



А.А. Мартыновский, Л.И. Бородин, А.Ю. Красных, А.В. Самко, Т.А. Волик

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И ФУНГИСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТИО- И ГИДРАЗИНОПРОИЗВОДНЫХ АКРИДИНА

Ключові слова: солі, естери, гідразиди, іліденгідразиди акридинил-9-тиооцтової кислоти, антибактеріальна активність, фунгістатична активність.

Ключевые слова: соли, эфиры, гидразиды, илиденгидразиды акридинил-9-тиоуксусной кислоты, антибактериальная активность, фунгистатическая активность.

Key words: salt, esters, hydrazides, ilidengidrazides of acridinil-9-thioacetic acid, antibacterial activy, fungistatic activy.

Вивчено антибактеріальну та фунгістатичну активність 9-тио- та 9-гідразиноакридонів. Встановлено деякі закономірності між хімічною будовою та антибактеріальною дією похідних 9-тио- та 9-гідразиноакридонів.

Изучена антибактериальная и фунгистатическая активность 9-тио- и 9-гидразиноакридинов. Установлены некоторые закономерности между химическим строением и антибактериальным действием производных 9-тио- и 9-гидразиноакридинов.

An antibacterial and fungistatic activy of 9-thio- and 9-hydrazinoacridines is reseached. Investigated some regularities between chemical structure and antibacterial activity of 9-thio- and 9-hydrazinoacridines.

Возникновение резистентных форм возбудителей инфекционных заболеваний значительно снизило в течение последних лет эффективность сульфаниламидотерапии и, создало реальную опасность применению антибиотиков.

В связи с тем, что антисептики хинолинового и акридинового рядов не вызывают привыкания микроорганизмов и, кроме того, уменьшают их резистентность к наиболее широко применяемым антибиотикам и сульфаниламидным препаратам, обновление и пополнение арсенала химиотерапевтических средств за счет соединений этого ряда является актуальной проблемой.

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение антибактериальной и фунгистатической активности 9-тио- и 9-гидразинопроизводных акридина.

МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Антимикробная и фунгистатическая активность оценивалась по минимальной подавляющей концентрации (МПК)-наименьшему количеству вещества, которое полностью задерживало рост бактерий или грибов после выращивания. Эталоном сравнения служили фурацилин и этакридин лактат, полученные результаты исследований представлены в табл. 1

Анализ данных, представленных в табл. 1.1. показывает, что большинство синтезированных соединений подавляет рост золотистого стафилококка, спор антракоида и дрожжеподобного гриба. Активность синтезированных соединений в отношении спор антракоида является важным моментом, поскольку антракоид относится к спороносным формам, устойчив к воздействию температурных факторов внешней среды, способен сохраняться в организме человека как условно патогенный микроорганизм широкого спектра действия, вызывающий поражение внутренних органов.

В ряду тиопроизводных акридина можно отметить, что акридинил-9-тиоуксусная кислота (3) обладает умеренной антибактериальной активностью. Введение в шестое положение акридинового кольца нитрогруппы и во второе положение – этоксигруппы (4) приводит к значительному повышению бактериостатической активности по отноше-

нию к золотистому стафилококку. Так, противомикробная активность 2-этокси-6-нитроакридинил-9-тиоуксусной кислоты (2) в 16 раз выше активности незамещенной кислоты и в 2 раза превосходит по силе этакридина лактат.

Нарушение ароматичности акридинового кольца, то есть в 9-акридонил-10-N-уксусной кислоты (6) приводит к снижению противомикробного и противогрибкового действия.

Значительный интерес для поиска новых антибактериальных средств представляют соединения катионно-анионной структуры-соли акридинил-9-тиоуксусных кислот, 9-акридонил-10-N- и 9-тиоакридонил-10-N-уксусных кислот, обладающих выраженной атимикробной и антигрибковой активностями.

Соли 2-этокси-6-нитроакридинил-9-тиоуксусной кислоты проявляют выраженную антибактериальную активность, как в отношении к золотистому стафилококку, так и к антракоиду. Спектр действия этих солей шире, чем исходной кислоты. Так, пиперидиновая соль 2-этокси-6-нитроакридинил-9-тиоуксусной кислоты, превосходит активность этакридина лактата в 2,5 раза.

Анализ зависимости «структура – действие» акридинил-9-тиоуксусных кислот и их солей позволяет сделать вывод, что введение в 6 положение акридинового кольца нитрогруппы и во 2 положение этоксигруппы приводит к повышению бактериостатической активности. Это согласуется с данными литературы, что нитросоединения участвуют в некоторых жизненно важных биологических процессах, таких как окисление, восстановление, окислительное фосфорилирование.

Кроме этого, электронотрицательная нитрогруппа 2-этокси-6-нитроакридинил-9-тиоуксусной кислоты и ее солей вступает в сопряжение с заместителем во втором положении молекулы с участием кольцевого азота и n-электронной системы (диполя). Образование диполя играет, очевидно, важную роль в процессе адсорбции биологически активного вещества на поверхности белка при его взаимодействии с энзиматическими системами микроба (6).

Различные эфиры 9-акридонил-10-N-уксусной кислоты про-



Таблица 1

Антибактериальная и фунгицидическая активность исследуемых соединений

№	Staph. aureus 209-P	E. coli 675	Salm. typhil 196	Shigella flexneri 2a-156	Blantra coides 1312	Pseudo- monas aerugi- nosa 165	Proteus vulgaris 261-111	Candida alicans 624	Micro- spor. lano- sum 257	Tr.men- tagra- phites	Asper gillus niger BKHF 1119
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	250	250	-	-	250	250	-	250	-	-	-
2	250	+	250	+	+	250	+	+	250	+	+
3	250	250	+	+	250	+	+	250	+	+	+
4	15,6	250	-	-	250	250	-	250	-	-	-
5	250	250	250	250	250	250	250	-	-	-	-
6	+	+	250	+	+	+	250	+	+	250	+
7	125	250	-	-	250	-	-	250	-	-	-
8	+	+	250	+	+	+	250	+	+	+	+
9	3,9	250	-	-	3,9	250	-	62,5	-	-	-
10	15,6	250	-	-	-	250	-	62,5	-	-	-
11	+	+	+	+	100	-	+	-	-	-	-
12	250	+	+	250	+	+	+	250	+	250	250
13	+	+	+	250	+	250	+	+	250	+	+
14	250	250	-	-	+	+	250	+	+	250	+
15	+	+	250	+	250	250	+	+	+	+	+
16	250	250	-	-	250	+	-	+	-	250	-
17	+	+	250	+	+	250	+	+	-	-	-
18	+	250	+	+	+	-	-	250	+	+	+
19	250	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
20	250	+	+	250	125	+	+	-	-	-	-
21	50	+	+	100	+	250	250	250	+	+	+
22	250	+	250	+	+	250	+	+	+	+	+
23	125	250	-	-	250	250	-	250	+	+	+
24	125	250	-	-	3,0	250	-	250	-	-	-
25	125	250	-	-	62,5	250	-	125	-	-	-
26	62,5	2,5	-	-	3,1	125	-	125	-	-	-
27	250	+	+	250	+	+	+	250	+	+	+
28	+	+	250	+	+	250	+	+	+	+	+
29	250	+	+	250	+	250	+	+	250	250	+
30	+	+	+	250	+	+	250	250	+	+	+
31	250	250	+	+	250	+	+	250	+	250	+
32	125	+	250	250	+	250	+	+	+	+	+



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
33	7,8	250	-	-	7,8	250	-	250	-	-	-
34	3,9	250	+	-	250	250	-	250	-	-	-
35	125	250	-	-	250	250	-	250	-	-	-
36	125	250	-	-	62,5	250	-	250	-	-	-
37	250	+	250	+	250	+	+	250	250	+	+
38	+	250	+	+	+	250	250	+	+	+	+
39	250	+	+	+	250	250	+	+	-	-	-
40	250	+	+	+	125	+	+	-	-	-	-
41	250	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
42	+	250	+	250	+	+	250	+	+	+	+
43	250	+	+	+	250	250	+	250	+	+	250
44	+	250	250	+	+	+	250	+	250	250	+
45	+	250	250	+	+	+	250	+	250	250	+
46	250	+	+	250	250	250	+	250	+	+	+
47	250	+	+	+	250	250	+	-	-	-	-
48	250	125	+	+	250	125	+	+	-	-	-
49	250	250	-	-	250	250	-	+	-	-	250
50	3,9	+	-	-	0,9	+	-	-	-	-	-
51	-	-	-	-	-	-	-	125	+	+	+
52	125	+	-	-	6,3	+	-	+	-	-	-
53	250	250	-	-	250	250	-	250	-	-	-
54	250	125	-	-	+	+	-	+	-	-	-
55	-	-	-	-	-	250	-	250	-	-	-
56	0,97	125	+	1,95	250	250	62,5	62,5	-	-	-
57	0,97	62,5	125	3,9	62,5	126	125	15,6	-	-	-
58	3,9	31,2	31,2	+	62,4	+	+	62,4	-	-	-
59	31,2	31,2	12,5	7,8	12,5	250	125	125	+	+	+

Примечания :“-“ - соединение не испытано, “+” - соединение в концентрации 250, мкг/мл подавляет рост бактерий и грибов.

являют меньшую активность в отношении бактерий и грибов.

Среди амидов акридинил-9-тиоуксусных кислот обнаружены соединения, антибактериальная и фунгистатическая активности которых превосходят эталоны сравнения. Так, активность метиламида, бензиламида акридинил-9-тиоуксусной кислоты превосходит по силе действия этакридина лактат в отношении антракоида в 4 раза.

Илиденгидразиды акридинил-9-тиоуксусной кислоты, содержащие ароматические альдегиды, обладают умеренной противомикробной и противогрибковой активностью. Замена остатка ароматического альдегида на остаток

5-нитрофурфурола (330 или 5-нитрофурфурилакроиleina) приводит к значительному усилению антибактериальной активности.

Так, антибактериальная активность 5-нитрофурфуриллиденгидразида, 5-нитрофурфурилакроилиденгидразида акридинил-9-тиоуксусной кислоты в отношении к золотистому стафилококку превосходит эталон сравнения в 4 и 8 раз соответственно. Соединение 50 обладает выраженной активностью в отношении к антракоиду и превосходит эталон сравнения (этакридина лактат) в 16 раз. 4-диметиламинобензилиден гидразид акридинил-9-



тиоуксусной кислоты в отношении к антракоиду активнее этакридина лактата в 2 раза.

Нами также установлены некоторые закономерности зависимости между химическим строением и антибактериальным действием в ряду производных 9-гидразиноакридина (6).

9-гидразиноакридины, содержащие ароматические альдегиды не обладают или проявляют умеренную противомикробную и противогрибковую активность, только 9-(2,4-диоксибензилиден)гидразиноакридин обладает выраженной активностью против золотистого стафилококка как по сравнению с 9-гидразиноакридином, так и этакридина лактатом.

Из всех производных 9-гидразиноакридина, только 9-(2-*n*-нитрофенилакроилиден-гидразиноакридин) обладает широким спектром действия, проявляя в 8 раз большую противомикробную активность к золотистому стафилококку по сравнению с 9-гидразиноакридином и в 30 раз превышает этакридина лактат, однако, в 2 раза уступает эталону сравнения по отношению к кишечной палочке.

Замена остатка ароматического альдегида на остаток 5-нитрофурфурола или 5-фурфурилакроилеина (7,8) как и следовало ожидать, приводит к резкому повышению противомикробной активности и к проявлению противогрибковой активности у этих соединений. Так, 9-(нитрофурфурилиден-2)гидразиноакридин обладает в 30 раз большей активностью по отношению к золотистому стафилококку, и в 2 раза – по отношению к дрожжеподобному грибку в сравнении с этакридина лактатом.

Илиденгидразиды (9) 2-этокси-6-нитроакридинил-9-тиоуксусной кислоты обладают слабовыраженным антимикробным и антигрибковым действием.

Сравнительная оценка кислотно-основных свойств акридинил-9-тиоуксусных кислот и их производных показала: чем выше основность исследуемых соединений, тем выше их активность, что согласовывается с теорией Альberta (1).

ВЫВОДЫ

1. Акридинил-9-тиоуксусная кислота ее моно и двухзамещенные электроакцепторные и электродонорные группы (OCH_3 , OC_2H_5 , Cl^- , $-\text{NO}_2$ -группы) их производные эфиры, соли, амиды, гидразиды, илиденгидразиды обладают антибактериальной и фунгистатической активностью находящаяся на уровне эталона сравнения акридина лактата.

2. Сочетание в бензольных кольцах электродонорных групп (OCH_3 -, OC_2H_5 -, Cl^- , CH_3) и электроакцепторной группы (NO_2) оказывает сильное действие на силу и спектр указанных молекул.

Сведения об авторах:

Мартыновский А.А., д.фарм.н., профессор кафедры токсикологической химии с курсом неорганической химии ЗГМУ.

Бородин Л.И., к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии ЗГМУ.

Красных Е.А., к.м.н.

Самко А.В., к.фарм.н., ст.преп. кафедры УЭФ ЗГМУ.

Волик Т.А., провизор.

Адрес для переписки:

69035, г. Запорожье, пр.Маяковского, 26, ЗГМУ, кафедра токсикологической химии с курсом неорганической химии, т. 224-69-25

3. На силу и спектр действия существенное влияние оказывают катионные компоненты. Так, морфолиновая и пиперидиновая соли по силе активности превосходят эталон сравнения в 2,5 раза.

4. Нарушение ароматичности акридинового цикла, вызванная заменой атома S в 9-ом положении на атом O, а также перемещение остатка уксусной кислоты из положения 9 в положение 10, приводят к некоторому снижению антибиотического и фунгистатического действия, что хорошо согласовывается с теоретическим выводом отечественных и зарубежных ученых.

5. Полученные на основе эфиров илиденгидразиды, оказались активными в случае, если альдегидная компонента, является остатком 5-нитрофурфурола, и приводит к усилению активности в 2,5 раза выше, чем активность этакридина лактата.

6. На основании приведенных выводов можно сделать заключение, что в дальнейшем следует продолжить работу в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альберт Э. Избирательная токсичность. Пер.с англ. Р.С. Карлинский и др. Под ред. гл.-кор. АМН СССР Н.В. Хромова-Борисова и д-ра биол.наук В.А. Филова. – М.: Мир. – 1971. – 431с.

2. Анализ зависимости биологической активности от химической структуры в ряду тио- и гидразинопроизводных пиридина, хинолина и акридина / А.А. Мартыновский, Л.А. Омельянчик, А.И. Панасенко и др. // В кн. результаты и перспективы научных исследований по биотехнике и фармации // Тез. докл. – Ленинград // 1989. – С. 226.

3. Синтез, свойства и биологическая активность тиопроизводных пиридина, хинолина и акридина / А.А. Мартыновский, А.А. Бражко, Т.В. Панасенко и др. // Хим.-фармац. журнал. – 1991. – №4. – С. 20-22.

4. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования. бiol. акт. в-в // М.: Медицина. – 1974. – 143 С.

5. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. // М.: Медицина. – 1968. – 1079 С.

6. Синтез, властивості та біологічна активність в ряду 10-N-заміщених акридону-9, його тіо- та гидразиноаналогів / I.B. Мельник, Т.В. Панасенко та ін. / Актуальні питання фармацевтичної науки та практики. Матеріали Міжрегіональної практичної конференції. – Запоріжжя. – С. 54.

7. Методы экспериментальной химиотерапии. (Практическое руководство) Под. ред. Г.Н. Першина // – М.: – 1971. – 537 С.

8. Практические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ (изд. офиц.) // Под редакцией Тринуса Ф.П. – М.: 1983. – 11 с. (Управление по внедрению новых лекарх средств и медтехники.Ф К МЗ СССР).

9. Изыскания новых биологически активных ве-в в ряду производных пиридина, хинолина, акридина / В.Г. Булах, В.А. Голуб, Л.А. Омельянчик и др. // В кн. IV Межинститутская обл. конференция молодых ученых и специалистов-медиков по акт-м вопросам теоретической и практической медицины: Тез. докл. – Запорожье, 1990. – с. 12