

УДК 547.835.5

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ  
НОВЫХ N<sup>9</sup>-ЗАМЕЩЕННЫХ АКРИДИН-9-АМИНОВ© 2019 г. Т. Н. Кудрявцева<sup>а, \*</sup>, К. В. Богатырев<sup>а</sup>, П. И. Сысоев<sup>а</sup>, Л. Г. Климова<sup>б</sup><sup>а</sup> Курский государственный университет, ул. Радищева 33, Курск, 305000 Россия

\*e-mail: labos.kgu@mail.ru

<sup>б</sup> Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Поступило в Редакцию 21 июня 2018 г.

После доработки 21 июня 2018 г.

Принято к печати 26 июня 2018 г.

Разработан способ получения N<sup>9</sup>-замещенных акридин-9-аминов реакцией 9-хлоракридинов с 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанаминном. Синтезированные соединения проявили высокую ингибирующую способность по отношению к бактериям *B. subtilis* по сравнению с риванолом и метронидазолом.

**Ключевые слова:** акридин-9-амины, метронидазол, антибактериальная активность

**DOI:** 10.1134/S0044460X19010244

Продолжая поиск новых биологически активных веществ, обладающих антибактериальной активностью в ряду производных акридона и акридина [1–3], нами были исследованы новые N<sup>9</sup>-замещенные акридин-9-амины – наиболее интересные представители класса акридинов, обладающие широким спектром различной биологической активности: противоопухолевым, противовирусным, антибактериальным, противовоспалительным действием. В фармакологии активно применяются такие препараты, как акрихин, амсакрин, риванол [4–9]. В настоящее время ряд 9-аминоакридинов продолжает активно изучаться.

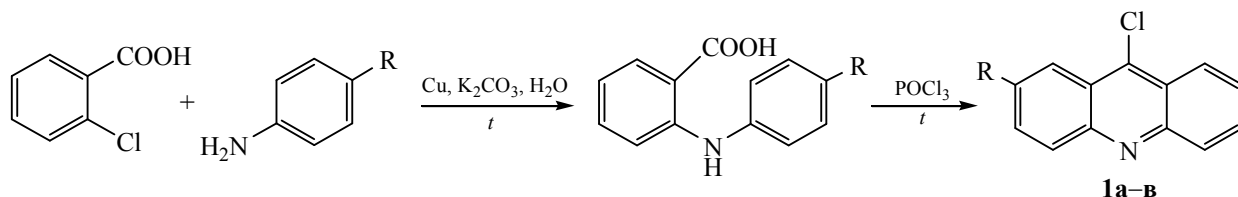
Нами были синтезированы соединения, содержащие фармакофорный фрагмент акридина и 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этана, связанный со структурным фрагментом акридина в положении 9 атомом азота. Следует отметить, что получение

о<sup>9</sup>-замещенных производных прямым взаимодействием 9-хлоракридинов и 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола не представлялось целесообразным, так как известно, что 9-оксипроизводные акридинов являются неустойчивыми соединениями. Для синтеза N<sup>9</sup>-замещенных акридин-9-аминов был использован 9-хлоракридин из-за его высокой реакционной способности, связанной с подвижностью атома хлора в положении 9. Условия его реакций с различными аминами варьируются в зависимости от условий синтеза и химической активности исходных веществ.

Исходные 9-хлоракридины **1а–в** получали по известным методикам из коммерчески доступных анилинов и *o*-хлорбензойной кислоты (схема 1).

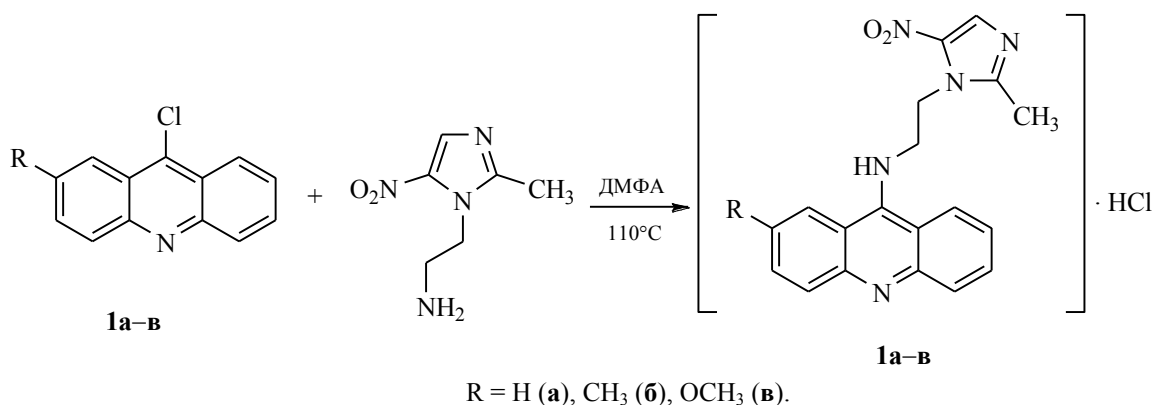
Целевые N<sup>9</sup>-замещенные акридин-9-амины **2а–в** (в виде гидрохлоридов) получали взаимодействием 9-хлоракридинов **1а–в** с 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-

Схема 1.



R = H (**а**), CH<sub>3</sub> (**б**), OCH<sub>3</sub> (**в**).

Схема 2.



имидазол-1-ил)этанамином в ДМФА при 110°C в течение 4 ч с выходами 60–70% (схема 2).

Альтернативный способ синтеза, заключающийся в алкилировании 9-аминоакридина соответствующими галогенпроизводными, оказался неэффективным, так как аминогруппа в положении 9 акридина обладает низкой нуклеофильностью. Так, реакция 9-аминоакридина с 1-(2-бромэтил)-2-метил-5-нитро-1*H*-имидазолом в аналогичных условиях не протекает.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **2а–в** присутствуют сигналы, соответствующие протонам акридинового (сигналы протонов СН-групп при 7.23–8.49 м. д.) и имидазольного фрагментов (синглеты протонов СН<sub>3</sub>- и СН-групп при 2.49 и 8.07 м. д. соответственно, а также квартет и триплет, относящиеся к звену СН<sub>2</sub>–СН<sub>2</sub> при 3.21 и 4.53 м. д.). В ИК спектрах присутствуют полосы

поглощения связи N–H (3437 см<sup>-1</sup>) и нитрогруппы (1535 см<sup>-1</sup>).

Для ранее полученных нами производных акридона и акридина было установлено, что введение метильной группы незначительно сказывается на антимикробной активности, поэтому активность соединения **2б** не изучали. Антимикробная активность соединений **2а** и **2в** была исследована *in vitro* в отношении тест-штаммов микроорганизмов *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Pr. vulgaris*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *Candida albicans* по методике [10] при использовании в качестве эталона этакридина лактата (риванола) и 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола (метронидазола), применяемых в медицине в качестве антибактериальных средств (см. таблицу). Полученные данные показывают, что соединения **2а** и **2в** обладают высокой ингибирующей

Противомикробная активность соединений **1** и **3**

Соединение	с, %	Зона задержки роста, мм					
		<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>Ps. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	<i>Pr. vulgaris</i> (ATCC 4636)	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>B. subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>Candida albicans</i> (NCTC2625)
<b>2а</b>	1	14.50±0.76	11.00±0.55	12.50±0.61	19.50±0.38	29.00±0.93	13.50±0.44
	2	16.00±0.81	11.50±0.48	13.50±0.74	23.50±0.52	34.00±0.87	16.50±0.79
<b>2в</b>	1	11.50±0.70	9.00±0.43	13.50±0.76	25.00±0.92	41.00±0.75	15.00±0.56
	2	14.00±0.51	9.50±0.60	17.50±0.49	26.00±0.77	42.00±0.81	15.50±0.63
Метронидазол	1	11.50±0.39	20.00±0.74	14.00±0.42	22.00±0.70	14.50±0.37	20.00±0.63
	2	12.00±0.35	21.00±0.61	22.00±0.73	25.00±0.68	15.00±0.40	25.00±0.75
Риванол	1	12.75±0.47	12.00±1.14	12.50±0.83	17.00±1.02	14.50±0.94	13.50±0.56
	2	14.50±0.57	15.00±0.93	15.00±0.66	20.00±0.97	15.00±1.14	15.00±0.96

способностью по отношению к бактериям *B. subtilis*, значительно превосходя по данным показателям препараты сравнения – риванол и метронидазол (почти в 3 раза). По зонам задержки роста некоторых других микро-организмов соединения **2а** и **2в** также превосходят либо сопоставимы с 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанолом. Следует отметить, что активность производного 2-метоксиакридина несколько выше, чем у незамещенного аналога.

**Общая методика синтеза соединений 2а–в.** К раствору 4.7 ммоль соответствующего 9-хлоракридина в 25 мл безводного ДМФА добавляли 4.7 ммоль соответствующего амина. Полученную смесь перемешивали при 110–120°C в течение 3–4 ч, контролируя ход реакции методом ТСХ. Избыток ДМФА отгоняли, остаток растворяли 50 мл ацетона. Осадок отфильтровывали и многократно промывали небольшими порциями ацетона до исчезновения примесей и исходных веществ.

***N*-[2-(2-Метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)-этил]акридин-9-амин гидрохлорид (**2а**).** Выход 67%, желтые кристаллы, т. пл. 198–199°C,  $R_f$  0.05. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3437 (N–H), 3194–2855 (C–H), 1636, 1593, 1566, 1470 (C=C), 1535 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.49 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.20 к (2H, C<sup>1a</sup>H<sub>2</sub>,  $J = 6.0$ ), 4.53 т (2H, C<sup>2a</sup>H<sub>2</sub>,  $J = 6.5$ ), 7.55 т (2H, C<sup>2</sup>H + C<sup>7</sup>H,  $J = 8.2$ ), 7.97–8.01 м (4H, C<sup>3</sup>H + C<sup>6</sup>H + C<sup>4</sup>H + C<sup>5</sup>H), 8.06 с (1H, C<sup>1b</sup>H), 8.27 д (2H, C<sup>1</sup>H + C<sup>8</sup>H,  $J = 8.4$ ), 8.59 т (1H, NH,  $J = 5.9$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 348 (100) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 221 (47) [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>–H]<sup>+</sup>, 207 (53) [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>–H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 59.27; H 4.65; N 18.43. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl. Вычислено, %: C 59.45; H 4.73; N 18.25.

**2-Метил-*N*-[2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил]акридин-9-амин гидрохлорид (**2б**).** Выход 64%, желтые кристаллы, т. пл. 197–198°C,  $R_f$  0.04. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3441 (N–H), 3175–2855 (C–H), 1632, 1574, 1478 (C=C), 1535 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.43 с (3H, CH<sub>3</sub>, акридин), 2.49 с (3H, CH<sub>3</sub>, имидазол), 3.22 м (2H, C<sup>1a</sup>H<sub>2</sub>), 4.52 т (2H, C<sup>2a</sup>H<sub>2</sub>,  $J = 6.8$ ), 7.23 т (1H, C<sup>7</sup>H,  $J = 7.5$ ), 7.48 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 8.5$ ), 7.54–7.58 м (2H, C<sup>3</sup>H + C<sup>5</sup>H), 7.71 т (1H, C<sup>6</sup>H,  $J = 7.7$ ), 7.88 с (1H, C<sup>1</sup>H), 8.07 с (1H, C<sup>1b</sup>H), 8.22 д (1H, C<sup>8</sup>H,  $J = 8.1$ ), 9.84 м (1H, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 362 (100) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 235 (51) [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>–H]<sup>+</sup>, 221 (48) [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>–H]<sup>+</sup>.

**2-Метокси-*N*-[2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил]акридин-9-амин гидрохлорид (**2в**).** Выход 70%, желтые кристаллы, т. пл. 248–249°C,

$R_f$  0.07. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3437 (N–H), 3162–2851 (C–H), 1632, 1593, 1570, 1470 (C=C), 1535 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.49 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.20 к (1H, C<sup>1a</sup>H,  $J = 6.0$ ), 3.98 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.53 т (1H, C<sup>2a</sup>H,  $J = 6.8$ ), 4.59 к (1H, C<sup>1a</sup>H,  $J = 6.1$ ), 4.78 т (1H, C<sup>2a</sup>H,  $J = 6.0$ ), 7.49 т (1H, C<sup>7</sup>H,  $J = 7.5$ ), 7.71 д. д (1H, C<sup>3</sup>H,  $J = 9.3, 2.6$ ), 7.80 с (1H, C<sup>1</sup>H), 7.93–7.97 м (2H, C<sup>4</sup>H + C<sup>6</sup>H), 8.07 с (1H, C<sup>1b</sup>H), 8.27 д (1H, C<sup>5</sup>H,  $J = 7.9$ ), 8.49 д (1H, C<sup>8</sup>H,  $J = 8.8$ ), 9.98 т (1H, NH,  $J = 6.1$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 378 (100) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 251 (34) [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O–H]<sup>+</sup>, 237 (23) [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O–H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 57.85; H 4.93; N 16.74. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·HCl. Вычислено, %: C 58.04; H 4.87; N 16.92.

Тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинках Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ, элюент – толуол–ацетон–этанол, 10:3:2. ИК спектры (KBr) получали с помощью спектрометра ФСМ 1201 Мониторинг. Масс-спектры регистрировали с помощью системы ACQUITY UPLC H-Class с УФ/масс-детекторами ACQUITY SQD Waters. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометре Bruker AV-600, используя в качестве растворителя ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Элементный анализ соединений определяли на CHN-анализаторе PerkinElmer 2400.

Испытания на антибактериальную активность растворов соединений с концентрацией 1.0 и 2.0% в ДМСО проводили в чашках Петри с агаровой средой, предварительно засеянной тест-штаммами микроорганизмов с микробной нагрузкой 10<sup>6</sup> микробных клеток в 1 мл, измеряя диаметр зон ингибирования через 24 ч. Диаметр зон угнетения роста тест-микробов измеряли с точностью до 1 мм [10].

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (проект № 4.9516.2017/БЧ).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кудрявцева Т.Н., Сысоев П.И., Попков С.В., Климова Л.Г. // ЖОХ. 2017. С. 1289; Kudryavtseva T.N., Sysoev P.I., Popkov S.V., Klimova L.G. // Russ. J.

- Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 8. P. 1702. doi 10.1134/S1070363217080102
2. Кудрявцева Т.Н., Ламанов А.Ю., Климова Л.Г., Назаров Г.В. // ЖОХ. 2018. С. 593; Kudryavtseva T.N., Lamanov A.Yu., Klimova L.G., Nazarov G.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 4. P. 676. doi 10.1134/S1070363218040102
  3. Кудрявцева Т.Н., Ламанов А.Ю., Климова Л.Г., Назаров Г.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2017. С. 123; Kudryavtseva T.N., Lamanov A.Yu., Klimova L.G., Nazarov G.V. // Russ. Chem. Bull. 2017. Vol. 66. N 1. P. 123. doi 10.1007/s11172-017-1709-8
  4. Howell L.A., Gulam R., Mueller A., O'Connell M.A., Searsey M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010. V. 20. P. 6956. doi 10.1016/j.bmcl.2010.09.128
  5. Denny W.A., Atwell G.J., Rewcastle G.W., Baguley B.C. // J. Med. Chem. 1987. Vol. 30. P. 658. doi 10.1021/jm00387a013
  6. Pat. US 0207909 (2003).
  7. Pat. US 0069301 (2009).
  8. Vogtherr M., Grimme S., Elshorst B., Jacobs D.M., Fiebig K., Griesinger C., Zahn R. // J. Med. Chem. 2003. Vol. 46. P. 3563. doi 10.1021/jm034093h
  9. Papadopoulou M.V., Trunz B.B., Bloomer W.D., McKenzie C., Wilkinson S.R., Prasittichai C., Brun R., Kaiser M., Torreele E. // J. Med. Chem. 2011. Vol. 54. P. 8214. doi 10.1021/jm201215n
  10. Государственная фармакопея Российской Федерации. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2015. Т. 1. С. 993.

## Synthesis and Antibacterial Activity of New N<sup>9</sup>-Substituted Acridine-9-amines

T. N. Kudryavtseva<sup>a\*</sup>, K. V. Bogatyrev<sup>a</sup>, P. I. Sysoev<sup>a</sup>, and L. G. Klimova<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Kursk State University, ul. Radishcheva 33, Kursk, 305000 Russia  
\*e-mail: labos.kgu@mail.ru

<sup>b</sup> Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Received June 21, 2018

Revised June 21, 2018

Accepted June 26, 2018

A method for the synthesis of N<sup>9</sup>-substituted acridine-9-amines by reacting 9-chloroacridines with 2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethanamine was developed. The synthesized compounds showed high antibacterial ability against *B. subtilis* bacteria compared with Rivanol and metronidazole.

**Keywords:** acridine-9-amines, metronidazole, antibacterial activity