

Г. М. ПАРОНИКЯН

ПРОТИВОГРИБКОВОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

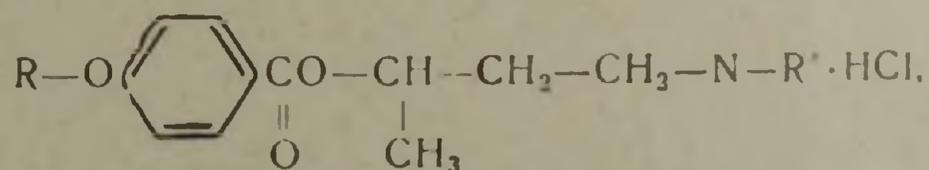
Изучались противогрибковое действие 28 производных бензойной кислоты и токсические свойства 19 активных соединений.

Среди испытанных веществ выявлены препараты, оказывающие фунгицидное действие в концентрации до 3,9 мкг/мл.

Установлена зависимость между структурой соединений и их биологическим действием.

Выявление протистоцидных и антибактериальных свойств различных производных бензойной кислоты [1] послужило основанием для изучения синтезированных в Институте тонкой органической химии АН АрмССР 28 производных *p*-алкоксибензойных кислот в отношении дрожжевых дерматозов и возбудителей ряда грибковых заболеваний кожи, с целью отбора активных химиотерапевтических препаратов и выявления закономерностей в аспекте связи структуры и действия.

Имеющуюся в нашем распоряжении группу производных *p*-алкоксибензойных кислот можно разбить на 2 подгруппы: α -метил- γ -диметиламинопропиловые эфиры *p*-алкоксибензойных кислот и α -метил- γ -диэтиламинопропиловые эфиры *p*-алкоксибензойных кислот с общей формулой:



где значение R меняется от метила до октила, включая и изорадикалы, а также бензил- и фенэтилоостатки, R' = диметилу и диэтилу.

Материал и методика. Противогрибковое действие соединений изучалось на возбудителе кандидамикоза — *Candida albicans* — и на дерматофитах *Epidermophyton Kaufmann-Wolf*, *Trichophyton gypseum*, *Microsporum ferrugineum*, *Achorion Schönleini*. Испытание препаратов проводилось по описанному ранее методу [2]. Определялись фунгицидное и фунгистатическое действие соединений. Антибиотики нистатин и гризеофульвин, изученные в идентичных условиях, служили в качестве контроля. Изучались токсические свойства соединений активных в той или иной степени *in vitro* в отношении дерматофитов. Максимально переносимая доза препарата при пятикратном введении изучалась на белых мышах. Соединения вводились подкожно в виде водных растворов в дозах 25—300 мг/кг веса животного. Результаты, подвергнутые статистической обработке по таблице Стьюдента-Фишера, достоверны ($\alpha > 0,95$).

Результаты исследований. Как видно из приведенных в таблицах данных, почти все производные бензойной кислоты в разной степени об-

Таблица 1

Результаты изучения противогрибкового и токсического действия α -метил- γ -диметиламинопропиловых эфиров *p*-алкоксибензойных кислот

| Номер препарата | Значение алкокси радикала | Candida albicans | Д е р м а т о ф и т ы | | | | Токсичность, мг/кг |
|---|---|------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|--------------------|
| | | | Epidermophyton Kaufman-Wolf | Trichophyton gypseum | Microsporum ferrugineum | Achorion Schoenleini | |
| Минимальная активная концентрация препарата, мкг/мл | | | | | | | |
| 1 | CH ₃ — | 0* | 0/1000 | 0/1000 | 0/1000 | 0 | — |
| 2 | C ₂ H ₅ — | 0 | 1000/250 | 0/500 | 0/500 | 0/250 | 75 |
| 3 | C ₃ H ₇ — | 0/250 | 1000/125 | 500/250 | 500/250 | 1000/250 | — |
| 4 | ИЗО-C ₃ H ₇ — | 0 | 500/250 | 250/125 | 1000/250 | 1000/250 | — |
| 5 | C ₄ H ₉ — | 500/125** | 1000/250 | 500/250 | 250/125 | 250/125 | — |
| 6 | ИЗО-C ₄ H ₉ — | 500/62,5 | 1000/250 | 500/250 | 250/125 | 250/125 | — |
| 7 | C ₅ H ₁₁ — | 500/62,5 | 31,25 | 250/125 | 250/62,5 | 250/125 | 75 |
| 8 | ИЗО-C ₅ H ₁₁ — | 250/62,5 | 31,25 | 250/62,5 | 250/62,5 | 250/62,5 | 100 |
| 9 | C ₆ H ₁₃ — | 62,5/15,6 | 31,25 | 500/125 | 125/31,25 | 62,5/31,25 | 50 |
| 10 | ИЗО-C ₆ H ₁₃ — | 62,5/15,6 | 31,25 | 500/125 | 250/125 | 62,5/31,25 | 100 |
| 11 | C ₇ H ₁₅ — | 62,5/7,8 | 31,25/15,6 | 250/125 | 250/62,5 | 62,5/15,5 | 75 |
| 12 | C ₈ H ₁₇ — | 62,5/3,9 | 500/31,25 | 1000/500 | 125/15,6 | 250/15,5 | 100 |
| 13 | C ₆ H ₅ —CH ₂ — | 50/31,25 | 62,5/31,25 | 62,5/31,25 | 125/31,25 | 125/31,25 | 100 |
| 14 | C ₆ H ₅ —CH ₂ —CH ₂ | 125/15,6 | 125/7,8 | 62,5/7,8 | 62,5/31,25 | 62,5/15,5 | 100 |

* Препарат не активен в концентрации 1000 мкг/мл.

** В числителе указаны минимальные концентрации препаратов, оказывающие фунгицидное действие, в знаменателе — концентрации, оказывающие фунгистатическое действие.

Таблица 2

Результаты изучения противогрибкового и токсического действия α -метил- γ -диэтиламинопропиловых эфиров п-алкоксибензойных кислот

| Номер препарата | Значение алкокси радикала | Candida albicans | Д е р м а т о ф и т ы | | | | Токсичность, мг/кг |
|---|---|------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|--------------------|
| | | | Epidermophyton Kaufmann-Wolt | Trichophyton gypseum | Microsporum ferrugineum | Achorion Schoenleini | |
| Минимальная активная концентрация препарата, мкг/мл | | | | | | | |
| 15 | CH ₃ - | 0 | 0/250 | 0/500 | 0/1000 | 0/500 | — |
| 16 | C ₂ H ₅ - | 0 | 250/125 | 1000/125 | 0/500 | 1000/250 | 50 |
| 17 | C ₃ H ₇ - | 250 | 500/125 | 250/125 | 500/250 | 250/125 | 50 |
| 18 | изо-C ₃ H ₇ - | 500 | 250/62,5 | 125/62,5 | 1000/250 | 500/62,5 | — |
| 19 | C ₄ H ₉ - | 500/125 | 250/62,5 | 250/125 | 250/62,5 | 125/62,5 | — |
| 20 | изо-C ₄ H ₉ - | 500/125 | 250/62,5 | 250/125 | 250/62,5 | 125/62,5 | — |
| 21 | C ₅ H ₁₁ - | 250/62,5 | 62,5/31,25 | 125/62,5 | 125/62,5 | 125/62,5 | 75 |
| 22 | изо-C ₅ H ₁₁ - | 250/62,5 | 62,5/31,25 | 62,5/31,25 | 125/62,5 | 62,5/31,25 | 75 |
| 23 | C ₆ H ₁₃ - | 125/31,25 | 125/15,6 | 31,25/15,6 | 125/7,8 | 31,25/15,6 | 100 |
| 24 | изо-C ₆ H ₁₃ - | 250/31,25 | 31,25/7,8 | 31,25/15,6 | 15,6/7,8 | 62,5/31,25 | 75 |
| 25 | C ₇ H ₁₅ - | 125/15,6 | 31,25/15,6 | 31,25/15,6 | 125/7,8 | 31,25/7,8 | 75 |
| 26 | C ₈ H ₁₇ - | 125/15,6 | 15,6/7,8 | 31,25/15,6 | 125/7,8 | 31,25/7,8 | 100 |
| 27 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | 31,25/7,8 | 1000/125 | 15,6/7,8 | 62,5/15,6 | 125/31,25 | 60 |
| 28 | C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ - | 31,25/7,8 | 500/62,5 | 15,6/7,8 | 62,5/15,6 | 125/31,25 | 100 |
| | Нистатин | 125/31,25 | 0/125 | 0 | 0 | 0 | 50 |
| | Гризеофульвин | 0 | 0/7,8 | 0/3,9 | 0/7,8 | 1000/31,25 | 250 |

обладают противогрибковым действием в отношении дрожжей и всех дерматофитов. На патогенные дрожжи наиболее сильно повлияли соединения 12 и 28, которые в концентрации до 31,25 мкг/мл оказывали фунгицидное, а до 3,9 мкг/мл — фунгистатическое действие. В отношении возбудителя эпидермофитии интересными оказались соединения 14 и 26, которые подавляли рост грибов в концентрации до 7,8 мкг/мл. Примерно такое же сильное действие на возбудителя глубокой трихофитии оказали соединения 14 и 28, на возбудителя микроспории и ахориона — 24 и 26.

Если сравнить испытуемые препараты с контрольными — известным антибиотиком нистатином, активным при кандидомикозах и гризеофульвином — при лечении дерматомикозов (табл. 2), можно заметить, что в условиях *in vitro* они оказывают примерно одинаковое противогрибковое действие.

Изучение токсических свойств 19 производных бензойной кислоты показало, что эти соединения обладают слабой токсичностью (табл. 1 и 2). Максимальная переносимая доза препарата при подкожном введении мышам варьирует от 50 до 100 мг/кг веса животного. Соединения, обладающие высоким противогрибковым действием, — слаботоксичны, хотя и превосходят по токсичности гризеофульвина.

Приведенные в таблицах данные интересны и с точки зрения связи структуры соединений с их биологическим действием. Можно заметить, что небольшие структурные изменения соединений часто приводят к изменению степени активности препаратов. Отмечается заметное нарастание противогрибковой активности у α -метил- γ -диметил- и γ -диэтиламинопропиловых эфиров *p*-алкоксибензойных кислот по мере удлинения алкоксирадикала. Введение в молекулу препаратов оксибензильного и оксифенэтильного радикалов в большинстве случаев сохранило прежнюю активность. Нет заметных отличий в активности препаратов с нормальным и изострением.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Миджояна АН АрмССР

Поступило 24.V 1973 г.

Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

ԲԵՆԶՈՅՆՈՎԱՆ ԹԹՎԻ ՄԻ ՇԱՐՔ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՀԱԿԱՍՆԿԱՅԻՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է α -մեթիլ- γ -դիմեթիլ- և γ -դիէթիլամինոպրոպիլային եթերի *n*-ալկոքսիբենզոյական թթվի 28 ածանցյալների հակասնկային ազդեցությունը: Այս միացություններից մի շարք ածանցյալներ 31,25—3,9 մկգ/մլ նոսրացման դեպքում ցուցաբերում են ֆունգիցիդ և ֆունգիստատիկ ազդեցություն: Կանդիդամիկոզի, էպիդերմոֆիտի, տրիխոֆիտի, միկրոսպորիոմի և ֆավուսի հիվանդության հարուցիչների նկատմամբ: Հայտնաբերվել են

ակտիվ միացություններ, որոնք իրենց հակասնկային հատկություններով in vitro պայմաններում մոտ են հայտնի նիստատին և գրիզեոֆուլին անտիբիոտիկներին:

Ուսումնասիրվել է նաև որոշ ակտիվ միացությունների թունավոր հատկությունները սպիտակ մկների վրա: Նրանց մաքսիմալ տանելի դոզան տանվում է 50—100 մգ/կգ սահմաններում: Բացահայտվել է ուսումնասիրված քիմիական միացությունների կառուցվածքի և նրանց հակասնկային ազդեցության միջև եղած կապը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Биологические свойства химических соединений. Вып. 1. Изд. АН АрмССР, Ереван, 1962.
2. Пароникян Г. М. Биологический журнал Армении, 20, 8, 26—34, 1967.