

СИНТЕЗ АМІДНИХ ПОХІДНИХ ІНДЕНОХІНОКСАЛІН-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ З АМІНОЕТАНОЛОМ І МОРФОЛІНОМ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Саонов К. Д.¹, Еберле Л. Д.^{1,2}, Шевченко О. В.¹, Ішков Ю. В.¹

¹Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

kiril5121997@gmail.com

Індено[1,2-*b*]хіноксаліновий каркас слугує основою для синтезу багатьох похідних, що проявляють біологічну активність і потенційно можуть слугувати основою для створення лікарських препаратів з широким спектром дії. Їх фармакологічна активність пояснюється механізмом інтеркаляції до ДНК: через пласку структуру вони здатні вбудовуватись у спіраль ДНК із порушенням її геометрії, внаслідок чого пригнічують реплікацію бактерій, вірусів, ракових клітин тощо. Тому метою даної роботи є синтез нових сполук інденохінаксалінового ряду – продуктів конденсації 11-оксоіндено[1,2-*b*]хіноксалін-6-карбонОВОЇ кислоти з аміноетанолом та морфоліном, а також дослідження їх афінитету до ДНК та антибактеріальної активності.

Цільові продукти отримано реакцією 11-оксоіндено[1,2-*b*]хіноксалін-6-карбонОВОЇ кислоти з відповідними сполуками, із використанням етилового естеру монохлорвугільної кислоти як проміжного агенту, що виконує роль активатора карбоксильної групи, попередньо перетворюючи її на змішано-ангідридну (Рис. 1). Виділені сполуки отримано з виходами 57 та 63 %, відповідно, вони представляють собою аморфні порошки жовтого кольору. Їх структуру було підтверджено методом хроматомас-спектрометрії та ¹H ЯМР-спектроскопії, чистота контролювалась методом ТШХ.

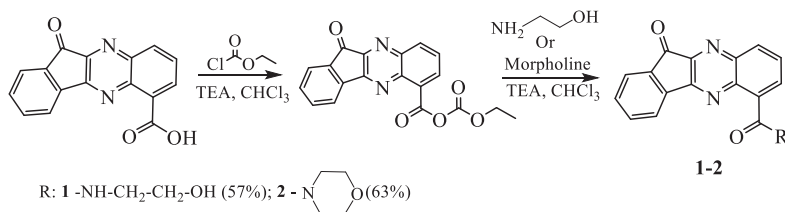


Рис. 1. Схема синтезу амідних похідних інденохіноксалін-6-карбонОВОЇ кислоти з аміноетанолом та морфоліном

Спектрофотометричним методом з подальшою комп'ютерною обробкою спектра було визначено кислотність отриманих продуктів. рКа складала 6,44±0,01, 7,13±0,01, відповідно, що є близькими значеннями до рКа біологічних рідин і означає потенційну можливість фармацевтичного використання отриманих сполук.

Методом конкуренції з етиділ бромідом з'ясовано, що обидва амідні взаємодіють з ДНК. Апроксимацією експериментальних даних були отримані криві «Доза-ефект», із середніх значень яких були розраховані константи асоціації сполук **1**, **2** із ДНК, з яких слідує, що сполука **1** утворює більш міцні комплекси ($K_x=6,92 \cdot 10^{-6}$, M⁻¹), ніж сполука **2** ($K_x=3,31 \cdot 10^{-6}$, M⁻¹). Отримані амідні були протестовані на антимікробну активність проти *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853. Виявлено, що сполука **1** ефективно пригнічує рост колоній *E. coli*. Проти грам-позитивних мікроорганізмів вона була не активною. Сполука **2** не виявила бактерицидного ефекту.