

УДК 541.69+547.556.9+547.756

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГИДРАЗИДО-ГИДРАЗОНОВ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ ИНДОЛЬНОГО РЯДА

А. Л. МНДЖОЯН, Г. Л. ПАПАЯН, Л. Д. ЖУРУЛИ, С. Г. КАРАГЕЗЯН,
 Л. С. ГАЛСТЯН и В. Г. САРАФЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 15 I 1969

Приведены результаты исследования противотуберкулезной активности синтезированных ранее гидразонов альдегидов и кетонов индольного ряда. Установлено, что изоникотиноилгидразоны индол-3- и 5-метоксиндол-3-альдегидов обладают близкой к тубазиду активностью и низкой токсичностью.

К пиррольному азоту гидразона индол-3-альдегида введены бензоильный и бензильный заместители с целью изучения влияния на активность. Найдено, что бензоильное производное намного уступает в активности незамещенному гидразону, а бензильное производное на отдельных штаммах проявило активность, равную активности исходного гидразона.

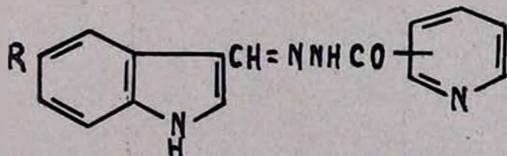
Табл. 4, библиографических ссылок 7.

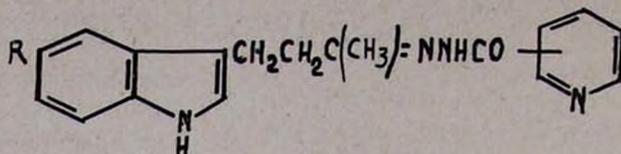
В последние годы в литературе все чаще отмечают роль и значение атипичных авирулентных штаммов микобактерий в патогенезе и в клинике туберкулеза.

Так, Каграманов [1], Драбкина [2], Ruljon [3], Weissfeller [4] и др. выявили и описали атипичные микобактерии у туберкулезных больных, которые как у животных, так и у человека вызывали заболевание, сходное с туберкулезом, но с необычным течением. Для атипичных микобактерий характерна довольно выраженная лекарственная устойчивость. Существующие противотуберкулезные средства не эффективны по отношению к ним. Поэтому работы по изысканию соединений, устраняющих лекарственную устойчивость микобактерий, являются актуальными; синтезы в этом направлении ведутся широко.

Ранее нами были опубликованы данные о противотуберкулезных свойствах гидразида-гидразонов фуранового ряда [5]. В данной работе приводятся результаты изучения гидразонов индольной серии [6].

Исследование проводилось с двумя группами соединений, полученных из гидразидов α, β, γ -пиридилкарбоновых кислот:

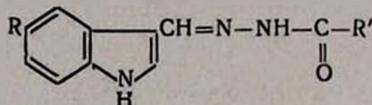




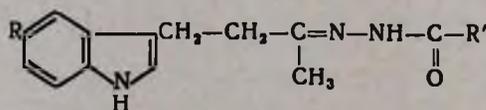
Из них шесть являются гидразами индол-3- и 5-метоксииндол-3-альдегидов и шесть — гидразами 4-(β-индолил-3)бутанона-2 и его 5-метокси аналога.

In vitro опыты проводились на 20 штаммах микобактерий (атипичные, авирулентные, свежeweделенные от больных, лекарственно устойчивые и лекарственно чувствительные, лабораторные). Ввиду нерастворимости в воде препараты испытывались в спиртовых растворах.

Таблица 1



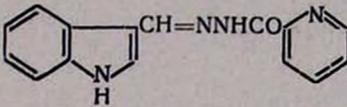
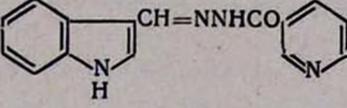
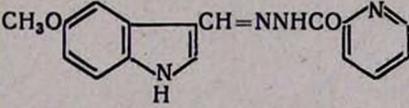
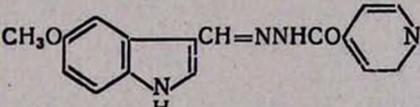
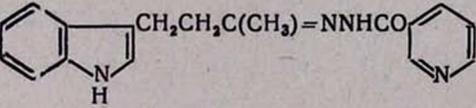
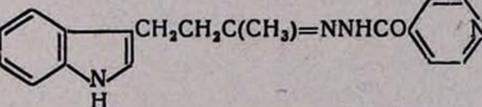
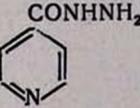
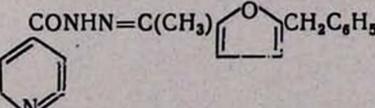
№№ препара- тов	R	R' = 	Бактериостатическая концентрация In vitro, γ/мл							
			M. Kansasi	M. Kirgh- berg	M. Smegma	M. Avium- battey SN 402	M. Balnei	M. Fribur- gensis	M. Oquae SN 632	M. Ranae cicc/17
8358	H	α	100	200	200	200	200	200	50	200
8359		β	200	200	200	200	200	200	50	200
8360		γ	50	200	200	10	200	200	10	200
8361	CH ₃ O	α	200	200	200	10	200	200	10	200
8362		β	100	200	200	200	200	200	50	200
8363		γ	50	100	200	20	200	200	10	200
Тубазид			10	50	50	20	50	50	10	50
Армизид		10	50	50	50	50	50	10	50	



№№ препара- тов	R	R' = 	Бактериостатическая концентрация In vitro, γ/мл							
			M. Kansasi	M. Kirgh- berg	M. Smegma	M. Avium- battey SN 402	M. Balnei	M. Fribur- gensis	M. Oquae SN 632	M. Ranae cicc/17
8364	H	α	200	200	200	50	200	200	10	200
8365		β	200	200	200	200	200	200	10	200
8366		γ	100	100	100	10	100	200	20	100
8367	CH ₃ O	α	200	200	200	10	200	200	200	200
8368		β	200	200	200	200	100	200	200	200
8369		γ	100	200	200	10	200	200	10	200

Опыты проводились на яично-агаровой среде Герольда. Контролем к опытам служила среда Герольда, содержащая 1% спирта. Как опытные, так и контрольные пробы засеивались 0,1 мл эмульсии микобактерий, содержащей 1 млн микробных тел в 1 мл. Пробирки выдерживались в термостате в течение двух месяцев, с учетом результатов каждые 10 дней. Данные исследований приведены в таблицах.

Таблица 2

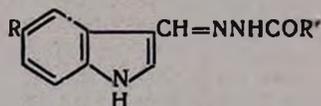
№№ препаратов	Формулы препаратов	Бактериостатическая концентрация <i>in vitro</i> , $\gamma/\text{мл}$					
		2d	3d	4d	7d	9d	10d
8358		10	50	50	1	50	1
8359		50	50	50	1	50	2
8361		20	50	50	1	50	10
8363		10	50	2	1	20	1
8365		50	50	50	1	50	50
8366		10	50	10	1	50	1
Тубазид		10	20	10	1	20	1
Армазид		10	20	10	1	20	1

Из таблицы 1 видно, что по своему бактериостатическому действию изоникотиноилгидразоны альдегидов приближаются к эффекту тубазид; вместе с тем они являются низко токсичными препаратами (80 раз). По сравнению с препаратом фуранового ряда—армазидом, ранее синтезированным в ИТОХ [5], соединения 8360 и

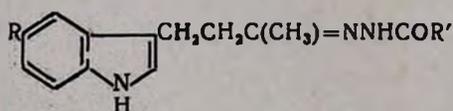
8363 оказались в два раза активнее при одинаковой токсичности. α -Пиридилпроизводные подавляют рост туберкулезной палочки в концентрациях 1—2 γ /мл, а β -пиридилпроизводные практически неактивны. Наиболее активными гидразонами кетонов также оказались производные гидразида изоникотиновой кислоты. Однако, по сравнению с гидразонами альдегидов, они в 2 раза менее активны.

Все атипичные и сапрофитные штаммы микобактерий устойчивы по отношению к изучаемым соединениям (табл. 1).

Таблица 3



№№ препаратов	R	R' =	Бактериостатическая концентрация in vitro, γ /мл						Однократно переносимая доза, μ г/мышь
			Acad.	Вов. 8	БЦИС № 67	18	19	35	
8358	H	α	1	1	1	1	1	1	150
8359		β	100	50	100	100	200	200	75
8360		γ	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	200
8360 гидрохлорид			0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	50
8361	CH ₃ O	α	1	1	1	1	1	1	200
8361		β	100	100	200	200	200	100	150
8363		γ	0,05	0,05	0,05	0,1	0,1	0,1	200
8363 гидрохлорид			0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	20
Тубазид			0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	2,5
Армазид		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	200	



№№ препаратов	R	R' =	Бактериостатическая концентрация in vitro, γ /мл						Однократно переносимая доза, μ г/мышь
			Acad.	Вов. 8	БЦИС № 67	18	19	35	
8364	H	α	1	1	1	2	2	2	75
8365		β	200	100	100	100	100	200	50
8366		γ	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	200
8367	CH ₃ O	α	1	1	1	1	1	1	150
8368		β	200	100	100	100	100	200	75
8369		γ	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	100

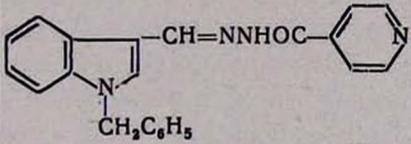
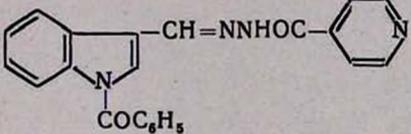
Выяснено также, что, если штамм, выделенный от больных, устойчив к фтивазиду или тубазиду, то он устойчив в большей или меньшей степени и к гидразидо-гидразонам индола (табл. 2). Гидрохлориды препаратов 8360 и 8363 были менее активными и более токсичными, чем основания.

Острая токсичность всех препаратов была изучена на белых мышах (табл. 3). Препараты давались *per os* в виде водной суспензии. Из таблицы видно, что наиболее активные соединения являются и наименее токсичными (150—200 мг/мышь).

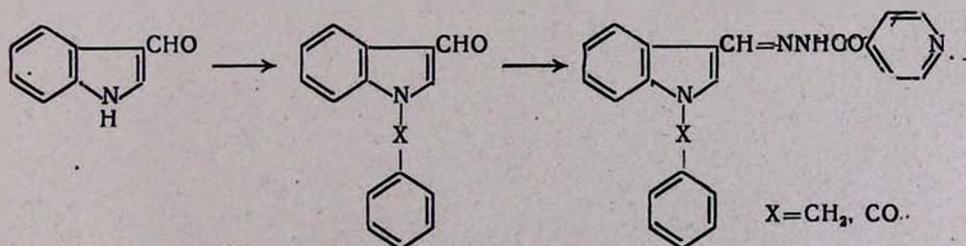
В настоящее время препараты 8360 и 8363 изучаются *in vivo* на зараженных туберкулезом животных. Данные будут опубликованы позже.

Одновременно на тех же штаммах была изучена бактериостатическая активность альдегидов и кетонов, образующих гидразоны. Оказалось, что исходные альдегиды и кетоны не обладают противотуберкулезным действием.

Таблица 4

№ № препара- тов	Ф о р м у л ы	Бактериостатическая концентрация <i>in vitro</i> , γ /мл						
		H ₃₇ R _v	ВЦИС № 67	19	4d	M. Smeg- ma	M. Fribur- gensis	M. Balnei
10267		0,1	0,05	0,06	2	1000	1000	1000
X		0,2	0,2	0,1	2	1000	1000	1000

С целью изучения влияния на биологические свойства изменения структуры соединения 8360 введением в 1-положение индольного кольца заместителей были синтезированы 1-бензольное и 1-бензильное производные. Индол-3-альдегид в присутствии сухого карбоната натрия в диметилформамиде или в среде пиридина (без карбонатов щелочных металлов) вводился в реакцию с хлористым бензилом или бензоилом. Полученные 1-замещенные альдегиды при взаимодействии с тубазидом в присутствии каталитических количеств пиридина и ледяной уксусной кислоты образовали изоникотиноилгидразоны 1-замещенных индол-3-альдегидов:



Биологическое исследование этих соединений показало (табл. 4), что 1-бензил производное на отдельных штаммах проявляет почти аналогичную, а бензоил производное — в 4 раза меньшую активность по сравнению с исходным незамещенным соединением.

Экспериментальная часть

1-Бензоил-индол-3-альдегид. К перемешиваемой смеси 0,02 моля индол-3-альдегида в 30 мл сухого пиридина по каплям добавляли 0,02 моля хлористого бензоила. После 5 часов нагревания смесь оставляли на ночь и обрабатывали разбавленной соляной кислотой. Перемешивали полчаса и отфильтровывали выпавший коричневого цвета осадок. После перекристаллизации из спирта получили бледно-розовые кристаллы с т. пл. 85—86°; выход 67,6%. Найдено %: С 77,40; Н 4,24; N 5,80. $C_{16}H_{11}NO_2$. Вычислено %: С 77,10; Н 4,41; N 5,62.

1-Бензильный аналог получен из индол-3-альдегида, хлористого бензила в присутствии прокаленного карбоната натрия. Т. пл. 112—113° [7]. Выход 89%.

Изоникотиноилгидразоны замещенных индол-3-альдегидов. Смесь 0,01 моля соответствующего альдегида и 0,1 моля тубазида в абсолютном бензоле нагревали в колбе с приспособленным к ней водоотделителем в присутствии 0,1 мл пиперидина и 0,2 мл ледяной уксусной кислоты. По охлаждении отфильтровывали выпавший из смеси осадок, фильтр промывали абсолютным эфиром. Выход изоникотиноилгидразона 1-бензил-индол-3-альдегида 95%; т. пл. 229—230°. Найдено %: С 74,70; Н 5,68; N 16,23, $C_{22}H_{18}N_4O$. Вычислено %: С 74,57; Н 5,08; N 15,82. Изоникотиноилгидразон 1-бензоил-индол-3-альдегида. Выход 94,0%; т. пл. 228—230°. Найдено %: С 71,96; Н 4,35; N 15,42. $C_{22}H_{16}N_4O_2$. Вычислено %: С 71,73; Н 4,35; N 15,21.

Для биологических испытаний получены гидрохлориды описанных ранее [6] изоникотиноил гидразона индол-3-альдегида (бледно-красного цвета кристаллы; т. пл. 150—151° с разложением). Найдено %: Cl 12,00. $C_{13}H_{13}ClN_4O$. Вычислено %: Cl 11,81 и изоникотиноил гидразона 5-метоксиндол-3-альдегида (бледно-красного цвета кристаллы, т. пл. 241—242°). Найдено %: Cl 10,03. $C_{14}H_{15}ClN_4O_2$. Вычислено %: Cl 10,74).

ԻՆԴՈՒԼԻ ԱՍԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

ԻՆԴՈՒԼԻ ՇԱՐՔԻ ԱԿԻԶԻԿՆԵՐԻ ԵՎ ԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ՀԻԴՐԱԶԻԿԱԶԻԴՐԱԶՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԼՐԱՆՑ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՀԱՅԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Հ. Լ. ՊԱՊԱՅԱՆ, Լ. Գ. ԺՈՒՐՈՒԼԻ, Ս. Գ. ՂԱՐԱԳՑՈՋՅԱՆ, Լ. Ս. ԳԱՎՍՏՅԱՆ
և Վ. Գ. ՍԱՐԱՅՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Նախորդ աշխատանքներից մեկում նկարագրված ինդոլ-3- և 5-մեթօքսիինդոլ-3-ալդեհիդներից ու 4-(ինդոլ-3)- և 5-մեթօքսի-4-(ինդոլ-3) բուտանոն-2-ների սինթեզված հիդրազոնների հակապալարախտալին հատկությունների ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ ինդոլ-3- և 5-մեթօքսիինդոլ-3-ալդեհիդների իզոնիկոտինաթթվի հիդրազիդի հիդրազոնները ցուցաբերում են տուբազիդի ակտիվությանը մոտ հատկություն և միաժամանակ յունեն ցածր տոքսիկականություն:

Այդ շարքի ակտիվ միացություններից մեկի՝ 8360 հիդրազոնի հատկությունների մեջ փոփոխություններն ուսումնասիրելու նպատակով, նրա ինդոլալին կորիդի առաջին դիրքում մտցվել են բենզիլ կամ բենզոիլ խմբեր: Ստացված միացություններն սակայն ցուցաբերել են ավելի ցածր ակտիվություն, քան 8360 հիդրազոնը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. И. Каграманов, „Проблемы туберкулеза“, 7, 69 (1963).
2. Р. О. Дабкина, М. С. Марова, „Проблемы туберкулеза“, 10, 63 (1965).
3. E. H. Runjon, Bull. int. Un. Tuberc., 29, 396 (1959).
4. J. Welssfeller, Y. Karassova, Acta microbiol. Acad. Sci. Hung., 7, 77 (1960).
5. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Э. А. Маркарян, А. Н. Оганесян, Г. А. Хоренян, А. Г. Калайджян, Л. А. Колотян, А. А. Санасарян, Л. Д. Журули, С. Г. Карагезян, В. Г. Сараян, Арм. хим. ж., 19, 793 (1966).
6. А. Л. Мнджоян, Г. Л. Папаян, Л. С. Галстян, Арм. хим. ж., 19, 538 (1966).
7. А. Kalir, S. Szaga, J. Med. Chem., 9, 793 (1966).