

УДК 547.217:541.28

СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ЭНДИКОВОГО АНГИДРИДА

И.Н.Тарабара, Е.Т.Зленко*, Я.С.Бондаренко, О.В.Крищик, Л.И.Касьян

Днепропетровский национальный университет,
49050, г. Днепропетровск, пер. Научный, 13, E-mail: cf@ff.dsu.dp.ua

* Днепропетровская государственная медицинская академия

Ключевые слова: эндиковый ангидрид; имид; гидразид; нейротропная активность

Взаимодействием ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоновой (эндиковой) кислоты с азотсодержащими нуклеофильными реагентами получены соединения с амидными, имидными, гидразидными фрагментами. Приведены результаты изучения нейротропной (анальгетической, противосудорожной, антигипоксической, транквилизирующей) активности каркасных соединений.

THE SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY OF THE ENDIC ANHYDRIDE DERIVATIVES

I.N.Tarabara, Ye.T.Zlenko, Ya.S.Bondarenko, O.V.Krishchik, L.I.Kasyan

The products of interaction of anhydride of the bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-endo, endo-2,3-dicarboxylic (endic) acid with nitrogen containing nucleophilic reagents have been obtained. The results of studying the neurotropic (analgesic, anticonvulsive, antihypoxic, tranquilizing) activity of the compounds have been given.

СИНТЕЗ І НЕЙРОТРОПНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ЕНДИКОВОГО АНГІДРИДУ

I.M.Tarabara, O.T.Zlenko, Ya.S.Bondarenko, O.V.Krishchik, L.I.Kasyan

Взаємодією ангідриду біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо, эндо-2,3-дикарбонової (ендикової) кислоти з нітрогеновмісними нуклеофільними реагентами отримані сполуки з амідними, імідними, гідразидними фрагментами. Наведені результати вивчення нейротропної (анальгетичної, протисудомної, антигіпоксичної, транквілізуючої) активності каркасних сполук.

Развитие научно-технического прогресса связано с нарушением экологического равновесия и как следствие — с возникновением различных патологических отклонений в состоянии живых организмов, появлением новых и трансформацией известных видов заболеваний. В связи с этим поиск новых эффективных нейротропных агентов является актуальной задачей современной органической и фармацевтической химии. Безусловно, важно также установление новых закономерностей “структура-активность”, позволяющих в конечном итоге прогнозировать и осуществлять целенаправленный синтез соединений с заранее заданными свойствами.

В качестве объектов исследования выбраны азотсодержащие производные ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоновой кислоты 1 (эндикового ангидрида), промышленно доступного соединения, высокая реакционная способность которого позволяет легко трансформировать его в различные производные, например, в амидокислоты и имиды в реакциях с азотсодержащими нуклеофильными реагентами [1].

Исследованию биологической активности амидокислот и особенно имидов посвящено значи-

тельное количество работ. Среди имидов найдены объекты с психотропным [2], антидепрессантным [3] действием, антиаритмические агенты [4] и т.д. Исследованию нейротропного действия этих препаратов посвящены немногочисленные публикации [5], определившие направление настоящего исследования.

В изучаемую группу соединений включены карбоксимид 2, его эпоксидное производное 3 и амидокислота 4. Вопреки обычаю амидокислота 4 была получена щелочным гидролизом имида 2; ее синтез аминолизом ангидрида 1 оказался невозможен из-за низкой нуклеофильной реакционной способности п-нитроанилина. Эпоксидирование имида 2 осуществлено пероксимуравьиной кислотой (ПМК) в момент ее образования из 98%-ной муравьиной кислоты и 30%-ного раствора пероксида водорода.

Взаимодействием эндикового ангидрида с п-нитрофенилгидразином (бензол, 20°C) получен гидразид 5, в реакции с п-нитробензоилгидразидом (этанол, 2-3 капли концентрированной серной кислоты, кипячение под контролем ТСХ) выделен ацилгидразид 6, причем свойства соединений соответствуют данным работы [6]. Ацилгидразид

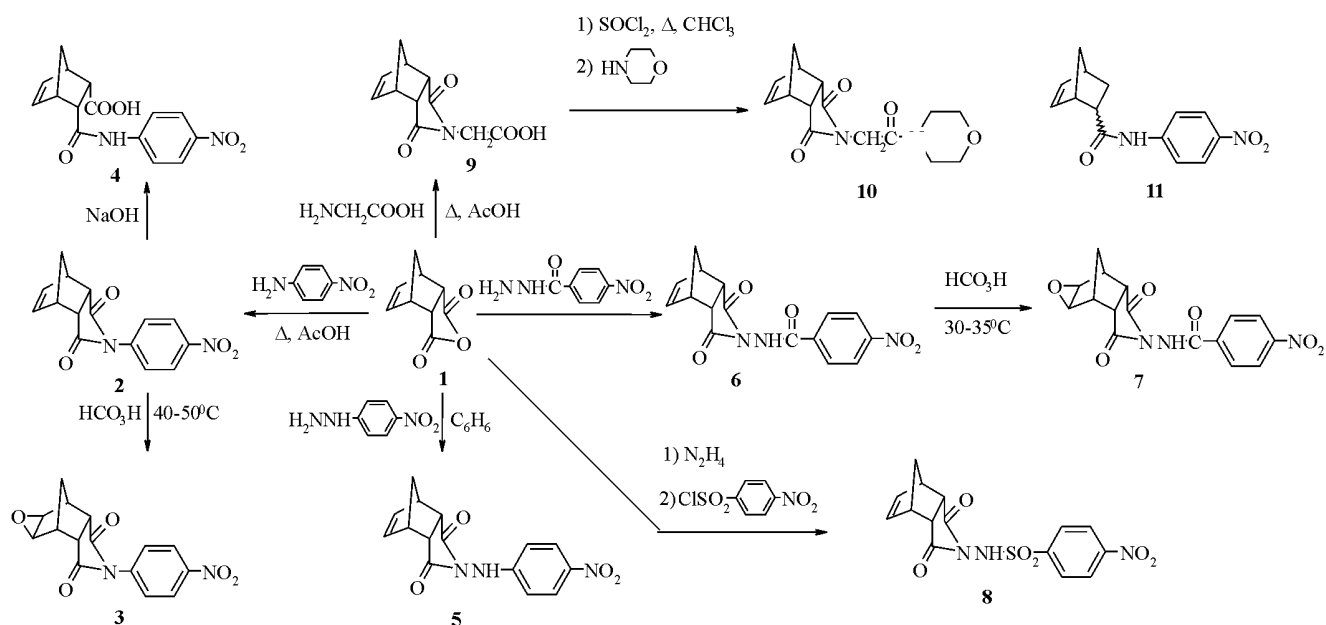


Схема синтеза и превращений производных ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоновой кислоты 1 (2-10).

6 трансформирован в эпоксидное производное 7 действием ПМК. Для получения сульфонилгидрида 8 — аналога соединения 6 проведено взаимодействие N-аминобицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбосимида [7] с п-нитрофенилсульфонилхлоридом. Выбор в качестве заместителя п-нитрофенильной группы не случаен. В наших ранних исследованиях было показано, что именно этот фрагмент обеспечивал максимальный нейротропный эффект в группе сульфонильных производных каркасных аминов [8, 9].

Для сравнения с имидами различных групп взаимодействием ангидрида 1 с глицином синтезирована имидокислота 9 [10] и на ее основе амид 10, не содержащий в своей структуре электроноакцепторной нитрогруппы, а для сравнения с ами-

докислотой 4 — ранее не описанный амид 11, полученный по методике [11]. Свойства соединений приведены в табл. 1.

В ИК-спектре амидокислоты 4 амидная группа проявляется в виде полос “амид I, II, III” в областях $1662, 1552$ и 1278 см^{-1} , относящихся соответственно к валентным колебаниям карбонильной группы, деформационным колебаниям связи N-H и валентным колебаниям связи C-N [12]. В спектре проявляются валентные колебания связи N-H (3320 см^{-1}) и карбонильного фрагмента карбоксильной группы (1710 см^{-1}). Аналогичные полосы карбоксамидных групп наблюдаются в ИК-спектрах соединений 10, 11. В спектрах имидов 2, 3 при отсутствии полос колебаний групп NH наблюдается поглощение в области симметрич-

Таблица 1

Свойства синтезированных соединений (2-4, 7, 8, 10, 11)

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C	Параметры ИК-спектра, см^{-1}	Данные элементного анализа						
				найдено, %			Брутто-формула	вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
2	70,8	190-192 (бензол)	3095, 1780, 1720, 1360, 718	63,42	4,26	9,78	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$	63,38	4,25	9,85
3	74,2	249-251 (2-пропанол)	3040, 1775, 1707, 1523, 1495, 1346, 852	59,93	4,06	9,39	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$	60,00	4,03	9,33
4	60,1	147-149 (этанол)	3320, 3010, 1710, 1662, 1552, 1278, 712	59,67	4,59	9,33	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$	59,60	4,67	9,27
7	79,5	265 (разл.) (этанол)	3225, 1730, 1680, 1610, 1600, 1540, 1275, 1200, 855	56,07	3,94	12,20	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$	55,98	3,82	12,24
8	61,4	115-116 (2-пропанол)	3280, 3060, 1775, 1720, 1610, 1550, 1365, 1190, 730	49,72	4,01	11,65	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$	49,58	3,61	11,56
10	76,8	165-166 (2-пропанол)	3450, 3073, 2985, 1750, 1700, 1660, 1460, 1240, 738	61,98	6,15	9,58	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$	62,06	6,25	9,65
11	73,4	126-127 (этанол)	3320, 3080, 1685, 1640, 1610, 1560, 1530, 1260, 725	65,20	5,42	10,79	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	65,11	5,46	10,85

Таблица 2

Параметры спектра ЯМР ^1H соединений (2, 3, 7), δ , м.д., КССВ, Гц

Соединение	$\text{H}^{1,4}$	$\text{H}^{2,3}$	$\text{H}^{5,6}$	H^{7s} H^{7a}	Заместители
2	3,53	3,48	6,27	1,84 1,64 $^2\text{J}_{7s,7a}$ 9,4	8,25 д (2H, Наром.), 7,41 д (2H, Наром.)
3	3,13	3,23	3,33	1,76 1,59 $^2\text{J}_{7s,7a}$ 10,0	8,20 д (2H, Наром.), 7,35 д (2H, Наром.)
7	3,19	3,32	3,43	1,40 1,08 $\text{J}_{7s,7a}$ 9,6	11,46 с (1H, NH), 8,37 д (2H, Наром.)

ных и асимметричных колебаний имидных групп (1760-1775, 1720-1710 cm^{-1}). В ИК-спектрах производных гидразина 7, 8 наблюдается поглощение как имидного фрагмента, так и связей групп NH.

Напряженная двойная связь норборненового каркаса не проявляется в виде полос валентных колебаний связи $\text{C}=\text{C}$, однако в спектрах появляются полосы деформационных колебаний связи $=\text{C}-\text{H}$ (730-710 cm^{-1}) [13], нитрогруппа характеризуется поглощением в областях 1552-1518 и 1365-1336 cm^{-1} , а сульфонильная — в соединении 8 в областях 1365 и 1190 cm^{-1} [12]. В ИК-спектрах эпоксидных соединений 3, 7 содержатся характерные полосы (852, 855 cm^{-1}), появление которых вызвано валентными колебаниями связей $\text{C}-\text{O}$ эпоксинорборнанового фрагмента [14, 15].

В табл. 2 приведены параметры спектров ЯМР ^1H имидов 2, 3, 7. Для отнесения сигналов использованы приведенные в работе [6] результаты квантово-химических расчетов химических сдвигов ядер ^1H и ^{13}C одного из имидов, проведенных методами GIAO [10] и IGAIM [11] в приближении RBE1PBE. Данные расчетов свидетельствуют о характерной особенности экранирования протонов в молекулах имидов данной группы — слабом полном размещении сигналов ядер H^1 и H^4 и соответствующих углеродных ядер по сравнению с сигналами H^2 и H^3 , C^2 и C^3 . Появление фрагмента [N-NHC(O)] (соединение 6) по сравнению с имидным (соединение 2) существенно сказалось на положении сигналов протонов олефинового фрагмента и предмостиковых ядер (H^5 , H^6 и H^1 , H^4). Появление эпоксидного цикла (соединения 3, 7) сдвигает сигналы ядер H^5 , H^6 в область 3,10-3,20 м.д. и сигнал H^{7s} — в область сильного поля, причем последнее смещение связывают с анизотропным воздействием трехчленного цикла на ядро, размещенное непосредственно над его плоскостью [14].

В табл. 3 отражены параметры спектров ЯМР ^{13}C соединений 2, 3, подтверждающие присутствие необходимых структурных фрагментов в молекулах имидов. В соответствии с упомянутым ранее расчетом [6] изменяется взаимное располо-

жение сигналов C^2 , C^3 и C^1 , C^4 в молекулах соединения 2 и соответствующего эпоксидного производного 3. Соответствует литературным данным существенный сдвиг в сильное поле сигнала ядра C^7 в спектре эпоксида 3 по сравнению с непредельным аналогом 2 [16, 17].

Изучение фармакологической активности соединений 2-7, 10, 11 включало исследование острой токсичности, оценку анальгетического, противосудорожного, антигипоксического и транквилизирующего действия. Опыты по изучению острой токсичности проводили по методу Литчфильда и Вилкоксона в модификации Прозоровского [18]. Значения ЛД₅₀ изменялись в пределах 105-471 мг/кг, наиболее токсичным был эпоксид 3. Анальгетическую активность изучали методом термического раздражения [19], противосудорожную — по тесту коразоловых судорог [20], антигипоксическую — с использованием модели нормобарической артериально-гипоксической гипоксии в замкнутом пространстве [21]. Для изучения указанных эффектов опытным животным вводили испытуемые соединения в дозе 1/10 ЛД₅₀. Данные опытной серии сопоставляли с результатами изучения контрольной группы животных, получивших изотонический раствор хлорида натрия в том же объеме. К растворам обеих серий в качестве стабилизатора добавляли твин-40. Результаты испытаний представлены в табл. 4.

Как видно из приведенных данных, для некоторых соединений данной группы характерны достаточно высокие показатели острой токсичности. Низкая токсичность характерна только для соединений 7, 8, 10, в том числе содержащих сульфонамидный фрагмент. Подобные факты отмечены ранее при изучении арилсульфонил- и бензоилсодержащих производных аминов ряда норборнена [22, 23]. Наименьшая токсичность определена для амидоимида 10.

Из девяти исследованных соединений анальгетическое действие характерно для семи, противосудорожное для четырех, антигипоксическое — для шести и транквилизирующее — для шести соединений. В исследуемой группе соединение 10

Таблица 3

Параметры спектров ЯМР ^{13}C соединений (2, 3), δ , м.д.

Соединение	$\text{C}^{1,4}$	$\text{C}^{2,3}$	$\text{C}^{5,6}$	C^7	Заместители
2	46,89	46,65	135,84	53,34	177,11 ($\text{C}=\text{O}$), 148,12 (Саром.), 138,44 (Саром.), 128,16 (Саром.), 125,37 (Саром.)
3	40,72	46,76	48,30	30,41	175,98 ($\text{C}=\text{O}$), 148,31 (Саром.), 138,05 (Саром.), 128,09 (Саром.), 125,45 (Саром.)

Таблица 4

Нейротропная активность соединений (2-8, 10, 11)

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг	Активность, % к контролю			
		анальгетическая	противосудорожная	антигипоксическая	транквилизирующая
2	169	-45,0	0	+21,8	+35,1
3	105	+44,0	0	+66,0	+23,9
4	199	-55,5	0	+87,1	-15,0
5	270	+85,9	0	+55,6	+28,5
6	471	+40,5	+82,3	+10,0	+193,3
7	1722,2	+52,8	+82,9	+27,1	0
8	1434,1	+148,7	0	0	+32,2
10	2005,0	+130,3	+20,0	+45,3	+224,1
11	235	+23,5	+371,4	0	0

проявило нейротропную активность по всем изученным направлениям.

Сравнение соединений 2-4 свидетельствует о решающем влиянии эпоксидного цикла на характер анальгетического действия препаратов. В отсутствие эпоксидного цикла при изучении непредельных амидокислоты 4 и имида 2 был замечен четкий альгетический эффект, который изменился на противоположный в результате введения эпоксидного цикла. Включение группы NH в молекулу имида 2, приводящее к гидразину 5, также сопровождается появлением анальгетического действия (+85,9%), при этом для всех соединений 2-5 характерно отсутствие противосудорожного действия.

Как и ожидалось, достаточно высокие показатели анальгетика (148,7% по отношению к контролю) продемонстрировал сульфанилгидразид 8, на втором месте — амидоимид 10.

Ранее на примере одного из представителей ряда N-(арилсульфонил)-эндо-2-аминотетрагидропиридино[2.2.1]гепт-5-енов с использованием налоксона было показано, что механизм действия вовлекает в анальгетический эффект опиатную систему [22], однако проведенное в настоящей работе изучение противовоспалительного действия эпоксида 3 показало его противовоспалительную активность (+13,4%).

Известно, что одним из существенных недостатков большинства наркотических анальгетиков является их проконвульсантный эффект, который ограничивает возможности применения лекарственных средств в состоянии повышенной судорожной готовности. В связи с этим наличие противосудорожной активности в разработанных нами препаратах 6, 7, 10 является важным дополнением к ценным анальгетическим характеристикам соединений.

Для выявления вклада карбоксильной и амидной групп в нейротропную активность амидокислоты 4 мы исследовали ее ближайший аналог — амид 11, для которого обнаружили в согласии с литературными данными [24] максимальное проявление противосудорожного действия (+371,4%),

сопровождающегося полной потерей антигипоксической и транквилизирующей активности.

Наивысшую в группе антигипоксическую активность проявили амидокислота 4 и эпоксид 3 (соответственно 87,1 и 66,0%), а транквилизирующие свойства — аминоксид 10 и гидразид 6 — 224,1 и 193,3%, соответственно. Для соединений, содержащих амидную группу возле углеродного каркаса 4, 11, этот вид активности не характерен.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений измеряли на спектрометре Specord 75-IR для пар $\nu_{\text{C-N}}$ соединений в таблетках с бромидом калия. Спектры ЯМР ^1H записывали на радиоспектрометре Varian VXR-300 с рабочей частотой генератора 300 МГц для растворов соединений в дейтерохлороформе или дейтеродиметилсульфоксиде с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", элюент — эфир, проявитель — пары иода. Элементный анализ выполняли на анализаторе Carlo Erba.

N-(п-нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоксимид (2). К раствору 4,92 г (0,03 Моль) эндикового ангидрида 1 в 30 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 4,14 г (0,03 Моль) п-нитроанилина. Реакционную смесь кипятили в течении 6-8 часов до окончания реакции (данные ТСХ). Уксусную кислоту удаляли в вакууме, к остатку добавляли воду, выпавший осадок имида отфильтровывали, высушивали и очищали перекристаллизацией из спирта. Выход — 6,03 г (70,8%).

N-(п-нитрофенил)-экзо-5,6-эпоксибицикло[2.2.1]гептан-эндо, эндо-2,3-дикарбоксимид (3). К раствору 4,26 г (0,015 Моль) имида 2 в 30 мл 98%-ной муравьиной кислоты добавляли по каплям при перемешивании 4,5 мл (0,045 Моль) 35%-ного водного раствора пероксида водорода и продолжали перемешивание при температуре 40-50°C в течении 2 ч. Летучие продукты удаляли в вакууме, к твердому остатку добавляли воду, выпавший продукт

отфильтровывали, высушивали и очищали перекристаллизацией из спирта. Выход — 3,34 г (74,2%).

Эндо-3-(п-нитрофенилкарбамоил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-карбоновая кислота (4). К раствору 2,84 г (0,01 Моль) имида 2 в 20 мл 1,4-диоксана добавляли при перемешивании по каплям 40 мл 1N раствора гидроксида натрия и продолжали перемешивание в течение 3-4 ч при температуре 50-60°C. После охлаждения реакционную смесь осторожно подкисляли разбавленной соляной кислотой, выпавший осадок амидокислоты отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из спирта. Выход — 1,82 г (60,3%).

N-(п-Нитрофениламино)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоксимид (5). Получен по методике, приведенной в работе [6]. Выход — 2,01 г (70,1%), Т.пл. — 231-232°C, согласно [6] Т.пл. — 230-232°C.

N-(п-Нитробензоиламино)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоксимид (6). Получен по методике, приведенной в работе [6]. Выход — 5,02 г (51,2%), Т.пл. — 137-138°C (2-пропанол), согласно [6] Т.пл. — 137-138°C.

N-(п-нитробензоиламино)-экзо-5,6-эпоксибицикло[2.2.1]гептан-эндо, эндо-2,3-дикарбоксимид (7). К раствору 3,27 г (0,01 Моль) соединения 6 в 15 мл 98%-ной муравьиной кислоты добавляли при перемешивании 1,36 г (1,18 мл, 0,02 Моль) 50%-ного водного раствора пероксида водорода при комнатной температуре, поднимали температуру до 30-35°C и продолжали перемешивание при этой температуре до окончания реакции (данные ТСХ). После удаления муравьиной кислоты твердый остаток промывали насыщенным раствором карбоната натрия, продукт высушивали на воздухе и очищали перекристаллизацией из смеси 2-пропанола и воды. Выход — 2,73 г (79,5%).

N-(п-нитрофенилсульфониламино)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоксимид (8). К раствору 1,78 г (0,01 Моль) 2-аминобицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоксимида в 10 мл абсолютного пиридина добавляли при перемешивании 2,21 г (0,01 Моль) п-нитрофенилсульфонилхлорида. Перемешивание продолжали до окончания реакции по данным ТСХ. Растворитель удаляли в вакууме, твердый остаток растворяли в

20 мл смеси (1:1) хлороформа и насыщенного водного раствора карбоната натрия, органический слой отделяли, высушивали над прокаленным сульфатом магния, хлороформ удаляли, остаток кристаллизовали из 2-пропанола. Выход — 2,23 г (61,4%).

3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил-уксусная кислота (9). Получена по методике, приведенной в работе [10]. Выход продукта — 10,0 г (74,2%), Т. пл. — 152-153°C, Т.пл. согласно [10] — 152-153°C; [25] 154-155°C; [26] 147-148°C.

Морфолиламид 3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил-уксусной кислоты (10). К перемешиваемой смеси 0,17 мл (2 ммоль) морфолина и 0,16 мл (2 ммоль) сухого пиридина в 5 мл безводного хлороформа добавляли в течение 30 минут по каплям 0,5 г (2 ммоль) хлорангидрида 3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил-уксусной кислоты, растворенного в 5 мл сухого хлороформа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до окончания реакции (данные ТСХ), летучие вещества удаляли в вакууме, твердый остаток промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход — 0,45 г (77,6%).

N-(п-Нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксимид (11). К смеси 0,69 г (5 ммоль) п-нитроанилина и 0,70 мл (5 ммоль) триэтиламина в 10 мл диэтилового эфира добавляли по каплям раствор 0,78 г (5 ммоль) хлорангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновой кислоты в 10 мл диэтилового эфира, перемешивание продолжали до окончания реакции по данным ТСХ. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре небольшим количеством диэтилового эфира, высушивали на воздухе и подвергали перекристаллизации. Выход — 0,95 г (73,6%).

Выводы

1. Осуществлен синтез группы имидов и гидразидов ряда норборнена и их эпоксидных производных.

2. Исследована нейротропная активность синтезированных соединений, проанализировано влияние структуры на характер и силу нейротропного действия препаратов.

Литература

1. Касьян Л.І., Крищик О.В., Пальчиков В.А., Тарабара І.М. // Вісник ДНУ. Хімія. — 2004. — Вип. 10. — С. 10-23.
2. Заявка 63-132887 (1988) Япония // РЖХим. — 1990. — 70108П.
3. Пат. 5011841 (1991) США // РЖХим. — 1992. — 90245П.
4. Заявка 228/53 (1990) Япония // РЖХим. — 1992. — 120111П.
5. Заявка 62-123179 (1987) Япония // РЖХим. — 1989. — 10153П.
6. Крищик О.В., Касьян А.О., Тарабара І.М. та ін. // ЖОрХ. — 2004. — Т. 40, вип. 8. — С. 1188-1193.
7. Касьян Л.І., Бондаренко Я.С., Тарабара І.М. та ін. // Вісник ДНУ. Хімія. — 2004. — Вип. 10. — С. 3-9.
8. Пат. 10504 А (1996) Україна // Б.В. — 1996. — №4.
9. Пат. 46836 (2002) Україна // Б.В. — 2002. — №6.
10. Тарабара І.М., Яровой М.Ю., Ісаєв А.К., Касьян Л.І. // Вісник ДНУ. Хімія. — 2002. — Вип. 8. — С. 36-41.
11. Малиновський М.С., Касьян Л.І., Овсяник В.Д. // ЖОрХ. — 1971. — Т. 36, вип. 10. — С. 2139-2143.
12. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. — М.: Мир, 1965. — 209 с.

13. Зефіров Н.С., Соколов В.И. // Усп. хим. — 1967. — Т. 36, вып. 2. — С. 243-268.
14. Касьян Л.И., Крищик О.В., Умрихіна Л.К., Касьян А.О. // Вісник ДДУ. Хімія. — 1998. — Вип. 3. — С. 87-91.
15. Касьян Л.И., Касьян А.О., Оковитый С.И., Тарабара И.Н. Алициклические эпоксидные соединения. Реакционная способность. — Днепропетровск: Вид-во ДДУ, 2003. — 516 с.
16. Zefirov N.S., Kasyan L.I., Gnedenkov L.Y. et al. // Tetrahedron Lett. — 1979. — №11. — P. 949-950.
17. Шашков А.С., Черепанова Е.Г., Касьян Л.И. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1980. — №3. — С. 564-569.
18. Прозоровский В.Б. // Фармакол. и токсикол. — 1962. — Т. 25, №1. — С. 115-119.
19. Rodgers R.J., Randall J., Pittock F. // Neurofarmacol. — 1985. — Vol. 24. — P. 333-336.
20. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — С. 38-44.
21. Лукьянова Л.Д. // Итоги науки и технологии. Фармакология. Химиотерапевтические средства. — 1991. — Т. 27. — С. 4-26.
22. Касьян Л.И., Зленко О.Т., Мамчур В.Й. та ін. // Фармац. журн. — 2002. — №2. — С. 59-62.
23. Зленко Е.Т., Касьян А.О., Тарабара И.Н. и др. // Вопр. химии и хим. технол. — 2004. — №4. — С. 85-89.
24. Boehme W.R., Siegmund E.A., Scharpf W.G., Schipper E. // Med. Pharm. Chem. — 1962. — P. 451-464.
25. Koch H., Kotlan J., Farkouh E., Linder M. // Mh. Chem. — 1971. — Bd.102. — P. 609-621.
26. Biagini S.C.G., Bush S.M., Gibson V.C. et al. // Tetrahedron Lett. — 1995. — Vol. 51, №26. — P. 7247-7262.

Надійшла до редакції 31.10.2005 р.