

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ім.О.В.БОГАТСЬКОГО

На правах рукопису

СУВЕЙЗДІС ЯН ІВАНОВИЧ

СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

АМІНОАКРИДИНІВ

02.00.10 - біоорганічна хімія, хімія природних та
фізіологічно активних речовин

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеню
кандидата хімічних наук

ОДЕСА - 1996

46.36.203

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі хімії біологічного інституту ім. О.В.Богатського Національного наукового центру "Інститут фізики і хімії НАН України"

ЛННБ України ім.В.Стефаніка



00757198 (.)

Науковий керівник: доктор фізико-хімічних наук, професор

Андроваті Сергій Андрійович

Науковий консультант:

кандидат хімічних наук,
науковий співробітник

Ляхов Сергій Анатолійович

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор

Жиліна Зінаїда Іванівна;

кандидат хімічних наук,
старший науковий співробітник

Кузнецов Валерій Володимирович

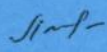
Провідна організація:

Інститут органічної хімії НАН України

Захист відбудеться " 20 " грудня 1996 р. о 14⁰⁰ год. на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д 05.14.02 при Фізико-хімічному інституті ім. О.В.Богатського НАН України за адресою: 270080, м. Одеса, Люстдорфська дорога, 86.

З дисертацією можна ознайомитися в науковій бібліотеці Фізико-хімічного інституту ім. О.В.Богатського НАН України. Автореферат розісланий " 19 " листопада 1996 року.

Вчений секретар Спеціалізованої вченої ради, кандидат хімічних наук



Л.О.Літвінова

Актуальність теми. Терапія вірусних і бактеріальних захворювань до даного часу залишається дуже проблематичною. Нестача ефективних та малотоксичних препаратів і можливість формування резистентних штамів збудників визначає доцільність пошуку нових терапевтичних засобів. Аміноакридини являються класом гетероциклических сполук, для яких характерний широкий спектр біологічної дії. В основі механізму дії сполук цього класу лежить інгібування репродукції інфекційного агента за рахунок блокування системи транскрипції та трансляції. Одними з найбільш ефективних агентів являються біс-акридиніламіноалкани, застосування яких обмежується високою токсичністю, зв'язаною з низьким рівнем виведення, обумовленим хімічною стабільністю і високим афінитетом до біомакромолекул. Створення препаратів, що зберігають хіміотерапевтичну активність і мають високий рівень виведення за рахунок ензиматичного розщеплення, дозволило б розраховувати на їх клінічну перспективність. Однак ціленаправлене створення таких препаратів не проводилось.

Все вищевикладене визначає актуальність даної дисертаційної роботи, виконаної в рамках теми Національної АН України № 2.1.6.195 "Розробка та спрямований синтез антивірусних інтеркаляторів" та проєкту ДКНТ України № 1.02.07/132-92 "Розробка препаратів - індукторів інтерферону перорального застосування на базі карбо- та гетероциклів для профілактики та лікування вірусних інфекцій".

Мета дослідження. Метою даної роботи була розробка методів отримання монофункціоналізованих аміноакридинів, вивчення їх властивостей і одержання потенційно біодеградуємих біс-акридинів.

Відповідно до мети було поставлено такі завдання:

- порівняльна оцінка акридиніліруючих агентів і вибір оптимальних умов та методів синтезу аміноакридинів;
- синтез монофункціоналізованих похідних 9-аміноакридину, вивчення їх хімічних і фізико-хімічних властивостей; вивчення можливості їх конденсації в біядерні сполуки;
- синтез біс-акридинів, маючих у ланцюговому ланцюжку біодеградуємі зв'язки (амідні, пептидні і естерні);

ЛНБ ім. В. Стефанива
АН України

- оцінка біологічної активності (протівірусної, протимікробної, цитостатичної) моно- і біс-акридинів.

Наукова новизна, теоретична та практична значимість роботи. Запропоновані модифіковані методи отримання 9-хлор- і 9-метоксіякридинів. Вивчені закономірності отримання та показана можливість алкоголізу третинних N-акридиніламінів і оксіалкіламіноакридинів, показана нестабільність зв'язку (акридиніл-9)-O-алкід при частковому або цілочисленому заряді на азоті. Синтезовані раніше неописані монофункціоналізовані похідні 9-аміноакридину (гідрокси-, карбокси-) і біс-акридини, які мають у лінкерному ланцюжку амідні зв'язки. Вивчена біологічна активність моно- та біс-акридинів і виявлені активні сполуки.

На захист вноситься:

1. Використання 9-метоксіякридину при акридинілюванні амінокислот і похідних гідразину і отримання нових моноаміноакридинів;
2. Закономірність одержання і алкоголіз третинних N-акридиніламінів і оксіалкіламіноакридинів. Нестабільність зв'язку (акридиніл-9)-O-алкід при частковому або цілочисленому заряді на азоті;
3. Загальний характер трансамінування серед 9-аміноакридинів;
4. Синтез біс-акридинів, що мають у лінкерному ланцюжку амідні зв'язки;
5. Особливості проявлення біологічної активності синтезованих сполук.

Апробація роботи. Основні результати роботи доповідались на XI Міжнародній конференції з органічної хімії (Нідерланди, Амстердам, 1996), V Міжнародній конференції з синтезу антибіотиків та супроводжуючих продуктів (Угорщина, Дебрецен, 1996), XIV Міжнародному симпозіумі з медичної хімії (Нідерланди, Маастріхт, 1996), Науково-практичних конференціях "Лікарські засоби України, синтез, наукові дослідження, виробництво, реалізація" (Харків, 1992) і "Перспективи створення і виробництва лікарських засобів в Україні" (Одеса, 1993), XVII Українській конференції з органічної хімії (Харків, 1995).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 2 статті, 1 депонована наукова робота, тези 8 доповідей, 1 стаття знаходиться у стані надрукування.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 108 стор. машинопису, ілюстрована 21 схемою, 8 малюнками та 20 таблицями. Складається з вступу, п'яти розділів, висновків та списку цитованої літератури з 60 джерел.

Конкретний особистий вклад дисертанта. Експериментальні результати отримані особисто автором або при його безпосередній участі. Результати біологічних досліджень отримані разом з співавторами робіт (Л.К.Березіною, Б.М.Галкіним, С.І.Ніколенко та О.В. Биховською). При цьому автор приймав участь у постановці завдання та обговоренні результатів.

Основні результати роботи та їх обговорення

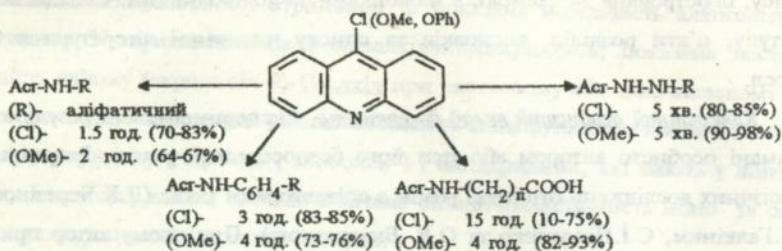
1. Акридиніліруючі агенти

З метою вибору оптимальних методів одержання аміноакридинів (напівпродуктів синтезу біс-акридинів) нами проведено порівняльне вивчення 9-хлоракридину, 9-феноксіакридину та 9-метоксіакридину як акридиніліруючих агентів для аліфатичних і ароматичних амінів, амінокислот і похідних гідразину, причому для виявлення істотних факторів використовували амінокомпоненти, які мають об'ємні, гідрофобні та функціональні групи. Змінювались акридиніліруючий агент, розчинник і температура реакції.

Застосування феноксіакридину в конденсації з гідрохлоридами амінів не дає переваги у порівнянні з застосуванням 9-хлоракридину в реакції з амініними основами. Вихід продуктів з використанням хлоракридину в фенолі та метоксіакридину в метанолі порівняний у першому наближенні. Істотні розбіжності при застосуванні цих акридиніліруючих реагентів були в способі обробки реакційної суміші та складі побічних продуктів (але не в виході цільового). При застосуванні метоксіакридину у метанолі головним побічним продуктом являється акридон, а у випадку хлоракридину - продукти осмолення. Крім того, в усіх випадках у реакційній суміші завжди залишалися вихідні сполуки - 9-хлор(феноксі)акридин або 9-метоксіакридин, хоча останній виявлявся в децю більших кількостях.

Характер проходження реакції та повнота трансформації акридиніліруючого агента, вихід продукта та його чистота в більшому ступені залежить від амінокомпоненти, ніж від акридиніліруючого агента.

Стеричні утруднення принципово не впливають на вихід аміоакридинів, якщо амінокомпонента не являється похідною аніліну або не вміщує аліфатичних гідроксигруп.



Примітка. На схемі наведені виходи та мінімальний час досягнення максимального виходу для різних груп аміоакридинів при використанні 9-хлоракридину (фенол, 100°C) і метоксиакридину (метанол, 65°C), в усіх випадках амінокомпонента - амінна основа. Тут і далі застосовується скорочення: AcR - акридиніл-9.

Виявлено, що при реакції амінокарбонових кислот з 9-хлоракридином у метанолі утворюються метилові естери акридиніламінокислот і акридон, у той час коли обробка амінокислот метоксиакридином у кип'ячому абсолютному метанолі дає акридиніламінокислоти.

Припускається, що при обробці вільних акридиніламінокислот 9-хлоракридином в метанолі акридиніламінокислота, що утворюється, при взаємодії з 9-хлоракридином дає відповідний ацилоксиакридин, який негайно після утворення підпадає метанолізу з утворенням естеру акридиніламінокислоти і акридону. На користь запропонованого шляху реакції свідчить утворення ізо-бутилацетату з оцтової кислоти та ізо-бутанолу під дією 9-хлоракридину.

Принципові розбіжності між метокси- та хлоракридином як акридиніліруючими агентами спостерігаються тільки при реакції їх з анілінами, аміногрупи яких дезактивовані електроноакцепторними замісниками та з вторинними амінами. Так, 9-(4'-нітрофеніламіно)акридин при взаємодії *n*-нітроаніліна з метоксиакридином утворився лише в слідових кількостях, в той час як застосування 9-хлоракридину привело до 9-(4'-нітрофеніламіно)акридину з 40% виходом.

Зі всіх вивчених вторинних амінів тільки піперидин задовільно реагував з 9-хлоракридином (кипіння в надлишку піперидину), причому вихід 9-піперидиноакридина не перевищував 40-50%. Провести конденсацію 9-хлоракридина з іншими вторинними амінами (дістиламіном, морфоліном та діоктиламіном) як в фенолі, так і в середовищі аміну не вдалось, в той час як 9-метоксіякридин являється акридиніліруючим агентом і для вторинних амінів, але лише при умові видалення метанолу із зони реакції.

Таким чином, очевидна явна перевага 9-метоксіякридину як акридиніліруючого агента для похідних гідразину і амінокислот. Необхідно проте ураховати, що для одержання монофункціональних (гідрокси-, аміно-, карбокси-групи) аміноакридинів з високими виходами важливими факторами являються:

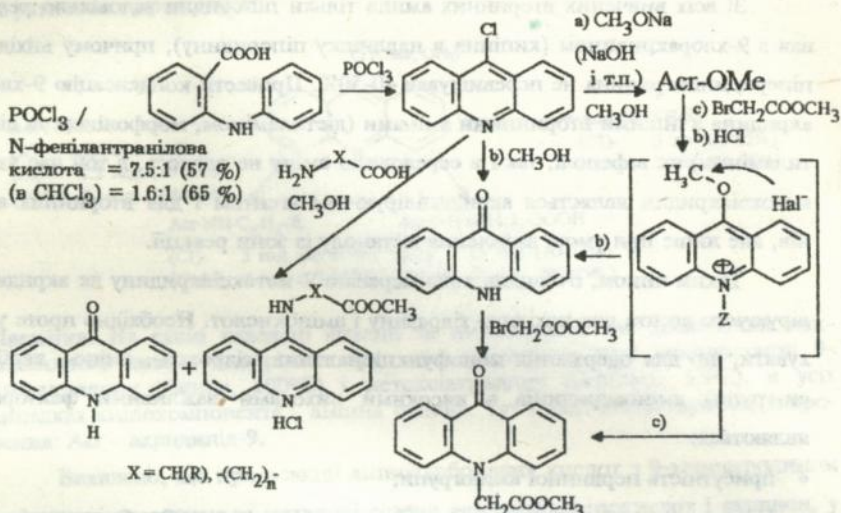
- присутність первинної аміногрупи;
- відсутність об'ємних замісників в безпосередній близькості від реакційного центру;
- достатня розчинність амінокомпоненти в середовищі;
- відсутність в середовищі сильних кислот (при проведенні реакції в протонних розчинниках).

Проведена оптимізація методів одержання 9-хлоракридину та 9-метоксіякридину. Показано, що зниження кількості використаного хлорокису фосфора до 1.5-1.6 моль на 1 моль вихідної N-фенілантранілової кислоти практично не впливає на виходи 9-хлоракридину.

Установлено, що використання абсолютного розчинника не являється необхідною умовою успішного утворення метоксіякридину. Для одержання 9-метоксіякридину нами був використаний метанол, в якому присутня вода, і різні основи (піперидин, гідроокис та карбонати натрію і калію). У всіх випадках спостерігалось утворення 9-метоксіякридина з невеликим домішком акридону. Таким чином, головною умовою успішного утворення 9-метоксіякридину при реакції з метанолом має бути присутність достатньо сильної основи (відсутність кислих компонентів) в реакційній суміші.

Крім того, нами встановлено, що 9-піперидиноакридин перетворюється в метоксіякридин при кипінні в метанолі, а наявність вільного піперидина в метанолі в кількостях, які перевищують 30% (мол. по відношенню до

метанолу), повністю блокує метаноліз. Таким чином, можна постулювати зворотний характер взаємодії метоксіякридину з аліфатичними амінами.

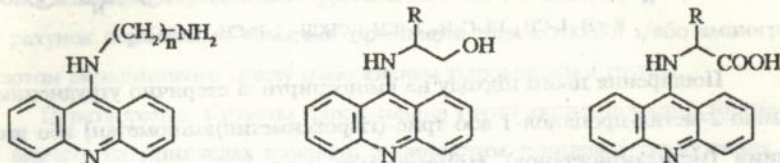


При оптимізації методу одержання метоксіякридину нами виявлено, що нагрівання хлоракридину в абсолютному метанолі приводить до утворення акридону з кількісним виходом. Присутність в реакційній суміші вторинних або третинних амінів зупиняє утворення акридону. Найбільш вірогідним ми вважаємо механізм, по якому при метанолізі 9-хлоракридину утворюється 9-метоксіякридин і хлористий водень з подальшим протонуванням метоксіякридину і розщепленням хлор-аніоном зв'язку O-CH₃, що ослаблений супреченням з електронодефіцитним протонуваним атомом азота акридинового циклу, що підтверджується розщепленням метоксіякридину розчином HCl в безводних апротонних розчинниках (діоксані, ацетонітрилі, ДМФА) до акридону. Аналогічно при обробці 9-метоксіякридину метилбромацетатом в кип'ячому нітробензолі утворюється не очікувана сіль, а 10-метоксикарбонметилакриданон-9. Структура останнього продукту підтверджена спектральними даними та зустрічним синтезом.

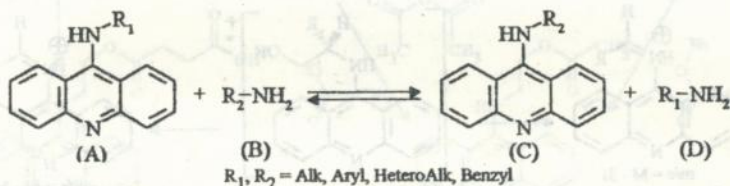
2. Монофункціоналізовані похідні 9-аміноакридину

Синтонами для отримання біс-акридинів, вміщуючих у лінкерному ланцюжку амідні, естерні, пептидні і псевдопептидні фрагменти, можуть

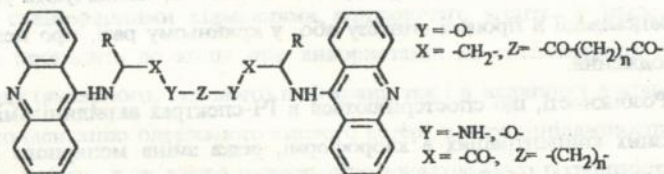
виступати моноакридинілідіаміни, акридиніламіноспирти та акридиніламіно-кислоти:



Проте здійснена раніше спроба одержання моноакридинілідіамінів Acrid-NH-X-NH_2 викликала утворення біс-сполук $\text{Acrid-NH-X-NH-Acrid}$ і діамінів $\text{H}_2\text{N-X-NH}_2$. Для з'ясування питання про ступінь загальності цього процесу нами якісно вивчена ця реакція на прикладі різних аміноакридинів. З'ясувалось, що трансамінування являється не виключним для моноакридинілідіамінів, а загальним для усіх реагуючих пар [аміноакридин (A, C) - амін (B, D)] процесом.



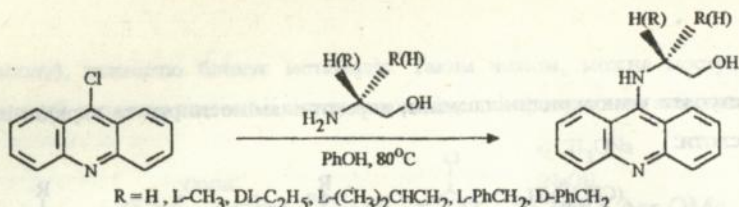
Таким чином, у зв'язку з нестабільністю моноакридинілідіамінів ми не ставили завдання одержання похідних на їх основі і список цільових біс-акридинів обмежили сполуками загальної формули:



де R - H, CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ і т.п.

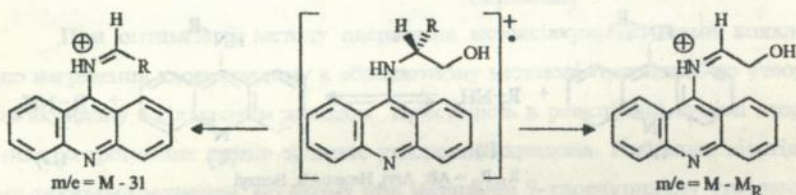
Синтонами для одержання зазначених сполук можуть бути акридиніламіноспирти та акридиніламінокислоти.

Так, конденсацією 9-хлоракридину з деякими аміноспиртами нами були одержані відповідні акридиніламіноспирти.



Поширення цього підходу на аміноспирти зі стерично утрудненими [2-аміно-2-метил-пропанол-1 або трис-(гідроксиметил)аміоетан] або вторинними (метиламіностанол) аміногрупами приводить до утворення значної кількості акридону. Це перетворення обумовлено, мабуть, алкоголізом проміжно утворюючогося оксіалкіламіноакридину (або утворенням аміноалкко-сіакридину безпосередньо із оксіалкіламіна) з послідуєчим розщепленням зв'язку CH₂-O аміноалккосіакридину, що утворився.

В мас-спектрах акридиніламіноспиртів спостерігаються піки молекулярних іонів, розпад яких здійснюється вірогідно за рахунок β-розщеплення з участю як радикала R, так і групи CH₂-OH.

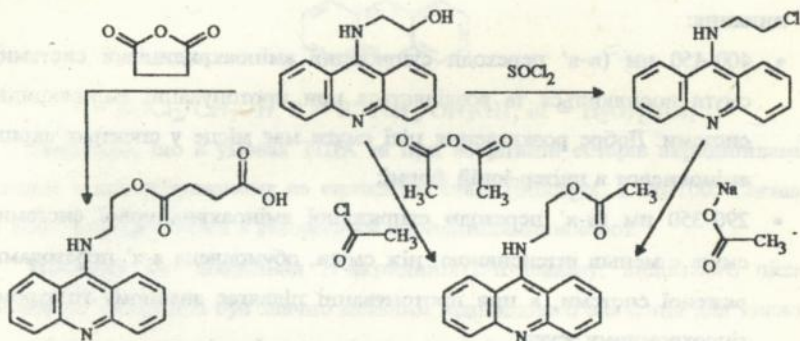


Однакові (у межах точності приготування розчинів і проведення вимірювань) значення питомих кутів обертання для різних зразків синтезованих сполук, отриманих при температурах 80 и 100 °C, засвідчують про відсутність рацемізації в процесі синтезу або, у крайньому разі, про незначимість її проходження.

Розбіжності, що спостерігаються в ІЧ-спектрах акридиніламіноспиртів при різних концентраціях в хлороформі, різка зміна молярного обертання при концентраціях 10⁻² - 10⁻³ моль/л і відхилення від закону Бутера-Ламберта-Бера в електронних спектрах синтезованих сполук при концентраціях 10⁻⁵ - 2x10⁻³ М в метанолі свідчать про їх схильність до утворення міжмолекулярних асоціатив.

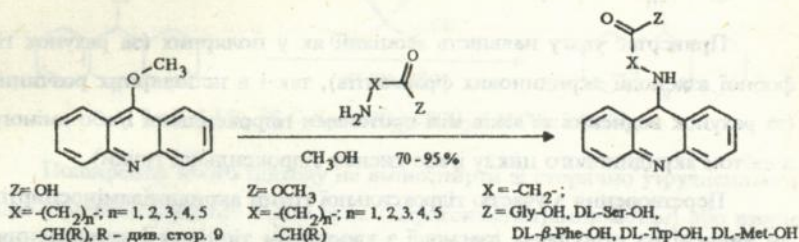
Привертає увагу наявність асоціації як у полярних (за рахунок гідрофобної взаємодії акридинових фрагментів), так і в неполярних розчинниках (за рахунок водневих зв'язків між протонами гідроксильної і/або аміногрупи з азотом акридинового циклу і/або киснем гідроксильної групи).

Перетворення з участю гідроксильної групи акридиніламіноспиртів були вивчені на прикладах взаємодії з хлористим тіонілом і ацилювання (N-акридиніл)аміностанолу. Ацилювання його гідроксильної групи еквімолярними кількостями хлорангідридів оцтової та масляної кислот не удалось як в бензолі, так і в піридині, в той час як застосування двократного надлишку ацилюючого агента в піридині приводить до відповідних естерів.



На відміну від хлорангідридів карбонових кислот, застосування ангідридів дозволяє провести ацилювання гідроксильної групи акридиніламіноспирту еквімолярними кількостями ацилюючого агента. В цьому випадку реакція проходить до кінця при використанні як еквімолярних кількостей ангідриду (янтарного, оцтового) в діоксані, так і в надлишку ангідриду. Провести конденсацію одержаного кислого естеру з акридиніламіноспиртами не удалось, мабуть, в зв'язку з надзвичайно низькою його розчинністю в апротонних розчинниках. В подальшому ми вважаємо доцільним розробити способи конденсації цієї сполуки з різними гідрокси- та аміновміщуючими компонентами.

Акридиніламінокислоти, їх естери та акридинілпептиди одержували по реакції 9-метоксіакридину з амінокомпонентами або їх гідрохлоридами при нагріванні в абсолютному метанолі. В усіх випадках синтезу з хіральними похідними рацемізації не спостерігалось.



В мас-спектрах акридиніламінокислот присутні піки молекулярних іонів. Переважним шляхом розпаду для розглядаємих сполук є, мабуть, дезкарбоксілювання з перенесенням протона на акридиновий фрагмент.

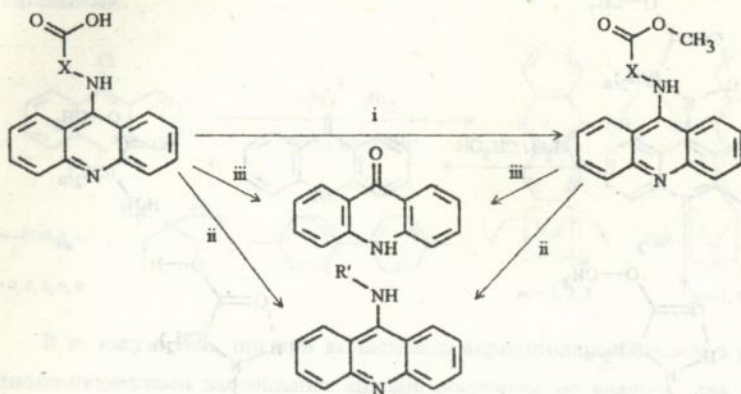
В УФ-спектрах синтезованих сполук спостерігаються такі смуги поглинання:

- 400-450 нм ($\pi-\pi'$ переходи супряженої аміноакридинової системи). Ця смуга посилюється та розділяється при протонуванні аміноакридинової системи. Добре розкладення цієї смуги має місце у спектрах акридиніламінокислот в двітер-іонній формі;
- 290-350 нм ($n-\pi'$ переходи супряженої аміноакридинової системи). Ця смуга є менш інтенсивною, ніж смуга, обумовлена $\pi-\pi'$ переходами супряженої системи, а при протонуванні підлягає значному гіпохромізму і гіпохромному зсуву;
- 250-270 нм ($\pi-\pi'$ переходи в ароматичній системі аміноакридинового фрагменту). Дуже інтенсивна смуга ($\epsilon_{\text{max}} > 50000$) з розділенням та інтенсивністю незалежними від ступеню протонування і тільки з невеликими змінами в залежності від структури сполуки.

Акридиніламінокислоти можуть бути простерифіковані дією хлористого тіонілу в абсолютному метанолі однак з меншими виходами, ніж вільні аналоги. До аналогічного результату приводить обробка їх натрієвих солей галоїдними алкілами в умовах межфазного каталізу.

При спробі амінолізу метилових естерів акридиніламінокислот аміаком і первинними амінами в метиловому спирті і диметилформаміді виявлено, що об'єктом нуклеофільної атаки являється не карбонільний атом вуглецю, а С-9 атом акридинового циклу, і одержання амідів акридиніламі-

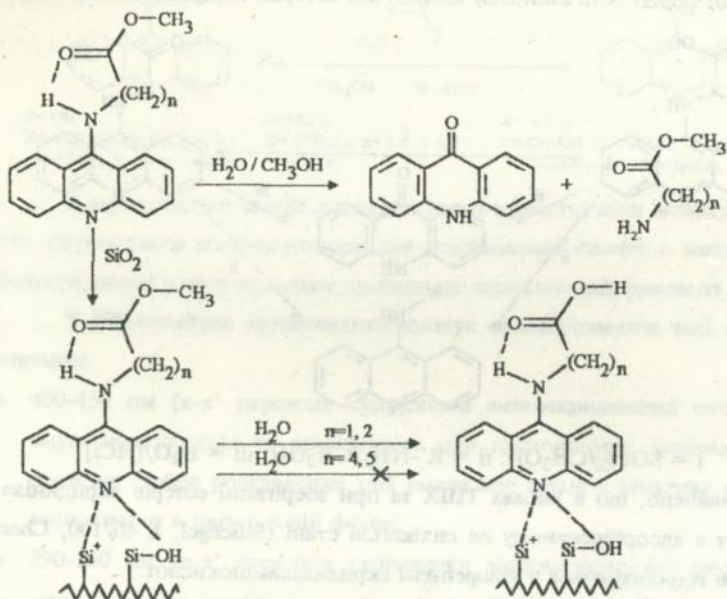
нокислот даним способом не можливе. Акридиніламінокислоти та акридиніліпептиди підлягають амінолізу аналогічно естерам акридиніламінокислот.



Виявлено, що в умовах ТШХ та при зберіганні естерів акридиніламінокислот в адсорбованому на силікагелі стані (Silicagel, L 40/100, Chemapol) вони гідролізуються з утворенням акридиніламінокислот.

Питомий кут обертання *N*-акридиніл-*L*- α -аланіну, виділеного після гідролізу на силікагелі був значно меншим відповідного значення для кислоти, одержаної взаємодією *L*- α -аланіна з метоксиакридином, що свідчить про рацемізацію при гідролізі естеру.

З метою одержання закономірностей виявленого гідролізу була вивчена схильність до нього метилових естерів ω -*N*-акридиніламінополіметилєнкарбонових кислот. Знайдено, що якщо естери ($n = 1$) і ($n = 2$) гідролізуються в цих умовах кількісно за 24 години, то естер ($n = 3$) - лише частково, а ($n = 4$) і ($n = 5$) зовсім не утворюють кислоти. Очевидно ця різниця у властивостях акридиніламінополіметилєнкарбонових кислот в залежності від довжини поліметилєнового ланцюжка може бути пояснена тим, що для перших двох естерів можливо створення водневого зв'язку між аміноакридинним атомом водню та киснем карбонільної групи, яка посилюється при адсорбції. У випадку, коли ($n = 4$) і ($n = 5$) створення водневого зв'язку не вигідно, а для ($n = 3$) - незначно. В водяних розчинах і в розчинах органічних розчинників, які містять воду, гідроліз йде до акридону.



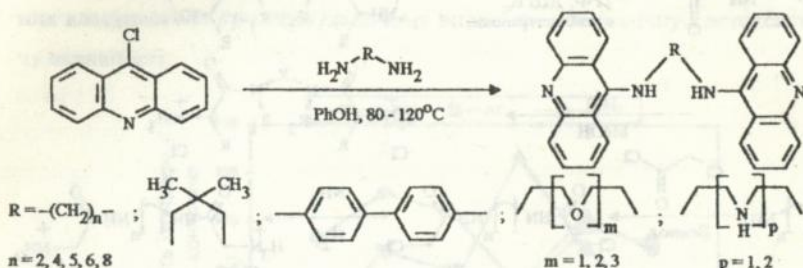
Si^+ - Льюїсовські кислі центри силікагеля,
 SiOH - Брендстедовські кислі центри силікагеля.

На користь запропонованого механізму гідролізу свідчить факт, що в ІЧ-спектрах основ естерів в хлороформі спостерігається різниця в положенні смуг, які характерні для N-H-зв'язків, в залежності від довжини поліметиленового ланцюга.

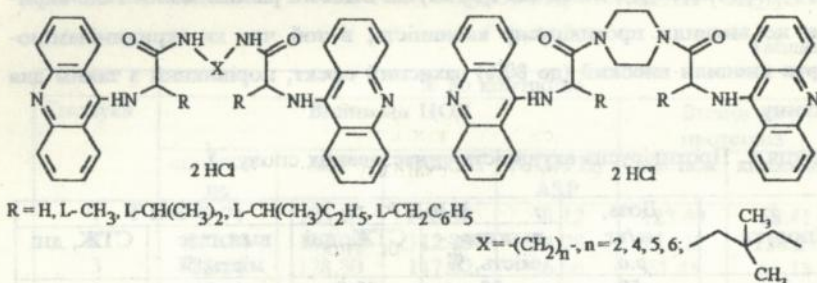
Нами перевірена можливість використання акридиніламінокислот в пептидному синтезі, для чого проведено синтез трет-бутилового естеру акридинілвалілфенілаланіну. Взаємодія гідрохлориду акридинілваліну з трет-бутиловим естером α -фенілаланіна в присутності дициклогексилкарбодіміду і оксисукциніламідів привела до складної суміші продуктів, із якої методом препаративної ТШХ виділено естер акридинілпептиду, який відповідає по даним ТШХ і мас-спектрометрії естеру акридинілдіпептида, який здобули конденсацією метоксіякридину з трет-бутиловим естером валілфенілаланіна.

3. Біс акридини: синтез та властивості

З метою одержання модельних сполук нами були синтезовані деякі описані в літературі біс-акридини взаємодією 9-хлоракридина з відповідними діамінами.

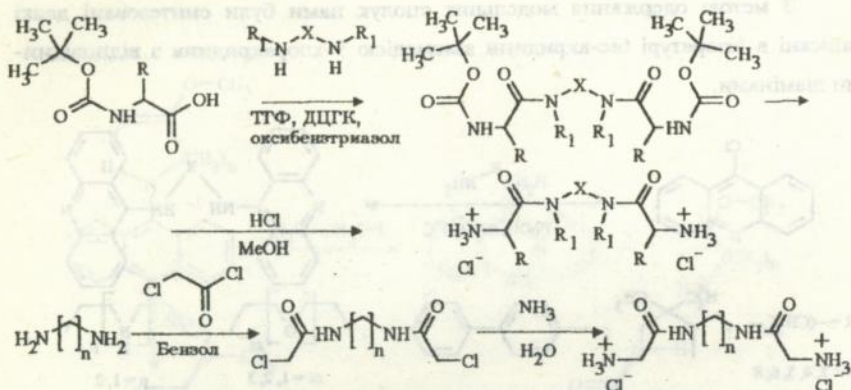


В зв'язку з тим, що при конденсації акридиніламінокислот з різними амінокомпонентами задовільних виходів досягнути не вдалось, для синтезу біс-акридинів нами проведено в абсолютному метанолі конденсацію двократного надлишку 9-метоксиакридина з діамінами, які утримують в ланцюзі амідні зв'язки, з утворенням біс-акридинів:



В якості вихідних сполук для синтезу лінкерних діамінів використовували різноманітні діаміни та ВОС-захищені амінокислоти, які методами пептидного синтезу були перетворені в ВОС-захищені діаміди. Деблокування останніх дією 3.5M розчину соляної кислоти в абсолютному метанолі привело до дигідрохлоридів лінкерних діамінів. Структура деяких лінкерних діамінів була доказана зустрічним синтезом.

Дані ІЧ- та мас-спектрометрії підтверджують структуру проміжних продуктів та цільових біс-акридинів. У всіх випадках синтезу з оптично активними сполуками рацемізації не спостерігалось.



4. Біологічна активність синтезованих сполук

Противірусна активність синтезованих сполук вивчена на моделі екстерної профілактики буньявірусних інфекцій безпородних білих мишей. Ефективність препаратів оцінювалась як виживаемість тварин при пероральному введенні сполук в дозах 125 і 50 мг/кг. Описані раніше моно- і біс-акридини не виявили противірусну активність, в той час як акридиніламіноспирти виявили високий (до 80%) захисний ефект, порівняний з таким для аміксину.

Таблиця 1. Противірусна активність синтезованих сполук. \sqrt

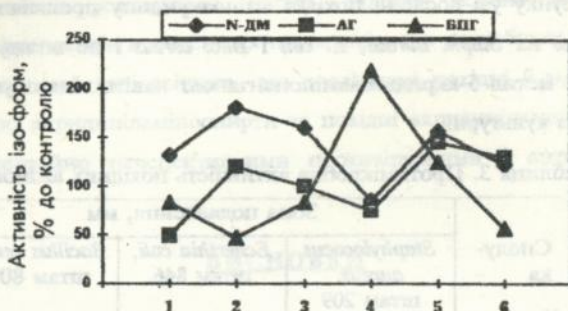
Сполука	Доза, мг/кг, р.о.	ВЛДР		ВЛТ	
		виживаемість, %	СТЖ, дні	виживаемість, %	СТЖ, дні
1	50	80	19.0		
2	50	40	13.2	60	13.2
3	50	50	13.4	80	19.5
4	50	20	8.1		
Аміксин	50	85	19.0	80	19.5
Контроль		0	7.0	0	5.0

1 - L-Аcr-NH-CH(CH₃)CH₂OH, 2 - L-Аcr-NH-CH[CH₂CH(CH₃)₂]CH₂OH, 3 - L- Аcr-NH-CH(CH₂Ph)CH₂OH, 4 - D- Аcr-NH-CH(CH₂Ph)CH₂OH

СТЖ - середня тривалість життя, дні; ВЛДР - вірус лихоманки долини Ріфт, ВЛТ - вірус лихоманки "Таймир" (10 LD₅₀); \sqrt - P<0.05

Вплив аміноакридинів на систему монооксигеназ дослідили *in vivo* при внутрішньочеревному введенні мишам вагою 16-18 г у дозах 50 мг/кг. Вплив похідних аміноакридину на ізо-форми цитохрому Р-450 бімодальний. Так,

спостерігається симбатність впливу на N-деметилазу (N-ДМ) та анілінгідроксилазу (АГ) активності ізо-форм цитохрому при відсутності симбатності з впливом на бензпиренгідроксилазу (БПГ). Активація N-деметилазної і анілінгідроксилазної ізо-форм при одночасовому інгібуванні бензпиренгідроксилазної дозволяє припустити відсутність у вивчених сполук канцерогенних властивостей при стимулюючому впливі на метаболічну і детоксигуючу активності.



Малюнок. Вплив похідних акридина на активність ізо-форм цитохрому Р-450 при трьохкратному введенні *p.o.* мишам у дозах 50 мг/кг.

1 - 4 - див. таблицю 1; 5 - Acr-NH-(CH₂)₄COOH; 6 - Acr-NH-(CH₂)₅COOH

Таблиця 2.

Сполука	% до контролю					
	Вплив на ПОЛ				Вплив на протеоліз	
	спонтан-не	ASP	NADPH	NADPH/ASP	сластаза	катепсин
1	67.71	105.66	140.96	38.12	123.49	68.41
2	171.88	132.08	112.23	24.28	123.12	128.21
3	88.54	128.30	117.02	26.06	51.45	55.13
4	47.92	71.70	73.94	29.46	53.51	91.49
5	114.58	105.66	114.36	30.92	125.91	112.82
6	84.38	90.57	113.30	35.74	120.22	152.10

ASP - аскорбат залежне ПОЛ, NADPH - NADPH-залежне ПОЛ.

Результати вивчення впливу акридиніламіноспиртів і естерів акридиніламінокислот на перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) свідчать про переважність стимулюючого впливу досліджених сполук на перекисне окислення (таблиця 2), причому аскорбат-залежне ПОЛ, хоч і стимулюється в деякому більшому ступені, ніж NADPH-залежне, але не становиться головним в

загальній інтенсивності процесу, що свідчить про відсутність у сполук здатності до деструкції клітинних мембран у вивчених концентраціях.

Протимікробна активність нових похідних 9-аміноакридину вивчалась відносно 4-х штампів бактерій - потогених (*Staph. aureus* і *Pseudom. aeruous*) та умовно потогених (*E. coli* і *Bac. cereus*) на твердих середовищах. При нанесенні у лунку усі дослідні похідні аміноакридину проявляли сильну інгібіруючу дію на *Staph. aureus*, *E. coli* і *Bac. cereus* і не впливали на *Pseudom. aeruous*, а метил-5-акридиніламінопентаноат навіть підвищував колонієутворення цієї культури.

Таблиця 3. Протимікробна активність похідних аміноакридину.

Сполука	Зона подавлення, мм		
	<i>Staphylococcus aureus</i> , штамп 209	<i>Echerihia coli</i> , штамп 846	<i>Bacillus cereus</i> , штамп 8035
1	30	35	42
5	30	28	35
6	35	25	40
7	35	25	40
8	25	25	33

Примітка. Розчини сполук (концентрація 2 мкг/мл) уміщались у лунки в твердому живильному середовищі;

1, 5, 6 - див. таблиці 1 і 2;

7 - L-Асг-NH-CH(CH₃)COOCH₃; 7 - D-Асг-NH-CH(CH₃)COOCH₃

Вивчення цитостатичної дії похідних аміноакридину проводили у коріневому тесті, оцінюючи цитостатичну дію по інгібуванню утворення бокових корінців 3-добових проростків огірка (сорт "Конкурент"). Для усіх вивчених сполук характерне інгібування клітинного поділення. Проте, якщо для біядерних сполук концентрації 50%-го інгібування - $IC_{50} = 10-30$ мкг/мл, то для моноядерних сполук - $IC_{50} = 100-300$ мкг/мл. Цікаво, що у ряду естерів ω -акридиніламінокислот (C₂-C₆) властивості сполук змінюються одноманітно зі збільшенням довжини метилнового ланцюжка. Так, якщо метилові естери акридинілгліцину і β -аланіну являються в основному стимуляторами мітозу і інгібують його тільки в дуже високих концентраціях (>250 мкг/мл), метиловий естер акридиніл- γ -аміноасляної кислоти

являється у невеликих концентраціях слабким стимулятором, а в великих є слабким інгібітором, то метилові естери акридиніл- δ -аміновалеріанової та акридиніл- ϵ -амінокапронової кислот являються яскраво виявленими сильними інгібіторами, причому навіть у мінімальних дозах.

Таким чином, як противірусні і протимікробні препарати похідні аміноакридину діють по полімодальному механізму, що включає вплив на окислювально-відновні процеси, перекисне окислення ліпідів і протеоліз. Узгодження механізмів реалізується, мабуть, завдяки певних співвідношень структурних фрагментів в молекулах препаратів, що потребують подальшого вивчення. Отримані дані свідчать, що досліджені похідні 9-аміноакридину (біс-акридини, акридиніламіноспирти та похідні акридиніламінокислот) являються потенційно перспективними противірусними і антимікробними препаратами.

ВИСНОВКИ

1. Оптимізовано одержання 9-хлор- і 9-метоксіякридинів. Показани можливість отримання 9-метоксіякридину в водовміщуючих розчинниках і переваги 9-метоксіякридину порівнянно з 9-хлор- і 9-феноксіякридинами при акридинілюванні амінів і похідних гідразину.
2. Показана можливість алкоголізу третинних аміноакридинів і доказано його оборотний характер.
3. Показана можливість нуклеофільного розщеплення зв'язку алкіл-кисень в алкоксіякридинах, запропоновано його механізм.
4. Вперше показано загальний характер трансамінування серед похідних 9-аміноакридина.
5. Синтезовано більш 50 раніше неописаних моноаміноакридинів, у тому числі вміщуючих функціональні групи, вивчені їх властивості та спектральні особливості.
6. Вперше показана схильність до гідролізу естерів акридиніламінокислот на поверхні силікагелю, вивчені закономірності його проходження та запропоновано механізм.
7. Синтезовано ряд неописаних потенційно біодеградуємих біс-акридинів, доказана їх будова, вивчені спектральні особливості.

8. Вивчена біологічна активність синтезованих сполук. Виявлені сполуки з протівірусною, цитостатичною, протимікробною та антиоксидантною дією, що дозволяє допустити полімодальність їх дії.

Основний зміст дисертації викладено в наступних публікаціях:

1. Lyakhov S.A., Suveyzdis Ya.I., Andronati S.A., Litvinova L.A., Semenovych M.K. Biologically active acridine derivatives. Part 1: Unexpected preparation of 10-carboxymethylacridanone-9-methyl ester.// Pharmazic, 1994, v.49, No.5, p. 367-368.
2. Lyakhov S.A., Suveyzdis Ya.I., Berezina L.K., Andronati S.A., Lvov D.K., Litvinova L.A., Denisenko R.V. Biological active acridine derivatives, 2. Chiral 9-aminoacridines.// Pharmazic, 1994, v.49, No.12, p.926-927.
3. Сувейздіс Я.І., Ляхов С.А. Акридинсодержащие бис- и полиинтеркаляторы.// Дспонированная научная работа № 79-хп95 в справочно-информационном фонде НИИТЭХИМа, Черкасы, 1995, с. 1-36.
4. Ляхов С.А., Сувейздіс Я.І., Литвинова Л.А., Семеновых М.К. Синтез и свойства потенциальных БАВ на основе акридина.// Тезисы докладов научно-практической конференции "Лекарственные средства Украины, синтез, научные исследования, производство, реализация", Харьков, 23-24 сентября 1992, с. 210.
5. Сувейздіс Я.І. Синтез та властивості функціональних похідних 9-аміноакридину.// Тези доповідей XVII Української конференції з органічної хімії, Харків, 3-6 жовтня 1995, с. 23.
6. Ляхов С.А., Сувейздіс Я.І., Андронаті С.А., Літвінова Л.О., Галкін Б.М., Березіна Л.К., Філіпова Т.О., Осетров В.Е. Нові біологічно активні сполуки 9-аміноакридину.// Тези доповідей XVII Української конференції з органічної хімії, Харків, 3-6 жовтня 1995, с. 579.
7. Suveyzdis Ya.I., Lyakhov S.A., Andronati S.A., Popkov Yu.A., Bykhovskaya O.V., Krysko A.A. Aminoacridines: synthesis, properties, application.// Book of abstracts of 11th international conference on organic synthesis, Amsterdam, The Netherlands, June 30-July 4, 1996, (PO-393), p.533.
8. Lyakhov S.A., Suveyzdis Ya.I., Andronati S.A., Litvinova L.A., Nikolenko S.I., Bykhovskaya O.V., Krysko A.A. Synthesis of the new acridine derivatives with anti viral and anti microbial activity.// Book of abstracts of 5th international

conference on chemical synthesis of antibiotics and related microbial products, Debrecen, Hungary, September 1-6, 1996,(P-23).

9. Lyakhov S.A., Andronati S.A., Suveyzdis Ya.I. New approach to the antiviral drug design.// Abstracts of XIVth international symposium on medicinal chemistry, Maastricht, the Netherlands, 8-12 September, 1996, (P-1.34).
10. Lyakhov S.A., Suveyzdis Ya.I., Berezina L.K., Litvinova L.A., Andronati S.A. Some new acridine derivatives with antiviral activity.// Abstracts of XIVth international symposium on medicinal chemistry, Maastricht, the Netherlands, 8-12 September, 1996, (P-8.10).
11. Lyakhov S.A., Suveyzdis Ya.I., Bykhovskaya O.V., Isko N.M., Andronati S.A., Litvinova L.A. Biological active acridine derivatives. 3. Acridinylaminoacids and their esters: synthesis and cytostatic activity.// Pharmazie, (in press).

Аннотация

Сувейздис Я.И. Синтез, свойства и биологическая активность аминоакридинов.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ, Физико-химический институт им.А.В.Богатского НАН Украины, Одесса, 1996.

Защищается 11 научных работ, которые содержат результаты исследований по синтезу и свойствам новых производных 9-аминоакридина. Предложены модифицированные методы получения 9-хлор- и 9- метоксиакридинов. Показана нестабильность связи (акридин-9)-O-алкил при частичном или целочисленном заряде на азоте. Обнаружен общий характер трансаминирования для производных 9-аминоакридина. Изучена биологическая активность синтезированных моно- и бис-акридинов.

Suveyzdis Ya.I. Aminoacridines: synthesis, properties and biological activity.

Thesis is presented for the candidate's (Ph.D.) degree in the chemical sciences by the speciality 02.00.10 - bioorganic chemistry, chemistry of natural and physiological active compounds, A.V.Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odessa, 1996.

The 11 scientific works are defended, which contains investigations' results of synthesis and properties of the new 9-aminoacridines. Modifying method of 9-chloro- and 9-methoxyacridine's obtaining was proposed. It was shown nonstability of bond (acridine-9)-O-alkyl in case of partial or whole charge on nitrogen. Common character of 9-aminoacridines' transamination was discovered. Biological activity of the synthesised mono- and bis-acridines was studied.

Ключевые слова: аминокридины; бис-производные; конденсация; пептидный синтез; спектральные исследования; оптическая активность; антимикробная, противирусная, цитостатическая активность.

Подписано к печати 18.11.96 г. Формат 60x84 1/16.
Объем 0,7 уч.изд.л. 1,0 п.л. Заказ № 264. Тираж 50 экз.
Отдел полиграфии ОЦНТИ (ул. Ришельевская 28,
10 эт., тел. 24-70-69).

438068

AB 36.203