

GRUŻLICA

TUBERCULOSIS

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA FTYZJATRYCZNEGO I INSTYTUTU GRUŻLICY

TOM XXII

Październik 1954

Nr 10

Tadeusz Urbański, Stanisław Malinowski, Barbara Skowrońska-Serafinowa, Bożenna Chechelska, Halina Dąbrowska, Jerzy Fałęcki, Daniela Gürne, Leszek Halski, Stefan Slopek, Irena Kamińska, Jan Venulet, Krystyna Jakimowska, Alicja Urbańska

POSZUKIWANIA NOWYCH ŚRODKÓW PRZECIWGRUŻLICZYCH*

Z Oddziału Syntezy Leków Instytutu Grużlicy

Kierownik: prof. dr T. Urbański

Dyrektor: prof. dr J. Misiewicz

W dalszym ciągu prac nad poszukiwaniem nowych środków przeciwgrużliczych przyrządzono i zbadano działanie ponad 100 preparatów noszących numery od T 109 do T 222.

Podobnie jak preparaty opisane uprzednio, preparaty opisane obecnie należą do następujących grup związków:

- I. Kwasy hydroksamowe i inne kwasy organiczne.
- II. Nitrozwiązki.
- III. Pochodne pirydyny i chinoliny.
- IV. Pochodne guanidyny.
- V. Sulfony i związki siarki.

Nadto do obecnego opisu włączone są następujące nowe grupy związków:

- VI. Hydrazydy.
- VII. Pochodne o-aminofenolu.
- VIII. Chinony.
- IX. Różne.

I. KWASY HYDROKSAMOWE I INNE KWASY ORGANICZNE

Własności kwasów hydroksamowych, stanowiących homologi i analogi kwasu salicylohydroksamowego, były przedmiotem oddzielnych publikacji: T. Urbańskiego, S. Slopka, J. Venuleta i współpracowników. W publikacjach tych podane były dane dotyczące działania preparatów *in vitro*, *in vivo* oraz ich toksyczności. Badania te ustaliły, że:

* Praca zawiera zestawienie wyników uzyskanych w okresie 1952—1953, wyniki poprzednie były opublikowane w „Gruźlicy“ 1952, 2—3, 157—293.

1. Kwasy hydroksamowe aromatyczne, zawierające przy pierścieniu grupę fenolową, mają wyraźne, aczkolwiek niezbyt silne działanie *in vitro* na prątki chorobotwórcze. Wyjątek stanowi kwas 3-metoksylsalicylohydroksamowy (T 143), który okazał się nieczynny.

2. Działanie preparatu T 40 (kwas 5-bromosalicylohydroksamowy) na prątki chorobotwórcze jest silniejsze niż na prątki saprofityczne.

3. Preparat T 40 jest mało skuteczny *in vivo*, jeżeli gruźlica doświadczalna u zwierząt ma przebieg ostry; natomiast w przypadku przebiegu przewlekłego działanie zbliża się do działania streptomycyny.

4. Toksyczność preparatów przy podaniu doustnym jest bardzo mała, natomiast znacznie większa we wstrzyknięciach, szczególnie dożylnych.

5. Kliniczne badania wykonane przez Frenkla i Bieleckiego, Hornunga, Krakowską, Kropaczek, Milewskiego, Modzelewskiego, Nowaka i Polonczyka wskazują na celowość stosowania preparatu T 40 w leczeniu niektórych postaci gruźlicy.

Oprócz tego stwierdzono, że kwas α -naftoksyacetohydroksamowy (T 162) ma wyraźne działanie *in vitro*, romimo, że nie zawiera grupy fenolowej, lecz eterową, związaną pośrednio z grupą hydroksamową.

Kwas hydroksamowy alifatyczny, pochodny kwasu oleinowego (T 173), jest zupełnie nieczynny, natomiast bromowa pochodna kwasu stearowego (T 180) jest czynna, aczkolwiek umiarkowanie, *in vitro*.

Czynne, lecz bardzo słabo, są hydroksamowe pochodne kwasów żółciowych (T 183 i T 184). Również T 179 i T 186, tj. kwasy hydroksamowe, nie zawierające w cząsteczce grupy fenolowej, nie mają działania *in vitro*.

Tabela I podaje wykaz zbadanych kwasów hydroksamowych (preparaty nowe, nie opisane dotychczas w piśmiennictwie mają numery oznaczone kursywą).

Tabela I

Znak	Nazwa	Aktywność <i>in vitro</i> mg%	Toksyczność g/kg
T 112	Kwas 2-hydroksy-3,5-dwumetylo-benzo-hydroksamowy		p. o. 3 sz.
T 129	1-okso-2-hydroksy-3-karboksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolina (cykliczny kwas hydroksamowy)	7,5 — 15	
		15	i. o. 0,3
T 139	Kwas 8-hydroksy-7-chinolinohydroksamowy	2 — 4	p. o. 2 sz.
T 143	Kwas 2-hydroksy-3-metoksy-benzohydroksamowy	> 500	i. o. 0,03
T 145	Kwas 4-hydroksy-benzohydroksamowy	31	
T 151	Kwas 1-hydroksy-2-naftohydroksamowy	31	p. o. 3 sz.
T 162	Kwas α -naftoksyacetohydroksamowy	8 — 31	p. o. 2 m.
T 173	Kwas oleilo-hydroksamowy (sól Na)	> 500	v. 0,175
T 179	Kwas 1-karboksy-benzohydroksamowy (sól Na)	> 500	
T 180	Kwas 9-bromo-stearohydroksamowy (sól Na)	31 — 62	i. v. 0,3

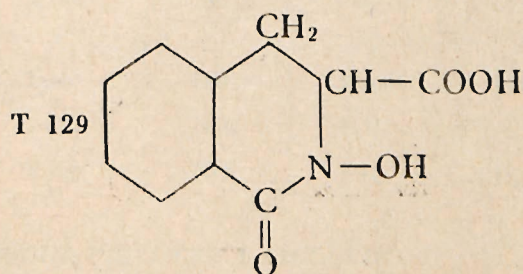
Znak	Nazwa	Aktywność <i>in vitro</i> mg%	Toksyczność g/kg
T 181	Kwas 3,5-dwubromosalicylohydroksamowy*	61 — 125	p. o. 3
T 183	Kwas cholohydroksamowy	250 — 500	
T 184	Kwas dezoksycholohydroksamowy	125	
T 186	Kwas 3-chloroftalohydroksamowy (sól Na)	62	
T 141	Kwas 2,3-dwuhydroksybenzoesowy	> 500	
T 150	Kwas 2,5-dwuhydroksybenzoesowy (genty-syfowy)	250	
T 172	Kwas o-aminoftalowy (chlorowodorek)	125	
T 196	Kwas 2-metoksy-5-chlorobenzoesowy	250 — 500	
T 118	Lakton kwasu β -(o-karboksyfenylo)- β -hydroksy-propionowego	250 — 500	

* Preparat przyrządzony i opisany przez Z. Ecksteina.

Tabela Ia

Znak	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
T 145	H	H	OH	H
T 179	COO H	H	H	H
T 143	OH	OCH ₃	H	H
T 112	OH	CH ₃	H	CH ₃
T 181	OH	Br	H	Br

Znak	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
T 141	OH	OH	H	H	H
T 150	OH	H	H	OH	H
T 172	NH ₂	H	H	H	COOH
T 196	OCH ₃	H	H	Cl	H



II. NITROZWIĄZKI

W pracy poprzedniej opisano wykrycie nowej grupy związków działających tuberkulostatycznie. Są to nitrozwiązki, pochodne nitroparafinów. Szczegółowsze badanie jednego z preparatów T 41 wyjaśniło, że działa

on *in vivo* bardzo skutecznie w gruźlicy płuc, jednakże jest toksyczny w stopniu dość znacznym i wskutek tego śmiertelność zwierząt doświadczalnych jest dość wysoka, mimo iż sekcja nie wykazuje zmian chorobowych w płucach.

W związku z tym prowadzone są doświadczenia nad znalezieniem nitrowiązków mniej toksycznych. Tabela II podaje szereg zbadanych substancji.

Tabela II

Znak	Nazwa	Aktywność <i>in vitro</i> mg%
T 133	N-benzylo-5-nitro-5-hydroksymetylo-1.3-tetrachydro- -oksazyna (HCl)	125 — 250
T 134	Bis-(2-metylo-2-nitropropano)-hydroksylamina	500
T 176	5-Propylo-5-nitro-1.3-tetrahydro-oksazyna (HCl)	62 — 125
T 185	3-Hydroksymetylo-5-metylo-5-nitro-1.3-tetrahydro-oksazyna (HCl)	31
T 117	Kwas 3-/p-nitrofenylo/-furanowy	62 — 125
T 119	Kwas α -chloro- -/p-nitrofenylo/-propionowy	62 — 125
T 120	Kwas α -chloro- β -/o-nitrofenylo/-propionowy	62 — 125
T 121	2-Karboksy-5-nitro-benzaloaceton	125 — 250
T 163	Kwas 4-nitro-fenoksy-octowy	— 500
T 165	Kwas 2-nitro-fenoksy-octowy	62 — 250
T 220	Kwas pikrynowy	125

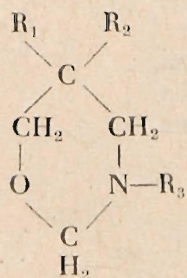


Tabela IIa

Znak	R ₁	R ₂	R ₃
T 133	NO ₂	CH ₂ OH	CH ₂ C ₆ H ₅
T 176	NO ₂	C ₃ H ₇	H
T 185	NO ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH

III. POCHODNE PIRYDINY I CHINOLINY

Nadzwyczajne własności przeciwgruźlicze hydrazynu kwasu izonikotynowego skłoniły nas do kontynuowania już dawniej rozpoczętych doświadczeń nad pochodnymi kwasów pirydynowych.

Również kontynuowano poszukiwanie pochodnych chinoliny. Te ostatnie były dalszym ciągiem doświadczeń nad preparatem T 28, który jest pochodną chinoliny i dawał zachęcające wyniki *in vitro* oraz *in vivo*.

Tabela III daje wykaz zbadanych związków.

Tabela III

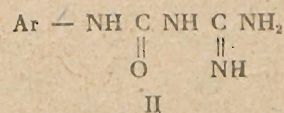
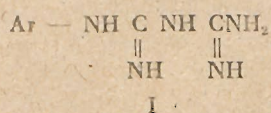
Znak	Nazwa	Aktywność <i>in vitro</i> mg%
T 127	Dwu-(2-pirydylo)-metylenodwuamina	125
T 135	Dwu-/2-amino-3-metylopirydylo-N/ — metan	500
T 136	Dwu-/aminopirymidylo-N/ — metan	500
T 159	N-Metyloamid kwasu izonikotynowego	500
T 167	N-Dwumetyloaminometyloamid kwasu izonikotynowego (HCl)	62
T 168	N-Dwumetyloaminometyloamid kwasu pikolinowego (HCl)	62
T 137	Kwas 8-hydroksy-7-chinolinokarboksylowy	500
T 138	Sól sodowa T 137	500
T 195	Kwas 5-amino-8-hydroksychinolono-6-sulfonowy	125
T 200	Kwas 5-amino-6-hydroksychinolono-8-sulfonowy	125
T 206	Ester etylowy kwasu 2,6-dwumetylo-1,4-dwuhydro-4-fenyl-pirydyno-3,5-dwukarboksylowego	62 — 125
T 207	Ester etylowy kwasu 2,6-dwumetylo-1,4-dwuhydro-4-sali-cylo-pirydyno-3,5-dwukarboksylowego	62 — 125
T 216	5-(2-hydroksy-sulfo-benzyloamino)-7-sulfo-8-hydroksy-chinolona	62
T 217	6,7-Dwumetoksychinolono-5,8-chinon	31 — 62

IV. POCHODNE GUANIDYNY

Koncepcja zbadania pochodnych guanidyny pod względem działania przeciwgruźliczego powstała stąd, że reszty guanidynowe występują w cząsteczce streptomycyny.

Dotychczasowe próby opisane w piśmiennictwie wskazują, ogólnie biorąc, na słabe działanie przeciwgruźlicze pochodnych guanidynowych. Wyjątki wskazujące silną aktywność *in vitro* nie dały zachęcających wyników w próbach *in vivo*. Podobne wyniki dały zbliżone do guanidyn pochodne amidynowe.

W trakcie przyrządzania w Pracowni Syntezy Leków pewnych aromatycznych pochodnych biguanidowych (I) do prób przeciwgruźliczych udało się otrzymać szereg nieznanych przedtem związków pochodnych amidynomocznika (II).



Zwróciły one naszą uwagę głównie dlatego, że pierwszy otrzymany przez nas związek tej grupy, preparat T 72, okazał się aktywny *in vitro* przeciw prątkom gruźlicy. Dlatego zajęliśmy się bliżej tą grupą związków, opracowaniem syntez i zbadaniem właściwości, tym bardziej, że są one mało znane pod względem chemicznym. W próbach *in vitro* szczególnie aktywny okazał się preparat T 222; ma on niską toksyczność p. o.

Z biguanidów najsilniejsze działanie wykazuje preparat T 219. Dla porównania zbadano kilka amin będących produktami wyjściowymi przy

syntezie amidynomoczników i biguanidów; działanie ich jest słabe (T 212, T 213, T 214). Pochodne karbanilidu okazały się nieaktywne (T. 211, T 211, T 215).

Szczegółowe wyniki zawiera tabel. IV.

Tabela IV

Znak	Nazwa	Aktywność <i>in vitro</i> mg%	Toksyczność g/kg
T 182	p-Sulfofenylobiguanid	125 — 250	
T 218	p-Metylofenylobiguanid (chlorowodorek)	125 — 250	i. v. 0.04
T 219	β -Naftylobiguanid (chlorowodorek)	2	i. v. 0.04
T 160	N ₁ -Amidyno-N ₂ -(p-karboksyfenylo)-mocz- nik	500	
T 170	N ₁ -Amidyno-N ₂ -fenylo-mocznik (chlorowo- dorek)	31 — 62	i. v. 0.1
T 171	N ₁ -Amidyno-N ₂ -(p-hydroksyfenylo - mocz- nik (chlorowodorek)	31	
T 221	N ₁ -Amidyno-N ₂ -(p-sulfofenylo)-mocznik	31 — 62	
T 222	N ₁ -Amidyno-N ₂ -(p-chlorofenylo)-mocznik (chlorowodorek)	4	p. o. 3
T 178	Dwufenyloguanidyna	250	
T 210	Karbanilid	500	
T 211	p ₁ p'-Dwuchlorokarbanilid	500	
T 215	p-Chlorokarbanilid	500	
T 212	p-Toluidyna (chlorowodorek)	7,8 — 62	
T 213	α -Naftyloamina (chlorowodorek)	31	
T 214	β -Naftyloamina (chlorowodorek)	31	

Tabela IVa

	Znak	R =
	T 160	COOH
	T 170	H
	T 171	OH
	T 221	SO ₃ H
	T 222	Cl

In vivo badany był preparat T 72, nie dał jednak pozytywnych wyników. Mimo to badania nad tą grupą substancji prowadzone są nadal. Obecnie w próbach *in vivo* znajdują się preparaty T 222 i T 219.

V. SULFONY I ZWIĄZKI SIARKI

Obok szeregu pochodnych zawierających grupę sulfonową z opisanych w I części pracy, dokonaliśmy syntezy produktu, który obok grupy sul-

fonowej zawierał grupy hydroksylowe. Otrzymany związek T 125 wykazuje silne własności bakteriostatyczne.

Do grupy sulfamidów należy preparat T 113. Jest to pochodna zbliżona w budowie do sulfanilamidu, w której pomiędzy grupą aminową a pierścieniem benzenowym znajduje się łańcuch o trzech węglach. Preparat ten ma bardzo słabe działanie przeciwgruźlicze *in vitro*.

Znane jest działanie pochodnych sulfamidowych, zawierających ugrupowanie kwasu salicylowego. Celem sprawdzenia działania tego typu preparatu przeciw gruźlicy przyrządziliśmy preparat T 130 (o budowie analogicznej do tzw. Salazopiryny); wykazuje on bardzo słabe działanie przeciwgruźlicze *in vitro*.

Szereg pochodnych siarkowych amin alifatycznych, aromatycznych i cyklicznych odznacza się silnym działaniem fizjologicznym. Należą tu, między innymi, pochodne tiomocznika. Np. dwufenylotiomocznik, naftyliotiomocznik mają bardzo silne działanie fizjologiczne.

Preparat T 126 (siarczek dwumetylo-dwufenylo-tiouramu) wykazuje silne działanie przeciwgruźlicze *in vivo*. Preparat jest nie rozpuszczalny w wodzie, dlatego nie mógł być zbadany na działanie *in vitro*. Bardzo silne działanie *in vitro* wykazał preparat T 132, natomiast T 131 wykazuje słabe działanie *in vitro*. Inne preparaty z tej grupy nie wykazują żadnego działania lub też działanie bardzo słabe.

Szczegółowe dane zawiera tabela V.

Tabela V

Znak	Nazwa	Aktywność <i>in vitro</i> mg%	Toksyczność g/kg
T 125	P,p'-dwyhydroksy-dwufenylo-sulfon	8 — 62 mg%	p. o. 3
T 113	3-(p-sulfaminofenylo)-n. propyloamina	500	
T 130		500	
T 126	Siarczek dwumetylo-dwufenylo-tiouramu	skuteczny <i>in vivo</i>	p. o. 3
T 128	Dwu-(2-aminotiazolylo) metan	500 mg%	
T 131	Merkaptosulfotiofiazon	31 — 62	
T 132	Dwufenylo-tiokarbazon	2 — 4	p. o. 03
T 140	Sym. dwufenylotiomocznik	500	
T 144	Dwuamid kwasu tio-szczawowego	500	
T 144	Kwas fenylo-tio-hydantoinowy	500	
T 153	Tiosemikarbazon aldehydu 5-karboksy-2-furfurylowego	125 — 250	
T 169	Tiosemikarbazon kwasu β -(p-hydroksybenzoilo)-propionowego	500	

VI. HYDRAZYDY

Silne działanie przeciwgruźlicze hydrazynu kwasu izonikotynowego pobudziło nas do szukania innych hydrazydów, które byłyby bądź aktywniejsze, bądź też mniej toksyczne. Istotnie okazało się, że niektóre z badanych związków, np. hydrazyd kwasu p-nitrobenzoesowego (T 189) jest dość silnym środkiem tuberkulostatycznym, jednakże nieco tylko niższa toksyczność nie kompensuje słabszego działania tuberkulostatycznego.

Najsilniej z badanych hydrazydów działa T 197 — hydrazyd kwasu chinolinokarboksylowego.

Tabela VI

Znak	Nazwa	Aktywność <i>in vitro</i> mg%	Toksyczność g/kg
T 149	Chlorek N-acetohydrazo-pirydyniowy . . .	> 500	
T 155	Hydrazyd kwasu izonikotynowego . . .	0,2 — 4	p. o. 0.14 i. v. 0.14 s. c. 0.14
T 156	Hydrazyd kwasu salicylowego . . .	> 500	i. v. 0.15 D. o. 1
T 157	Hydrazyd kwasu p-krezotynowego . . .	125 — 500	
T 161	Hydrazyd kwasu α -naftoksyoctowego . . .	7,3	p. o. 1
T 188	Hydrazyd kwasu o-nitrobenzoesowego . . .	125 — 250	
T 189	Hydrazyd kwasu p-nitrobenzoesowego . . .	7,3	s. c. 0.3
T 197	Hydrazyd kwasu 8-hydroksychinolino-7- -karboksylowego . . .	2 — 4	p. o. 1
T 198	Hydrazyd kwasu m-nitrobenzoesowego . . .	125 — 250	p. o. 0.5
T 204	Dwuhydrazyd kwasu 2,6-dwumetylo-3,5-pi- rydyno-dwukarboksylowego . . .	> 500	
T 205	Dwuhydrazyd kwasu 2,6-dwumetylo-1,4- -dwuhydropirydyno-3,5-dwukarboksylo- wego . . .	250	
T 209	Cyklohydrazyd maleinowy . . .	15 — 31	

VII. POCHODNE O-AMINO-FENOLU

W pracy nad pochodnymi kwasów salicylohydroksamowych T. Urbański i W. Lewenstein wykazali, że w pewnych warunkach kwas salicylohydroksamowy może ulegać przemianom do pochodnych benzoksazolu. Potwierdził to również Eckstein. Z drugiej strony benzoksazole tworzą się z o-amino-fenolów. Opierając się na tym, dokonaliśmy syntezy szeregu pochodnych benzoksazolu, przypuszczając, że mogą one mieć, podobnie jak kwasy hydroksamowe, silne działania przeciwartemialne.

Potwierdziło się znane z piśmiennictwa bardzo silne działanie przeciwartemialne o-amino-fenolu. Z czterech zsyntetyzowanych przez nas pochodnych benzoksazolu najsilniej działającym okazał się preparat T 109 oraz preparat T 203, jednakże nie są one silniejsze w działaniu niż kwasy hydroksamowe.

Tabela VII

Znak	Nazwa	Aktywność <i>in vitro</i> mg%
	o-amino-fenol . . .	4
T 109	2-hydroksybenzoksazol . . .	15 — 31
	2-hydroksy-5-bromo-benzoksazol . . .	125 — 250
20	2-metylo-benzoksazol (dwuchlorowodorek) . . .	31
17	2-guanylobenzoksazol . . .	62

VIII. CHINONY

Znane jest działanie przeciwbakteryjne chinonów. Sądziliśmy, że wprowadzając do cząsteczki benzochinonu inne grupy aromatyczne, zawierające grupy: hydroksylowe i aminowe, uda się nam otrzymać preparaty o działaniu przeciwgruźliczym. Preparaty T 146 oraz T 147 wykazują słabe działanie przeciwgruźlicze *in vitro*. Hydroksyantrachinon nie wykazuje prawie żadnego działania tuberkulostatycznego. Pochodna naftochinonu T 201 wykazuje bardzo silne działanie przeciwgruźlicze *in vitro*.

Tabela VIII

Znak	Nazwa	Aktywność <i>in vitro</i> mg %	Toksyczność g/kg
T 146	Fenylaminobenzochinon	31 — 62	p. o. > 3
T 147	o-hydroksy-fenilo-amino-benzochinon	62	
T 199	Hydroksyantrachinon	500	
T 201	2-Metoksy-1.4-naftochinon *	2 — 4	

IX. RÓŻNE

Jak wiadomo, chloromycetyna zawiera ugrupowanie p-nitro-fenylowe. W związku z tym dokonaliśmy syntezy dwóch substancji (T 115 i T 116), zawierających to ugrupowanie oraz chlor w łańcuchu bocznym. Preparat T 116 ma bardzo słabe działanie przeciwgruźlicze *in vitro*, preparat T 115 ma dość silne działanie przeciwgruźlicze *in vitro*.

Z innych preparatów wyjątkowo silne działanie *in vitro* wykazuje pikrynian butezyny (T 202).

Znane jest działanie bakteriostatyczne pewnych barwników azowych, jak również 8-hydroksychinoliny i jej pochodnych. Dokonaliśmy syntezy kilku barwników azowych, zawierających ugrupowanie 8-hydroksychinoliny. Barwniki te (preparaty T 122, T 123, T 124) wykazują słabe działanie przeciwgruźlicze *in vitro*. Szczegółowe dane zawiera tabela IX.

Tabela IX

Znak	Nazwa	Aktywność <i>in vitro</i> mg %	Toksyczność g/kg
T 115	β -(p-nitrofenylo) α -chloro-etylo-metylo- -keton	31 — 62	p. o. > 3
T 116	5-(p-nitrofenylo) furfurol	500	
T 152	Oksym aldehydu salicyłowego	62	
T 202	Pikrynian butezyny	2	

T. Urbański, S. Malinowski, B. Skowrońska-Serafinowa, B. Chechelska, G. Dąbrowska, E. Faleński, D. Gürne, L. Halski, S. Słopek, I. Kamińska, J. Venulet, K. Jakimowska, A. Urbańska.

ПОИСКИ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ СРЕДСТВ

Свыше 100 различных химических соединений, полученных лабораторным путем, исследовались на их противотуберкулезное действие *in vitro* и на их токсичность. Исследованные препараты принадлежат к следующим группам соединений: I. Гидроксамовые кислоты и другие органические кислоты. II. Нитросоединения. III. Производные пиридина и хинолина. IV. Производные гуанидина. V. Сульфоны и соединения серы. VI. Гидразиды. VII. Производные о-аминофенола. VIII. Квиноны. IX. Различные соединения.

Результаты исследований *in vitro* и токсичность приведены в таблицах I—IX. Представляют интерес следующие препараты: T 139 (I), T 222 (IV), T 139 (V), T 197 (VI), T 161 (VI), T 189 (VI), T 201 (VIII), T 202 (IX).

T. Urbański, St. Malinowski, B. Skowrońska-Serafinowa, B. Chechelska, H. Dąbrowska, J. Faleński, D. Gürne, L. Halski, St. Słopek, I. Kamińska, J. Venulet, K. Jakimowska, A. Urbańska.

RESEARCH OF NEW ANTITUBERCULOUS AGENTS

Above 100 chemical compounds were prepared and their antituberculous activity *in vitro* as well as toxicity were investigated. The investigated compounds belong to the following groups: I. Hydroxamic acids and other organic acids. II. Nitrocompounds. III. Pyridine and quinoline derivatives. IV. Guanidine derivatives. V. Sulphones and other sulphur compounds. VI. Hydrazides. VII. o-Amino-phenol derivatives. VIII. Quinones. IX. Miscellaneous.

The results of the *in vitro* tests and toxicity are shown in tables I to IX. The following compounds showed interesting properties: T 139 (I), T 222 (IV), T 139 (V), T 197 (VI), T 161 (VI), T 189 (VI), T 201 (VIII), T 202 (IX).

PISMIENNICTWO

1. Chechelska B., Urbański T.: *Roczniki Chemii* 1953, 27, 396. — 2. Eckstein Z.: *Roczniki Chemii* (w druku). — 3. Eckstein Z., Dominiak Z.: *Roczniki Chemii* 1954, 28, 139. — 4. Eckstein Z., Sacha A., Dominiak Z., Sobótka W.: *Przemysł Chemiczny* 1953, 9, 536. — 5. Frenkel S. i Bielecki T.: *Gruźlica* 1953, 21, 391. — 6. Hornung S.: *Gruźlica* 1953, 21, 373. — 7. Hornung S. i Krakowska M.: *Gruźlica* 1952, 20, 469. — 8. Janowiec M., Kamińska I., Słopek S.: *Gruźlica* 1953, 21, 727. — 9. Krakowska M.: *Gruźlica*, 1953, 21, 877. — 10. Kropaczek Z.: *Gruźlica* 1953, 21, 883.
11. Malinowski S.: *Roczniki Chemii*, 1952, 26, 85. — 12. Malinowski S.: *Roczniki Chemii*, 1953, 27, 54. — 13. Milewski M.: *Gruźlica*, 1953, 21, 899. — 14. Modzelewski H.: *Gruźlica*, 1953, 21, 903. — 15. Nowak J.: *Gruźlica*, 1953, 21, 895. — 16. Polonczyk M.: *Gruźlica*, 1953, 21, 907. — 17. Słopek S.: *Bull. Acad. Pol. Sciences* 1953, CI III, 325. — 18. Urbański T.: *Gruźlica*, 1953, 21, 721; *Bull. Acad. Pol. Sciences*, 1953, CI III, 1, 319. — 19. Urbański T., Gürne D.: *Roczniki Chemii* 1954, 28, 175. — 20. Urbański T., Hornung S., Słopek S., Venulet J.: *Nature*, 1952, 170, 753.
21. Urbański T., Krzyżanowski S.: *Roczniki Chemii*, 1953, 27, 390. — 22. Urbański T., Lewenstein W.: *Roczniki Chemii*, 1952, 26, 585; 1953, 27, 314. — 23. Urbański T., Malinowski S., Zakrzewski L.: *Roczniki Chemii* 1953, 27, 47. — 24. Urbański T., Serafinowa B., Dąbrowska H.: *Roczniki Chemii*, 1953, 27, 65. — 25. Urbański T., Serafinowa B., Dąbrowska H.: *Roczniki Chemii*, 1954, 28, 423. — 26. Urbański T., Serafinowa B., Dąbrowska H., Jankowska J.: *Bull. Acad. Polon. Sc.* 1953, CI, III, 1, 74. — 27. Urbański T., Serafinowa B., Gacówna J.: *Roczniki Chemii*, 1953, 27, 167. — 28. Urbański T., Serafinowa B., Malinowski S., Słopek S., Kamińska S., Venulet J., Jakimowska K.: *Gruźlica*, 1952, 20, 157, 293. — 29. Venulet J., Jakimowska K.: *Gruźlica*, 1953, 21, 731.

Otrzymano 17.III.1954. Adres: W-wa, Koszykowa 75.