

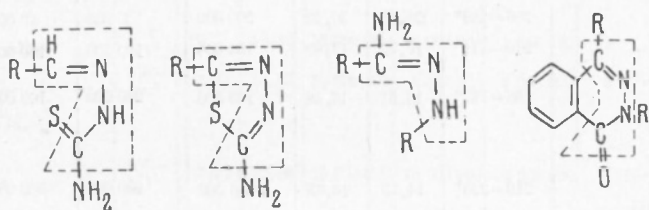
М. Н. ЩУКИНА, Г. Н. ПЕРШИН, О. О. МАКЕЕВА, Е. Д. САЗОНОВА,
Е. С. НИКИТСКАЯ, А. Д. ЯНИНА и А. И. ЯКОВЛЕВА

ИЗОНИКОТИНОИЛГИДРАЗОНЫ И ИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ

(Представлено академиком А. Н. Несмязновым 9 IV 1952)

В последнее десятилетие в области химиотерапии туберкулеза имеются большие достижения; открыто действие на туберкулез стрептомицина, парааминосалициловой кислоты, тиосемикарбазонов (в частности, параацетаминобензальтиосемикарбазона — тибона). Однако эти средства, обладающие большой активностью по отношению к туберкулезной палочке, имеют определенные ограничения при лечении туберкулеза, и поиски новых, более активных препаратов, обладающих иным механизмом действия, имеют большое практическое значение.

Тиосемикарбазоны, способные задерживать развитие туберкулезных бактерий в очень больших разведениях (до 1:32 000 000), содержат в своей молекуле группировку атомов, которая имеется и в других веществах, обладающих высокой бактериостатической активностью по отношению к туберкулезной бактерии: в производных тиодиазола, амидразонах, фталазонах.



Группировка $=N-NH-C=$, свойственная всем этим веществам, находится и в молекулах гидразидов органических кислот, подвергнутых нами изучению на противотуберкулезное действие. При этом было обнаружено, что очень большой противотуберкулезной активностью обладает гидразид изоникотиновой кислоты. Этот гидразид подавляет развитие туберкулезной бактерии человеческого штамма в разбавлении 1:16 000 000 и активность его почти не снижается в присутствии сыворотки, в отличие от других препаратов со столь же высокой активностью (5-амино-2-бутоксипиридин, 5-амино-2-бутоксипиридин и др.). Изоникотиноилгидразид был применен нами для лечения мышей, зараженных путем внутривенного введения 0,1 мг туберкулезных бактерий бычьего типа. При этом препарат оказывал хорошее лечебное действие при дозе 1 мг на мышью при ежедневной даче перорально. Эта же доза препарата — 1 мг — является максимально переносимой мышами при ежеднев-

ной даче в течение длительного времени. От больших доз мыши погибают через несколько дней. Таким образом, было выяснено, что изоникотиноилгидразид обладает выраженным противотуберкулезным действием, однако терапевтический индекс его невелик.

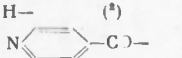
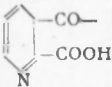
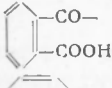
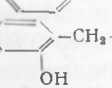
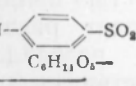
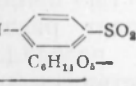
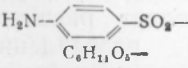
На основании этого наблюдения нами был синтезирован ряд производных изоникотиноилгидразида и подробно изучено бактериостатическое действие этих препаратов на туберкулезную палочку *in vitro* без сыворотки и в ее присутствии, а также переносимость препаратов здоровыми и больными животными и лечебное действие их на зараженных туберкулезом экспериментальных животных с целью отбора препаратов для клинического изучения при лечении туберкулеза людей.

Изоникотиновая кислота, являющаяся продуктом окисления γ -алкилпиридинов, например γ -пиколина (1), переводится в ее гидразид обычным способом: действием тионилхлорида кислота превращается в хлорангидрид, который с этиловым спиртом дает эфир, а последний с гидразингидратом образует, с почти количественным выходом, гидразид (2). Нами получен ряд производных гидразида изоникотиновой кислоты: его ацилированные производные, фенол- и ортооксибензил-изоникотиноилгидразиды и многочисленные изоникотиноилгидразоны.

Ацилированные производные изоникотиноилгидразида оказались обладающими меньшей противотуберкулезной активностью, чем изоникотиноилгидразид, как в пробирке, так и в организме животного, хотя переносимость некоторых из них была лучше.

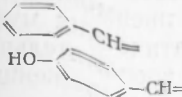
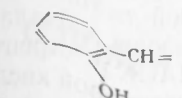
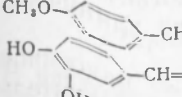
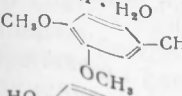
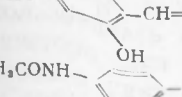

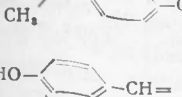
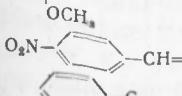
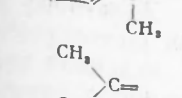
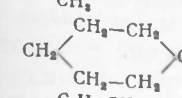
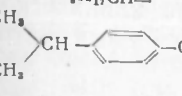
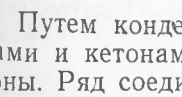
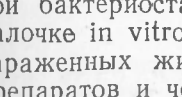
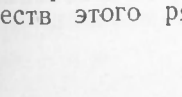

Таблица 1

Замещенные изоникотиноилгидразиды 

R	Т. пл.	Результаты анализа в %		Бактериостатическая активность <i>in vitro</i> . Разведение 1 : x			Переносимая доза на мышь в мг	Миним. доза, оказыв. макс. лечебн. действие, в мг
		выч.	найд.	шт. Ак. б/с	шт. Ак. с/с	шт. Н ₃₇ с/с		
H— N  —	170—171°	—	—	16 000 000	16 000 000	8 000 000	1	1 *
HOOCCH ₂ CH ₂ CO—	258—259°	25,66	26,20	200 000	100 000	10 000	20	—
	210—211°	17,72	17,80	100 000	100 000	100 000	40	5
	185—187°	18,91	18,38	200 000	200 000	100 000	—	—
	219—220°	14,73	14,68	2 000 000	400 000	800 000	20	1,25
	177—178°	19,71	19,66	—	100 000	—	—	—
	241—242°	17,35	16,99	32 000 000	163 000 000	—	—	—
H ₂ N—  —	224—225°	10,55	10,33	100 000	100 000	100 000	40	—
	138—140°	14,14	14,1	1 000 000	1 000 000	4 000 000	20	—

* При снижении дозы до 0,25 мг активность резко снижена.

Изучение бактериостатической активности *in vitro* производилось на *Mycobacterium tuberculosis* человеческого типа штамма «Академия» методом поверхностной пленки и штамма Н₃₇Рv глубинным методом. Препараты в указанных дозах вводились мышам перорально в виде взвеси в 0,5 мл воды.

R	Т. пл.	Результаты анализа N %		Активность in vitro. Разведение 1 : x			Переносимая доза на мышь в мг	Миним. доза, оказыв. макс. лечебн. действие, в мг
		выч.	найд.	шт. Ак. б/с	шт. Ак. с/с	шт. Н ₂₇ с/с		
 (*)	180—190° 280—281°	18,66	18,63	16 000 000	4 000 000	4 000 000	5	0,62; 0,31 и 0,1 — небольшое уменьш. активн.
	238—239°	17,42	17,78	16 000 000	8 000 000	8 000 000	40	
	126—127°	13,47	16,57	16 000 000	8 000 000	8 000 000	5	0,3; 0,1 — небольшое уменьш. активн.
	224—225°	15,27	15,30	16 000 000	8 000 000	1 000 000	40	
	176—177°	14,03	14,25	16 000 000	8 000 000	2 000 000	2,5	1,25; 0,62 — уменьш. активн.
	225—226°	16,03	15,79	8 000 000	4 000 000	4 000 000	40	
	278—279°	19,85	20,11	8 000 000	8 000 000	4 000 000	40	0,31; 0,1 — небольшое уменьш. активн.
	264—265°	20,89	20,73	16 000 000	16 000 000	4 000 000	40	
	219—220°	15,49	15,30	16 000 000	8 000 000	>40	0,62; 0,3 и 0,1 — небольшое уменьш. активн.	
	270—271°	20,7	19,92	16 090 000	4 000 000	1 000 000		10
	165—166°	17,57	17,97	16 000 000	8 000 000	4 000 000	5	1,25
	160—161°	23,72	23,38	16 000 000	16 000 000	32 000 000	1,25	
	162—163°	19,30	18,97	32 000 000	8 000 000	16 000 000	2,5	0,31
	67—68°	16,09	16,48	16 000 000	8 000 000	8 000 000	2,5	
	145—246°	15,73	15,69	16 000 000	8 000 000	8 000 000	5	2,5

Путем конденсации изоникотиноилгидразида с различными альдегидами и кетонами нами были получены различные изоникотиноилгидразоны. Ряд соединений этого типа оказался обладающим столь же высокой бактериостатической активностью по отношению к туберкулезной палочке in vitro, как и исходный изоникотиноилгидразид, а в опыте на зараженных животных была выявлена хорошая переносимость этих препаратов и четко выраженное лечебное действие. Для некоторых веществ этого ряда, а именно: изоникотиноил-3-метокси-4-оксибензаль-

гидразона, изоникотиноил-4-оксибензальгидразона, изоникотиноил-2-оксибензальгидразона, изоникотиноил-4-диметиламинобензальгидразона, изоникотиноил-4-ацетиминобензальгидразона, найдена очень высокая переносимость животными (более 40 мг на мышь весом 15—16 г) при очень малой дозе, уже проявляющей максимальное лечебное действие (С,3—0,6 мг в день на мышь перорально). Патолого-гистологическое исследование органов забитых животных подтвердило высокую химиотерапевтическую активность препарата: при лечении дозами 0,65 мг на мышь в течение 30 дней в легких сохранились лишь остаточные воспалительные очажки в форме единичных разбросанных пневмонических фокусов и периваскулярных и перибронхиальных лимфатических муфт; при дозировках 20—30 мг легкие были свободны от воспалительных изменений. У контрольных мышей пневмонические очаги с выраженным перифокальным отеком занимали большую часть легочной ткани.

Таким образом выяснилось, что изоникотиноилгидразоны обладают более высоким противотуберкулезным действием, чем ПАСК и стрептомицин, и лучшей переносимостью, чем гидразид изоникотиновой кислоты. Это позволило нам отобрать среди них вещества для клинического изучения при лечении больных туберкулезом людей.

Интересно отметить, что соответствующие производные никотиновой кислоты, синтезированные и изученные нами, оказались значительно менее активными.

Таблица 3

Замещенные гидразиды никотиновой кислоты



R	Т. пл.	Активность in vitro			Переносимая доза на мышь в мг	Миним. доза, оказыв. лечеб. действие, в мг
		шт. Ак. б/с	шт. Ак. с/с	шт. Н ₈₇ с/с		
	(¹) 133—134°	4 000	4 000		1,25	
	(²) 148—149°	4 000	4 000	4 000	10	
	(³) 126—127°	1 000	1 000	4 000	40	Не активен в дозе 30; 20; 10; 5
	256—257°	100 000	100 000	не активен		
	136—137°	100 000	100 000	» »		

На основании полученных данных нами передан для клинического изучения один из описанных здесь препаратов, названный нами «фтивазид». Изучение проходит вполне успешно.

Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе

Поступило
9 IV 1952

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ A. Behrmanн и A. Hofmann, Ber., 17, 2681 (1884); М. В. Рубцов, ЖОХ, 13, 704 (1943). ² H. Meyer and J. Mally, M., 33, 393 (1912). ³ Th. Curtius и E. Mohr, Ber., 31, 2493 (1898).