

УДК 615.214 + 547.416.4

Синтез и биологическая активность производных 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекана

Т. Г. ТОЛСТИКОВА¹, Е. А. МОРОЗОВА¹, С. В. СЫСОЛЯТИН², А. И. КАЛАШНИКОВ², Ю. И. ЖУКОВА², В. Н. СУРМАЧЕВ²¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

E-mail: morozova@nioch.nsc.ru

²Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения РАН, ул. Социалистическая, 1, Бийск 659322 (Россия)

E-mail: admin@ipcet.ru

Аннотация

Описаны синтез и исследована биологическая активность производных 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекана.

Ключевые слова: производные 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло-[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]-додекана, антиконвульсивная, противотревожная активность, мыши

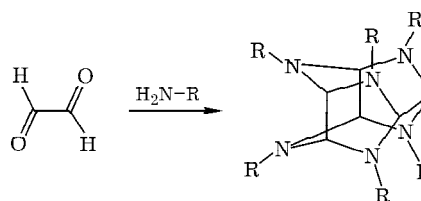
ВВЕДЕНИЕ

Интерес к производным 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекана, синтез которых ранее велся исключительно с целью создания технологий получения высокоэнергетических веществ [1], обусловлен их необычной структурой. Эти соединения представляют собой каркасные азотистые гетероциклы, что позволяет ожидать наличия у них биологической активности. Согласно предварительному проведенному авторами статьи анализу по программе PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances, 2007, V. Poroiakov, D. Filimonov *et al.*), производные 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекана могут обладать разнообразной биологической активностью, в том числе нейротропной. Однако исследования *in vivo*, которые могли бы подтвердить это разнообразие предсказанной активности, ранее не проводились. В связи с этим целью данной работы было изучение фармакологических свойств производных 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекана.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Химия

Синтез производных 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекана для исследования биологической активности осуществляли каскадной конденсацией глиоксаля с соответствующими аминами:



R = цианоэтил (1), аллил (2), бензил (3)

и трансформацией заместителей в гетероциклическом кольце гексабензильного производного, у которого бензильные группы достаточно подвижны (схема 1).

2,4,6,8,10,12-Гекса-(2-цианоэтил)-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекан 1. В трехгорлую колбу вместимостью 250 мл, снабженную термометром и мешал-

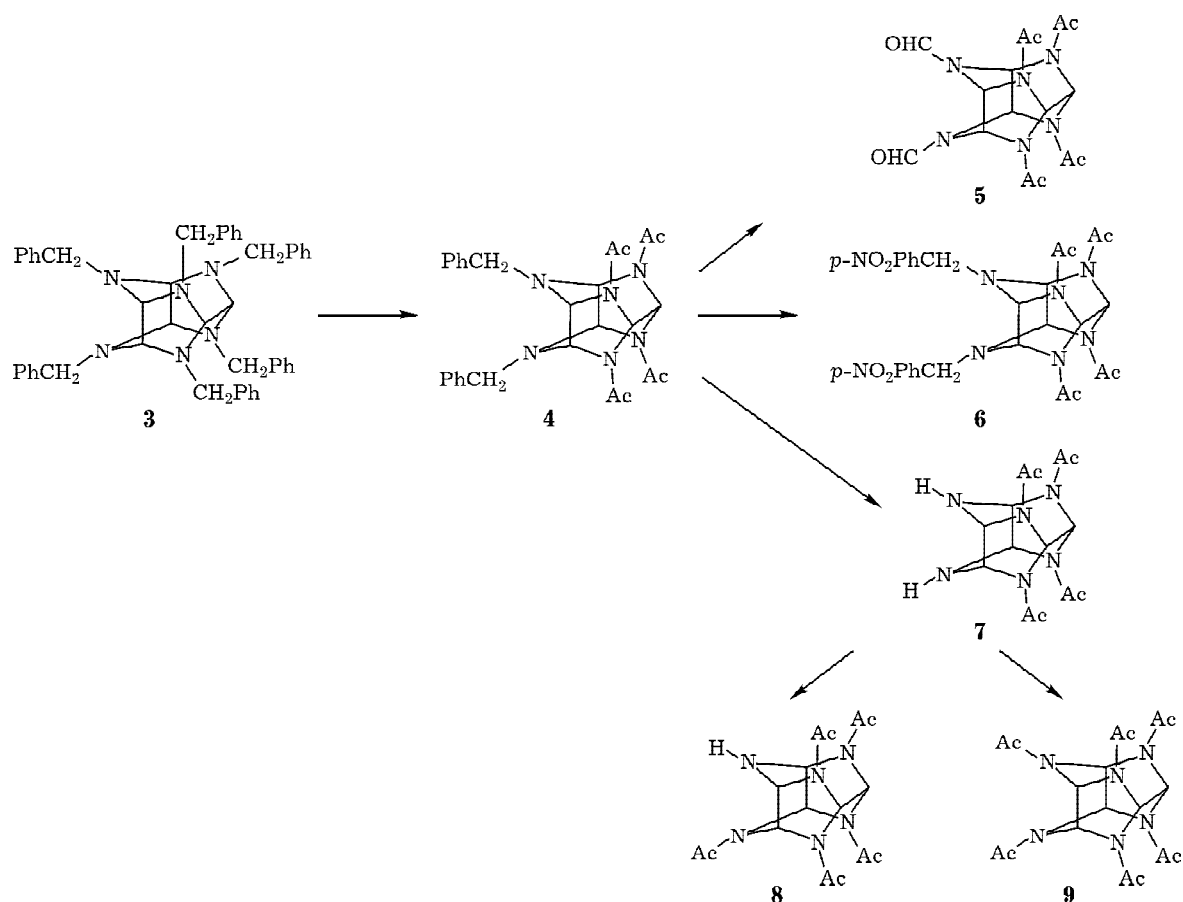


Схема 1.

кой, помещают 7.8 г (0.11 моль) 3-аминопропионитрила, 78 мл ацетонитрила и 0.1 мл муравьиной кислоты. При температуре 25 °С в течение 30 мин дозируют в колбу 7.26 г (0.05 моль) 40 % водного раствора глиоксаля. Затем массу выдерживают при той же температуре в течение 4 ч. По окончании выдержки упаривают под вакуумом растворитель, а остаток обрабатывают 50 % раствором этанола. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 50 % раствором этанола и высушивают на воздухе. Выход гекса(2-цианоэтил)гексаазаизовурцитана составляет 18 %. Т. пл. 145–148 °С. ЯМР-спектры ^1H , м.д.: τ -2.64 (CH_2 4H), τ -2.70 (CH_2 8H), τ -2.84 (CH_2 8H), τ -2.91 (CH_2 4H), δ -4.45 (CH 4H), δ -4.59 (CH 2H); ^{13}C , м.д.: 16.75 (CH_2), 17.20 (CH_2), 48.73 (CH_2), 49.45 (CH_2), 62.09 (CH), 64.95 (CH), 119.12 (C).

2,4,6,8,10,12-Гексааллил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекан 2. В колбу вместимостью 500 мл, снабженную мешалкой, термометром и капельной ворон-

кой, помещают 150 мл ацетонитрила, 53 г (0.93 моль) аллиламина и 2 г 50 % раствора муравьиной кислоты. При температуре 20 °С дозируют к массе 44.95 г (0.31 моль) 40 % раствора глиоксаля. Затем реакционную массу выдерживают при той же температуре в течение 1 ч. После этого массу выдерживают в течение 2 сут при -18 °С. Выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают на фильтре изопропиловым спиртом и высушивают на воздухе. Выход составляет 49 %. Т. пл. 40–42 °С. ЯМР-спектры ^1H , м.д.: τ -3.42 (CH_2 8H), τ -3.53 (CH_2 4H), δ -4.28 (CH 4H), δ -4.42 (CH 2H), τ -5.05 (CH_2 4H), τ -5.18 (CH_2 8H), δ -5.42 (CH 2H), 5.59 (CH 4H); ^{13}C , м.д.: 54.50 (CH_2), 55.22 (CH_2), 66.90 (CH), 69.76 (CH), 117.70 (CH_2), 133.49 (CH), 135.44 (CH).

2,4,6,8,10,12-Гексабензил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекан 3. В колбу, снабженную мешалкой, помещают 170 мл бензиламина (1.56 моль), 130 мл дистиллированной воды, 1430 мл ацетонитрила и 5.4 мл

98 % муравьиной кислоты. Затем в течение 1 ч дозируют в реакционную массу 94.25 г 40 % водного раствора глиоксаля (0.65 моль) при температуре не выше 20 °С. Реакционную массу выдерживают при комнатной температуре в течение 17–20 ч. Образовавшийся кристаллический продукт отфильтровывают и промывают на фильтре холодным ацетонитрилом. Выход 121 г (76 % в пересчете на бензил-амин), т. пл. 145–150 °С. Для очистки полученный сырец перемешивают в 240–250 мл ацетонитрила при температуре 50 °С в течение 15–20 мин. Затем массу охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают, промывают ацетонитрилом. После сушки на воздухе получают 115–118 г продукта (т. пл. 150–153 °С). ЯМР-спектры ¹H, м. д.: δ-3.59 (CH₂ 2H), δ-4.03 (CH 4H), τ-4.09 (CH₂ 8H), τ-4.16 (CH₂ 4H), δ-7.22 (CH-ar 30H); ¹³C, м.д.: 56.62, 57.29, 77.53, 80.94, 127.11, 128.51, 128.82, 129.67, 141.34.

4,10-Дибензил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло-[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекан 4. В автоклав емкостью 1 л, снабженный мешалкой и рубашкой для подачи теплоносителя, при комнатной температуре последовательно загружают 80 г гексабензилгексаазаизовюрцитана (0.11 моль), 16 г 6 % палладия на сибуните (влажность 50 %), предварительно обезвоженного диметилформамидом, 240 мл диметилформамида, 1.44 мл бромбензола. Затем в массу при перемешивании вносят 120 мл уксусного ангидрида (1.27 моль). После этого автоклав герметизируют, продувают азотом и затем водородом. В рубашку подают теплоноситель с температурой 50 °С. При давлении водорода в аппарате 4–5 атм полнота поглощения водорода 12 л (120 %) достигается за 4–4.5 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают вместе с катализатором и промывают на фильтре 50–60 мл этилового спирта, получая смесь катализатора и дибензилтетраацетилгексаазаизовюрцитана. Эту смесь экстрагируют 1 л кипящего хлороформа, отфильтровывают катализатор, фильтрат упаривают и получают 46.7 г (выход 80 %) дибензилтетраацетилгексаазаизовюрцитана. Т. пл. 319–322 °С. ЯМР-спектры ¹H, м.д.: κ-2.03 (CH₃ 12H), τ-4.07 (CH₂ 4H), δ-5.43 (CH 4H), δ-6.50 (CH

2H), 7.31 (CH-ar 10H); ¹³C, м.д.: 20.73 (CH₃), 22.11 (CH₃), 56.43 (CH₂), 69.68 (CH), 70.59 (CH), 128.05 (CH-ar), 128.67 (CH-ar), 128.93 (CH-ar), 136.74 (C-ar), 168.26 (C).

4,10-Диформил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло-[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекан 5. Смесь 46.7 г дибензилтетраацетилгексаазаизовюрцитана и 8.5 г палладиевого катализатора подсушивают на воздухе и помещают в утку для гидрирования, закрепленную на встряхивателе. Затем вносят 102 мл 98 % муравьиной кислоты, продувают утку водородом и начинают встряхивание. Расчетное количество водорода (4.5 л) поглощается за 4–5 сут. По окончании гидрирования катализатор отфильтровывают, промывают 20 мл муравьиной кислоты и 10 мл воды. Фильтрат упаривают на роторном испарителе досуха. Полученную смолу обрабатывают 100 мл этилацетата. Выпавший в осадок кристаллический продукт отфильтровывают и сушат на воздухе, получая 30.5 г (85 %) диформилтетраацетилгексаазаизовюрцитана. Т. пл. 293–296 °С. ЯМР-спектры ¹H (CHCl₃) м.д.: м-1.55–2.30 (CH₃ 12H), м-6.06–6.68 (CH 4H), с-7.25 (CH 2H), с-8.34 (CH 2H); ¹³C (CHCl₃-d), δ, м.д.: 20.82, 21.75 (CH₃); 60.28, 66.24, 72.13 (CH); 167.68, (CHO); 167.70 (C).

4,10-Ди-(пара-нитробензил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан 6. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и термометром, загружают 30 мл 98 % азотной кислоты, охлаждают массу жидким азотом до температуры –33 °С, после чего дозируют в нее 6 г дибензилтетраацетилгексаазаизовюрцитана. Реакционную массу выдерживают при температуре –28...–32 °С в течение 1 ч, после чего разбавляют ледяной водой до 500 мл. Осадок промывают ледяной водой (декантация), отфильтровывают, промывают водой на фильтре. Высушенный на воздухе осадок обрабатывают 40 мл ацетонитрила при температуре 40–45 °С. Продукт отфильтровывают и промывают на фильтре 8 мл ацетонитрила. После сушки на воздухе получают 3.6 г 4,10-ди-(пара-нитробензил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Концентрированием фильтрата под вакуумом выделяют еще 0.9 г продукта. Т. пл. 262–272 °С (из ацетонитрила). Найдено, %: С 55.45, Н 5.16, N 18.39. C₂₈H₃₀N₈O₈.

Вычислено, %: С 55.44, Н 4.98, N 18.47. ЯМР-спектры ^1H (ДМСО- d_6) м.д.: м-1.82 (CH_3 12Н), т-4.08 (CH_2 4Н), д-5.42 (СН 4Н), д-6.45 (СН 2Н), 7.78 (СН-ар 4Н), 8.26 (СН-ар 4Н). ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.70, 21.98 (CH_3); 54.14, 54.75 (CH_2); 68.14, 69.75, 70.72, 72.67 (СН); 123.38, 129.36, 129.89 (СН-ар); 146.78, 146.92 (С-ар); 167.04, 167.99 (С).

2,6,8,12-Тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекан 7. Смесь 46.7 г дибензилтетраацетилгексаазаизоюрцитана с 8.5 г палладиевого катализатора подсушивают на воздухе и помещают в утку для гидрирования, закрепленную на встряхивателе. Затем вносят 102 мл уксусной кислоты, продувают утку водородом и начинают встряхивание. Расчетное количество водорода (4.5 л) поглощается за 7–8 сут. По окончании гидрирования катализатор отфильтровывают, промывают 20 мл уксусной кислоты и 10 мл воды. Фильтрат упаривают на ротормном испарителе досуха. Полученную смолу обрабатывают 100 мл этилового спирта. Выпавший в осадок кристаллический продукт отфильтровывают и сушат на воздухе, получая 30.5 г тетраацетилгексаазаизоюрцитана. Т. пл. 360 °С (с разложением). ЯМР-спектры ^1H (CDCl_3) м.д.: м-1.80–2.14 (CH_3 12Н), м-4.02–4.25 (NH 2Н), м-5.20–5.30 (СН 4Н), м-6.00–6.50 (СН 2Н); ^{13}C (CDCl_3): 20.43, 25.48 (CH_3); 47.5, 56.2, 61.3, 67.9 (СН); 161.0, 166.0 (С).

2,6,8,10,12-Пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизоюрцитан 8. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и термометром, загружают 6.2 г 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизоюрцитана, 90 мл ледяной уксусной кислоты и 60 мл уксусного ангидрида и выдерживают при температуре 55–60 °С в течение 12 ч. Реакционную массу упаривают под вакуумом, остаток обрабатывают 120 мл этилацетата (кипячение 30 мин) и выдерживают 12 ч при перемешивании. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этилацетатом и сушат на воздухе. Масса полученного продукта составила 6.1 г. Продукт повторно обрабатывают 60 мл этилацетата и получают 5.6 г 2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизоюрцитана с содержанием основного вещества 98 %. Т. пл. 305–306 °С. ЯМР-спектры ^1H (ДМСО- d_6) м.д.: к-2.04 (CH_3 12Н), к-2.41 (CH_3 3Н), м-6.04–7.10 (СН 6Н), 8.31 (СН 1Н), 7.78 (СН-ар 4Н), 8.26 (СН-ар 4Н); ^{13}C (ДМСО-

d_6 , δ , м.д.): 19.20, 20.0, 20.2, 58.7, 59.5, 64.7, 64.9, 70.5, 159.8, 166.0, 166.5, 168.1.

2,4,6,8,10,12-Гексаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекан 9. В трехгорлую колбу вместимостью 250 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 10 г (0.03 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекана и 100 мл ацетонитрила. К полученной суспензии приливают 21 мл (0.3 моль) ацетилхлорида, после чего массу нагревают до 50 °С и выдерживают при этой температуре в течение 24 ч. Полученный раствор упаривают под вакуумом досуха. Остаток, представляющий собой смолообразную массу темно-коричневого цвета, обрабатывают 50 мл ацетона. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре ацетоном и высушивают на воздухе. Сырой продукт перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход очищенного продукта с т. пл. 310–311 °С составляет 70 % от теоретического. ЯМР-спектры ^1H , м.д.: к-2.01 (CH_3 6Н), к-2.05 (CH_3 12Н), д-5.06 (СН 2Н), д-5.67 (СН 2Н), д-5.85 (СН 2Н); ^{13}C , м.д.: 22.67 (CH_3), 22.85 (CH_3), 23.23 (CH_3), 56.17 (СН), 60.77 (СН), 154.73 (С), 156.64 (С). Элементный анализ: вычислено, %: С 67.92, Н 3.77, N 13.21. Получено, %: С 68.12, Н 3.01, N 13.69.

Фармакология

Исследование влияния агентов на центральную нервную систему (ЦНС) проводили на белых беспородных мышцах массой 20–25 г на стандартных скрининговых тестах [2]. Все изучаемые соединения растворяли в воде с твином-80 и вводили однократно внутрижелудочно в дозе 10 мг/кг (по 0.2 мл на 10 г массы животного). Тестирование фармакологической активности проводили через 1 ч после введения агентов. Животные контрольной группы получали эквивалентные объемы растворителя.

Исследование влияния агентов на двигательную-эмоциональную активность животных в установке TruScan. Животных помещали в центр фотосенсорной установки TruScan (Coulbourn Instruments, США), где в течение 2 мин регистрировали показатели вертикальной и горизонтальной активности.

“Коразоловую токсичность” вызывали введением коразола (80 мг/кг, внутривенно).

В каждой группе оценивали процент гибели животных, результат представляли в виде изменения процента летальности по сравнению с контрольной группой.

“Хлоралгидратовый сон” воспроизводили путем введения хлоралгидрата (350 мг/кг, внутривенно), действие снотворного препарата оценивали по длительности бокового положения животных, по утрате и восстановлению рефлекса переворачивания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования влияния агентов на двигательную-эмоциональную активность животных установлено, что ни одно из изученных соединений не влияет на горизонтальную двигательную активность (табл. 1). Следует отметить, что только агенты 4, 5 и 7 в дозе 10 мг/кг достоверно угнетают вертикальную активность, уменьшая количество вертикальных стоек и время, проведенное в них, что косвенно может свидетельствовать об общем снижении тревожности животных. Агент 1 увеличивает время, проведенное в стойках, не изменяя при этом их количества, что, вероятно, указывает на преобладание у животных так называемого длительного груминга

и может свидетельствовать об усилении эмоционального статуса животных. На это же указывает и снижение исследовательской реакции животных в этой группе. Остальные агенты не оказывают какого-либо выраженного влияния на двигательную-эмоциональную активность животных.

Следующий тест, позволяющий оценить воздействие веществ на ЦНС, а именно, воздействие агентов на ГАМК-эргическую систему, – это “коразоловая токсичность”. Ниже приведены данные о влиянии агентов 1–9 на токсическое действие коразола (летальность животных, в процентах относительно контроля):

1	2	3	4	5	6	7	8	9
-24	-16	-16	-50	-74	+50	-100	-16	-50

где знаки “-” и “+” означают снижение или увеличение летальности по сравнению с контролем соответственно. Видно, что агент 7 показал высокую противосудорожную активность в этом тесте, полностью предотвращая вызванную коразолом блокаду ГАМК-рецепторов и проявляя свойства ГАМК-миметика. Также достаточно выраженную противосудорожную активность в этом же тесте обнаружили агенты 4, 5 и 9. Соединение 6 проявило себя в качестве ГАМК-литика, усилив токсическое действие коразола в 1.5 раза. Остальные агенты в

ТАБЛИЦА 1

Влияние производных 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекана на показатели двигательной-эмоциональной активности животных

Агент	А	Б	В	Г	Д	Е	Ж	З	И
Контроль	13.6±1.2	98.0±3.1	350.5±36.0	2.9±0.3	21.5±3.1	12.3±1.8	22.0±2.8	5.5±1.1	7.4±0.9
1	14.1±1.0	100.8±2	325.2±28.9	2.7±0.2	19.3±2.0	13.6±2.4	33.2±4.0*	3.3±0.7	3.9±0.7**
6	14.3±0.8	101.9±1.4	281.4±17.2	2.3±0.1	18.1±1.4	10.0±0.9	18.9±1.9	5.4±0.7	7.6±1.5
8	11.1±0.8	103.3±1.8	370.7±22.4	3.1±0.2	16.8±1.8	15.4±1.7	29.3±2.5	4.5±0.6	5.4±0.9
Контроль	11.5±1.5	103.3±2.4	308.5±33.2	2.53±0.3	16.8±2.4	13.9±1.8	25.6±2.5	6.75±0.9	7.88±1.2
4	10.75±0.5	104.5±1.0	270.9±16.9	2.45±0.3	15.5±1.0	7.3±1.2**	12.6±3.4**	6.1±1.0	6.9±1.1
5	9.9±1.0	105.9±2.1	281.1±17.7	2.29±0.15	14.1±2.1	5.8±1.6**	9.0±3.6**	5.9±0.8	6.5±1.1
7	13.0±1.1	100.8±2.7	272.0±18.6	2.21±0.2	19.3±2.7	7.6±1.1**	13.0±2.1**	7.0±0.7	8.63±1.0
Контроль	11.4±1.2	105.9±1.7	284.1±24.3	2.3±0.2	12.9±1.3	8.9±1.7	16.0±2.7	6.1±0.9	8.3±1.5
2	11.3±1.4	106±1.9	275.7±30.7	2.2±0.3	14.0±1.9	10.5±2.0	14.8±3.1	7.3±0.8	10.1±1.6
3	14±1.2	101.0±2.0	316.9±27.4	2.6±0.2	19.0±2.0*	14.3±2.0	22.6±3.9	6.3±1.2	7.9±1.6
9	13.1±1.7	102.8±2.8	296.2±26.4	2.4±0.2	14.7±1.4	13.4±2.0	19.3±3.2	6.4±0.7	6.6±1.1

Примечание. А – общая двигательная активность, Б – время активности, с; В – пройденное расстояние, см; Г – скорость движения, см/с; Д – неподвижный момент, с; Е – количество вертикальных стоек, Ж – время, проведенное в стойках, с; З – количество исследованных отверстий; И – время исследовательской реакции, с.

*p < 0.05, **p < 0.01 относительно контроля.

ТАБЛИЦА 2

Влияние производных 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло-[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекана на продолжительность хлоралгидратового сна

Агент	Латентное время засыпания, мин	Продолжительность сна, мин
Контроль	4.16±0.66	62.0±9.3
1	3.34±0.1	96.5±14.5
2	1.86±0.15**	85.5±8.6
3	4.83±0.23	73.1±5.5
4	3.29±0.09	100.5±10.4*
5	3.64±0.51	60.5±6.1
6	3.44±0.27	106.3±10.5**
7	3.11±0.27	86.6±10.0
8	3.68±0.3	108.8±18.1*
9	3.23±0.41	72.6±11.8

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ относительно контроля.

тесте “коразоловая токсичность” не проявили какой-либо выраженной активности.

Тест “хлоралгидратовый сон” позволяет оценить влияние агентов на снотворное действие барбитуратов. Результаты проведенного исследования (табл. 2) показывают, что агенты **4**, **6** и **8** увеличивают продолжительность действия хлоралгидрата (на 62, 71.5 и 75.5 % соответственно), действуя аналогично имипраминоподобным препаратам, а агент **2** сокращает время засыпания животных в 2.2 раза, не влияя при этом на продолжительность самого сна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного скрининга влияния агентов на ЦНС выяв-

лены наиболее активные соединения, перспективные для дальнейшего исследования. Установлено, что агент **9** перспективен в качестве противосудорожного средства, агенты **5** и **7** интересны как антиконвульсанты с противотревожной активностью, а у агента **4** наряду с противосудорожной активностью наблюдаются также анксиолитические свойства. Агент **8** может рассматриваться как потенцирующий действие снотворных препаратов, а агент **6** отличается аллостерической стимуляцией ЦНС, действующий одновременно и на ГАМК-эргическую систему, и на кору головного мозга.

Для соединений, проявивших наибольшую активность, на мышах определена острая токсичность при однократном внутрижелудочном введении. Установлено, что величина LD₅₀ для агентов **4**, **7** превышает 2000 мг/кг, а для агентов **5**, **6**, **8**, **9** составляет свыше 1000 мг/кг. Все соединения относятся к 3-му (умеренно-токсичному) классу веществ.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН “Фундаментальные науки – медицине” № 21.3 (“Разработка способов получения и исследования биологической активности производных 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло-[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекана”).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Сысолятин С. В., Лобанова А. А., Черникова Ю. Т., Сакович Г. В. // Усп. химии. 2005. Т 74. С. 830.
- 2 Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005.