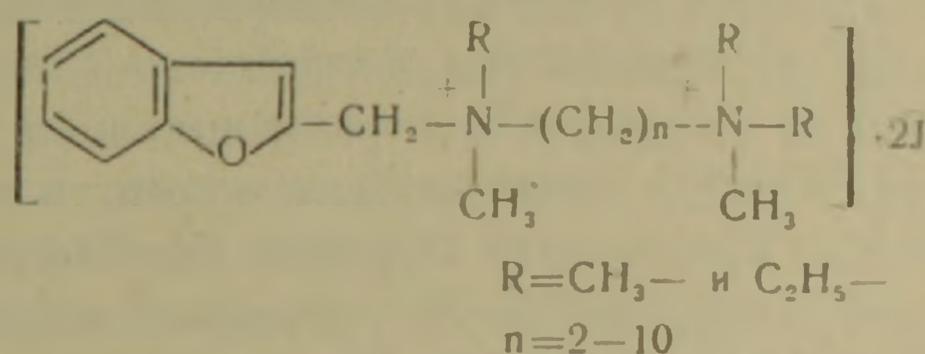


А. Л. МНДЖОЯН, В. М. АВАКЯН

ИЗЫСКАНИЕ ГАНГЛИОБЛОКИРУЮЩИХ СРЕДСТВ
 В РЯДУ N-АЛКИЛ-N-БЕНЗОФУРФУРИЛ-Ն, Ն—
 ДИАЛКИЛПОЛИМЕТИЛЕНДИАМИНОВ

В настоящей работе приводятся данные о ганглиоблокирующей активности 32 новых препаратов ряда N-алкил-N-бензофурфурил-Ն, Ն—диалкилполиметилендиаминов, синтезированных в ИТОХ АН АрмССР А. Л. Мнджояном и М. А. Калдрикян [1, 2].



В отличие от известных несимметричных полиметиленбисчетвертичных аммониевых солей, в исследованных соединениях «утяжеление» одной катионной группы достигается не применением азотосодержащего гетероцикла, а введением в катионную группу большого гетероциклического (бензофурфурилового) радикала. Таким образом, структура исследованных соединений является как бы переходной от симметричных к несимметричным полиметиленбисчетвертичным соединениям.

Какова активность препаратов промежуточного типа строения, к какой группе полиметиленбисчетвертичных соединений будут они близки? Вот вопросы, на которые мы попытались ответить, предприняв настоящее исследование.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ганглиоблокирующее действие препаратов изучалось в опытах на наркотизированных гексеналом (100—120 мг/кг в/б) кошках. Для предотвращения свертывания крови в бедренную вену вводился гепарин из расчета 2—3 тыс. ед. на животное. Ртутным манометром регистрировалось кровяное давление в сонной артерии. Дыхание регистрировалось с помощью капсулы Маррея, соединенной с трахеотомической трубкой.

О ганглиоблокирующей активности препаратов судили по изменению величины прессорного эффекта субехолина (коркония). Согласно литературным данным, прессорный эффект субехолина обуславливается его возбуждающим влиянием на хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников (что приводит к выбрасыванию катехоламинов) и на симпатические ганглии [3, 4].

Схема опыта заключалась в следующем: после получения двух-трех одинаковых прессорных эффектов (контроль) вводился испытуемый препарат и через определенные промежутки времени (5, 15, 30 мин. и

т. д.) производилась повторная проверка реакции кровяного давления на субехолин до тех пор, пока она не восстанавливалась до исходной величины.

Дозы испытуемых препаратов подбирались с таким расчетом, чтобы после их введения величина прессорного эффекта субехолина уменьшалась по сравнению с контрольным на 50%, т. е.—определить ED_{50} препаратов. Поскольку это удавалось редко, в большинстве опытов ED_{50} была установлена методом интерполирования. Действие каждого препарата проверялось на 2—4 кошках. Препараты с нона- и декаметилновыми цепочками уже в малых дозах вызывали паралич дыхательной мускулатуры (курарный эффект) и гибель животных. Поэтому их блокирующее влияние на прессорный эффект субехолина изучалось в условиях искусственного дыхания.

В опытах на мышах и на кошках проверялась токсичность нескольких представителей изученного гомологического ряда. Белым мышам (18—20 г) препараты вводились внутрибрюшинно в виде 0,1% и 1% водных растворов. Каждая доза вводилась пяти животным. Подсчет LD_{50} производился по методу Г. Н. Першина [5]. Опыты на кошках проводились под гексечаловым наркозом. Препараты вводились внутривенно в дозах, необходимых для гибели животных, т. е. определялись абсолютно-смертельные дозы.

В опытах на кошках изучалось также действие препаратов на нервно-мышечную проводимость. Методом интерполирования вычитывалась доза препаратов, необходимая для 50% уменьшения сокращений икроножной мышцы, вызванных электрическим раздражением периферического конца седалищного нерва.

Для выяснения терапевтической ценности одного из активных препаратов изученного ряда — дийодметилата N-этил-N-бензофурфурил-N, N'-диметилэтилендиамина (6781) в опытах на кошках изучалось его гипотензивное и никотинолитическое действие при пероральном введении. Параллельно изучалось действие гексаметония. Препарат 6781 и гексаметоний вводились через зонд в желудок в дозах 10; 25 и 50 мг/кг. Каждая доза испытывалась на трех животных. Изучалось влияние препаратов на артериальное давление, на прессорный эффект субехолина и на депрессорный эффект, вызванный раздражением прямоугольными импульсами (35 герц, 7—10 в, 0,5 мс) периферического конца блуждающего нерва.

Материал охватывает опыты, проведенные на 63 кошках и 370 мышах.

Использованные препараты и растворы. Испытуемые диамины, будучи иодметилатами, хорошо растворялись в физиологическом растворе. Растворы препаратов (0,1% и 1%) готовились непосредственно перед введением. Субехолин синтезирован в ИТОХ. Он вводился внутривенно из расчета 30—50 мг на животное в виде 0,01% водного раствора. Гепарин—производства фирмы Гедеон Рихтер (Венгрия). Гексенал и гексоний—коммерческие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Никотинолитическая активность препаратов. Выяснено, что никотинолитическая активность дейодалкилатов N-алкил-N-бензофурфурил-N, N'-диалкилполиметиленаминов изменяется в зависимости как от длины полиметиленовой цепи, соединяющей азоты друг с другом, так и от радикалов, стоящих у азотов.

а) **Значение длины полиметиленовой цепи, соединяющей четвертичные азоты.** В испытуемом ряду препаратов цепочка состояла из 2, 3, 5, 6, 7, 8 и 10 углеродных атомов. Как видно из табл. 1, первые представители гомологического ряда, содержащие цепочку из двух углеродных атомов, по ганглиоблокирующей активности превосходят гексоний. Из них особого внимания заслуживает дейодметилат N-этил-N-бензофурфурил-N, N'-диметилэтилендиамина (6781). В дозе 0,2 мг/кг он вызывает 50% уменьшение прессорного эффекта субехолина, и, что очень важно, это действие длится 1,5 часа и более (табл. 1 и рис. 1). Удаление четвертичных азотов друг от друга на расстояние, соответствующее цепочке из 3 и 5 углеродных атомов, приводит к препаратам, которые также обладают выраженной никотинолитической активностью.

Исключение составляют дейодметилаты N-алкил-N-бензофурфурил-N, N'-диэтилтриметилендиамина (6796 и 6799), которые вызывают 50% уменьшение прессорного эффекта субехолина лишь в дозах 1 мг/кг и 2,5 мг/кг соответственно.

Соединения, содержащие между азотами гекса- и гептаметиленовые цепочки, оказались самыми активными. Их отдельные представители (6814, 6817, 6826 и 6829) по силе никотинолитического действия превосходили гексоний более чем в 5—6 раз.

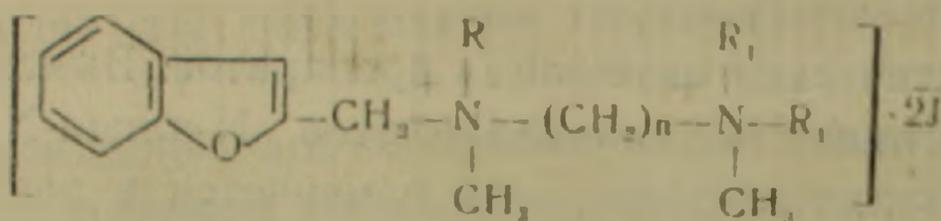
Последующее удлинение полиметиленовой цепочки приводит к уменьшению никотинолитического действия, которое у нона- и декаметилендиаминаминов значительно уменьшается и укорачивается.

б) **Значение радикалов, стоящих у четвертичных азотов.** В изученном ряду вариация этих радикалов небольшая: метильные радикалы у обоих азотов заменены этильными. Тем не менее, эти, казалось бы «незначительные», структурные модификации привели к существенным и закономерно повторяемым сдвигам активности. Так, выяснилось, что независимо от длины полиметиленовой цепочки, соединяющей четвертичные азоты друг с другом, выраженную ганглиоблокирующую активность проявляют те соединения, «маленькая» четвертичная головка которых образуется тремя метильными радикалами. Замена двух из них этильными приводит к относительно малоактивным препаратам.

Что касается структуры «утяжеленной» четвертичной головки, то самыми активными были те соединения, у которых укрупненная четвертичная головка образуется тремя разными радикалами—метильным, этильным и бензофурфуриловым радикалами.

Таким образом, в изученном ряду независимо от длины полиметиленовой цепочки максимальную активность проявляют те препараты,

Никотинолитическое действие и токсичность дийодалкилатов
N-алкил-N-бензофурфурил-N', N'-диалкилполиметиленаминов



№ препара- рата	№ по ре- гистрац. журналу ИТОХ	n	R	R ₁	Доза препарата в мг/кг, сни- жающая на 50% прессор- ный эффект субехолина	Длитель- ность нико- тинолитиче- ского дей- ствия в мин.	LD ₅₀ в опытах на белых мы- шах при внут- рибрюшинном введении в мг/кг
1	6778	2	CH ₃	CH ₃	0,2	60	225
2	6781	2	C ₂ H ₅	CH ₃	0,2	90	295
3	6784	2	CH ₃	C ₂ H ₅	0,35	60	—
4	6787	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0,4	60	—
5	6790	3	CH ₃	CH ₃	0,25	80	—
6	6793	3	C ₂ H ₅	CH ₃	0,2	80	142,5
7	6795	3	CH ₃	C ₂ H ₅	1	40	198
8	6799	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2,5	50	—
9	6802	5	CH ₃	CH ₃	0,2	50	—
10	6805	5	C ₂ H ₅	CH ₃	0,2	30	—
11	6808	5	CH ₃	C ₂ H ₅	0,25	20	—
12	6811	5	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0,3	40	—
13	6814	6	CH ₃	CH ₃	0,1	30	31,5
14	6817	6	C ₂ H ₅	CH ₃	0,1	60	33
15	6820	6	CH ₃	C ₂ H ₅	0,2	90	18,5
16	6823	6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0,2	90	—
17	6826	7	CH ₃	CH ₃	0,15	60	12,5
18	6829	7	C ₂ H ₅	CH ₃	0,075	50	11,4
19	6832	7	CH ₃	C ₂ H ₅	0,4	60	—
20	6835	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0,2	60	—
21	6838	8	CH ₃	CH ₃	0,2	40	—
22	6841	8	C ₂ H ₅	CH ₃	0,15	60	—
23	6844	8	CH ₃	C ₂ H ₅	0,65	40	—
24	6847	8	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0,4	30	—
25	6850	9	CH ₃	CH ₃	0,5	20	—
26	6853	9	C ₂ H ₅	CH ₃	0,45	20	—
27	6856	9	CH ₃	C ₂ H ₅	0,65	30	—
28	6859	9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0,65	30	—
29	6862	10	CH ₃	CH ₃	1	30	8,3
30	6865	10	C ₂ H ₅	CH ₃	0,2	30	5,7
31	6868	10	CH ₃	C ₂ H ₅	0,35	40	—
32	6871	10	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0,5	30	—
Гек- соний	—	—	—	—	0,6	60	157,5

одна катионная головка которых состоит из трех метильных радикалов, а другая содержит метильный, этильный и бензофурфуриловый радикалы. Так, препараты такого строения с гекса- и гептаметиленовой цепочкой (6817 и 6829) вызывают 50% уменьшение прессорного эффекта субехолина в дозах 0,075—0,1 мг/кг. Гексоний проявляет аналогичное действие лишь в дозе 0,6 мг/кг, т. е. по активности он в 6—8 раз уступает этим препаратам (рис. 2 и 3).

Токсичность препаратов. В опытах на белых мышцах изучалось токсическое действие 11 препаратов. Полученные данные, разумеется, недостаточны для полного представления связи химического строения с токсическим действием в этом ряду соединений. Тем не менее, одно яв-

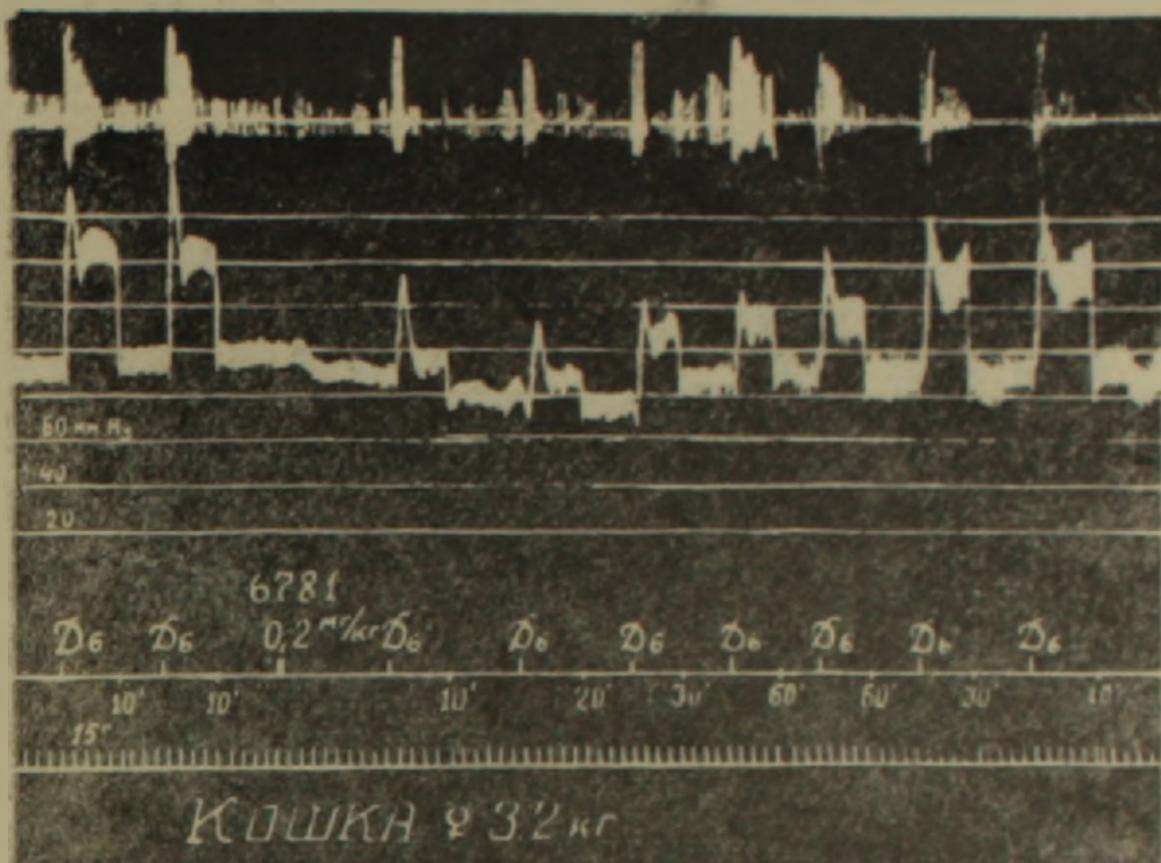


Рис. 1. Опыт на наркотизированной кошке (вес 3,2 кг).
Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, отметки внутривенных введений препарата 6781 в дозе 0,2 мг/кг и субехолина (D_6) в дозе 40 мг, отметки времени (15 сек.).

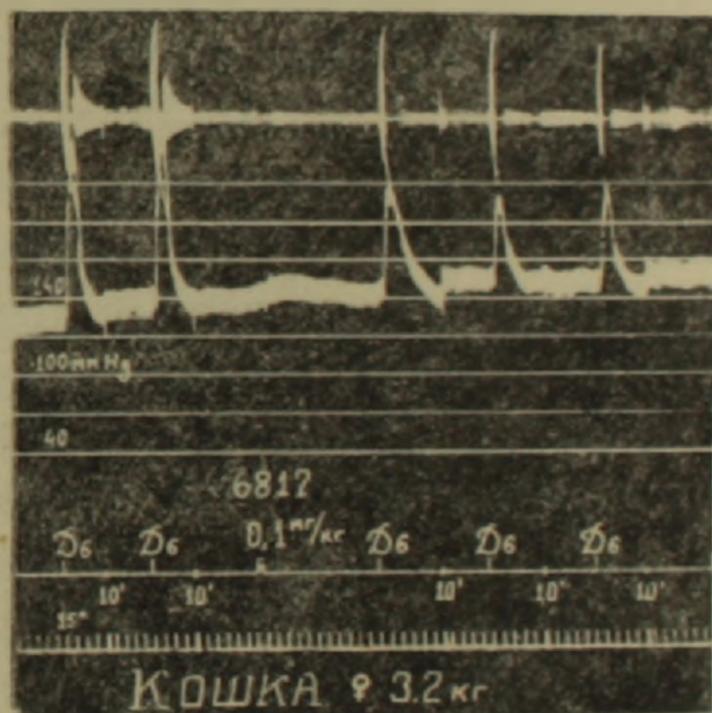


Рис. 2. Опыт на наркотизированной кошке (вес 3,2 кг).
Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, отметки внутривенных введений препарата 6817 в дозе 0,1 мг/кг и субехолина (D_6) в дозе 35 мг, отметки времени (15 сек.).

ляется бесспорным: с удлинением цепочки, соединяющей обе четвертичные аммонийные головки друг с другом, токсическое действие препаратов быстро возрастает. Так, средняя смертельная доза для дийодметилата N-этил-N-бензофурфурил N, N-диметилэтилендиамина (6781) равняется 295 мг/кг. Замена этиленовой цепочки гекса- и гептаметиленовой цепочкой, без изменения структуры четвертичноаммонийных «головок»,

приводит к повышению токсичности в 9 (препарат 6817) и в 26 (препарат 6829) раз соответственно. Еще токсичнее соединения, содержащие декаметиленовую цепочку.

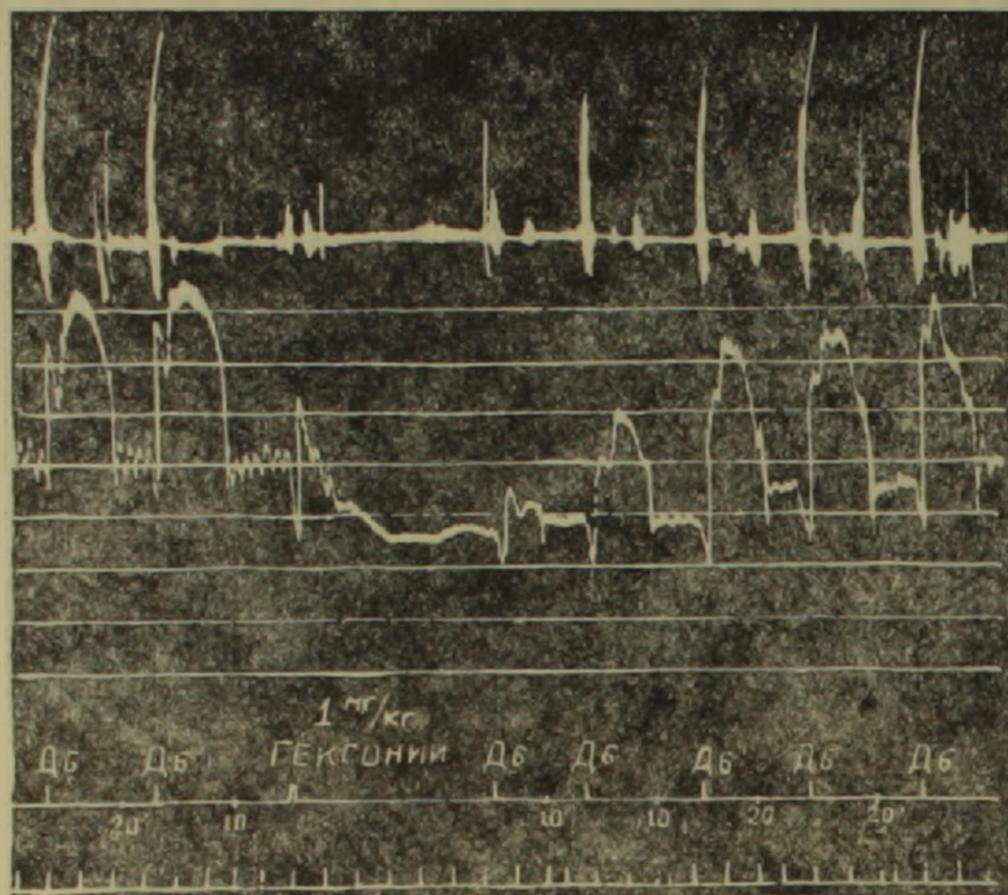


Рис. 3. Опыт на наркотизированной кошке (вес 2,4 кг). Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, отметки внутривенных введений гексония в дозе 1 мг/кг и субехолина (Д₆) в дозе 40 мг, отметки времени (15 сек.).

Следует отметить, что по ходу удлинения полиметиленовой цепочки наблюдается также усиление курареподобного действия соединений. Так, в опытах на наркотизированных кошках первый представитель изученного ряда (препарат 6778) вызывает 50% уменьшение сокращений икроножной мышцы кошки на электрическое раздражение периферического конца седалищного нерва лишь в дозе 30 мг/кг. Препарат 6826, азоты которого удалены друг от друга на расстояние, равное семи углеродным атомам, проявляет аналогичное действие в дозе 8 мг/кг. Препарат с декаметиленовой цепочкой вызывает 50% уменьшение сокращения икроножной мышцы уже в дозе 0,15 мг/кг.

На основании полученных результатов можно допустить, что удлинение полиметиленовой цепочки приводит к повышению токсичности препаратов вследствие повышения их курареподобной активности.

Таким образом, если к изученным ганглиолитикам подойти с точки зрения целесообразности их практического применения, то выясняется, что соединения, содержащие между двумя азотами короткую полиметиленовую цепочку, несмотря на не очень выраженную активность, являются более перспективными (рис. 4).

С этой точки зрения представляет интерес дийодметилат N-этил-N-бензофурфурил-N, N-диметилэтилендиамина (6781). По блокирующему действию на прессорный эффект субехолина препарат 6781 в три раза превосходит гексоний (табл. 1). Особенно важно то обстоятельство,

что препарат 6781 является малотоксичным. Так, в опытах на белых мышах препарат в два раза менее токсичен, чем гексоний. Внутривенное введение препарата наркотизированным кошкам в дозах, в 100—150 раз

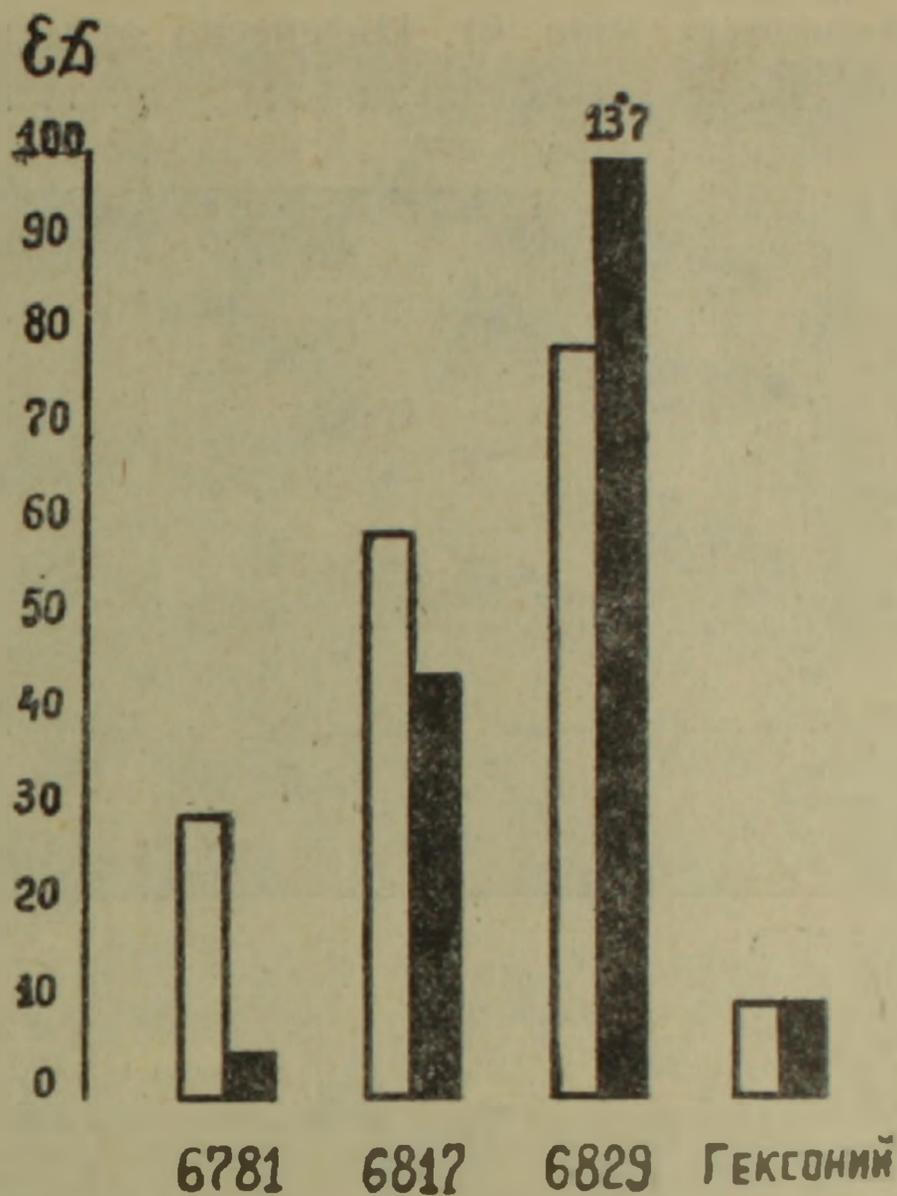


Рис. 4. Сопоставление никотинолитической активности (белые столбики) и токсичности (черные столбики) препаратов 6781, 6817, 6829 и гексония. За единицу приняты доза гексония, уменьшающая на 50% прессорный эффект субехолина, и средняя смертельная доза гексония, установленная в опытах на белых мышах при внутрибрюшинном введении.

превосходящих дозу, необходимую для 50% уменьшения прессорного эффекта субехолина, не приводит к гибели животных (рис. 5).

Сравнение действия препарата 6781 и гексония при введении *per os*. В опытах на наркотизированных кошках установлено, что препарат 6781 в дозе 10 мг/кг не понижает артериальное давление, но вызывает некоторое уменьшение прессорных и депрессорных реакций на внутривенное введение субехолина и раздражение периферического конца блуждающего нерва. При дозе 25 мг/кг препарат проявляет значительное гипотензивное и ганглиоблокирующее действие, которое наступает через 40—60 мин. после введения и по ходу наблюдения (опыты длились 5—6 час.) все больше и больше углубляется. Удвоение этой дозы заметно сказывается на силе и скорости проявления ганглиолитического действия. Например, в дозе 50 мг/кг препарат 6781 оказывает выраженное холинолитическое действие уже через 30—40 мин. после введения (рис. 6).

В контрольных опытах выяснено, что гексоний в дозах 10 и 25 мг/кг не оказывает заметного гипотензивного и ганглиоблокирующего дей-

ствия. При дозе 50 мг/кг гексоний вызывает некоторое понижение давления и уменьшение прессорного эффекта субехолина. Однако, депрессорная реакция на раздражение блуждающего нерва под влиянием гексония существенно не изменяется (рис. 6). Интересно отметить, что в дозе 50 мг/кг препарат 6781 полностью снимает эту реакцию.

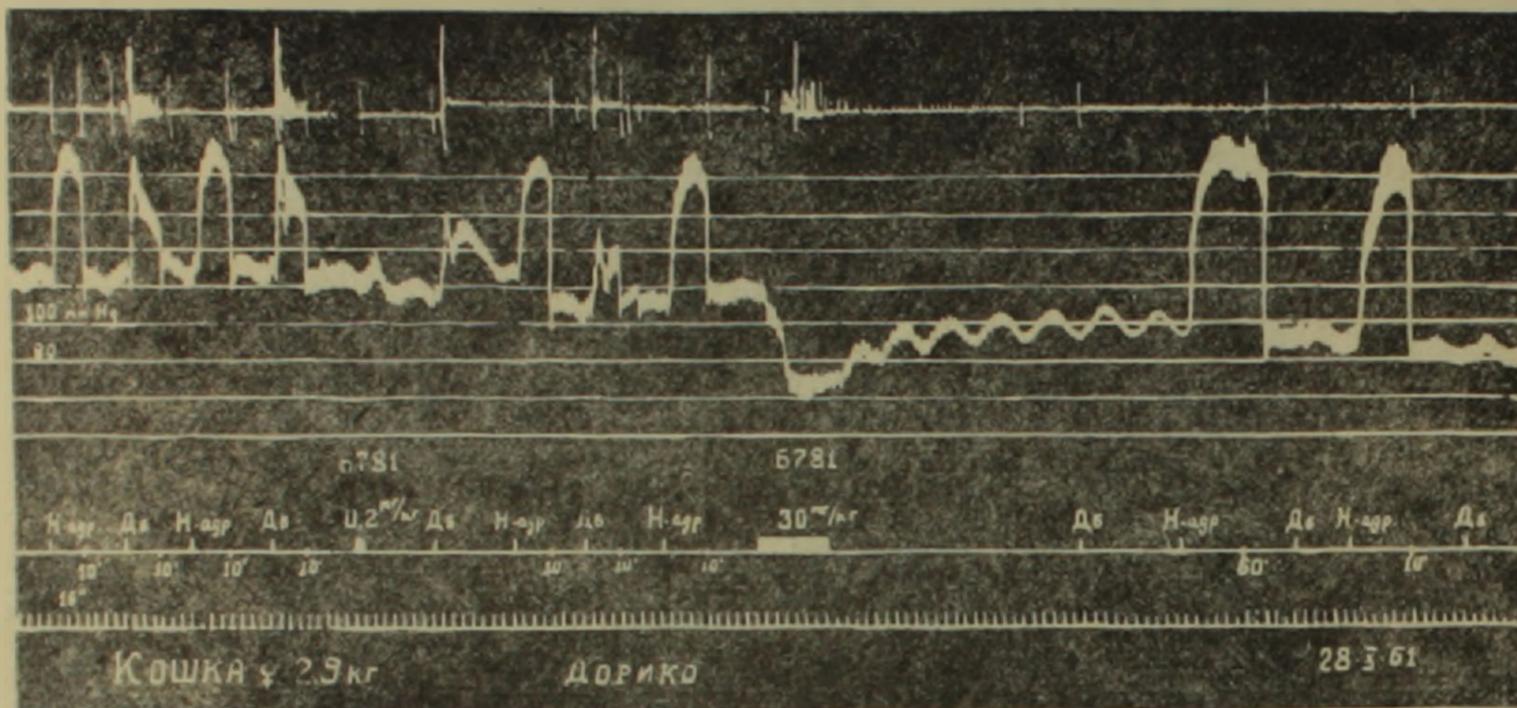


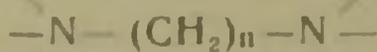
Рис. 5. Опыт на наркотизированной кошке (вес 2,9 кг). Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, отметки внутривенных введений препарата 6781 в дозах 0,2 мг/кг и 30 мг/кг, субехолина (D_6) в дозе 45 мг и норадреналина в дозе 20 мг, отметки времени (15 сек).

Таким образом, при пероральном введении наркотизированным кошкам препарат 6781 в дозе 25 мг/кг оказывает более выраженное гипотензивное и ганглиоблокирующее действие, чем гексоний, введенный в дозе 50 мг/кг. Следовательно, препарат значительно превосходит гексоний не только при внутривенном, но и при пероральном введении.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В 1948 г. Paton и Zaimis [7] было установлено, что полиметилен-бис-триметиламмониевые соли, в частности гексоний, оказывают выраженное блокирующее действие на никотиночувствительные биохимические системы вегетативных ганглиев и родственных им образований. Эта работа оказала большое влияние на ход поисков новых ганглиоблокаторов. Были синтезированы многочисленные производные гексония, которые по структурным особенностям можно разделить на две основные группы.

Молекула препаратов первой группы имеет симметричное строение. Эти препараты получены путем одновременного изменения алкильных радикалов у обоих азотов полиметилендиаминов или путем включения обоих азотов в циклы [8, 9, 10 и 11]. Выяснено, что в случае



симметричных диаминов (тип гексония) независимо от характера радикалов, стоящих у азотов, максимум ганглиоблокирующей активности

падает на тех представителях «симметричных ганглиоблокаторов», в которых полиметиленовая цепочка между азотами равна 5—6 углеродным атомам.

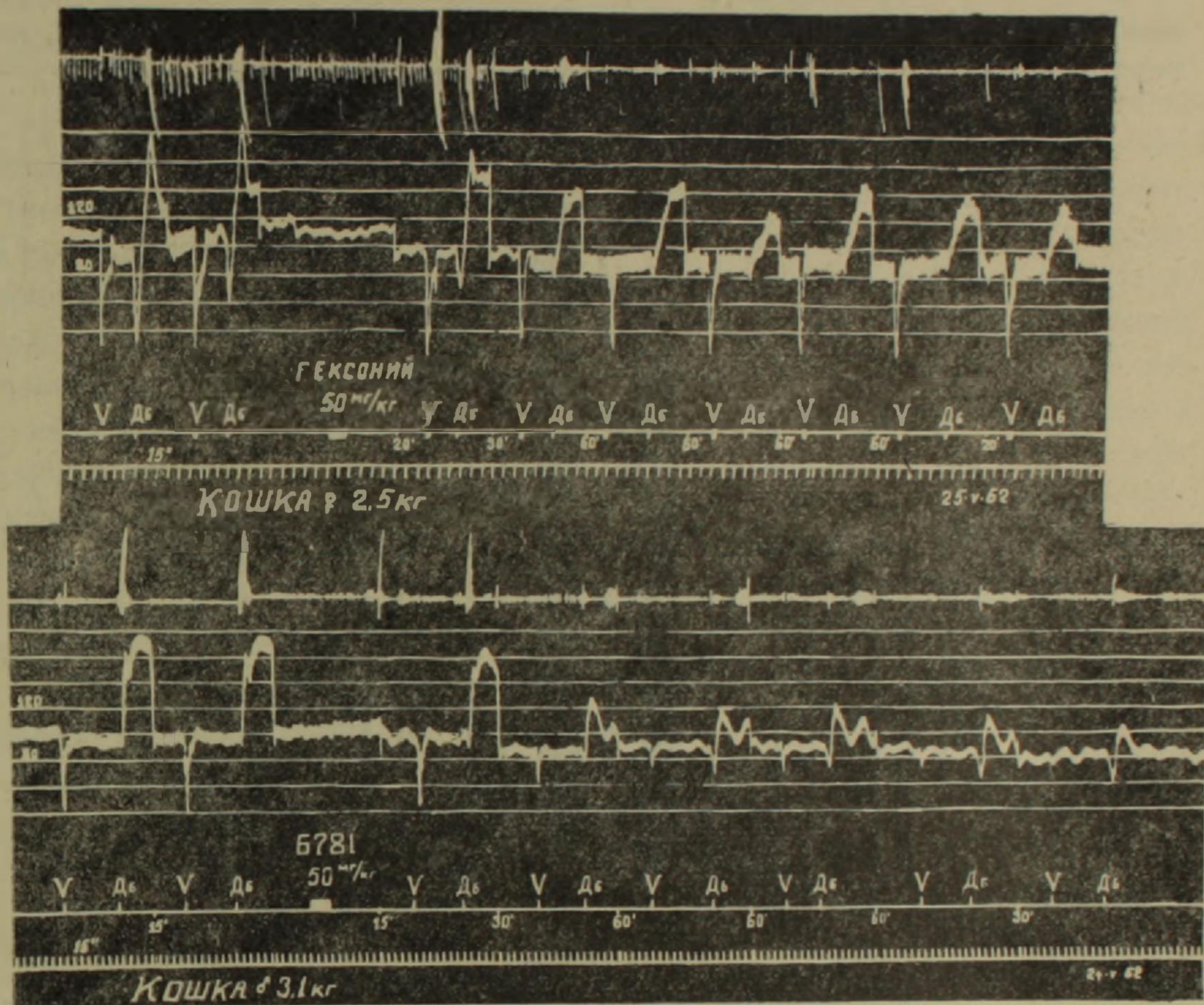
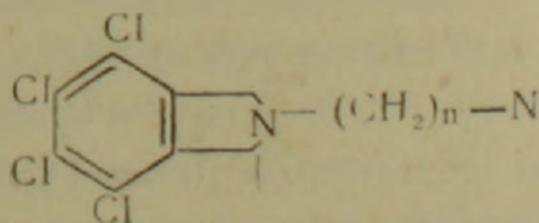


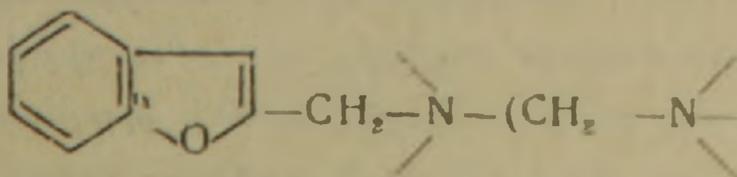
Рис. 6. Опыт на наркотизированных кошках (вес 2,5 кг и 3,1 кг). Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, отметки пероральных введений гексония и препарата 6781 в дозах 50 мг/кг, субехолина (D_c) в дозе 40 мг, отметки электрического раздражения периферического конца блуждающего нерва (V) и отметки времени (15 сек.).

За последние годы особый интерес вызывали производные полиметиленисчетвертичных аммонийных солей, имеющие несимметричное строение. У одного азота этих соединений стоят три алкильных радикала, а второй азот включен в большие гетероциклические системы изоиндолина [12], карболина [13], изохинолина [14] и др. Отдельные препараты несимметричного строения



несимметричные диамины (тип хизиндамона)

обладают выраженной ганглиоблокирующей активностью. Например, дихлорметилат N-(диметиламиноэтил) 4, 5, 6, 7-тетрахлоризоиндолина



Диамины промежуточного типа строения

Фармакологические исследования показали, что по закономерностям связи химического строения и действия диамины промежуточного типа строения занимают как бы среднее положение между симметричными и несимметричными диаминными. В отличие от симметричных бисчетвертичных аммониевых солей ряда гексония, представители новых диаминов, содержащие цепочку из двух или трех углеродных атомов, вызывают выраженную ганглиоблокирующую активность (рис. 7). В отличие от несимметричных бисчетвертичных аммониевых солей ряда хизиндамона, в изученном ряду самыми активными оказались препараты, содержащие цепочку из шести или семи углеродных атомов (препараты 6817 и 6829). Однако с практической точки зрения эти препараты малоперспективны, поскольку наряду с выраженной ганглиоблокирующей активностью они оказались и токсичными.

Те диамины изученного ряда, азоты которых разделены двумя или тремя атомами углерода, обладая значительной ганглиоблокирующей активностью, были малотоксичными. Среди них особый интерес представляет дийодметилат N-этил-N-бензофурфурил-N', N'-диметилэтилендиамин, который подвергается разностороннему фармакологическому исследованию с целью выяснения показаний его применения в медицинской практике.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 19.XI.1962 г.

Ա. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ, Վ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ

ԳԱՆԳԼԻՈԼԻՏԻԿ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՊՐՊՏՈՒՄ N-ԱԼԿԻԼ-N
ԲԵՆԶՈՖՈՒՐՖՈՒՐԻԼ-N' N'-ԴԻԱԼԿԻԼ ՊՈԼԻՄԵԹԻԼԵՆԴԻԱՄԻՆՆԵՐԻ
ՇԱՐՔՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ներկա աշխատության մեջ տվյալներ են բերված նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում սինթեզված N-ալկիլ-N-բենզոֆուրֆուրիլ-N', N'-դիալկիլպոլիմեթիլենդիամինների շարքի 32 նոր միացությունների գանգլիոլիտիկ ազդեցության և ֆարմակոլոգիական մի շարք այլ հատկությունների մասին:

Պարզվել է, որ ուսումնասիրված դիամինները՝ ըստ քիմիական կառուցվածքի ու ազդեցության միջև նդած օրինաչափությունների, գրավում են միջին դիրք սիմետրիկ և ոչ սիմետրիկ դիամինների միջև: Ի տարբերություն հեքսոնիումի շարքի երկչորրորդական ամոնիումական աղերի, երկու-երեք ատոմային ռադիկալային շղթա պարունակող նոր դիամինները օժտված են ար-

տահայտված գանգլիոլիտիկ հատկութեամբ: Ի տարբերութիւն ոչ սիմետրիկ երկշորրորդական սմոնիումական աղերի, ուսումնասիրված շարքում առավել ակտիվ գտնվեցին այն միացութիւնները, որոնք պարունակում են 6—7 ածխածնից բաղկացած շղթա: Սակայն այս առավել ակտիվ միացութիւնները բավականին թունավոր են, որ ըստ երևույթին, պայմանավորված է նրանց կուրարենման հատկութեամբ:

Պրակտիկ կիրառման տեսակետից առանձին հետաքրքրութիւն է ներկայացնում N—էթիլ—N—բենզոֆուրֆուրիլ—N, N—դիմէթիլէթիլինդիամինի դիլոդմէթիլատը. այն գանգլիոլիտիկ ակտիվութեան և ստամոքսա-աղիքային տրակտից ներծծվելու ընդունակութեան տեսակետից գերազանցում է հեքսոնիումին: Միաժամանակ նա հեքսոնիումից ավելի քիչ թունավոր է: Ներկայումս այդ միացութիւնը ենթարկվում է բազմակողմանի ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրութեան՝ բժշկական պրակտիկայում նրա կիրառման ցուցմունքները պարզաբանելու նպատակով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Միճոյան Ա. Լ. և Կալտրիկյան Մ. Ա. Известия АН АрмССР (хим. науки), 13, 1, 55—61, 1960.
2. Միճոյան Ա. Լ. և Կալտրիկյան Մ. Ա. Известия АН АрмССР (хим. науки), 15, 1, 26, 1962.
3. Рыболовлев Р. С. Фармакол. и токсикол. т. 15, 3, 9—14, 1952.
4. Дардымов И. В. и Рыболовлев Р. С. Бюлл. эксп. биол. и мед. т. 40, 11, 41—44, 1955.
5. Першин Г. Н. Фармакол. и токсикол. т. 13, 3, 53—55, 1950.
6. Paton W. D. M., Zaimis E. J. Nature, 162, 810, 1948.
7. Paton W. D. M., Zaimis E. J. Brit. J. Pharmacol. 4, 381—400, 1949.
8. Wien R., Mason D. F. J. Brit. J. Pharmacol. 6, 611—629, 1951.
9. Wien R., Mason D. F. J. Lancet, i, 10, 1953.
10. Шустер Я. В. в кн.: Гауглиолитики и блокаторы первичных синапсов Л., 1958.
11. Wien R., Mason D. F. J. Brit. J. Pharmacol. 8, 306—314, 1953.
12. Plummer A. L., Trapold I. H., Schneider I. A., Maxwell R. A., Earl A. E., J. Pharmacol. Exp. Therap. 115, 2, 172—184, 1955.
13. O'Dell T., Luna C., Napoli M. D. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 114, 3, 306—316, 1955.
14. Gray A. P., Archer W. L., Schlieper D. C., Spinner E. E. Cavallito C. J. J. Am. Chem. Soc. 77, 13, 3536—3541, 1955.
15. Միճոյան Ա. Լ. և Աճաքյան Յ. Մ. Известия АН АрмССР (биол. науки), т. 12, 7, стр. 13, 1959.
16. Աճաքյան Յ. Մ. Фармакология и токсикология (в печати), 1962.