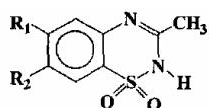


Винахід належить до органічної хімії, конкретно до нових дифторметокси-похідних бензотіадіазина загальної формули (I)

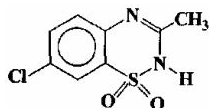


I

Ia R₁ = H, R₂ = OCHF₂; I6 R₁ = OCHF₂, R₂ = H

Сполуки, що заявляються, є новими і в літературі не описані.

Цінність речовин подібного типу - 7(6)дифторметокси-3-метил-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксидів полягає в тому, що вони є фторовмісними аналогами відомого антигіпертензивного засобу «Діазоксид» (II) [1, 2].



II

Діазоксид в сучасній медицині розглядається, як один з основних периферичних вазодилаторів, який до того ж проявляє і кардіопротекторні властивості.

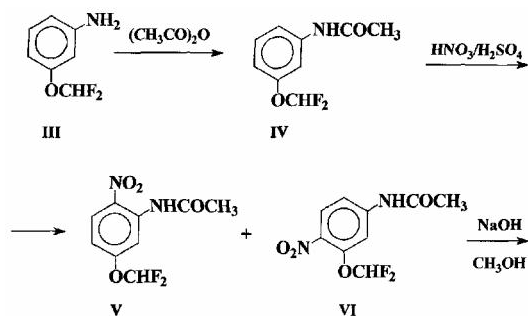
В останній час з'явилась велика кількість публікацій, в яких окреслені перспективи використання аналогів діазоксиду, зокрема для лікування діабету [3, 4], психічних порушень [5], ВІЛ-інфекції [6]. Фармакологічна дія похідних 1,2,4-бензотіадіазинів пов'язана з їх здатністю активувати АТФ-залежні калієві канали клітин [7].

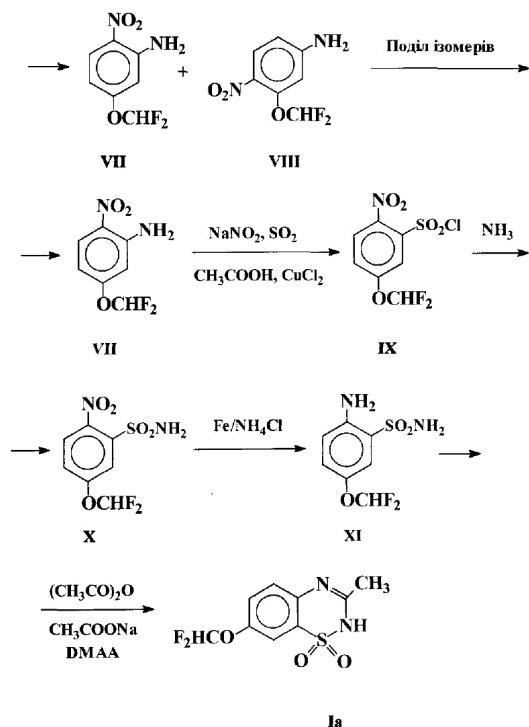
Відомо, що введення фторовмісних замісників в молекули потенційно біологічно-активних сполук сприяє проявленню фармакологічної дії, підвищує стійкість речовин, знижує їх токсичність [8]. Раніше [9, 10]. було показано, що фторовмісні активатори калієвих каналів, якими є аналоги препарату пінацидил, мають більш виражені кардіопротекторні властивості та значно меншу токсичність за нефторовані аналоги цього препарату.

Задача винаходу - створення нових фторовмісних аналогів діазоксиду - потенційно біологічно-активних речовин з покращеними властивостями.

Задача вирішується шляхом синтезу нових хімічних сполук - 7(6)дифторметокси-3-метил-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксидів (I) - аналогів діазоксиду, які містять в положенні 7 або 6 конденсованого гетероциклу фармакоформу дифторметокси-групу замість атому хлора.

Синтез 7-дифторметокси-3-метил-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксиду (Ia) здійснюється виходячи з 3-дифторметоксианіліну (III) за схемою:



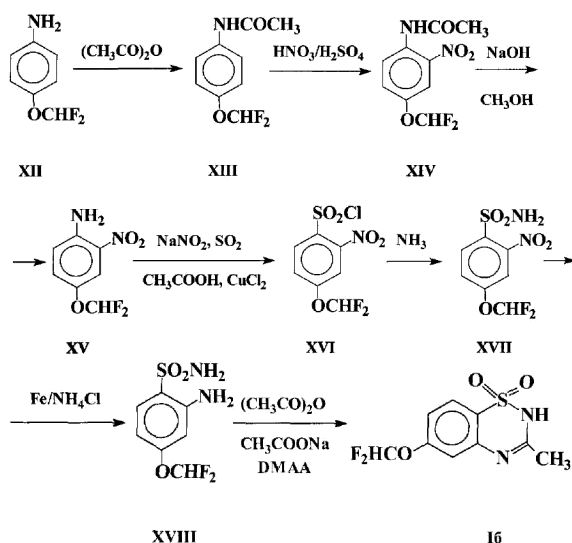


Взаємодія 3-дифторметоксианіліну (III) з оцтовим ангідридом приводить до утворення ацетильного похідного (IV). Потім сполуку (IV) нітрують сумішшю азотної (густина 1.41) та сірчаної (густина 1.84) кислот у об'ємному співвідношенні 1:1. При цьому утворюється суміш продуктів нітрування (V та VI) у молярному співвідношенні 2:1. Після омилення цієї суміші розчином гідроксиду натрію з масовою часткою основної речовини 10% була отримана суміш 2-нітро-5-дифторометоксианіліну (VII) та 4-нітро-5-дифторометоксианіліну (VIII) у молярному співвідношенні 2:1. Отримані аміно продукти розділяють колоночною хроматографією на силікагелі марки MN-Kiesel-gel-60. Елюент - хлористий метилен. Необхідний для подальших перетворень фторовмісний о-нітроанілін (VII) був отриманий, виходячи зі сполуки (IV) з виходом біля 45%.

Нітроанілін (VII) діазотували розчином нітриту натрію в соляній кислоті з масовою часткою основної речовини 20% при температурі $(0 \pm 2)^\circ\text{C}$, потім утворену діазонієву сіль вводили у взаємодію з сірчистим газом в оцтовій кислоті в присутності хлориду міді (II) при тій же температурі.

Таким чином одержували 2-нітро-5-дифторометоксибензолсульфохлорид (IX), який розчиняли в безводному етері та насичували його розчин при температурі $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ амоніаком, суміш витримували 1 год і після випаровування розчинника одержували сульфамід (X). Відновлення нітросульфаміда (X) залізом у водно-спиртовому розчині хлористого амонію приводить до аміно сульфаміда а (XI), який ацетилують оцтовим ангідридом *in situ* до диацетильного похідного, замикання якого в присутності ацетату натрію приводить до бажаного аналогу діазоксиду (Ia).

Синтез 6-дифторметокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксида (16) здійснюється аналогічно виходячи з доступного 4-дифторметоксианіліну (XII) за схемою:



Слід підкреслити лише, що в данному випадку нітрування сполуки (XII) приводить тільки до одного можливого нітропродукту (XIV), і таким чином синтез дещо спрощується.

Склад та будова усіх нових сполук, що заявляються, підтверджені даними елементного аналізу та спектрами ПМР.

Далі наведені конкретні приклади одержання сполук, що заявляються.

Приклади

1. 7-Дифторметокси-3-метил-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид (Ia)

Суміш 7,15г (0,03моль) 2-аміно-5-дифторметоксибензолсульфаміду (XI) та 30мл оцтового ангідриду кип'ятять 2 години. Відганяють 15-20мл суміші оцтової кислоти та ангідриду, до залишка додають 15мл диметилацетаміду та 2,5г (0,03моль) безводного ацетата натрію. Реакційну суміш кип'ятять 6 годин, відганяють від неї розчинники до об'єму 10мл. Після охолодження залишок розмішують з 150мл води і створений кристалічний осад відділяють фільтруванням та кристалізують з водного метанолу. Вихід: 7,08г (90%). Т.пл.=230-238°C. Знайдено, %: С 40,97; Н 2,85; N 10,64. $C_9H_8F_2N_2O_3S$. Розраховано, %: С 41,42; Н 3,08; N 10,68. Спектр ПМР (ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2,30 с (3H, CH₃); 7,34-7,59 (1H, OCHF₂; 1H, H⁵; 1H, H⁶; 1H, H⁸); 12,18 с (1H, H⁴).

2. 6-Дифторметокси-3-метил-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид (Ia)

Одержаний аналогічним способом виходячи з 2-аміно-4-дифторметоксибензолсульфаміду (XVIII), Вихід: (91%). Т.пл.=227°C, Знайдено, %: С 41,05; Н 3,11; N 10,59. $C_9H_8F_2N_2O_3S$. Розраховано, %: С 41,42; Н 3,08; N 10,68. Спектр ПМР (ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2,30 с (3H, CH₃); 6,99 д (1H, H⁵); 7,24 д.д. (1H, H⁷); 7,38 т (1H, OCHF₂); 7,89 д (1H, H⁶); 12,12 с (1H, H⁴).

3. 3-Дифторометоксиацетанілід (IV).

Змішують 15,9г (0,1моль) 3-дифторометоксиацетаніліну та 12,5г (0,12моль) оцтового ангідриду. Суміш перемішують при температурі (60±2)°C протягом 1год. Оцтову кислоту відганяють в вакуумі (20мм рт.ст.) при температурі (60±2)°C. Залишок кристалізують із суміші бензол/гексан (1:3). Вихід сполуки (IV) 97%. Т.пл. 73-74°C.

4. 2-Нітро-5-дифторометоксианілін (VII)

Охолоджують до температури мінус (10±2)°C 10мл концентрованої сірчаної кислоти з масовою часткою основної речовини 96% (густина 1,84). При перемішуванні присипають до неї 10г (0,05моль) 3-дифторометоксиацетаніліду (IV). До утвореної суспензії, яку інтенсивно перемішують, прикапують суміш 10мл концентрованої азотної кислоти з масовою долею основної речовини 80% (питома вага 1,41) та 5мл концентрованої сірчаної кислоти з масовою долею основної речовини 96% (питома вага 1,84). Реакційну суміш охолоджують так, щоб її температура не підвищувалася вище за мінус 7°C. Після додавання всієї кількості нітруючої суміші продовжують перемішування утвореної маси при температурі (0±2)°C протягом 1год та виливають на льод. При цьому випадає осад, який відфільтровують, потім промивають водою так, щоб промивні води мали рН 7. Продукт, який є сумішшю ізомерних нітроацетанілідів (V та VI), змішують з розчином 5г (0,125моль) гідроксиду натрію в 25мл води та 25мл метанолу. Суміш інтенсивно перемішують при температурі 70-80°C 1год, а потім охолоджують при температурі (20±2)°C. Утворені кристали відфільтровують, кристалізують із водного метанолу з додаванням активованого вугілля. Продукт є сумішшю 2-нітро-5-дифторометоксианіліну (VII) та 4-нітро-5-дифторометоксианіліну (VIII) у молярному співвідношенні 2:1. Аміно продукти розділяють колоночною хроматографією на силікагелі марки MN-Kieselgel-60. Елюент - хлористий метилен. Вихід 2-нітро-5-дифторометоксианіліну (VII) з сполуки (IV) 45%. Т.пл. 83-84°C. Знайдено, %: С 41,40; Н 3,28; F 18,46. $C_7H_6F_2N_2O_3$. Розраховано, %: С 41,15; Н 2,94; F 18,61. ПМР (CDCl₃) δ , м.ч.: 6,13 с (2H, NH₂); 6,37 д.д. (1H, H⁴); 6,42 д (1H, H⁶); 6,51 т (1H, OCHF₂); 8,11 д (1H, H²).

5. 2-Нітро-5-дифторометоксибензолсульфохлорид (IX)

Розчиняють 8,16г (0,04моль) 2-нітро-5-дифторометоксианіліну (VII) при температурі (70±2)°C у 150мл соляної кислоти з масовою часткою основної речовини 20%. Утворений розчин при перемішуванні охолоджують до температури мінус (3±2)°C. При цьому випадає осад гідрохлориду 2-нітро-5-дифторометоксианіліну. До утвореної суспензії додають при перемішуванні розчин 2,76г (0,04моль) нітриту натрію у 20мл води з такою швидкістю, щоб температура реакційної маси не була вище 0°C. При цьому утворюється майже прозорий розчин солі діазонію.

У тригорлий реактор з механічною мішалкою, крапельною воронкою та барботером вносять 100мл льодяної оцтової кислоти та розчин 0,5г хлориду міді (II) в 10мл води. Суміш насичують при температурі (0±2)°C сірчистим газом, а потім при цій температурі пропускають струмень сірчастого газу і поступово додають раніше одержаний розчин солі діазонію з такою швидкістю, щоб температура суміші в реакторі не перевищувала 3°C. Після закінчення додавання солі перемішують при температурі (7±2)°C до припинення виділення газу (біля 40хв). Продукт екстрагують бензолом, сушать MgSO₄. Після того, як бензол відганяють та сушать в вакуумі 0,1мм рт.ст. при температурі (30±2)°C протягом 3год, вихід важкої олії - сульфохлориду (IX) кількісний.

6. 2-Нітро-5-дифторометоксибензолсульфамід (X).

Сульфохлорид (IX), 11,5г (0,04моль) розчиняють у 100мл безводного етеру та пропускають струмень амоніаку при кімнатній температурі (18±2)°C до завершення його поглинання (біля 1год). Перемішування продовжують ще 2год, потім випаровують розчинник у вакуумі, а залишок кристалізують із суміші бензол/гексан (1:2). Вихід 8,37г (78%). Т.пл. 95-98°C. Знайдено, %: N 10,50. $C_7H_6F_2N_2O_5S$ Розраховано, %: N 10,45. ПМР (CDCl₃) δ , м.ч.: 5,58 с (2H, SO₂NH₂); 6,67 т (1H, OCHF₂); 7,46 д.д. (1H, H⁴); 7,94 д.д. (1H, H²); 8,03 д. (1H, H⁶).

7. 2-Аміно-5-дифторометоксибензолсульфамід (XI),

До розчину 8г (0,03моль) нітросульфаміду (X) та 10г (0,187моль) NH₄Cl в 80мл метанолу та 45мл води при кипінні та розмішуванні додають невеликими порціями 10г (0,178моль) залізного порошка. Кип'ятять 1-1,5 години. Реакційну суміш фільтрують у гарячому стані через складчастий фільтр, промивають гарячим метанолом (3×20мл). До фільтрату додають 200мл води, при цьому коагулюють залишки заліза. Суміш фільтрують через складчастий фільтр. Якщо розчин забарвлений, кип'ятять зі зменшою активованого вугілля і знов фільтрують. Розчин випаровують до об'єму 150-200мл та залишають на ніч у холодильнику. Одержаний осад відфільтровують та сушать. Вихід 6,36г (89%). Т.пл. 105-107°C. Знайдено, %: N 11,94. $C_7H_8F_2N_2O_3S$. Розраховано, %: N 11,76. Спектр ПМР (CDCl₃) δ , м.ч.: 4,83 с (2H, NH₂); 4,97 с (2H, SO₂NH₂); 6,42 т (1H, OCHF₂); 6,79 д (1H, H³); 7,17 д.д. (1H, H⁴); 7,58 д (1H, H⁶).

8. 4-Дифторометоксиацетанілід (XIII).

Одержаний аналогічно 3-дифторометоксиацетаніліду (IV) виходячи з 4-дифторометоксианіліну (XII), Вихід 87%. Т.пл. 115-116°C

9. 2-Нітро-4-дифторометоксиацетанілід (XIV)

Ацетанілід (XIII) нітрують в тих же умовах, як сполуку (IV). Після виливання на льод випадає осад, який відфільтровують, промивають водою (рН 7), сушать на повітрі та кристалізують із суміші бензол/гексан (1:2). Вихід 78%. Т.пл. 69-71°C.

10. 2-Нітро-4-дифторометоксианілін (XV)

Омилюють ацетанілід (XIV) розчином гідроксиду натрію в тих же умовах, як суміш ацетанілідів (V) та (VI). Кристалізують із суміші бензол/гексан (1:2) з додаванням силікагелю. Продукт має вигляд помаранчевих кристалів. Вихід 78%. Т.пл. 68-69°C.

11. 2-Нітро-4-дифторометоксибензолсульфохлорид (XVI)

Анілін (XV) діазотують та сульфохлорують в тих же умовах, як анілін (VII). Утворюється кристалічний продукт, який промивають льодяною водою. Сушать в вакуумі, кристалізують з бензолу. Вихід 80%. Т.пл. 79-80°C. Знайдено, %: N 5,25, S 10,69. $C_7H_4ClF_2NO_2S$. Розраховано, %: N 4,87, S 10,64

12. 2-Нітро-4-дифторометоксибензолсульфамід (XVII)

Одержують із сульфохлориду (XVI) аналогічно сульфаміду (X). Вихід 84%. Т.пл. 91-95°C. Знайдено, %: N 10,58. $C_7H_4F_2N_2O_2S$. Розраховано, %: N 10,45.

13. 2-Аміно-4-дифторометоксибензолсульфамід (XVIII)

Відновлюють нітросульфамід (XVII) в тих самих умовах, як нітросульфамід (X). Вихід 83%. Т.пл. 94-97°C. Знайдено, %: N 11,85 $C_7H_4F_2N_2O_2S$. Розраховано, %: N 11,76. Спектр ПМР ($CDCl_3$) δ , м.ч.: 4,84 с (2H, NH_2); 4,95 с (2H, SO_2NH_2); 6,50-6,55 м (1H, $OCHF_2$; 1H, H^3 ; 1H, H^5); 7,75 д (1H, H^6).

Спектри ПМР записані на спектрометрі Varian VXP-300, робоча частота 299,95МГц.

Дослідження фармакологічної дії нових сполук (Ia) та (Iб).

Експериментальне вивчення впливу досліджуваних сполук на серцево-судинну систему проводили на наркотизованих тіопенталом натрію дорослих щурах лінії Вістар вагою 250-300г і морських свинок вагою 580-780г. Визначали показники гемодинаміки: артеріальний тиск - систолічний і діастолічний (АТсист. і АТдіаст.) - прямим методом в сонній артерії за допомогою електроманометра, частоту серцевих скорочень (ЧСС) - за ЕКГ, зареєстрованою у другому стандартному відведенні, ударний об'єм крові (УОК) - реографічним методом. Показники реєстрували у вихідному стані і протягом 60 хвилин після введення речовин, записували на приладі Polygraph System 600, Nihon Kohden, Японія. Речовини розчиняли в ДМСО і вводили в підключичну вену в дозі 5мг/кг ваги тварини. Вплив речовин на судинний тонус щурів вивчали за допомогою методу тензометричного вимірювання ізольованих судинних препаратів, а дослідження впливу на перфузійний тиск коронарних судин та протекторні властивості проводили на ізольованому серці, яке перфузували по Лангендорфу. Визначення достовірності отриманих результатів проводили за методом Ст'юдента. Достовірним вважали рівень значимості $p < 0,05$. Вплив препарату діазоксид (II) та його фторовмісних аналогів (Ia та Iб) на показники гемодинаміки щурів (для кожного препарату досліди проводили на 8 нормотензивних щурах) показан в таблиці 1, морських свинок (по 5 на кожний препарат) - в таблиці 2. Зміну показників вказано в % порівняно з вихідними величинами.

Таблиця 1

Вплив діазоксиду (II) та його фторовмісних аналогів (Ia та Iб), що заявляються, на показники гемодинаміки щурів

Вихідні показники	Діазоксид (II) (n=8)	Препарат (Ia) (n=8)	Препарат (Iб) (n=8)
ЧСС, ударів/хв. 368,22±6,39	-22±2,2	-15,03±0,79*	-10,34±1,68***
АТсист., мм.рт.ст. 140,44±7,01	-15,57±1,27	-10,8±1,27**	-15,86±1,69
АТдіаст., мм.рт.ст. 108,67±6,51	-16,16±3,98	-11,52±3,98	-14,72±1,15
УОК, мл. 0,18±0,014	+33,6±5,24	-12,9±1,37***	-19,4±2,90***
Положення сегменту S - Т - ізолінія	Підйом на 2мм	Ізолінія	Підйом на 1мм
Амплітуда зубця Т, мм. 1-2	+2	+1	+1
Особливості дії та побічні ефекти	Тривалість зниження АТ більше 1год., в ряді випадків - порушення дихання, фібриляції передсердь протягом 1-2 хвилин.	Тривалість зниження АТ більше 1год., в ряді випадків була фаза підвищення АТ. Зниження починалося з 15-20 хвилини.	Тривалість зниження АТ більше 1год. Одразу після введення - фібриляції передсердь протягом 1-2 хвилин.

Примітки:

1. Всі зміни показників достовірні відносно вихідного рівня. Достовірні відмінності порівняно з діазоксидом (II): * $p < 0,05$, ** $p < 0,02$, *** $p < 0,01$.

2. Знак "-" показує зниження показника, знак "+" - підвищення.

Таблиця 2

Вплив діазоксиду (II) та його фторовмісних аналогів (Ia та Iб), що заявляються, на показники гемодинаміки морських свинок

Вихідні показники	Діазоксид (II) (n=5)	Препарат (Ia) (n=5)	Препарат (Iб) (n=5)
ЧССвих, ударів/хв.	264,74±3,99	213,25±5,51	229,25±4,89
ЧССдосл., %	-31,75±6,47***	-7,20±1,69	-13,16±2,30**
Твих., мм	0,9±0,053	1,6±0,13	0,88±0,05
Тдосл., мм	2,67±0,39***	1,5±0,18	3,63±0,94*
УОКвих., мл	0,85±0,08	0,53±0,04	0,83±0,12
УОКдосл., %	-22,35±9,41	-15,09±3,77	-6,74±0,84
Особливості дії та побічні ефекти	Тріпотіння передсердь протягом 3хв. після введення. Тривалість виживання 20-30 хвилин.	При повторному введенні - фібриляція передсердь 1хв. Тривалість виживання - 1год. і більше.	Фібриляція передсердь протягом 1-3хв. після введення. Тривалість виживання - 1год. і більше.

Таким чином, діазоксид (II) викликає виражене і тривале зниження АТ і ЧСС у щурів. Позитивним у його дії є зниження АТ у щурів на фоні суттєвого збільшення УОК (показника насосної функції серця). В той же час були виявлені і негативні ефекти: порушення дихання, помітні на ЕКГ ознаки фібриляції передсердь, підйом сегменту S - Т, істотне збільшення амплітуди зубця Т. У морських свинок, як і у щурів, при введенні діазоксиду (II) відбувалося тріпотіння (або фібриляція) передсердь. Крім цього, спостерігалось істотне падіння ЧСС та УОК. Порушення насосної функції серця призводило до загибелі тварин протягом 20-30 хвилин з моменту введення препарату.

Препарат (Ia) викликав достовірно менший вплив на АТ і ЧСС щурів порівняно з діазоксидом (II), але фібриляції не спостерігалось. Падіння АТ відбувалося на фоні деякого зниження УОК. У морських свинок тривалість виживання була у 2-3 рази більша, ніж при введенні діазоксиду (II), фібриляція передсердь реєструвалася лише у разі повторного введення речовини, збільшення амплітуди зубця Т не перевищувало 1мм, падіння ЧСС і УОК було статистично недостовірним. Тобто, препарат (Ia) спричиняв більш м'яку дію, як на стан клітин водія ритму серця, так і на його насосну функцію. Збереження насосної функції серця морської свинки при введенні препарату (Ia) слід розглядати в якості переваги даної речовини порівняно з діазоксидом (II).

Препарат (Iб), судячи з величини і тривалості зниження АТ у щурів, діяв аналогічно до діазоксиду (II), проте викликав виражене падіння УОК. Перевагою препарату (Iб) порівняно з діазоксидом (II) є менший інгібуючий вплив на ЧСС. У морських свинок речовина (Iб) не справляла вираженого впливу на показники ЧСС, УОК, амплітуду зубця Т і положення сегменту S - Т. Однак, в усіх випадках, одразу після введення препарату реєструвалося тріпотіння (або фібриляція) передсердь. Тривалість таких порушень, як правило, не перевищувала 1хв., однак, такі побічні ефекти впливу препарату (Iб) не дозволяють з упевненістю розглядати його в якості потенційного лікарського засобу.

В експериментах на ізольованих препаратах аорти та ізольованому серці щурів показано, що фторовмісні аналоги діазоксиду (II) проявляють дозозалежні вазодилаторні властивості, причому препарат (Ia) є більш сильним вазодилатором порівняно з препаратом (Iб) та діазоксидом (II). Інгібітори АТФ-залежних калієвих каналів пригнічували ефекти фторовмісних аналогів діазоксиду (II) - препаратів (Ia) та (Iб), відповідно: глібенкламід - на 29632 та 4667%, 5-HD - на 49 і 5%. Такі дані свідчать про те, що дія даних речовин пов'язана з відкриванням АТФ-залежних калієвих каналів - мітохондріальних і сарколемальних. Отримані дані дозволяють припустити, що більш ефективним активатором мітохондріальних калієвих каналів є препарат (Ia). Фторовмісні аналоги діазоксиду (II) також незначно зменшують тиск у лівому шлуночку, і їх дія проявляється значно швидше порівняно з діазоксидом (II).

Токсичність діазоксиду (II) і препаратів (Ia) та (Iб) низька - ЛД₅₀ дорівнює 1050-1100мг/кг ваги тварини. (Досліди проводили на щурах та білих мишах при пероральному та підшкірному введенні).

Отримані результати свідчать, що фторовмісні аналоги діазоксиду (II) діють на показники роботи серця, тону судин і гемодинамічні показники аналогічно до діазоксиду (II). Препарат (Ia), незважаючи на більш помірну, порівняно з діазоксидом (II), гіпотензивну дію при введенні щурам в експериментах in vivo, проявляє більш вазодилаторні властивості in vitro і не виявляє аритмогенного ефекту. Препарат (Iб) проявляє найменшу вазодилаторну дію порівняно з діазоксидом (II) та препаратом (Ia), і, в той же час, найкращі, порівняно з діазоксидом (II) та препаратом (Ia), кардіопротекторні властивості під час реперфузії ішемізованого серця.

Такі властивості дозволяють розглядати нові сполуки, що заявляються, в якості перспективних потенційних лікарських засобів.

Список джерел інформації

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства 14-е изд. в 2-х том. - М ООО" Издательство Новая Волна". 2000г. Т.1, стр.395.
2. Robertson D.W., Steiberg M.I. // J. Med. Chem. - 1990. - Vol.33. - P.1529-1541.
3. Pirotte B., Tullio P., et al. // J. Med. Chem. - 1993. - Vol.36. - P.3211-3213.
4. Aizawa T., Taguchi N. // J. Pharm. Exp. Ther. - 1995. - Vol.275. - P.194-199.
5. Zivcovich I., Thomson D., Bertolino M. // J. Pharm. Exp. Ther. - 1995. - Vol.272. - P.300-309.
6. Buckheit R. // Antiviral Res. - 1994. - Vol.25. - P.43-56.
7. Edwards G., Weston A.H. // TiPS - 1990. - Vol.11. - P.417-422.
8. L.M. Yagupolskii, I.I. Maletina, B.M. Klebanov. Fluorine-Containing Cardiovascular Drugs. R. Filler et al (Eds.) Organofluorine Compounds and Biomedical Applications. 1993 Elsevier, pp.73-99.
9. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О. // Фізіол.журн. - 2000. - Т.46. №6. - С.54-60.
10. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. та ін. // Фізіол. журн. - 2001. - Т.47, №2. - С.16-23.