

Поступило в редакцию: май 2014

УДК 547.835.5:579.61

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРИИ ПРОИЗВОДНЫХ ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ АКРИДОНУКСУСНЫХ КИСЛОТ

Т.Н. Кудрявцева,¹ К.В. Богатырев,¹ Л.Г. Климова², Е.А. Батуев³

¹ Курский государственный университет, 305000 г. Курск, ул. Радищева, 33
e-mail: labOS.kgu@mail.ru

² Курский государственный медицинский университет, 305041 г. Курск, ул. Карла
Маркса, 3

³ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, 119991 г. Москва, ул.
Вавилова, 32

Аннотация. Получены новые производные различных фторакридонуксусных кислот, исследована их противомикробная активность в отношении группы тест-штаммов микроорганизмов, обнаружено влияние структуры полученных соединений на их антибактериальную активность.

Ключевые слова: фторзамещенные акридонуксусные кислоты, сложные эфиры, амиды, противомикробное действие

Продолжая поиск биологически-активных веществ в ряду производных фторзамещенных акридонуксусных кислот (АУК) [1], нами была поставлена задача синтезировать серию новых продуктов, содержащих соединенный с конденсированной системой акридона посредством амидной или сложноэфирной связи дополнительный фармакофорный гетероциклический фрагмент. В качестве таких фармакофоров были выбраны 2-аминотиазол, 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанол, 2-(гидроксиметил)фуран, тетрагидро-2-фуранметанол, 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазол и 5-(4-гидроксифенил)-3H-1,2-дитиол-3-тион.

Выбор гетероциклических фармакофорных групп обусловлен следующими причинами: некоторые производные 2-аминотиазола обладают противомикробным действием [2,3], фрагмент 2-аминотиазола присутствует в структуре таких известных антибактериальных препаратов, как сульфатиазол, нитазол, карумонам, азтреонам, тенонитрозол, цефтриаксон [4].

Широко применяется в медицинской практике препарат метронидазол (2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанол), обладающий антипротозойным и противомикробным действием. Это соединение вызывает повреждения молекул ДНК за счет образования комплексов или разрывов цепи и эффективно в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, а также облигатных анаэробов, которые преобразуют метронидазол в реакционноспособный гидроксилламинный метаболит, что и приводит к необратимым изменениям структуры ДНК [5,6].

Производные 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазола, который можно рассматривать как часть молекулы тиамин (витамина В₁), обладают рядом полезных фармакологических свойств. Так, препарат клонетиазол (5-(2-хлорэтил)-4-метилтиазола этандисульфонат) оказывает седативное, снотворное и противосудорожное действие, а фторсодержащие аналоги 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазола проявляют бактериостатическую активность [7,8].

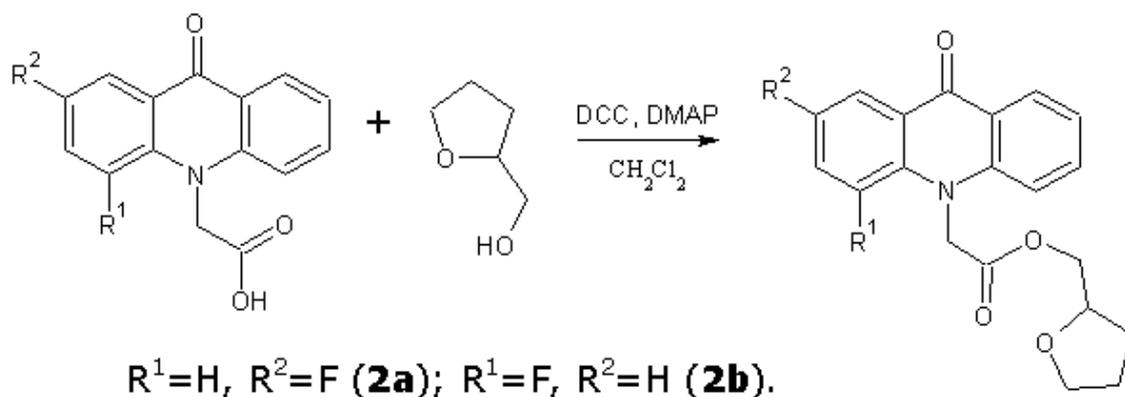
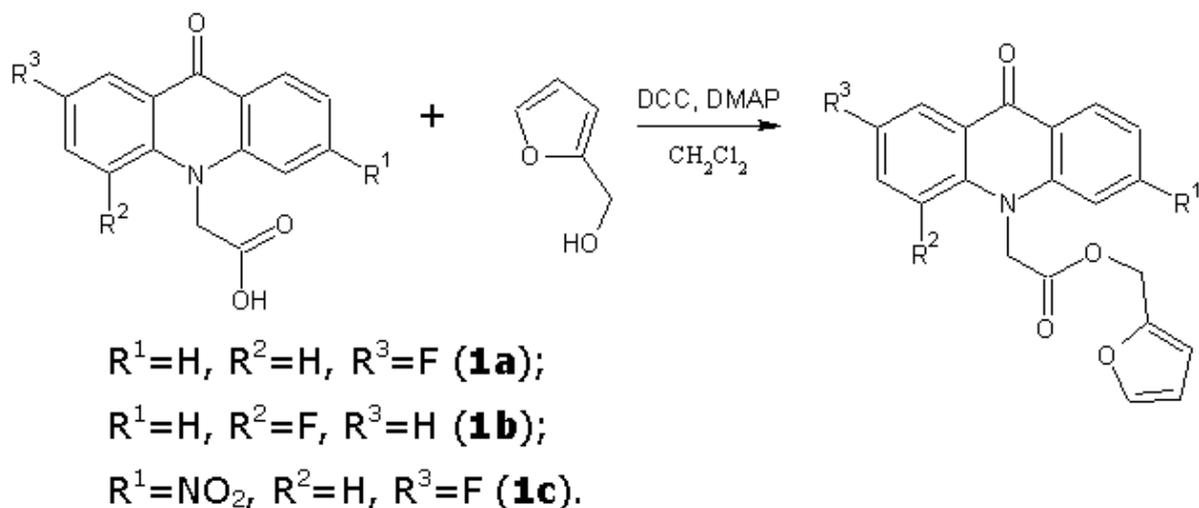
В настоящее время активно изучаются производные 5-(4-гидроксифенил)-3H-1,2-дитиол-3-тиона (ADT-OH), который является широко используемым для синтеза фармакологических

гибридов соединением-донором H₂S в живых организмах. Было установлено, что 4-(3Н-1,2-дитиол-3-тион-5-ил)фениловые эфиры различных карбоновых кислот проявляют противовоспалительное и противоопухолевое действие [9-11].

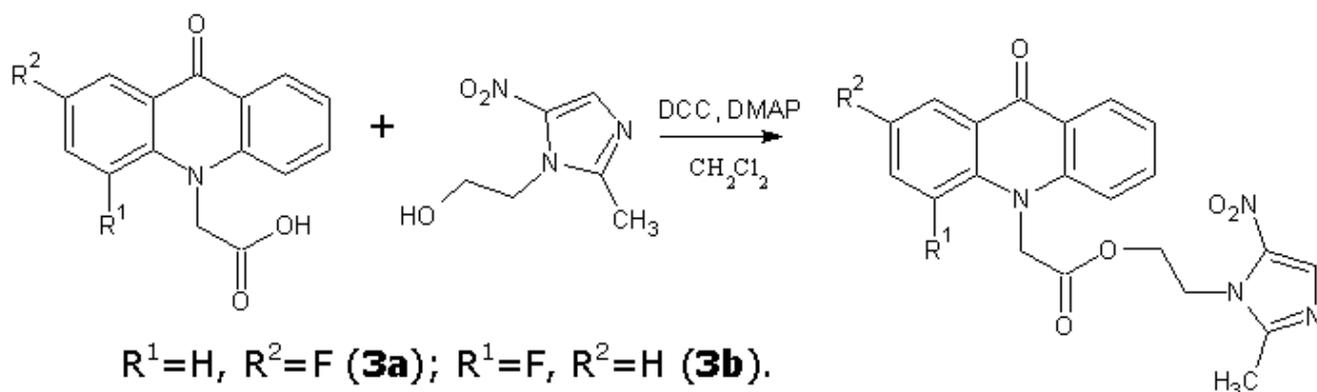
Фрагменты 2-(гидроксиметил)фурана и тетрагидро-2-фуранметанола также содержатся во многих биологически-активных веществах [12,13].

Одним из универсальных методов получения сложных эфиров и амидов является карбодиимидная активация карбоновых кислот. Для этих целей применяются различные карбодиимиды, из которых наиболее простой и дешевый N,N-дициклогексилкарбодиимид (DCC). Указанный метод синтеза и был использован для получения целевых соединений.

Тетрагидрофуран- и фуран-2-илметилловые эфиры различных фтораакридонуксусных кислот получали в среде дихлорметана в присутствии DCC и каталитических количеств N,N-диметиламинопиридина (DMAP) при комнатной температуре в течение 6 часов. Выпавший осадок N,N-дициклогексилмочевины отфильтровывали, растворитель упаривали, и полученные технические продукты очищали методом колоночной хроматографии (силикагель-60 Merck, элюент толуол: ацетон: этанол в объемных соотношениях 10:3:2).



Аналогичным образом синтезировали 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловые и 2-(2-метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-ил)этиловые эфиры 2- и 4-фтораакридонуксусных кислот.



		(ATCC 25922)	(ATCC 27853)	(ATCC 4636)	(ATCC 25923)	(ATCC 6633)	
		Зона задержки роста, мм					
3b	1	10.50±0.40	8.50±0.73	10.50±0.61	8.00±0.45	20.50±0.92	11.00±0.54
	2	9.00±0.79	7.00±0.56	10.50±0.67	8.00±0.70	22.50±0.85	11.00±0.69
Метро- нидазол	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
2b	1	10.50±0.54	10.50±0.66	10.00±0.60	9.00±0.58	7.00±0.38	12.00±0.75
	2	11.50±0.71	11.50±0.80	9.00±0.47	9.00±0.77	7.00±0.42	11.00±0.59
4	1	10.50±0.84	8.00±0.59	7.50±0.63	8.00±0.38	8.00±0.40	10.50±0.70
	2	12.50±0.62	8.50±0.50	8.00±0.45	8.50±0.56	9.50±0.81	12.00±0.68
Риванол	1	12.75±0.47	12.00±1.14	12.50±0.83	17.00±1.02	14.05±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

Наибольший интерес представляло определение антибактериального действия 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этилового эфира 4-фторакридонуксусной кислоты, так как ранее было установлено, что аналогичный эфир незамещенной АУК по ряду показателей ингибирует рост микроорганизмов эффективнее, чем исходный препарат метронидазол [14]. Однако полученный продукт **3b** в целом показал активность ниже, чем 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этиловый эфир АУК, но по значениям зон задержки роста *B.subtilis* превзошел метронидазол. Введение фтора в 4 положение акридонового кольца сопровождается снижением антибактериального действия и в случае соединений **2b** и **4**. В таблице 2 приведена сравнительная активность 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров незамещенной, 2- и 4-фтор АУК.

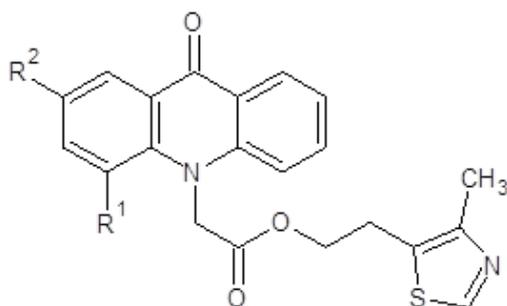


Таблица 2. Сравнительная антибактериальная активность 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров различных акридонуксусных кислот.

Веще-	C, %	<i>E. coli</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Pr.vulgaris</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
-------	---------	----------------	---------------------------	--------------------	------------------	-------------------	-----------------------------

Ство		(ATCC 25922)	(ATCC 27853)	(ATCC 4636)	(ATCC 25923)	(ATCC 6633)	(NCTC2625)
		Зона задержки роста, мм					
R ¹ =H, R ² =H	1	9.00±0.34	12.25±1.04	9.00±0.36	9.00±0.46	10.00±0.33	12.50±0.47
	2	9.00±0.51	13.50±0.56	10.00±0.39	9.25±0.52	10.50±0.72	14.00±0.32
R ¹ =H, R ² =F	1	8.80±0.71	10.05±0.94	11.50±0.32	14.00±0.75	10.00±0.37	13.50±0.94
	2	9.00±0.75	13.50±0.66	15.00±1.09	14.50±0.97	11.50±0.32	15.00±1.09
R ¹ =F, R ² =H	1	10.50±0.84	8.00±0.59	7.50±0.63	8.00±0.38	8.00±0.40	10.50±0.70
	2	12.50±0.62	8.50±0.50	8.00±0.45	8.50±0.56	9.50±0.81	12.00±0.68

Следует отметить, что 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловый эфир 2-фтор АУК обладает несколько более высоким противомикробным действием, чем незамещенный аналог, в то время как у производного 4-фтор АУК в целом наблюдается уменьшение антибактериальной активности.

Соединения **2b** и **4** по некоторым показателям активности сопоставимы с препаратом сравнения риванолом (наиболее близкое по структуре антибактериальное лекарственное средство – 2-этокси-6,9-диаминоакридина лактат).

Экспериментальная часть

ТСХ выполняли на пластинах «Sorbfil» ПТСХ-П-В-УФ, элюент – толуол: ацетон: этанол в объемных соотношениях 10:3:2. ИК-спектры получали с помощью спектрометра ФСМ 1201 Мониторинг, таблетки в KBr. Масс-спектры регистрировали системой ACQUITY UPLC H-Class с УФ/масс-детекторами ACQUITY SQD Waters. ЯМР ¹H спектры регистрировали на спектрометре Bruker AV-600, растворитель ДМСО-d₆.

Синтез различных фторакидонуксусных кислот и определение противомикробной активности осуществляли по методикам, описанным ранее [1]. Используемые в работе гетероциклические амины и спирты – коммерчески доступные реагенты.

Общая методика синтеза соединений 1-4

Смесь 3 ммоль соответствующей фторакидонуксусной кислоты, 3 ммоль спирта, содержащего пятичленный гетероциклический фрагмент, 0.61 г (3 ммоль) N,N-дициклогексилкарбодиимида, 0.04 г (0.33 ммоль) N,N-диметиламинопиридина и 30 мл CH₂Cl₂ перемешивают при комнатной температуре в течение 5-6 часов. Выпавший осадок N,N'-дициклогексилмочевины отфильтровывают, растворитель упаривают. Полученное техническое вещество очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле-60 Merck, элюент – толуол: ацетон: этанол в объемных соотношениях 10:3:2.

Общая методика синтеза соединений 5,6

Смесь 3 ммоль соответствующей фторакидонуксусной кислоты, 3 ммоль 2-аминотиазола или ADT-OH, 0.61 г (3 ммоль) N,N-дициклогексилкарбодиимида, 0.04 г (0.33 ммоль) N,N-диметиламинопиридина и 25 мл ДМФА перемешивают при комнатной температуре в течение 8-10 часов. Осадок N,N'-дициклогексилмочевины отфильтровывают, фильтрат выливают в 50 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают горячим раствором CHCl₃ (3x20 мл).

Фуран-2-илметил(2-фтор-9-оксоакридин-10(9Н)-ил)ацетат (1а)

Кристаллическое вещество темно-желтого цвета. Выход: 83 %, т.пл. 179-180 °С. $R_f = 0.81$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 352 $[M+H]^+$ (100), 272 $[C_{15}H_{10}FNO_3 + H]^+$ (20), 226 $[C_{14}H_{10}FNO - H]^+$ (84). ИК-спектр (KBr) ν , см^{-1} : 3120–2856 (C—H); 1744 (C=O_{эфирн.}); 1623 (C=O_{акридона}); 1603, 1493, 1470 (C—C_{ар}). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 5.22 (с, 2 H, C(2a)H₂); 5.52 (с, 2 H, C(1a)H₂); 6.49 (т, 1 H, C(2b)H, J = 3.1, J = 1.8); 6.56 (д, 1 H, C(1b)H, J = 3.1); 7.38 (т, 1 H, C(7)H, J = 7.4); 7.64 (д, 1 H, C(4)H, J = 8.8); 7.71 – 7.77 (м, 3 H, C(3)H, C(5)H, C(3b)H); 7.81 (т, 1 H, C(6)H, J = 7.9); 7.99 (дд, 1 H, C(1)H, J = 8.7, J = 2.8); 8.34 (д, 1 H, C(8)H, J = 7.9).

Фуран-2-илметил(4-фтор-9-оксоакридин-10(9Н)-ил)ацетат (1b)

Кристаллическое вещество коричневого цвета. Выход: 85 %, т.пл. 151-152 °С. $R_f = 0.84$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 352 $[M+H]^+$ (75), 272 $[C_{15}H_{10}FNO_3 + H]^+$ (31), 226 $[C_{14}H_{10}FNO - H]^+$ (100). ИК-спектр (KBr) ν , см^{-1} : 3108–2855 (C—H); 1744 (C=O_{эфирн.}); 1638 (C=O_{акридона}); 1603, 1499, 1463 (C—C_{ар}). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 5.27 (с, 2 H, C(2a)H₂); 5.30 (с, 2 H, C(1a)H₂); 6.50 (т, 1 H, C(2b)H, J = 3.0, J = 1.8); 6.60 (д, 1 H, C(1b)H, J = 2.9); 7.31 – 7.35 (м, 1 H, C(2)H); 7.39 (т, 1 H, C(7)H, J = 7.4); 7.61 (д, 1 H, C(5)H, J = 8.8); 7.67 (дд, 1 H, C(3)H, J = 15.3, J = 7.8); 7.73 (с, 1 H, C(3b)H); 7.81 (т, 1 H, C(6)H, J = 7.8); 8.15 (д, 1 H, C(1)H, J = 8.1); 8.28 (д, 1 H, C(8)H, J = 8.1).

Фуран-2-илметил(2-фтор-6-нитро-9-оксоакридин-10(9Н)-ил)ацетат (1с)

Кристаллическое вещество темно-оранжевого цвета. Выход: 74 %, т.пл. 153-154 °С. $R_f = 0.86$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 397 $[M+H]^+$ (64), 271 $[C_{14}H_9FN_2O_3 - H]^+$ (100). ИК-спектр (KBr) ν , см^{-1} : 3103–2857 (C—H); 1728 (C=O_{эфирн.}); 1651 (C=O_{акридона}); 1611, 1483, 1462 (C—C_{ар}), 1534 (NO₂). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 5.24 (с, 2 H, C(2a)H₂); 5.67 (с, 2 H, C(1a)H₂); 6.47 (т, 1 H, C(2b)H, J = 3.3, J = 1.5); 6.56 (д, 1 H, C(1b)H, J = 3.3); 7.69 (с, 1 H, C(3b)H); 7.78 – 7.82 (м, 2 H, C(3)H, C(4)H); 7.98 (д, 1 H, C(1)H, J = 8.4); 8.05 (д, 1 H, C(7)H, J = 8.8); 8.47 (с, 1 H, C(5)H); 8.51 (д, 1 H, C(8)H, J = 8.4).

Тетрагидрофуран-2-илметил(2-фтор-9-оксоакридин-10(9Н)-ил)ацетат (2а)

Кристаллическое вещество бледно-желтого цвета. Выход: 77 %, т.пл. 147-148 °С. $R_f = 0.79$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 356 $[M+H]^+$ (100), 272 $[C_{15}H_{10}FNO_3+H]^+$ (94), 226 $[C_{14}H_{10}FNO - H]^+$ (35). ИК-спектр (KBr) ν , см^{-1} : 3070–2855 (C—H); 1751 (C=O_{эфирн.}); 1627 (C=O_{акридона}); 1603, 1493, 1466 (C—C_{ар}), 1074 (C—O—C в тетрагидрофуран. фрагменте). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 1.44 – 1.50 (м, 1 H, C(2b)H); 1.67 – 1.75 (м, 2 H, C(2b)H, C(3b)H); 1.82 – 1.88 (м, 1 H, C(3b)H); 3.55 – 3.60 (м, 2 H, C(4b)H₂); 4.01 – 4.05 (м, 1 H, C(1b)H); 4.08 – 4.11 (м, 1 H, C(2a)H); 4.17 (дд, 1 H, C(2a)H, J=11.5, J=3.6); 5.49 (с, 2 H, C(1a)H₂); 7.37 (т, 1 H, C(7)H, J=7.6); 7.66 (д, 1 H, C(4)H, J=8.6); 7.71 – 7.78 (м, 2 H, C(3)H, C(5)H); 7.82 (т, 1 H, C(6)H, J=7.6); 7.98 (дд, 1 H, C(1)H, J=8.6, J=2.6); 8.33 (д, 1 H, C(8)H, J=8.1).

Тетрагидрофуран-2-илметил(4-фтор-9-оксоакридин-10(9Н)-ил)ацетат (2b)

Кристаллическое вещество желтого цвета. Выход: 82 %, т.пл. 142-143 °С. $R_f = 0.80$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 356 $[M+H]^+$ (100), 272 $[C_{15}H_{10}FNO_3+H]^+$ (81), 226 $[C_{14}H_{10}FNO - H]^+$ (20). ИК-спектр (KBr) ν , см^{-1} : 3071–2847 (C—H); 1750 (C=O_{эфирн.}); 1640 (C=O_{акридона}); 1601, 1498, 1461 (C—C_{ар}), 1084 (C—O—C в тетрагидрофуран. фрагменте). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 1.53 – 1.59 (м, 1 H, C(2b)H); 1.73 – 1.78 (м, 2 H, C(2b)H, C(3b)H); 1.89 – 1.95 (м, 1 H, C(3b)H); 3.61 – 3.69 (м, 2 H, C(4b)H₂); 4.06 – 4.09 (м, 1 H, C(1b)H); 4.14 – 4.17 (м, 1 H, C(2a)H); 4.24 (д, 1 H, C(2a)H, J=11.5); 5.28 (с, 2 H, C(1a)H₂); 7.32 – 7.35 (м, 1 H, C(2)H); 7.39 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.62 (д, 1 H, C(5)H, J=8.6); 7.69 (дд, 1 H, C(3)H, J=15.1, J=7.8); 7.82 (т, 1 H, C(6)H, J=7.5); 8.15 (д, 1 H, C(1)H, J=7.7); 8.29 (д, 1 H, C(8)H, J=7.9).

2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этил(2-фтор-9-оксоакридин-10(9Н)-ил)ацетат (3а)

Кристаллическое вещество бледно-желтого цвета. Выход: 62 %, т.пл. 224-225 °С. $R_f = 0.68$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 425 $[M+H]^+$ (100), 298 $[C_{17}H_{14}FNO_3 - H]^+$ (65), 272 $[C_{15}H_{10}FNO_3 + H]^+$ (67), 226 $[C_{14}H_{10}FNO - H]^+$ (29), 212 $[C_{13}H_8FNO - H]^+$ (8). ИК-спектр (KBr) ν , см^{-1} : 3129 – 2847 (C—H); 1742 (C=O_{эфирн.}); 1619 (C=O_{акридона}); 1601, 1493, 1462 (C=C, C=N); 1526 (NO₂).

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.28 (с, 3 H, CH_3); 4.53 (т, 2 H, $\text{C}(3\text{a})\text{H}_2$, $J=5.1$); 4.58 (т, 2 H, $\text{C}(2\text{a})\text{H}_2$, $J=5.0$); 5.39 (с, 2 H, $\text{C}(1\text{a})\text{H}_2$); 7.38 (т, 1 H, $\text{C}(7)\text{H}$, $J=7.5$); 7.50 (д, 1 H, $\text{C}(4)\text{H}$, $J=8.7$); 7.58 – 7.64 (м, 2 H, $\text{C}(3)\text{H}$, $\text{C}(5)\text{H}$); 7.68 (т, 1 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $J=7.8$); 7.79 (дд, 1 H, $\text{C}(1)\text{H}$, $J=8.8$, $J=2.7$); 7.98 (с, 1 H, $\text{C}(1\text{b})\text{H}$); 8.33 (д, 1 H, $\text{C}(8)\text{H}$, $J=8.0$).

2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этил(4-фтор-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (3b)

Кристаллическое вещество светло-коричневого цвета. Выход: 65 %, т.пл. 207-208 °С. $R_f = 0.71$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 425 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (95), 298 [$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNO}_3 - \text{H}$] $^+$ (100), 272 [$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_3 + \text{H}$] $^+$ (28), 254 [$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_2 - \text{H}$] $^+$ (12), 226 [$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FNO} - \text{H}$] $^+$ (73), 212 [$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{FNO} - \text{H}$] $^+$ (13). ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3129 – 2856 (C—H); 1738 (C=O $_{\text{эфирн.}}$); 1636 (C=O $_{\text{акридона}}$); 1610, 1601, 1497, 1462 (C=C, C=N); 1519 (NO_2). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.26 (с, 3 H, CH_3); 4.58 (т, 2 H, $\text{C}(3\text{a})\text{H}_2$, $J=5$); 4.62 (т, 2 H, $\text{C}(2\text{a})\text{H}_2$, $J=4.8$); 5.18 (с, 2 H, $\text{C}(1\text{a})\text{H}_2$); 7.32 – 7.35 (м, 1 H, $\text{C}(2)\text{H}$); 7.39 (т, 1 H, $\text{C}(7)\text{H}$, $J=7.4$); 7.49 (д, 1 H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J=8.8$); 7.63 (дд, 1 H, $\text{C}(3)\text{H}$, $J=15.2$, $J=7.8$); 7.78 (т, 1 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $J=7.8$); 7.95 (с, 1 H, $\text{C}(1\text{b})\text{H}$); 8.14 (д, 1 H, $\text{C}(1)\text{H}$, $J=7.8$); 8.28 (д, 1 H, $\text{C}(8)\text{H}$, $J=7.8$).

2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил(4-фтор-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (4)

Кристаллическое вещество желтого цвета. Выход: 80 %, т.пл. 146-147 °С. $R_f = 0.76$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 397 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100), 272 [$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_3 + \text{H}$] $^+$ (88), 226 [$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FNO} - \text{H}$] $^+$ (30), 213 [$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{FNO}$] $^+$ (7). ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3073–2855 (C—H); 1753 (C=O $_{\text{эфирн.}}$); 1647 (C=O $_{\text{акридона}}$); 1602, 1501, 1462 (C-C $_{\text{ар}}$); 1412 (тиазольн. кольцо). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.26 (с, 3 H, CH_3); 3.15 (т, 2 H, $\text{C}(3\text{a})\text{H}_2$, $J=6.3$); 4.39 (т, 2 H, $\text{C}(2\text{a})\text{H}_2$, $J=6.3$); 5.23 (с, 2 H, $\text{C}(1\text{a})\text{H}_2$); 7.32 – 7.36 (м, 1 H, $\text{C}(2)\text{H}$); 7.39 (т, 1 H, $\text{C}(7)\text{H}$, $J=7.4$); 7.51 (д, 1 H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J=8.8$); 7.66 (дд, 1 H, $\text{C}(3)\text{H}$, $J=15.0$, $J=7.9$); 7.80 (т, 1 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $J=7.9$); 8.15 (д, 1 H, $\text{C}(1)\text{H}$, $J=8.1$); 8.29 (д, 1 H, $\text{C}(8)\text{H}$, $J=7.9$); 8.82 (с, 1 H, $\text{C}(1\text{b})\text{H}$).

2-(2-фтор-9-оксоакридин-10(9H)-ил)-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид (5)

Кристаллическое вещество бледно-желтого цвета. Выход: 89 %, т.пл. 299-300 °С. $R_f = 0.81$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 354 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100), 254 [$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_2 - \text{H}$] $^+$ (100). ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3329 (N—H); 3164 – 2851 (C—H); 1683 (C=O $_{\text{амидн.}}$); 1620 (C=O $_{\text{акридона}}$); 1603, 1564, 1487, 1462 (C-C $_{\text{ар}}$). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 5.54 (с, 2 H, $\text{C}(1\text{a})\text{H}_2$); 7.26 (д, 1 H, $\text{C}(2\text{b})\text{H}$, $J=3.5$); 7.37 (т, 1 H, $\text{C}(7)\text{H}$, $J=7.1$); 7.53 (д, 1 H, $\text{C}(1\text{b})\text{H}$, $J=3.5$); 7.67 (д, 1 H, $\text{C}(4)\text{H}$, $J=8.4$); 7.74 (д, 1 H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J=8.6$); 7.78 – 7.85 (м, 2 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $\text{C}(3)\text{H}$); 8.00 (дд, 1 H, $\text{C}(1)\text{H}$, $J=7.6$, $J=2.8$); 8.35 (д, 1 H, $\text{C}(8)\text{H}$, $J=7.5$); 12.76 (с, 1 H, NH).

4-(3H-1,2-дитиол-3-тион-5-ил)фенил(2-фтор-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (6)

Кристаллическое вещество темно-оранжевого цвета. Выход: 71 %, т.пл. 216-217 °С. $R_f = 0,84$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 480 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100), 226 [$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FNO} - \text{H}$] $^+$ (10). ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 3061–2855 (C—H); 1753 (C=O $_{\text{эфирн.}}$); 1642 (C=O $_{\text{акридона}}$); 1603, 1485, 1466 (C-C $_{\text{ар}}$). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 5.79 (с, 2 H, CH_2); 7.41 (т, 1 H, $\text{C}(7)\text{H}$, $J = 7.2$); 7.47 (д, 2 H, $\text{C}(1\text{a})\text{H}$, $\text{C}(2\text{a})\text{H}$, $J = 8.3$); 7.76 – 7.80 (м, 1 H, $\text{C}(3)\text{H}$); 7.83 (с, 1 H, $\text{C}(5\text{a})\text{H}$); 7.87 – 7.90 (м, 2 H, $\text{C}(4)\text{H}$, $\text{C}(5)\text{H}$); 7.98-8.03 (м, 4 H, $\text{C}(1)\text{H}$, $\text{C}(6)\text{H}$, $\text{C}(3\text{a})\text{H}$, $\text{C}(4\text{a})\text{H}$); 8.36 (д, 1 H, $\text{C}(8)\text{H}$, $J = 8.0$).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации

Список литературы

1. Kudryavtseva T.N., Bogatyrev K.V., Sysoev P.I., Yar Zar Htun, Klimova L.G. Synthesis and study of antibacterial activity of some fluorosubstituted acridones derivatives // Fluorine notes: online journal. 2013. N 2 (87), URL: [/public/2013/2_2013/letters/rusindex.html](http://public/2013/2_2013/letters/rusindex.html) (Usage date 11.04.2014).
2. US Pat. 5856347 (1999).
3. Vukovic N., Sukdolak S., Solujic S., Milosevic T. Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 2-aminothiazole derivatives of 4-hydroxy-chromene-2-one // Archiv der Pharmazie. 2008. N 8. P. 491 – 496.
4. Kleemann A., Engel J. Pharmaceutical Substances. Stuttgart - New York: Thieme, 2001. 2409 с.
5. US Pat. 2013/0259947 A1 (2013).

6. Beena, Kumar N., Rohilla R.K., Roy N., Rawat D.S. Synthesis and antibacterial activity evaluation of metronidazole–triazole conjugates // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. N 5. P. 1396–1398.
7. Antonov E. A., Zhironov A. A., Kirsanov A. T., Krivolapov Yu. A., Sorokin A. A., Markovich Yu. D., Panfilov A. V. Synthesis of 5-(2-chloroethyl)-4-methylthiazole using the reaction of 5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazole with phosphorus pentachloride // Pharm. Chem. J. 1999. N 33. P. 658-660.
8. Lowe G., Potter B.V. L. Bacteriostatic activity of fluoro-analogues of 5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazole, a metabolic intermediate in the biosynthesis of thiamine // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1980. N 1. P. 2026-2028.
9. Li L., Rossoni G., Sparatore A., Lee L.C., Soldato P. D., Moore P. K. Anti-inflammatory and gastrointestinal effects of a novel diclofenac derivative // Free Radical Biology & Medicine. 2007. N 5. P. 706–719.
10. Kodela R., Chattopadhyay M., Kashfi K. NOSH-Aspirin: A novel nitric oxide–hydrogen sulfide-releasing hybrid: a new class of anti-inflammatory pharmaceuticals // Med. Chem. Lett. 2012. N 3. P. 257–262.
11. Perrino E., Cappelletti G., Tazzari V., Giavini E., Soldato P.D., Sparatore A. New sulfurated derivatives of valproic acid with enhanced histone deacetylase inhibitory activity // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. N 6. P. 1893–1897.
12. Milazzo I., Blandino G., Caccamo F., Musumeci R., Nicoletti G., Speciale A. Faropenem, a new oral penem: antibacterial activity against selected anaerobic and fastidious periodontal isolates // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003. N 3. P. 721–725.
13. Hao J., Chen B., Yao Y., Hossain M., Nagatomo T., Yao H., Kong L., Sun H. Practical access to four stereoisomers of naftidrofuryl and their binding affinity towards 5-hydroxytryptamine 2A receptor // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. N 10. P. 3441–3444.
14. Богатырев К. В., Кудрявцева Т. Н., Бушина Л. Г., Климова Л.Г. Синтез и изучение антимикробной активности новых производных акридонкарбоновых кислот // Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета. 2013. N 3. Том 2. URL: <http://scientific-notes.ru/pdf/032-018.pdf> (дата обращения 1.04.2014)

Статья рекомендована к публикации членом редколлегии проф. Елеевым А.Ф.