

СИНТЕЗ, БУДОВА ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 6,9-ДІАМІНО-2-ЕТОКСІАКРИДИНІЮ 6-НІТРО-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛАТІВ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Особливе місце серед похідних акридину займають заміщені 9-аміноакридину та їх солі з ароматичними кислотами.

Мета. Синтез 6-нітро-N-фенілантранілатів 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію.

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 солей. Будову та індивідуальність сполук підтверджено даними ІЧ-спектрального, елементного та хроматографічного аналізу. Встановлено, що синтезовані речовини проявляють бактеріостатичну, фунгістатичну, діуретичну, протизапальну та анальгетичну активність. За класифікацією К.К. Сидорова ці солі відносяться до малотоксичних речовин.

Висновок. Проведені дослідження свідчать про перспективність пошуку нових лікарських засобів на основі похідних антранілової кислоти.

Ключові слова: синтез, 6,9-діаміно-2-етоксіакридин, N-фенілантранілово кислота, фармакологічна активність.

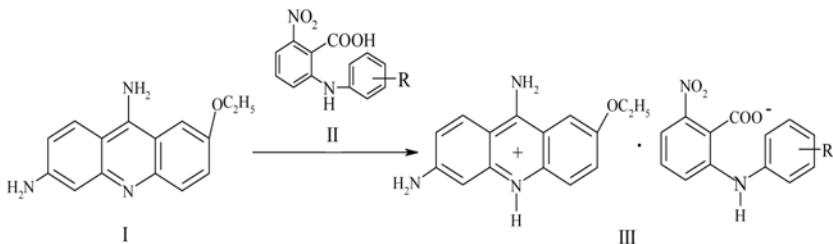
ВСТУП

Похідні N-фенілантранілової кислоти використовуються в медицині в якості ефективних протизапальних, жарознижуючих та анальгетичних засобів [1]. Аналіз наукової та патентної літератури свідчить про перспективність пошуку нових біологічно активних речовин, де аніонною частиною є похідні антранілової кислоти [2,3], а катіонною – 2-етокси-6,9-діаміноакридиній [4,5].

Продовжуючи дослідження [6], **метою** був синтез солей 6-нітро-N-фенілантранілатів 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію, вивчення їх фізико-хімічних та біологічних властивостей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Синтез солей (III) проводили шляхом зливання гарячих етанольних розчинів 6,9-діаміно-2-етоксіакридину (I) з 6-нітро-N-фенілантраніловими кислотами (II) за схемою:



ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ І ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

Вихідні 6-нітро-N-фенілантранілові кислоти одержували декількома методами [7], а 6,9-діаміно-2-етоксіакридин виділяли шляхом підлучування розчину етакридину лактату.

Будову солей підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-спектрів (табл. 1, 2). Чистота солей визначалася методом тонкошарової хроматографії.

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

6,9-діаміно-2-етоксіакридинію 6-нітро-N-(2'-метилфеніл)антранілат (III б). До гарячого розчину 2,53 г (0,01моль) 6,9-діаміно-2-етоксіакридину в 20 мл етанолу додають 20 мл гарячого етанольного розчину, що містить 2,72 г (0,01моль) 6-нітро-N-(2'-метилфеніл)антранілової кислоти. Сіль повільно кристалізується при охолодженні і стоянні. Вихід 4,73 г (90%).

Сполуки III а, III в-з одержані аналогічно.

Синтезовані сполуки були досліджені на наявність бактеріостатичної, фунгістатичної, діуретичної, протизапальної та анальгетичної активності [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До основних коливань, які підтверджують катіонно-аніонний характер синтезованих речовин, нами віднесено валентні асиметричні і симетричні коливання карбоксилат-йона в ділянці 1657-1635 см^{-1} та 1495-1465 см^{-1} , валентні коливання протонного гетероатома нітрогену в області 3100-2995 см^{-1} .

Таблиця 1

**Фізико-хімічні характеристики 6-нітро-N-фенілантранілатів
6,9-діаміно-2-етоксіакридинію**

Сполука	R	Вихід, %	T _{пл.} °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Вираховано, %			R _f ¹	
				C	N	H		C	N	H	1	2
III а	H	89	232-233 розкл.	65,69	13,75	5,05	C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₅	65,77	13,70	4,93	0,52	0,65
III б	2'-CH ₃	90	230-231	66,33	13,25	5,15	C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₅	66,28	13,33	5,18	0,50	0,67
III в	4'-CH ₃	91	135-137 розкл.	66,24	13,37	5,23	C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₅	66,28	13,33	5,18	0,55	0,68
III г	3',4'-(CH ₃) ₂	92	178-179 розкл.	66,75	13,08	5,47	C ₃₀ H ₂₉ N ₅ O ₅	66,78	12,98	5,41	0,49	0,51
III д	4'-OCH ₃	90	265-268	64,33	13,02	5,12	C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₆	64,32	12,93	5,03	0,44	0,50
III е	4'-OC ₂ H ₅	86	170-175 розкл.	64,82	12,71	5,22	C ₃₀ H ₂₉ N ₅ O ₆	64,86	12,6	5,26	0,42	0,45
III є	4'-OC ₃ H ₇	85	201-204 розкл.	65,44	12,37	5,54	C ₂₁ H ₃₁ N ₅ O ₆	65,37	12,29	5,49	0,39	-
III ж	2'-Cl	90	175-177	61,74	12,85	4,41	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₅ O ₅	61,67	12,83	4,43	-	0,47
III з	5'-Br	92	225-226	57,02	11,94	4,68	C ₂₉ H ₂₄ BrN ₅ O ₅	56,96	11,86	4,70	0,32	0,44

Примітка: 1значення R_f наведені в системах: 1- ацетон-гексан (1:3); 2- етанол-хлороформ- гексан (2:1:1).

**ІЧ-спектральні характеристики 6-нітро-N-фенілантранілатів
6,9-діаміно-2-етокси-5-нітроакридинію**

Сполука	ІЧ-спектри, частота поглинання, см ⁻¹									
	$\nu_{NH_2^+}$	$\nu_{\overset{+}{N}H}$	$\frac{as}{\nu_{COO^s}}$	ν_{C-Ph}	δ_{NH}	$\frac{as}{\nu_{NO_2^s}}$	δ_{CH_2}	$\frac{as}{\nu_{CH_3^s}}$	ν_{C-Cl}	ν_{C-Br}
III а	3375 3320	3100	<u>1650</u> 1495	1600	157 2	<u>1540</u> 1353	141 0	<u>2922</u> 2850	-	-
III б	3470, 3382, 3210	3065	<u>1645</u> 1490	1590	157 0	<u>1525</u> 1352	140 8	<u>2925</u> 2850	-	-
III в	3390 3222	3010	<u>1657</u> 1485	1608	156 8	<u>1524</u> 1360	141 2	<u>2935</u> 2855	-	-
III г	3380, 3318, 3182	3020	<u>1642</u> 1478	1595	157 5	<u>1505</u> 1348	141 4	<u>перекр</u> 2855	-	-
III д	3402 3315	3030	<u>1645</u> 1470	1598	157 4	<u>1518</u> 1355	141 0	<u>2918</u> 2852	-	-
III е	3402, 3362, 3258	3034	<u>1636</u> 1465	1596	157 0	<u>1522</u> 1340	140 8	<u>2930</u> 2864	-	-
III є	3390, 3365, 3272	3040	<u>1638</u> 1466	1600	157 8	<u>1536</u> 1342	140 6	<u>2938</u> 2870	-	-
III ж	3418, 3392, 3272	2995	<u>1635</u> 1470	1598	156 8	<u>1515</u> 1330	141 0	<u>2925</u> 2855	780	-
III з	3424, 3390, 3266	3008	<u>1640</u> 1475	1595	156 8	<u>1520</u> 1336	141 6	<u>2928</u> 2858	-	655

Наведені дані свідчать на користь солеутворення по гетероциклічному атому нітрогену акридинової системи.

Результати проведених фармакологічних досліджень показали (табл. 3), що для синтезованих солей характерна бактеріостатична, фунгістатична, діуретична, протизапальна та анальгетична активність. Особливої уваги заслуговують галогенвмісні солі: 6,9-діаміно-2-етоксіякридинію 6-нітро-N-(2'-хлорфеніл)антранілат (IIIж) та 6,9-діаміно-2-етоксіякридинію 6-нітро-N-(5'-бромфеніл)антранілат (IIIз), які перевищують дію референс-препаратів при низькій токсичності.

Фармакологічна активність 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію 6-нітро-N-фенілантранілатів

Сполука	Бактеріостатична, МПК (мкг/мл)*								Фунгіста-тична, ММК (мкг/мл)**		Діуретична, % у дозі 50 мг/кг	Проти-за-паль-на (DE ₅₀), мг/кг	Аналь-гетич-на (DE ₅₀), мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг (внут-рішньо-шлунково)
	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2				
III а	125	125	62,5	125	125	125	62,5	125	125	250	144	-	-	-
III б	125	250	62,5	125	62,5	125	125	62,5	250	250	160	-	-	-
III в	62,5	125	125	125	250	250	250	250	125	250	122	-	-	-
III г	31,2	62,5	15,6	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	188	8,5	14,4	>3000
III д	62,5	125	62,5	125	125	125	62,5	125	125	250	98	-	-	-
III е	125	125	125	250	250	125	250	250	250	250	108	-	-	-
III є	125	250	31,2	250	62,5	125	125	125	250	250	114	8,4	14,2	> 5500
III ж	7,8	15,6	7,8	15,6	15,6	15,6	31,2	15,6	62,5	62,5	280	5,0	10,8	> 6500
III з	1,5	1,7	1,3	1,5	4,3	8,6	4,8	5,4	8,4	12,8	385	5,0	10,7	>6500
Етакридину лактат	31,2	15,6	31,2	62,5	125	250	125	125	-	-	-	-	-	21
Нітрофурал	-	-	-	-	-	-	-	-	64	-	-	-	-	320
Гризеофульвін	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50	-	-	-	-
Гіпотіазид у дозі 50 мг/кг	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	212	-	-	-
Контроль	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-	-	-
Натрію диклофенак (DE ₅₀)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8,0	-	-
Анальгін (DE ₅₀)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	55	-

*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*.

**Примітка: 1- *Candida albicans*; 2- *Trichophyton rubrum*.

ВИСНОВКИ

• Здійснено синтез 6-нітро-N-фенілантранілатів 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію, їх будову та індивідуальність підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-спектроскопією та тонкошаровою хроматографією.

• Встановлено, що синтезовані солі належать до малотоксичних речовин та проявляють бактеріостатичну, фунгістатичну, діуретичну, протизапальну та анальгетичну активність.

• Проведені дослідження свідчать про **перспективність** пошуку нових лікарських засобів на основі похідних антранілової кислоти.

Література

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд. - М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2008. – 1200 с.

2. Пат. 87909 Україна, МПК СО7С 219/00, А61К 31/435. 6,9-діаміно-2-етоксіакридиній 4-хлор-N-(2'-нітрофеніл)антранілат, що проявляє анти-мікробну, протигрибкову, протизапальну, мембраностабілізуючу, антиокси-

дантну та кардіопротекторну активність // С.Г. Ісаєв, І.А.Зупанець, В.Д. Яременко та ін. – Заявл. 19.11.07. Опубл. 25.08.09. – Бюл. №16.

3. Ісаєв С.Г. Синтез, реакційна здатність і біологічна активність похідних орто-галогенбензойних, ароматичних амінокислот та акридину: автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук: 15.00.02. / Сергій Григорович Ісаєв. - Х. - 2008. – 357с.

4. Альрахові Х. Синтез та біологічна активність аренсульфонілоксамоїл-та аренсульфогідрозидооксаліламінокислот та їх солей з 2-етокси-6,9-діаміноакридином / Х. Альрахові, Г. П. Петюнін, І. Л.Дикий // Фармац. журн. - 2008. –№ 5. - С. 62-67.

5. Булига Л.О. Пошук БАР катіонно-аніонної будови серед солей 4-карбетоксисукцинілової кислоти / Л.О. Булига, Г.О. Єрьоміна, С.Г.Ісаєв // Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених[Актуальні питання створення лік. засобів], присвяч. 140-річчю з дня народження д-ра фармацевт. та хім. наук, проф. М.О. Валяшка, 21 квітня 2011. – Х. - 2011. - С.8.

6. Синтез 3-нітро-N-фенілантранілатів 9-аміно-2-метокси-5-нітроакридину / С.Г. Ісаєв, Г.О. Єрьоміна, Н.Ю. Шевельова [та ін.] // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л.Шупика.– К. - 2013. – Вип. 22(4). – С. 274-280.

7. Альтернативні методи синтезу, аналізу та біологічна активність заміщених 6-нітро-N-фенілантранілових кислот / Г.О. Єрьоміна, С.Г.Ісаєв, О.М. Свєчнікова [та ін.] // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. – Тернопіль. - 2013. – Т.1. – С.11-12.

8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О.В.Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

А.А. Еремина, С.Г. Ісаєв, Н.Е. Шевелева, З.Г. Еремина

Синтез, строение и фармакологическая активность 6,9-диамино-2-этоксиакридиния 6-нитро-N- фенилантранилатов

Национальный фармацевтический университет

Введение. Особое место среди производных акридина занимают замещенные 9-аминоакридина и их соли с ароматическими кислотами.

Цель. Синтез 6-нитро-N-фенилантранилатов 6,9-диамино-2-этоксиакридиния.

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 солей. Строение и индивидуальность соединений подтверждено данными ИК-спектрального, элементного и хроматографического анализа. Установлено, что синтезированные вещества проявляют бактериостатическую, фунгистатическую, диуретическую, противовоспалительную и анальгетическую активность. По классификации К.К. Сидорова эти соли относятся к малотоксичным соединениям.

Вывод. Проведенные исследования свидетельствуют о перспективности поиска новых лекарственных средств на основе производных антраиловой кислоты.

Ключевые слова: синтез, 6,9-диамино-2-этоксиакридин, N-фенилантраниловая кислота, фармакологическая активность.

H.O. Yeromina, S.G. Isaev, N.Yu. Sheveliova, Z.G. Yeromina

Synthesis, structure and pharmacological activity of 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium 6-nitro-n-phenylanthranilates

National University of Pharmacy

Introduction. A special place among acridine derivatives is occupied by substituted 9-aminoacridine and their salts with aromatic acids.

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

Results. 9 salts were synthesized. The structure and individuality of the compounds were confirmed by IR-spectral, element and chromatographic analysis. It was established that the synthesized compounds had bacteriostatic, fungistatic, diuretic, anti-inflammatory and analgesic activities. According to the classification by K.K. Sydorov these salts belong to low toxic compounds.

Conclusion. The conducted research are indicative of the prospects of search for new biologically active compounds based on derivatives of anthranilic acid.

Key words: synthesis, 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium, N-phenylanthranilic acid, pharmacological activity.

Відомості про авторів:

Єр'оміна Гана Олександрівна – магістр НФаУ.

Ісаєв Сергій Григорович – д.фарм.н., професор кафедри медичної хімії НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-92-04.

Шевельова Наталія Юхимівна – к.біол.н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології НФаУ.

Єр'оміна Зінаїда Григорівна – к.фарм.н., доцент кафедри медичної хімії НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-92-04.

УДК 615.03;615.1/.3

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014

О.А.Здорик, К.О.Хохлова, В.А.Георгіяни, Л.І.Вишневська

РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ МАЗІ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ, ЩО МІСТИТЬ НАСТОЙКИ НАГІДОК І АРНІКИ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Актуальним завданням фармацевтичної практики, є проведення контролю якості лікарських засобів, виготовлених в аптечних умовах. Об'єктом дослідження була екстемпоральна мазь для лікування геморою, що містить рослинні субстанції – настойки нагідок і арніки.

Мета. Розробити і провалідувати методики ідентифікації діючих речовин мазі – флавоноїдів і календулозидів.

Матеріали і методи. Визначення було проведено методом тонкошарової хроматографії. У роботі було використано реактиви і стандартні зразки належної якості.

Результати. Встановлено оптимальні умови хроматографування, що забезпечують специфічне, робастність і прецизійність отриманих результатів. Для флавоноїдів обрані: рухома фаза – етилацетат Р – кислота мурашина безводна Р – кислота оцтова льодяна Р – вода очищена Р (100:11:11:27), проявник – розчин 10 г/л