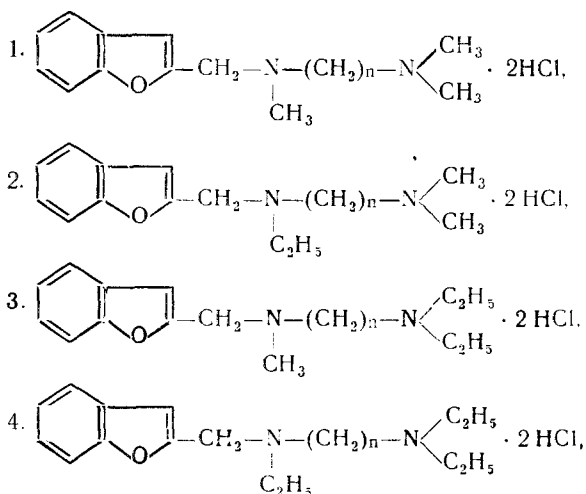


Г. М. ПАРОНИКЯН

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИСТОЦИДНОГО И ФУНГИЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ N-АЛКИЛ-N-БЕНЗОФУРФУРИЛ-N', N'-ДИАЛКИЛПОЛИМЕТИЛЕНДИАМИНОВ

За последние годы производные ряда бензофурана привлекают к себе внимание многих исследователей. Было найдено, что некоторые из этих соединений обладают антибактериальным, антигрибковым [11] и антитуберкулезным [10] действием. В свете этих сообщений было интересно изучить действие синтезированных в Институте тонкой органической химии АН АрмССР А. Л. Мнджояном, А. А. Арояном и М. А. Калдрикия [3, 4, 5] производных N-алкил-N-бензофурфурил-N', N'-диалкилполиметиленидиамины в отношении некоторых патогенных простейших и грибов, с целью отбора активных химиотерапевтических препаратов и выявления закономерностей в аспекте связи структуры и действия.

Материалы и методика. Изученные нами производные бензофурана, для наглядности и удобства в изложении материала, можно разделить на 4 группы по 8 соединений в каждой группе с общей формулой:



где значение n менялось от 2 до 10.

Эти группы диаминов были получены в виде растворимых в воде солей — дихлоргидратов, дийодметилатов и дийодэтилатов. Таким образом, всего было получено и изучено нами 96 новых химических соединений.

Испытание препаратов in vitro. Протистоцидное действие производных бензофурана изучалось на чистой культуре *Trichomonas vaginalis*.

Из штамм 17), культивируемой на среде 2 [6] и на культуре *Leishmania Donovanii* (штамм 8), выделенной нами от ребенка, заболевшего висцеральным лейшманиозом. Препараты испытывались в концентрациях от 1000 до 0,98 мкг/мл. Отбор препаратов первоначально проводился методом висячей капли. Отобранные этим путем активные соединения испытывались повторно в пробирке методом серийных разведений в присутствии сыворотки крови человека [7]. Антипротозойное действие испытываемых препаратов сравнивалось с осарсолом, трихомонацидом, флагилом и солюсурьмином [8, 9].

Фунгицидное действие испытываемых соединений изучалось на дерматофитах: *Trichophyton gypseum*, *Epidermophyton Kautmann-Wolfi*, *Microporum ferrugineum*, *Achorion Schönleini*, а также на возбудителе кандидомикоза — *Candida albicans*. Испытание препаратов производилось в пробирках методом серийных разведений. Пробирки, содержащие по 5 мл среды Сабуро, с определенной концентрацией препарата скашивались. Приготавливалась гомогенная суспензия из двухнедельной культуры дерматофитов, равная по мутности двухмиллиардовому бактериальному стандарту, по способу, предложенному Миловановой и Степаннищевой [2]. Эта взвесь спор и мицелий разбавлялась в 5 раз и вносилась в каждую пробирку (на поверхность среды) по 0,1 мл (2 капли). Из 48-часовой культуры дрожжей готовилась взвесь на физиологическом растворе. Как опытные, так и контрольные пробирки выдерживались в термостате при температуре 26°. Учет результатов проводился в разное время в зависимости от скорости роста грибов.

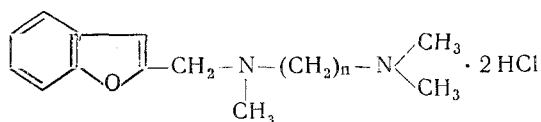
Фунгистатическое действие соединений учитывалось, по-видимому, ростом гриба в среде с препаратом, видимый глазом, и сравнивалось с ростом в контрольных пробирках, в первый раз не позднее чем через 7 дней после постановки опыта и второй раз через 14 дней. Опыты с дрожжами учитывались через 2 и 4 дня. Для определения фунгицидного действия соединений, спустя 2 недели после постановки опыта, из тех пробирок, где не было роста грибов, делались высевы на свежую, не содержащую препарат, среду. Результаты фунгицидного действия препаратов отмечали через 10 дней. Антибиотики гризеофульвин и нистатин были взяты в качестве контроля.

Данные по испытанию дихлористоводородных солей производных бензофурана и контрольных препаратов в отношении простейших и дерматофитов *in vitro* приведены в табл. 1—4.

Изучение токсических свойств. Изучалось токсическое действие активных *in vitro* в отношении простейших и грибов 22 дихлоргидратов производных бензофурана. Препараты вводились белым мышам (18—20 г) внутрь и подкожно в виде водных растворов. Каждая доза вводилась 3 мышам. Определялась переносимая доза препарата при 5—10-кратном введении. Результаты изучения токсических свойств соединений приведены в табл. 5.

Испытание препаратов *in vivo*. Испытание препаратов *in vivo* проводилось на двух биологических моделях: на разработанной нами экс-

Таблица 1

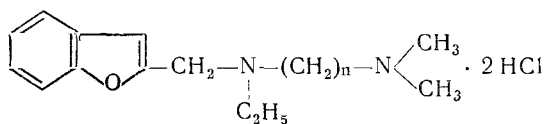


№ препара- рата	Число "п"	Trichomo- nas vagi- nalis	Leishmania donovani	Trycho- phy- ton gyp- seum	Epider- mophyton Kaufmann- Wolf	Microspo- rum ferru- gineum	Achorion Shönleini	Candida albicans
		Минимальная активная концентрация препарата в мкг/мл						
6777	2	500/1000*	500/1000	0**	0	0	0	0
6789	3	250/500	250/500	250/1000	125/500	500/1000	62,5/250	0
6801	5	250/500	125/250	0	1000/0	0	500/0	0
6813	6	31,2/62,5	250/500	250/1000	500/1000	500/0	125/500	0
6825	7	31,2/62,5	31,2/62,5	62,5/250	125/250	250/500	125/250	0
6837	8	125/250	125/250	62,5/250	125/250	250/500	125/250	500/0
6849	9	31,2/62,5	31,2/62,5	62,5/125	125/500	125/500	500/1000	250/0
6861	10	62,5/125	62,5/250	62,5/125	125/500	62,5/500	31,2/125	250/1000

* Числитель — статическое действие, знаменатель — цидное действие.

** Препарат не активен в концентрации 1000 мкг/мл.

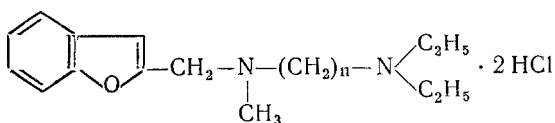
Таблица 2



№ препара- рата	Число "п"	Trichomo- nas vagi- nalis	Leishmania donovani	Trycho- phy- ton gyp- seum	Epider- mophyton Kaufmann- Wolf	Microspo- rum ferru- gineum	Achorion Shönleini	Candida albicans
		Минимальная активная концентрация препарата в мкг/мл						
6780	2	0	0	0	0	0	0	0
6792	3	0	0	250/0	500/0	0	250/0	0
6804	5	500/1000	500/1000	500/0	500/0	500/0	250/0	0
6816	6	500/1000	500/1000	500/0	1000/0	0	500/0	0
6828	7	500/1000	500/1000	500/1000	250/1000	125/1000	125/500	0
6840	8	31,2/62,5	31,2/62,5	62,5/250	125/250	1000/0	0	1000/0
6852	9	62,5/250	125/250	500/1000	500/500	250/1000	500/0	500/0
6864	10	15,6/31,2	31,2/62,5	125/250	31,2/125	250/1000	15,6/62,5	500/1000

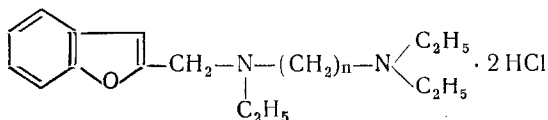
периментальной модели трихомониоза [7] и на предложенной Зауголь-никовым и Сухановой модели спонтанного кишечного трихомоноза белых мышей [1]. Параллельно, в целях сравнения, испытывались несколько активных препаратов в условиях клиники при лечении трихомонадной инфекции. Результаты испытания соединений приведены в табл. 5.

Таблица 3



№ препара- тата	Число „n“	Trichomo- nas vagina- lis	Leishmania donovani	Trichophy- ton gyp- seum	Epider- mophyton Kaufmann- Wolf	Microspo- rum ferru- gineum	Achorion Shönleini	Candida albicans
		Минимальная активная концентрация препарата в мкг/мл						
6783	2	125/250	125/250	125/500	250/500	500/0	500/0	0
6795	3	125/250	125/250	250/0	1000/0	0	62,5/500	500/0
6807	5	500/1000	1000/1000	1000/0	0	0	125/1000	0
6819	6	31,2/62,5	31,2/62,5	62,5/125	62,5/125	15,6/250	62,5/125	0
6831	7	31,2/62,5	31,2/62,5	125/500	125/500	500/0	250/1000	0
6843	8	31,2/62,5	125/250	125/500	15,6/125	250/1000	15,6/250	0
6855	9	250/500	250/500	500/0	500/0	0	1000/0	0
6867	10	250/500	250/500	250/100	125/500	500/0	250/1000	500/0

Таблица 4



№ препара- тата	Число „n“	Trichomo- nas vagina- lis	Leishmania donovani	Trichophy- ton gyp- seum	Epider- mophyton Kaufmann- Wolf	Microspo- rum ferru- gineum	Achorion Shönleini	Candida albicans
		Минимальная активная концентрация препарата в мкг/мл						
6786	2	125/250	125/250	500/0	550/1000	500/0	250/1000	0
6798	3	500/1000	500/1000	125/500	500/0	0	500/1000	0
6810	5	500/1000	500/1000	500/0	1000/1000	1000/0	125/1000	0
6822	6	125/250	125/250	62,5/0	250/0	500/0	62,5/1000	0
6834	7	31,2/62,2	31,2/62,5	125/250	125/1000	0	500/0	0
6846	8	125/250	125/250	500/1000	250/1000	0	125/500	0
6858	9	125/250	250/500	125/500	500/1000	1000/0	250/500	0
6870	10	15,6/31,2	31,2/62,5	62,5/62,5	125/250	125/250	62,5/125	250/0
Трихомонацид		7,8/62,5	=	0	1000/0	31,2/125	0	0
Осарсол		500/1000	1000/0	=	=	=	=	=
Гризеофульвин		=	=	3,9/0	7,8/0	7,8/0	31,2/1000	0
Нистатин		=	=	0	125/0	0	0	31,2/125
Флагия		7,8/250	=	0	0	0	0	0
Солюсурьмин		=	500/0	=	=	=	=	=

Результаты исследования. Из приведенных в табл. 1—4 видно, что большинство из дихлоргидратов, производных бензофурана, в той или иной степени обладают активностью *in vitro* в отношении простейших и дерматофитов. Исключение составляют патогенные дрожжи, оказавшиеся устойчивыми к воздействию этих соединений.

В отношении влагалищной трихомонады наиболее активные препараты 6864 и 6870 оказали протистостатическое и протистоцидное действие в концентрации 15,6—31,2 мкг/мл. Примерно такое же действие оказали на возбудителя висцерального лейшманиоза препараты 6819, 6825, 6831, 6834, 6840, 6849. Дерматофиты в целом оказались более устойчивыми к воздействию препаратов. Наиболее активным по действию на гипсовый трихофитон оказались препараты 6819, 6831, 6849 и 6870, на эпидермофитон Кауфман-Вольф—6819, 6843 и 6864, на ржавый микроспорум—6819, 6861 и 6870 и, наконец, на ахорион Шенлейна—6843, 6864 и 6861. Эти соединения обладали фунгистатическим действием в концентрации 31,2—62,5 мкг/мл и фунгицидным в концентрации 125—250 мкг/мл. В отношении дрожжей большинство препаратов оказалось неактивными, только некоторые обладали слабым фунгистатическим действием.

Приведенные в таблицах данные интересны и с точки зрения связи структуры испытуемых соединений с их биологическим действием. Можно заметить, что от изменения структуры соединений часто резко меняется степень активности препаратов. По мере увеличения алкильного радикала, стоящего между двумя четвертичными азотами, активность соединений увеличивается. Так, например, препараты 6777 и 6789 (табл. 1), имеющие по 2 или по 3 метильные группы в алкильном радикале, оказывают слабое действие (500—1000 мкг/мл) или вовсе неактивны, при увеличении числа углеводных атомов до 6, 7 и выше активность заметно возрастает (31,2—62,5 мкг/мл). Эта закономерность наблюдается и в остальных группах препаратов (табл. 2, 3 и 4) как в отношении простейших, так и дерматофитов.

Следует отметить, что даже незначительные изменения в структуре соединений, как например, замена метильного радикала у первого азота — этильным, независимо от длины полиметиленовой цепочки, соединяющей четвертичные азоты друг с другом, заметно снижают или вовсе лишают активности не только отдельные препараты, но и целые группы.

Дийодметилаты и дийодэтилаты производных бензофурана нами также были испытаны *in vitro* в отношении простейших и дерматофитов. Эти четвертичные аммониевые соли в подавляющем большинстве случаев оказались неактивными в концентрации 1000 мкг/мл. Поэтому полученные данные не приводятся и не подвергаются детальному разбору.

Если сравнить результаты испытания активных препаратов с данными испытаний известных лечебных средств—флагилом, гризеофульвином, трихомонацидом, осарсолом и др. (табл. 4), то можно заметить, что наши препараты по активности *in vitro* не уступают им и даже в некоторых случаях превосходят их. Антибиотик гризеофульвин оказывает

только статическое действие на дерматофиты, в то время как многие активные производные бензофурана обладают и статическим и фунгицидным действием. Флагил и трихомонацид в отношении культуры влагалищной трихомонады по своим протистоцидным действиям значительно уступают нашим активным препаратам 6864 и 6870.

Изучение токсических свойств испытуемых производных бензофурана показало, что эти соединения обладают малой токсичностью. Максимальная переносимая доза препарата при даче мышам внутрь варьирует от 62,5 до 250 мг/кг, при подкожном введении — от 30 до 100 мг/кг веса животного. Полученные данные показывают, что между группами дихлоргидратов бензофурана существует заметное различие в токсических свойствах. Группа N-метил (этил)-N-бензофурфурил-N', N'-диметилполиметилендиамина (табл. 1 и 2) в целом менее токсична группы N-метил (этил)-N-бензофурфурил-N', N'-диэтилполиметилендиаминов (табл. 3 и 4), т. е. незначительное структурное изменение в соединениях — замена диметильного радикала у второго азота диэтильным, приводит к увеличению токсических свойств у препаратов.

Таблица 5

Результаты изучения препаратов in vivo

№ препарата	Доза препарата внутри мг/кг	Trichomonas muris		Доза препарата подкожно мг/кг	Trichomonas vaginalis	
		из 10 мышей освободились от трихомонад	оценка активности препарата		из 10 зара- женных мы- шей вывелись	оценка активности препарата
6789	125	2	Неактивный	75	5	Слабо активный
6795	125	0	"	50	0	Неактивный
6801	125	0	"	75	3	"
6804	125	0	"	60	0	"
6813	250	0	"	100	0	"
6819	125	0	"	50	3	"
6822	62,5	0	"	30	0	"
6825	250	0	"	100	0	"
6831	125	0	"	75	2	"
6834	125	0	"	75	0	"
6837	125	5	Слабо активный	75	3	"
6840	250	0	Неактивный	100	5	Слабо активный
6843	125	4	"	75	4	Неактивный
6846	125	3	"	75	3	"
6849	125	3	"	50	0	"
6852	100	0	"	50	0	"
6855	125	0	"	75	0	"
6858	125	4	"	75	0	"
6861	250	0	"	100	10	Активный
6864	250	0	"	100	9	"
6867	62,5	0	"	30	0	Неактивный
6870	125	0	"	75	0	"
Осарсол	250	10	Активный	250	8	Активный
Трихомонацид	25	2	Неактивный	25	10	"
Флагил	12,5	—	—	—	10	"

Из данных табл. 5 видно, что из испытанных нами 22 производных бензофуранов на модели экспериментального трихомониаза наиболее

активными оказались два препарата 6861 (дихлоргидрат N-метил-N-бензофурфурил-N', N'-диметилдекаметилендиамин) и 6864 (дихлоргидрат N-этил-N-бензофурфурил-N', N'-диметилдекаметилендиамин), которые в 90—100% случаев оказывали лечебное действие. Эти препараты оказали такое же действие, как и флагил, трихомонацид и осарсол. Препараты 6789, 6801, 6819, 6831, 6837, 6840 и 6843 обладали слабым действием (30—50% случаев излечения).

На модели кишечного трихомоноза большинство из испытанных препаратов оказались неактивными в отношении *T. muris*, обитающего в кишечнике белых мышей (табл. 5). Препараты 6789, 6849, 6837, 6846 и 6858 оказывают лишь слабое действие, освобождают кишечник животного от трихомонад только в 20—50% случаях. Из контрольных препаратов только осарсол оказался активным при испытании на этой модели. Таким образом, активные *in vitro* в отношении влагалищной трихомонады, производные бензофурана, оказались неактивными при испытании на модели кишечного трихомоноза. Это несоответствие действий, вероятно, объясняется видовым различием между простейшими и условием обитания трихомонад в кишечнике мышей.

В ы в о д ы

1. Из испытанных производных бензофурана только дихлоргидраты оказались активными в отношении простейших и дерматофитов. По мере удлинения полиметиленовой цепочки, расположенной между четвертичными азотами, активность соединений возрастает. При замене метильного радикала у первого азота — этильным активность препаратов снижается или исчезает вовсе независимо от длины полиметиленовой цепочки. Наиболее активным в отношении простейших и дерматофитов оказались препараты 6819, 6825, 6831, 6840, 6843, 6849, 6861 и 6870, которые в концентрации 15,6—62,5 мкг/мл оказывали статическое и цидное действие. Дрожжи оказались устойчивыми к воздействию препаратов.

2. Максимально переносимые дозы у испытанных соединений при введении мышам внутрь и подкожно варьируют от 62,5 до 250 мг/кг веса животного. Препараты активные *in vitro*, как правило, оказались наименее токсичными.

3. Из препаратов, испытанных на модели экспериментальной трихомонадной инфекции белых мышей, только два 6861 и 6864 оказались активными. Эти соединения на экспериментальной модели оказали такое же действие, как и препараты, применяемые в клинике при лечении трихомониаза человека.

Продолжается исследование отобранных активных препаратов в отношении дерматофитов.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 7.IV 1966 г.

Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

**N-ԱԼԿԻԼ-N-ԲԵՆԶՈՅՈՒՐՖՈՒՐԻԼ-N', N'-ԴԻԱԼԿԻԼ-
ՊՈԼԻՄԵԹԻԼԵՆԴԻԱՄԵՆՆԵՐԻ ԱՇՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՊՐՈՏԻՍՏՈՑԻԴՆՈՑԻՏԻՆ ԵՎ
ՖՈՒՆԳԻՑԻԴՆՈՑԻՆ ՆԵՐԳՈՐԾՄԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Ա մ փ ո ւ մ

N-ալկիլ-N-բենզոֆուրֆուրիլ-N', N'-դիալկիլպոլիմեթիլենդիամինների ածանցյալների շրում լուծելի ազերը՝ դիքլորհիդրատները, դիյոդմեթիլատները և դիյոդեթիլատները, թվով 96 միացություններ, սինթեզված են ՀՍՍՀ ԳԱ նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում:

Այդ նոր միացությունները մենք ուսումնասիրել ենք մի շարք հիվանդու-
թյունների հարուցիչների՝ *Trichomonas vaginalis*, *Leishmania donovan*, *Trichophyton gypseum*, *Epidermophyton kaufmann-wolf*, *Microsporum*, *Trichogynum*, *Achrörion shonleini* և *Candida albicans* նկատմամբ: Ուսում-
նասիրել ենք նաև միացությունների տոքսիկականությունը և պրեպարատների
ակտիվությունը in vivo:

Ստացված փորձնական տվյալները հիմք են տալիս մեզ անելու հետևյալ
հզորացությունները:

1. Բենզոֆուրանի ստուգված ածանցյալներից միայն դիքլորհիդրատներն
են նկատելի ակտիվություն ցուցաբերում պաթոգեն միաբջջիների և սնկերի
հեշտամամբ: Զորրորդային ազոտների միջև ընկած պոլիմեթիլենային շղթայի
մեծացման հետ մեկտեղ մեծանում է պրեպարատների ակտիվությունը: Առա-
ջին ազոտի մոտ գտնվող մեթիլ ռադիկալի փոխարինումը էթիլ ռադիկալով,
անկախ պոլիմեթիլենային շղթային երկարությունից, պրեպարատների ակ-
տիվությունը նվազում է կամ ամբողջովին անհետանում: Միաբջջիների կա-
մեծերի նկատմամբ ստուգված միացություններից ամենաակտիվներն են՝
6519, 6831, 6825, 6840, 6843, 6849, 6861, 6864 և 6870, որոնք 15,6—62,5
մկգ/մլ նոսրացմամբ կասեցնում են նրանց աճը: Ստուգվող պրեպարատները
կանգիդանների նկատմամբ ակտիվություն չեն ցուցաբերում:

2. Պրեպարատների մաքսիմալ անվնաս դոզաները մկների վրա փոր-
ձելիս կազմում է 62,5-ից մինչև 250 մգ/կգ:

3. Ուսումնասիրված պրեպարատներից միայն երկուսը՝ 6861 և 6864
գունվեցին ակտիվ in vivo պայմաններում: Այդ պրեպարատները սպիտակ
շենքերի տրիխոմոնիազի էքսպերիմենտալ մոդելի վրա ցուցաբերեցին այնպիսի
ակտիվություն, ինչպիսին՝ հայտնի բուժիչ պրեպարատները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Заугольников С. Д., Суханова К. М. Тр. Военно-морской мед. академии, т. 3, Л., 1952.
2. Милованова С. Н., Степанищева З. Г. В кн.: Методы экспериментальной химиотерапии, Медгиз, 1959.
3. Мнджоян А. Л., Калдрикиян М. А. Изв. АН АрмССР (хим. науки), т. 13, 1, 55—61, 1960.
4. Мнджоян А. Л., Калдрикиян М. А. Изв. АН АрмССР (хим. науки), т. 15, 1, 85—94, 1962.

5. Мнджоян А. Л., Ароян А. А., Калдрикян М. А. Изв. АН АрмССР (хим. науки), т. 15, 2, 177—184, 1962.
6. Пароникян Г. М. Изв. АН АрмССР (биол. науки), т. 8, 4, 99—107, 1955.
7. Пароникян Г. М. Изв. АН АрмССР (биол. науки), т. 8, 12, 93—98, 1955.
8. Першин Г. Н., Новицкая Н. А. Химия и медицина, вып. 6, М., 1956.
9. Durel P., Roiron V., Siboulet A., Borel L. Brit. J. Venerol. Diseases, 36, 1, 21—26, 1960.
10. Kakimoto S., Sekikama Y., Heshie Y. J. Chem. Soc. Japan Pure chem. Sect., 74, 636, 1953. (С. А. 46, 12071, 1954).
11. Pan Z., Wiese G. A. J. Am. Pharm. Ass., 49, 5, 259—264, 1960.