

УДК 615.015:54.057:547.853.3:547.674

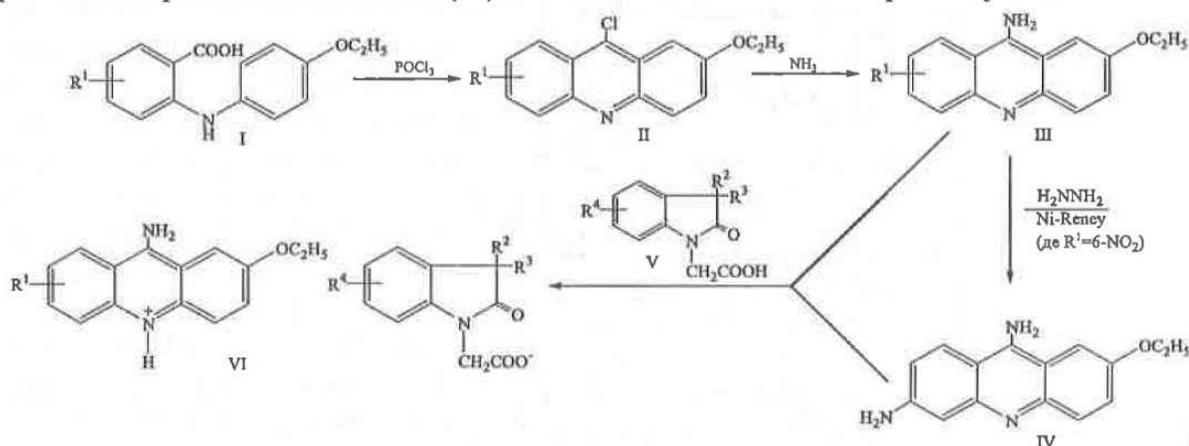
С.Г.ІСАЄВ, канд. фармацевт. наук, доц., О.О.МАЙБОРОДА, здобувач,  
В.В.ДРУГОВІНА, канд. фармацевт. наук, доц., Н.Ю.ШЕВЕЛЬОВА, канд. біол. наук, доц.,  
З.Г.ЄРЬОМІНА, канд. фармацевт. наук, доц., А.П.МИЛЬНИКОВА, канд. фармацевт. наук, доц.

Національний фармацевтичний університет

## СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СОЛЕЙ НА ОСНОВІ ЗАМІЩЕНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-1-АЦЕТАТІВ ТА 9-АМІНОАКРИДИНІЮ

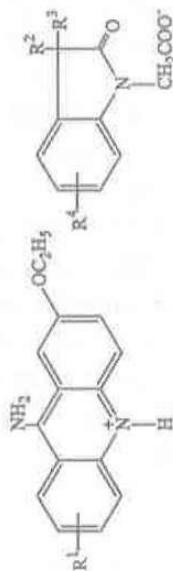
**Ключові слова:** синтез, солі 9-аміноакридинію, фармакологічна активність

Інтерес до хімії похідних акридинію зумовлений їх високою біологічною активністю. Важливе місце серед сполук цього ряду займають похідні 9-аміноакридинію. Останім двадцятиріччям у літературі з'явилась значна кількість публікацій про різнобічну фармакологічну (бактеріостатична, протизапальна, кардіопротекторна, хондропротекторна, анальгетична, діуретична, фунгістатична) активність серед солей 9-аміноакридинію [3, 5–8, 10–12]. У хімічному та фармакологічному відношенні маловивченими є 2-оксоіндолін-1-карбонові кислоти та їх похідні, серед яких відомі сполуки з протизапальною, анальгетичною та іншими видами фармакологічної дії [1, 2]. Мета даної роботи – синтез нових солей на основі 9-аміно-7-бром-2-етоксіякридину і 6,9-діаміно-2-етоксіякридину та заміщених 2-оксоіндолін-1-ацетатів. Для синтезу 9-аміноакридинів (III, IV) були використані відповідні 9-хлоракридини (II), синтезовані шляхом циклізації N-фенілантранілових кислот (I) надлишком хлорокису фосфору [5]. 6,9-Діаміно-2-етоксіякридин (IV) синтезовано відновленням 6-нітрозаміщеного 9-аміноакридинію гідразин-гідратом за наявності каталізатора Ni-Raney. Одержання солей 9-аміноакридинію (VI) здійснювали взаємодією гарячих спиртових розчинів органічних кислот (V) з 9-амінозаміщеними акридину:



Отримані солі (VIa-з) являють собою кристалічні речовини, забарвлені в жовтий колір, розчинні в діоксані, ДМФА, ДМСО та у воді у співвідношенні 1:50–1:100.

Будову та індивідуальність солей 9-аміноакридинію підтверджували даними елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії та хроматографії в тонкому шарі сорбенту (табл. 1, 2). В ІЧ-спектрах солей (VIa–з) спостерігаються смуги поглинання, які підтверджують катіонно-аніонний характер синтезованих сполук: 1655–1616 см<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{COO}^-}^{\text{as}}$ ), 1496–1462 см<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{COO}^-}^{\text{s}}$ ), 3016–2952 см<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 3372–3192 см<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{NH}_2}$ ). ІЧ спектральні

Таблиця 1  
Заміщені 9-аміноакридинію 2-оксаяндолін-1-ацетатів

Сполука	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Вихіл, %	Т.топл., °С	Знайдено, %		Емпірична формула	Вираховано, %		R <sup>1</sup>	
							N	C		N	C	1	2
VIa	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-Cl	92	216–219	5,89	64,45	C <sub>38</sub> H <sub>31</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	5,93	64,37	0,65	0,42
VIб	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	90	192–193	5,99	66,58	C <sub>39</sub> H <sub>34</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	5,96	66,48	0,62	0,38
VIв	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4'-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4'-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	89	230–233	6,15	68,62	C <sub>40</sub> H <sub>33</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	6,01	68,67	0,51	—
VIг	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4'-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4'-CH <sub>3</sub>	5-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	94	178–181	5,94	67,24	C <sub>40</sub> H <sub>33</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	5,87	67,14	0,50	—
VIд	6-NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4'-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4'-CH <sub>3</sub>	H	90	128–130	8,87	74,92	C <sub>38</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	8,97	74,98	—	0,51
VIе	6-NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5'-Cl	94	190–193	8,63	70,85	C <sub>38</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	8,68	70,75	—	0,48
VIє	6-NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4'-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4'-CH <sub>3</sub>	5'-CH <sub>3</sub>	89	270–272	8,69	75,28	C <sub>40</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	8,77	75,21	—	0,45
VIж	6-NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4'-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4'-CH <sub>3</sub>	5'-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	88	195–198	8,74	72,93	C <sub>40</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	8,73	72,99	—	0,31
VIз	6-NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5'-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	92	180–182	8,87	73,24	C <sub>41</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	8,74	73,11	—	0,32

\*Хроматографування проводили в системах: 1 – ацетон–хлороформ–етиллактат–гексан (2:2:1:2); 2 – ацетон–гексан–етанол (1:1:1).

характеристики свідчать на користь солеутворення за азотом піридинового циклу акридину, а не аміногруп у 6- та 9-положеннях, що узгоджується з даними літератури [8, 12].

Дослідження бактеріостатичної активності проводили *in vitro* за методикою двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі [4]. Для сполук (VIa–в,д) вивчено можливість їх використання в суб-бактеріостатичній концентрації як мікродобавок до антибіотика бензилпеніциліну натрієвої солі для підвищення його активності [9]. Гостру токсичність синтезованих речовин вивчали при внутрішньошлунковому їх введенні білим мишам.

Проведені мікробіологічні дослідження показали, що солі 9-аміноакридинію (VIa–з) виявляють бактеріостатичну дію відносно золотистого стафілокока, сінної, кишкової та синьогнійної паличок у концентрації 3,9–500 мкг/мл (табл. 3). Факт наявності досить високої бактеріостатичної активності солей на кишкову паличку став поштовхом для досліджень впливу синтезованих речовин на кишкову групу патогенних бактерій. Для цього було використано чотири штами роду сальмонел (*Salmonella dublin*, *S. choleraesuis*, *S. typhimurium*, *S. typhisuis*). Результати досліджень показали, що солі (VIa–д) інгібують ріст сальмонел у концентрації 7,8–125 мкг/мл і перевищують за дією етакридину лактат (табл. 2). У дослідах *in vitro* встановлено, що бактеріостатичні концентрації солей (VIa–в,д) підвищують активність бензилпеніциліну натрієвої солі в 1,38–2,5 разу відносно золотистого стафілокока та в 2–17,3 разу відносно синьогнійної палички (табл. 4). Для сполук VIa–г характерна

Таблиця 2

ІЧ-спектральні характеристики заміщених 9-аміноакридинію 2-оксоіндолін-1-ацетатів

Сполука	Максимуми поглинання в ІЧ- спектрах, см <sup>-1</sup>								
	$\nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{NH, NH}_2}$	$\nu_{\text{COO}^-}^{\text{as}}$	$\nu_{\text{COO}^-}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\delta_{\text{NH}}$	$\delta_{\text{CH}_2}$	$\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$	$\nu_{\text{C-Br}}$
VIa	2998	3362 3250	1644	1480	1670	1555	1408	1600	625
VIб	3012	3368 3274	1642	1462	1656	1572	1410	1596	620
VIв	3016	3372 3280	1644	1464	1658	1570	1412	1598	618
VIг	3010	3358 3240	1655	1474	1672	1574	1424	1602	615
VIд	2952	3352 3204	1647	1482	1671	1547	1412	1600	—
VIе	3000	3344 3204	1640	1448	1668	1562	1424	1596	—
VIє	2988	3295 3216	1616	1496	1636	1544	1428	1602	—
VIж	2994	3309 3265	1628	1495	1678	1576	1407	1600	—
VIз	3005	3302 3192	1636	1492	1712	1560	1418	1598	—

Таблиця 3

Бактеріостатична активність та гостра токсичність заміщених 9-аміноакридинію 2-оксоіндолін-1-ацетатів

Сполука	Бактеріостатична активність, МПК, мкг/мл								DL <sub>50</sub> , мг/кг (внутрішньо- шлунково)
	Staphylococcus aureus	Bacillus subtilis	Esherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Salmonella				
					dublin	choleraesuis	thyphimurium	thyphisuis	
VIa	31,2	125	31,2	62,5	125	62,5	31,2	125	>2000
VIб	62,5	125	31,2	62,5	62,5	62,5	125	62,5	>2000
VIв	31,2	250	31,2	62,5	31,2	62,5	125	62,5	—
VIг	31,2	250	31,2	62,5	62,5	125	125	31,2	>2000
VIд	15,6	15,6	3,9	15,6	15,6	7,8	31,2	7,8	>1500
VIе	125	125	125	250	—	—	—	—	—
VIє	250	125	62,5	500	—	—	—	—	—
VIж	125	250	250	500	—	—	—	—	—
VIз	250	125	125	250	125	125	125	62,5	>1500
Етакридину лактат	31,2	15,6	31,2	62,5	125	250	125	125	21 (в/чере- в.)

Таблиця 4

Результати вивчення фунгістатичної активності та потенціовальної дії заміщених 9-аміноакридинію 2-оксоіндолін-1-ацетатів на бактеріостатичний ефект бензилпеніциліну натрієвої солі (БПNa)

Сполука	Фунгістатична, МПК (мкг/мл)		Бактеріостатична, МПК (мкг/мл)	
	Candida albicans	Microsporium canis	Staphylococcus aureus	Pseudomonas aeruginosa
VIa	31,2	62,5	31,2	62,5
VIб	125	125	62,5	62,5
VIв	62,5	62,5	31,2	62,5
VIг	31,2	62,5	31,2	62,5
БПNa + VIa	—	—	0,55	7,8
БПNa + VIб	—	—	0,62	3,2
БПNa + VIв	—	—	0,65	1,8
БПNa + VIг	—	—	0,36	0,9
БПNa	—	—	0,9	15,6

фунгістатична дія відносно *Candida albicans* у концентрації 31,2–125 мкг/мл і відносно *Microsporum canis* у концентрації 62,5–125 мкг/мл (табл. 4).

За класифікацією К.К.Сидорова, солі 9-аміноакридинію при внутрішньошлунковому введенні мишам належать до малотоксичних речовин, їх  $DL_{50} > 1500-2000$  мг/кг (табл. 3).

### Експериментальна частина

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі «Specord M-80» у таблетках калію броміду (концентрація — 1 %). Елементний аналіз синтезованих сполук проводили на автоматичному аналізаторі М-185 фірми «Hewlett Packard». Хроматографування в тонкому шарі сорбенту здійснювали на пластинках «Silufol UV-254», а проявлення проводили парами йоду або УФ-світлом.

9-аміно-7-бром-2-етоксиакридиній 3,3-дифеніл-5-етокси-2-оксоіндолінацетат (VIб). До розчину 3,18 г (0,01 моль) 9-аміно-7-бромаміноакридину в 20 мл етанолу додають 20 мл етанольного розчину, що містить 3,86 г (0,01 моль) 3,3-дифеніл-5-етокси-2-оксоіндоліноцтової кислоти. Етанол відганяють під вакуумом при нагріванні. Вихід становить 6,34 г (90 %). Сполуки VIа,в—з одержані аналогічно.

### Висновки

1. З метою пошуку нових біологічно активних речовин здійснено синтез солей на основі 9-аміно-7-бром-2-етоксиакридинію, 6,9-діаміно-2-етоксиакридину і заміщених 2-оксоіндолін-1-ацетатів. Будова та індивідуальність сполук підтверджені даними елементного аналізу, ІЧ-спектрів та хроматографією в тонкому шарі сорбенту.

2. За результатами біологічного скринінгу знайдені речовини, які мають високу бактеріостатичну та фунгістатичну активність. Активність солей 9-аміноакридинію визначається як катіонною, так і аніонною частиною молекули.

3. Запропоновано метод використання 2-оксоіндолін-1-ацетатів 9-аміно-7-бром-2-етоксиакридинію в суббактеріостатичних концентраціях для потенціювання активності бензилпеніциліну натрієвої солі відносно золотистого стафілокока та синьогнійної палички.

1. Болотов В.В., Ковальова С.В., Степаненко В.І. та ін. // Фізіологічно активні речовини. — 1999. — № 1 (27). — С. 51–54.
2. Болотов В.В., Ковальова С.В., Степаненко В.І. та ін. // Вісник фармації. — 1998. — № 17. — С. 15–18.
3. Волянський Ю.Л., Крестецька С.Л. // Медхімія. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 92–98.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
5. Ісаєв С.Г. // Фармац. журн. — 1999. — № 3. — С. 52–54.
6. Ісаєв С.Г. // Ліки. — 2001. — № 4. — С. 72–74.
7. Ісаєв С.Г. // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики: Зб. праць. — Запоріжжя, 2004. — Вип. 12, Т.2. — С. 35–38.
8. Кобзар Н.П., Ісаєв С.Г., Шевельова Н.Ю. та ін. // Фармац. журн. — 2005. — № 5. — С. 76–80.
9. Метод использования бензоатов 5-нитро-9-аминоакридиния в качестве микродобавок с целью повышения специфической активности бензилпеницилина натриевой соли: Информ. письмо № 61–98 / Сост. С.Г.Исаев, В.Д.Яременко, А.А.Ткач и др. — К., 1998. — Вып. № 7. (по проблеме «фармация») — 2 с.
10. Пат. 48073 Україна, МПК С07Д 219/10, А61К 31/435. N-Ацетилантранілати 2-етокси-6,9-діаміноакридинію, які проявляють антимікробну активність / С.Г.Ісаєв, Н.О.Волкова, І.А.Зупанець та ін. (Україна). — № 1697390, 4766603. — Опубл. 15.08.02, Бюл. № 8.
11. Пат. 48078 Україна, МПК С07Д 219/10, А61К 31/435. 2-Етоксі-6,9-діаміноакридиній 2-хлор-4-нітробензоат, який проявляє бактеріостатичну активність / С.Г.Ісаєв, Н.О.Волкова, С.М.Дроговоз та ін. (Україна). — № 17115185, 4824485. — Опубл. 15.08.02, Бюл. № 8.
12. Пат. 48069 Україна, МПК С07Д 219/10, А61К 31/435. 2-Етоксі-6,9-діаміноакридиній 2-хлор-3,5-динітробензоат, який проявляє антимікробну та протизапальну активність / С.Г.Ісаєв, Н.О.Волкова, І.Л.Дикий та ін. (Україна). — № 1633777, 4730936. — Опубл. 15.08.02, Бюл. № 8.

Надійшла до редакції 07.04.2008.

*С.Г.Исаев, О.О.Майборода, В.В.Друговина, Н.Ю.Шевелева,  
З.Г.Еремина, А.П.Мыльникова*

**СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ  
2-ОКСОИНДОЛИН-1-АЦЕТАТОВ И 9-АМИНОАКРИДИНИЯ**

**Ключевые слова:** синтез, соли 9-аминоакридиния, фармакологическая активность

С целью оптимизации поиска соединений с антимикробным действием проведен синтез солей на основе 9-аминоакридиния и 2-оксоиндолин-1-уксусной кислоты. Строение солей подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектроскопии. Установлено, что 2-оксоиндолин-1-ацетаты 9-аминоакридиния проявляют бактериостатическую, фунгистатическую активность и повышают активность бензилпенициллина натриевой соли в суббактериостатической концентрации. Соли 9-аминоакридиния по классификации К.К.Сидорова относятся к классу малотоксичных веществ.

*S.G.Isaev, A.O.Mayboroda, V.V.Drugovina, N.E.Sheveleva,  
Z.G.Yeryomina, A.P.Mylnikova*

**SYNTHESIS AND PHARMAKOLOGICAL ACTIVITY SALTS ON THE BASIS  
OF SUBSTITUED OF 2-OXOINDOLIN-1-ACETAS AND 9-AMINOACRIDINI**

**Key words:** synthesis, salts of 9-aminoacridini, pharmacological activity

**S U M M A R Y**

With the purpose search optimization of compounds with antimicrobial activity on the basis salts of substituted of 9-aminoacridini and 2-oxoindolin-1-acetic acids the synthesis was carried out.

The structure of salts was confirmed by the data of the element analysis and IR-spectroscopy. Was fixed that 2-oxoindolin-1-acetas of 9-aminoacridin show bacteriostatic V and rise activity of sodium salt benzympenicillin in subbacteriostatic concentration. Salt of 9-aminoacridin on classification by K.K. Sidorov concern to a class of mini-toxical substances.