



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

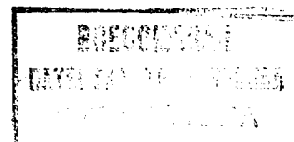
(19) SU (11) 1609443 A3

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

(51)5 C 07 C 211/27//A 61 K 31/135

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



1

- (21) 4027653/23-04
(62) 4015073/23-04
(86) PCT/HU 85/00035 (31.05.85)
(22) 16.06.86
(23) 30.01.86
(31) 2124/84
(32) 31.05.84
(33) HU
(46) 23.11.90. Бюл. № 43
(71) Хиноин Дьёдсер еш Ведьесети Термек Дьяра рТ (НУ)
(72) Золтан Эчери, Йожеф Кнолл, Ева Шомфаи, Золтан Терек, Ева Синньеи и Карой Можолитч (НУ)
(53) 547.233.07 (088.8)
(56) Патент Швейцарии № 52468, кл. C 07 C 87/28, опублик. 1972.
Патент США № 3485874, кл. 260-5708, опублик. 1969.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-[2-(4-ФТОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛ]-ЭТИЛ-N-МЕТИЛ-N-

2

ПРОПИНИЛАМИНА В ВИДЕ РЕЦЕМАТА ИЛИ L-ИЗОМЕРА, ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

(57) Изобретение касается замещенных аминов, в частности получения N-[2-(4-фторфенил)-1-метил]этил-N-метил-N-пропиниламина, обладающего антидепрессивным действием, что может быть использовано в медицине. Цель - создание нового более активного вещества указанного класса. Синтез ведут конденсацией соединений 4-F-C₆H₄-CH₂-CH(CH₃)-NH-CH₃ и В-R, где В = галоид, R = CH₂-C = CH-; CH₂-CBr = CH₂. В случае, когда R = CH₂CBr = CH₂, полученный продукт подвергают дегидрогалогенированию и целевой продукт выделяют в виде рацемата, L-изомера, свободном виде или в виде нужной соли. Новые соединения менее токсичны, более активны и более селективны в части ингибирования субстрата MAO-B при испытании in vitro на гомогенате крысиного мозга и печени. 5 табл.

Изобретение относится к способу получения новых соединений N-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этил-N-метил-N-пропиниламина в виде рацемата или L-изомера, или их солей.

Указанные соединения обладают антидепрессивным действием, являясь при этом ингибитором поглощения биогенных аминов и, в силу указанных свойств, могут найти применение в медицине.

Цель изобретения - выявление в ряду N-фенилизопропилалкаламинов новых соединений, обладающих более высокой антидепрессантной активностью в сочетании с избирательным ингибирующим MAOB эффектом действием.

Пример 1. В 45 мл толуола растворяют 8,28 г (0,0495 моль) (±)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина. К раствору добавляют 0,078 г бензилтриэтиламмоний хлорида, а затем по каплям при перемешивании в течение 5 мин параллельно добавляют 6,48 г (0,0545 моль) бромистого пропаргила и раствор 2,17 г (0,0543 моль) гидроокиси натрия в 7,5 мл воды. Температуру реакционной смеси повышают от 23 до 26°C. Реакционную смесь перемешивают при 26 - 28°C в течение 20 ч, после чего смесь разделяют на две фазы, толуольный слой высушивают над безводным сульфатом натрия и выпаривают. Остаток перегоняют при 80 - 82°C (0,1 мм рт.ст.). Получают 5,05 г (±)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфе-

(19) SU (11) 1609443 A3

нил)-1-метил] этиламина, $n_D^{20} = 1,5050$. Хлоргидрат плавится при $132 - 138^\circ\text{C}$ (из этанола и эфира).

Вычислено, %: C 65,59; H 7,09; N 5,79; Cl 14,66; F 7,85.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NClF}$.

Найдено, %: C 65,00; H 6,97; N 5,95; Cl 14,90; F 8,01.

Пример 2. В 35 мл ацетона растворяют 3,38 г (0,022 моль) ($\pm$)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина, после чего добавляют 19 г (0,14 моль) карбоната калия, а затем по каплям при перемешивании в течение 10 мин прибавляют 2,95 г (0,025 моль) перегнанного бромистого пропаргила. Температура смеси повышается от 22 до 25°C . Реакционную смесь нагревают при 55°C в течение 3 ч 30 мин при перемешивании. Реакционную смесь оставляют на ночь, фильтруют, промывают трижды, каждый раз с помощью 25 мл ацетона, и ацетоновый фильтрат выпаривают. Остаток перегоняют при 2 мм рт.ст. Таким образом получают 2,28 г ($\pm$)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина с выходом 51,7%, т.кип: $120 - 122^\circ\text{C}$ (2 мм рт.ст.) $n_D^{20} = 1,5050$.

Пример 3. В 310 мл ацетона растворяют 30,97 г (0,197 моль) ($\pm$)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина, после чего добавляют 174,5 г (1,26 моль) карбоната калия, а затем по каплям при перемешивании в течение 20 мин прибавляют 68%-ный толуольный раствор бромистого пропаргила (39,7 г, 0,227 моль). Температуру смеси повышают от 26 до 40°C . Реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 6 ч 30 мин, фильтруют, промывают ацетоном и ацетоновый фильтрат выпаривают. Остаток перегоняют при 0,6 мм рт.ст. Таким образом, получают 16,25 г ($\pm$)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина с выходом 41,2% и т.кип. $90 - 92^\circ\text{C}$.

Пример 4. В 60 мл ацетона растворяют 7,4 г (0,0443 моль) (-)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина ($[\alpha]_D^{20} = -3,44^\circ$ этанол), после чего прибавляют 28,9 г (0,21 моль) карбоната калия, а затем по каплям при перемешивании добавляют 60%-ный раствор 7,56 г (0,045 моль) бромистого пропаргила в толуоле. Реакционную смесь перемешивают при $35 - 40^\circ\text{C}$ в течение 3 - 4 ч, фильтруют, промывают ацетоном и ацетоновый фильтрат выпаривают. Остаток перегоняют при 2 мм. рт.ст. Таким образом получают 3,3 г (-)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина с т.кип. $120 - 122^\circ\text{C}$, $n_D^{20} = 1,5052$. Хлоргидрат плавится

при $169 - 171^\circ\text{C}$ $[\alpha]_D^{20} = -6,2^\circ$ (этанол, $c = 2,4$); $[\alpha]_D^{20} = -10,98^\circ$ (вода, $c = 2,9$).

Пример 5. Водный раствор 10 г (0,028 моль) дигидрата (-)-тарtrate (-)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина (т.пл. $88 - 91^\circ\text{C}$) подщелачивают 40%-ным водным раствором гидроокиси натрия (рН $12 - 13$). Раствор экстрагируют хлористым метиленом и хлористометиленовый экстракт высушивают над сульфатом натрия.

К указанному хлористометиленовому раствору прибавляют 22,5 г (0,916 моль) карбоната калия, после чего по каплям добавляют 60%-ный раствор 5,96 г пропаргила бромистого в толуоле. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч, фильтруют и фильтрат экстрагируют сначала четырежды 25 мл 20%-ной уксусной кислоты каждый раз, а после этого четырежды 25 мл 10%-ной соляной кислоты каждый раз. Экстракты водной соляной кислоты подщелачивают 40%-ным раствором гидроокиси натрия и экстрагируют хлористым метиленом. Хлористометиленовый раствор высушивают и в раствор вводят газообразный хлористый водород. При добавлении петролейного эфира получают 2,38 г хлоргидрата (-)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина. Т.пл. $168 - 170^\circ\text{C}$ $[\alpha]_D^{20} = -10,89^\circ$ (вода, $c = 2,5$). Выход: 47,1%.

Пример 6. Из 10 г (0,028 моль) дигидрата (-)-тарtrate (-)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина освобождают основание по примеру 5, после чего хлористометиленовый раствор выпаривают. Остаток растворяют в 60 мл ацетона, добавляют 22,5 г (0,16 моль) карбоната калия и по каплям прибавляют 60%-ный раствор 5,96 г бромистого пропаргила в толуоле. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, фильтруют и выпаривают. Остаток растворяют в толуоле и экстрагируют 10%-ной соляной кислотой. Водно-кислотный экстракт подщелачивают 40%-ным раствором гидроокиси натрия до рН $12 - 13$ и экстрагируют толуолом. Толуольный раствор высушивают и подкисляют 31%-ным этанольным раствором хлористого водорода до рН 3. Выпадающий в осадок кристаллический продукт фильтруют, промывают холодным ацетоном и высушивают. Таким образом получают 2,05 г продукта, который идентичен с соединением, полученным по примеру 5. Выход 40,6%.

Пример 7. К 10 г (0,028 моль) основания 43 дигидрата (-)-тарtrate (-)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина

прибавляют раствор 7,5 г гидроокиси натрия в 25 мл воды и 17 мл толуола. Смесь перемешивают в течение 30 мин. Фазы разделяют и водный слой экстрагируют трижды толуолом, каждый раз по 6 мл.

Полученный таким образом толуольный раствор прибавляют к раствору 1,37 г гидроокиси натрия, 0,04 г бензилтриэтиламмоний хлорида и 5 мл воды. К смеси по каплям добавляют 4,1 г бромистого пропаргила и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Фазы разделяют, толуольный слой экстрагируют дважды, каждый раз по 7 мл 5%-ной уксусной кислоты и дважды, каждый раз по 10 мл 10%-ной соляной кислоты. Водно-кислотный экстракт подщелачивают добавлением 40%-ного раствора гидроокиси натрия и после этого экстрагируют толуолом. После высушивания толуольный раствор подкисляют до pH 3 31%-ным этанольным раствором хлористого водорода. Кристаллический продукт фильтруют, промывают холодным ацетоном и высушивают. Таким образом получают 2,72 г продукта, который идентичен с соединением, полученным по примеру 5.

Пример 8. Из 10 г (0,028 моль) дигидрата (-)-тартрата (-)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина освобождают свободное основание. К высушенному толуольному раствору прибавляют 24,7 г (0,17 моль) карбоната калия, после чего по каплям добавляют 60%-ный раствор 8,66 г (0,08 моль) бромистого пропаргила в толуоле. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре и фильтруют. Толуольный фильтрат экстрагируют дважды каждый раз по 7 мл 5%-ной уксусной кислоты и дважды каждый раз по 10 мл 10%-ной соляной кислоты. Водно-кислотный экстракт обрабатывают согласно примеру 7. Таким образом получают 2,6 г продукта, который идентичен с соединением, полученным согласно примеру 5.

Пример 9. К раствору 6,0 г (0,036 моль) (±)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина и 60 мл ацетона добавляют 33,6 г (0,24 моль) карбоната калия, после чего по каплям при 25 – 30°C и перемешивании прибавляют 7,45 г (0,037 моль) 2,3-дибромпропена в течение 20 – 25 мин. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч, фильтруют и упаривают. Остаток перегоняется под вакуумом при 4 – 5 мм рт.ст. Таким образом получается 6,52 (±)-N-метил-N-(2-бромпропенил-3)-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина с выходом 63,3%. Т.кип. 142 – 143°C, $n_D^{20} = 1,5234$.

В 35 мл этанола растворяют 2,5 г указанного продукта, после чего добавляют 5 мл 50%-ного раствора гидроокиси калия. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч и выпаривают. Остаток обрабатывают водой и экстрагируют бензолом. После высушивания бензольный раствор подкисляют этанольным раствором хлористого водорода. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют и высушивают. Таким образом получают 2,2 г хлоргидрата (±)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина, т.пл. 131 – 133°C.

Пример 10. 1,53 г (0,00916 моль) (±)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина и 1,46 г (0,00973 моль) D-винной кислоты растворяют в 15 мл этанола. Полученную смесь охлаждают до -10°C и кристаллируют в течение 6 – 8 ч. Кристаллический продукт фильтруют и промывают холодным этанолом. В результате получают 1,15 г соли, т.пл. 88 – 94°C.

Полученную соль (0,5 г) суспендируют в 3,2 мл воды и добавляют 1,3 мл 10%-ного раствора гидроокиси натрия после чего полученную смесь экстрагируют эфиром. Объединенную органическую фазу сушат над сульфатом натрия и упаривают. В результате получают (-)-N-метил-N-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламин, $[\alpha]_D^{20} = -0,632^\circ$ (этанол).

Пример 11. Повторяют методику примера 5, используя в качестве исходного 0,05 моль (-)-N-метил-[2-(4-аминофенил)-1-метил]-этиламина.

В качестве основного вещества получают 5,2 г (-)-N-метил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина. Т.кип. 88 – 90°C 10 мм Hg.ст $[\alpha]_D^{20} = -3,48$ (этанол), который реагировал с бромистым пропаргилем, причем обработку проводят согласно методике примера 9. В результате получают 3,1 г (-)-N-метил-N-пропинил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина. Т.кип. 120 – 122°C (2 мм Hg.ст) $n_D^{20} = 1,5052$. Гидрохлорид имеет температуру плавления 169 – 171°C, $[\alpha]_D^{20} = -6,2^\circ$ (этанол, c = 2,4), $[\alpha]_D^{20} = -10,98^\circ$ (вода, c = 2,9).

Синтезированные в результате предлагаемого способа соединения испытывают на фармакологическую активность.

Используются следующие обозначения:
1A = хлоргидрат (±)-N-метил-N-[2-пропинил]-2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина;
1B = хлоргидрат (-)-N-метил-N-[(2-пропинил)-2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина;
pCIP = хлоргидрат (±)-N-метил-N-[(2-пропинил)-2-(4-хлорфенил)-1-метил]-этиламина;

pBrP = хлоргидрат ($\pm$)-N-метил-N-[(2-пропинил)-2-(4-бромфенил)-1-метил]-этиламина.

1. Моноамин-оксидазу (MAO) ингибиторная активность.

1.1 Ин витро испытания.

1.1.1. Измеренные в гомогенизате головного мозга и печени крыс, освобожденном от клеточного ядра.

Субстраты: MAO-B: ^{14}C -PEA: 0,2 мМ; специфическая активность 0,5 $\mu\text{Ci}/\text{мл}$; MAO-A: ^{14}C -5HT: 5,0 мМ; специфическая активность 0,25 $\mu\text{Ci}/\text{мл}$.

Вывод: 1A является более активным и более селективным ингибитором MAO типа B, чем pClP и pBrP при испытании in vitro на гомогенате крысиного мозга и печени.

1.1.2. Измеренные на митохондриях головного мозга крысы.

Метод. Из головного мозга крыс-самцов вида СРУ весом 200 – 250 г митохондрии получены следующим образом: после обезглавливания гомогенизат ткани получен в 0,25 М сахарозе. Он центрифугирован в течение 15 мин при 9000 об. и осадок был внесен в 0,25 М сахарозу.

Субстраты: MAO-A: 6×10^{-4} М 5HT; MAO-B: 2×10^{-5} М PEA.

Результаты: значения $\text{IC}_{50}(\text{M})$ соединения 1A: MAO-A: 5×10^{-5} ; MAO-B: 3×10^{-3} .

Вывод: 1A проявляет себя как очень активный и селективный ингибитор MAO типа B при испытании in vitro на митохондриях крысиного мозга.

1.2. Ин vivo испытания, оцененные в гомогенизате головного мозга и печени крыс, освобожденном от клеточного ядра.

Метод: крысы обработаны подкожно различными дозами веществ и спустя 4 ч после введения вещества органы извлечены и MAO-активность определена так, как это раскрыто в 1.1.1.

Результаты приведены в табл.2.

После обработки, которая длилась в течение 21 дней (каждодневная доза 0,25 мг/кг, подкожно, соединения 1A) MAO-B ингибирование составляло 92 – 94%, выраженное в процентах от контроля, а MAO-A ингибирование 0%.

Вывод. 1A и 1B являются селективными MAO-B ингибиторами, ин vivo они проявляют большую активность, чем pBrP.

Ингибиторная активность поглощения тирамина на легочных артериях кроликов. Для опытов использованы кролики обоих полов и весом 2 – 4 кг. Кролики были умерщвлены ударом в шею и сердце немедленно изъято и помещено в продуваемый кислородом раствор Кребса. Состав раствора Креб-

са, ммоль-литр: NaCl 111, KCl 4,7, CaCl_2 2,52, MgSO_4 1,64, NaHCO_3 25, KH_2PO_4 1,2, глюкоза 11. Кровеносный сосуд очищен от соединительной ткани и спираль шириной 1,5 мм вырезалась из ткани. Полученный таким образом сегмент кровеносного сосуда помещен в 5 мл баню с органом, содержащей раствор Кребса, через который пропускают газовую смесь, состоящую из 95% O_2 – 5% CO_2 , и который термостатировался при 37°C . Механическая активность зарегистрирована на полуизометрическом компенсографе, используя 1 г заранее установленного груза.

Поглощение тирамина ингибировано на указанном препарате соединением 1B в зависимости от дозы $\text{IC}_{50} = 4,5 \times 10^{-5}$ М. При этом соединения pClP и pBrP не проявляют ингибирующего действия.

Вывод. 1A ингибирует поглощение тирамина в терминалы норадренергического нерва в палочке легочной артерии кролика, тогда как pClP и pBrP не оказывают этого действия.

Результаты ингибирования поглощения биогенных аминов приведены в табл.3.

NA: ^3H -норадреналин; 5HT: ^3H -5-окситриптамиин; DA: ^3H -допамин.

Вывод. 1A является активным ингибитором поглощения биогенных аминов. Определение MAO-B активности in vivo у кошки путем измерения эффекта внутривенно введенного фенилэтиламина (ФЭН).

Метод.

ФЭА выделяет норадреналин из терминалов нервов мигающей мембраны в количестве, зависящем от дозы. Поскольку ФЭА является специфическим субстратом для MAO-B в печени, селективные ингибиторы этого фермента усиливают действия ФЭА, как показывает сдвиг влево кривой ответа на дозу после введения MAO-B ингибитора.

Результаты. 1A в дозе 0,1 или 0,25 мг/кг значительно усиливает эффект ФЭА в этом опыте и сдвигает влево кривые ответа на дозу.

Вывод. 1A является очень активным селективным ингибитором MAO-B ин vivo у кошки.

Повышение дозы ФЭА индуцирующего стереотипное поведение.

Результаты приведены в табл.4.

Активность, вызываемая ФЭА при дозе 40 мг/кг, усиливается соединением 1A при дозах 0,5 – 0,25 мг/кг подкожно в зависимости от дозы.

Испытания центральной нервной системы. Испытание модифицированного вздра-

гивания. Соединение 1А не ингибирует рефлекс уклонения у крыс при дозе 15 мг/кг.

Метаболическая норма. Соединение 1А при дозе 5 мг/кг не повышает метаболизма (обмена веществ) у крыс.

Испытание активности на потребление пищи.

Испытания проведены после 96 ч голодания крыс ($n = 10 - 13$).

Когда соединение 1А вводится подкожно при дозе 5 мг/кг, то главным образом, однократное потребление пищи значительно снижено, а когда были использованы более высокие дозы (10 - 15 мг/кг, подкожно), пятичасовое потребление пищи было значительно снижено.

Действие на каталепсию.

Кататония, индуцируемая тетрабеназином при дозе 3 мг/кг, ингибируется в зависимости от дозы обоих соединений 1А и 1В.

$ED_{50} - 1А - 2,6 \text{ мг/кг}$; $ED_{50} - 1В - 2,9 \text{ мг/кг}$.

Испытание сексуальной активности крыс-самцов.

На инертных крыс-самцов соединение 1А оказывает сильное, длительно продолжающееся стимулирующее действие. Возбуждающая похоть активность от одной единичной дозы (0,1 и 0,25 мг/кг соответственно) значительно увеличивает количество эякуляций (внезапных извержений семенной жидкости) за 24 ч и 2 - 3 и 4 недели, соответственно, после введения соединения 1А, относительно контроля.

Токсичность.

Испытания проведены на самцах и самках крыс-альбиносов вида СГУ весом 100 - 120 г. Соединения введены внутривенно и животные были под наблюдением в течение 48 ч.

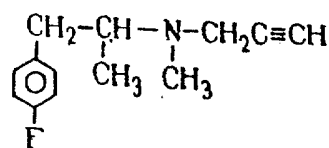
В табл.5 указаны значения LD_{50} для испытанных соединений.

Из табл.5 видно, что соединения, полученные в условиях описываемого способа, менее токсичны чем рСІР.

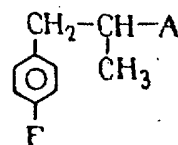
Благодаря высокому специфическому спектру фармакологической активности соединения могут быть использованы в качестве антидепрессанта путем противодействия связанному с возрастом ослаблению функции чернополосатого дофаминэргического нейрона, улучшить "качество жизни" старых людей.

Формула изобретения

Способ получения N-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этил-N-метил-N-пропиламина формулы



в виде рацемата или L-изомера или их солей путем конденсации 2-фенил изопропилпроизводного общей формулы



где А - NHCH_3 , с соединением В-Р, где В - галоген;

35 Р - $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ или $\text{CH}_2\text{CBr}=\text{CH}_2$ в случае, если Р - $\text{CH}_2\text{CBr}=\text{CH}_2$, полученный продукт подвергают дегидрогаллоидированию и целевой продукт выделяют в виде рацемата, L-изомера, в свободном виде или в солевой форме.

Таблица 1

Доза	Орган	1В	1А	рСІР	рВrР
IC_{50}	Головной мозг	$4,57 \times 10^{-8}$	$4,17 \times 10^{-8}$	$1,48 \times 10^{-7}$	$3,98 \times 10^{-7}$
MAO-B (M)	Печень	$1,19 \times 10^{-8}$	$1,19 \times 10^{-8}$	1×10^{-7}	$1,64 \times 10^{-7}$
Показатель селективности	Печень	238,38	580,67	43,47	51,28
Показатель селективности = $\frac{IC_{50} \text{ MAO-A}}{IC_{50} \text{ MAO-B}}$					

Таблица 2

Доза	Орган	IB	IA	pBrP
ID ₅₀	Головной мозг	0,104	0,076	5,61
MAO-B мг/кг	Печень	0,772	0,292	8,85
Показатель селективности	Печень	148,8	168,6	13,33
Показатель селективности = $\frac{ID_{50} \text{ MAO - A}}{ID_{50} \text{ MAO - B}}$				

Таблица 3

Лиганд	Концентрация лиганда (M)	Область	IC ₅₀ (M) для IA
NA	5×10^{-8}	Гипоталамус	8×10^{-6}
5HT	1×10^{-7}	Гиппокампус (аммонов рог)	6×10^{-4}
ДА	1×10^{-7}	Стриатум	2×10^{-7}

Таблица 4

Соединение	Доза, мг/кг	Максимальная отметка	Общая отметка
Контроль	—	$0,5 \pm 0,22$	$1,17 \pm 0,54$
IA	0,25	$2,17 \pm 0,31$	$8,17 \pm 0,87$
	0,1	$1,67 \pm 0,21$	$5,67 \pm 0,49$
	0,05	$1,0 \pm 0,37$	$2,83 \pm 1,01$

Таблица 5

Доза	IA	IB	pCIP
LD ₅₀ , мг/кг	60	64	35

Редактор С.Патрушева

Составитель В.Волкова

Техред М.Моргентал

Корректор Л.Патай

Заказ 3627

Тираж 342

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101