

УДК 547.835.5:546/547.07:543

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-МЕТОКСИ-9-АКРИДИНТИОЛОВ

А. А. МАРТЫНОВСКИЙ, А. И. ПАНАСЕНКО, Н. А. КЛЮЕВ, П. Б. КУРАПОВ,
Н. Н. МАЛОВИЧКО

(Лаборатория регуляторов роста и развития с.-х. растений)

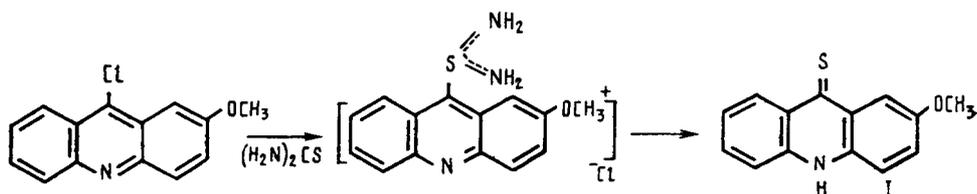
Впервые синтезированы биологически активные соединения на основе 2-метокси-9-акридинтиола. Описаны их физико-химические свойства (УФ, ИК- и масс-спектры, рКа) и изучена фармакологическая активность (токсичность, анальгезирующая, нейролептическая и противовоспалительная активность).

Производные акридина, как показали исследования [2—5, 8], наряду с антибактериальной активностью обладают противовирусным, противовоспалительным, противоопухолевым и другим действием. Следует отметить, что биоактивность препаратов на основе акридина не снижается в присутствии белка сыворотки крови [4]. В то же время они способствуют уменьшению сопротивляемости микроорганизмов к антибиотикам или сульфаниламидным препаратам [5].

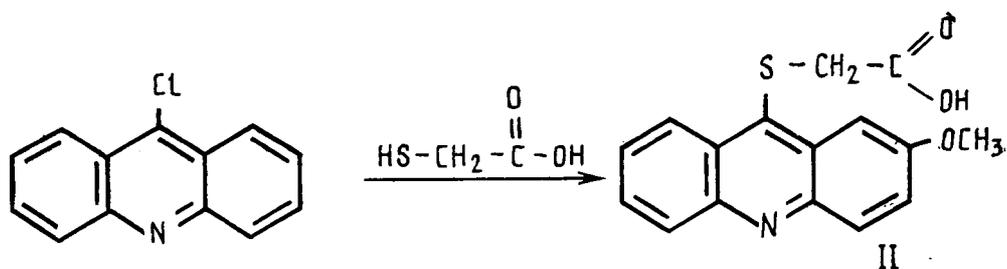
Целью настоящей работы являются синтез новых потенциально-физиологически активных соединений на основе 9-тиозамещенных акридинов, изучение их физико-химических свойств и фармакологической активности.

В настоящее время хорошо известен способ синтеза 9-акридинтиолов из соответствующих 9-хлорзамещенных акридинов, осуществляемый в присутствии NaHS [9, 10]. Этот метод страдает существенным недостатком: реакция осуществляется в присутствии токсичного сероводорода.

По усовершенствованной методике нами синтезированы 2-метокси-9-акридинтиол (I) и его производные (II—V) путем обработки соответствующего 9-хлоракридина тиомочевинной в среде диоксана (схема 1).



Реакция, по-видимому, протекает через стадию образования неустойчивых тиоурониевых солей, превращающихся в соответствующие производные 9-акридинтиола под действием кислот или щелочей. Соот-



ветственно 2-метоксиакридинил-9-тиогликолевая кислоту (II) была: получена путем взаимодействия 9-хлоракридина с тиогликолевой кислотой в среде фенола (схема 2). Этиловый эфир этой кислоты (III) легко образуется при взаимодействии соединения (I) с этиловым эфиром йодуксусной кислоты, который мы использовали для синтеза гидрозида указанной кислоты (IV) и ее диоксибензилиденгидразида (схема 3, V).

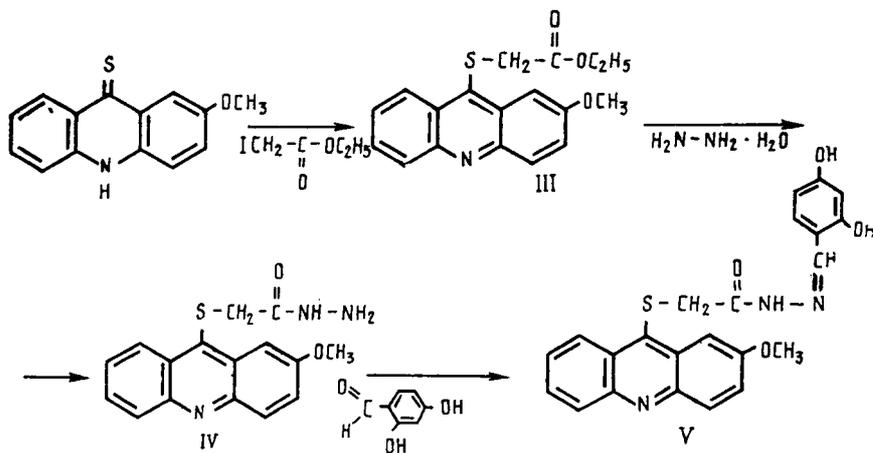


Схема 3.

Подробности синтеза соединений (I—V) освещены в экспериментальной части работы.

В табл. 1 и 2 приведены и интерпретированы УФ- и ИК-спектры соединений (I—V) в сравнении с акридином.

Электронные спектры соединения (I) в видимой области существенно отличаются от спектров соединений (II—V), поскольку 2-метокси-9-тиоакридон (I) в растворе существует преимущественно в тионной форме. Полосы поглощения тионной формы локализованы в области 430—490 нм. Тион-тиольная таутомерия этого и других замещенных 9-тиоакридонов была детально изучена нами ранее [6, 7].

Спектры соединений (II, III) близки между собой и аналогичны спектру поглощения акридина. Для этих соединений характерно наличие группы полос в области 380—410 нм. В спектрах катионов положение наиболее интенсивной из них меняется слабо, хотя интенсивность ее несколько возрастает, при этом исчезают полосы поглощения

Таблица 1

Электронные спектры поглощения и кислотно-основные свойства 2-метокси-9-акридинтиола (I) и его производных (II—V)

Соединение	pK _a	УФ-спектры, * _{макс} (lg ε)	
		Нейтральная молекула	Катион
Акридин	4,48	382(3,00)	404 (3,09)
I	-0,71±0,05 (H ₂ O)	350(3,74), 361 (3,67), 430(3,72), 454(4,02), 481 (4,08)	350(3,80), 366(4,08), 406(3,58), 430(3,75), 451 (3,81)
II	3,37±0,04	363(3,98), 390(3,84), 409 (3,82)	362(3,98), 377(4,12), 440 (3,76), 460(3,74)
III	3,75±0,04	348(3,77), 363(3,98), 392(3,91), 411 (3,90)	377 (4,20), 438(3,77), 460(3,77)
IV	4,0—6,0	438(3,77), 462 (3,76), 494(3,66)	346(3,54), 383(3,43), 400(3,62), 422(3,78)
V	5,01±0,03	365(3,86), 417 (4,00), 460(4,03), 493(3,97)	365(3,86), 422(4,06), 442 (4,01)

в области 390—409 нм, вместо них появляются полосы меньшей интенсивности в области 440—460 нм (табл. 1).

Спектры катионов соединений I, II и III также близки между собой (табл. 1). Это, как отмечалось нами в работе [6], свидетельствует о том, что при протонировании катион существует в виде соответствующего производного 9-меркаптоакридиния.

Введение в молекулу новых хромофорных групп (образование гидразидов IV и V) приводит к батохромному смещению длинноволновых полос поглощения, при этом существенно меняется и их форма. Катионы соединений IV и V по сравнению с нейтральными молекулами поглощают в коротковолновой области (табл. 1). Известно, что значение pK_a ацетгидразида равно 3,24 [1], следовательно, гидразиды IV и V протонируются в первую очередь по атому азота гидразидной группы. Этим и объясняется гипсохромное смещение полос поглощения при протонировании.

Нами были также изучены кислотные свойства синтезированных соединений (I—V) в 50 % этаноле (табл. 1). Значения pK_a соединений II и III и акридина близки. Введение в положение 9 акридинового ядра остатка тиюксусной кислоты или ее эфира в целом приводит к некоторому снижению основности атома азота (табл. 1). Измеренные нами величины pK_a Y соединений IV и V, как уже отмечалось выше, относятся к атому азота гидразидной группировки, однако поскольку значения pK_a гидразида и 2-метоксиакридина близки, можно полагать, что кватернизируются оба центра одновременно. Для того чтобы определить основность только гидразидного азота в гидразиде 2-метоксиакридинил-9-тиогликолевой кислоты, необходимо было ввести в акридиновое кольцо акцепторный заместитель, существенно понижающий основность азота акридина. С этой целью нами был синтезирован гидразид 3-хлоракридинил-9-тиогликолевой кислоты (VI)- и для него спектрофотометрическим методом определены значения pK_a^I и pK_a^{II} . Значения $pK_a^I = 5,65 \pm 0,02$ и pK_a соединения V близки, а $pK_a^{II} = 2,68 \pm 0,05$ близки к основности соединений II и III. Следовательно, основность соединений атома азота в соединениях IV и V составляет 5,0—5,7 единицы pH.

ИК-спектры (табл. 2) подтверждают структуру синтезированных нами соединений. Общим для этих соединений является наличие 2-метоксиакридинильного фрагмента, которому соответствуют полосы валентных колебаний $\nu_{C=O}$ в области 1620—1590 cm^{-1} и полосы внеплоскостных деформационных колебаний $\delta_{C=H}$ в областях 740—755 и 830—810 cm^{-1} , а также слабая полоса в области 860 cm^{-1} . Значение $\nu_{C=O}$ соединений II—V, как и следовало ожидать, меняется при переходе от кислоты к эфиру и гидразиду. Так, для соединения II интенсивная полоса поглощения карбонильной группы локализуется области 1700 cm^{-1} , что соответствует карбоновым кислотам. Образование сложноэфирной группировки приводит к смещению $\nu_{C=O}$ в области 1735 cm^{-1} , наоборот, $\nu_{C=O}$ соединений IV и V снижается соответст-

Таблица 2

ИК-спектры 2-метокси-9-акридинтиола (I) и его производных (II—V)

Соединение	ИК-спектры, cm^{-1}			
	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=C}$	$\delta_{C=H}$	Другие колебания
Акридин	—	1620	740	—
I	—	1590	755, 829, 860	1250, 3441
II	1700	1620, 1605	750, 830, 860	3080
III	1735	1633, 1611	755, 832, 836	1275
IV	1620	1620	745, 830, 865	3280
V	1650	1610, 1590	750, 810, 866	—

Масс-спектры соединений I—V, VII (приведены пики ионов с интенсивностью более 10 % от максимальной, кроме пиков M⁺)*

Ионы	Соединение, m/z (I)					
	I**	VII	II	III	IV	V
W _M	10,2	8,7	7,1	8,2	0,5	0,1
IM+1 ⁺	242 (16)	270(18)	300(15)	328(18)	314(1)	—
IM ⁺	241 (100)	269(100)	299(79)	327(100)	313(6)	433(2)
Образование ионов с заместителем в положении 9 акридинового кольца						
IM—H ⁺	240(10)	—	—	—	—	—
[M—HP] ⁺	—	—	—	—	281 (18)	281 (10)
[M—COR] ⁺	—	224 (20)	—	254(13)	—	—
Ф, [M—HCOR] ⁺	—	223 (38)	253(10)	253(10)	253(10)	253(12)
Ф ₁ [M—CHCOR1 ⁺	—	211 (29)	241 (36)	241 (19)	241 (100)	241 (100)
Ф ₂ . [M—CH ₂ COR1-	—	210(99)	240(100)	240 (80)	240 (60)	240 (45)
[Ф ¹ —CS] ⁺	197 (29)	167 (20)	197 (25)	197(36)	197(13)	197(18)
[Ф ₂ —CS] ⁺	—	166(90)	196 (26)	196 (28)	196(11)	196(26)
[CH ₂ COR] ⁺	—	59(10)	59(10)	87(12)	73 (15)	193(10)
[COR] ⁺	—	45(11)	45(13)	73(13)	59(10)	179(10)
[R] ⁺	—	—	—	45(10)	—	—
Образование ионов, связанных с заместителем ОСН₃ в положении 2 акридинового цикла						
[Ф—CH ₃] ⁺	—	—	283(16)	238 (20)	238 (25)	238(10)
[Ф—CH ₂ O] ⁺	—	—	223 (10)	223(19)	223 (32)	223 (29)
[Ф—CH ₃ O] ⁺	—	—	222 (13)	222 (20)	222 (10)	222 (—)
[Ф ₁ —CH ₃] ⁺	226(21)	—	—	—	226 (26)	226 (33)
[Ф ₁ —CH ₂ O] ⁺	211 (16)	—	211(10)	211 (62)	211 (25)	211 (28)
[Ф ₂ —CH ₃ O] ⁺	210(10)	180(10)	210(24)	210(10)	210 (24)	210 (30)
[(Ф ₁ —CH ₃)—CO—CS]	198 (28)	—	—	—	198 (39)	198(35)
[(Ф ₁ —CH ₃)—CO—CS] ⁻	154(20)	—	—	—	154 (24) ¹	154 (39)
[Ф ₁ —CHO] ⁺	212(14)	—	—	212 (22)	212(26)	212(25)
[Ф ₂ —CH ₃] ⁺	—	—	225(13)	225 (10)	225(16)	225(14)
[Ф ₂ —CHO] ⁺	—	—	211 (10)	211 (62)	211 (25)	211 (28)
(Ф ₂ —CH ₂ O) ⁺	—	—	210 (24)	210(10)	210 (24)	210(30)
[Ф ₂ —CH ₃ O] ⁺	—	179(13)	209 (24)	209 (29)	209 (45)	209 (63)
[(Ф ₂ —CH ₃)—CO] ⁺	—	—	197 (25)	197 (36)	197(13)	197(18)
[(Ф ₂ —CS)—CH ₂ O] ⁺	—	—	166 (22)	166 (29)	166(17)	166 (54)
[(Ф ₂ —CH ₃)—CO—CS] ⁺	—	—	153 (20)	153 (43)	153(15)	153(30)

* В масс-спектрах I—VII имеются пики ионов с интенсивностью <10%, характеризующие акридиновое ядро — m/z 178, 165, 151, 140, 139, 105,5: 105, 91, 77, 76. Ион с m/z 179 (соединение VII) возникает при прямом элиминировании частицы SCH₂COO из [M]⁺.

** Ф₁—для соединения I эквивалентно [M]⁺.

венно до 1620 и 1650 см⁻¹. Характеристики других полос соединений I—V приведены в табл. 2.

Для выяснения связи «структура — характер фрагментации» были изучены масс-спектры соединений I—V, полученные в условиях ионизации электронным ударом (табл. 3).

Рассмотрим детально распад соединения I и незамещенной акридинил-9-тиогликолевой кислоты VII с целью определения действия заместителей на характер фрагментации. В соединении I [M]⁺ соответствует структуре O₁ (схема 4). Из работы 4 известно, что молекулярный ион в основном (76 %) представлен тионной формой (для газовой фазы) и лишь частично (24 %) тиольной. Заряд [M]⁺ соединения I преимущественно локализован на метоксигруппе, так как вклад ионов, обусловленных распадом этого заместителя, явно преобладает и составляет в полном ионном токе около 50 % — ионы [Ф₁—CH₃]⁺, [Ф₁—CHO]⁺, [Ф₁—CH₂O]⁺, [Ф₁—CH₃O]⁺, [(Ф₁—CH₃)—CO]⁺ и [Ф₁—CH₃—CO—CS]⁺ (табл. 2). Брутто-состав осколочных ионов с m/z 212, 211, 198 и 197 подтвержден данными масс-спектрометрии высокого разрешения.

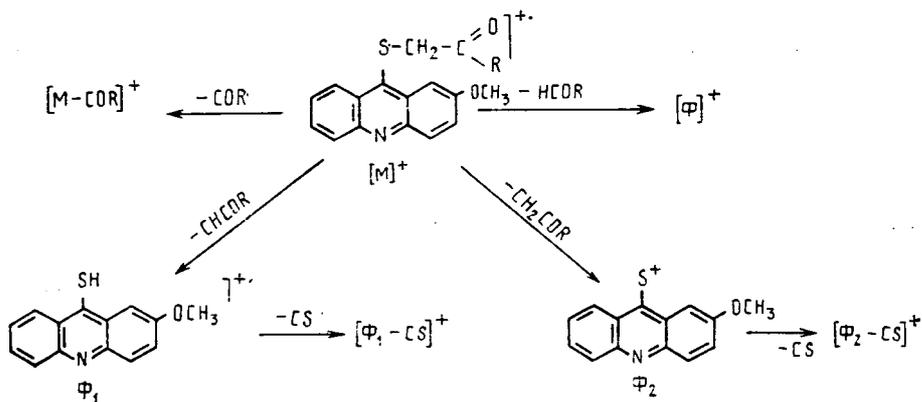


Схема 4.

В соединении VII, где 2-метоксигруппа отсутствует, нельзя исключить существование $[M]^+$ в бетаиновой форме, для которой характерны процессы: $[M]^+ \xrightarrow{-CH_2COO} \Phi_1$ и $[M]^+ \xrightarrow{-SCH_2COO} m/z\ 179$ (прямое элиминирование доказано техникой DAD и масс-спектром высокого разрешения). Однако замена подвижного карбоксильного атома водорода дейтерием (процент обогащения 50%) не приводит к сдвигу на 1 а. е. м. (в сторону больших масс) у иона Φ_1 и иона $m/z\ 179$, при этом их интенсивность остается постоянной. Данный факт однозначно доказывает существование $[M]^+$ в виде соответствующей кислоты.

Начальная фрагментация $[M]^+$ соединений II—V, напротив, обусловлена распадом заместителя R при атоме C₉ акридинового ядра, что позволяет предполагать локализацию заряда на карбоксильной группе — ионы $[M-COR]^+$, $[Ф]^+$, $[Ф_1]^+$ и $[Ф_2]^+$ (табл. 3).

После образования этих ионов осуществляются вторичные процессы распада, типичные для заместителя. Следует учитывать, что образование иона с $m/z\ 197$ в этом случае происходит по двум направлениям (табл. 3), что подтверждается данными масс-спектра высокого разрешения, так как пик иона с $m/z\ 197$ является дуплетным с соотношением интенсивностей 1:1.

Таблица 4

Токсичность и нейролептическая активность соединений I—V

Вид активности	Соединение				
	I	II	III	IV	V
ЛД ₅₀ , мг/кг	261 (220—310)	258 (220—330)	258 (210—320)	82 -(66—100)	815 (660—1010)
Влияние на длительность гексеналового сна:					
мин	69±4,0	55±5	54±5	92±7	82±4
% к контролю	85	91	67	114	136
	Этамниал натрия	Аминазин	Кофенибензоат	Гексенал	
Влияние на длительность гексеналового сна:					
мин	82±8	112±3 (крысы);	46±4 (крысы)	60±7	
мин		79±5 (мыши)	42±3 (мыши)		
в % к контролю	100	137, 132	57, 70	100	

Анальгезирующая активность соединений I—V

Соединение	Изменение болевого порога (% к контролю) во времени, мин					
	30	60	90	120	150	180
I	117±9	110±14	117±10	109±11	100±8	96±5
II	134±7	181±10	183±10	177±11	174±17	171±13
III	116±5	132±7	127±11	99±17	128±8	103±8
IV	148±26	193±33	205±32	195±28	169±18	144±16
V	132±6	158±7	152±9	144±15	136±6	127±26
Анальгин	137—20	165—40	187—30	155—35	150—20	127—26

В масс-спектрах соединений II—V четко зафиксированы все изменения в структуре заместителя R ионы $[\text{CH}_2\text{COOR}]^+$, $[\text{COR}]^+$ и $[\text{R}]^+$.

Стабильность к электронному удару (W_M) у соединений I—V, VII по сравнению с акридином невелика, она заметно снижается при возникновении лабильной амидной связи (соединения IV—V). Возникновение иона $[\text{M—HR}]^+$ характерно лишь для соединений IV и V, что предполагает миграцию подвижного атома водорода метиленовой группы к радикалу R через промежуточную стадию образования енола.

Проведенные биологические испытания показали, что 2-метокси-9-акридинтиол (I) обладает анальгезирующей, противовоспалительной и противомикробной активностью при умеренной токсичности (табл. 4 и 5).

Замена атома водорода в тио-группе 2-метокси-9-акридинтиола остатком уксусной кислоты приводит к увеличению как противовоспалительной, так и анальгезирующей активности, появлению слабо выраженной нейролептической и умеренной противогипоксической активности. LD_{50} для них находится на том же уровне (табл. 4—6). Как видно из табл. 4—6, этерификация и гидразидирование 2-метоксиакридинил-9-тиогликолевой кислоты в основном не сказывается на биологической активности соединений III, IV по сравнению с соединением II, у соединения IV лишь повышается токсичность. При блокировании атома водорода в гидразиде 2-метоксиакридинил-9-тиогликолевой кислоты остатком диоксибенальдегида резко снижается токсичность, повышается противовоспалительная, антигипоксическая и нейролептическая активность по сравнению с аналогичными показателями у соединения IV. Так, противовоспалительная активность находится на уровне индометацина, а нейролептическая — на уровне аминазина (табл. 4—6).

Таблица 6

Противовоспалительная и антигипоксическая активность соединений I—V

Показатель	Прирост объема лапки крысы (% к контролю) во времени, ч			Время жизни животных в условиях гипоксии	
	1	3	5	мин	%
Соединение:					
I	32±2	42±5	46±7	21=1=3 (крысы)	81
II	12±4	20±7	22±4	28±3 (мыши)	700
III	37±4	30±4	20±4	38±4 (крысы)	146
IV	23±5	35±7	38±5	27±4 (крысы)	103
V	13±3	21±3	16±2	38±4 (мыши)	950
Контроль (крысы)	38±4	52±8	76±11	26±6	100
Бутадион	24±10	37±13	31±10		
Индометацин	24±6	31±6	16±5		
Гутмин (крысы)				52±7	200
Контроль (мыши)				4±1,7	100
Гутмин (мыши)				55±4,8	1375

Экспериментальная часть

2-Метокси-тиоакридон (I). К горячему раствору 2,43 г (0,01 мол) 2-метокси-9-хлоракридина в 50 мл диоксана прибавляют 0,76 г (0,01 мол) тиомочевины (раствор в спирте). Смесь нагревают 5—10 мин ($t=100^{\circ}\text{C}$), охлаждают, фильтруют и осадок растворяют в 80 мл 5 % КОН, профильтрованный раствор подкисляют CH_3COOH до $\text{pH} = 7,0$. Осадок отделяют, промывают водой, сушат. Выход 2,3 г (95 %). Красные кристаллы, т. пл. $253\text{—}4^{\circ}\text{C}$ (из смеси ДМФА: $\text{H}_2\text{O} = 1:2$).

2-Метоксиакридинил-9-тиогликолевая кислота (II). К раствору 2,43 г (0,01 мол) 2-метокси-9-хлоракридина при избытке фенола прибавляют 1,84 г (0,02 мол) тиогликолевой кислоты и нагревают 2 ч ($t=100^{\circ}\text{C}$), охлаждают, добавляют эфир. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат, растворяют в 5 % растворе натрия гидроксида, фильтруют. Фильтрат подкисляют уксусной кислотой до $\text{pH}=7$. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2,7 г (90,3 %). Желтый кристаллический порошок с т. пл. $205\text{—}206^{\circ}\text{C}$ (из смеси ДМФА:вода=1:2).

Этиловый эфир 2-метоксиакридинил-9-тиогликолевой кислоты (III). К раствору 2,41 г (0,01 мол) 2-метокси-9-тиоакридона в 50 мл диметилформамида прибавляют раствор 0,56 г (0,01 мол) калия гидроксида в воде. Смесь нагревают на кипящей водяной бане до полного растворения осадка и прибавляют 3,21 г (0,015 мол) этилового эфира йодуксусной кислоты, нагревают на кипящей водяной бане 5—15 мин, охлаждают, выливают в воду. Осадок отделяют, промывают водой, сушат. Выход 2,53 г. (96 %). Желтые иглы с т. пл. $70\text{—}72^{\circ}\text{C}$ (из этанола).

Гидразид 2-метоксиакридинил-9-тиогликолевой кислоты (IV). К раствору 2,45 г (0,01 мол) этилового эфира 2-метоксиакридинил-9-тиогликолевой кислоты в 15—20 мл этанола прибавляют 0,02—0,03 мол гидразингидрата. Смесь оставляют при комнатной температуре на 24 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3,0 г (95,8%). Оранжевые кристаллы с т. пл. $185\text{—}187^{\circ}\text{C}$ (из 70 % этанола).

(2,4-Диоксибензалиден)-гидразид 2-метоксиакридинил-9-тиогликолевой кислоты (V). К раствору 2,45 г (0,01 мол) этилгидразидэфира 2-метоксиакридинил-9-тиогликолевой кислоты в 50 мл этанола прибавляют 1,38 г (0,01 мол) 2,4-диоксибензальдегида. Смесь нагревают при $50\text{—}70^{\circ}\text{C}$ в течение 10—15 мин, охлаждают, выливают в воду. Осадок отделяют, промывают водой, сушат. Выход 3,4 г (94,1 %). Коричневые кристаллы с т. пл. $138\text{—}140^{\circ}\text{C}$ (из смеси ДМФА:вода = 2:1).

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

ИК-спектры получены на приборе UR-20 в таблетках с KBr , масс-спектры низкого и высокого разрешения — на приборе фирмы «Varian» MAT 311a. Условия съемки спектров: ионизирующее напряжение — 70 эВ, ток эмиссии катода — 1000 мкА, ускоряющее напряжение — 3 кВ, температура съемки — $280\text{—}310^{\circ}\text{C}$. Пробы образцов вводили в ионный источник техникой прямого ввода. УФ-спектры получены на спектрофотометре «Hitachi ESP-3T», значения pKa измеряли в 50 % (об.) водном этаноле спектрофотометрическим методом.

Изучение всех видов фармакологической активности проводили на белых крысах линии Вистар массой 160—180 г и мышях массой 18—20 г. При этом синтезированные соединения вводили в виде раствора с твином-80 внутривенно в дозах 0,1 от LD_{50} на 1 кг массы животного.

Острую токсичность определяли на белых крысах по методу В. Б. Прозоровского с сотрудниками (табл. 4) [3], противовоспалительную активность — на белых крысах, применяя формалиновую мо-

дель воспаления по методу Л. С. Салаямона. Эталонном служили бутадион и индрометацин.

Для определения анальгезирующей активности соединений I—V использовали метод горячей пластинки [2]. Результаты исследований представлены в табл. 6. Влияние полученных веществ на длительность этиаминал-натриевого сна определяли по описанному в литературе методу [2].

Антигипоксическую активность синтезированных соединений I—V изучали в условиях гипоксической гипоксии на крысах-самцах линии Вистар и мышах-самцах. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно за 30 мин до помещения животных в барокамеру, где создавали условия гипоксической гипоксии (высота 10 000 м). Определяли время жизни животных в условиях гипоксии. В качестве эталона сравнения использовали гутимин, который вводили в дозе 100 мг/кг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альберт А., Сержант Е. Константы ионизации кислот и оснований. — Л.: Химия, 1964. — 2. Гайдукевич А. Н. Синтез, строение и реакционная способность производных акридина. — Автореф. докт. дис. Харьков, 1981. — 3. Государственная фармакопея СССР. — М.: Медицина, 1968. — 4. Ильина Т. Б., Ершова Л. Я. О механизме действия акридиновых соединений на задержку развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. — Пробл. туберкулеза, 1975, № 9, с. 64—67. — 5. Кожухарь И. П., Черно мордик А. Б. О предупреждении развития устойчивости к антибиотикам. — Антибиотики, 1967, № 8, с. 715—717. — 6. Курапов П. Б., Мартыновский А. А., Ключев Н. А. и др. Таутомерия в ряду замещенных 9-акридинтионов. — Химия гетероц. соедин., 1984, № 11, с. 1519—1524. — 7. Курапов П. Б., Мартыновский А. А., Ключев Н. А. и др. Таутомерия и кислотно-основные свойства 9-акридинтиона и его замещенных. — Изв. ТСХА, 1984, вып. 6, с. 165—168. — 8. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Наука, т. 1 и 2, 1977. — 9. Чернцов О. М. О мезодериватах акридина. — ЖОХ, 1944, т. 14, № 3, с. 186—195. — 10. Acheson R. M., Burstall C. W., Jefford B. F. et al. J. Chem. Soc., 1954, p. 3742—3746.

Статья поступила 5 июня 1988 г.

SUMMARY

2-Methoxy-9-acridinethion, 2-methoxyacridinyl-9-thioacetic acid and its derivatives are synthesized and physicochemical properties of these compounds are studied. Pharmacology of these substances has been also investigated.