

Fig. 3.

* 0.3 cente degree

It is very well possible that the beam did not cover the animal uniformly at this target distance. However temperature increase of similar magnitude was also registered with the lower half of the mouse protected by lead. The beginning of such temperature changes was somewhat more delayed in this case.

Death could be noted almost immediately on the graph by a sharp temperature decrease. This was checked by killing one of two non-irradiated animals with a phenobarbital or air injection into the heart.

W. S. Moos

Department of Radiology, College of Medicine, University of Illinois, Chicago, August 18, 1955.

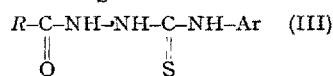
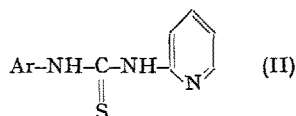
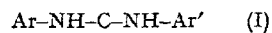
Zusammenfassung

Es wird untersucht, ob der nach sehr hohen Röntgendosen auftretende Letaleffekt bei weissen Mäusen durch einen thermischen Schock bedingt sein könnte. Subkutane thermoelektrische Temperaturregistrierung während der Bestrahlung mit $3 \cdot 10^6$ bis 10^7 r (43 kV), (Berylliumfenster) ergab Temperaturanstiege von 1 bis 4° C während der Bestrahlung. Danach fällt die Temperatur meist wieder ab. Anzahl der Versuchstiere: 12.

Structure moléculaire et activité tuberculostatique dans le groupe des dérivés de la thiourée

L'activité importante contre les Mycobactéries de nombreux composés appartenant au groupe des N,N'-diarylthiourées a été établie par plusieurs travaux effectués au cours de ces trois dernières années¹. Outre leur importance pratique, les substances de ce groupe, extrêmement nombreuses et faciles à synthétiser, cons-

tituent un matériel particulièrement commode pour l'étude des relations entre structure moléculaire et pouvoir tuberculostatique. Dans le présent travail, nous indiquons les activités tuberculostatiques *in vitro* pour une nouvelle série de plus d'une quarantaine de N,N'-diarylthiourées (I) et de N-aryl-N'-2-pyridylthiourées (II). L'activité a été déterminée sur *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* (souche H 37 Rv), poussant sur milieu de Dubos au tween 80, et à la sérum-albumine; l'inoculat est constitué par une goutte d'une culture de 4 jours, et les lectures se font par comparaison avec des cultures témoins, après incubation à 37° pendant 1, 2 et 3 semaines.



Dans ces conditions, et en prenant les chiffres correspondants aux lectures faites après 14 jours d'incubation (ce choix a été fait afin de permettre la comparaison de nos résultats avec ceux obtenus par EISMAN, KONOPKA et MAYER, ces auteurs ayant adopté 14 jours comme durée d'incubation standard), nous avons obtenu les résultats suivants:

1° 12 des substances examinées ont montré une activité tuberculostatique importante à la concentration de 10^{-6} (1 γ par ml de culture). Ce sont les:

4-n-butoxy-4'-méthoxythiocarbanilide
4-n-butoxy-4'-n-propoxythiocarbanilide
4-n-butoxy-4'-isobutoxythiocarbanilide
4-isoamyloxy-4'-isobutoxythiocarbanilide
4-n-amyloxy-4'-hydroxythiocarbanilide
4-n-amyloxy-4'-diméthylaminothiocarbanilide
4-isobutoxy-2'-phénylthiocarbanilide
4-fluoro-2',5'-diméthoxythiocarbanilide
4-chloro-4'-fluorothiocarbanilide
N-p-éthoxyphényl-N'- α -naphtylthiourée
N,N'-di(α -naphtyl)thiourée
N-p-fluorophényl-N'- α -pyridylthiourée

Cette activité diminue en général fortement lorsqu'on passe aux lectures faites après 3 semaines d'incubation.

2° 10 des substances examinées ont montré une activité tuberculostatique importante à la concentration de 10^{-6} (10 γ par ml de culture). Ce sont les:

¹ R. L. MAYER, P. C. EISMAN et E. A. KONOPKA, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 82, 769 (1953). - C. F. HUEBNER, J. L. MARSH, R. H. MIZZONI, R. P. MULL, D. C. SCHROEDER, H. A. TROXELL et C. R. SCHOLZ, J. Amer. chem. Soc. 75, 2274 (1953). - N. P. BUU-HOI et N. D. XUONG, C. r. Acad. Sci. Paris 237, 498 (1953). - P. C. EISMAN, E. A. KONOPKA, R. L. MAYER et al., Amer. Rev. Tuberc. 70, 121, 130 (1954). - N. P. BUU-HOI, Int. J. Leprosy 22, 16 (1954). - E. A. KONOPKA, T. GIST, P. C. EISMAN et R. L. MAYER, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 89, 388 (1955). - N. P. BUU-HOI, N. D. XUONG, N. H. NAM, J. M. GAZAVE, J. PILLOT et Mlle L. SCHEMBRI, Exper. 11, 97 (1955). - N. P. BUU-HOI, N. B. KHUYEN et N. D. XUONG, Bull. Acad. méd. (Paris) 15/16, 275 (1955). - N. P. BUU-HOI, N. D. XUONG et N. H. NAM, J. chem. Soc. 1955, 1573.

4-isobutoxy-4'-méthylthiocarbanilide
 4-isoamyloxy-4'-méthylthiocarbanilide
 4-hydroxy-4'-*n*-propoxythiocarbanilide
 4-*n*-amyloxy-4'-chlorothiocarbanilide
 4-bromo-4'-fluorothiocarbanilide
 N-(4-*n*-butoxyphényl)-N'-(8-hydroxy-1-naphtyl)thiourée
 N-(4-isoamyloxyphényl)-N'-β-naphtylthiourée
 N-(4-isoamyloxyphényl)-N'-α-pyridylthiourée
 N-(4-diméthylaminophényl)-N'-β-naphtylthiourée
 N,N'-di(5-hydrindyl)thiourée

Comme dans le groupe précédent, l'activité diminue de façon importante lorsque l'on passe aux lectures faites après 3 semaines d'incubation.

3° Les 7 substances suivantes inhibent totalement la croissance bactérienne à la concentration de 10^{-4} (100 γ par ml) aussi bien après 14 jours qu'après 3 semaines d'incubation:

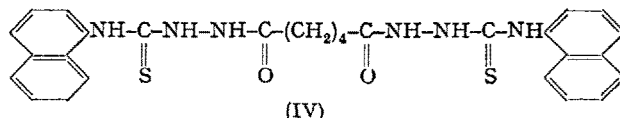
4-diméthylamino-2',4'-diméthylthiocarbanilide
 4-arsono-4'-méthylthiocarbanilide
 4-méthoxy-4'-sulfamidothiocarbanilide
 4-éthoxy-3',4'-diméthylthiocarbanilide
 4-fluoro-4'-*n*-propoxythiocarbanilide
 4-*n*-butoxy-4'-hydroxythiocarbanilide
 4-isoamyloxy-4'-sulfamidothiocarbanilide

Les résultats montrent que, bien que la probabilité de rencontrer des composés fortement tuberculostatiques soit particulièrement élevée dans le groupe des thiocarbanilides 4,4'-disubstitués, il existe aussi des thiocarbanilides très actifs qui portent des substitutions en d'autres positions. En outre, l'influence favorable de certains radicaux tels que les groupements fluoro, *n*-amyl et isoamyl mérite d'être soulignée.

Nous avons complété l'étude des propriétés tuberculostatiques dans le groupe des thiourées par l'examen d'une série de l'acyl-4-arylthiosemicarbazide de formule générale (III), et dont nous avons décrit récemment la synthèse et les propriétés complexantes vis-à-vis des cations métalliques². Les composés suivants inhibent complètement la croissance du bacille tuberculeux à la concentration de 10^{-4} , aussi bien au bout de 2 semaines qu'après 3 semaines d'incubation:

1-isonicotinoyl-4-(*p*-tolyl)thiosemicarbazide
 1-isonicotinoyl-4-(2,3-xylyl)thiosemicarbazide
 1-isonicotinoyl-4-(*p*-méthoxyphényl)thiosemicarbazide
 1-isonicotinoyl-4-(*p*-éthoxyphényl)thiosemicarbazide
 1-isonicotinoyl-4-(*o*-éthoxyphényl)thiosemicarbazide
 1-isonicotinoyl-4-(*p*-isoamyloxyphényl)thiosemicarbazide
 1-isonicotinoyl-4-(*p*-fluorophényl)thiosemicarbazide
 1-isonicotinoyl-4-(*p*-bromophényl)thiosemicarbazide
 1-isonicotinoyl-4-(α-naphtyl)thiosemicarbazide
 1-isonicotinoyl-4-(β-naphtyl)thiosemicarbazide
 1-isonicotinoyl-4-(*o*-xényl)thiosemicarbazide
 1-nicotinoyl-4-(α-naphtyl)thiosemicarbazide
 1-nicotinoyl-4-(β-naphtyl)thiosemicarbazide
 1-nicotinoyl-4-(*o*-xényl)thiosemicarbazide
 1-salicoyl-4-(*p*-tolyl)thiosemicarbazide
 1-salicoyl-4-(*p*-méthoxyphényl)thiosemicarbazide
 1-salicoyl-4-(*p*-éthoxyphényl)thiosemicarbazide
 1-salicoyl-4-(*p*-isoamyloxyphényl)thiosemicarbazide
 1-salicoyl-4-(*p*-fluorophényl)thiosemicarbazide
 1-salicoyl-4-(α-naphtyl)thiosemicarbazide
 1-salicoyl-4-(β-naphtyl)thiosemicarbazide
 1-(5-chlorosalicyl)-4-(*p*-méthoxyphényl)thiosemicarbazide
 1-(5-chlorosalicyl)-4-(*p*-éthoxyphényl)thiosemicarbazide
 1-(5-chlorosalicyl)-4-(*p*-isoamyloxyphényl)thiosemicarbazide
 1-(5-chlorosalicyl)-4-(α-naphtyl)thiosemicarbazide
 1-(5-chlorosalicyl)-4-(*p*-fluorophényl)thiosemicarbazide
 1-(5-chlorosalicyl)-4-(*p*-bromophényl)thiosemicarbazide
 1-(3,5-dichlorosalicyl)-4-(*p*-tolyl)thiosemicarbazide

1-(3,5-dichlorosalicyl)-4-(*p*-éthoxyphényl)thiosemicarbazide
 1-(5-bromosalicyl)-4-(*p*-éthoxyphényl)thiosemicarbazide
 1-(5-bromosalicyl)-4-(α-naphtyl)thiosemicarbazide
 1-(5-bromosalicyl)-4-(β-naphtyl)thiosemicarbazide
 1-(5-bromosalicyl)-4-(*o*-xényl)thiosemicarbazide
 1-lauroyl-4-(*p*-isoamyloxyphényl)thiosemicarbazide
 1-phénoxyacétyl-4-(*p*-éthoxyphényl)thiosemicarbazide
 1-phénacétyl-4-(*p*-éthoxyphényl)thiosemicarbazide
 1-(2-coumarylyl)-4-(*p*-éthoxyphényl)thiosemicarbazide
 1-(2-coumarylyl)-4-(α-naphtyl)thiosemicarbazide
 1,1'-adipoyl-bis[(α-naphtyl)thiosemicarbazide] (IV).



L'activité tuberculostatique aux concentrations de l'ordre de 10^{-4} , présente chez un grand nombre de 1-acyl-4-arylthiosemicarbazides, semble devoir correspondre à une activité de base du groupement chimique complexant $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-$. Pour certaines structures moléculaires favorables, cette activité tuberculostatique devient perceptible, quoiqu'incomplète, à la concentration de 10^{-5} ; c'est le cas de la 1-isonicotinoyl-4-(*p*-isoamyloxyphényl)thiosemicarbazide, de la 1-salicoyl-4-α-naphtylthiosemicarbazide, de la 1-(5-chlorosalicyl)-1-(*p*-méthoxyphényl)thiosemicarbazide, et de la 1-phénoxyacétyl-4-(*p*-éthoxyphényl)thiosemicarbazide.

M. WELSCH, N. P. BUU-HOÏ,
 M^{lle} P. DANTHINNE et N. D. XUONG

Laboratoire de Microbiologie de l'Université de Liège et
 Institut du Radium de l'Université de Paris, le 12 octobre 1955.

Summary

A large number of N,N'-diarylthiouras and N-aryl-N'-pyridylthiouras have been tested for *in vitro* tuberculostatic activity, and several of them have been found highly active. A series of 1-acyl-4-arylthiosemicarbazides have likewise been investigated, and most of them found to be active at a concentration of 10^{-4} ; this is considered the basic activity corresponding to the molecular grouping $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-$.

Limitation de l'emploi des coupes tissulaires pour l'étude des phénomènes métaboliques

L'étude des différentes fonctions métaboliques tissulaires et de leurs étapes intermédiaires a fait d'indéniables progrès; ceux-ci sont notamment dus à l'utilisation des isotopes. De nombreux auteurs ont employé ces substances au cours d'expériences *in vivo* ou *in vitro*. Dans ce dernier cas, le matériel tissulaire varie de la suspension d'organites intracellulaires (noyaux, mitochondries, etc.) à la coupe de tissu.

Un point important, dans le cas précis du métabolisme protéique, est de savoir si l'incorporation des acides aminés marqués n'est pas troublée au cours d'expériences *in vitro*; la qualité des éléments tissulaires importe assurément, puisque des coupes de foie incorporent de 4 à 41 fois plus de méthionine que l'homogénat¹; le diaphragme du rat incorpore 4 à 5 fois plus de glycine que l'homogénat².

¹ T. WINNICK, F. FRIEDBERG et D. M. GREENBERG, J. biol. Chem. 175, 117 (1948).

² H. BORSOOK, C. L. DEASY, A. J. HAAGEN-SMIT, G. KEEHLEY et P. H. LOWY, Fed. Proc. 8, 589 (1949).

² N. P. BUU-HOÏ, N. D. XUONG et N. H. NAM, C. r. Acad. Sci. Paris 238, 295 (1954).