

И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран,
П. А. Безуглый, Н. И. Филимонова, А. В. Туров

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

24*. УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГИДРОХЛОРИДОВ β -ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛАМИДОВ 1-АЛКИЛ-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Гидрохлориды β -диалкиламиноалкиламидов 1-*R*-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот высокой степени чистоты были получены из *N*-алкил-2-карбалкоксиилидов малоновой кислоты. Изучены некоторые виды фармакологической активности синтезированных соединений.

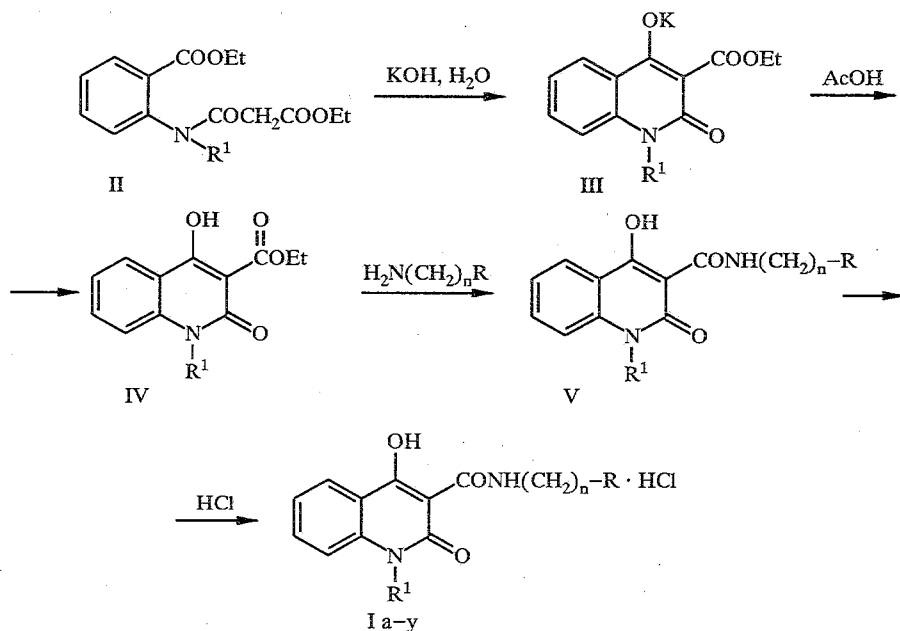
Необходимость постоянного совершенствования лекарственной терапии, в частности путем создания более активных и, что существенно, безвредных средств, очевидна и не нуждается в особом обосновании. Не потерял своей актуальности и поиск новых местноанестезирующих препаратов. Ряд исследований, касающихся этой темы и посвященных разработке методов синтеза и изучению биологических свойств производных диалкиламиноалкиламидов 1-*R*-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот, проведены нами ранее [2—6]. При этом экспериментально подтверждено положительное влияние на продолжительность местноанестезирующего действия повышения липофильных свойств исследуемых соединений путем введения алкильных заместителей в положение 1 хинолонового цикла [2].

Как известно, особенности медицинского применения местных анестетиков (в основном это инъекционные лекарственные формы) накладывают чрезвычайно высокие требования к чистоте таких препаратов. В то же время при испытании методом ВЭЖХ чистоты амидов I установлено, что они зачастую содержат примеси соответствующих производных 1*H*-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты. *N*-Алкилантраниловые кислоты, получаемые алкилированием антранилатов калия или натрия йод(бром)алканами [7, 8], обычно содержат примесь неалкилированного продукта, от которого сложно избавиться перекристаллизацией. В результате эта примесь содержится в эфирах II—IV и, в конечном итоге, в амидах V и гидрохлоридах Ia—y.

Достаточно простым решением этой задачи является осуществление Дикмановской конденсации этиловых эфиров *N*-алкил-2-карбалкоксиилидов малоновой кислоты II в водной среде [9]. В отличие от 1*H*-2-оксо-3-карбэтоксо-4-гидроксихинолина соли *N*-алкилзамещенных эфиров III плохо растворяются в щелочах, что позволяет легко разделить эти соединения. Соли III, как известно [10], чрезвычайно инертны к воздействию нуклеофильных реагентов. Поэтому в дальнейшем синтетическая схема предлагает их обработку минеральной кислотой с целью выделения эфиров IV, которые затем уже подвергаются амидированию. Необходимо отметить, что помимо дополнительных затрат из-за низких температур плавления и высокой липофильности эфиров IV такая операция носит весьма трудоемкий характер. Избежать этого удалось в результате обработки солей III ледяной уксусной кислотой в спиртовой среде и последующего амидирования, проводимого в том же реакционном сосуде.

* Сообщение 23 см. [1].

Причем, если при осуществлении синтеза в 96% этаноле достаточно эквивалентного количества уксусной кислоты, то в случае абсолютного этанола требуется ее двойной избыток (вероятно, за счет образования кислого ацетата калия [11]).



$R^1 = CH_3$: а R = N(C₂H₅)₂, n = 2; б R = 4-морфолил, n = 2; в R = 1-пиперидил, n = 2; г R = 4-морфолил, n = 3; д R = 1-пиперидил, n = 3; $R^1 = C_2H_5$: е R = N(CH₃)₂, n = 2; ж R = N(C₂H₅)₂, n = 2; з R = 4-морфолил, n = 2; и R = 1-пиперидил, n = 2; к R = 4-морфолил, n = 3; л R = 1-пиперидил, n = 3; $R^1 = C_3H_7$: м R = N(CH₃)₂, n = 2; н R = 4-морфолил, n = 2; $R^1 = C_4H_9$: о R = N(C₂H₅)₂, n = 2; $R^1 = C_5H_{11}$: п R = N(CH₃)₂, n = 2; р R = N(C₂H₅)₂, n = 2; $R^1 = C_6H_{13}$: с R = N(CH₃)₂, n = 2; т R = N(C₂H₅)₂, n = 2; $R^1 = C_8H_{17}$: у R = N(CH₃)₂, n = 2

Диалкиламиноалкиламидамы—основания V — также легкоплавкие вещества (см. табл.), вследствие чего их трудно выделить в кристаллическом виде. В препаративном отношении более рационально извлекать эти соединения из реакционной смеси подходящим несмешивающимся с водой органическим растворителем и затем уже подвергать дальнейшим химическим превращениям непосредственно в растворителе или после его отгонки.

В целом приведенная методика получения амидов Ia—y довольно проста в исполнении и, вместе с тем, позволяет синтезировать конечные продукты высокой степени чистоты. По данным ВЭЖХ, содержание основного вещества составляет 99,1...99,4%, что вполне приемлемо для приготовления инъекционных растворов.

Изучение местноанестезирующей активности амидов Ia—y проведено по методике работы [2] на модели инфльтрационной анестезии. Из всей группы веществ следует выделить два соединения: гидрохлориды диэтиламино- (Iж) и морфолино- (Iз) этиламидамы 1-этил-2-оксо-4-гидрокси-хинолин-3-карбоновой кислоты. По анестезирующему эффекту эти соединения не уступают соединению Iж и несколько превосходят соединение Iз — наиболее широко применяющийся в настоящее время в медицинской практике местный анестетик лидокаин [12]. Особо ценным свойством амида Iз является то, что наряду с высокой активностью это соединение обладает сравнительно низкой токсичностью: LD₅₀ = 300 мг/кг (0,5% водный раствор, белые мыши, внутривенно), значительно превосходя по этому показателю лидокаин (LD₅₀ = 125 мг/кг).

Характеристики гидрохлоридов β -диалкиламиноалкиламидов
1-алкил-2-оксо-4-гидроксихиолин-3-карбоновых кислот Ia—y

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}^*$, °C	Спектр ПМР ² , δ , м. д.	Выход, %
1	2	3	4	5
Ia	$C_{17}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl$	208...210 (64...66)	10,62 (1H, с, N^+H); 10,44 (1H, т, CONH); 3,74 (2H, к, $NHCH_2$); 3,61 (3H, с, CH_3); 3,50...3,00 (6H, м, $N(CH_2)_3$); 1,25 (6H, т, $NCH_2CH_3 \times 2$)	78
Iб	$C_{17}H_{21}N_3O_4 \cdot HCl$	268...270 (128...130)	11,08 (1H, с, N^+H); 10,48 (1H, т, CONH); 3,88 (4H, м, NCH_2CH_2N); 3,65 (3H, с, CH_3); 3,37 (8H, м, $(CH_2)_4$ морфолила)	97
Iв	$C_{18}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl$	270...272	10,71 (1H, с, N^+H); 10,52 (1H, т, CONH); 3,83 (2H, к, $NHCH_2$); 3,60 (3H, с, CH_3); 3,37 (6H, м, $N(CH_2)_3$); 2,90 (2H, кв, $NCH_2CH_2CH_2$ пиперидила); 1,77 (4H, с, $NCH_2CH_2CH_2CH_2$ пиперидила)	94
Iг	$C_{18}H_{23}N_3O_4 \cdot HCl$	240...242	10,68 (1H, с, N^+H); 10,46 (1H, т, CONH); 3,90 (4H, м, $NCH_2CH_2CH_2N$); 3,61 (3H, с, CH_3); 3,42 (4H, м, $N(CH_2)_2$ морфолила); 3,10 (4H, м, $O(CH_2)_2$ морфолила); 2,03 (2H, кв, $NCH_2CH_2CH_2N$)	92
Id	$C_{19}H_{25}N_3O_3 \cdot HCl$	248...250	10,70 (1H, с, N^+H); 10,53 (1H, т, CONH); 3,63 (3H, с, CH_3); 3,39 (6H, м, $N(CH_2)_2$ пиперидила + $NHCH_2$); 3,00 (4H, м, $NHCH_2CH_2CH_2N$ + $NCH_2CH_2CH_2$ пиперидила); 2,05 (2H, кв, $NHCH_2CH_2CH_2N$); 1,74 (4H, с, $NCH_2CH_2CH_2CH_2$ пиперидила)	90
Ie	$C_{16}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl$	236...238 (70...72)	10,72 (1H, с, N^+H); 10,57 (1H, с, CONH); 4,32 (2H, к, NCH_2CH_3); 3,79 (2H, к, $NHCH_2$); 3,40 (2H, т, $NHCH_2CH_2$); 2,85 (6H, с, $CH_3 \times 2$); 1,24 (3H, т, NCH_2CH_3)	93
Iж	$C_{18}H_{25}N_3O_3 \cdot HCl$	210...212	10,49 (2H, т, N^+H + CONH); 4,31 (2H, к, $CONCH_2CH_3$); 3,81 (2H, к, $NHCH_2$); 3,24 (6H, м, $N(CH_2)_3$); 1,26 (9H, т, $CH_3 \times 3$)	72
Iз	$C_{18}H_{23}N_3O_4 \cdot HCl$	234...236 (76...78)	11,29 (1H, с, N^+H); 10,50 (1H, т, CONH); 4,30 (2H, к, NCH_2CH_3); 3,92 (4H, м, NCH_2CH_2N); 3,37 (8H, м, $(CH_2)_4$ морфолина); 1,25 (3H, т, CH_3)	94
Iи	$C_{19}H_{25}N_3O_3 \cdot HCl$	258...260 (71...73)	10,46 (2H, т, N^+H + CONH); 4,39 (2H, к, NCH_2CH_3); 3,81 (2H, к, $NHCH_2$); 3,33 (6H, м, $N(CH_2)_3$); 2,91 (2H, кв, $NCH_2CH_2CH_2$ пиперидила); 1,79 (4H, с, $NCH_2CH_2CH_2CH_2$ пиперидила); 1,23 (3H, т, CH_3)	91
Iк	$C_{19}H_{25}N_3O_4 \cdot HCl$	204...206	11,20 (1H, т, N^+H); 10,42 (1H, т, CONH); 4,30 (2H, к, NCH_2CH_3); 3,89 (4H, м, $NCH_2CH_2CH_2N$); 3,43 (4H, м, $N(CH_2)_2$ морфолила); 3,11 (4H, м, $O(CH_2)_2$ морфолила); 2,05 (2H, кв, $NCH_2CH_2CH_2N$); 1,23 (3H, т, CH_3)	89
Iл	$C_{20}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl$	238...240	10,63 (1H, с, N^+H); 10,41 (1H, т, CONH); 4,30 (2H, к, NCH_2CH_3); 3,35 (6H, м, $N(CH_2)_2$ пиперидила + $NHCH_2$); 3,01 (4H, м, $NCH_2CH_2CH_2N$ + $NCH_2CH_2CH_2$ пиперидила); 2,06 (2H, кв, $NHCH_2CH_2CH_2N$); 1,78 (4H, с, $NCH_2CH_2CH_2CH_2$ пиперидила); 1,24 (3H, т, CH_3)	90
Iм	$C_{17}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl$	196...198 (102...104)	10,49 (2H, т, N^+H + CONH); 4,24 (2H, т, $NCH_2CH_2CH_3$); 3,76 (4H, м, NCH_2CH_2N); 2,78 (6H, с, $CH_3 \times 2$); 1,53 (2H, м, $NCH_2CH_2CH_3$); 0,97 (3H, т, $NCH_2CH_2CH_3$)	95
Iн	$C_{19}H_{25}N_3O_4 \cdot HCl$	242...244 (68...70)	11,43 (1H, с, N^+H); 10,48 (1H, т, CONH); 4,19 (2H, т, $NCH_2CH_2CH_3$); 4,00 (4H, м, NCH_2CH_2N); 3,39 (8H, м, $(CH_2)_4$ морфолила); 1,63 (2H, м, $NCH_2CH_2CH_3$); 0,96 (3H, т, CH_3)	96

1	2	3	4	5
Io	$C_{20}H_{29}N_3O_3 \cdot HCl$	156...158	10,82 (1H, с, N^+H); 10,47 (1H, т, CONH); 4,23 (2H, т, $NCH_2C_3H_7$); 3,75 (2H, к, $NHCH_2$); 3,24 (6H, м, $N(CH_2)_3$); 1,80...1,03 (10H, м, $(CH_2)_2CH_3 + NCH_2CH_3 \times 2$); 0,88 (3H, т, $N(CH_2)_3CH_3$)	80
Ип	$C_{19}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl$	216...218 (80...82)	10,50 (2H, т, $N^+H + CONH$); 4,25 (2H, т, $NCH_2C_4H_9$); 3,77 (2H, к, $NHCH_2$); 3,39 (2H, т, $NHCH_2CH_2N$); 2,88 (6H, с, $(CH_3 \times 2)$); 1,29 (6H, м, $NCH_2(CH_2)_3$); 0,90 (3H, т, $N(CH_2)_4CH_3$)	88
Ip	$C_{21}H_{31}N_3O_3 \cdot HCl$	126...127	10,50 (2H, т, $N^+H + CONH$); 4,25 (2H, т, $NCH_2C_4H_9$); 3,77 (2H, к, $NHCH_2$); 3,24 (6H, м, $N(CH_2)_3$); 1,80...1,11 (12H, м, $(CH_2)_3CH_3 + NCH_2CH_3 \times 2$); 0,94 (3H, т, $N(CH_2)_4CH_3$)	79
Ic	$C_{20}H_{29}N_3O_3 \cdot HCl$	182...183 (58...60)	11,23 (1H, с, N^+H); 10,45 (1H, т, CONH); 4,20 (2H, т, $NCH_2C_5H_{11}$); 3,74 (2H, к, $NHCH_2CH_2N$); 3,38 (2H, т, NCH_2CH_2N); 2,86 (6H, с, $CH_3 \times 2$); 1,28 (8H, м, $NCH_2(CH_2)_4$); 0,83 (3H, т, $N(CH_2)_5CH_3$)	87
It	$C_{22}H_{33}N_3O_3 \cdot HCl$	128...130 (37...38)	10,81 (1H, с, N^+H); 10,48 (1H, т, CONH); 4,24 (2H, т, $NCH_2C_5H_{11}$); 3,81 (2H, к, $NHCH_2$); 3,24 (6H, м, $N(CH_2)_3$); 1,84...1,07 (14H, м, $NCH_2(CH_2)_4 + NCH_2CH_3 \times 2$); 0,88 (3H, т, $N(CH_2)_5CH_3$)	83
Iy	$C_{22}H_{33}N_3O_3 \cdot HCl$	176...178	10,97 (1H, с, N^+H); 10,49 (1H, т, CONH); 4,25 (2H, т, $NCH_2C_7H_{15}$); 3,76 (2H, к, $NHCH_2CH_2N$); 3,40 (2H, т, $NHCH_2CH_2N$); 2,89 (6H, с, $CH_3 \times 2$); 1,26 (12H, м, $NCH_2(CH_2)_6$); 0,89 (3H, т, $N(CH_2)_7CH_3$)	91

* В скобках приведены температуры плавления соответствующих диалкиламиноалкиламинов—оснований V. Сигналы протонов групп 4-ОН проявляются в виде синглета в области 17,11...16,78 м. д. Сигналы ароматических протонов 5-Н (л. д.) находятся в области 8,12...7,95; 7-Н (т. д.) — 7,82...7,70; 8-Н (д.) — 7,43...7,40; 6-Н (т. д.) — 7,36...7,26 м. д.

Наряду со специфической активностью многие местные анестетики обладают выраженными антиаритмическими свойствами [12]. Исходя из этого нами изучено антиаритмическое действие наиболее активных соединений (Iж,з) на модели хлоркальциевой аритмии (белые крысы). При этом установлено, что по количеству выживших животных и по времени наступления фибрилляции желудочков указанные вещества не уступают лидокаину.

Важным показателем для анестетиков является отсутствие раздражающего действия. Исследования, проведенные по различным методикам [13], показали, что амиды Iж,з раздражающее действие проявляют лишь в концентрациях, в 7...9 раз превосходящих условно терапевтические.

Ежегодно в печати появляется большое количество работ, посвященных поиску новых противомикробных средств в ряду 4-окси(оксо)хинолин-3-карбоновых кислот [4, 14, 15]. Практически все синтезированные нами амиды Ia—у проявляют высокую антимикробную и фунгицидную активность по отношению к *Staphylococcus aureus* (209-P), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Bacillus cereus* (ATCC-8035), *Escherichia coli* (M-17), *Proteus vulgaris* (HX19, N222), *Candida albicans* (ATCC 10261) и *Saccharomices cerevisia*, однако наиболее выражен этот эффект у производных 1-гексил- (Iс,т) и 1-октил- (Id) 2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот. Следует отметить, что гексильный заместитель в положении 1 хинолонового цикла является определяющим фактором для проявления избирательного антимикробного действия по отношению к золотистому стафилококку. В этом случае

заместители в диалкиламинном остатке и величина метиленовой цепочки между амидным и четвертичным атомами азота столь существенного влияния на активность не оказывают. Лидокаин проявляет слабую антимикробную активность только по отношению к кишечной палочке и дрожжеподобному грибу.

Ранее нами была обнаружена высокая антиоксидантная активность 3-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолинов [16]. В продолжение этой работы изучено влияние амидов Ia—y на интенсивность перекисного окисления липидов. Исследования, проведенные в микросомальной фракции гомогената печени крыс по методу [17], показали, что введение амидов Ia—y в концентрации 0,015...0,195 мг/мл приводит к значительному ингибированию ферментативного и неферментативного перекисного окисления липидов. Лидокаин даже в дозе 2 мг/мл достоверно не снижал интенсивность свободнорадикального окисления липидов.

При изучении влияния синтезированных соединений на дыхание митохондрий [18, 19] отмечено, что амиды Ia—y оказывают на митохондриальную энергетику клетки значительно более выраженное действие, чем лидокаин. Данное обстоятельство, очевидно, объясняет их выраженную антимикробную и фунгицидную активность.

Обобщая результаты проведенных фармакологических исследований, можно сделать вывод о перспективности создания на основе гидрохлоридов β -диалкиламиноалкиламидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот лекарственных препаратов комплексного действия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц), растворитель ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС.

Определение хроматографической чистоты. Амиды Ia—y в количестве 0,05...0,07 г растворяют в 20 мл воды, 2 мкл полученного раствора хроматографируют, получая не менее 5 хроматограмм на жидкостном хроматографе Милихром-4 УФ при следующих условиях: детектор ультрафиолетовый, длина волны 230 нм, время измерения 0,4 с; колонка стальная, размером 2 \times 64 мм КАХ 4-64-3, сорбент — сепарон С 18 зернением 5,0 мкм с эффективностью по антрацену не ниже 3800 т. г.; элюент — 50...60% метанол в 0,02 М H_3PO_4 с добавкой 1,0...1,5 ммоль пентилсульфоната натрия на 100 мл элюента; скорость подачи элюента 80 мкл/мин. На полученных хроматограммах вычисляют площади всех пиков, методом внутренней нормализации определяют долю площади основного пика (амидов Ia—y) в суммарной площади всех пиков и усредняют ее по 5 хроматограммам.

Калиевые соли 1-алкил-2-оксо-3-карбоксокси-4-гидрохинолинов (III) получены по методике работы [9].

Данные элементного анализа на С, N и HCl удовлетворяют вычисленным значениям.

Общая методика получения гидрохлоридов β -диалкиламиноалкиламидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот (Ia—y). К раствору 0,01 моль калиевой соли III в 15 мл 96% этанола добавляют 0,58 мл (0,01 моль) ледяной $AsOH$, 0,011 моль соответствующего диалкиламиноалкиламина и кипятят 5 ч. Спирт отгоняют при пониженном давлении. К остатку добавляют 50 мл воды; подкисляют HCl до pH 3,0, добавляют 5 мл бензола и перемешивают. Через 30...40 мин водный слой отделяют, обрабатывают активированным углем и гидросульфитом (0,07 г). Фильтруют. К фильтрату при перемешивании добавляют 20% раствор NaOH до pH 8. Выделившийся осадок амида V отфильтровывают, промывают водой и высушивают, после чего растворяют в пропанол-2, добавляют раствор 0,44 г (0,012 моль) сухого HCl в 5 мл пропанол-2 и охлаждают. Через 4...5 ч выделившийся осадок амида I отфильтровывают, высушивают. Если амид V выделяется в виде маслянистого осадка, его экстрагируют (3 \times 20 мл) подходящим органическим растворителем (эфир, гексан, бензол). Объединенные вытяжки чистят углем, сушат безводным $CaCl_2$ и обрабатывают далее по описанной методике непосредственно в растворителе или после его отгонки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Украинец И. В., Горохова О. В., Таран С. Г., Туров А. В.* // ХГС. — 1994. — № 10. — С. 1397.
2. *Украинец И. В., Слободзян С. В., Кривобок В. И., Безуглый П. А., Трескач В. И., Туров А. В., Гладченко С. В., Оболенцева Г. В.* // Хим.-фарм. журн. — 1991. — № 2. — С. 78.
3. *Украинец И. В., Безуглый П. А., Горохова О. В., Трескач В. И., Георгиянц В. А., Туров А. В., Дикий И. Л.* // ХГС. — 1993. — № 1. — С. 100.
4. *Украинец И. В., Георгиянц В. А., Горохова О. В., Безуглый П. А., Силаева Л. Ф., Дикий И. Л., Долгополая О. В.* / Укр. фармац. академия. — Харьков, 1993. — Деп. в УкрНИНТЭИ 30.03.93, № 708-Ук 93.
5. *Горохова О. В.* Дис. ... канд. хим. наук. — Харьков, 1993.
6. *Украинец И. В.* Дис. ... д-ра хим. наук. — Харьков, 1991.
7. *Украинец И. В., Безуглый П. А., Горохова О. В., Трескач В. И., Георгиянц В. А., Слободзян С. В.* / Харьковск. гос. фармац. ин-т. — Харьков, 1990. — Деп. в УкрНИИНТИ 5.12.90, № 1966-Ук 90.
8. *Halil N., Giray T.* // Turk. Kim. Derg. — 1990. — Vol. 14. — P. 303.
9. *Украинец И. В., Горохова О. В., Таран С. Г., Безуглый П. А., Туров А. В., Марусенко Н. А., Евтифеева О. А.* // ХГС. — 1994. — № 7. — С. 958.
10. *Украинец И. В., Таран С. Г., Евтифеева О. А., Туров А. В.* // ХГС. — 1993. — № 8. — С. 1101.
11. Справочник химика. — М.—Л.: Химия, 1964. — С. 88.
12. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1988. — Т. 1. — С. 329.
13. Методические рекомендации по экспериментальному изучению местноанестезирующих средств. — М.: Медицина, 1990. — С. 49.
14. *Abd-Alla Mohamed N., Phmed Abdel-Hamid, El-Zohry Maher F., Omar Farghaly A.* // Proc. Indian Nat. Sci. Acad. A. — 1992. — Vol. 58. — P. 261.
15. *Brana M. F., Castellano J. M., Yunta M. J. R.* // J. Heterocycl. Chem. — 1990. — Vol. 27. — P. 1177.
16. *Украинец И. В., Таран С. Г., Евтифеева О. А., Горохова О. В., Безуглый П. А., Туров А. В., Воронина Л. Н., Филимонова Н. И.* // ХГС. — 1994. — № 5. — С. 673.
17. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 241 с.
18. *Карагуян К. Г.* // Вопросы мед. химии. — 1978. — № 1. — С. 73.
19. *Скулачев В. П.* Аккумуляция энергии в клетке. — М.: Наука, 1969. — 440 с.

Украинская фармацевтическая академия,
Харьков 310002

Поступило в редакцию 08.11.94