</sup> для VIII—XIV и 1345—1350 см<sup>-1</sup> для XV—XXI) и несимметричным (1490—1495 см<sup>-1</sup>) валентным колебаниям нитрогруппы [7, 8]. Понижение частот валентных колебаний нитрогруппы у изучаемых соединений по сравнению с соответствующими производными 6-нитроакридина [3] вызвано значительным сопряжением между электронодонорной 9-метиламиногруппой и 7-нитрогруппой.

Антимикробную активность соединений VIII—XIV устанавливали методом серийных разведений в отношении палочки сине-зеленого гноя и стафилококка 209Р. Определяли бактериостатическое действие (с последующим высевом на секторы мясопептонного агара) после 24 ч пребывания посевов в термостате при температуре 37°. Минимальная бактериостатическая концентрация для соединений VIII—XIV в отношении палочки сине-зеленого гноя составила 1 : 250, в отношении стафилококка 209Р — 1 : 250 для XII—XIV, 1 : 500 для X и 1 : 16 000 для соединений VIII, IX, XI.

Ввиду того что мазевые основы принимают активное участие в фармакодинамике мазей и могут существенно влиять на их эффективность, антимикробную активность соединений VIII—XXI определяли также путем измерения их диффузии из мазей в агаровый гель, который содержал стафилококк 209Р или палочку сине-зеленого гноя по сравнению с активностью борной кислоты и циминая. Исследовали 1% мази данных веществ на различных мазевых основах (табл. 2). В работе использовали микробиологический тест [9—12]. Величину зон задержки роста микроорганизмов измеряли после инкубации в термостате при 37° в течение 24 ч. Опыт с каждым образцом мази повторяли 4 раза, после чего определяли среднеарифметическую величину диаметра зоны и ошибку определения, математико-статистическую обработку данных, приведенных в табл. 3, проводили по методу [13].

Диффузию исследуемых веществ, а следовательно, и их антимикробную активность в значительной степени определяют составом мазевой основы, наиболее подходящими оказались водорастворимая основа № 1 и эмульсионная № 2 (см. табл. 2). Из мазевых основ № 3—5 соединения VIII—XXI практически не диффундировали. Наибольшую антимикробную активность обнаружили VIII, XI и XII. Ацилированные замещенные XV—XXI оказались неактивными.

#### Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре UR-20 с призмами из фтористого лития и хлористого натрия.

**7-Нитро-9-феноксиакридины (I — VII).** Смесь 6,5 г соответствующего хлоракридина и 15 г фенола нагревают в течение 30 мин при 100° при перемешивании, по охлаждении до-

Т а б л и ц а 3  
Антимикробная активность производных 7-нитроакридина в 1% мазях, приготовленных на различных основах

Соединение	№ мазевых основ			
	1		2	
	а	б	а	б
VIII	17,7	19,3	12,0	14,3
IX	—	13,7	—	11,3
X	—	13,7	—	18,3
XI	17,3	12,7	15,0	—
XII	17,0	15,3	—	12,7
XIII	15,3	16,7	—	14,0
XIV	—	11,7	—	16,0
Б	17,7	14,3	15,0	12,7
Ц	20,7	—	15,3	10,7

П р и м е ч а н и е. а — зона задержки роста стафилококка 209Р (в мм); б — зона задержки роста палочки сине-зеленого гноя (в мм); Б — борная кислота; Ц — циминая. Во всех опытах средняя ошибка среднеарифметического составляла ± 0,3 мм.

бавляют 10% раствор едкого натра. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и кристаллизуют.

**7-Нитро-9-метиламиноакридины (VIII — XIV).** Растворяют 6,8 г соответствующего феноксиакридина в феноле и при перемешивании добавляют 2,5 г хлористоводородной соли метиламина. Быстро поднимают температуру до 105—110° и продолжают перемешивать в течение 1½ ч. По охлаждении смесь обрабатывают 10% раствором едкого натра, выпавший осадок промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают.

**7-Нитро-9-метилацетиламиноакридины (XV — XXI).** Растворяют в 15 мл пиридина 5 г VIII — XIV, добавляют 10 мл свежеперегнанного уксусного ангидрида и нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч при 120—130°. Затем полученный раствор выливают в теплую воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 5% раствором гидрокарбоната натрия и водой, высушивают и кристаллизуют.

**ЛИТЕРАТУРА.** 1. Гайдукевич А. Н., Башура Г. С., Перцев И. М. и др. Фармацевтичн. ж., 1973, № 6, с. 50. — 2. Гайдукевич А. Н., Сухомлинов А. К., Гончаров А. И. и др. Хим.-фарм. ж., 1972, № 1, с. 29. — 3. Гайдукевич А. Н., Гончаров А. И., Дикая Е. М. Там же, 1973, № 7, с. 14. — 4. Дроздов Н. С., Чернцов О. М. Ж. общей химии, 1935, т. 5, с. 1576. — 5. Они же. Там же, с. 1736. — 6. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М., 1963. — 7. Гуревич А. И. Оптика и спектроскопия, 1962, т. 12, в 1, с. 42. — 8. Перцев И. М., Башура Г. С., Сало Д. П. и др. Фармацевтичн. ж., 1972, № 4, с. 7. — 9. Они же. Там же, 1972, № 5, с. 6. — 10. Ullmann E., Thoma K., Arzneimittel-Forsch., 1959, Bd 9, S. 708. — 11. Монцевичуте-Эригене Е. В. Пат. физиол., 1964, № 4, с. 71.