

Статья посвящается юбилею академика РАН Ирины Петровны Белецкой

АМИНОПРОИЗВОДНЫЕ АКРИДИНА: СИНТЕЗ, ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ

© 2023 г. А. В. Щепочкин^{1,2*}, А. Ф. Углова^{1,2}, И. А. Утепова^{1,2}, Е. С. Градоблянская²,
М. А. Аверков^{1,2}, Н. В. Ковалёва³, Е. В. Рудакова³, Н. П. Болтнева³, О. Г. Серебрякова³,
Г. Ф. Махаева³, академик РАН В. Н. Чарушин^{1,2}, академик РАН О. Н. Чупахин^{1,2}

Поступило 30.11.2022 г.

После доработки 11.01.2023 г.

Принято к публикации 13.01.2023 г.

Разработан простой и доступный подход к синтезу новых аминокпроизводных акридина, основанный на методологии прямой функционализации С–Н-связи. Исследовано ингибирующее действие синтезированных соединений в отношении холинэстераз и карбоксилэстеразы, а также их антиоксидантная активность. Показана высокая анти-БХЭ активность N-метил-пиперазинового производного, который может быть перспективен для дальнейшей оптимизации с целью создания на его основе нового ряда соединений, эффективных в области лечения нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: прямая С–Н-функционализация, аминирование, акридин, антихолинэстеразная активность, антиоксидантная активность

DOI: 10.31857/S268695352370019X, **EDN:** OWVLWQ

Производные акридина имеют широкий спектр применений в медицинской и ветеринарной практике в качестве антибактериальных [1], противомаларийных [2], антилейшманиальных и антитрипаносомных [3], противовирусных [4], противоопухолевых [5–7] и антиприонных [8, 9] агентов. Известно также об их противовоспалительном и антидиабетическом действии [10, 11], а также об эффективности при лечении болезни Альцгеймера [12–14]. Таким образом, производные акридина могут рассматриваться в качестве основного структурного фрагмента для разработки новых гибридных многоцелевых лекарственных средств, обладающих комплексной активностью [15].

Учитывая наличие внешней аминокгруппы в таких препаратах акридинового ряда, как “такрин” или “велнакрин”, эффективных для лечения болезни Альцгеймера (БА) и других нейродегенеративных заболеваний (рис. 1), и широкие возможности ее химической модификации, в настоящей работе были синтезированы и исследованы новые производные акридинов, несущие в своем составе аминокгруппу.

Наиболее распространенным методом аминирования акридина является замещение подвижного атома галогена в азаароматическом кольце [16, 17]. Однако предварительное введение атома галогена в пиридиновый цикл, длительное протекание реакций и необходимость применения жестких условий являются очевидными недостатками данного метода. Альтернативным способом получения 9-замещенных акридинов является С–Н-функционализация [18]. Данный метод получил широкое распространение в последние десятилетия благодаря ряду значительных преимуществ в сравнении с классическими реакциями кросс-сочетания [19, 20]. Так, реакции прямой С–Н-функционализации свободны от катализа переходными металлами, при этом отсутствует необходимость предварительного введения уходящих групп, что обеспечивает эффективный и малоотходный путь трансформации молекул [21, 22].

¹ Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского Уральское отделение
Российской академии наук, 620990 Екатеринбург, Россия

² Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
620002 Екатеринбург, Россия

³ Институт физиологически активных веществ
Федерального исследовательского центра проблем
химической физики и медицинской химии Российской
академии наук, 142432 Черноголовка, Россия

* E-mail: avs@ios.uran.ru

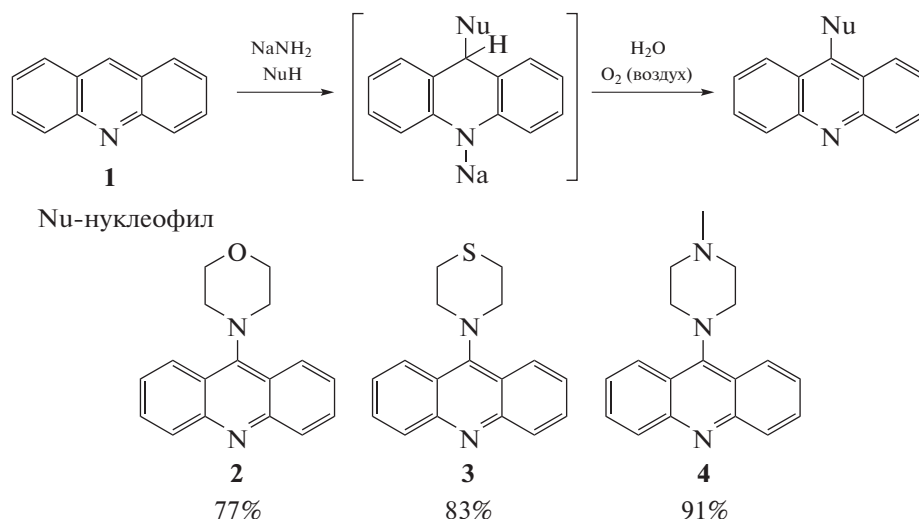


Схема 1. Синтез аминопроизводных акридина 2–4 “морфолинового” типа.

Ранее опубликован ряд работ по нуклеофильной С–Н-функционализации акридинов, включая реакции их прямого аминирования с использованием аминосоединений, а также амидов в роли *N*-центрированных нуклеофилов [23, 24]. При этом подобные процессы с участием азолов в литературе упоминаются, но носят фрагментарный характер [25, 26].

Нами разработан способ получения аминопроизводных акридина, основанный на прямой функционализации С–Н-связи. Метод отличается простотой и атомной экономностью [27, 28] и может быть осуществлен двумя способами. Первый применим к морфолину и другим циклоалкиминам и основан на активации нуклеофила амидом натрия. Образующийся в результате нуклеофильного присоединения дигидроакридиновый интермедиат окисляется кислородом воздуха, давая целевые продукты 2–4 с отличными выходами (схема 1).

Второй подход, включающий активацию исходного акридина ангидридом трифторметансульфокислоты, предполагает присоединение NH-кислот азольного ряда и ароматизацию промежуточных дигидроакридинов под действием основания в спиртовом растворе. Метод дает возможность осу-

ществить введение широкого ряда нуклеофилов “азольного” типа с хорошими выходами (схема 2).

Таким образом, предложенные методы синтеза 9-замещенных акридинов оказываются взаимодополняющими.

БА, как и другие нейродегенеративные заболевания, имеет мультифакторную природу. Известно, что ключевая роль при этом принадлежит нарушению процессов холинергической нейротрансмиссии и развитию окислительного стресса. Ранее среди 9-замещенных производных акридина нами были найдены соединения, сочетающие эффективное ингибирование ацетилхолинэстеразы (АХЭ, КФ 3.1.1.7), бутирилхолинэстеразы (БХЭ, КФ 3.1.1.8) с довольно высокой антирадикальной активностью [13]. В связи с этим мы исследовали эстеразный профиль синтезированных соединений 2–8 – их ингибирующую активность в отношении холинэстераз – АХЭ и БХЭ и структурно близкого холинэстеразам фермента карбоксилэстеразы (КЭ, 3.1.1.1), ингибирование которой может приводить к нежелательным лекарственным взаимодействиям, а также оценили антиоксидантный потенциал синтезированных соединений в двух тестах: АБТС – оценка радикал-катион (АБТС^{•+}) связывающей способности [29] и

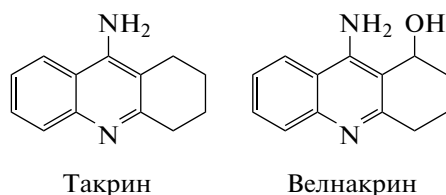


Рис. 1. Препараты, используемые ранее для лечения нейродегенеративных заболеваний.

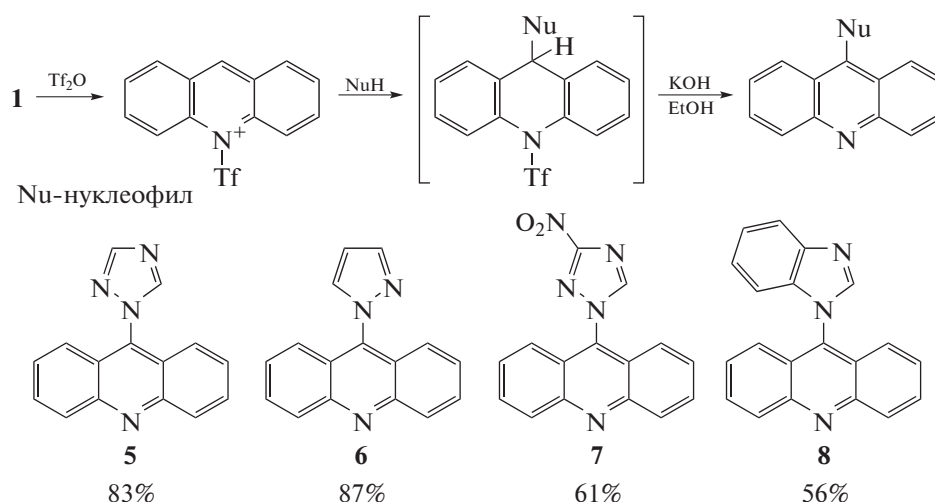


Схема 2. Синтез азолилзамещенных акридинов 5–8.

FRAP (*Ferric Reducing Antioxidant Power*) – оценка железовосстанавливающей способности [30]. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, синтезированные производные акридина слабо ингибируют АХЭ, в то время как активность в отношении БХЭ в целом несколько выше. Морфолиновое производное 3 и

пиразольное 6 проявляют умеренную анти-БХЭ активность ($IC_{50} = 46.1 \pm 3.2$ и 60.1 ± 5.9 мкМ соответственно), а N-метил-пиперазиновое производное 4 демонстрирует довольно высокую анти-БХЭ активность ($IC_{50} = 5.82 \pm 0.40$ мкМ). В отношении КЭ соединения 2, 4–8 не активны, соединение 3 проявляет очень слабую ингибиторную

Таблица 1. Эстеразный профиль соединений 2–8 и их железовосстанавливающая активность

№	Ингибиторная активность в отношении АХЭ, БХЭ и КЭ IC_{50} (мкМ) и % ингибирования активности фермента соединением в концентрации 20 мкМ			Железо-восстанавливающая активность в тесте FRAP, TE ^a
	АХЭ	БХЭ	КЭ	
2	$12.8 \pm 1.5\%$	$18.6 \pm 1.6\%$	н.а. ^б	н.а.
3	$9.8 \pm 1.3\%$	46.1 ± 3.2^б	$7.6 \pm 1.1\%$	н.а.
4	$18.1 \pm 1.4\%$	5.82 ± 0.40	н.а.	н.а.
5	$8.3 \pm 1.2\%$	$6.0 \pm 0.9\%$	н.а.	0.06 ± 0.02
6	$8.0 \pm 1.3\%$	60.1 ± 6.1	н.а.	0.06 ± 0.01
7	$8.9 \pm 1.2\%$	$11.9 \pm 1.5\%$	н.а.	0.04 ± 0.02
8	$4.2 \pm 1.0\%$	$12.9 \pm 1.6\%$	н.а.	н.а.
Такрин	0.60 ± 0.05	0.0290 ± 0.0002	н.а.	н.а.
BNPP	н.а.	н.а.	$99.1 \pm 0.93\%$	н.о. ^с
Тролокс	н.о.	н.о.	1.80 ± 0.11	1.0

^a TE (*Trolox equivalents*, FRAP) – величина железовосстанавливающей активности, соответствующая отношению концентраций тролокса и исследуемого соединения, вызывающих одинаковый эффект. ^б Цифры в третьей колонке без указания единиц измерения соответствуют IC_{50} (БХЭ) в мкМ. ^в Нет активности (здесь и далее). ^с Не определяли (здесь и далее).

активность, что указывает на отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий при потенциальном клиническом применении данных соединений.

Результаты исследования собственной **антиоксидантной** активности синтезированных аминопроизводных акридина показали отсутствие радикал-связывающей активности у всех соединений в тесте АБТС, а также отсутствие (соединения **2–4**, **8**) или слабую железо-восстанавливающую активность (соединения **5–7**) в тесте FRAP.

ВЫВОДЫ

Таким образом, были разработаны эффективные методы прямой функционализации С–Н-связи, позволяющие получать новые труднодоступные ранее аминопроизводные акридина. Исследован эстеразный профиль новых соединений. Показано умеренное ингибирование БХЭ морфолиновым и пиразольным производными акридина и найдено *N*-метил-пиперазиновое производное, проявляющее довольно высокую ингибирующую активность в отношении БХЭ. В перспективе данное соединение может быть использовано для последующих химических модификаций с целью создания на его основе нового ряда соединений, обладающих когнитивно-стимулирующим эффектом и антиоксидантными свойствами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H ЯМР регистрировали на приборе AVANCE DRX-400 (“BrukerBioSpin”) ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проводили на анализаторе CHN PE 2400, серия II “Perkin Elmer Instruments”. ИК-спектры записаны на ИК-Фурье спектрометре Spectrum Two Perkin-Elmer с приставкой UATR. Область сканирования составляла 400–4000 см^{-1} при разрешении 4 см^{-1} . Все используемые растворители сушили и перегоняли по стандартным методикам. Все реагенты приобретены в коммерческих источниках и использованы без дополнительной очистки.

Методика синтеза аминопроизводных акридина 2–4. Смесь 6 ммоль соответствующего амина и 5.6 ммоль NaNH_2 в 10 мл сухого ТГФ перемешивали 1 ч в атмосфере аргона. Затем вносили 0.250 г (1.4 ммоль) акридина и перемешивали при комнатной температуре 8 ч. К реакционной массе добавляли 30 мл воды и перемешивали на воздухе 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

4-(Акридин-9-ил)морфолин 2. Выход 77%, порошок желтого цвета, $T_{\text{пл.}} = 177–178^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц, δ , м. д., J , Гц): 3.61, 3.95 (оба т, по 4 Н, CH_2 , J 4.5 Гц); 7.62–7.53 (м, 2 Н, CH^{Ar}),

7.88–7.72 (м, 2 Н, CH^{Ar}), 8.23–8.05 (м, 2 Н, CH^{Ar}), 8.58–8.34 (м, 2 Н, CH^{Ar}). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц, δ , м. д.): 52.69, 67.22, 123.46, 124.79, 124.92, 129.80, 129.91, 149.75, 153.47. ИК (UATR), см^{-1} : 2849, 2820, 1552, 1517, 1416, 1111, 752, 657. Найдено, %: С, 77.07; Н, 5.95; N, 10.54. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, %: С, 77.25; Н, 6.10; N, 10.60.

4-(Акридин-9-ил)тиоморфолин 3. Выход 82%, порошок желтого цвета, $T_{\text{пл.}} = 190–191^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц, δ , м. д., J , Гц): 2.98–2.91 (м, 4 Н, CH_2), 3.81–3.74 (м, 4 Н, CH_2), 7.67–7.52 (м, 2 Н, CH^{Ar}), 7.88–7.76 (м, 2 Н, CH^{Ar}), 8.18–8.07 (м, 2 Н, CH^{Ar}), 8.47–8.38 (м, 2 Н, CH^{Ar}). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц, δ , м. д.): 27.94, 54.54, 123.90, 124.84, 125.20, 129.75, 129.98, 149.80, 154.74. ИК (UATR), см^{-1} : 2904, 2820, 1551, 1516, 1417, 754, 650. Найдено, %: С, 72.88; Н, 5.71; N, 9.86. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$, %: С, 72.82; Н, 5.75; N, 9.99.

9-(4-Метилпиперазин-1-ил)акридин 4. Выход 90%, порошок желтого цвета, $T_{\text{пл.}} = 152–153^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц, δ , м. д., J , Гц): 2.37 (с, 3 Н, CH_3), 2.70–2.63 (м, 4 Н, CH_2), 3.62 (т, 4 Н, CH_2 , J 4.6 Гц), 7.59–7.52 (м, 2 Н, CH^{Ar}), 7.82–7.74 (м, 2 Н, CH^{Ar}), 8.10 (д, 2 Н, CH^{Ar} , J 8.7 Гц), 8.39 (д, 2 Н, CH^{Ar} , J 8.7 Гц). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц, δ , м. д.): 46.18, 52.47, 55.74, 123.41, 124.71, 124.87, 129.79, 129.89, 149.73, 154.14. ИК (UATR), см^{-1} : 2967, 2934, 2786, 1552, 1517, 1429, 751, 653. Найдено, %: С, 77.83; Н, 6.68; N, 15.32. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3$, %: С, 77.95; Н, 6.90; N, 15.15.

Методика синтеза аминопроизводных акридина 5–8. К раствору 0.447 г (2.5 ммоль) акридина в 10 мл ацетонитрила добавляли 0.197 мл (1.2 ммоль) ангидрида трифторметансульфокислоты, перемешивали 30 мин, затем добавляли 1 ммоль соответствующего азота. Реакционную массу перемешивали 12 ч, растворитель отгоняли. Остаток растворяли в 10 мл этанола, вносили 0.168 г (3 ммоль) КОН и перемешивали 30 мин. Этанол отгоняли, остаток промывали водой и очищали колоночной хроматографией (силикагель, АсОEt). Полученный продукт дополнительно перекристаллизовывали из этанола.

9-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)акридин 5. Выход 83%, кристаллический порошок желтого цвета, $T_{\text{пл.}} = 231–232^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц, δ , м. д., J , Гц): 7.60–7.44 (м, 2 Н, CH^{Ar}), 7.76–7.70 (м, 2 Н, CH^{Ar}), 8.02–7.95 (м, 2 Н, CH^{Ar}), 8.34 (д, 2 Н, CH^{Ar} , J 7 Гц), 8.61, 9.29 (оба с, по 1 Н, N–CH–N). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц, δ , м. д.): 121.9, 122.5, 128.4, 129.3, 131.2, 137.7, 147.7, 148.7, 153.2. ИК (UATR), см^{-1} : 3091, 1776, 1630, 1615, 1553, 1517, 1311, 1125, 1007, 858, 805. Найдено, %: С, 73.03; Н, 4.21; N, 22.70. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4$, %: С, 73.16; Н, 4.09; N, 22.75.

9-(1*H*-пиразол-1-ил)акридин 6. Выход 87%, порошок желтого цвета, $T_{пл.} = 200–201^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц, δ , м. д., J , Гц): 6.81 (т, 1 Н, СН, J 2.2 Гц) 7.54–7.52 (м, 2 Н, СН^{Ar}), 7.70–7.67 (м, 2 Н, СН^{Ar}), 7.96–7.93 (м, 2 Н, СН^{Ar}), 8.06 (д, 1 Н, СН, J 1.9 Гц), 8.31–8.29 (м, 2 Н, СН^{Ar}), 8.42 (д, 1 Н, СН, J 2.4 Гц). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц, δ , м. д.): 107.17, 122.27, 123.13, 127.68, 129.23, 130.92, 134.58, 141.39, 141.57, 148.88. ИК (UATR), cm^{-1} : 3091, 1766, 1631, 1615, 1511, 1485, 1442, 1194, 1087, 1039, 865. Найдено, %: С, 78.24; Н, 4.68; N, 16.92. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3$, %: С, 78.35; Н, 4.52; N, 17.13.

9-(3-нитро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)акридин 7. Выход 61%, порошок желтого цвета, $T_{пл.} = 241–242^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц, δ , м. д., J , Гц): 7.81–7.72 (м, 4 Н, СН^{Ar}), 8.04–8.00 (м, 2 Н, СН^{Ar}), 8.37 (д, 2 Н, СН^{Ar}, J 8.8 Гц), 9.57 (с, 1 Н, N–CH–N). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц, δ , м. д.): 121.58, 122.42, 128.90, 129.35, 131.42, 135.96, 148.61, 149.92, 163.82. ИК (UATR), cm^{-1} : 3127, 1559, 1548, 1518, 1504, 1317, 1300, 834, 751, 644. Найдено, %: С, 61.76; Н, 3.25; N, 23.90. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$, %: С, 61.85; Н, 3.11; N, 24.04.

9-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)акридин 8. Выход 56%, кристаллический порошок желтого цвета, $T_{пл.} = 240–242^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц, δ , м. д., J , Гц): 6.95–6.92 (м, 1 Н, СН^{Ar}), 7.31–7.15 (м, 1 Н, СН^{Ar}), 7.49–7.33 (м, 3 Н, СН^{Ar}), 7.76–7.58 (м, 2 Н, СН^{Ar}), 8.05–7.90 (м, 3 Н, СН^{Ar}), 8.38–8.36 (м, 2 Н, СН^{Ar}), 8.76 (с, 1 Н, N–CH–N). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц, δ , м. д.): 110.6, 120.1, 122.5, 122.8, 122.9, 124.0, 128.1, 129.6, 131.1, 135.9, 136.9, 142.9, 145.1, 149.0. ИК (UATR), cm^{-1} : 3070, 1554, 1518, 1486, 747, 649. Найдено, %: С, 81.46; Н, 4.24; N, 14.30. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3$, %: С, 81.34; Н, 4.44; N, 14.23.

Биологические исследования. Для определения эстеразного профиля соединений исследовали их ингибиторную активность в отношении коммерческих препаратов АХЭ эритроцитов человека, БХЭ сыворотки лошади, а также структурно близкого холинэстеразам фермента КЭ печени свиньи (все ферменты производства “Sigma-Aldrich”, США). Первичную оценку ингибиторной активности соединений проводили путем определения степени ингибирования ферментов при концентрации соединения 20 мкМ, после чего для наиболее активных соединений определяли величины IC_{50} — концентрация соединения, которая требуется для снижения активности фермента на 50%. Тестируемые соединения растворяли в ДМСО, инкубационная смесь содержала 2% растворителя. Активности АХЭ и БХЭ определяли методом Элмана, как детально описано в работе [13], с использованием в качестве субстра-

тов соответственно 1 мМ ацетил- и бутирилтиохоллина; активность КЭ определяли с использованием в качестве субстрата *пара*-нитрофенилацетата [13]. Условия определения: 0.1М К, Na-фосфатный буфер, 25°C , pH 7.5 для АХЭ и БХЭ и pH 8.0 для КЭ. Измерения проводили на микропланшетном ридере BioRad BenchmarkPlus (Франция). В качестве положительного контроля использовали такрин — эффективный ингибитор АХЭ и БХЭ, и бис-4-нитрофенилфосфат (BNPP) — селективный ингибитор КЭ. Вычисление величин IC_{50} проводили с использованием программы Origin 6.1 для Windows (“OriginLab”, США).

Антирадикальную активность соединений определяли спектрофотометрически по их способности связывать свободные радикалы в АБТС-тесте в соответствии с методом [29], детальное описание которого приведено в [13].

Железовосстанавливающую способность соединений (метод FRAP) определяли в соответствии с методом [30], по реакции восстановления комплекса $[\text{Fe}^{3+}-(\text{TPTZ})_2]^{3+}$ до $[\text{Fe}^{2+}-(\text{TPTZ})_2]^{2+}$, который имеет интенсивное синее окрашивание с максимумом поглощения при $\lambda = 593$ нм. Метод в модификации для 96-луночного планшета детально описан в работе [31].

Для обоих тестов соединения растворяли в ДМСО и тестировали в диапазоне концентраций $1 \times 10^{-6}–1 \times 10^{-4}$ М. В качестве стандарта использовали тролокс. Все измерения проводили в 3-х кратном повторе для трех независимых экспериментов. Железовосстанавливающая способность соединений представлена в относительных единицах ТЕ (*Trolox Equivalents*), рассчитанных как отношение концентраций тролокса и исследуемого вещества, вызывающих одинаковый эффект.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Синтетическая часть работы выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-29-08037 мк). Исследование биологической активности частично поддержано грантом № 22-13-00298 Российского научного фонда и Государственного задания ИФАВ РАН № FFSN-2021-0005.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wainwright M. // J. Antimicrob. Chemother. 2001. V. 47. № 1. P. 1–13. <https://doi.org/10.1093/jac/47.1.1>
2. Girault S., Grellier P., Berecibar A., Maes L., Mouray E., Lemierte P., Debreu M.-A., Davioud-Charvet E., Sergheraert C. // J. Med. Chem. 2000. V. 43. P. 2646–2654. <https://doi.org/10.1021/jm990946n>

3. Gamage S.A., Figgitt D.P., Wojcik S.J., Ralph R.K., Ransijn A., Mauel J., Yardley V., Snowdon D., Croft S.L., Denny W.A. // J. Med. Chem. 1997. V. 40. № 16. P. 2634–2642.
<https://doi.org/10.1021/jm970232h>
4. Suveyzdis Ya., Lyakhov S.A., Litvinova L.A., Rybalko S.L., Dyadyun S.T. // Pharm. Chem. J. 2000. V. 34. P. 528–529.
<https://doi.org/10.1023/A:1010303112897>
5. Prasher P., Sharma M. // Med.Chem.Comm. 2018. V. 9. P. 1589–1618.
<https://doi.org/10.1039/C8MD00384J>
6. Denny W. // Curr. Med. Chem. 2002. V. 9. P. 1655–1665.
<https://doi.org/10.2174/0929867023369277>
7. Manguiera V.M., de Sousa T.K.G., Batista T.M., de Abrantes R.A., Moura A.P.G., Ferreira R.C., de Almeida R.N., Braga R.M., Leite F.C., de P. Medeiros K.C., Cavalcanti M.A.T., Moura R.O., Silvestre G.F.G., Batista L.M., Sobral M.V. // Front. Pharmacol. 2022. V. 13. 963736.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.963736>
8. Korth C., May B.C.H., Cohen F.E., Prusiner S.B. // Proc. Nat. Acad. Sci. 2001. V. 98. № 17. P. 9836–9841.
<https://doi.org/10.1073/pnas.161274798>
9. Collinge J., Gorham M., Hudson F., Kennedy A., Keogh G., Pal S., Rossor M., Rudge P., Siddique D., Spyer M., Thomas D., Walker S., Webb T., Wroe S., Darbyshire J. // Lancet Neurol. 2009. V. 8. № 4. P. 334–344.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70049-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70049-3)
10. Sondhi S., Singh J., Rani R., Gupta P.P., Agrawal S.K., Saxena A.K. // Eur. J. Med. Chem. 2010. V. 45. P. 555–563.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.042>
11. Mallu L., Thirumalai D., Asharani I.V. // Chem. Biol. Drug. Des. 2017. V. 90. № 4. P. 520–526.
<https://doi.org/10.1111/cbdd.12973>
12. Tseng H.-J., Lin M.-H., Shiao Y.-J., Yang Y.-C., Chu J.-C., Chen C.-Y., Chen Y.-Y., Lin T. E., Su C.-J., Pan S.-L., Chen L.-C., Wang C.-Y., Hsu K.-C., Huang W.-J. // Eur. J. Med. Chem. 2020. V. 192. P. 112193.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112193>
13. Makhaeva G.F., Lushchekina S.V., Boltneva N.P., Serebryakova O.G., Rudakova E.V., Ustyugov A.A., Bachurin S.O., Shchepochkin A.V., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Richardson R.J. // Bioorg. Med. Chem. 2017. V. 25. № 21. P. 5981–5994.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.09.028>
14. Hamulakova S., Imrich J., Janovec L., Kristian P., Daniel I., Holas O., Pohanka M., Böhm S., Kozurkova M., Kuca K. // Int. J. Biol. Macromol. 2014. V. 70. P. 435–439.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.06.064>
15. Kozurkova M., Sabolova D., Kristian P. // J. Appl. Toxicol. 2021. V. 41. P. 175–189.
<https://doi.org/10.1002/jat.4072>
16. Lang X., Li L., Chen Y., Sun Q., Wu Q., Liu F., Tan C., Liu H., Gao C., Jiang Y. // Bioorg. Med. Chem. 2013. V. 21. № 14. P. 4170–4177.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.05.008>
17. Song D., Zhang N., Zhang P., Zhang N., Chen W., Zhang L., Guo T., Gu X., Ma S. // Eur. J. Med. Chem. 2021. V. 221. P. 113480.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113480>
18. Charushin V.N., Chupakhin O.N. // Russ. Chem. Bull. 2019. V. 68. P. 453–471.
<https://doi.org/10.1007/s11172-019-2441-3>
19. Akulov A.A., Varaksin M.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // Russ. Chem. Rev. 2021. V. 90. № 3. P. 374–394.
<https://doi.org/10.1070/RCR4978>
20. Davies H.M.L., Morton D. // Angew. Chem., Int. Ed. 2014. V. 53. № 39. P. 10256–10258.
<https://doi.org/10.1002/anie.201406633>
21. Shchepochkin A.V., Antipin F.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // Doklady Chemistry. 2021. V. 499. № 1. P. 123–157.
<https://doi.org/10.31857/S2686953521040087>
22. Bugaenko D.I., Karchava A.V., Yurovskaya M.A. // Russ. Chem. Rev. 2022. V. 91. № 6. RCR5022.
<https://doi.org/10.1070/RCR5022>
23. Borovlev I.V., Demidov O.P., Amangasieva G.A., Avakyan E.K. // Tetrahedron Lett. 2016. V. 57. № 32. P. 3608–3611.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.06.103>
24. Demidov O.P., Borovlev I.V., Amangasieva G.A., Avakyan E.K. // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. V. 52. № 2. P. 104–109.
<https://doi.org/10.1007/s10593-016-1841-7>
25. Koshima H. // Mol. Cryst. and Liq. Cryst. 2001. V. 356. P. 483–486.
<https://doi.org/10.1080/10587250108023726>
26. Zeghada S., Bentabed-Ababsa G., Mongin O., Erb W., Picot L., Thiéry V., Roisnel T., Dorcet V., Mongin F. // Tetrahedron. 2020. V. 76. 131435.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131435>
27. Chupakhin O.N., Charushin V.N. // Pure Appl. Chem. 2017. V. 89. № 8. P. 1195–1208.
<https://doi.org/10.1515/pac-2017-0108>
28. Chupakhin O.N., Charushin V.N. // Tetrahedron Lett. 2016. V. 57. № 25. P. 2665–2672.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.04.084>
29. Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. // Free Radic. Biol. Med. 1999. V. 26. P. 1231–1237.
[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00315-3)
30. Benzie I.F.F., Strain J.J. // Methods Enzymol. 1999. V. 299. P. 15–27.
[https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(99\)99005-5](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(99)99005-5)
31. Makhaeva G.F., Kovaleva N.V., Rudakova E.V., Boltneva N.P., Lushchekina S.V., Faingold I.I., Poletaeva D.A., Soldatova Y.V., Kotelnikova R.A., Serkov I.V., Ustinov A.K., Proshin A.N., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Richardson R.J. // Molecules. 2020. V. 25. P. 5891–5911.
<https://doi.org/10.3390/molecules25245891>

AMINO DERIVATIVES OF ACRIDINE: SYNTHESIS, STUDY OF ANTICHOLINESTERASE AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES

A. V. Shchepochkin^{a,b,#}, A. F. Uglova^{a,b}, I. A. Utepova^{a,b}, E. S. Gradoblyanskaya^b, M. A. Averkov^{a,b},
N. V. Kovaleva^c, E. V. Rudakova^c, N. P. Boltneva^c, O. G. Serebryakova^c, G. F. Makhaeva^c,
Academician of the RAS V. N. Charushin^{a,b}, and Academician of the RAS O. N. Chupakhin^{a,b}

^a Institute of Organic Synthesis named by I. Y. Postovsky, Ural branch of the Russian Academy of Sciences,
620219 Yekaterinburg, Russian Federation

^b Ural Federal University named by the first President of Russia B.N. Yeltsin, 620002 Yekaterinburg, Russian Federation

^c Institute of Physiologically Active Substances of the Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medicinal
Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 142432 Chernogolovka, Russian Federation

[#]E-mail: avs@ios.uran.ru

A simple and accessible approach to the synthesis of new amine derivatives of acridine based on the direct C–H functionalization methodology was developed. The inhibitory effect of the synthesized compounds on cholinesterases and carboxylesterases, as well as their antioxidant activity, was studied. A moderate inhibition of BChE by the morpholine and pyrazole derivatives of acridine and a high anti-BChE activity of the N-methyl-piperazine one were shown.

Keywords: direct C–H functionalization, amination, acridine, anticholinesterase activity, antioxidant activity