

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПРОТИВОБРУЦЕЛЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИПАФЛАВИНА

Л. П. КУЛЕВ, А. Г. ПЕЧЕНКИН

За последнее время химиотерапия выдвинула задачу широкого обследования производных акридина с целью обнаружения среди них ценных лекарственных средств [1].

Из соединений этого ряда заслуживают внимания многочисленные производные трипафлавина, в том числе азо-сульфаниламидные и некоторые другие, запатентованные как активные химиотерапевтические препараты [2].

Учитывая высокую бактерицидность трипафлавина против бруцелл вне организма [3], мы задались целью получить некоторые его азопроизводные и испытать их на противобруцеллезную активность. При этом имелось в виду, что азопроизводные в организме могут сначала восстанавливаться до гидразосоединений, а затем до свободных аминов [4], т. е. распад азопроизводных трипафлавина будет сопровождаться образованием физиологически активных веществ, в первую очередь самого трипафлавина. Имелось также в виду испытать на животных антибруцеллезную активность и других производных трипафлавина с легко отщепляющимися при гидролизе группами, например, ацильными.

Таким образом, в основу наших исследований был положен тот же принцип предварительной защиты аминогрупп, который хорошо оправдал себя при исследовании комплексных соединений трипафлавина<sup>1)</sup>.

Все микробиологические и фармакологические испытания синтезированных препаратов проведены в Новосибирской научно-исследовательской ветеринарной опытной станции К. Ф. Ламиховым и С. С. Назаровым.

Синтез производных трипафлавина осуществлялся обычными способами.

Список синтезированных соединений, результаты анализа, а также некоторые свойства и активность их против различных штаммов бруцелл козьего и бычьего типов приведены в табл. 1.

В опытах вне организма диацетил-, дибензоил- и дибензилпроизводные трипафлавина (1, 4, 9 табл. 1) проявили бактериостатический эффект в разведении до 1:50 000.

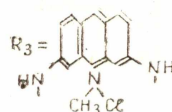
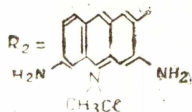
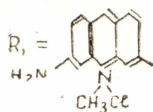
Азопроизводные, не содержащие акридинового ядра, например, продукт сочетания диазотированного осарсола с бета-нафтолом или продукт сочетания орто-оксихинолина с фенилдиазонием совершенно не проявляют активности против бруцелл.

Наиболее активными в ряду азопроизводных трипафлавина оказались продукты сочетания его с толуидинами, особенно с мета-изомером (№ 18). При этом установлено, что замена бензольного кольца нафталиновым или хинолиновым резко снижает активность препаратов (№ 16, 17, 42, 43). Снижение антимикробной активности наблюдается и при введении азогруппы в соседнее с аминогруппой положение (№ 48, 56). Если же метильную или сульфамидную группы у этих соединений заместить на арсеногруппу, то активность их заметно увеличивается (№ 45). Она увеличивает

<sup>1)</sup> Л. П. Кулев, А. Г. Печенкин. «Комплексные соединения трипафлавина и их противобруцеллезная активность», статья помещена в этом сборнике.

Здесь.

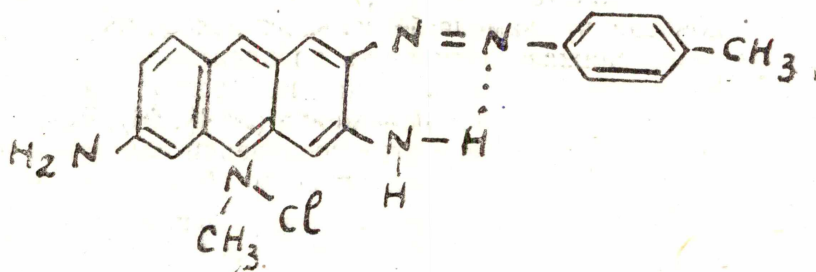
Таблица 1



№№ пп	№ препара- та	ФОРМУЛА	Тпл, °С	РАСТВО- РИМОСТЬ в воде	Вы- ход, %	АНАЛИЗ		АКТИВНОСТЬ ПРИ РАЗВЕД. ВТОИС.
						найдено, %	вычислено, %	
1	1	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CO-R}_3\text{CO-C}_6\text{H}_4$	240-242	ТРУДНО	51	АЗОТ - 8,96	АЗОТ - 8,98	50
2	4	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-R}_3\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	105	УМЕРЕННО	70	АЗОТ - 9,58	АЗОТ - 9,57	50
3	9	$\text{CH}_3\text{CO-R}_3\text{-CO-CH}_3$	240	ХОРОШО	82	АЗОТ - 12,18	АЗОТ - 12,22	25
4	18	$R_1\text{-N=N-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$ CH <sub>3</sub>	РАЗЛ. 245	---	45	АЗОТ - 18,49	АЗОТ - 18,58	50-400
5	19	$R_1\text{-N=N-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ NH <sub>2</sub>	РАЗЛ. 240	---	43	АЗОТ - 18,43	АЗОТ - 18,58	50-200
6	20	$R_1\text{-N=N-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$ CH <sub>3</sub>	РАЗЛ. 180	УМЕРЕННО	43	АЗОТ - 18,50	АЗОТ - 18,58	50-200
7	16	$R_1\text{-N=N-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$	262-265	ХОРОШО	37	АЗОТ - 16,88	АЗОТ - 16,92	50
8	17	$R_1\text{-N=N-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$	245-248	---	34	АЗОТ - 16,80	АЗОТ - 16,92	50
9	43	$R_1\text{-N=N-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$	РАЗЛ. 300	---	73	АЗОТ - 15,93	АЗОТ - 15,98	25
10	48	$R_2\text{-N=N-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	255-257	---	36	АЗОТ - 18,52	АЗОТ - 18,58	50
11	56	$R_2\text{-N=N-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$	262-265	УМЕРЕННО	83	АЗОТ - 17,67 СЕРА - 6,72 ХЛОР - 14,68	АЗОТ - 17,56 СЕРА - 6,69 ХЛОР - 14,89	25
12	45	$R_2\text{-N=N-C}_6\text{H}_4\text{-As(=O)(OH)ONa}$	РАЗЛ. 220	ХОРОШО	85	АЗОТ - 14,43 МЫШЬЯК - 15,52	АЗОТ - 14,37 МЫШЬЯК - 15,41	100
13	55	$[R_2\text{-N=N-C}_6\text{H}_4\text{-As(=O)(OH)ONa}] \cdot \text{KHgJ}_3$	РАЗЛ. 200	ХОРОШО	76	РТУТЬ - 18,05 МЫШЬЯК - 6,65	РТУТЬ - 17,77 МЫШЬЯК - 6,63	200
14	68	$[R_2\text{-N=N-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3] \cdot \text{KHgJ}_3$	180	УМЕРЕННО	78	РТУТЬ - 19,98	РТУТЬ - 20,10	100

ся еще больше, если вместе с введением арсеногруппы комплексно присоеди-  
нить ртутно-иодистый калий (№ 55).

Следует отметить, что азопроизводные триафлавина, где он фигури-  
рует в качестве азосоставляющей (препарат № 48), дает комплексное  
соединение с ртутно-иодистым калием. Однако с иодистым кадмием или с  
серебряно-иодистым калием это азопроизводное комплексов не образует,  
что объясняется, по-видимому, замыканием шестичленного цикла за счет  
водородной связи, вследствие чего происходит ослабление комплексообра-  
зующей способности аминогруппы с солями металлов:





Соли же ртути, относящиеся к более сильным комплексообразователям, вероятно, способны разорвать водородную связь и комплексно присоединиться к азоту аминогруппы. Возможно, что образованием водородной связи у азопроизводных такого типа объясняется и резкое снижение их антимикробной активности вне организма по сравнению с самим триафлавином (табл. 1. № 45, 48, 56).

Из результатов микробиологических испытаний вне организма видно, что ни один из синтезированных нами препаратов не показал сколько-нибудь заметного увеличения активности по сравнению с триафлавином, максимальное антибруцеллезное действие которого в наших опытах проявлялось при разведении 1:500 000. Наоборот, в подавляющем большинстве случаев наблюдалось резкое снижение этой активности, что согласуется с высказанными нами соображениями об инактивации триафлавина внутри организма с незащищенными аминогруппами.

Некоторые из полученных нами соединений (18, 56 табл.) были испытаны на морских свинках с хронической формой экспериментального бруцеллеза. При этом был получен ярко выраженный защитный эффект, характеризующийся резким уменьшением высеваемости бруцелл из внутренних органов леченных животных, а также значительным уменьшением патоморфологических изменений этих органов.

Заслуживает внимания тот факт, что лечение экспериментального бруцеллеза у морских свинок препаратами № 18, 56 дало определенный положительный результат, в то время как лечение свободным триафлавином, акрихином, синтомицином и биомицином параллельных групп морских свинок, зараженных теми же штаммами бруцелл, не дало никакого эффекта.

Следует также отметить, что препараты № 18 и 56 проявили значительно меньшую токсичность (в 5—10 раз) по сравнению с самим триафлавином.

### Выводы

1. Синтезированы некоторые азо-, ацетил-, бензоил- и бензилпроизводные триафлавина, проведен их анализ и микробиологические испытания.
2. Показано, что защита аминогрупп триафлавина снижает его антибруцеллезную активность в опытах вне организма и обуславливает несомненный защитный эффект при лечении экспериментального хронического бруцеллеза у морских свинок.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Григоровский А. М. Успехи химии, 21, 615, 1952.
2. С. А. 1949, 43, 2738 Е; ам. пат. 2, 309, 118, янв. 26, 1949. С. А. 1949, 43, 8105 а; ам. пат. 2, 476, 925 июль 19, 1949.  
С. А. 1948, 42, 5621 Е; англ. пат. 577, 200 май 8, 1946.  
С. А. 1922, 16, 18359; ам. пат. 1, 408, 974 май 7.  
С. А. 1935, 29, 15869;  
С. А. 1934, 28, 48408.
3. Здродовский П. Ф. Бруцеллез. Медгиз, 1953.
4. Дженкинс Г., Хартунг У. Химия органических лекарственных препаратов. И Л. М., 464—465, 1949.