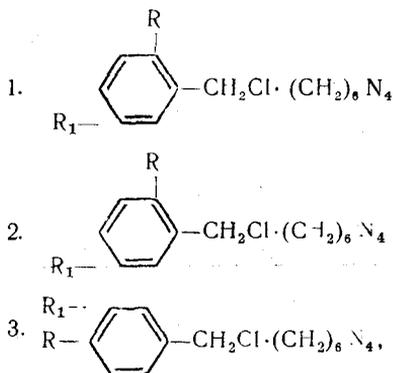


Г. М. ПАРОНИКЯН, Р. Г. ГИШЕЯН

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ УРОТРОПИНОВЫХ СОЛЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИЛХЛОРИДОВ

Известная антисептическая активность уротропина и антибактериальные свойства некоторых его комплексных солей [3] дали нам основание изучить синтезированные в Институте тонкой органической химии АН Армянской ССР Аряном [1] 19 уротропиновых солей замещенных бензилхлоридов в отношении возбудителей различных грибковых заболеваний кожи и дрожжевых дерматозов.

Изученные нами уротропиновые соли можно разделить на три группы с общей для каждой формулой



где значение R менялось от CH_3O до $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$, и R_1 равнялось Br или COOCH_3 .

Испытание препаратов *in vitro* и изучение токсических свойств

Противогрибковое действие соединений было изучено в отношении дерматофитов; *Epidermophyton kaufmann-wolf*, *Trichophyton gypsum*, *Microsporum ferrugineum*, *Achorion schönleini* и дрожжеподобного гриба рода кандиды. Испытание препаратов проводилось в пробирках методом серийных разведений по описанному нами ранее методу [2]. Определялись фунгистатическое и фунгицидное действие соединений. Антибиотики гризеофульвин и нистатин были взяты в качестве контроля. Наиболее активные препараты испытывались повторно в присутствии 20%-ной сыворотки крови человека в среде Сабуро. Результаты испытания уротропиновых солей и контрольных препаратов приведены в табл. 1. В числителе указаны минимальные концентрации препаратов, оказывающие фунгицидное действие, в знаменателе — концентрации, оказывающие фунгистатическое действие.

Таблица 1

Результаты испытания препаратов in vitro

№ препарата	Значение радикала		Дерматофиты				
	R	R ₁	Epidermo- phyton kauf- mann-wolf	Trichophy- ton gyp- seum	Microsporium ferrigineum	Achorion shönleini	Candida albicans
			Минимальная активная концентрация препарата в мкг/мл				
I							
1605	CH ₃ O	Br	62,5/125	62,5/125	15,6/62,5	62,5/125	250/1000
1624	C ₂ H ₅ O	"	"	31,2/62,5	31,2/62,5	"	1000,0*
1628	C ₃ H ₇ O	"	"	31,2/125	7,8/31,2	15,6/62,5	250/0
1643	C ₄ H ₉ O	"	"	31,2/62,5	31,2/62,5	31,2/62,5	500/0
1646	C ₅ H ₁₁ O	"	31,2/125	"	15,6/31,2	"	250/0
II							
1532	CH ₃ O	COOCH ₃	62,5/125	31,2/62,5	15,6/62,5	62,5/125	250/1000
1535	C ₂ H ₅ O	"	"	"	"	"	"
1536	C ₃ H ₇ O	"	"	62,5/62,5	"	15,6/62,5	"
1538	iC ₃ H ₇ O	"	"	31,2/62,5	31,2/62,5	62,5/125	"
1539	C ₄ H ₉ O	"	"	62,5/62,5	"	0	500/1000
1540	iC ₄ H ₉ O	"	"	62,5/125	"	15,6/31,2	"
1541	C ₅ H ₁₁ O	"	"	125/250	"	62,5/125	"
1542	iC ₅ H ₁₁ O	"	31,2/125	31,2/62,5	15,6/62,5	125/125	"
III							
1525	CH ₃ O	Br	15,6/62,5	62,5/125	15,6/62,5	31,2/62,5	250/1000
1528	C ₂ H ₅ O	"	31,2/125	"	7,8/31,2	62,5/125	"
1526	C ₃ H ₇ O	"	31,2/62,5	125/250	31,2/62,5	"	500/0
1527	C ₄ H ₉ O	"	15,6/125	"	"	125/250	500/1000
1529	C ₃ H ₇ O	COOCH ₃	62,5/125	31,2/62,5	7,8/31,2	62,5/125	250/1000
1530	HO	"	"	125/125	"	7,8/15,6	500/0
Гризеофульвин			7,8/0	3,9/0	7,8/0	31,2/1000	0
Нистатин			125/0	0	0	0	31,2/125

* Препарат не активен в концентрации 1000 мкг/мл.

Максимально переносимая доза препарата при однократном и многократном введении изучалась на белых мышах. Препараты животным вводились подкожно, в виде водных растворов, в дозах от 50 до 500 мг/кг веса животного. Местная токсичность определялась путем однократного накапывания в конъюнктивальный мешок кролика 4 капель от 0,5 до 4%-ного водного раствора препарата и путем внутрикожного введения препарата морской свинке. Результаты изучения токсических свойств препаратов приведены в табл. 2.

Результаты испытания препаратов. Приведенные в табл. 1 данные показывают, что испытанные нами соединения обладают заметной активностью в отношении взятых в опыт дерматофитов.

Если рассмотреть в отдельности результаты испытания каждой группы соединений, можно заметить, что из уротропиновых солей 2-алкокси-5-бромбензилхлоридов [I-группа] наиболее сильное фунгистатическое и фунгицидное действие в отношении возбудителя эпидермофитии ока-

Таблица 2

Результаты изучения токсических свойств препаратов

№ препарата	Токсичность				№ препарата	Токсичность			
	общая		местная			общая		местная	
	однократно	многократ- но	внутри- кожно	на слизи- стое глаза		однократно	многократ- но	внутри- кожно	на слизи- стое глаза
1605	250	125	—	—	1541	350	250	—	—
1624	125	75	—	—	1542	250	125	—	—
1628	125	75	—	—	1525	250	200	4	4
1643	250	125	—	—	1528	250	150	2	2
1646	350	250	0,5	1	1526	200	100	—	—
1532	400	250	4	4	1527	400	250	4	4
1535	200	125	—	—	1529	200	75	—	—
1536	350	250	4	4	1530	350	250	0,5	0,5
1538	200	75	—	—	Гризеофульвин	250	—	—	—
1539	350	250	—	—	Нистатин	50	—	—	—
1540	250	125	4	4					

зал препарат 1646. На возбудителя трихофитии группа соединений почти в одинаковой степени оказала фунгистатическое действие в довольно низких концентрациях (31,2 мкг/мл). На возбудителей микроспории и фавуса наиболее активное действие оказал препарат 1628, который в концентрациях 7,8—15,6 мкг/мл вызывал фунгистатическое действие, в несколько большей концентрации—фунгицидное. В отношении дрожжей испытуемые препараты оказали только слабое фунгистатическое действие.

На этой же таблице представлены данные испытания уротропиновых солей метилового эфира 3-хлорметил-4-алкоксибензойных кислот (II группа). В этих соединениях бром в пятом положении бензольного кольца заменен другим радикалом—метилловым эфиром. Это существенное структурное изменение в препаратах почти не повлияло на их активность. Наиболее чувствительными к препаратам оказались возбудители микроспории. На последних препараты в концентрации 15,6—62,5 мкг/мл оказывали фунгистатическое и фунгицидное действие.

В третью группу наряду с уротропиновыми солями 3-бром-4-алкоксибензилхлоридов включены и препараты 1529 (уротропиновая соль метилового эфира 2-пропокси-5-хлорметилбензойной кислоты) и 1530 (уротропиновая соль метилового эфира 5-хлорметилсалициловой кислоты). В отношении возбудителя эпидермофитии наиболее активными из этой группы оказались препараты 1525 и 1527, которые в концентрации 15,6 мкг/мл оказывали фунгистатическое действие. На возбудителя глубокой трихофитии наиболее сильное фунгистатическое действие оказал препарат 1529 (31,2—62,5 мкг/мл). На возбудителя микроспории—препараты 1528, 1529 и 1530 (7,8 мкг/мл). Все испытуемые препараты на дрожжи рода кандиды оказали почти одинаковое, слабое фунгистатическое действие.

Опыты показали, что различные роды дерматофитов проявляют неодинаковую чувствительность к воздействию испытуемых соединений. Наиболее чувствительными оказались возбудители микроспории, остальные три рода грибов по степени чувствительности к препаратам между собой отличались очень мало. Дрожжи рода кандиды во всех случаях оказались слабочувствительными.

Отобранные наиболее активные *in vitro* препараты в отношении дерматофитов повторно испытывались в присутствии 20%-ной сыворотки крови человека в питательной среде. Изученные в этих условиях соединения сохранили свою прежнюю активность.

Если сравнить испытуемые препараты с контрольными—известными антибиотиками—гризеофульвином, активным при лечении дерматомикозов, и нистатином, активным при кандидамикозах, можно заметить, что в условиях *in vitro* некоторые наши препараты по степени активности не только не уступают, но даже превосходят их, например, препараты 1528, 1529, 1530 и 1628. Гризеофульвин оказывает только статическое действие на дерматофитов, в то время как многие замещенные бензилхлоридов, если и несколько уступают в статическом действии гризеофульвину, обладают заметным фунгицидным действием, в частности, препараты 1525, 1536, 1542, 1646. Нистатин не активен в отношении взятых в опыт дерматофитов, но заметно активен в отношении дрожжей рода кандиды и превосходит по действию наши испытуемые соединения. Слабое противодрожжевое действие наших препаратов, вероятно, можно объяснить специфичностью их действия на дерматофиты.

Если рассматривать полученные данные испытаний препаратов с точки зрения строения и биологического действия, можно заметить, что от изменения структуры соединений степень активности препаратов мало изменяется. Так, увеличение алкоксирадикала от метокси- до амилокси-, изменение в положении Вг из третьего в пятое или замена Вг в бензольном кольце метиловым эфиром почти не влияет на степень активности испытуемых соединений. Возможно, иные структурные изменения или удлинение алкоксирадикала увеличило бы активность испытуемых соединений.

Результаты изучения токсического действия 19 препаратов приведены в табл. 2. Определена максимально переносимая доза при однократном подкожном введении препарата белым мышам и при многократном введении—один раз в день в течение 5 дней. Испытуемые соединения оказались малотоксичными. Мыши хорошо переносили препараты, вводимые однократно от 125 до 400 мг/кг веса. Наименее токсичными оказались соединения 1525, 1527, 1530, 1532, 1536, 1539, 1541 и 1646. Местная токсичность соединений изучена только у активных и в то же время малотоксичных при общем действии. Из испытанных препаратов 1525, 1527, 1532, 1536 и 1540 в довольно высокой концентрации—40 мг/мл и даже более не оказали токсического действия при внутрикожном введении морским свинкам и на слизистое глаза кроликов. Препараты 1528, 1530 и 1646 оказались несколько токсичнее предыдущих.

Разбор полученных результатов дал нам возможность выявить некоторую зависимость в структуре препаратов и в их токсическом действии. Так, например, II группа препаратов—уротропиновые соли метилового эфира 3-хлорметил-4-алкоксибензойных кислот наименее токсичны из изученных групп препаратов. Но если метиловый эфир заменить бромом в том же положении бензольного кольца (I группа), токсические свойства у этих соединений заметно увеличатся. Промежуточное положение по степени токсичности занимают препараты из III группы: 3-бром-4-алкоксибензилхлориды, где бром, хотя и входит в состав соединений, но находится в ином положении бензольного кольца. Эти небольшие наблюдения еще раз подтверждают то известное мнение, что токсические свойства препаратов зависят не только от характера радикала, но и от положения их в структуре вещества.

В ы в о д ы

На основании наших экспериментальных данных можно сделать следующие выводы:

1. Изучено фунгистатическое и фунгицидное действие 19 уротропиновых солей замещенных бензилхлоридов в отношении 4 различных дерматофитов и дрожжеподобного гриба рода кандиды. Наиболее чувствительным к воздействию испытуемых препаратов оказался возбудитель микроспории, наиболее устойчивыми—патогенные дрожжи.

2. Изучены общая и местная токсичность 19 замещенных бензилхлоридов. Максимально переносимые дозы препаратов при однократном подкожном введении белым мышам составляют 125—400 мг/мл, при многократном введении—75—250 мг/кг веса животного. При местном действии на морских свинках и кроликах препараты не оказались токсичными в дозах от 5 до 40 мг/мл.

3. Наиболее активным и менее токсичным из испытанных соединений в отношении возбудителя глубокой трихофитии оказался препарат 1532, возбудителя эпидермофитии—1527, возбудителя фавуса—1536 и возбудителя микроспории—1528, которые в концентрации 7,8—31,2 мкг/мл оказывают фунгистатическое и фунгицидное действие и по своей активности и малой токсичности не уступают антибиотику гризеофульвину. Эти соединения представляют интерес для дальнейшего.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 19.XII 1967 г.

Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Հ. Գ. ՀԻՇԵՅԱՆ

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԲԵՆԶԻԼՔԼՈՐԻԳՆԵՐԻ ՈՒՐՈՏՐՈՊԻՆԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՀԱԿԱՍՆԿԱՅԻՆ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ն փ ն լ մ

Մաշկի սնկային հիվանդությունների 5 տարբեր տեսակների հարուցիչների նկատմամբ ուսումնասիրված են տեղակալված բենզիլ-քլորիդների 19 ուրոտրոպինային աղեր՝ սինթեզված ՀՍՍՀ ԳԱ նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում:

Հիվանդածին սնկերից փորձարկվող միացությունների հանդեպ ավելի զգայուն գտնվեց միկրոսպորիա հիվանդության հարուցիչը և համեմատաբար կայուն՝ կանդիդամիկոզինը: Վերոհիշյալ պրեպարատների թունավոր հատկություններն ուսումնասիրելիս պարզվել է, որ նրանց մաքսիմալ տանելի դոզան տատանվում է 125—400 մգ/կգ սահմաններում: Դերմատոմիկոզների տարբեր հարուցիչների նկատմամբ որոշակի ակտիվություն ցուցաբերեցին 5 միացություն, որոնք ունենալով համեմատաբար պակաս տոքսիկականություն, 7,8—31,2 մգ/մլ նոսրացման դեպքում ցուցաբերում են ֆունգիստատիկ և ֆունգիցիդ ազդեցություն: Նշված միացությունները իրենց հակասնկային հատկություններով չեն զիջում գրիզեոֆուլվին անտիբիոտիկին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А р о я н А. А. Известия АН АрмССР (хим. науки), 17, 5, 1960.
2. П а р о н и к я н Г. М. Биологический журнал Армении АН АрмССР, XX, 8, 1967.
3. Т е р - З а х а р я н Ю. З. Известия АН АрмССР (биол. науки), 16, 8, 1964.