

УДК 547.831 — 128.4 + 577.15/.17

## СОЛИ ХИНОЛИНИЯ КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Б. М. Гуцуляк

В статье освещены вопросы, касающиеся исследования и применения солей хинолиния в качестве биологически активных препаратов; рассматривается зависимость между строением солей хинолиния и их активностью.

Библиография — 393 наименования.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| 1. Введение . . . . .  | 346 |
| 2. Противомикробная активность солей хинолиния . . . . .                       | 346 |
| 3. Антигельминтная активность хинолиниевых соединений . . . . .                | 355 |
| 4. Радиомиметическое действие солей хинолиния . . . . .                        |     |
| 5. Действие хинолиниевых солей на нервно-мышечную систему и ферменты . . . . . | 357 |
| 6. Соли хинолиния как регуляторы роста и развития растений . . . . .           | 362 |

### I. Введение

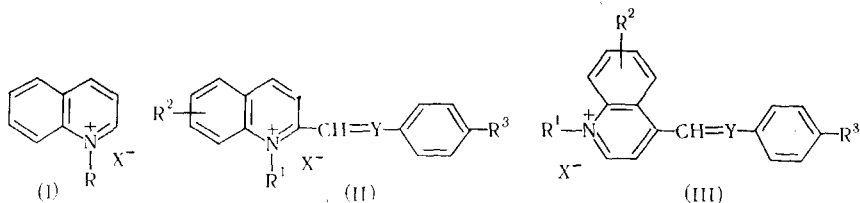
Соли хинолиния (I) обладают рядом весьма ценных физиологических свойств, из которых сравнительно лучше (хотя далеко не полностью) изучены противомикробные и антигельминтные. В середине 40-х годов XX века были открыты противоопухолевые свойства некоторых хинолиниевых соединений. Имеются данные о гипотензивном, ганглиоблокирующем, канцерогенном и мутагенном действии различных солей хинолиния. Некоторые производные хинолиния являются регуляторами роста растений.

За последние годы в области изучения физиологической активности солей хинолиния были достигнуты значительные успехи; в настоящее время ряд соединений находит практическое применение.

О методах синтеза и химических свойствах солей хинолиния см. <sup>1</sup>.

### 2. Противомикробная активность солей хинолиния

В 20-х годах текущего столетия Браунинг и сотр. <sup>2</sup> открыли противомикробные свойства у некоторых солей хинолиния. Сравнительно более детально были исследованы антисептические и трипаноцидные свойства стирильных производных (II, Y=CH) и анилов (II, Y=N) хиноальдиния <sup>3-8</sup>.



Аналогичные производные лепидиния (III) в начале исследований показали весьма низкую противомикробную активность, в результате чего в дальнейшем авторы их не изучали.

При рассмотрении взаимосвязи между строением и антисептической активностью было отмечено, что уже простейшие стирилхинолиновые соединения (например, II,  $Y=CH$ ,  $R^1=CH_3$ ,  $R^2=6-CH_3$ ,  $R^3=H$ ) проявляют активность по отношению к золотистому стафилококку. Наличие amino- и, особенно, диметиламиногруппы в пара-положении бензольного кольца стирильного радикала IV (II,  $Y=CH$ ,  $R^3=NH_2$  или  $N(CH_3)_2$ ) повышает антисептическую активность. Перемещение этих групп в мета- или орто-положение, сопровождающееся укорочением цепи сопряжения аминогруппы с положительно заряженным атомом азота, приводит к понижению антисептических свойств. Ацилирование аминогруппы вызывает аналогичный эффект. При перемещении аминогруппы из положения 6 в положение 4 хинолинового ядра наблюдается падение активности против *B. coli*. Однако 4-диметил- или 4-диэтиламиностирилхинолиновые соли обладают сильным антисептическим действием в отношении стафилококков<sup>9</sup>. Интересно отметить, что пиридиниевые аналоги обладают более низкой антисептической активностью, а производные бензохинолиния несколько более активны, чем соответствующие соли хинолиния<sup>10</sup>.

Соли стирил- и анилхинолиния являются, в большинстве случаев, сравнительно слабыми трипаноцидами (против *T. brucei*)<sup>11-14</sup>. Однако 1-метил-2-(*p*-ацетиламиностирил) - 6 - (*p*-аминобензоиламино)хинолиний ацетат («стирил 245») обладает по отношению к *T. brucei* (у мышей) как лечебным<sup>15, 16</sup>, так и профилактическим действием<sup>17</sup>. Кроме того, это соединение оказывает синергическое действие при применении его совместно с трипарсамидом<sup>15</sup>. Изучали также действие 1-метил-2-(*p*-ацетиламиностирил)-6-диметиламинохинолинийсульфата («стирил 314») <sup>18</sup> против *B. brucei* в эксперименте на мышах.

Следует отметить, что авторам не удалось выявить прямой зависимости между антисептическим и трипаноцидным действием исследованных стирил- и анилхинолиновых солей.

Установлено также, что некоторые стирил- и анилхинолиновые соли обладают активностью против возбудителя содоку (*Spirillum minus*). Наиболее выраженным действием обладает 1-метил-2-(*p*-диметиламиноанил)-6-ацетиламинохинолиний хлорид и сульфат<sup>19</sup>. Соответствующие 2-стирилхинолиновые соли оказались в этом отношении неактивными. Хлорид «Стирила 314» обладает очень слабым действием по отношению к спирохам.

Работы Браунинга и сотр. по изучению указанных противомикробных свойств стирил- и анилхинолиновых солей привлекли внимание к этим соединениям многих ученых разных стран. Эстерлин<sup>20</sup>, изучая зависимость между трипаноцидной активностью стирилхинолиновых солей и их флуоресценцией в концентрированной серной кислоте, нашел, что все активные препараты обладают зеленой флуоресценцией. Спектры поглощения и флуоресценции детально описал Бандоу<sup>21</sup>. Керд и Эллингворс<sup>22</sup> предложили в качестве трипаноцидов 2-стирилхинолиновые соединения с аминогруппами в хинолиновом ядре и в стирильном радикале. Индийские ученые<sup>23</sup> исследовали действие некоторых стирил- и анилхинолиновых солей на парамеции. Петров и Гамп<sup>24</sup> изучали бактериостатическую активность этих соединений на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Более выраженное бактериостатическое действие показали анилы 5,6-бензохинолиния, причем по отношению к кокковым бактериям они более активны, но совершенно не действуют на *B. coli*.

В 1941—1945 гг. в США проводили широкие исследования антималярийных свойств многих неорганических и органических веществ. В числе других органических соединений исследованы различные четвертичные

соли хинолиния<sup>25</sup>. Активность исследуемых соединений сравнивали с активностью хинина.

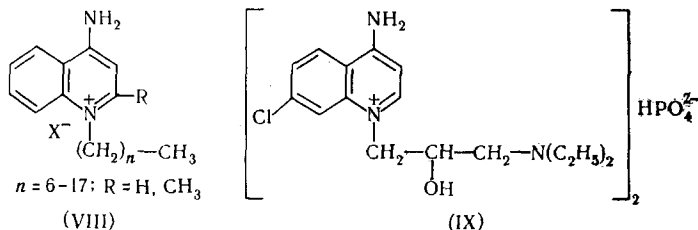
Среди стирилхинолиниевых солей наиболее активными (при введении внутрибрюшинно) оказались **IV** (II, где  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = 6\text{-CH}_3$ ,  $R^3 = \text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$  (в 6 раз активнее хинина), **V** (II, где  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = 6\text{-CH}_3$ ,  $R^3 = \text{N}(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2$  и **VI** [II, где  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = 7\text{-CH}_3$ ,  $R^3 = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ] (в 3 раза активнее хинина). Противомаларийная активность остальных исследованных стирил- и анилхинолиниевых солей не превышает 30% активности хинина. Некоторые из них совсем неактивны. Интересно отметить, что здесь впервые описана хинолиниевая соль с фенильным радикалом у атома азота хинолиниевых ядер **VII** [II, где  $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $X = \text{Cl}$ ]. Она оказалась вдвое активнее своего N-метильного аналога.

С целью изучения химиотерапевтических свойств Рубцов и Бунина<sup>26</sup> в 1943 г. синтезировали хинолиниевые соли с сульфамидными группировками. Некоторые из этих соединений были исследованы на противотуберкулезную активность<sup>27</sup>.

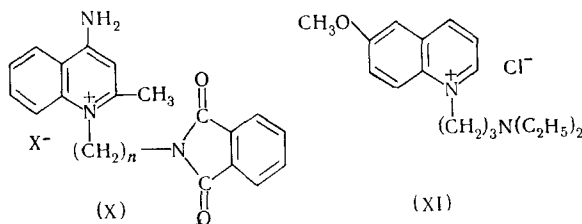
Японские исследователи<sup>28</sup> в 1957 г. описали антибиотическую активность препарата «NK-458» [II,  $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R^2 = 6\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^3 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $X = \text{I}$ ] против трихомонад и патогенных грибов. Тейлор и сотр.<sup>29</sup> показали, что аналог предыдущего препарата, 1-метил-2-(*p*-ацетиламиностирил)-6-метиламинохинолинийметосульфат, угнетает развитие пироплазмоза в эксперименте на белых мышах. Берг<sup>30</sup> опубликовал работу, посвященную синтезу и исследованию трипаноцидных свойств стирилхинолиниев с мета-амидинофенилдиазоаминогруппой в пара-положении стирильного радикала. Указанные соединения оказались активными против *Trypanosoma rhodesiense*, *Trypanosoma congolense*, а также *Babesia rodhaini*. Было найдено также<sup>31</sup>, что 1-этил-2-(*p*-диметиламиностирил)-хинолинийсульфат проявляет некоторую фунгистатическую активность по отношению к *Trychophyton gypseum*, *Trychothecium roseum*, *Achorion quinqueanum*, *Epidermophyton* Kaufmann—Wolf и неактивен против *Penicillium simplicissimum*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*.

Среди четвертичных солей хинолиния, не содержащих стирильных групп в положениях 2 и 4 хинолинового ядра, антимикробными свойствами обладают соединения, содержащие в положении 6 амидные и сульфамидные группы. Указанные соли рекомендуются в качестве препаратов против кровяных паразитов<sup>32</sup>. Домагк<sup>33</sup> в начале 30-х годов нашел, что высокой гермицидной активностью обладают четвертичные соли аммония, в том числе и соли хинолиния, содержащие длинные алифатические цепочки в качестве заместителей. Это открытие оказало положительное влияние на успешные поиски новых антибактериальных препаратов. Подобные соединения были предложены в качестве дезинфицирующих средств хирургических инструментов, поскольку при высокой антимикробной активности, они характеризуются низкой токсичностью. Шелтон и сотр.<sup>34, 35</sup> изучали взаимосвязь между строением и гермицидной активностью упомянутых солей. Некоторые из таких солей выпускаются промышленностью. Например, 1-лаурилхинолинийбромид применяют на практике в качестве дезинфицирующего средства<sup>36</sup> под названием «Изотан Q-14». Соли тетрагидрохинолиния, содержащие длинный углеводородный радикал у азота, обладают антисептическими свойствами и низкой токсичностью<sup>37</sup>. Фунгистатические свойства некоторых солей хинолиния с длинной углеводородной цепочкой у атома азота (*n*-гексил, *n*-октил, *n*-децил, *n*-додецил) изучал Золнаи<sup>31</sup>. Все исследованные соединения оказались неактивными против *Aspergillus niger*. В отношении *Penicillium simplicissimum* и *Candida albicans* активность

проявили два последних соединения. Сильным бактериостатическим и бактерицидным действием обладают соли 4-аминохиолиния и хинальдиния (VIII), с длинными алифатическими радикалами, содержащими от 7 до 18 атомов углерода<sup>38-41</sup> у гетероатома азота.



Наиболее эффективным из этой серии соединений является 1-додецил-4-аминохинальдиниийацетат (лауролинийацетат)<sup>42, 43</sup>, проявляющий антибиотическую активность *in vitro* против 32 видов грамположительных и грамотрицательных бактерий, патогенных грибов и некоторых простейших. По отношению к плазмодиям такие соли, по-видимому, мало эффективны. Так, активность препарата (IX) составляет 40% активности хинина<sup>25</sup>.



Тейлор и Остин<sup>44</sup> разработали метод синтеза 4-аминохинальдиниевых солей типа (X), которые являются промежуточными продуктами в синтезе лекарственных препаратов. При перемещении амино- или алкиламиногруппы из 4-го во 2-е положение хиолининового ядра препарат теряет свою активность. Так, 2-алкил- и -ариламинохиолиниевые соли не проявляют заметной антисептической, трипаноцидной и антималярийной активности<sup>45</sup>.

В связи с тем, что 8-оксихиолин обладает довольно сильным бактерицидным и бактериостатическим действием, были исследованы многочисленные четвертичные производные оксихиолинов. Мюллер<sup>46</sup> исследовал токсичность и бактериостатическую активность солей 1-метил-8-оксихиолиния против кокковых бактерий, кишечных палочек и бруцелл. Специфическая бактериостатическая активность была более выраженной у солей, содержащих высокомолекулярные анионы (бензоаты, стеараты), в то время, как сульфат этой соли не обладает заметной антибактериальной активностью<sup>47</sup>. Найдено, однако, что соли 1-алкил- и 1-аралкил-8-оксихиолиния, содержащие в положении 5 ацильную или нитро-группу, а в положении 7 — алкильный радикал, обладают значительным противогрибковым и бактерицидным действием<sup>48</sup>. В качестве дезинфицирующих средств были предложены также различные эфиры оксихиолиния<sup>49-51</sup>. Фогт<sup>52</sup> более детально изучил эфиры 8-оксихиолиния и показал, что с удлинением цепи в радикале жирной кислоты (которая входит в сложноэфирную группировку) до C<sub>16</sub>, активность соединения возрастает. Введение ролагруппы в хиолиновое ядро этих соединений приводит к значительному усилению их бактерицидного действия<sup>53, 54</sup>. Одним

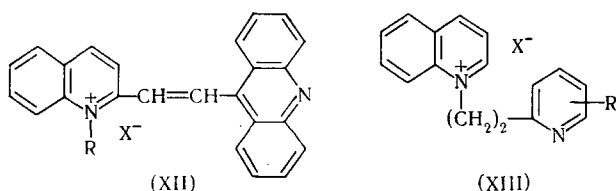
из наиболее активных соединений этой группы является 1-метил-5-родан-8-*n*-бутоксихинолинийсульфат. Бактерицидная активность его против *B. coli* проявляется уже в разведении 1 : 100 000. Бухманн<sup>55, 56</sup> исследовал активность метилового и этилового эфиров 1,6-диметил-4-оксихинолинийиодида против *Asp. niger*, *E. coli*, *St. aureus*. Хотя активность препаратов невысока, интересно отметить, что этиловый эфир оказался в 20 раз активнее метилового по отношению к *E. coli* и почти в 2 раза — против *St. aureus*. При исследовании антималярийной активности производных оксихинолиниев установлено<sup>25</sup>, что в то время как 1-метил-6-метоксихинолинийиодид обладает 15% активности хинина, его 1-бензильный аналог в 2 раза, а препарат (XI) — в 10 раз активнее хинина. Интересно также отметить, что бетаин 1-метил-2-оксихинолиния обладает значительным профилактическим действием против *P. gallinaceum* у цыплят (почти в 8 раз активнее, чем сульфадiazин). Недавно исследованы антибактериальные свойства некоторых 8-алкоксихинолиниевых солей, среди которых наиболее активным оказался 1-метил-8-октилоксихинолиний<sup>57</sup>.

Из других солей хинолиния, обладающих противомикробной активностью следует упомянуть 1-арилоксиметильные<sup>58</sup>, 1-алкилнафтильные<sup>59</sup>, 1-β-галоидфеноксиметильные производные<sup>60</sup>. Последние обладают также противогрибковой активностью, причем они более активны, чем аналогичные соли пиридиния.

Были также синтезированы соли хинолиния, содержащие в качестве аниона остаток сульфокислоты с длинной алифатической цепочкой. Они оказались сильнодействующими бактерицидами и фунгицидами<sup>61</sup>. В качестве противогрибковых и противобактериальных препаратов (в том числе и против вредителей растений) рекомендуются труднорастворимые соли хинолиния, содержащие анионы комплексных кислот тяжелых металлов<sup>62</sup>.

Как правило, четвертичные соли хинолиния более активны, чем третичные хинолиновые основания. Однако, соли 4-(2'-нитровинил)хинолиния оказались неактивными против *Trichomonas vaginalis* и *Candida albicans*, в то время как соответствующие третичные основания являются весьма эффективными<sup>63</sup> в этом отношении.

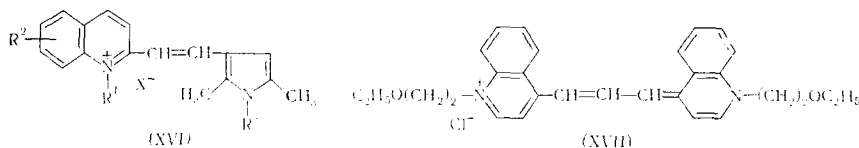
Исследованы также антимикробные свойства солей хинолиния, которые имеют еще одно гетероциклическое ядро:



Соединения, типа (XII) при разбавлении 1 : 40 000 в воде заметно подавляют рост стафилококков, однако неактивны против трипаносом<sup>64, 65</sup>. Соли 7-хлор-4[1'-метил-4'-1(1''-пирролидил)-бутиламино]хинолиния рекомендуются в качестве антималярийных препаратов<sup>66</sup>. Интересно, однако, отметить, что иодэтилат хинина обладает только 8% активности третичного основания<sup>25</sup>. Соли 1-[2'-(2''-пиридил)этил]хинолиния (XIII) обладают фунгицидной активностью<sup>67</sup>.

Интересными производными солей хинолиния являются хиноцианиновые красители, молекулы, которых состоят из двух и более гетероциклических ядер (из которых не менее чем одно — хинолиновое), соединенных полиметиновой цепочкой. Первые исследования антимикробной актив-

ности цианиновых красителей с ядрами хинолиния были проведены Браунингом и сотр.<sup>68</sup> Были исследованы сенситолы: красный (пинацианол), фиолетовый и зеленый против *B. coli* и *St. aureus*. Наиболее активным среди них оказался сенситол зеленый (этиловый красный, XIV), который при разбавлении в сыворотке 1 : 100 000 подавляет рост *St. aureus* и при 1 : 10 000 — рост *B. coli*.



Несколько позже эти же авторы<sup>69</sup> опубликовали результаты исследований антисептических свойств апоцианинов, изоцианинов и карбоцианинов хинолининового ряда. Авторы не нашли среди указанных цианиновых красителей соединений, заслуживающих внимания. Почти в это же время Карвацкий и Бернацкий<sup>70</sup> нашли, что краситель цианин оказывает незначительное действие на возбудитель туберкулеза. Петров<sup>24</sup> исследовал действие хинолининовых красителей (XIV), этилцианина Г, ортохрома Т и пинацианола — на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Изучение антималярийной активности цианиновых красителей во время второй мировой войны<sup>25</sup> показало, что простейшие цианиновые красители с двумя ядрами хинолина в молекуле, обладают, как правило, невысокой противомаларийной активностью (15—30% активности хинина). Более активным оказался карбоцианин (XV), обладающий 80% активности хинина. Интересно, что его изомер — 2,2'-триметинцианин — почти в 3 раза менее активен (30% активности хинина). Известные хиноцианиновые красители — псевдоцианин, изоцианин и дицианин в виде хлорметилатов — показали менее 20% активности хинина при лечении цыплят, зараженных *P. gallinaceum*; пинацианол и криптоцианин — менее 15%. Данные Рокфеллеровского института медицинских исследований<sup>25</sup> также свидетельствуют о том, что хлорметилаты цианина, изоцианина, пинацианола, дицианина, 6,6'-диметилцианина и карбоцианина неактивны в отношении этих паразитов. Активность хинолинового синего составляет менее 3% активности хинина против *P. lophurae* у уток. Среди несимметричных хиноцианиновых красителей более детально были изучены диметины общей формулы (XVI). Исследовано влияние заместителей  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  на антималярийную активность соединений.

В 1947 г. Брукер и Свит<sup>71</sup> опубликовали небольшое сообщение по итогам химиотерапевтических исследований цианиновых красителей. Авторы отмечают, что препарат (XVI) ( $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = 6\text{-CH}_2$ ,  $R^3 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ ) полностью подавляет рост *L. casei*, *L. arabinosus*, *Str. faecalis*, *E. coli* в концентрациях, порядка  $2\text{--}4 \cdot 10^{-6}$  моль/л. Отдельные представители различных классов цианиновых красителей испытывались *in vivo* против *Str. haemolyticus*, *Str. viridans*, *Staph. aureus*, *Diplococcus pneumoniae*, *Trypanosoma equiperdum*, *Treponema pallidum*, возбудителей энцефалита, гриппа, тифа и группы кишечных паразитов, а также *in vitro* против *Entamoeba histolytica*. Хотя отдельные соединения показали отчетливую активность против указанных микроорганизмов, порядок активности, по мнению авторов, не является достаточно большим, чтобы иметь терапевтическое значение. Однако Силвермен<sup>72, 73</sup> сообщил, что 1,1'-диметил-2,2'-цианиниодид подавляет рост *E. coli*, хотя катион  $\text{Ca}^{2+}$  является в этом случае антагонистом. Найдено<sup>74, 75</sup> также, что хинолиновый синий (1,1'-



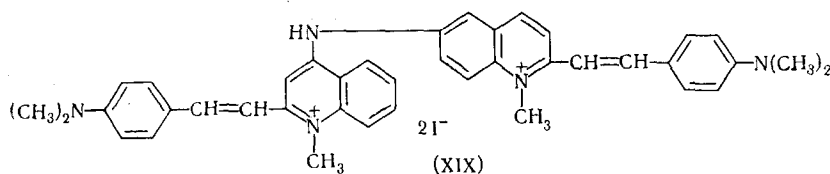
против *Staph. albus*. Частичное подавление наблюдается и в случае *E. coli*, *Sal. typhosa*, *Shigella dysenteriae*. Активность во всех случаях повышается с увеличением щелочности среды (до pH 10).

Изучалось действие цианиновых красителей на дыхание *Staph. aureus*, *S. typhi*<sup>88</sup>.

Весьма интересными антибиотическими свойствами обладают двучетвертичные соли с одним или двумя ядрами хинолиния.

В 1949 г. было описано<sup>89</sup> новое, весьма эффективное трипаноцидное средство, относящееся к двучетвертичным солям хинолиния и названное антрицидом (XVIII) (*antricyde*, синонимы: *quinapyramine*, пиральдин). Соединение проявляет активность против различных видов трипаносом (*T. congolense*, *T. brucei*, *T. evansi* (Индия, Судан), *T. equiperdum*, *T. equinum*, *T. vivax*). Полевые ветеринарные испытания в Африке показали, что соли антрицида являются эффективными как при профилактических, так и при лечебных мероприятиях<sup>90–93</sup>. Антрицид применяли в виде дихлорида, диметосульфата, или в виде смеси этих двух солей, так называемой «про-соли». Указанное открытие стимулировало изучение подобных соединений и в последующие годы появился ряд работ, посвященных методам синтеза изомеров и аналогов антрицида<sup>94–107</sup>. Разработаны также методы анализа антрицида<sup>108</sup> в биологических объектах. Более детально химиотерапевтические свойства антрицида изучали ученые различных стран<sup>109–116</sup>. Кроме того, исследование проводили как в направлении изыскания более эффективных лекарственных форм антрицида при лечении трипаносомозов, так и по изучению действия антрицида на возбудителей других болезней. В результате испытаний комбинаций антрицида с другими трипаноцидными препаратами, найдено, что комплекс антрицида с сурамином менее токсичен, чем сам антрицид<sup>117, 118</sup>. Комплекс оказывает также профилактическое и лечебное действие при заболевании свиней, вызванном *T. simiae*<sup>119–121</sup>. При испытании антрицида против других возбудителей болезней, оказалось, что препарат является активным против европейского трипаносомоза лошадей<sup>122–124</sup>, су-ауру<sup>125</sup>, трихомоноза крупного рогатого скота<sup>126</sup>. Соединение излечивает также полностью мышей, зараженных *Babesia rodhaini*<sup>29</sup>. Из обзоров, в которых рассматривается антрицид, следует отметить обзор Вильямсона<sup>127</sup>, посвященный химиотерапии и химиопрофилактике африканского трипаносомоза, а также обзор по механизму действия трипаноцидов<sup>128</sup>. Описаны также бабезицидные свойства аналога антрицида с фенильным радикалом в положении 2 хинолинового ядра<sup>129</sup>.

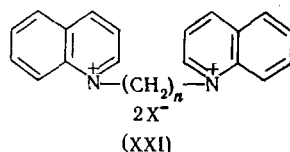
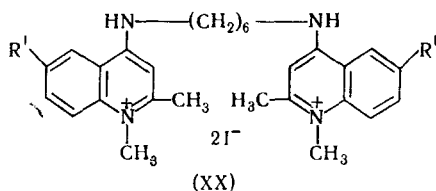
Эффективными противомикробными препаратами являются бис-хинолиновые соли. Енш<sup>130</sup> предложил использовать в качестве лечебных препаратов против кровяных паразитов азосоединения, в которых азогруппа соединена с двумя ядрами хинолиния. Довольно хорошими антисептиками и трипаноцидами оказались бис-стирилхинолиновые соли типа (XIX)<sup>13</sup>:



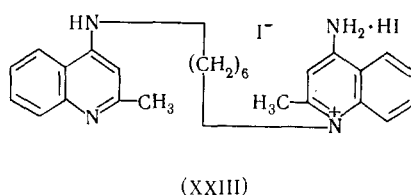
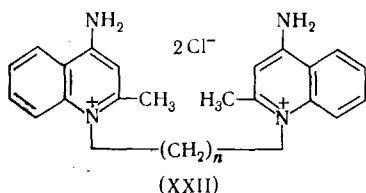
При взаимодействии двух молей 1-метил-4'-метокси- или 4-хлор-6-амино- (диметиламино- или метокси)-хинальдинийиодида с 1 молем гексаметилендиамина образуются бис-хинальдининовые соли (XX), обладаю-



щие трипаноцидными свойствами, особенно против *T. rhodesiense*<sup>132</sup>. Указанные препараты можно получить также метилированием соответствующего третичного основания по гетероатому азота диметилсульфатом<sup>132</sup>.



Колье и сотр.<sup>133</sup> испытали на противогрибковую активность соли бис-хинолиния, в которых оба гетероатома азота соединены между собой полиметиленовой цепочкой (XXI). Активность указанных соединений, содержащих от 10 до 20 групп  $\text{CH}_2$ , возрастает с увеличением числа метиленовых групп до 14–16, после чего снова снижается. Наиболее активные из них (XXI,  $n=14,16$ ) тормозят рост ряда патогенных грибов в концентрации 0,3–10  $\gamma/\text{мл}$ . В то же время препараты мало токсичны для теплокровных животных. В дальнейшем, изучая аналоги этих соединений, Бабс, Колье и сотр.<sup>134</sup> в 1956 г. описали новое сильнодействующее антибактериальное и противогрибковое средство, названное ими деквадин (*Dequadin*) — 1,1'-декаметилен-бис-[4-аминохинальдинийхлорид] (XXII) ( $n=10$ ). Синонимы этого препарата — деквалиний, декатилен, декамин.

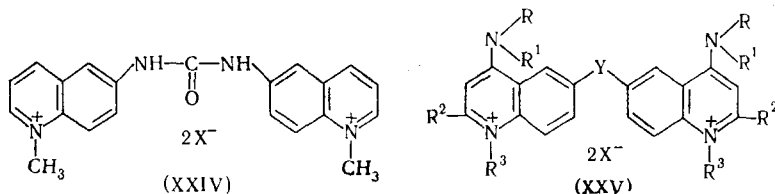


Препарат оказался весьма эффективным *in vitro* против различных грамположительных (кокковых, коринебактерий), грамотрицательных (кишечных бактерий, салмонелл, протей, холерного вибриона) микроорганизмов, а также против патогенных грибов<sup>134–136</sup>. Деквадин обладает, кроме того, синергическим действием при применении его совместно с антибиотиками. Однако известны случаи аллергической реакции при лечении деквадином после длительного применения антибиотиков<sup>137</sup>. Он активен также против некоторых патогенных простейших, в частности *T. congolense*<sup>138</sup>, однако слабо эффективен *in vivo* против *Entamoeba histolytica*<sup>139</sup>. Следует отметить, что изохинолиновый аналог деквадина показал низкую трипаноцидную активность. Деквадин предложен также в качестве дезинфицирующего средства в зубной практике<sup>140</sup> и в хирургии полости рта<sup>141</sup>, для местного лечения ран у людей и животных<sup>142</sup>, лечения вагинитов, вызванных *Trychomonas* и *Candida*<sup>143–146</sup>, трихофитии крупного рогатого скота<sup>147</sup>, грибковых заболеваний кожи<sup>148–150</sup>, болезней горла и органов дыхания<sup>151–153</sup>, в том числе у детей раннего возраста<sup>154, 155</sup>, а также других заболеваний<sup>156–158</sup>. Указанный препарат, под названием «декамин» принят советской фармакопеей в качестве лечебного средства; разработаны различные его лекарственные формы<sup>159–161</sup>.

В связи с очень высокой антибиотической активностью деквадина, были детально исследованы его гомологи, изомеры и аналоги<sup>134, 162, 163</sup>. Выдан ряд патентов как на методы получения деквадина и его аналогов, так и на различные его лекарственные формы<sup>164–170</sup>. В ряде обзоров, посвященных новым химическим препаратом, ему уделено достаточно внимания<sup>139, 148, 171–173</sup>.

Гомологи деквадина, содержащие меньшее число метиленовых групп ( $n=6,8$ ), проявляют значительную активность против *T. rhodesiense*<sup>162, 174</sup>. Бухманн<sup>56</sup> нашел, что аналог деквадина 1,1'-гексаметилен-бис-(7-метилхиолиниййодид) обладает активностью против *Staph. aureus* и *E. coli*. В 1967 г. появилось сообщение о том, что некоторые аналоги деквадина в виде ацетатов с вторичной аминогруппой в положении 4 хиоальдиниевого ядра обладают большей противомикробной активностью, чем незамещенный препарат. Максимум активности наблюдается в случае алкилов  $C_3-C_6$ . Однако при этом возрастает и токсичность препаратов. При взаимодействии 4-аминохиоальдина с 1,6-диiodгексаном, наряду с симметричным соединением (XXII,  $n=6$ ) образуется иодид иодгидрата 6-(хиоальдил-4)-аминогексил-4-аминохиоальдиния, названный тозоцидом (XXIII). Препарат обладает высокой активностью против *T. congolense*; *T. vivax* и является более активным, чем оба симметричных изомера<sup>174, 176</sup>.

Из других бис-хиолиниевых солей, обладающих антибактериальными свойствами, нужно упомянуть соли бис-1(-метилхиолиний-6)-мочевины [бабезан, пироплазмин, акаприн (XXIV)]<sup>177, 178</sup>, которые рекомендуются против пироплазмоза и тейлериоза домашних животных<sup>179–182</sup>. Кроме того, бабезан обладает также антималярийной активностью<sup>25</sup>. К недостаткам бабезана следует отнести кратковременность действия<sup>181</sup> и токсичность<sup>183, 184</sup>.



где  $Y=NH, O, S, CH_2$ ;  $R, R^1=H, Alk$ ;  $R^2, R^3=Alk$ .

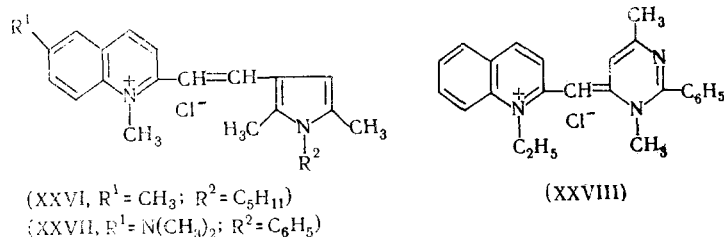
В качестве препаратов для лечения пироплазмоза и тейлериоза животных рекомендуются и аналоги бабезана, типа (XXV)<sup>129, 185</sup>.

### 3. Антигельминтная активность хиолиниевых соединений

Гельминтные заболевания человека, животных и птиц очень распространены. Около 40% населения земного шара и большое количество животных заражены патогенными червями<sup>186</sup>. По данным Столла<sup>187</sup>, более 800 млн. человек в мире страдает гельминтозами. Потери животноводства в СССР от гельминтозов в 1960 исчислялись суммой примерно в 58 млн. руб. в год<sup>188</sup>. Поэтому разработке средств борьбы с гельминтными инвазиями уделяется большое внимание. Так, на заседании СЭВ в мае 1963 г. было принято решение уделить особое внимание производству антигельминтиков<sup>188</sup>.

Среди антигельминтных средств значительное место занимают производные хиолиния. Начало изучения производных хиолиния в качестве антигельминтиков было положено работами Брукера и Свита<sup>71</sup>, синтезировавших в 1947 г. ряд хиоцианиновых красителей, обладающих вы-

раженными антигельминтными свойствами<sup>189</sup>. В результате исследования большого количества аналогичных соединений было найдено, что группами, необходимыми для проявления соединениями антигельминтной активности, являются два атома азота, разделенные четным числом конъюгированных связей. Из всех исследованных соединений, наиболее эффективными препаратами оказались XXV, XXVII и XXVIII.



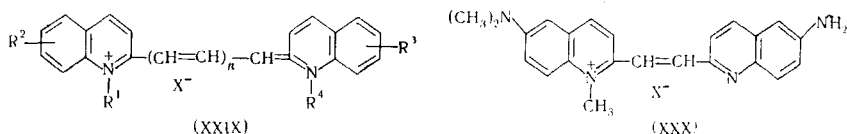
Из них первый (XXVI) рекомендуется в качестве лечебного средства против *Litomosoides carinii*. Клинические испытания XXVIII против *Wuchereria bancrofti* показали, что препарат действует на микрофилярии, но не на взрослые паразиты<sup>190</sup>. Однако при действии на возбудителей онхоцеркоза соединение убивает взрослых филярий и не действует на микрофилярии<sup>191</sup>. Исследователи отмечают нежелательное<sup>191</sup>, хотя и несистематическое<sup>189</sup>, побочное действие этого препарата. Изучался механизм действия соединения (XXVII) на гельминты<sup>192</sup> и на развитие зародышей *L. Carinii*<sup>193</sup>. Пиримидохиноцианиновые красители типа (XXVIII) запатентованы как противогельминтные препараты<sup>194</sup>.

Очень хорошим терапевтическим действием обладает соединение (XXVIII). Патентные названия его — поквил (Poquil), Vanquim, Rovan, Moleas, пирвиний (Pyrvinium), пирровинихиний<sup>195, 196</sup>. Поквилхлорид показывает высокую антигельминтную активность в химиотерапии энтеробиоза и стронгилоидоза<sup>197–203</sup>. Кроме хлорида рекомендуется также продукт взаимодействия фенолфталеина с поквилем<sup>204</sup>. В последнее время в печати появились сообщения об успешном применении памоата поквила. Указанный препарат менее токсичен, так как плохо растворяется в воде и не всасывается из желудочно-кишечного тракта в ощутимых количествах<sup>205, 206</sup>, не обладает горьким вкусом<sup>207</sup>.

Памоат поквила с успехом применяют при лечении взрослых и детей как в виде индивидуального препарата<sup>208–223</sup>, так и в сочетании с пиперазином<sup>224, 225</sup> (препарат CI-578). Была исследована также антигельминтная активность энбоната поквила при энтеробиозе<sup>226–228</sup>. Последний препарат, однако, менее эффективен, чем памоат.

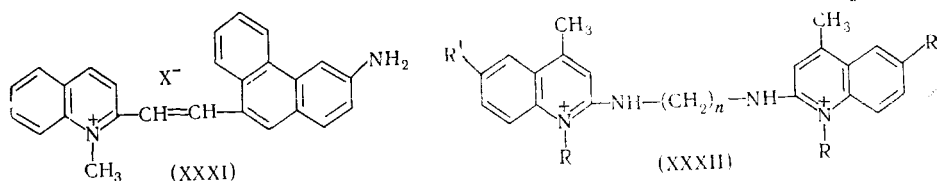
Изучалось действие пиримидо- и пиррилохиноцианинов (типа XXVI—XXVIII) на обменные процессы у паразитов<sup>229–232</sup>, а также побочные эффекты и токсичность<sup>189–191, 198, 205, 208, 209, 233–236</sup>.

В начале 60-х годов был опубликован ряд патентов на применение триметин-(XXIX,  $n=1$ ) и пентаметин-(XXIX,  $n=2$ ) хиноцианиновых красителей симметричного и несимметричного строения, трехъядерных красителей типа (XVII)<sup>237</sup>, а также 2-стирилхинолиниевых солей (II)<sup>238, 239</sup>.



Пентаметинхиноцианины (XXIX,  $n=2$ ) являются очень эффективными антигельминтиками с широким спектром действия и рекомендуются для лечения гельминтозов человека, животных и птиц. Наряду с высоким терапевтическим индексом они характеризуются низкой токсичностью, что выгодно отличает их от бензтиазолового аналога (дитиазанина), который весьма токсичен. *p*-Диметиламиностирилхинолиниевые соли проявляют высокую активность против личинок *Ascaris suum*, личинок и взрослых форм цепней, а также некоторых гельминтозов *Trichostrongylus colubriformis* овец<sup>238, 239</sup>.

Кроме того, были исследованы антигельминтные свойства соединений типа (XXX) и (XXXI)<sup>240</sup>, а также бис-хинолиниевых, бис-4-аминохинальдиновых<sup>241</sup> и бис-2-аминолепидиновых солей (XXXII)<sup>242</sup>.

2X<sup>-</sup>

Последние рекомендуются для лечения животных, зараженных *Syphacia obvelata*, *Hymenolepis nana*, *Dypilidium caninum* и *Taenia pisiformis*.

В заключение следует отметить, что во многих обзорах, посвященных антигельминтным средствам значительное внимание стали уделять в последнее время производным хинолиния<sup>139, 187, 188, 243–250</sup>.

#### 4. Радиомиметическое действие солей хинолиния

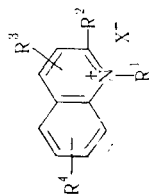
Действие химических веществ на живые организмы, напоминающее воздействие радиоактивного ионизирующего излучения называют радиомиметическим<sup>251</sup>. Известно, например, что небольшие дозы радиоактивного излучения вызывают антибластическое действие, которое используется при лечении злокачественных опухолей. Однако более продолжительное воздействие этого излучения вызывает появление злокачественных новообразований (онкогенное действие). Кроме того, оно обладает также мутагенным действием.

Некоторые соли хинолиния обладают целым комплексом вышеуказанных свойств, однако некоторые из них изучены еще совершенно недостаточно.

##### а. Онкогенное действие солей хинолиния

Впервые об онкогенности некоторых солей стирилхинолиния сообщил Браунинг<sup>252, 253</sup>. Он обнаружил, что при однократном подкожном введении 1-метил-2-(*p*-аминостирил)-6-*p*-ацетидаминохинолинийацетата (стирила 430, XXXIII), через некоторое время на месте введения появляется саркома. Это свойство было использовано для получения у белых мышей экспериментальной саркомы<sup>254</sup>, хромосомы клеток которой исследовали Аройо и Мурсия<sup>255</sup>. Другой краситель (II,  $R'=\text{CH}_3$ ,  $R^2=\text{H}$ ,  $R^3=\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $Y=\text{CH}$ ,  $X=\text{SO}_4\text{CH}_3$ ) при систематическом введении крысам с пищей в течение года (в дозе 800 мг/кг) вызывает злокачественные поражения кишечного тракта<sup>256</sup>. В связи с онкогенным действием

Соли хинолиния, проявляющие активность против саркомы 180 (Sa) и аденокарциномы 755 (Ca)



| Соли хинолиния | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>                                   | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>     | X                               | Угнетение, % |        | Ссылки на литературу |
|----------------|---|--|----------------|--------------------|---------------------------------|--------------|--------|----------------------|
|                |   |  |                |                    |                                 | Sa           | Ca     |                      |
| XXXIV          | CH <sub>2</sub> COOH  | H  | H              | H                  | Cl                              | —            | 26     | 266                  |
| XXXV           | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                               | H  | H              | 6-OCH <sub>3</sub> | I                               | 29           | 23     | 267                  |
| XXXVI          | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                               | H  | H              | H                  | Br                              | —            | 55; 32 | 268                  |
| XXXVII         | CH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | H  | H              | 6-Cl               | Br                              | 50; 38       | 56; 45 | 265                  |
| XXXVIII        | CH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | H  | H              | 6-OCH <sub>3</sub> | Br                              | 45           | 21     | 263                  |
| XXXIX          | CH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> - <i>p</i>                 | 3-B  | H              | H                  | Br                              | 46           | —      | 263                  |
| XL             | CH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br- <i>p</i>                                | H  | H              | H                  | I                               | 28           | 27     | 263                  |
| XLI            | CH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl- <i>p</i>                                | H  | H              | H                  | Br                              | 43           | —      | 263                  |
| XLII           | CH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br- <i>p</i>                                | H  | H              | 6-Cl               | Br                              | 27           | —      | 269                  |
| XLIII          | CH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - <i>p</i> | H  | H              | 6-Cl               | Br                              | —            | —      | 269                  |
| XLIV           | CH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br- <i>p</i>                                | H  | H              | 6-Cl               | Br                              | 27           | —      | 263                  |
| XLV            | CH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl- <i>p</i>                                | H  | H              | H                  | Br                              | 49; 38       | 35     | 269                  |
| XLVI           | CH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SOCH <sub>3</sub> - <i>p</i>                | H  | 3-Br           | H                  | Br                              | 19           | 19     | 263                  |
| XLVII          | CH <sub>2</sub> CO-β-нафтил   | H  | H              | 6-OCH <sub>3</sub> | I                               | 49; 27       | —      | 265                  |
| XLVIII         | CH <sub>2</sub> CO-β-нафтил   | H  | H              | 6-Cl               | Br                              | 29           | —      | 265                  |
| XLIX           | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | CH <sub>3</sub>                                  | H              | 6-Cl               | I                               | —            | 31     | 265                  |
| L              | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | CH <sub>3</sub>                                  | H              | 8-OH               | Br                              | 32           | 38     | 270                  |
| LI             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | CH <sub>3</sub>                                  | H              | 6-CH <sub>3</sub>  | I                               | —            | —      | 269                  |
| LII            | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>                                  | H              | H                  | I                               | 44           | —      | 262                  |
| LIII           | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | CH <sub>3</sub>                                  | H              | H                  | I                               | —            | 23     | 271                  |
| LIV            | CH <sub>3</sub>   | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl- <i>o</i>       | H              | H                  | Cl                              | 37           | —      | 266                  |
| LV             | CH <sub>3</sub>   | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F- <i>o</i>        | H              | H                  | I                               | 25           | 57; 25 | 264                  |
| LVI            | CH <sub>3</sub>   | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F- <i>o</i>        | H              | H                  | I                               | 22           | 22     | 264                  |
| LVII           | HC <sub>3</sub>   | CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH- <i>o</i> | H              | 8-OH               | SO <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> | 33           | 62; 33 | 264                  |
|                |   |  |                |                    |                                 | 33           | 22     | 272                  |

|        |                               |  |      |  |  |                                 |        |    |     |
|--------|-------------------------------|--|------|--|--|---------------------------------|--------|----|-----|
| LVI    | CH <sub>3</sub>               | CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH- <i>p</i> -(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - <i>m</i>  | H    | 8-OH   |  |                                 | 24     | —  | 272 |
| LXIX   | CH <sub>3</sub>               | CH=CH(l)-нафтил-2-ОН   | H    | 8-OH   |  | SO <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> | 38     | —  | 272 |
| LX     | CH <sub>3</sub>               | CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-o   | H    | H  |  | SO <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> | 24     | 28 | 264 |
| LXI    | CH <sub>3</sub>               | CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> - <i>p</i>                                 | H    | H  |  | I                               | 59; 17 | 29 | 264 |
| LXII   | CH <sub>3</sub>               | CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  | H    | H  |  | I                               | 14     | 43 | 264 |
| LXIII  | CH <sub>3</sub>               | CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl- <i>p</i>   | H    | H  |  | I                               | 38     | —  | 264 |
| LXIV   | CH <sub>3</sub>               | CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> - <i>m</i>                                 | H    | H  |  | I                               | 37     | —  | 264 |
| LXV    | CH <sub>3</sub>               | CH=CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )OH- <i>p</i> -(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - <i>m</i> | H    | H  |  | I                               | 16     | —  | 264 |
| LXVI   | CH <sub>3</sub>               | CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> - <i>p</i>                                 | H    | 6-NHCOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -<br>-NHCOCH <sub>3</sub> - <i>p</i> |  | CH <sub>3</sub> CO              | 62     | —  | 265 |
| LXVIII | CH <sub>3</sub>               | CH=N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - <i>p</i>                 | 4-Cl | 6-OCH <sub>3</sub>   |  | Cl                              | 21     | 43 | 273 |
| LXVIII | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - <i>p</i>                 | H    | H  |  | I                               | —      | —  | 265 |

**XXXIII** изучали его действие на дыхание живых клеток<sup>257</sup> и на силу плавания у крыс<sup>258</sup>. Аналогично другим канцерогенам препарат подавляет дыхание клеток и понижает работоспособность крыс.

### б. Исследование противоопухолевого действия солей хинолина

В послевоенные годы значительно усилились поиски эффективных противоопухолевых средств. В числе прочих исследованы и многие производные хинолиния. Шир и сотр.<sup>259</sup> отметили, что некоторые четвертичные соли пиридиния и хинолиния разрушают клетки саркомы, что привлекло к ним внимание значительного числа исследователей. Однако при более систематическом исследовании оказалось, что незамещенные в положениях 2 и 4 N-алкилхинолиниевые соли не проявляют активности против саркомы 180, аденокарциномы 755 и лейкемии L1210<sup>260-266</sup> (см. таблицу).

Исключения составляют соединения (XXXIV) и (XXXV) (см. табл.), проявляющие слабую активность против карциномы, а последнее, кроме того, и против саркомы. В то же время многие соли хинолиния, содержащие фенильные (XXXVI и XXXVII), фенацильные (XXXVIII—XLVI) и β-нафтоилметильные (XLVII и XLVIII) радикалы у гетероатома азота проявляют активность против саркомы, а некоторые из них и против аденокарциномы.

Интересно отметить, что в то время, как простейшие соли хинолиния являются неактивными, против  $\text{Sa}$  и  $\text{Ca}$ , аналогичные соли хинальдиния, содержащие метильную группу в положении 2 хинолинового ядра, проявляют хотя незначительную, но отчетливую активность по отношению к саркоме (XLIX—LI). Аналогичную активность проявляют 2-фенил- (LIV—LVI) и 2-стерилзамещенные соли хинолиния (LVII—LXVI). Некоторые из них активны и в отношении аденокарциномы (см. табл.). Соль хинолиния с азометиновой группировкой в положении 3 (LVII) также проявляет незначительную активность. Следует, однако, отметить, что многие стерилзамещенные соли хинолиния оказались практически неактивными против этих видов опухолей<sup>260, 263, 271, 274—276</sup>. Некоторые 2- и 4-*p*-диметил-(и-диэтил-)амино-стирилхинолиниевые соли оказались также неактивными против лейкемии и асцитной опухоли Эрлиха при их комбинированном применении совместно с облучением рентгеновскими лучами<sup>277</sup>.

При исследовании активности стирилхино-  
линиевых солей против других злокачествен-

ных опухолей оказалось, что 1-метил-4-(*p*-диметиламиностирил) хинолинийодид (LXIX) и хлорид (LXX) обладают исключительной активностью против лимфомы 8<sup>278, 279</sup>, вызывая полное подавление опухолей у крыс. Интересно отметить, что в то время, как LXX активен только при оральном введении, LXIX проявляет также активность и при подкожном введении. Небольшие изменения в структуре стирилхинолиния очень влияют на противоопухолевую активность. Замена парадиметиламиногруппы на диэтиламиногруппу сильно понижает активность препарата<sup>280</sup>.

Перемещение пара-диметиламиностирильной группы из положения 4 хинолинового ядра в положение 2 сопровождается полной потерей антилимфомной активности. При исследовании действия препаратов типа (LXIX) и (LXX) на другие виды опухолей, было найдено, что аденокарцинома-11 также регрессировала у большинства животных, но действие препаратов на эту опухоль несколько слабее. Однако в опытах на мышах, как в случае спонтанно возникшей карциномы молочных желез, так и трансплантированной, препарат (LXIX) оказался неактивным.

При исследовании активности этого препарата и 4-стирилхинолина против опухоли Уокера<sup>250</sup>, третичное основание оказалось более активным<sup>281–283</sup>. Препарат (LXIX) оказался неактивным против асцитной опухоли Нельсона<sup>284</sup> и против L-1210<sup>285, 286</sup>. Соединения (LXIX) и (LXX), а также изомер первого, содержащий пара-диметиламиностирильную группу в положении 2 хинолинового ядра (LXXI), проявили цитотоксическую активность в степени, пропорциональной их противоопухолевому действию<sup>287–289</sup>.

Препарат (LXXI) и его 1-этильный гомолог не проявляют активности против лимфомы-8<sup>280</sup>, лейкемии<sup>285, 286, 290</sup>, однако подавляют рост карциномы Уокера<sup>256</sup><sup>291</sup>. Активность LXXI, кроме того, исследовалась *in vitro* на клетках саркомы-180 мышей и четырех человеческих тканевых культурах<sup>292</sup>. Изучалось также подавление этими препаратами гликолиза<sup>293</sup>.

Были исследованы также различные производные и аналоги LXIX--LXXI с целью выяснения зависимости между строением и противоопухолевой активностью<sup>294, 295</sup>. Оказалось, что виниллог соединения (LXIX) совершенно неактивен против лимфомы-8<sup>296</sup>. Замена хинолинового ядра на изохинолиновое понижает антилимфомную активность<sup>297</sup>, а замена *p*-N(CH<sub>3</sub>)-группы на F вызывает полную потерю активности<sup>298</sup>.

При рассмотрении механизма стирилхинолиниевых солей на нормальные и неопластические клетки, было высказано предположение, что противоопухолевая активность этих соединений определяется хинолиновой частью молекулы, в то время как аминостирильная группа участвует в прикреплении молекулы к важным участкам опухолевой клетки<sup>295</sup>. По мнению Бэнера<sup>299</sup>, указанные соли взаимодействуют с сульфгидрильными группами в цистеине. Изучалась судьба стирилхинолиниевых соединений в организме животных<sup>300</sup> и был разработан высокочувствительный метод выявления этих препаратов. Некоторые из стирилхинолиниевых и анилхинолиниевых солей, содержащие в бензольном кольце стирильного радикала группировку азотистого иприта, запатентованы в качестве эффективных противораковых препаратов<sup>301</sup>.

В 1963 г. Хиршберг<sup>302</sup> опубликовал очень краткую сводку литературы по противоопухолевым свойствам некоторых стирилхинолиниевых солей.

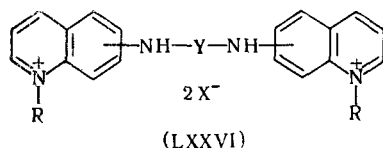
Цианиновые красители с ядрами хинолиния также исследовались на противораковую активность. Было найдено, что соединения типа (XVI) являются очень слабыми карциностатиками или не проявляют активности. Так, LXXIII (XVI, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=6-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>3</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; X=Cl) не подавляет Sa-180<sup>275</sup>, его аналог (R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup>=6-CH<sub>3</sub>) неактивен против Ca и L-1210 и очень слабо (на 27%) подавляет саркому<sup>303</sup>,

а LXXI (XVI,  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = 6\text{-CH}_3$ ,  $R^3 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ ,  $X = \text{Cl}$ ) почти в два раза удлин timer жизнь животных при лейкемии<sup>304</sup>. 1-Метил-4-[2'-(4"-пиридил)-винил]-хинолинийодид не проявляет активности против этих трех опухолей<sup>305</sup>. Из симметричных хиноцианиновых красителей был исследован против лейкемии криптоцианин. Он оказался неактивным<sup>306</sup>, хотя тканевую культуру KB он подавляет на 50% при концентрации  $1,4 \cdot 10^{-1}$  мкг/мл<sup>293</sup>. Ортохром Т [бис-(1-этил-6-метилхинолин-2)триметилцианинийодид] также является неактивным против Sa-180, Ca- и L-2110<sup>265</sup>.

В то же время хинолиновый синий в концентрации 1 : 2000 оказался весьма активным против рака Эрлиха<sup>75, 307</sup>. Также исследовалось действие трехъядерных хиноцианиновых красителей, против злокачественных опухолей. Неоцианин (LXXV) подавляет саркому-180 на 21—51%<sup>265</sup>. Японские исследователи сообщают, что он также активен против раковых опухолей, причем его эффективность выше при оральном применении, чем при местных аппликациях<sup>308</sup>. Опубликовано сообщение и о применении LXXV при лечении болезни Годжкинса<sup>309</sup>. Мидзуно<sup>310</sup> отмечает, что цианиновые красители (формулы и названия не приводятся) *in vitro* подавляют культуры клеток рака Эрлиха, саркомы-180 и саркомы Иосида.

При исследовании бис-хинолиниевых солей типа (XXI) ( $X = \text{Br}$ ) оказалось, что при  $n=2$  соединение подавляет карциному на 45%<sup>265</sup>, при  $n=3$  только на 24%<sup>263</sup>; при  $n=4$  соединение неактивно. Декаметиленовое производное ( $n=10$ ) также неактивно против карциномы, но подавляет на 30% асцитную опухоль Эрлиха<sup>263</sup>. Исследована также активность препаратов (XX) против саркомы и карциномы<sup>267</sup>.

В последнее время привлекли к себе внимание бис-хинолиниевые соли общей формулы (LXXVI) вследствие своей активности против лейкемии



(LXXVII,  $Y = \text{OC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}$ ).

В случае производных замещенных 6-хинолинов активность наиболее выражена при  $R = \text{C}_3\text{H}_7$  и  $\text{C}_4\text{H}_9$  и быстро падает для высших гомологов.

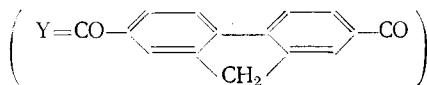
Найдено<sup>311</sup>, что физиологическая активность LXXVI непосредственно связана с их липофильно-гидрофильными свойствами. Замена терефталойдного остатка на остаток пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты приводит к некоторому снижению, а замена на остаток изофталевой или алифатической дикарбоновой кислот — к исчезновению активности. Аналогичный результат получается, если группировка —  $\text{NHCOC}_6\text{H}_4\text{CONH}$  — связывает ядра хинолина в положениях 5 или 7. Незначительную активность проявляют также и производные пара-карбоксифенокснуксусной кислоты (LXXVI;  $Y = \text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CO}$ )<sup>311</sup>.

При введении в молекулу LXXVII группировки  $Y = \text{SOC}_6\text{H}_4\text{NHCONHC}_6\text{H}_4\text{CO}$  антилейкемическая активность усиливается; в том же направлении действует замена одного хинолининового ядра на пиридиновое<sup>312</sup>.

При замене фенильного радикала в  $Y = \text{SOC}_6\text{H}_4\text{CO}$  на бифенильный ( $Y = \text{SOC}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$ ) активность сохраняется, причем она сохраняется и при перемещении группировки Y в положение 7<sup>313</sup>. Это служит, по мнению авторов<sup>314</sup>, указанием, что минимальное расстояние между атомами азота, необходимое для проявления антилейкемической актив-



ности, должно быть равно  $\sim 18 \text{ \AA}$ . При закреплении колец бензола в бифениленовом радикале метиленовой группой



активность исчезает<sup>313</sup>.

Изучение действия наиболее эффективных препаратов рассматриваемого типа против различных раковых опухолей показало, что они не подавляют саркомы-180 и спонтанного рака молочных желез. Однако отчетливое подавление наблюдалось в случае лимфосаркомы, индуцированной метилхонантреном<sup>311</sup>.

Активность многих солей хинолиния исследовали методом подавления роста тканей культуры КВ<sup>265, 266, 268, 269, 272, 273, 288, 314, 315</sup>.

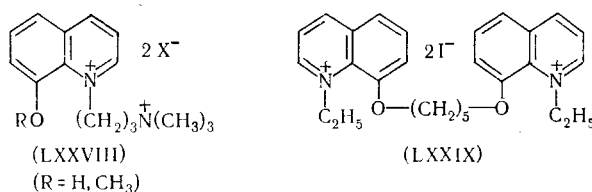
### в. Прочие радиомиметические свойства

Прочие радиомиметические свойства солей хинолиния исследованы очень слабо. Имеются сообщения о мутагенном действии XXXIII, известного своей канцерогенной активностью. Он вызывает мутации штамма *E. coli*<sup>316</sup> и *Saccharomyces cerevisiae*<sup>317–319</sup>. При действии в концентрации 0,001—0,0001% на эмбрионы *Tritonia alpestris* и *Caenopus laevis* в ранней стадии развития препарат (XXXIII) аналогично рентгеновским лучам в дозе 120—500 рентген вызывает ненормальное направление развития: уродства, пролиферацию тканей и сильную митотическую активность<sup>320</sup>.

## 5. Действие хинолиниевых солей на нервно-мышечную систему и ферменты

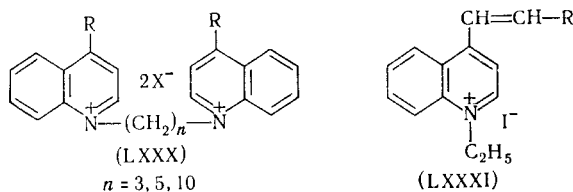
О действии моночетвертичных солей хинолиния на нервно-мышечную систему известно уже давно. Например, Бамбергер<sup>321</sup> в 1887 г. сообщил, что N-фенацилхинолинийбромид проявляет курареподобное действие. Однако более детальное изучение этих свойств стали проводить значительно позже. Шнайдер<sup>322</sup> и Денис<sup>323</sup> показали, что 1-метил-5,6-бензохинолиниййодид в два раза активнее эзерина в подавлении действия ацетилхолинэстеразы, но немного менее активен простиग्мина, причем он подавляет псевдохинолинэстеразу сильнее, чем специфическую. Его изомер, 1-метил-7,8-бензохинолиниййодид в одинаковой степени тормозит обе ацетилхолинэстеразы. Высокие концентрации первого препарата подавляют действие ацетилхолина на мышцы. Антиацетилхолинэстеразным действием обладают также 1-(2'-фенилкарбамилоксиэтил)хинолиниййодид<sup>324</sup>, 1-метил-3-(диэтоксифосфинилокси)хинолиний метилсульфат<sup>325</sup>, а также ацетоксихинолиниевые соли<sup>326</sup>, причем 1-метил-3-ацетилхинолиниййодид активнее изомера, содержащего ацетоксигруппу в положении 8 хинолинового ядра. Иордаке<sup>327</sup> при исследовании действия различных четвертичных солей аммония на прямую абдоминальную мышцу нашел, что 1-аллилхинолинийбромид сенсibiliзирует ее к ацетилхолину. Четвертичные соли 8-алкоксихинолиния проявляют анагетическое действие<sup>328</sup>. В опытах на животных очень хорошее действие показали 1-аллил-8-этокси- и 1-аллил-8-пропоксихинолинийбромиды. 1-Метил-8-оксихинолинийметилсульфат в глазной практике оказывает болеутоляющее действие, связанное с ганглиоблокирующей активностью<sup>329</sup>. Остин, Поттер и Тейлор<sup>162</sup> исследовали курареподобное действие соединения (X). Оно

оказалось всего в 2 раза слабее *d*-курарина. Вернер<sup>330</sup> предложил в качестве симпатомиметических препаратов четвертичные соли хиолиния с диоксаналкильным остатком у гетероатома азота. Сэррей и сотр<sup>331, 332</sup> синтезировали моно- и дичетвертичные соли 4-диалкиламиноалкилхиолиния, обладающие гипотензивным действием. Среди других дичетвертичных солей хиолиния, обладающих гипотензивной активностью, следует отметить трипаноцидный препарат антрицид (XVIII), вызывающий понижение кровяного давления в дозах значительно меньших терапевтической<sup>333</sup>, а также выделение гистамина<sup>334</sup>. Исследовано также действие XVIII на сердечную деятельность здорового и больного пироплазмозом крупного рогатого скота<sup>335</sup>. Грей и сотр.<sup>336, 337</sup> синтезировали и исследовали двучетвертичные соли типа (LXXVIII).



Многие из них также проявляют гипотензивную активность. Хинин-бис-(аллилбромид), являющийся также дичетвертичной солью хиолиния, оказывает антиацетилхолиновое действие типа кураре<sup>337</sup>.

Интенсивное изучение фармакодинамических свойств бис-хиолиниевых солей начали Бовэ и сотр.<sup>338, 339</sup>, опубликовавшие в 1946 г. данные о курареподобном действии LXXIX (RP-3381). Антагонистами препарата являются эзерин и простигмин. Кроме курареподобного действия LXXIX обладает физиостигминподобной активностью<sup>340–342</sup>, подавляет псевдоацетилхолинэстеразу (но не подавляет специфической)<sup>343, 344</sup>, вызывает сжатие бронхов у морских свинок<sup>345</sup>, а также понижение давления крови у собак<sup>346</sup>. Уидобро и Угарте<sup>347, 348</sup> исследовали механизм курареподобного действия препарата. На препараты, аналогичные LXXIX был получен ряд патентов<sup>349, 350</sup>. Барлоу и сотр.<sup>351, 352</sup> исследовали курареподобное действие бис-хиолиниевых солей типа (LXXX, R=H) с тремя, пятью и десятью метиленовыми группами



Все три гомолога обладают умеренной курареподобной активностью, а высший член, кроме того, показывает значительную антихолинэстеразную активность. Восстановление хиолинового ядра и введение более, чем одной ОСН<sub>3</sub>-группы усиливает курареподобное действие препарата<sup>353–355</sup>. Бхаттачария и Сэн<sup>356</sup> исследовали соединение (LXXX) с двадцатью метиленовыми группами ( $n=20$ ). Препарат проявляет антагонизм к ацетилхолину, но не устраняет действия гистамина и никотина. Вырбанова и Иванов<sup>357</sup> исследовали курареподобную и антихолинэстеразную активность соединений типа (LXXX, R=CH<sub>3</sub>,  $n=3–6, 8, 10$ , X=Br). Установлено, что в концентрации  $10^{-6}$  моль/л антихолинэстеразная ак-

тивность нарастает по мере удлинения полиметиленовой цепи, но члены с нечетным числом  $\text{CH}_2$ -групп ( $n=3,5$ ) обладают несколько большей активностью. В то же время курареподобное действие наиболее выражено у соединений с  $n=4$  и 6, т. е. у веществ с наименее выраженной антихолинэстеразной активностью<sup>358</sup>.

При исследовании действия этих соединений на субординацию движений у кроликов, было найдено, что при дозе 1 мг/кг в случае членов с  $n=3$  и  $n=10$  субординация возрастает, в то время как все остальные гомологи понижают ее. Максимум понижения наблюдается в случае  $n=5$ <sup>359</sup>.

Токсичность полиметилена-бис-лепидиний бромидов ( $\text{LXXX}$ ,  $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{X}=\text{Br}$ ) незначительна<sup>360</sup> и изменяется параллельно их действию на субординацию, достигая максимума при  $n=5$ . Соединения не оказывают местного раздражающего действия при внесении в конъюнктивный мешок, а также при подкожном и внутримышечном введении.

Тараховский<sup>361, 362</sup> показал, что пентаметилен-бис-хинолинийбромид (пентахинометоний) ( $\text{LXXX}$ ,  $\text{R}=\text{H}$ ,  $n=5$ ,  $\text{X}=\text{Br}$ ) вызывает в опытах на собаках и кошках в дозах 1–10 мг/кг понижение уровня артериального давления и блокирование проведения нервных импульсов как через симпатические, так и парасимпатические узлы вегетативной нервной системы. Препарат характеризуется также центральным холинолитическим действием. Кименис<sup>363, 364</sup> исследовал действие хинолинивого аналога дитимина (препарата ДС-3) на нервно-мышечную систему теплокровных животных. По курареподобной активности соединение уступает дитимину, но обладает большей продолжительностью действия. Как антихолинэстеразный препарат соединение ДС-3 в несколько раз превосходит прозерин и в 8 раз менее токсично.

Была сделана попытка установить взаимосвязь между курареподобным действием и величиной катионного заряда на атомах азота. Способность к распределению заряда конъюгированными системами, связанными с атомами азота, приводит к понижению курареподобного действия<sup>365</sup>.

Максимум курареподобной активности наблюдается у соединений, характеризующихся расстоянием между двумя положительно заряженными атомами азота 15 Å<sup>366</sup>.

Некоторые хинолиниевые красители также характеризуются значительной активностью. Хотя Брукер и Свит<sup>71</sup> сообщили, что цианиновые красители не оказывают заметного влияния на  $\alpha$ -аминоацидоксидазу, цитохромоксидазу, сукциндегидрогеназу, глюкодегидрогеназу и глиоксалазу, а Чиачио и сотр.<sup>367</sup> нашли, что  $\text{LXX}$  и  $\text{LXX}$  оказались неактивными по отношению к лактатдегидрогеназе,  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназе и не подавляют гликолиза, Хасе и сотр.<sup>368, 369</sup> показали, что многие цианиновые и стирловые красители хинолинивого ряда подавляют ацетилхолинэстеразу. Установлено также, что неочищенный препарат (XVII, так называемый Lumín) сильно влияет на дыхание животных<sup>370–372</sup>. Фудзимото<sup>373</sup> исследовал хинолиниевые красители типа  $[\text{LXXXI}$ ,  $\text{R}=\text{пиперидил}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]$ . Препараты вызывают расширение сосудов и усиливают перистальтику кишечника. Ряд хиноцианиновых и хиностириловых красителей подавляет аэробный гликолиз<sup>293, 374</sup>. Огура и сотр.<sup>375</sup> изучали кинетически механизм ингибирующего действия каталазы соединением (XVII).

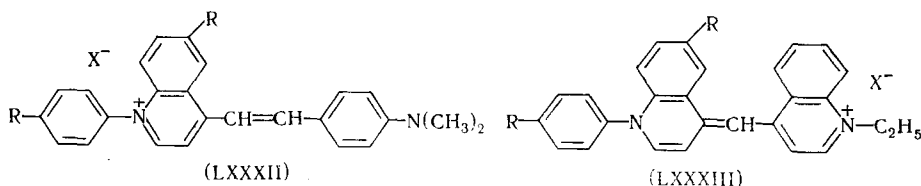
В последнее время стирилхинолиниевые соединения исследованы также в качестве ингибиторов холинацетилтрансферазы<sup>376</sup> и моноаминоксидазы<sup>377</sup>.

Среди многочисленных обзоров, посвященных действию четвертичных солей аммония на нервно-мышечную систему только два<sup>378, 379</sup> кратко рассматривают бис-хинолиниевые соли в этом аспекте, используя литературу с 1946 по 1951 г.

## 6. Соли хинолиния как регуляторы роста и развития растений

Свойства солей хинолиния как регуляторов роста растений начали изучать всего 20 лет назад японские ученые. В 1949 г. Фудзисава и Охба<sup>380, 381</sup> подали заявки на патент по применению монометинцианиновых красителей, и в частности *бис*-(1-этилхинолин-2)-монометинцианиниодида, в качестве стимуляторов прорастания семян; Огата и Сингу<sup>382</sup> исследовали активность ряда четвертичных гетероциклических солей и цианиновых красителей, синтезированных на их основе, на гороховых гестах. Трехъядерный хиноцианиновый краситель (XVII) исследован как регулятор роста грибов<sup>383</sup>. Рост грибов стимулируется при разбавлении препарата 1:100 000—1:10 000 000 и подавляется при 1:10 000. Изучалось также стимулирование роста некоторых лекарственных растений очищенным XVII<sup>384</sup>. В середине 60-х годов появляются работы советских ученых в этой области. Так, был предложен метод повышения урожайности гороха (на 117%) намачиванием семян перед посевом в 0,001%-ном водном растворе (1,2-дифенилхинолин-4)-(1'-этилхинолин-4')-монометинцианинперхлората<sup>385</sup>. Семена пшеницы, обработанные 0,001%-ным раствором 1,2-дифенил-4-*p*-диметиламиностирилхинолинийперхлората, давали пророст зеленой массы пшеницы в гидропонном методе на 124%<sup>386</sup>, а раствором 1-β-нафтил-4-*p*-диметиламиностирил-5,6-бензохинолинийперхлората — на 117%<sup>387</sup>.

При исследовании активности монометинцианиновых и стирильных красителей, производных N-арилленидина на рост огурцов и конопли<sup>388</sup>, оказалось, что 0,01%-ная концентрация красителей угнетает прорастание семян или не оказывает на них заметного действия. Оптимальными концентрациями оказались для огурцов — 0,0001 и 0,00001%, а для конопли — 0,00001%. Опыты показали, что производные ленидина неодинаково влияют на прорастание разных видов растений.



R = (а) H; (б) CH<sub>3</sub>; (в) OH; (г) ОСОСН<sub>3</sub>; (д) ОСН<sub>3</sub>.

Так, лучшую стимулирующую активность в случае семян огурцов показали соединения (LXXXII, д) и (LXXXIII, б), хорошую — (LXXXII, а, г), а также (LXXXIII, а, в, д). В идентичном опыте с коноплей лучшими стимуляторами оказались (LXXXII, в, г) и (LXXXIII, а, в, д). Интересно отметить, что в опытах с огурцами, препараты проявили несколько более низкую активность, чем гетероауксинат калия (LXXXI). Однако в опытах с коноплей последний был менее активен, чем производные ленидина. При исследованиях на конопле в полевых условиях найдено, что некоторые препараты вызывают удлинение междоузлий, увеличение оводненности тканей и способствуют накоплению белка<sup>388, 389</sup>.

Препараты типа (LXXXII) и (LXXXIII) были исследованы также при выращивании сеянцев лесных древесных пород, в частности сеянцев пихты<sup>390</sup>. Наиболее активными оказались (LXXXII, а, в, д), (LXXXIII, а, в), некоторые стирилы и монометины, синтезированные из 1-арил-5,6-бензоленидиниевых солей, а также ленидианилидиодид [*бис*-(1-этилхинолин-2)-триметинцианиниодида]. Интересно отметить, что для стимулирования роста сеянцев древесных пород необходимо применять более концентрированные растворы (0,005 и 0,001%). Более водорастворимые препараты:

(LXXX, LXXXII, а),  $X=Cl$  и пинацианолхлорид были испытаны *in vitro* на семенах пшеницы Белоцерковская 23 и Мерис Уиджен. Опыты показали, что препараты по активности почти равняются препарату (LXXXIV) в отношении усиления роста надземной части и несколько уступают ему по стимулированию роста корней<sup>391</sup>. Стимулирующая активность соединения (LXXXV) изучалась и на бобовых растениях<sup>392</sup>. Препарат в полевых условиях увеличивает содержание хлорофиллов, редуцирующих сахаров и сухого вещества в листьях растений в фазе цветения. Указанный препарат несколько активнее XXXIV. Он увеличивает урожай бобов на 108, а фасоли — на 114,6%.

При исследовании красителей, синтезированных на основе 1-метил-6-оксилепидинийхлорида<sup>393</sup>, на стимулирующую активность в начальной фазе роста пшеницы Белоцерковская 23 и овса Надежный была отмечена высокая активность 1-метил-4-*p*-диметиламиностирил- и 1-метил-4-*p*-окси-*m*-метоксистирилзамещенных 6-оксилепидиний хлоридов, равная активности XXXIV.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Т. Пилюгин, Б. М. Гуцуляк, Усп. химии, **32**, 389 (1963).
2. C. H. Browning, J. B. Cohen, R. Gaunt, R. Gulbransen. Proc. Roy. Soc., B, **93**, 329 (1922).
3. C. H. Browning, J. B. Cohen, S. Ellingworth, R. Gulbransen, Brit. Med. J., **2**, 326 (1923).
4. C. H. Browning, J. B. Cohen, S. Ellingworth, R. Gulbransen, Proc. Roy. Soc., B, **100**, 293 (1926).
5. C. H. Browning, J. B. Cohen, S. Ellingworth, R. Gulbransen, Там же, B, **103**, 404 (1928).
6. C. H. Browning, J. B. Cohen, S. Ellingworth, R. Gulbransen, Там же, B, **105**, 99 (1929).
7. G. Armitage, J. Gordon, J. B. Cohen, S. Ellingworth, Lancet, **217**, 968 (1929).
8. C. H. Browning, J. B. Cohen, S. Ellingworth, R. Gulbransen, Proc. Roy. Soc. B, **108**, 119 (1931).
9. J. N. Ashley, C. H. Browning, J. B. Cohen, R. Gulbransen, Там же, B, **113**, 293 (1933).
10. C. H. Browning, J. B. Cohen, K. E. Cooper, E. Ellingworth, R. Gulbransen, Там же, B, **115**, 1 (1934).
11. C. H. Browning, J. B. Cohen, K. E. Cooper, R. Gulbransen, Там же, B, **109**, 51 (1931).
12. C. H. Browning, J. B. Cohen, J. N. Ashley, R. Gulbransen, Там же, B, **110**, 249 (1932).
13. C. H. Browning, J. B. Cohen, K. E. Cooper, R. Gulbransen, Там же, B, **110**, 372 (1932).
14. C. H. Browning, J. B. Cohen, K. E. Cooper, S. Ellingworth, R. Gulbransen, Там же, B, **113**, 300 (1935).
15. C. H. Browning, R. Gulbransen, J. Pathol. Bacteriology, **40**, 425 (1935).
16. C. H. Browning, R. Gulbransen, J. Hyg., **35**, 180 (1935).
17. C. H. Browning, R. Gulbransen, J. Pathol. Bacteriology, **39**, 75 (1934).
18. C. H. Browning, R. Gulbransen, Там же, **43**, 479 (1936).
19. C. H. Browning, R. Gulbransen, J. Pharm. Exp. Therap. **57**, 56 (1936); J. Pathol. Bacteriology, **42**, 533 (1936).
20. M. Osterlin, Z. Hyg. Infekt-Krankh., **118**, 263 (1936).
21. F. Bandow, Biochem. Ztschr., **299**, 199 (1938).
22. F. H. S. Curd, S. Ellingworth, Англ. пат. 495783 (1937); С., **1939**, I, 3929.
23. U. Brahmachari, T. Bhattacharyya, Ph. Brahmachari, R. Banerjee, B. B. Maity, J. Pharm. Exp. Therap., **41**, 255 (1931).
24. S. A. Petroff, W. S. Gump, J. Lab. Clin. Med., **20**, 689 (1935).
25. T. Y. Wiselogle, A. Survey of Antimalarial Drugs, 1941—1945, Edwards Bros, Mich, vol. II, part 2, 1947.
26. М. В. Рубцов, В. И. Бунина, ЖОХ, **14**, 1128 (1944).
27. Ю. К. Вейсфейлер, Бюлл. эксп. биол. и мед., **24**, 260 (1947).
28. Ya. Kochi, M. Hirose, Канко сикисо (Med. Res. Photosensit. Dyes), 1957, № 47, 28; РЖБiol., **1959**, 17, 77919.

29. A. E. R. Taylor, R. J. Terri, D. G. Godfrey, *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, **11**, 71 (1956).
30. S. S. Berg, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 677.
31. T. Zsolnai, *Biochem. Pharmacol.*, **11**, 995 (1962).
32. Австр. пат. 148475 (1932); С., **1937**, I, 4128; Чех. пат. 53432 (1932); С., **1937**, I, 4128.
33. G. Domagk, Швейц. пат. 175811 (1933); С., **1936**, I, 2977.
34. R. S. Shelton, M. G. Van Campen, C. H. Tilford, H. C. Lang, L. Nisonger, F. J. Bandelin, H. L. Rubenkoenig, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 757 (1946).
35. R. S. Shelton, M. G. Van Campen, C. H. Tilford, H. C. Lang, L. Nisonger, F. J. Bandelin, H. L. Rubenkoenig, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 757 (1946).
36. N. Stas, M. R. Labruyer, *Ind. Chim. Belge*, **18**, 822 (1953).
37. M. T. Leffer, W. D. Krueger, *Ам. пат.* 2566132 (1951); С. А., **46**, 5091 (1952).
38. D. Caldwell, L. R. Rowe, *Англ. пат.* 855212 (1960); РЖХим., **1961**, 15:1361.
39. D. Caldwell, W. A. Cox, P. F. D'Arcy, L. R. Rowe, *J. Pharmacy. Pharmacol.*, **13**, 554 (1961).
40. P. E. Verdon, *J. Clin. Path.*, **14**, 91 (1961).
41. L. R. Rowe, D. Caldwell, *Англ. пат.* 890533 (1962); РЖХим., **1963**, 17H161.
42. W. A. Cox, P. F. D'Arcy, *J. Gen. Microbiol.*, **20**, 1 (1959).
43. W. A. Cox, P. F. D'Arcy, *J. Pharmacy and Pharmacol.*, **15**, 129 (1963).
44. E. P. Taylor, W. C. Austin, *Англ. пат.* 787923 (1957); РЖХим., **1959**, 83305.
45. J. B. Cohen, K. E. Cooper, P. G. Marshall, *Proc. Roy. Soc., London B*, **103**, 130 (1931).
46. H. D. Müller, *Arch. expil. Veterinärmed.*, **19**, 351 (1965).
47. P. Dorier, P. Tronche, P. Blanquet, *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, **14**, 152 (1954).
48. G. Mangeney, J. Pechzeze, *Франц. пат.* 1172432 (1959); РЖХим., **1961**, 8Л392.
49. H. Hahl, L. Taub, F. Leuche, *Ам. пат.* 2152047 (1934); С., **1939**, II, 3603.
50. Герм. пат. 663586 (1936); С., **1938**, II, 2792.
51. Франц. пат. 781812 (1934); С., **1936**, I, 1053.
52. H. Vogt, *Arch. Pharm.*, **282**, 27 (1944).
53. H. Vogt, *Pharmac. Weekbl.*, **93**, 195 (1958).
54. H. Vogt, P. Jeske, *Arch. Pharm.*, **291/63**, 168 (1958).
55. G. Buchmann, *Pharmazie*, **17**, 283 (1962).
56. G. Buchmann, *Там же*, **17**, 344 (1962).
57. W. O. Foye, J. R. Marshall, *J. Pharmac. Sci.*, **53**, 1338 (1964).
58. H. J. Barber, M. B. Green, *J. Appl. Chem.*, **4**, 115 (1955).
59. B. R. Harris, *Ам. пат.* 2744902 (1956); РЖХим., **1958**, 12275.
60. Г. Н. Першин, Н. Н. Суворов, Ж. Д. Овчинникова, С. Н. Милованова, А. Л. Микерина, *Фармакол. и токсикол.*, **20**, 48 (1957).
61. J. B. Niederl, W. F. Hart, E. McGreal, *Ам. пат.* 2569326 (1951); С. А., **46**, 9577 (1952).
62. K. Koch, *Пат. ФРГ* 956540 (1957); РЖХим., **1959**, 9363.
63. A. Clitheroe, D. Green, A. B. Jansen, P. C. Philips, A. W. Rule, *J. Pharmacy and Pharmacol.*, **17**, 167 (1965).
64. W. L. Glen, M. M. J. Sutherland, F. J. Wilson, *J. Chem. Soc.*, **1936**, 1484.
65. W. L. Glen, M. M. J. Sutherland, F. J. Wilson, *Там же*, **1938**, 654.
66. R. H. Reitseta, *Ам. пат.* 2526417 (1950); С. А., **45**, 2511 (1951).
67. T. E. Cislak, L. H. Sutherland, *Ам. пат.* 2512789 (1950); С. А., **44**, 10739 (1950).
68. C. H. Browning, J. B. Cohen, R. Guibransen, *Brit. Med. J.*, **1922**, 514.
69. C. H. Browning, J. B. Cohen, S. Ellingworth, R. Guibransen, *Proc. Roy. Soc. London, B*, **96**, 317 (1924).
70. L. Karwacki, S. Biernacki, *Ann. Inst. Pasteur*, **39**, 476 (1924); С., **1925**, II, 832.
71. L. G. S. Brooker, L. A. Sweet, *Science*, **105**, 496 (1947).
72. M. Silverman, *Arch. Biochem.*, **19**, 193 (1948).
73. M. Silverman, *J. Biol. Chem.*, **172**, 849 (1948).
74. D. W. McKinstry, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **38**, 146 (1949).
75. Б. Ю. Айзекман, М. О. Швайгер, Т. П. Мандрик, С. И. Зеленуха, О. А. Киприанова, *Микробиол. ж.*, **22**, № 6, 52 (1960).
76. В. А. Рыжков, В. А. Смирнова, О. С. Городская, *Биохимия*, **15**, 222 (1950).
77. А. Д. Бобир, в *Сб. Мікробіологія сільському господарству та медицині*. АН УРСР, К., 1962, стр. 16; Антибіотики та інгібітори фітопатогенних вірусів, «Урожай», К., 1964, стр. 105.
78. A. Bachem, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **40**, 296 (1951).
79. Yo. Mizuno, M. Nishimura, *J. Pharm. Soc. Japan*, **68**, 54 (1948); С. А., **44**, 331 (1950).
80. S. Hatanoto, *Sogo igaku*, **4**, 656 (1946); *Jap. J. Path.*, **37**, 10 (1948).

81. M. Miyazaki, Igaku, **1**, 409 (1946).
82. T. Tanimura, Jap. J. Derm. Vener., **57**, 59 (1946).
83. Y. Hayashi, H. Abe, Там же, **57**, 70 (1946).
84. Y. Nojima, Там же, **57**, 70 (1946).
85. S. Sato, F. Chida, Tohoku (J. Exptl. Med.), **55**, 349 (1952).
86. Sh. Ohashi, H. Moriyama, A. Nukada, Igaku to Seibutsugaku (Med. and Biol.), **10**, 138 (1947); C. A., **47**, 2265 (1953).
87. A. Nukada, H. Moriyama, Sh. Ohashi, Там же, **10**, 141 (1947); C. A., **47**, 2265 (1953).
88. Oishi, Okayama igakai zasshi, **71**, 2303 (1959); РЖБiol., **1961**, 12Б 252.
89. F. H. S. Curd, D. G. Davey, Nature, **163**, 89 (1949).
90. F. H. S. Curd, D. G. Davey, Brit. J. Pharmacol., **5**, 25 (1950).
91. R. N. T. W. Fiennes, Brit. Veterin. J., **109**, 280, 330 (1953).
92. J. Robson, J. K. H. Wilde, Там же, **110**, 459 (1954); J. Robson, Vet. Rec., **70**, 925 (1958).
93. I. M. Smith, Ann. Trop. Med. and Parasitol., **52**, 391 (1960).
94. A. D. Ainley, F. H. S. Curd, Англ. пат., 634818 (1950); C. A., **44**, 7889 (1950).
95. A. D. Ainley, F. H. S. Curd, Ам. пат. 258905 (1952); C. A., **47**, 8778 (1953).
96. A. D. Ainley, F. H. S. Curd, W. Herworth, A. G. Murray, C. H. Vasey, J. Chem. Soc., **1953**, 59.
97. C. H. Vasey, Англ. пат. 663097 (1951); C. A., **46**, 11250 (1952).
98. N. Barton, F. H. S. Curd, S. Birtwell, Англ. пат., 658203 (1951); C. A., **46**, 9620 (1952).
99. N. Barton, F. H. S. Curd, S. Birtwell, Англ. пат., 658205 (1951); C. A., **46**, 9621 (1952).
100. N. Barton, S. Birtwell, M. R. Curd, Австрал. пат., 150897 (1953); **1955**, 2917.
101. N. Barton, S. Birtwell, M. R. Curd, Австрал. пат., 150914 (1953); РЖХим., **1955**, 2917.
102. P. A. Barrett, T. H. S. Curd, W. Herworth, J. Chem. Soc., **1953**, 50.
103. F. H. S. Curd, D. N. Richardson, Там же, **1955**, 1850.
104. F. H. S. Curd, D. N. Richardson, Там же, **1955**, 1853.
105. H. C. Carrington, F. H. S. Curd, D. N. Richardson, Там же, **1955**, 1858.
106. G. I. Stacey, H. W. Thompson, C. H. Vasey, M. R. Curd, Австрал. пат., 150896 (1953); РЖХим., **1954**, 50657.
107. A. D. Ainley, Австрал. пат., 213851 (1957); РЖХим., **1961**, 4Л273; Англ. пат., 794043 (1958); РЖХим., **1959**, 46926.
108. A. Spinks, Biochem. J., **47**, 299 (1950).
109. M. A. Soltyz, Ann. Trop. Med. and Parasitol., **49**, 1 (1955).
100. N. Barton, S. Birtwell, M. R. Curd, Австрал. пат., 150897 (1953); РЖХим., **1955**, 2917.
111. F. Hawking, J. P. Thurston, Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, **10**, 454 (1955).
112. J. Robson, M. J. H. Cawdery, Veterin. Rec., **70**, 870 (1958).
113. B. S. Gill, Indian J. Veterin. Sci. and Animal Husbandry, **31**, 93 (1961); РЖБiol., **1962**, 12Т275.
114. A. B. Sen, S. K. Shorma, F. Hawking, J. Scient. Indust. Res., **BC**, **19**, 238 (1960).
115. B. K. Bhattacharyya, P. Das, A. B. Sen, Arch. internat. pharmacodyn., **135**, 356 (1962).
116. A. R. Gray, L. E. Stephen, Veterin. Rec., **74**, 696 (1962).
117. J. Williamson, Ann. Trop. Med. and Parasitol., **51**, 440 (1957).
118. R. S. Desowitz, Там же, **51**, 457 (1957).
119. H. J. C. Watson, J. Williamson, Там же, **52**, 72 (1958).
120. L. E. Stephen, A. R. Gray, Там же, **54**, 493 (1960).
121. A. R. Gray, Там же, **55**, 432 (1961).
122. L. Georgescu, A. Ciolca, A. Bratescu, Anuarul Inst. patol. si igiena anim., **4**, 247 (1953).
123. L. Georgescu, P. Sirbu, V. Sobinewski, Там же, **5**, 215 (1955).
124. L. Georgescu, A. Ciolca, Там же, **5**, 206 (1955).
125. В. Ф. Новинская, в сб. Протозойные болезни с.-х. животных, Сельхозиздат, М., 1955, стр. 258.
126. V. Lungu, A. Brătescu, A. Ciolca, M. Popa, V. Găina, M. Bărbulescu, Anuarul Inst. si igienă anim., **5**, 231 (1955).
127. J. Williamson, Exptl. Parasitol., **12**, 274, 323 (1962).
128. B. A. Newton, Adv. Chemotherapy, 1, Acad. press, N. Y.—London, 1964, стр. 35.
129. J. F. Ryley, Ann. Trop. Med. and Parasitol., **51**, 38 (1957).
130. H. Jensch, Герм. пат., 622596 (1932) С., **1936**, 1, 2773.
131. W. L. Glen, M. M. J. Sutherland, F. J. Wilson, J. Chem. Soc., **1939**, 489.
132. R. U. Schock, Ам. пат., 2901484 (1959); РЖХим., **1961**, 12Л419.

133. H. O. J. Collier, M. D. Potter, E. P. Taylor, *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, **10**, 343 (1955).
134. M. Babs, H. O. J. Collier, W. C. Austin, M. D. Potter, E. P. Taylor, *J. Pharmacy and Pharmacol.*, **8**, 110 (1956).
135. H. O. J. Collier, W. A. Cox, P. L. Hutchinson, F. A. Robinson, Там же, **11**, 671 (1959).
136. H. O. J. Collier, J. J. Grimshaw, *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, **13**, 231 (1958).
137. Н. А. Лев, Врачебн. дело, **1967**, № 3, 149.
138. I. M. Smith, *Ann. Trop. Med. and Parasitol.*, **52**, 391 (1958).
139. P. F. D'Arcy, E. P. Taylor, *J. Pharmacy and Pharmacol.*, **14**, 193 (1962).
140. P. Trotter, *Lancet*, **270**, 1042 (1956).
141. Л. В. Морозова, Г. А. Милованова, *Стоматология*, **1966**, № 3, 35.
142. N. G. Fowler, B. V. Jones, *Veterin. Rec.*, **69**, 387 (1957).
143. T. W. Rodie, *Med. J. Malaya*, **13**, 171 (1958).
144. D. R. Levinson, *Practitioner*, **183**, 195 (1959).
145. G. Atlante, *Minerva ginecol.*, **11**, 588 (1959).
146. J. Froewis, *Wiener klin. Wochschr.*, **75**, 89 (1963).
147. E. A. McPherson, *Veterin. Rec.*, **71**, 425 (1959).
148. R. Dumitriu, I. Porojan, I. Cojocaru, D. Grigoriu, M. Honțaru, *Dermatovenerol.*, **9**, 343 (1964).
149. Т. Аммо, С. Котива, С. Катори, Якудзайгаку (*Arch. Pract. Pharmacy*), **26**, № 2, 131 (1966); *РЖБиол.*, **1968**, 2, 54, 703.
150. Т. Аммо, С. Котива, С. Катори, Якудзайгаку, **26**, № 3, 189 (1966); *РЖБиол.*, **1968**, 4, 54, 773.
151. B. Moszynski, *Polski tygodnik lekar.*, **20**, 96 (1965).
152. R. B. Coles, C. Grubb, D. Mathuranayagam, D. S. Wilkinson, *Brit Med. J.*, **2**, 1014 (1958).
153. C. R. Stockdale, L. L. Banks, *Practitioner*, **182**, 215 (1959).
154. J. Gürtler, *Therap. Umschau*, **23**, 157 (1966).
155. Е. Н. Заглухинская, Г. Н. Першин, С. Н. Милованова, А. Е. Зарубова, *Антибиотики*, **11**, 750 (1966).
156. P. F. D'Arcy, W. A. Cox, M. J. Hedge, G. R. Wilkinson, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **11**, 37 (1960).
157. W. A. Cox, P. F. D'Arcy, *J. Pharmacy and Pharmacol.*, **13**, 34 (1961).
158. R. D. Catterall, *Brit. Med. J.*, **2**, 113 (1960).
159. Г. Н. Першин, А. М. Ариевич, С. Н. Милованова, А. Л. Микерина, *Мед. пром. СССР*, **18**, № 8, 47 (1964).
160. Е. А. Шаповская, Н. А. Королева, А. М. Пожарская, Там же, **19**, № 5, 46 (1965).
161. Новые лекарственные средства под ред. Г. Н. Першина, в. 9, «Медицина», М., 1966, стр. 3.
162. W. C. Austin, M. D. Potter, E. P. Taylor, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1489.
163. W. C. Austin, L. H. C. Lunts, M. D. Potter, E. P. Taylor, *J. Pharmacy and Pharmacol.*, **11**, 80 (1959).
164. Е. Р. Taylor, W. C. Austin, H. O. J. Collier, M. D. Potter, *Англ. пат.*, 745956 (1956); *РЖХим.*, **1959**, 58180.
165. J. N. Masci, F. H. Grutter, *Ам. пат.*, 3147182 (1964); *РЖХим.*, **1966**, 5Н344.
166. H. C. Stark, *Пат. ФРГ*, 1169948 (1964); *РЖХим.*, **1966**, 10Н264.
167. T. Aka, H. Soda, T. Adochi, K. Kitano, S. Ono, *Японск. пат.*, 5835 (1965); *С.*, **1967**, 14-2768.
168. В. А. Засосов, Т. Н. Акифьева, В. И. Зейфман, Л. Б. Шагалов, И. А. Кузнецова, К. П. Вильман, Е. К. Бочкова, *Авт. свид. СССР*, 163184 (1964); *РЖХим.*, **1965**, 6Н251.
169. L. H. C. Lunts, E. P. Taylor, *Англ. пат.*, 980394 (1965) *РЖХим.*, **1966**, 15Н283.
170. H. Jensch, *Пат. ФРГ*, 1014112 (1958); *РЖХим.*, **1959**, 46931.
171. G. G. Burgess, *Austral. J. Pharmacy*, **NS**, **40**, 32 (1959).
172. D. S. Wilkinson, *Practitioner*, **182**, 501 (1959).
173. Е. Н. Падейская, в сб. *Фармакология, токсикология, проблемы химиотерапии 1965 г.*, изд. ВИНТИ, М., **1967**, стр. 34.
174. W. C. Austin, H. O. J. Collier, M. D. Potter, G. K. A. Smith, *Nature*, **179**, 143 (1957).
175. W. A. Cox, L. H. C. Lunts, *J. Pharmacy and Pharmacol.*, **19**, 155 (1967).
176. W. C. Austin, H. O. J. Collier, M. D. Potter, E. P. Taylor, *Англ. пат.*, 788370 (1958); *РЖХим.*, **1960**, 19110.
177. W. Kikutli, *Zbl. Bakteriologie*, **135**, 135 (1935-6).
178. *Герм. пат.*, 583207 (1931); *С.*, **11**, 3456 (1933).
179. V. Ruccini, F. Lo Muzio, G. Gianubilo, *Veterin. ital.*, **7**, 496 (1956); *РЖБиол.*, **1958**, 45434.
180. М. П. Герчук, *ЖВХО им. Д. И. Менделеева*, **8**, 668 (1963).



181. И. Е. Мозгов, Там же, 8, 612 (1963).
182. W. G. M. Jones, Англ. пат., 1001350 (1965); РЖХим., 1967, 3, 332.
183. D. C. Kionfeld, Austral. Veterin. J., 35, 415 (1959).
184. J. N. Ashley, S. S. Berg, J. M. S. Lucas, Nature, 185, 461 (1960).
185. H. C. Carrington, E. H. P. Young, Англ. пат., 761797 (1956); РЖХим., 1960, 23535.
186. A. Mackie, Manufacture Chemist, 31, 97 (1960).
187. N. R. Stoll, J. Parasitol., 33, 1 (1947).
188. П. С. Урюмов, ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 8, 654 (1964).
189. A. D. Welch, L. Peters, E. Bueding, A. Valk, мл., A. Higashi, Science, 105, 486 (1947).
190. L. Peters, Ann. N.-Y. Acad. Sci., 50, 117 (1948).
191. F. C. Rodger, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg., 52, 462 (1958).
192. E. Bueding, L. Peters, S. Koletsky, D. V. Moore, Brit. J. Pharmacol., 8, 15 (1953).
193. A. E. R. Taylor, R. J. Terry, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg., 54, 33 (1960).
194. L. G. S. Brooker, W. F. Holcome, C. K. Banks, Ам. пат., 242565 (1949); C. A., 43, 8167 (1949).
195. E. Van Lare, L. G. S. Brooker, Ам. пат., 2515912 (1950); C. A., 45, 3567 (1951).
196. R. H. Sprague, L. G. S. Brooker, Ам. пат., 2515905 (1950); C. A., 45, 3568 (1951).
197. D. R. Hales, A. D. Welch, J. Pharm. Exptl Therap., 107, 310 (1953).
198. J. K. Weston, P. E. Thompson, J. W. Reinertson, R. A. Fiskien, T. F. Reutner, Там же, 107, 315 (1953).
199. A. Royer, Canad. Med. Assoc. J., 74, 297 (1956).
200. W. G. Sawitz, T. E. Karpinski, мл., Amer. J. Trop. Med. and Hyg., 5, 538 (1956).
201. T. S. Bumbalo, L. J. Plumer, J. P. Warner, Там же, 7, 212 (1958).
202. D. E. Worley, J. E. Meisenhelder, H. G. Sheffield, P. E. Thompson, J. Parasitol., 48, 433 (1962).
203. Anonim, J. Am. Med. Assoc., 163, 1481 (1957).
204. K. Gerzon, D. A. Zuck, Ам. пат., 2715622 (1955); РЖХим., 1957, 20807.
205. C. K. Seth, J. Indian Med. Assoc., 38, 528 (1962); РЖБиол., 1963, 4, 54353.
206. H. Padelt, L. Friebel, Ztschr. Kinderheilkunde, 101, 143 (1967).
207. E. F. Elslager, D. F. Worth, Ам. пат., 2925417 (1960); РЖХим., 1962, 5Л285.
208. J. W. Beck, D. Saavedra, G. J. Antell, B. Tejeiro, Amer. J. Trop. Med. and Hyg., 8, 349 (1959).
209. A. I. Sanders, W. H. Hall, J. Lab. Clin. Med., 56, 413 (1960).
210. B. L. Bisley, J. H. Davidson, J. H. Stewart, D. Wheatley, D. G. Wilson, Practitioner, 186, 373 (1961).
211. J. Komiya, A. Kobayashi, H. Ogawa, M. Kumada, Japan J. Parasitol., 9, 551 (1960).
212. J. Bignet, S. Deblock, A. Capron, J. Machez, Presse med., 67, 1739 (1959).
213. К. Омори, Сёника рансё (Japan J. Pediatr), 15, 422 (1962); РЖБиол., 1963, 8, 54, 380.
214. G. Pistoletti, Igiene e sanità publica, 18, 42 (1962); РЖБиол., 1963, 4, 54, 352.
215. Ё. Комия, Ю. Мори, Кисэй тюгаку дзаси (Japan J. Parasitol.), 11, 123 (1962); РЖБиол., 1963, 4, 54, 354.
216. L. Fritz, Wiener med. Wochenschr., 115, 122 (1965).
217. F. Marzullo, F. Squadrini, Giorn. malatt infett. e parass., 15, 465 (1965).
218. V. Nitzulescu, O. Simionescu, Viața medicată, 10, 237 (1963).
219. V. Nitzulescu, Pediatria, 14, 353 (1965).
220. Т. Нисимура, Т. Окумура, Х. Сакагута, Т. Маэяма, Н. Такахаси, Кисэй тюгаку дзаси (Japan J. Parasitol.), 14, 204 (1965); РЖБиол., 1966, 5, 54, 686.
221. H. Tanaka, Y. Shirota, Y. Abe, Acta Med. Univ. Kagoshima, 7, 185 (1965); Мед. реф. ж., III, № 4, 1133 (1966).
222. I. Popescu-Jasi, D. Caimacan, G. Anastasiu, A. Smărăndescu-Ceureanu, A. Hirsch, R. Butu, S. Amzulescu, D. Zarma, Arch. Union. med. Balkan, 4, 802 (1966).
223. М. Сретенович, З. Плечаш, О. Петрович, Мед. праж., 20, 397 (1967).
224. Х. Осаки, Кисэй тюгаку дзаси (Japan J. Parasitol.), 17, 187 (1968).
225. A. T. Santos мл., J. S. Noseñas, J. Philippine Med. Assoc., 44, 35, (1968).
226. I. Popescu-Iasi, D. Caimacan, G. Anastasiu, A. Smărăndescu-Ceureanu, A. Hirsch, R. Butu, S. Amzulescu, D. Zarma, Viața medicală, 13, 1117 (1966).
227. E. Gaicu, N. Anastasiu, V. Popa, Rev. med.-Chirurg, 72, 111 (1968).
228. Г. Геннов, В. Радоев, Соврем. мед., 19, 1000 (1968).

229. E. Bueding, J. Exptl. Med., **89**, 107 (1949).  
230. E. Bueding, J. Oliver-Gonzales, Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, **5**, 62 (1950).  
231. E. Bueding, J. Gen. Physiol., **33**, 475 (1950).  
232. H. Saz, E. Bueding, Pharmacol. Revs., **18**, Part 2, 871 (1966).  
233. L. Peters, A. D. Welch, A. Hihashi, J. Pharm. Exptl. Therap. **96**, 460 (1949).  
234. F. D. W. Lukens, W. B. Kennedy, Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., **70**, 113 (1949).  
235. R. L. Valle, L. Peters, R. E. Green, J. Pharmacol. and Exptl. Therap., **129**, 377 (1960).  
236. B. R. Rennick, A. Kandell, L. Peters, Там же, **118**, 204 (1956).  
237. К. Судзуэ, С. Банно, С. Ясун, Японск. пат., 3885; РЖХим., **1969**, 16H720.  
238. I. B. Wood, J. A. Pankavich, R. E. Vambury, Ам. пат. 3152042 (1964); РЖХим., **1967**, 2H357.  
239. I. B. Wood, J. A. Pankavich, Канад. пат., 700509 (1964); С., **1968**, 5-1715.  
240. M. Harfenist, J. Med. Chem., **6**, 361 (1963).  
241. F. Hawking, R. I. Terry, J. Pharmacy and Pharmacol., **11**, 94 (1959).  
242. R. U. Shock, мл., R. B. Hasbrouck, D. E. Dickson, Ам. пат., 3020283 (1962); РЖХим., **1963**, 3H268.  
243. T. I. Watkins, J. Pharmacy and Pharmacol., **10**, 209 (1958).  
244. G. F. Otto, T. H. Maren, Am. J. Hyg., **51**, 385 (1950).  
245. Н. Н. Плотников, М. Е. Турчинс, Мед. паразитол. и паразитарные болезни, **29**, 101 (1960).  
246. R. Cavier, Biol. med., **49**, 201 (1960).  
247. J. C. Craig, M. E. Tate, Fortschr. Arzneimittelforsch., Basel-Stuttgart, T. 3, 1961, стр. 75.  
248. А. Ф. Бахли, ЖВХО им. Д. И. Менделеева, **10**, 663 (1965).  
249. Н. Н. Плотников, в сб. Матер. к научн. конф. Всес. об-ва гельминтологов, ч. 4, М., 1966, стр. 262.  
250. В. К. Карнаухов, Н. С. Зальнова, см. 173., стр. 189.  
251. Д. Э. Гродзенский, Радиобиология, Атомиздат, М., 1966, стр. 172.  
252. C. H. Browning, J. B. Cohen, K. E. Cooper, S. Ellingworth, R. Gulbransen, Proc. Roy. Soc., B, **113**, 300 (1933).  
253. C. H. Browning, R. Gulbransen, J. S. F. Niven, J. Pathol. Bacter., **42**, 155 (1936).  
254. J. Sanz Ibañez, E. Brañez Cepero, Tr. inst. Cajal invest biol (Madrid), **40**, 229 (1948); С. А., **46**, 8750 (1952).  
255. J. J. Arroyo, C. R. Murcia, Genet. iber., **16**, 49 (1964).  
256. W. E. Ribelin, G. J. Levinskas, Toxicol. and Appl. Pharmacol., **7**, 619 (1965).  
257. P. Joyet-Lavergne, C. r., **221**, 514 (1945).  
258. Buu-Hoi, A. R. Ratsimamanga, C. r., Soc. biol., **141**, 111 (1947).  
259. M. J. Shear, J. L. Hartwell, V. B. Peters и др., Approacher to Tumor Chemotherapy, Amer. Assoc. of Science, Maryland, 1947.  
260. C. C. Stock, D. A. Clarke, F. S. Philips, R. K. Barklay, Cancer Res., **20**, 1 (1960).  
261. J. Leiter, I. Wodinsky, A. R. Bourke, Там же, **19**, 309 (1959).  
262. J. Leiter, M. A. Schneiderman, Там же, **19**, 31 (1959).  
263. J. Leiter, A. R. Bourke, S. Schepartz, I. Wodinsky, Там же, **20**, 734 (1960).  
264. J. Leiter, B. J. Abbott, A. R. Bourke, S. A. Schepartz, I. Wodinsky, Там же, **23**, 1483 (1963).  
265. J. Leiter, B. J. Abbott, S. A. Schepartz, Там же, **25**, 75 (1965).  
266. S. A. Schepartz, B. J. Abbott, J. Leiter, Там же, **27**, 921 (1967).  
267. S. A. Schepartz, B. J. Abbott, J. Leiter, Там же, **27**, 735 (1967).  
268. J. Leiter, B. J. Abbott, M. M. Macdonald, S. A. Schepartz, Там же, **24**, 880 (1964).  
269. J. Leiter, B. J. Abbott, S. A. Schepartz, Там же, **24**, 1093 (1964).  
270. J. Leiter, I. Wodinsky, A. R. Bourke, M. A. Schnederman, Там же, **20**, 539 (1960).  
271. J. Leiter, I. Wodinsky, A. R. Bourke, M. A. Schneiderman, Там же, **19**, 488 (1959).  
272. J. Leiter, B. J. Abbot, S. A. Schepartz, Там же, **25**, 1433 (1965).  
273. J. Leiter, B. J. Abbott, S. A. Schepartz, Там же, **25**, 1253 (1965).  
274. L. H. Goodson, L. Barvick, R. Kodras, J. Palmer, J. Rowdland, R. G. Stone, Там же, **13**, 45 (1953).  
275. C. C. Stock, F. S. Philips, A. E. Moore, S. M. Buckley, D. A. Clarke, R. K. Barklay, K. Sugiura, Там же, **13**, 91 (1953).  
276. H. C. Reilly, E. Falco, S. A. Myron, F. S. Philips, C. C. Stock, Там же, **23**, 1731 (1963).  
277. B. L. Freedlander, S. Reich, J. Levitan, A. French, Там же, **18**, 447 (1958).

278. B. Hughes, A. L. Bates, C. T. Bahner, M. Lewis, *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.*, **88**, 230 (1955).
279. M. R. Lewis, B. Hughes, *Anat. Res.*, **121**, 329 (1955).
280. C. T. Bahner, *Cancer Res.*, **15**, 588 (1955).
281. C. T. Bahner, *Proc. Assoc. for Cancer Res.*, **2**, 185 (1957).
282. C. T. Bahner, *Cancer Res.*, **18**, 537 (1958).
283. F. A. Depeyster, P. Y. Chan, *Там же*, **25**, 903 (1957).
284. G. B. Tarnowski, A. L. Bates, *Там же*, **21**, 377 (1961).
285. A. Goldin, J. M. Venditti, J. Cline, N. Mantel, *Там же*, **21**, 181 (1961).
286. A. Goldin, J. M. Venditti, I. Cline, *Там же*, **22**, 157 (1962).
287. H. Eagle, G. E. Foley, *Там же*, **18**, 1017 (1958).
288. C. G. Smith, W. L. Lummis, J. E. Grady, *Там же*, **19**, 847 (1959).
289. J. Becker, J. W. Daniel, H. P. Rusch, *Там же*, **23**, 2224 (1963).
290. A. Goldin, J. M. Venditti, I. Kline, N. Mantel, *Там же*, **20**, 282 (1960).
291. A. Haddow, R. C. Harris, G. A. R. Con, E. M. F. Roe, *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, **A241**, 147 (1948).
292. D. M. Schuurmans, D. T. Dunkan, B. H. Olson, *Cancer Res.*, **21**, 773 (1961).
293. J. N. Fain, *Biochem. Pharmacol.*, **11**, 391 (1962).
294. C. T. Bahner, *Acta Unio internat. contra cancerum*, **16**, 542 (1960).
295. A. Haddow, R. J. King, P. D. Lawley, E. M. F. Roe, *Там же*, **16**, 489 (1960).
296. C. T. Bahner, J. N. Fain, *J. Organ Chem.*, **22**, 1109 (1957).
297. C. T. Bahner, J. Wilson, M. Westi др., *Там же*, **22**, 683 (1957).
298. C. T. Bahner, J. Dale, J. Fain, *Там же*, **22**, 1110 (1957).
299. C. T. Bahner, C. Cook, W. Longmire, S. Von Hagen, *Там же*, **26**, 2134 (1961).
300. C. T. Bahner, *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.*, **90**, 133 (1955).
301. W. Schulze, *Пат. ГДР*, 28923 (1964); *РЖХим.*, **1965**, 24H155.
302. E. Hirschberg, *Cancer Res.*, **23**, 521 (1963).
303. Y. Leiter, B. J. Abbott, S. A. Schepartz, I. Wodinsky, *Там же*, **24**, 211 (1964).
304. J. M. Venditti, I. Kline, A. Goldin, *Там же*, **24**, 827 (1964).
305. J. Leiter, B. J. Abbott, S. A. Schepartz, I. Wodinsky, *Там же*, **24**, 473 (1964).
306. J. M. Venditti, D. R. Sheldon, A. Goldin, *Там же*, **24**, 145 (1964).
307. Б. Е. Айзекман, Т. П. Мандрик, М. О. Швайгер, Е. А. Киприанова, *Вопр. онк.*, **7**, 83 (1961).
308. K. Suzue, I. Okamura, K. Ushijima, *Gann (Tokyo)*, **39**, 45 (1948); *Cancer Res.*, **16**, 102 (1948).
309. T. Kida, S. Nakayama, *Rinsyo Kenkyo*, **24**, 309 (1947); *Cancer Res.*, **16**, 102 (1947).
310. D. Mizuno, *J. Gen. and Appl. Microbiol.*, **6**, 134 (1960).
311. G. J. Atwell, B. F. Cain, *J. Med. Chem.*, **10**, 706 (1967).
312. G. J. Atwell, B. F. Cain, *Там же*, **11**, 295 (1968).
313. B. F. Cain, G. J. Atwell, R. N. Seelye, *Там же*, **11**, 963 (1968).
314. J. Leiter, A. R. Bourke, M. M. Macdonald, S. A. Schepartz, I. Wodinsky, *Cancer Res.*, **23**, 71 (1963).
315. J. Leiter, M. M. Macdonald, S. A. Schepartz, *Там же*, **24**, 665 (1964).
316. R. Latarjet, *C. r. Soc. biol.*, **142**, 453 (1948).
317. T. Constantin, *Там же*, **143**, 131 (1949).
318. Y. Pourbaix, J. De Clerk, *Acta biol. belg.*, **2**, 20 (1942).
319. Y. Pourbaix, *Acta Unio internat. contra cancerum*, **3**, 31 (1938).
320. H. R. Schinz, H. F. Niggli, *Strahlentherapie*, **90**, 345 (1953).
321. E. Bamberger, *Ber.*, **20**, 3338 (1887).
322. H. Schneider, *C. r. Soc. biol.*, **140**, 34 (1946).
323. A. Denys, J. Levy, *Там же*, **141**, 653 (1947).
324. K. Nador, *Mag. Kem. Folyoirat*, **56**, 58 (1950).
325. F. Hobbiger, *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, **9**, 159 (1954).
326. H. A. Ravin, S. I. Zacks, A. M. Seligman, *J. Pharm. Exptl. Therap.*, **101**, 37 (1953).
327. C. Iordache, *Commun. Acad. RPR*, **5**, 1181 (1955).
328. E. Proft, G. Buchmann, *Chem. Technik*, **8**, 30 (1956).
329. J. Cheymol, F. Bourillet, C. Levassort, *Therapie*, **12**, 280 (1957).
330. L. H. Werner, *Am. пат.*, 2903464 (1959); *РЖХим.*, **1961**, 9J1379.
331. A. R. Surrey, G. Y. Leshner, J. R. Mayer, W. G. Webb, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2887 (1959).
332. A. R. Surrey, G. Y. Leshner, J. R. Mayer, W. G. Webb, *Там же*, **81**, 2894 (1959).

333. P. López Lorenzo, F. Sanz Sánchez, E. Castella Bertran, *Anales facultad vet. unit. Madrid y inst. invest. vet.*, **2**, 144 (1950); *C. A.*, **45**, 8640 (1951).
334. W. Feldberg, W. D. M. Paton, *J. Physiol. (London)*, **114**, 490 (1951).
335. П. Е. Радкевич, *Тр. Моск. вет. акад.*, **32**, 66 (1961).
336. A. P. Gray, W. L. Archez, D. C. Schlieper, E. E. Spinner, C. J. Cavallito, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3536 (1955).
337. A. P. Gray, D. E. Heitmeier, C. J. Cavallito, Там же, **81**, 728 (1959).
338. D. Bovet, S. Courvoisier, R. Ducrot, R. Horclois, *C. r.*, **223**, 597 (1946).
339. D. Bovet, S. Courvoisier, R. Ducrot, R. Horclois, *Arch. intern. Pharmacol.*, **80**, 137 (1946).
340. B. N. Halpern, P. Benda, G. Bourdon, *C. r. Soc. biol.*, **141**, 979 (1947).
341. B. N. Halpern, P. Benda, G. Bourdon, Там же, **141**, 981 (1947).
342. M. Peterfalvi, R. Jequier, Там же, **142**, 729 (1948).
343. D. Bovet, S. Courvoisier, R. Ducrot, *Arch. internat. pharmacodyn.*, **80**, 137 (1959).
344. H. Casier, Там же, **82**, 155 (1950).
345. S. Courvoisier, R. Ducrot, *C. r. Soc. biol.*, **142**, 1209 (1948).
346. A. van den Ostende, *Arch. internat. pharmacodyn.*, **86**, 439 (1951).
347. F. Huidobro, G. Ugarte, *Acta physiol. latinoamericana*, **4**, 171 (1954).
348. F. Huidobro, Там же, **5**, 46 (1955).
349. Англ. пат., 626007 (1949); *C. A.*, **44**, 4044 (1950).
350. D. M. G. Narchilhacy, R. J. Horclois, *Ам. пат.*, 2499661 (1950); *C. A.*, **44**, 5399 (1950).
351. R. B. Barlow, H. R. Ing, *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, **3**, 298 (1948).
352. R. B. Barlow, I. Himmis, Там же, **10**, 173 (1955).
353. H. O. J. Collier, E. P. Taylor, *Nature*, **164**, 491 (1949).
354. E. P. Taylor, H. O. J. Collier, Там же, **165**, 602 (1950).
355. E. P. Taylor, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1150.
356. B. K. Bhattacharya, A. B. Sen, *Arch. internat. pharmacodyn.*, **139**, 109 (1962).
357. С. Върбанова, В. Иванов, *Докл. Болг. АН*, **17**, 665 (1964).
358. В. Иванов, С. Върбанова, Там же, **17**, 765 (1964).
359. С. Върбанова, Там же, **20**, 1033 (1967).
360. С. Върбанова, Р. Гахнийн, *Експерим. мед. и морфол.*, **6**, 221 (1967).
361. М. Л. Тараховський, Т. Л. Невська, *Фізіол. ж.*, **1**, 15 (1955).
362. М. Л. Тараховский, Т. Л. Невская, *Фармаколог. и токсик.*, **18**, 22 (1955).
363. А. А. Кименис, *Изв. АН ЛатвССР*, **10**, 135 (1960).
364. А. Кименис, там же, **10**, 129 (1960).
365. P. E. B. Holmes, D. J. Jenden, D. W. Taylor, *Nature*, **159**, 86 (1947).
366. P. H. Elworthy, *J. Pharmacy and Pharmacol.*, **15**, 137 (1963).
367. E. I. Ciaccio, G. E. Boxer, T. M. Devlin, R. T. Ford, *Cancer Res.*, **27**, 1033 (1967).
368. E. Hase, *Symposia on Enzyme Chem. (Japan)*, **3**, 25 (1949); *C. A.*, **45**, 4756 (1951).
369. E. Hase, Y. Mizuno, M. Katayanagi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **22**, 250 (1949); *C. A.*, **45**, 7176 (1951).
370. I. Tasaka, *J. Physiol. Soc. Japan*, **12**, 304 (1950); *C. A.*, **45**, 7704 (1951).
371. I. Tasaka, *J. Physiol. Soc. Japan*, **12**, 310 (1950); *C. A.*, **45**, 7704 (1951).
372. I. Tasaka, *J. Physiol. Soc. Japan*, **12**, 315 (1950); *C. A.*, **45**, 7704 (1951).
373. С. Фудзимото, Кумамото икаккай дзасси (*J. Kumamoto Med. Soc.*), **34**, 887 (1960); *РЖХим.*, БХ., **1961**, 16С1220.
374. C. L. Gemmill, *J. Pharm. Exptl. Therap.*, **96**, 173 (1949).
375. Ya. Ogura, S. Hiro, Yu. Tonomura, *Symposia on Enzyme Chem. (Japan)*, **1**, 43 (1949); *C. A.*, **45**, 7164 (1951).
376. C. J. Cavallito, H. S. Yun, J. C. Smith, F. F. Foldes, *J. Med. Chem.*, **12**, 134 (1969).
377. R. J. Taylor мл., E. Markley, L. Ellenbogen, *Biochem. Pharmacol.*, **16**, 79 (1967).
378. D. Bovet, *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, **54**, 407 (1951).
379. P. F. D'Arcy, E. P. Taylor, *J. Pharmacy and Pharmacology*, **14**, 128 (1962).
380. Sh. Fujisawa, S. Ohba, Японск. пат., 180845 (1949); *C. A.*, **46**, 3708 (1952).
381. Sh. Fujisawa, S. Ohba, Sh. Kimura, Японск. пат., 181501 (1950); *C. A.*, **46**, 1701 (1952).
382. T. Ogata, M. Shingu, *Proc. Japan Acad.*, **25**, 22 (1950).
383. K. Ito, Sh. Sugano, *Bull. Pharm. Res. Inst Japan*, **1951**, № 2, 36; *C. A.*, **47**, 10611 (1953).
384. K. Kimura, M. Ohto, *Bull. Pharm. Res. Inst Osaka, Med. Coll.*, **1**, 10 (1951); *C. A.*, **47**, 12736 (1953).
385. Г. Т. Пилюгин, Я. О. Горничок, Б. М. Гуцуляк, И. Т. Горобец, М. Л. Якимович, *Авт. свид. СССР* 165615; *Бюлл. изобр.*, **1964**, № 19.

386. Г. Т. Пилюгин, Я. О. Горичок, Б. М. Гуцуляк, С. И. Горичок, К. К. Петрова, Авт. свид. СССР 168088; Бюлл. изобр., 1965, № 3.
387. Г. Т. Пилюгин, Я. О. Горичок, С. И. Горичок, Н. А. Санжарова. Авт. свид. СССР 175348; Бюлл. изобр., 1965, № 19.
388. Б. М. Гуцуляк, И. Н. Бутницкий, Сб. Физиологически активные вещества. 1969, в. 3, стр. 128.
389. И. Н. Бутницкий, Б. М. Гуцуляк. Биологическая наука в университетах и педагогических институтах Украины за 50 лет (Матер. межвуз. респ. конфер.), Изд. Харьков. ун-та, Харьков, 1968, стр. 149.
390. Ю. В. Зацяха, Б. М. Гуцуляк, Я. О. Горичок, в сб. Физиологически активные вещества, 1971, в. 3, стр. 218.
391. Б. М. Гуцуляк, К. Н. Векирчик, И. Н. Бутницкий, Там же, стр. 211.
392. К. Н. Векирчик, Б. М. Гуцуляк, Там же 1972, в. 4, стр. 105.
393. И. Н. Бутницкий, М. К. Роговик, Б. М. Гуцуляк, Там же, 1972, в. 4, стр. 101.

Ивано-Франковский институт нефти и газа