

УДК 547.831 — 128.4 + 577.15/17

СОЛИ ХИНОЛИНИЯ КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Б. М. Гүцүләк

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	357
5. Действие хинолиниевых солей на нервно-мышечную систему и ферменты	357
6. Соли хинолиния как регуляторы роста и развития растений	362

I. Введение

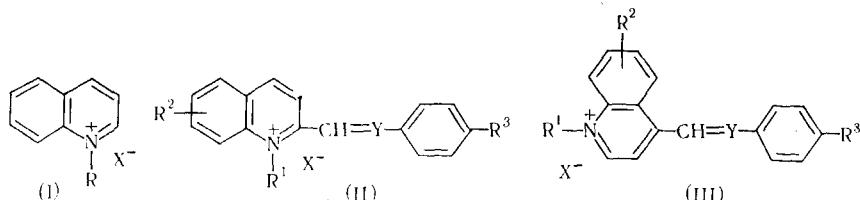
Соли хинолиния (I) обладают рядом весьма ценных физиологических свойств, из которых сравнительно лучше (хотя далеко не полностью) изучены противомикробные и антигельминтные. В середине 40-х годов XX века были открыты противоопухолевые свойства некоторых хинолиниевых соединений. Имеются данные о гипотензивном, 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.¹.

2. Противомикробная активность солей хинолиния

В 20-х годах текущего столетия Браунинг и сотр.² 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) хинальдина³⁻⁸.



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 стирилхинолиниевые 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 амино- 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-диэтиламиностирилхинолиниевые соли обладают сильным антисептическим действием в отношении стафилококков⁹. Интересно отметить, что пиридиниевые аналоги обладают более низкой антисептической активностью, а производные бензохинолиния несколько более активны, чем соответствующие соли хинолиния¹⁰.

Соли стирил- и анилхинолиния являются, в большинстве случаев, сравнительно слабыми трипаноцидами (против *T. brucei*)¹¹⁻¹⁴. Однако 1-метил-2-(*p*-ацетиламиностирил) - 6 - (*p*-амиnobензоиламино)хинолиний ацетат («стирил 245») обладает по отношению к *T. brucei* (у мышей) как лечебным^{15, 16}, так и профилактическим действием¹⁷. Кроме того, это соединение оказывает синергическое действие при применении его совместно с трипарсамилом¹⁵. Изучали также действие 1-метил-2-(*p*-ацетиламиностирил)-6-диметиламинохинолинийсульфата («стирил 314»)¹⁸ против *B. brucei* в эксперименте на мышах.

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

Установлено также, что некоторые стирил- и анилхинолиниевые соли обладают активностью против возбудителя содоку (*Spirillum minus*). Наиболее выраженным действием обладает 1-метил-2-(*p*-диметиламиноанил)-6-ацетиламинохинолиний хлорид и сульфат¹⁹. Соответствующие 2-стирилхинолиниевые соли оказались в этом отношении неактивными. Хлорид «Стирила 314» обладает очень слабым действием по отношению к спирillum.

Работы Браунинга и сотр. по изучению указанных противомикробных свойств стирил- и анилхинолиниевых солей привлекли внимание к этим соединениям многих ученых разных стран. Эстерлин²⁰, изучая зависимость между трипаноцидной активностью стирилхинолиниевых солей и их флуоресценцией в концентрированной серной кислоте, нашел, что все активные препараты обладают зеленой флуоресценцией. Спектры поглощения и флуоресценции детально описал Бандоу²¹. Керд и Эллингворс²² предложили в качестве трипаноцидов 2-стирилхинолиниевые соединения с аминогруппами в хинолиновом ядре и в стирильном радикале. Индийские ученые²³ исследовали действие некоторых стирил- и анилхинолиниевых солей на парамеции. Петров и Гамп²⁴ 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 хинолиния²⁵. Активность исследуемых соединений сравнивали с активностью хинина.

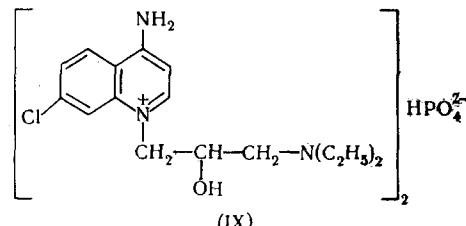
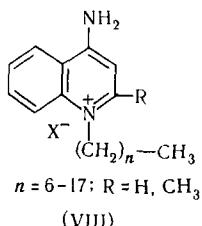
Среди стирилхинолиниевых солей наиболее активными (при введении внутрибрюшинно) оказались **IV** (II, где $R^1=CH_3$, $R^2=6-CH_3$, $R^3=N(C_3H_7)_2$ (в 6 раз активнее хинина), **V** (II, где $R^1=CH_3$, $R^2=6-CH_3$, $R^3=N(i-C_3H_7)_2$ и **VI** [II, где $R^1=CH_3$, $R^2=7-CH_3$, $R^3=N(C_2H_5)_2$] (в 3 раза активнее хинина). Противомалярийная 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 хинолиниевого ядра **VII** [II, где $R^1=C_6H_5$, $R^2=H$, $R^3=N(CH_3)_2$, $X=Cl$]. Она оказалась вдвое активнее своего N-метильного аналога.

С целью изучения химиотерапевтических свойств Рубцов и Бунина²⁶ в 1943 г. синтезировали хинолиниевые соли с сульфамидными группировками. Некоторые из этих соединений были исследованы на противотуберкулезную активность²⁷.

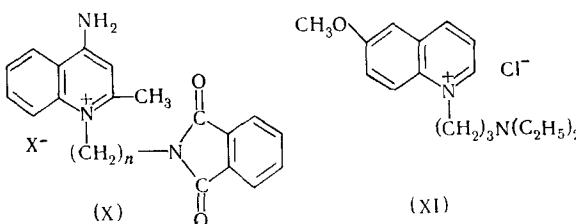
Японские исследователи²⁸ в 1957 г. описали антибиотическую активность препарата «NK-458» [II, $R^1=C_2H_5$, $R^2=6-N(CH_3)_2$, $R^3=N(CH_3)_2$, $X=I$] против трихомонад и патогенных грибов. Тейлор и сотр.²⁹ показали, что аналог предыдущего препарата, 1-метил-2-(*p*-ацетаминостирил)-6-метиламинохинолинийметосульфат, угнетает развитие пироплазмоза в эксперименте на белых мышах. Берг³⁰ опубликовал работу, посвященную синтезу и исследованию трипаноцидных свойств стирилхинолиниев с мета-амидинофенилдиазоаминогруппой в пара-положении стирильного радикала. Указанные соединения оказались активными против *Trypanosa rhodesiense*, *Trypanosoma congoense*, а также *Babesia rodhaini*. Было найдено также³¹, 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, antimикробными свойствами обладают соединения, содержащие в положении 6 амидные и сульфамидные группы. Указанные соли рекомендуются в качестве препаратов против кровяных паразитов³². Домагк³³ 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 оказалось положительное влияние на успешные поиски новых антибактериальных препаратов. Подобные соединения были предложены в качестве дезинфицирующих средств хирургических инструментов, поскольку при высокой antimикробной активности, они характеризуются низкой токсичностью. Шелтон и сотр.^{34, 35} изучали взаимосвязь между строением и гермицидной активностью упомянутых солей. Некоторые из таких солей выпускаются промышленностью. Например, 1-лаурилхинолинийбромид применяют на практике в качестве дезинфицирующего средства³⁶ под названием «Изотан Q-14». Соли тетрагидрохинолиния, содержащие длинный углеводородный радикал у азота, обладают антисептическими свойствами и низкой токсичностью³⁷. Фунгистатические свойства некоторых солей хинолиния с длинной углеводородной цепочкой у атома азота (*n*-гексил, *n*-октил, *n*-декил, *n*-додецил) изучал Золнаи³¹. 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-аминохинолиния и хинальдиния (VIII), с длинными алифатическими радикалами, содержащими от 7 до 18 атомов углерода³⁸⁻⁴¹ у гетероатома азота.



Наиболее эффективным из этой серии соединений является 1-додецил-4-аминохинальдинийацетат (лауролинийацетат) ^{42, 43}, проявляющий антибактериальную 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 ²⁵.



Тейлор и Остин⁴⁴ разработали метод синтеза 4-аминохинальдиниевые солей типа (X), которые являются промежуточными продуктами в синтезе лекарственных препаратов. При перемещении амино- или алкиламиногруппы из 4-го во 2-е положение хинолиниевого ядра препарат теряет свою активность. Так, 2-алкил- и -ариламинохинолиниевые соли не проявляют заметной антисептической, трипаноцидной и антималярийной активности⁴⁵.

В связи с тем, что 8-оксихинолин обладает довольно сильным бактерицидным и бактериостатическим действием, были исследованы многочисленные четвертичные производные оксихинолинов. Мюллер⁴⁶ исследовал токсичность и бактериостатическую активность солей 1-метил-8-оксихинолиния 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 активностью⁴⁷. Найдено, однако, что соли 1-алкил- и 1-аралкил-8-оксихинолиния, содержащие в положении 5 ацильную или нитро-группу, а в положении 7 — алкильный радикал, обладают значительным противогрибковым и бактерицидным действием⁴⁸. В качестве дезинфицирующих средств были предложены также различные эфиры оксихинолиния⁴⁹⁻⁵¹. Фогт⁵² более детально изучил эфиры 8-оксихинолиния и показал, что с удлинением цепи в радикале жирной кислоты (которая входит в сложноэфирную группировку) до C_{16} , активность соединения возрастает. Введение родангруппы в хинолиновое ядро этих соединений приводит к значительному усилению их бактерицидного действия^{53, 54}. Одним

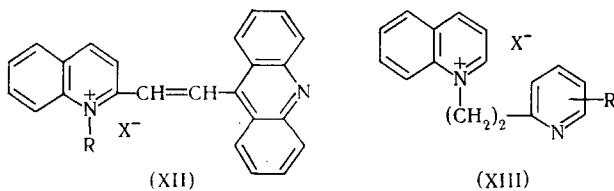
из наиболее активных соединений этой группы является 1-метил-5-р-дан-8-*n*-бутоксихинолинийсульфат. Бактерицидная активность его против *B. coli* проявляется уже в разведении 1:100 000. Бухманн^{55, 56} исследовал активность метилового и этилового эфиров 1,6-диметил-4-оксихинолинийиодида против *Asp. 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 установлено²⁵, что в то время как 1-метил-6-метоксихинолинийиодид обладает 15% активности хинина, его 1-бензиловый 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 сульфадиазин). Недавно исследованы антибактериальные свойства некоторых 8-алкоксихинолиниевых солей, среди которых наиболее активным оказался 1-метил-8-октилоксихинолиний⁵⁷.

Из других солей хинолиния, обладающих противомикробной активностью следует упомянуть 1-арилоксиметильные⁵⁸, 1-алкилнафтильные⁵⁹, 1- β -гидроксифеноксиметильные производные⁶⁰. 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 фунгицидами⁶¹. В качестве противогрибковых и противобактериальных препаратов (в том числе и против вредителей растений) рекомендуются труднорастворимые соли хинолиния, содержащие анионы комплексных кислот тяжелых металлов⁶².

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 эффективными⁶³ в этом отношении.

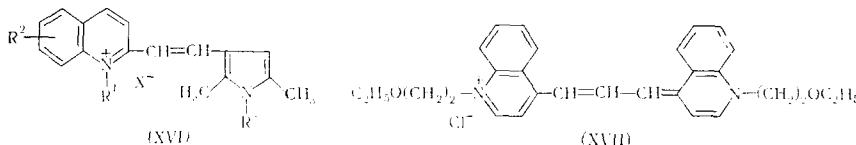
Исследованы также antimикробные свойства солей хинолиния, которые имеют еще одно гетероциклическое ядро:



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

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 antimикробной актив-

ности цианиновых красителей с ядрами хинолиния были проведены Браунингом и сотр.⁶⁸ 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*.



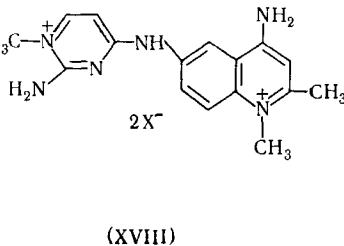
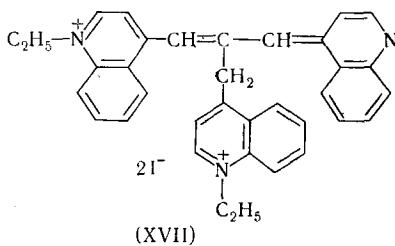
Несколько позже эти же авторы⁶⁹ опубликовали результаты исследований антисептических свойств апоцианинов, изоцианинов и карбоцианинов хинолиниевого ряда. Авторы не нашли среди указанных цианиновых красителей соединений, заслуживающих внимания. Почти в это же время Карвацкий и Бернацкий⁷⁰ нашли, что краситель цианин оказывает незначительное действие на возбудитель туберкулеза. Петров²⁴ исследовал действие хинолиниевых красителей (XIV), этилцианина Г, ортохрома Т и пинацианола — на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Изучение антималярийной активности цианиновых красителей во время второй мировой войны²⁵ показало, что простейшие цианиновые красители с двумя ядрами хинолина в молекуле, обладают, как правило, невысокой противомалярийной активностью (15—30% активности хинина). Более активным оказался карбоцианин (XV), обладающий 80% активности хинина. Интересно, что его изомер — 2,2'-диметинцианин — 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 исследований²⁵ 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. loephurae* у уток. Среди несимметричных хиноцианиновых красителей более детально были изучены диметины общей формулы (XVI). Исследовано влияние заместителей R¹, R², R³ на антималярийную активность соединений.

В 1947 г. Брукер и Свит⁷¹ опубликовали небольшое сообщение по итогам химиотерапевтических исследований цианиновых красителей. Авторы отмечают, что препарат (XVI) ($R^1=CH_3$, $R^2=6-CH_2$, $R^3=n-C_5H_{11}$) полностью подавляет рост *L. casei*, *L. arabinosus*, *Str. faecalis*, *E. coli* в концентрациях, порядка $2-4 \cdot 10^{-6}$ 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 Сильвермен^{72, 73} сообщил, что 1,1'-диметил-2,2'-цианиниодид подавляет рост *E. coli*, хотя катион Ca^{2+} является в этом случае антагонистом. Найдено^{74, 75} также, что хинолиновый синий (1,1'-

диамил-4,4'-цианиниодид) весьма активен *in vitro* против возбудителя дифтерии и грамположительных кокковых бактерий, включая *Staph. aureus*. Учитывая низкую токсичность препарата был рекомендован в качестве лекарственного средства. Соединение, однако, неактивно в отношении патогенных грибов³¹. Рыжиков и сотр.⁷⁶ сообщили, что хинолиновый синий является инактиватором средней силы вируса табачной мозаики, подавляя на 63% его активность. Однако более поздние исследования Бобыря⁷⁷ показали полную индифферентность этого препарата в отношении указанного вируса.

В 1951 г. спустя 30 лет после исследований Браунинга⁶⁸ было найдено, что пинацианол обладает высокой бактерицидной и бактериостатической активностью против кокковых бактерий и возбудителя дифтерии при весьма низкой токсичности⁷⁸.

Изучались также физиологические свойства трехъядерных хиноцианиновых красителей. Известно, что при взаимодействии 1-этил-лепидийиодида с триэтилортотормиатом в уксусном ангидриде или сухом пиридине образуется смесь полиметиновых красителей, названная «люмин» (*Lumin*, *Cryptocyanine OA complex*). Несколько позже эта смесь была разделена и составляющие компоненты были названы криптоцианинами 1, 2, 3, 4 и 5, соответственно. Криптоцианин 1 оказался идентичным так называемому неочищенному или коха № 1 (Коха № 1) (XVII):



Как неочищенный краситель (*Lumin*), в котором коха № 1 составляет ~92%, так и отдельные компоненты, главным образом чистый коха № 1, исследованы японскими учеными в отношении физиологической активности. Детально изучены оптимальные условия образования XVII⁷⁹. Хатано⁸⁰ нашел, что XVII обладает антитуберкулезной активностью. Миязаки⁸¹ сообщил, что «люмин» показывает заметный эффект при лечении человеческой проказы, а именно, у 81,9% из 371 больного состояние в большей или меньшей степени улучшилось и только у 1,6% больных состояние ухудшилось при десятимесячном курсе лечения этим препаратом. В то же время чистый коха № 1 вызывает нежелательные побочные эффекты. Однако исследования других авторов показали, что указанный препарат не столько эффективен в лечении как экспериментальной⁸², так и человеческой проказы^{83, 84}. Сато и Чида⁸⁵ более детально исследовали неочищенный продукт и чистый коха № 1 против возбудителей туберкулеза, человеческой и экспериментальной крысиной проказы. Препараты показали туберкулостатическую активность против штамма Аояма в разбавлении 1 : 100 000—1 : 50 000. Однако по отношению к природному возбудителю туберкулеза активность этих соединений проявляется только в разбавлении 1 : 10 000. Препараты не оказали действия на экспериментальную проказу и не показали обнадеживающей терапевтической активности на человеческую проказу. Была исследована также антивирусная активность коха № 1 по отношению к коли-фагу⁸⁶, и бактерицидная активность против некоторых патогенных бактерий⁸⁷. Соединение показывает значительное бактерицидное действие

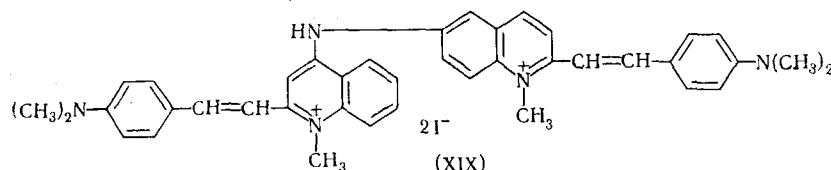
против *Staph. albus*. Частичное подавление наблюдается и в случае *E. coli*, *Sal. typhosa*, *Shigella dysenteriae*. Активность во всех случаях повышается с увеличением щелочности среды (до pH 10).

Изучалось действие цианиновых красителей на дыхание *Staph. aureus*, *S. typhi*⁸⁸.

Весьма интересными антибиотическими свойствами обладают дву-четвертичные слои с одним или двумя ядрами хинолиния.

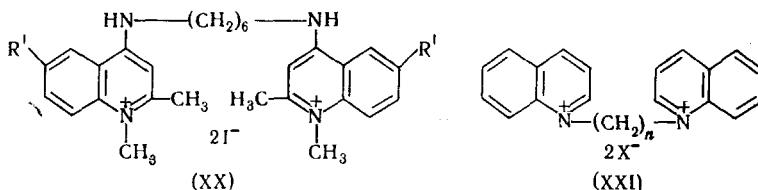
В 1949 г. было описано⁸⁹ новое, весьма эффективное трипаноцидное средство, относящееся к дву-четвертичным солям хинолиния и названное антрицидом (XVIII) (*antrycide*, синонимы: *quinapyramine*, пиральдин). Соединение проявляет активность против различных видов трипаносом (*T. congolense*, *T. brucei*, *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 мероприятиях⁹⁰⁻⁹³. Антицид 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 антрицида⁹⁴⁻¹⁰⁷. Разработаны также методы анализа антрицида¹⁰⁸ в биологических объектах. Более детально химиотерапевтические свойства антрицида изучали учёные различных стран¹⁰⁹⁻¹¹⁶. 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 суранином менее токсичен, чем сам антрицид^{117, 118}. Комплекс оказывает также профилактическое и лечебное действие при заболевании свиней, вызванном *T. simiae*¹¹⁹⁻¹²¹. При испытании антрицида против других возбудителей болезней, оказалось, что препарат является активным против европейского трипаносомоза лошадей¹²²⁻¹²⁴, су-ауру¹²⁵, трихомоноза крупного рогатого скота¹²⁶. Соединение излечивает также полностью мышей, зараженных *Babesia rodhaini*²⁹. Из обзоров, в которых рассматривается антрицид, следует отметить обзор Вильямсона¹²⁷, посвященный химиотерапии и химиопрофилактике африканского трипанозомоза, а также обзор по механизму действия трипаноцидов¹²⁸. Описаны также бабезицидные свойства аналога антрицида с фенильным радикалом в положении 2 хинолинового ядра¹²⁹.

Эффективными противомикробными препаратами являются *бис*-хинолиневые соли. Еш¹³⁰ 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*-стирилхинолиневые соли типа (XIX)¹³:

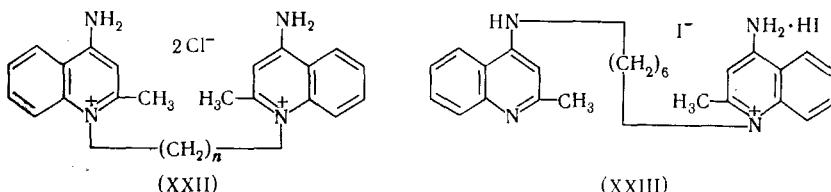


При взаимодействии двух молей 1-метил-4'-метокси- или 4-хлор-6-амино-(диметиламино- или метокси)-хинальдинийиода с 1 молем гексаметилендиамина образуются *бис*-хинальдиневые соли (XX), обладаю-

щие трипаноцидными свойствами, особенно против *T. rhodesiense*¹³². Указанные препараты можно получить также метилированием соответствующего третичного основания по гетероатому азота диметилсульфатом¹³².



Колье и сотр.¹³³ 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 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 грибков в концентрации 0,3–10 $\mu\text{мл}$. В то же время препараты мало токсичны для теплокровных животных. В дальнейшем, изучая аналоги этих соединений, Бабс, Колье и сотр.¹³⁴ 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.

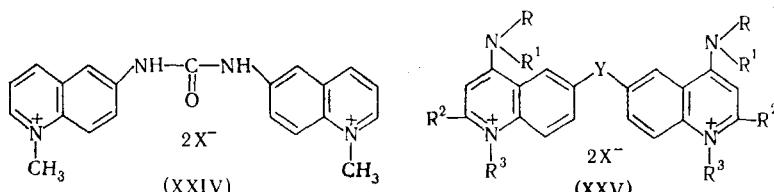


Препарат оказался весьма эффективным *in vitro* против различных грамположительных (кокковых, коринбактерий), грамотрицательных (кишечных бактерий, салмонелл, протея, холерного вибриона) микробов, а также против патогенных грибов^{134–136}. Деквадин обладает, кроме того, синергическим действием при применении его совместно с антибиотиками. Однако известны случаи аллергической реакции при лечении деквадином после длительного применения антибиотиков¹³⁷. Он активен также против некоторых патогенных простейших, в частности *T. congolense*¹³⁸, однако слабо эффективен *in vivo* против *Entamoeba histolytica*¹³⁹. Следует отметить, что изохинолиновый аналог деквадина показал низкую трипаноцидную активность. Деквадин предложен также в качестве дезинфицирующего средства в зубной практике¹⁴⁰ и в хирургии полости рта¹⁴¹, для местного лечения ран у людей и животных¹⁴², лечения вагинитов, вызванных *Trichomonas* и *Candida*^{143–146}, трихофитии крупного рогатого скота¹⁴⁷, грибковых заболеваний кожи^{148–150}, блезней горла и органов дыхания^{151–153}, в том числе у детей раннего возраста^{154, 155}, а также других заболеваний^{156–158}. Указанный препарат, под названием «декамин» принят советской фармакопеей в качестве лечебного средства; разработаны различные его лекарственные формы^{159–161}.

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

Гомологи деквадина, содержащие меньшее число метиленовых групп ($n=6,8$), проявляют значительную активность против *T. rhodesiense*^{162, 174}. Бухманн⁵⁶ нашел, что аналог деквадина 1,1'-гексаметилен-бис-(7-метихинолинийиодид) 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 хинальдиниевого 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-аминохинальдина с 1,6-диодгексаном, наряду с симметричным соединением (XXII, $n=6$) образуется иодид иодгидрата 6-(хинальдил-4)-аминогексил-4-аминохинальдина, названный тозоцидом (XXIII). Препарат обладает высокой активностью против *T. congolense*; *T. vivax* и является более активным, чем оба симметричных изомера^{174, 176}.

Из других бис-хинолиниевых солей, обладающих антибактериальными свойствами, нужно упомянуть соли бис-1(-метихинолиний-6)-мочевины [бабезан, пироплазмин, акаприн (XXIV)]^{177, 178}, которые рекомендуются против пироплазмоза и тейлериоза домашних животных^{179–182}. Кроме того, бабезан обладает также антималярийной активностью²⁵. К недостаткам бабезана следует отнести кратковременность действия¹⁸¹ и токсичность^{183, 184}.



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

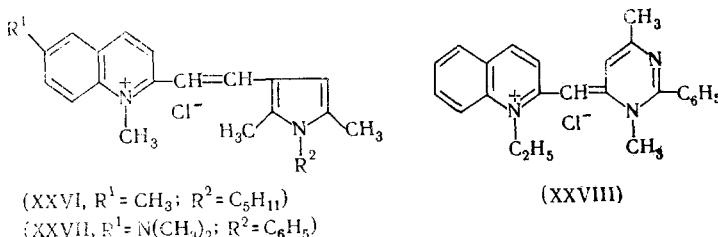
В качестве препаратов для лечения пироплазмоза и тейлериоза животных рекомендуются и аналоги бабезана, типа (XXV)^{129, 185}.

3. Антигельминтная активность хинолиниевых соединений

Гельминтные заболевания человека, животных и птиц очень распространены. Около 40% населения земного шара и большое количество животных заражены патогенными червями¹⁸⁶. По данным Столла¹⁸⁷, более 800 млн. человек в мире страдает гельминтозами. Потери животноводства в СССР от гельминтозов в 1960 исчислялись суммой примерно в 58 млн. руб. в год¹⁸⁸. 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 антигельминтиков¹⁸⁸.

Среди антигельминтных средств значительное место занимают производные хинолиния. Начало изучения производных хинолиния в качестве антигельминтиков было положено работами Брукера и Свита⁷¹, синтезировавших в 1947 г. ряд хиноцианиновых красителей, обладающих вы-

раженными антигельминтными свойствами¹⁸⁹. 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**.



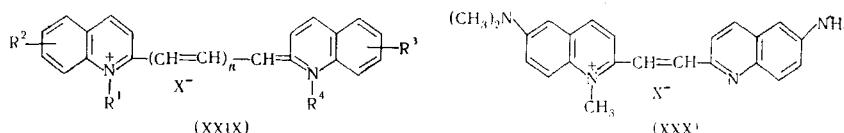
Из них первый (XXVI) рекомендуется в качестве лечебного средства против *Litomosoides carinii*. Клинические испытания **XXVIII** против *Wuchereria bancrofti* показали, что препарат действует на микрофилиарии, но не на взрослые паразиты¹⁹⁰. Однако при действии на возбудителей онхоцеркоза соединение убивает взрослых филярий и не действует на микрофилиарии¹⁹¹. Исследователи отмечают нежелательное¹⁹¹, хотя и несистематическое¹⁸⁹, побочное действие этого препарата. Изучался механизм действия соединения (XXVII) на гельминты¹⁹² и на развитие зародышей *L. Carinii*¹⁹³. Пиримидохиноцианиновые красители типа (XXVIII) запатентованы как противогельминтные препараты¹⁹⁴.

Очень хорошим терапевтическим действием обладает соединение (XXVIII). Патентные названия его — поквил (Poquil), Vanquip, Povan, Moleac, пирвиний (Рутгіпіум), пирровинихиний^{195, 196}. Поквилхлорид показывает высокую антигельминтную активность в химиотерапии энтеробиоза и стронгилоидоза¹⁹⁷⁻²⁰³. Кроме хлорида рекомендуется также продукт взаимодействия фенолфталеина с поквилом²⁰⁴. 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^{205, 206}, не обладает горьким вкусом²⁰⁷.

Памоат поквила с успехом применяют при лечении взрослых и детей как в виде индивидуального препарата²⁰⁸⁻²²³, так и в сочетании с пиперазином^{224, 225} (препарат Cl-578). Была исследована также антигельминтная активность энбоната поквила при энтеробиозе²²⁶⁻²²⁸. Последний препарат, однако, менее эффективен, чем памоат.

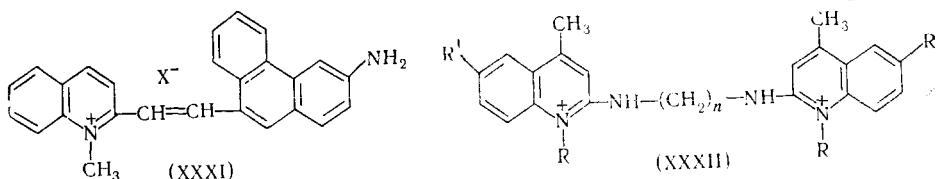
Изучалось действие пиримидо- и пиррилохиноцианинов (типа XXVI—XXVIII) на обменные процессы у паразитов²²⁹⁻²³², а также побочные эффекты и токсичность^{189-191, 198, 205, 208, 209, 233-236}.

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)²³⁷, а также 2-стирилхинолиниевых солей (II)^{238, 239}.



Пентаметихиноцианины (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 (дитиазамина), который весьма токсичен. *p*-Диметиламиностирилхинолиниевые соли проявляют высокую активность против личинок *Ascaris suum*, личинок и взрослых форм цепней, а также некоторых гельминтозов *Trichostongylus colubriformis* овец^{238, 239}.

Кроме того, были исследованы антигельминтные свойства соединений типа (XXX) и (XXXI)²⁴⁰, а также бис-хинолиниевых, бис-4'-аминохинальдиниевых²⁴¹ и бис-2-аминолепидиниевых солей (XXXII)²⁴².

2X⁻

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^{139, 187, 188, 243-250}.

4. Радиомиметическое действие солей хинолиния

Действие химических веществ на живые организмы, напоминающее воздействие радиоактивного ионизирующего излучения называют радиомиметическим²⁵¹. 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.

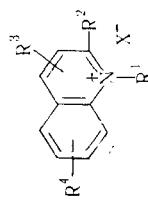
Некоторые соли хинолиния обладают целым комплексом вышеуказанных свойств, однако некоторые из них изучены еще совершенно недостаточно.

а. Онкогенное действие солей хинолиния

Впервые об онкогенности некоторых солей стирилхинолиния сообщил Браунинг^{252, 253}. Он обнаружил, что при однократном подкожном введении 1-метил-2-(*p*-аминостирил)-6-*p*-ацетамидохинолинийацетата (стирил 430, XXXII), через некоторое время на месте введения появляется саркома. Это свойство было использовано для получения у белых мышей экспериментальной саркомы²⁵⁴, хромосомы клеток которой исследовали Арою и Мурсией²⁵⁵. 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 тракта²⁵⁶. В связи с онкогенным действием

ТАБЛИЦА

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



Соль хинолиния	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Угнетение, %			Ссылки на литературу
						Sa	Ca		
XXXIV	CH ₂ COOH	H	4-NH(CH ₂) ₃ CN	H	Cl	—	26	266	
XXXV	CH ₃	H	H	H	I	29	23	267	
XXXVI	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	Br	—	55; 45	268	
XXXVII	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	Br	50; 38	21	265	
XXXVIII	CH ₂ COC ₆ H ₅	H	H	H	Br	45	—	263	
XXXIX	CH ₂ COC ₆ H ₄ OCH ₃ <i>p</i>	H	H	H	I	46	—	263	
XL	CH ₂ COC ₆ H ₄ Br- <i>p</i>	H	H	H	Br	28	27	263	
XLI	CH ₂ COC ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	H	H	H	Br	43	—	263	
XLII	CH ₂ COC ₆ H ₄ Br- <i>p</i>	H	H	H	Br	27	—	269	
XLIII	CH ₂ COC ₆ H ₄ CC(CH ₃) ₂ - <i>p</i>	H	H	H	Br	27	—	269	
XLIV	CH ₂ COC ₆ H ₄ Br- <i>p</i>	H	H	H	Br	49; 38	35	263	
XLV	CH ₂ COC ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	H	H	H	Br	19	19	263	
XLVI	CH ₂ COC ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	H	H	H	Br	49; 27	—	263	
XLVII	CH ₂ CO- β -нафтил	H	H	H	Br	29	—	265	
XLVIII	CH ₂ CO- β -нафтил	CH ₃	CH ₃	CH ₃	I	—	31	265	
XLIX	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	I	32	38	270	
L	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	I	27	—	269	
L1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	I	44	—	262	
LII	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	I	—	23	271	
LIII	COOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	I	37	—	266	
LIV	CH ₃	CH ₃	3-OCH ₃	CH ₃	I	25	57; 25	264	
LV	CH ₃	CH ₃	3-OCH ₃	CH ₃	I	25	22	264	
LVI	CH ₃	CH ₃	3-OCH ₃	CH ₃	I	33	62; 33	264	
LVII	HC ₃	HC ₃	8-OH	SO ₄ CH ₃		33	22	272	

272	272
264	264
264	264
265	265
273	273
1 - 28	1 - 28
29	29
43	43
—	—
—	—
—	—
—	—
—	—
—	—
24	38
24	38
59; 17	59; 17
14	14
38	38
37	37
16	16
62	62
21	21
CH ₃ CO	CH ₃ CO
Cl	Cl
8-OH	8-OH
H	H
H	H
H	H
H	H
H	H
H	H
H	H
6-NHCOC ₆ H ₄ - <i>p</i>	6-NHCOC ₆ H ₄ - <i>p</i>
—6-OCH ₃	—6-OCH ₃
H	H
H	H
H	H
H	H
H	H
4-Cl	4-Cl
CH ₃	CH ₃
LIX	LIX
CH ₃	CH ₃
LX	LX
CH ₃	CH ₃
LXI	LXI
CH ₃	CH ₃
LXII	LXII
CH ₃	CH ₃
LXIII	LXIII
CH ₃	CH ₃
LXIV	LXIV
CH ₃	CH ₃
LXV	LXV
CH ₃	CH ₃
LXVI	LXVI
CH ₃	CH ₃
LXVII	LXVII
CH ₃	CH ₃
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
LXVIII	LXVIII

XXXIII изучали его действие на дыхание живых клеток²⁵⁷ и на силу плавания у крыс²⁵⁸. Аналогично другим канцерогенам препарат подавляет дыхание клеток и понижает работоспособность крыс.

б. Исследование противоопухолевого действия солей хинолиния

В послевоенные годы значительно усилились поиски эффективных противоопухолевых средств. В числе прочих исследованы и многие производные хинолиния. Шир и сотр.²⁵⁹ отместили, что некоторые четвертичные соли пиридина 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 L1210²⁶⁰⁻²⁶⁶ (см. таблицу).

Исключение 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 фенитильные (XXXVI и XXXVII), фенациальные (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 Sa и Ca, аналогичные соли хинальдина, 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-стерилизамещенные 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 стирилзамещенные соли хинолиния оказались практически неактивными против этих видов опухолей^{260, 263, 271, 274-276}. Некоторые 2- и 4-*p*-диметил- (и-диэтил-) аминостирилхинолиниевые соли оказались также неактивными против лейкемии и асцитной опухоли Эрлиха при их комбинированном применении совместно с облучением рентгеновскими лучами²⁷⁷.

При исследовании активности стирилхинолиниевых солей против других злокачествен-

ных опухолей оказалось, что 1-метил-4-(*p*-диметиламиностирил) хинолинийодид (LXIX) и хлорид (LXX) обладают исключительной активностью против лимфомы 8^{278, 279}, 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 парадиметиламино-группы на диэтиламиногруппу сильно понижает активность препарата²⁸⁰.

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 аденоцирцинома-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 Уокера²⁵⁰, третичное основание оказалось более активным²⁸¹⁻²⁸³. Препаратор (LXIX) оказался неактивным против асцитной опухоли Нельсона²⁸⁴ и против L-1210^{285, 286}. 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 действию²⁸⁷⁻²⁸⁹.

Препаратор (LXXI) и его 1-этильный гомолог не проявляют активности против лимфомы-8²⁸⁰, лейкемии^{285, 286, 290}, однако подавляют рост карциномы Уокера^{256 291}. Активность LXXI, кроме того, исследовалась *in vitro* на клетках саркомы-180 мышей и четырех человеческих тканевых культурах²⁹². Изучалось также подавление этими препаратами гликозида²⁹³.

Были исследованы также различные производные и аналоги LXIX—LXXI с целью выяснения зависимости между строением и противоопухолевой активностью^{294, 295}. Оказалось, что винилог соединения (LXIX) совершенно неактивен против лимфомы-8²⁹⁶. Замена хинолинового ядра на изохинолиновое понижает антилимфомную активность²⁹⁷, а замена *p*-N(CH₃)-группы на F вызывает полную потерю активности²⁹⁸.

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 клетки²⁹⁵. По мнению Бэнера²⁹⁹, указанные соли взаимодействуют с сульфидрильными группами в цистеине. Изучалась судьба стирилхинолиниевых соединений в организме животных³⁰⁰ 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 препаратов³⁰¹.

В 1963 г. Хиршберг³⁰² опубликовал очень краткую сводку литературы по противоопухолевым свойствам некоторых стирилхинолиниевых солей.

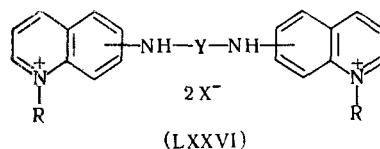
Цианиновые красители с ядрами хинолиния также исследовались на противораковую активность. Было найдено, что соединения типа (XVI) являются очень слабыми карциностатиками или не проявляют активности. Так, LXXIII (XVI, R¹=CH₃, R²=6-N(CH₃)₂; R³=C₆H₅; X=Cl) не подавляет Sa-180²⁷⁵, его аналог (R¹=CH₂CH₂OH, R²=6-CH₃) неактивен против Ca и L-1210 и очень слабо (на 27%) подавляет саркому³⁰³,

а **LXXI** ($X^1 = \text{CH}_3$, $X^2 = 6\text{-CH}_3$, $X^3 = \text{C}_5\text{H}_{11}$, $X^4 = \text{Cl}$) почти в два раза удлиняет жизнь животных при лейкемии³⁰⁴. 1-Метил-4-[2'(4"-пиридинил)-винил]-хинолинийодид не проявляет активности против этих трех опухолей³⁰⁵. Из симметричных хиноцианиновых красителей был исследован против лейкемии криптоцианин. Он оказался неактивным³⁰⁶, хотя тканевую культуру КВ он подавляет на 50% при концентрации $1,4 \cdot 10^{-1} \text{ мкг/мл}$ ²⁶³. Ортохром Т [*бис*-(1-этил-6-метилхинолин-2)тиметинцианиниодид] также является неактивным против Sa-180, Ca- и L-2110²⁶⁵.

В то же время хинолиновый синий в концентрации 1:2000 оказался весьма активным против рака Эрлиха^{75, 307}. Также исследовалось действие трехъядерных хиноцианиновых красителей, против злокачественных опухолей. Неоцианин (**LXXV**) подавляет саркому-180 на 21—51%²⁶⁵. Японские исследователи сообщают, что он также активен против раковых опухолей, причем его эффективность выше при оральном применении, чем при местных аппликациях³⁰⁸. Опубликовано сообщение и о применении **LXXV** при лечении болезни Годкинса³⁰⁹. Мидзуно³¹⁰ отмечает, что цианиновые красители (формулы и названия не приводятся) *in vitro* подавляют культуры клеток рака Эрлиха, саркомы-180 и саркомы Иосида.

При исследовании *бис*-хинолиниевые соли типа (**XXI**) ($X = \text{Br}$) оказалось, что при $n=2$ соединение подавляет карциному на 45%²⁶⁵, при $n=3$ только на 24%²⁶³; при $n=4$ соединение неактивно. Декаметиленовое производное ($n=10$) также неактивно против карциномы, но подавляет на 30% асцитную опухоль Эрлиха²⁶³. Исследована также активность препаратов (**XX**) против саркомы и карциномы²⁶⁷.

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



(**LXXVII**, $Y = \text{OCOC}_6\text{H}_4\text{CO}$).

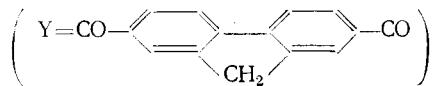
В случае производных замещенных 6-хинолинов активность наиболее выражена при $R = \text{C}_3\text{H}_7$ и C_4H_9 и быстро падает для высших гомологов.

Найдено³¹¹, что физиологическая активность **LXXVI** непосредственно связана с их липофильно-гидрофильными свойствами. Замена терефталоильного 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-карбоксиленоксусной кислоты (**LXXVI**; $Y = \text{COOC}_6\text{H}_4\text{CO}$)³¹¹.

При введении в молекулу **LXXVII** группировки $Y = \text{COOC}_6\text{H}_4\text{CO}$ $\text{NHCONHC}_6\text{H}_4\text{CO}$ антилейкемическая активность усиливается; в том же направлении действует замена одного хинолиниевого ядра на пиридиниевое³¹².

При замене фенильного радикала в $Y = \text{COOC}_6\text{H}_4\text{CO}$ на бифенилевый ($Y = \text{COOC}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$) активность сохраняется, причем она сохраняется и при перемещении группировки Y в положение 7³¹³. Это служит, по мнению авторов³¹⁴, указанием, что минимальное расстояние между атомами азота, необходимое для проявления антилейкемической актив-

ности, должно быть равно ~ 18 Å. При закреплении колец бензола в бифениленовом радикале метиленовой группой



активность исчезает³¹³.

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 метилхонантреном³¹¹.

Активность многих солей хинолиния исследовали методом подавления роста тканей культуры КВ^{265, 266, 268, 269, 272, 273, 288, 314, 315}.

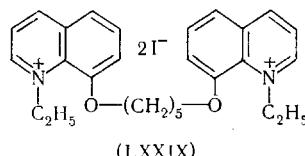
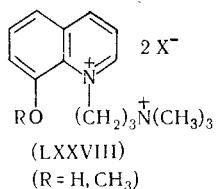
в. Прочие радиомиметические свойства

Прочие радиомиметическое свойства солей хинолиния исследованы очень слабо. Имеются сообщения о мутагенном действии **XXXIII**, известного своей канцерогенной активностью. Он вызывает мутации штамма *B. coli*³¹⁶ и *Saccharomyces cerevisiae*³¹⁷⁻³¹⁹. При действии в концентрации 0,001—0,0001% на эмбрионы *Tritonia alpestris* и *Caenoporus 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 активность³²⁰.

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

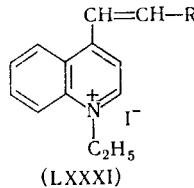
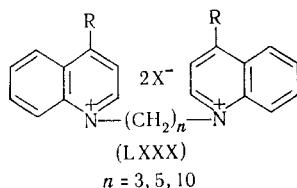
О действии моночетвертичных солей хинолиния на нервно-мышечную систему известно уже давно. Например, Бамбергер³²¹ в 1887 г. сообщил, что N-фенацилхинолинийбромид проявляет куареподобное действие. Однако более детальное изучение этих свойств стали проводить значительно позже. Шнайдер³²² и Денис³²³ показали, что 1-метил-5,6-бензохинолинийиодид в два раза активнее эзерина в подавлении действия ацетилхолинэстеразы, но немного менее активен простигмина, причем он подавляет псевдохинолинэстеразу сильнее, чем специфическую. Его изомер, 1-метил-7,8-бензохинолинийиодид в одинаковой степени тормозит обе ацетилхолинэстеразы. Высокие концентрации первого препарата подавляют действие ацетилхолина на мышцы. Антиацетилхолинэстеразным действием обладают также 1-(2'-фенилкарбамилоксиятил)хинолинийиодид³²⁴, 1-метил-3-(дизетоксифосфинилокси)хинолиний метилсульфат³²⁵, а также ацетоксихинолиниевые соли³²⁶, причем 1-метил-3-ацетилхинолинийиодид активнее изомера, содержащего ацетоксигруппу в положении 8 хинолинового ядра. Иордаке³²⁷ при исследовании действия различных четвертичных солей аммония на прямую абдоминальную мышцу нашел, что 1-аллилхинолинийбромид сенсибилизирует ее к ацетилхолину. Четвертичные соли 8-аллоксихинолиния проявляют аналгетическое действие³²⁸. 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 активностью³²⁹. Остин, Поттер и Тейлор¹⁶² исследовали куареподобное действие соединения (X). Оно

оказалось всего в 2 раза слабее *d*-куарина. Вернер³³⁰ предложил в качестве симпатомиметических препаратов четвертичные соли хинолиния с диоксаналкильным остатком у гетероатома азота. Сэррей и сотр.^{331, 332} синтезировали моноп- и дичетвертичные соли 4-диалкиламиноалкилхинолиния, обладающие гипотензивным действием. Среди других дичетвертичных солей хинолиния, обладающих гипотензивной активностью, следует отметить трипаноцидный препарат антрицид (XVIII), вызывающий понижение кровяного давления в дозах значительно меньших терапевтической³³³, а также выделение гистамина³³⁴. Исследовано также действие **XVIII** на сердечную деятельность здорового и больного пироплазмозом крупного рогатого скота³³⁵. Грей и сотр.^{336, 337} синтезировали и исследовали двучетвертичные соли типа (LXXVIII).



Многие из них также проявляют гипотензивную активность. Хинобис-(аллилбромид), являющийся также дичетвертичной солью хиополиина, оказывает антиацетилхолиновое действие типа курапе³³⁷.

Интенсивное изучение фармакодинамических свойств *бис*-хинолиниевых солей начали Бовэ и сотр.^{338, 339}, опубликовавшие в 1946 г. данные о куареподобном действии **LXXIX** (RP-3381). Антагонистами препарата являются эзерин и простигмин. Кроме куареподобного действия **LXXIX** обладает физиостигминподобной активностью³⁴⁰⁻³⁴², подавляет псевдо-ацетилхолинэстеразу (но не подавляет специфической)^{343, 344}, вызывает сжатие бронхов у морских свинок³⁴⁵, а также понижение давления крови у собак³⁴⁶. Уидобро и Угарте^{347, 348} исследовали механизм куареподобного действия препарата. На препараты, аналогичные **LXXIX** были получены ряд патентов^{349, 350}. Барлоу и сотр.^{351, 352} исследовали куареподобное действие *бис*-хинолиниевых солей типа (LXXX, R=H) с тремя, пятью и десятью метиленовыми группами



Все три гомолога обладают умеренной куареподобной активностью, а высший член, кроме того, показывает значительную антихолинэстеразную активность. Восстановление хинолинового ядра и введение более, чем одной OCH_3 -группы усиливает куареподобное действие препарата ³⁵³⁻³⁵⁵. Бхаттачария и Сэн ³⁵⁶ исследовали соединение (LXXX) с двадцатью метиленовыми группами ($n=20$). Препаратор проявляет антагонизм к ацетилхолину, но не устраняет действия гистамина и никотина. Вырабанова и Иванов ³⁵⁷ исследовали куареподобную и антихолинэстеразную активность соединений типа (LXXX, $R=\text{CH}_3$ $n=3-6, 8, 10$, $X=\text{Br}$). Установлено, что в концентрации 10^{-6} моль/л антихолинэстеразная ак-

тивность нарастает по мере удлинения полиметиленовой цепи, но члены с нечетным числом CH_2 -групп ($n=3,5$) обладают несколько большей активностью. В то же время куареподобное действие наиболее выражено у соединений с $n=4$ и 6, т. е. у веществ с наименее выраженной антихолинэстеразной активностью³⁵⁸.

При исследовании действия этих соединений на субординацию движений у кроликов, было найдено, что при дозе 1 $\text{мг}/\text{кг}$ 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 $n=5$ ³⁵⁹.

Токсичность полиметилен-бис-лепидиний бромидов (LXXX, $R=\text{CH}_3$, $X=\text{Br}$) незначительна³⁶⁰ и изменяется параллельно их действию на субординацию, достигая максимума при $n=5$. Соединения не оказывают местного раздражающего действия при внесении в конъюктивальный мешок, а также при подкожном и внутримышечном введении.

Тараховский^{361, 362} показал, что пентаметилен-бис-хинолинийбромид (пентахинометоний) (LXXX, $R=\text{H}$, $n=5$, $X=\text{Br}$) вызывает в опытах на собаках и кошках в дозах 1—10 $\text{мг}/\text{кг}$ 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^{363, 364} исследовал действие хинолиниевого аналога дитимина (препарата DC-3) на нервно-мышечную систему теплокровных животных. По куареподобной активности соединение уступает дитимины, но обладает большей продолжительностью действия. Как антихолинэстеразный препарат соединение DC-3 в несколько раз превосходит прозерин и в 8 раз менее токсично.

Была сделана попытка установить взаимосвязь между куареподобным действием и величиной катионного заряда на атомах азота. Способность к распределению заряда конъюгированными системами, связанными с атомами азота, приводит к понижению куареподобного действия³⁶⁵.

Максимум куареподобной активности наблюдается у соединений, характеризующихся расстоянием между двумя положительно заряженными атомами азота 15 Å³⁶⁶.

Некоторые хинолиниевые красители также характеризуются значительной активностью. Хотя Брукер и Свит⁷¹ сообщили, что цианиновые красители не оказывают заметного влияния на α -аминоацидоксидазу, цитохромоксидазу, сукцинегидрогеназу, глюксегидрогеназу и глиоксилазу, а Чиачио и сотр.³⁶⁷ нашли, что LXX и LXXI оказались неактивными по отношению к лактатдегидрогеназе, α -глицерофосфатдегидрогеназе и не подавляют гликолиза, Хасе и сотр.^{368, 369} показали, что многие цианиновые и стириловые красители хинолиниевого ряда подавляют ацетилхолинэстеразу. Установлено также, что неочищенный препарат (XVII, так называемый Lumilin) сильно влияет на дыхание животных^{370—372}. Фудзимото³⁷³ исследовал хинолиниевые красители типа [LXXXI, $R=\text{пиперидил}$, $N(\text{CH}_3)_2$, $N(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$]. Препараты вызывают расширение сосудов и усиливают перистальтику кишечника. Ряд хиноцианиновых и хиностириловых красителей подавляет аэробный гликолиз^{373, 374}. Огуря и сотр.³⁷⁵ изучали кинетически механизм ингибирующего действия катализы соединением (XVII).

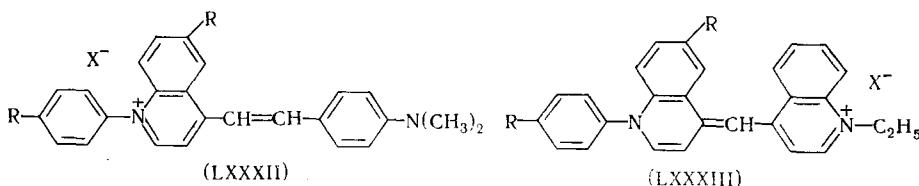
В последнее время стирилхинолиниевые соединения исследованы также в качестве ингибиторов холинацетилтрансферазы³⁷⁶ и моноаминоксидазы³⁷⁷.

Среди многочисленных обзоров, посвященных действию четвертичных солей аммония на нервно-мышечную систему только два^{378, 379} 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^{380, 381} подали заявки на патент по применению монометинцианиновых красителей, и в частности *бис*-(1-этилхинолин-2)-монометинцианиниодида, в качестве стимуляторов прорастания семян; Огата и Синагу³⁸² исследовали активность ряда четвертичных гетероциклических солей и цианиновых красителей, синтезированных на их основе, на гороховых гетах. Трехъядерный хиноцианиновый краситель (XVII) исследован как регулятор роста грибков³⁸³. Рост грибков 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 XVII³⁸⁴. 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')-монометинцианинперхлората³⁸⁵. Семена пшеницы, обработанные 0,001%-ным раствором 1,2-дифенил-4-*p*-диметиламиностирилхинолинийперхлората, давали прирост зеленой массы пшеницы в гидропонном методе на 124%, а раствором 1- β -нафтил-4-*p*-диметиламиностирил-5,6-бензохинолинийперхлората — на 117%³⁸⁷.

При исследовании активности монометинцианиновых и стириловых красителей, производных N-ариллепидиния на рост огурцов и конопли³⁸⁸, 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 — 0,000001%. Опыты показали, что производные лепидиния неоднаково влияют на прорастание разных видов растений.



R = (а) H; (б) CH₃; (в) OH; (г) OCOCH₃; (д) OCH₃.

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 лепидиния. При исследованиях на конопле в полевых условиях найдено, что некоторые препараты вызывают удлинение междуузлий, увеличение оводненности тканей и способствуют накоплению белка^{388, 389}.

Препараты типа (LXXXII) и (LXXXIII) были исследованы также при выращивании сеянцев лесных древесных пород, в частности сеянцев пихты³⁹⁰. Наиболее активными оказались (LXXXII, а, в, д), (LXXXIII, а, в), некоторые стирилы и монометины, синтезированные из 1-арил-5,6-бензолепидиниевых солей, а также пинацианолиодид [*бис*-(1-этилхинолин-2)-триметинцианиниодид]. Интересно отметить, что для стимулирования роста сеянцев древесных пород необходимо применять более концентрированные растворы (0,005 и 0,001%). Более водорастворимые препараты:

(LXXX, LXXXII, a), $X=Cl$ 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 корней³⁹¹. Стимулирующая активность соединения (LXXXV) изучалась и на бобовых растениях³⁹². Препарат в полевых условиях увеличивает содержание хлорофиллов, редуцирующих сахара 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-оксилепидинийхлорида³⁹³, 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-*t*-метоксистирилзамещенных 6-оксилепидиний хлоридов, равная активности **XXXIV**.

ЛИТЕРАТУРА

- Г. Т. Пилюгин, Б. М. Гуцяляк, Усп. химии, **32**, 389 (1963).
- C. H. Browning, J. B. Cohen, R. Gaunt, R. Gulbransen, Proc. Roy. Soc., B, **93**, 329 (1922).
- C. H. Browning, J. B. Cohen, S. Ellingworth, R. Gulbransen, Brit. Med. J., **2**, 326 (1923).
- C. H. Browning, J. B. Cohen, S. Ellingworth, R. Gulbransen, Proc. Roy. Soc., B, **100**, 293 (1926).
- C. H. Browning, J. B. Cohen, S. Ellingworth, R. Gulbranson, Там же, B, **103**, 494 (1928).
- C. H. Browning, J. B. Cohen, S. Ellingworth, R. Gulbransen, Там же, B, **105**, 99 (1929).
- G. Armitage, J. Gordon, J. B. Cohen, S. Ellingworth, Lancet, **217**, 968 (1929).
- C. H. Browning, J. B. Cohen, S. Ellingworth, R. Gulbransen, Proc. Roy. Soc. B, **108**, 119 (1931).
- J. N. Ashley, C. H. Browning, J. B. Cohen, R. Gulbransen, Там же, B, **113**, 293 (1933).
- C. H. Browning, J. B. Cohen, K. E. Cooper, E. Ellingworth, R. Gulbransen, Там же, B, **115**, 1 (1934).
- C. H. Browning, J. B. Cohen, K. E. Cooper, R. Gulbransen, Там же, B, **109**, 51 (1931).
- C. H. Browning, J. B. Cohen, J. N. Ashley, R. Gulbransen, Там же, B, **110**, 249 (1932).
- C. H. Browning, J. B. Cohen, K. E. Cooper, R. Gulbransen, Там же, B, **110**, 372 (1932).
- C. H. Browning, J. B. Cohen, K. E. Cooper, S. Ellingworth, R. Gulbransen, Там же, B, **113**, 300 (1935).
- C. H. Browning, R. Gulbransen, J. Pathol. Bacteriology, **40**, 425 (1935).
- C. H. Browning, R. Gulbransen, J. Hyg., **35**, 180 (1935).
- C. H. Browning, R. Gulbransen, J. Pathol. Bacteriology, **39**, 75 (1934).
- C. H. Browning, R. Gulbransen, Там же, **43**, 479 (1936).
- C. H. Browning, R. Gulbransen, J. Pharm. Exp. Therap. **57**, 56 (1936); J. Pathol. Bacteriology, **42**, 533 (1936).
- M. Österlin, Z. Hyg., Infekt-Krankh., **118**, 263 (1936).
- F. Bandow, Biochem. Ztschr., **299**, 199 (1938).
- F. H. S. Curd, S. Ellingworth, Англ. пат. 495783 (1937); С., 1939, I, 3929.
- U. Brahmachari, T. Bhattacharyya, Ph. Brahmachari, R. Banerjee, B. B. Maiti, J. Pharm. Exp. Therap., **41**, 255 (1931).
- S. A. Petroff, W. S. Gump, J. Lab. Clin. Med., **20**, 689 (1935).
- T. Y. Wiselogle, A. Survey of Antimalarial Drugs, 1941—1945, Edwards Bros., Mich, vol. II, part 2, 1947.
- M. B. Рубцов, В. И. Бунин, ЖОХ, **14**, 1128 (1944).
- Ю. К. Вейсфельер, Бюлл. эксп. биол. и мед., **24**, 260 (1947).
- Ya. Kochi, M. Hirose, Канко сикисо (Med. Res. Photosensit. Dyes), 1957, № 47, 28, РЖБиол., **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. Nisoninger, F. J. Bandelin, H. L. Rubenkenig, J. Am. Chem. Soc., **68**, 757 (1946).
35. R. S. Shelton, M. G. Van Campen, C. H. Tilford, H. C. Lang, L. Nisoninger, F. J. Bandelin, H. L. Rubenkenig, J. Am. Chem. Soc., **68**, 757 (1946).
36. N. Stas, M. R. Labruyere, Ind. Chim. Belge, **18**, 822 (1953).
37. M. T. Leffler, W. D. Krueger, Ам. пат. 2566132 (1951); С. А., **46**, 5091 (1952).
38. D. Caldwell, L. R. Rowe, Англ. пат. 855212 (1960); РЖХим., **1961**, 15J1361.
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, **105**, 130 (1931).
46. H. D. Müller, Arch. exptl. 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**, 8J392.
49. H. Hahl, L. Taub, F. Leuchte, 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. Baeger, 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. Суровов, 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. Reitsma, 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. Кіпріанова, Мікробіол. ж., **22**, № 6, 52 (1960).
76. В. А. Рижков, 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. Hatano, 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); РЖБиол., 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. Hepworth, 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, Австралия, пат., 150897 (1953); 1955, 2917.
101. N. Barton, S. Birtwell, M. R. Curd, Австралия, пат., 150914 (1953); РЖХим., 1955, 2917.
102. P. A. Barrett, T. H. S. Curd, W. Hepworth, 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, Австралия, пат., 150896 (1953); РЖХим., 1954, 50657.
107. A. D. Ainley, Австралия, пат., 213851 (1957); РЖХим., 1961, 4Л273; Англ. пат., 794043 (1958); РЖХим., 1959, 46926.
108. A. Spinks, Biochem. J., 47, 299 (1950).
109. M. A. Solty, Ann. Trop. Med. and Parasitol., 49, 1 (1955).
110. N. Barton, S. Birtwell, M. R. Curd, Австралия, 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); РЖБиол., 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. Cioclea, A. Brătescu, Anuarul Inst. patol. si igienă anim., 4, 247 (1953).
123. L. Georgescu, P. Sirbu, V. Sobinevski, Там же, 5, 215 (1955).
124. L. Georgescu, A. Cioclea, Там же, 5, 206 (1955).
125. B. Ф. Новинская, в сб. Протозойные болезни с.-х. животных, Сельхозиздат, М., 1955, стр. 258.
126. V. Lungu, A. Brătescu, A. Cioclea, M. Popa, V. Găina, M. Bârbulescu, 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) C., 1936, 1, 2773.
131. W. L. Glen, M. M. J. Sutherland, F. J. Wilson, J. Chem. Soc., 1939, 489.
132. R. U. Schöck, Ам. пат., 2901484 (1959); РЖХим., 1961, 12Л1419.

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 kliniker Wochschr., **75**, 89 (1963).
147. E. A. McPherson, Veterin. Rec., **71**, 425 (1959).
148. R. Dumitriu, I. Rogojan, 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. Moszyn'ski, Polski tygodnik lekar., **20**, 96 (1965).
152. R. B. Coles, C. Grubb, D. Mathurana yagam, D. S. Wilkinson, Brit. Med. J., **2**, 1014 (1958).
153. C. R. Stockdale, L. L. Banks, Practitioner, **182**, 215 (1959).
154. J. Gürter, Therap. Umschau, **23**, 157 (1966).
155. Е. Н. Заглухинская, Г. Н. Першина, 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. Першина, 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. E. P. 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. Opo, 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. ВИНИТИ, 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. Kikuth, Zbl. Bakteriologie, **135**, 135 (1935-6).
178. Герм. пат., 583207 (1931); С., **11**, 3456 (1933).
179. V. Russinpi, 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. Kironfield, 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. Угрюмов, ЖВХО им. Д. И. Менделесова, **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. Holcombe, 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. Fiskin, T. F. Reutiner, 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. Debloch, A. Capron, J. Machez, Presse med., **67**, 1739 (1959).
213. К. Омори, Сэнника рансё (Japan J. Pediatr.), **15**, 422 (1962); РЖБиол., **1963**, 8, 54, 380.
214. G. Pistoletti, Igiene e sanità pubblica, **18**, 42 (1962); РЖБиол., **1963**, 4, 54, 352.
215. И. 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. T. 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. Shirgama, 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-Сеауреану, A. Hirsch, R. Butu, S. Amzulescu, D. Zarma, Arch. Union. med. Balkan., **4**, 802 (1966).
223. М. Сретенович, З. Плечаш, О. Петрович, Мед. прагл., **20**, 397 (1967).
224. X. 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-Jasi, D. Caimacan, G. Anastasiu, A. Smărăndescu-Сеауреану, 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. Генов, 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**, 16Н720.
238. I. B. Wood, J. A. Pankavich, R. E. Bambury, Ам. пат. 3152042 (1964); РЖХим., **1967**, 2Н357.
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**, 3Н268.
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. Cayier, Biol. med., **49**, 201 (1960).
247. J. C. Craig, M. E. Tate, Fortschr. Arzneimittelforsch., Basel-Stuttgart, Т. 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. Карапухов, 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 Серого, 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, С. г., **221**, 514 (1945).
258. Виу-Хои, А. Р. Ratsimamanga, С. г., 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. Schneiderman, 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. Abbott, 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. Barwick, 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. Mygon, 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. Deprester, 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. Duncan, 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. Westendorp, 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**, 24Н155.
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. Schueider, C. r. Soc. biol., **140**, 34 (1946).
323. A. Denys, J. Levy, Там же, **141**, 653 (1947).
324. K. Nador, Mag. Kem. Folyóirat, **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, Ам. пат., 2903464 (1959); РЖХим., **1961**, 9/1379.
331. A. R. Surrey, G. Y. Lesher, J. R. Mayer, W. G. Webb, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2887 (1959).
332. A. R. Surrey, G. Y. Lesher, 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 (1949).
344. H. Casier, *Там же*, **82**, 155 (1950).
345. S. Courvoisier, R. Ducrot, *C. r. Soc. biol.*, **142**, 1209 (1948).
346. A. van den Osten, *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. Himm, *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. Гахниян, *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, *Фармак. 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. Elworth, *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. Katayangai, *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 ияккай дзасси (J. Kumamoto Med. Soc.), **34**, 887 (1960); РЖХим., БХ., **1961**, 16C1220.
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. Горичок, Б. М. Гуцулляк, 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. Зациха, 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