

КРАТКИЕ НАУЧНЫЕ СООБЩЕНИЯ

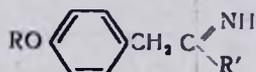
УДК 615.282.4

Г. М. ПАРОНИКЯН

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ БУТИЛОВЫХ
 ИМИНОЭФИРОВ И АМИДИНОВ ЗАМЕЩЕННЫХ
 4-АЛКОКСИФЕНИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ

Физиологическая активность иминоэфиров и амидинов [1] послужила основанием для синтеза [2] и исследования 24 гидрохлоридов бутиловых иминоэфиров и амидинов, замещенных 4-алкоксифенилуксусных кислот.

Эти соединения можно представить в виде четырех гомологических рядов с общей формулой:



где алкильный радикал R меняется от метила до бутила (с нормальным и изостроением), радикал R' в каждом гомологическом ряду меняется и имеет в первом ряду значение C₄H₉O, во втором—NH₂, в третьем—NH-CH₃, в четвертом—N(CH₃)₂.

Противогрибковое действие указанных соединений в отношении патогенных дерматофитов *Epidermophyton Kaufmann—Wolf*, *Trichophyton gypseum*, *Microsporum ferrugineum* и *Achorion schoenleini* и возбудителя кандидамикоза *Candida albicans* и их токсические свойства изучались описанными ранее методами [3, 4]. Исследовалось также влияние сыворотки крови человека на противогрибковую активность препаратов. Сравнение активности соединений породилось с антибиотиками—нистатином и гризеофульвином.

Результаты изучения противогрибковой активности и токсических свойств соединений первого гомологического ряда—гидрохлоридов бутиловых иминоэфиров 4-алкоксифенилуксусных кислот сведены в таблице. В числителе указаны минимальные концентрации препаратов, оказывающие фунгицидное действие, в знаменателе—концентрации, оказывающие фунгистатическое действие. Как видно из таблицы, все соединения этого ряда обладают противогрибковым действием в отношении дерматофитов, но почти лишены активности в отношении кандидомикоза. Наиболее выраженное действие на возбудителя эпидермофитии, микроспории и ахориона оказывает соединение № 2—гидрохлорид бутилового иминоэфира 4-этоксифенилуксусной кислоты, которая проявляет фунгицидное действие в концентрации 31,25—62,5 мкг/мл и фунгистатическое действие—в дозе 15,6—31,25 мкг/мл. Возбудитель трихофитии устойчив к исследуемым препаратам, и лишь соединение с

Таблица

Результаты изучения противогрибкового и токсического действия гидрохлоридов бутиловых аминоэфиров 4-алкоксифенилуксусных кислот

№№ пп	Значение радикала		Д е р м а т о ф и т ы					Токсичность			
			эридермо- фитон	трихофи- тон	микроспо- риум	ахорион	кандида	общая, мг/кг		местная, мг/кг	
	R	R'						минимальная активная концентрация препарата, мкг/мл			
1	CH ₃	OC ₄ H ₉	125/62,5	0*/250	62,5/31,25	125/62,5	0/125	1000	500	40	40
2	C ₂ H ₅	OC ₄ H ₉	62,5/31,25	500/125	31,25/15,6	62,5/31,25	0*	750	500	40	40
3	C ₃ H ₇	OC ₄ H ₉	0/125	500/62,5	62,5/15,6	0/31,25	0	750	500	40	40
4	изо-C ₃ H ₇	OC ₄ H ₉	500/125	1000/250	250/15,6	1000/125	0	500	250	20	20
5	C ₄ H ₉	OC ₄ H ₉	0/500	0/500	500/15,6	0/15,6	0/500	750	500	40	40
6	изо-C ₄ H ₉	OC ₄ H ₉	0/1000	0/500	0/15,6	0/31,25	0	500	250	20	20
	нистатин		0/125	0	0	0	125/31,25	—	50	—	—
	гризеофульвин		0/7,8	0/3,9	0/7,8	1000/31,25	0	—	250	—	—

* Препарат не активен в концентрации 1000 мкг/мл.

пропокси-радикалом (№ 3) оказывает фунгицидное и фунгистатическое действие при более высоких концентрациях—500 и 62,5 мкг/мл соответственно.

Если сравнить активность исследуемых соединений с гризофульвином и нистатином, можно заметить, что гризофульвин оказывает только выраженное фунгистатическое действие на дерматофиты, исследуемые же препараты наряду с фунгистатическим действием (хотя и не в такой степени) проявляют также заметное фунгицидное действие. Нистатин оказывает выраженное действие на патогенные дрожжи и по активности превосходит исследуемые соединения.

Как видно из таблицы, максимально переносимая доза при однократном подкожном введении препаратов белым мышам составляла 500—1000 мг/кг, при многократном введении—250—500 мг/кг веса, что свидетельствует о малой токсичности исследуемых соединений. Не наблюдалось токсического действия на кожу и слизистую оболочку глаза при интритикожном введении морским свинкам и закапывании в конъюнктивальный мешок кроликов водных растворов, содержащих 20—40 мг/мл препарата.

Изучение последующих гомологических рядов—гидрохлоридов 4-алкоксифенилацетамидинов, гидрохлоридов N-метил- и N-диметиламидов 4-алкоксифенилуксусных кислот—показало, что эти препараты лишены противогрибковой активности, за исключением соединений, у которых алкильный радикал равен бутилу. Последние оказывают умеренное действие, задерживая рост грибка при дозе 500—62,5 мкг/мл. Соединения этих гомологических рядов оказались значительно токсичнее соединений первого ряда. Максимально переносимая доза при однократном подкожном введении белым мышам не превышала 125 мг/кг веса.

Отобранные из первого ряда соединения № 2 и 3, наиболее активные в отношении дерматофитов, оказались активными также в присутствии 20-процентной сыворотки крови человека в питательной среде.

Таким образом, из изученных гомологических рядов более выраженным противогрибковым действием и малой токсичностью обладают соединения первого ряда—гидрохлориды бутиловых иминоэфиров 4-алкоксифенилуксусных кислот. В этом ряду наиболее сильным фунгицидным и фунгистатическим действием на возбудителей эпидермофитии, микроспории и ахориона обладает гидрохлорид бутилового иминоэфира 4-этоксифенилуксусной кислоты, в отношении возбудителя трихофитии—гидрохлорид бутилового иминоэфира 4-пропоксифенилуксусной кислоты.

Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

ՏԵՂԱԿԱԿԱՎԱԾ 4-ԱԼԿՕՔՍԻՖՆԵՆԻԼՔԱՑԱԽԱԹՔՈՒՆՆԵՐԻ ԲՈՒԹԻԼ
ԻՄԻՆՈՆԹԵՐՆԵՐԻ ԵՎ ԱՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՀԱԿԱՍՆԿԱՅԻՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ուսումնասիրվել է տեղակաված 4-ալկոքսիֆենիլ քացախաթթուների բու-
թիլ իմինոնթերնների և ամիդինների 24 հիդրոքլորիդների հակասնկային ազ-
դեցությունը մաշկի սնկային հիվանդությունների 5 տարբեր հարուցիչների
նկատմամբ:

Հետազոտված միացություններից ընտրվել են զգալի հակասնկային ազ-
դեցությամբ և ցածր թունավորությամբ օժտված երկու պրեպարատներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Fatier F. N. Pharmacology Rev., 14, 37, 1962.
2. Ароян А. А., Мелик-Оганджян Р. Г. Арм. хим. журн., 20, 4, 314—321, 1967.
3. Пароникян Г. М. Биологический журнал Армении, 20, 8, 26—34, 1967.
4. Пароникян Г. М., Гишеян Р. Г. Биологический журнал Армении, 21, 10, 24—29, 1968.