

DZIAŁANIE PRZECIWRZĘSISTKOWE NOWYCH ETERÓW β -DWUETYLOAMINOETYLOWYCH ACETOFENONU, IZOKSAZOLU I CHROMANONU

ROŚCISŁAW KADŁUBOWSKI, ALDONA OCHEŃKA i WŁODZIMIERZ BASIŃSKI

Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej IBM,
Zakład Chemii Organicznej IPNT, AM, Łódź

Zbadano właściwości przeciwrzęsistkowe 4 nowych eterów otrzymanych syntetycznie [1]. Należą one do grupy pochodnych izoksazolu (związek E-221, czyli chlorowoderek 3-metylo-5 (β -dwuetyloaminoetoksyfeno)-izoksazolu), wykazującej aktywność biologiczną i częściowo wykorzystanej w leczeniu (np. amidoksal, cykloseryna), lub grupy oksymów (związek E-32, czyli chlorowoderek eteru β -dwuetyloaminoetylowego oksymu 2-metylochromanonu, związek EPB, czyli chlorowoderek eteru β -dwuetyloaminoetylowego oksymu p-bromoacetofenonu, związek EPM, czyli chlorowoderek eteru β -dwuetyloaminoetylowego oksymu p-metyloacetofenonu), które są reaktywatorami cholinoesterazy w zatruciu związkami fosforoorganicznymi.

W związku z nierozpuszczalnością związków wyjściowych w wodzie otrzymano nowe etery β -dwuetyloaminoetylowe, kierując się między innymi tym, że podstawnik $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ jest czynnikiem wzmagającym aktywność biologiczną. Stałe chlorowodorki otrzymanych eterów są dobrze rozpuszczalne w wodzie. Strukturę otrzymanych związków ustalono za pomocą analizy elementarnej i spektroskopowej.

Do oceny działania rzęsistkobójczego użyto szczepu *T. vaginalis* Donné nr 8009, hodowanego na pożywce Roiron w temperaturze 37°C. Śmiertelność rzęsistka oznaczano w ciepłocie 37°C po 9 minutach dodając do 0,1 cm³ 24-godzinnej hodowli 0,1 cm³ roztworu związku. Za kryterium śmierci przyjmowano brak ruchu błony falującej, zmiany kształtu i plazmolizę pierwotniaka stwierdzone w powiększeniu 400 \times . 50% stężenie śmiertelne (CL₅₀) i jego błąd standardowy (s) obliczano metodą własną [2].

Działanie związków hamujące wzrost populacji określano w hodowli tego samego szczepu *T. vaginalis* na pożywce Roiron (5 cm³, 37°) w ciągu 8 godzin. Liczbę osobników oznaczano w komorze Thoma, pobierając próbki (0,04 mm³) po wymie-

szaniu hodowli. Stężenie związku obniżające o 50% współczynnik wzrostu populacji rzesistka oraz błąd standardowy (s) obliczano sposobem własnym [3].

50% dawkę śmiertelną związków dla ssaka oznaczano na myszach białych, wybranych losowo, o masie 20-23 g, żywionych paszą wzorcową „Bacutil” bez ograniczeń, wstrzykując im dootrzewnie jednorazowo od 25 do 500 mg/kg związków rozpuszczonych w 0,9% roztworze chlorku sodowego. Śmiertelność określano po 24 godzinach. Dawkę śmiertelną dla 50% osobników (DL_{50}) obliczano po interpolacji danych metodą Behrensa za pomocą własnego wzoru (2).

Wszystkie zbadane nowe etery działały rzesistkobójczo (tabela 1), w tym najsilniej chlorowodorki eteru β -dwuetyloaminoetylowego oksymu p-bromoacetofenonu ($CL_{50} \pm s = 0,0208 \pm 0,000323$ M) i eteru β -dwuetyloaminoetylowego oksymu 2-metylochromanonu ($0,0218 \pm 0,00173$ M), najsłabiej — chlorowodorek 3-metylo-5 (β -dwuetyloaminoetoksyfenylo)-izoksazolu. Wszystkie nowe związki wykazują istotnie słabsze właściwości rzesistkobójcze od fenolu ($Cl_{50} \pm s = 0,0147 \pm 0,00796$ M). Ich wskaźniki działania w porównaniu z fenolem są bowiem wielokrotnie niższe (tabela 1).

TABELA 1

Rzesistkobójcze stężenia (CL_{50}) związków dla 50% osobników (*T. vaginalis*, szczep 8009) po 9 minutach

TABLE 1

Trichomonacidal concentrations (CL_{50}) for 50% specimens (*T. vaginalis*, strain 8009) after 9 minutes

Symbol związku Compound symbol	$CL_{50} \pm$ błąd standardowy $CL_{50} \pm$ standard error	Wskaźnik działania Fenol = 1.000 Activity index Phenol = 1.000
E-221	1.518 ± 0.0617 g% 0.0488 ± 0.00198 M	$30.1 \cdot 10^{-2}$
E-32	0.684 ± 0.0544 g% 0.0218 ± 0.00173 M	$67.4 \cdot 10^{-2}$
EPB	0.728 ± 0.0113 g% 0.0208 ± 0.000323 M	$70.6 \cdot 10^{-2}$
EPM	0.867 ± 0.0347 g% 0.0304 ± 0.00121 M	$48.3 \cdot 10^{-2}$

Zbadano także działanie przeciwrzesistkowe dwu najaktywniejszych pochodnych chromanonu (E-32) i acetofenonu (EPB) na wzrost populacji *T. vaginalis* w pożywce. Związki te zmniejszały o połowę współczynnik

wzrostu populacji pierwotniaka w stężeniach kilkunastokrotnie niższych (tabela 2) od stężeń rzęsistkobójczych (tabela 1). Jednak działanie przeciwrzęsistkowe tych związków w hodowli stanowi tylko $8,71 \cdot 10^{-4}$ i $8,58 \cdot 10^{-4}$ aktywności fenolu (tabela 2), jeżeli porównamy je z działaniem fenolu

TABELA 2

Stężenia (C_{r50}) związków E-32 i EPB obniżające o 50% wskaźnik wzrostu populacji w ciągu 8 godzin (*T. vaginalis*, szczep 8009, pożywka Roiron)

TABLE 2

Concentrations (C_{r50}) of the compounds E-32 and EPB reducing the growth rate by 50% after 8 hours (*T. vaginalis*, strain 8009, Roiron's medium)

Symbol związku Compound symbol	$C_{r50} \pm$ błąd standardowy $C_{r50} \pm$ standard error	Wskaźnik działania Fenol = 1.000 Activity index Phenol = 1.000
E-32	0.0400 ± 0.0467 g% 0.00131 ± 0.00148 M	$8.71 \cdot 10^{-4}$
EPB	0.0470 ± 0.0208 g% 0.00134 ± 0.000563 M	$8.58 \cdot 10^{-4}$

($C_{r50} \pm s = 1,15 \cdot 10^{-6} \pm 6,99 \cdot 10^{-5}$ M) w tych samych warunkach, przyjętym za 1,000.

Nowe etery β -dwuetyloaminoetylowe acetofenu, izoksazolu i chromanonu są średnio toksyczne dla ssaka według klasyfikacji Hodge'a i Sternera, gdyż ich 50% dawki śmiertelne dla myszy białej wynosiły od 75 do 218 mg/kg (tabela 3), przy czym brak jest istotnych statystycznie różnic między tymi dawkami.

Wskaźniki działania chemioterapeutycznego badanych związków, obliczone na podstawie 50% stężenia rzęsistkobójczego in vitro oraz 50% dawki śmiertelnej dla myszy, wahają się od 0,007 do 0,03, przy czym najwyższy wskaźnik cechuje eter β -dwuetyloaminoetylowy oksymu p-bromoacetofenonu (tabela 3).

Warto dodać, że nowe związki wykazały w badaniach wstępnych także działanie bakteriostatyczne na drobnoustroje Gram-ujemne Gram-dodatnie.

Adres autorów:
Łódź, Al. Kościuszki 85

TABELA 3

50% dawki śmiertelne (DL_{50}) dla myszy białej (szczepu Bal/bc) po 24 godzinach

TALBE 3

50% lethal doses (DL_{50}) for white mouse (strain Bal/bc) after 24 hours

Symbol związku Compound symbol	DL_{50} Przedział ufności Confidence interval P = 95% (mg/kg)	Wskaźnik działania Activity index	
		$\frac{DL_{50}}{CL_{50}}$	$\frac{\text{mg/kg}}{\text{mg/l}}$
E-221	111 85.5-144	$7.31 \cdot 10^{-3}$	
E-32	74.9 48.6-116	$10.9 \cdot 10^{-3}$	
EPB	218 123-388	$29.8 \cdot 10^{-3}$	
EPM	114 68.2-189	$13.1 \cdot 10^{-3}$	

LITERATURA

1. Basiński, W., Jerzmanowska, Z.: *Roczniki Chem.*, 48, 989, 1974; *ibid.* 48, 2217, 1974.
2. Kadłubowski, R.: *Wiad. Parazytol.*, 15, 439, 1969.
3. Kadłubowski, R.: *Wiad. Parazytol.*, 15, 455, 1969.

TRICHOMONACIDAL PROPERTIES OF NEW β -DIETHYLAMINETHYL
ACETOPHENONE, ISOXAZOLE AND CHROMANONE ETHERS

by

R. KADŁUBOWSKI, A. OCHEŃKA and W. BASIŃSKI

All compounds tested showed the trichomonacidal activity in vitro; the strongest trichomonacidal effect was that of β -diethylaminethyl oxime p-bromoacetophenone ether hydrochloride (EPB) and β -diethylaminethyl oxime 2-methylchromanone ether hydrochloride (E-32) (table 1). Trichomonacidal activity of new compounds was considerably lower than activity of phenol (table 1).

The growth of *T. vaginalis* population was inhibited by new derivatives E-32 and EPB (table 2).

The new derivatives were fairly toxic for mammal (table 3). Index of chemotherapeutic activity (DL_{50} mg/kg for mammal : CL_{50} mg/l) of the compound EPB was the highest (table 3).

All new compounds showed bacteriostatic activity against Gram-negative and Gram-positive bacteria.