

И. В. Украинец^{1*}, Н. Ю. Голик¹, И. Н. Черненко¹

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

233*. СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АНИЛИДОВ 9-БРОМ-7-ГИДРОКСИ-5-ОКСО-2,3-ДИГИДРО-1*H*,5*H*-ПИРИДО- [3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

При реакции этилового эфира 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты с бромом в безводной уксусной кислоте образуется смесь 9-бромзамещённого продукта и трибромида 5,7-дигидрокси-6-этоксикарбонил-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолиния в соотношении 1:1. Экспериментально установлено, что диуретическая активность 9-бром-7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбокسانيлидов существенно возрастает по сравнению с их небромированными аналогами.

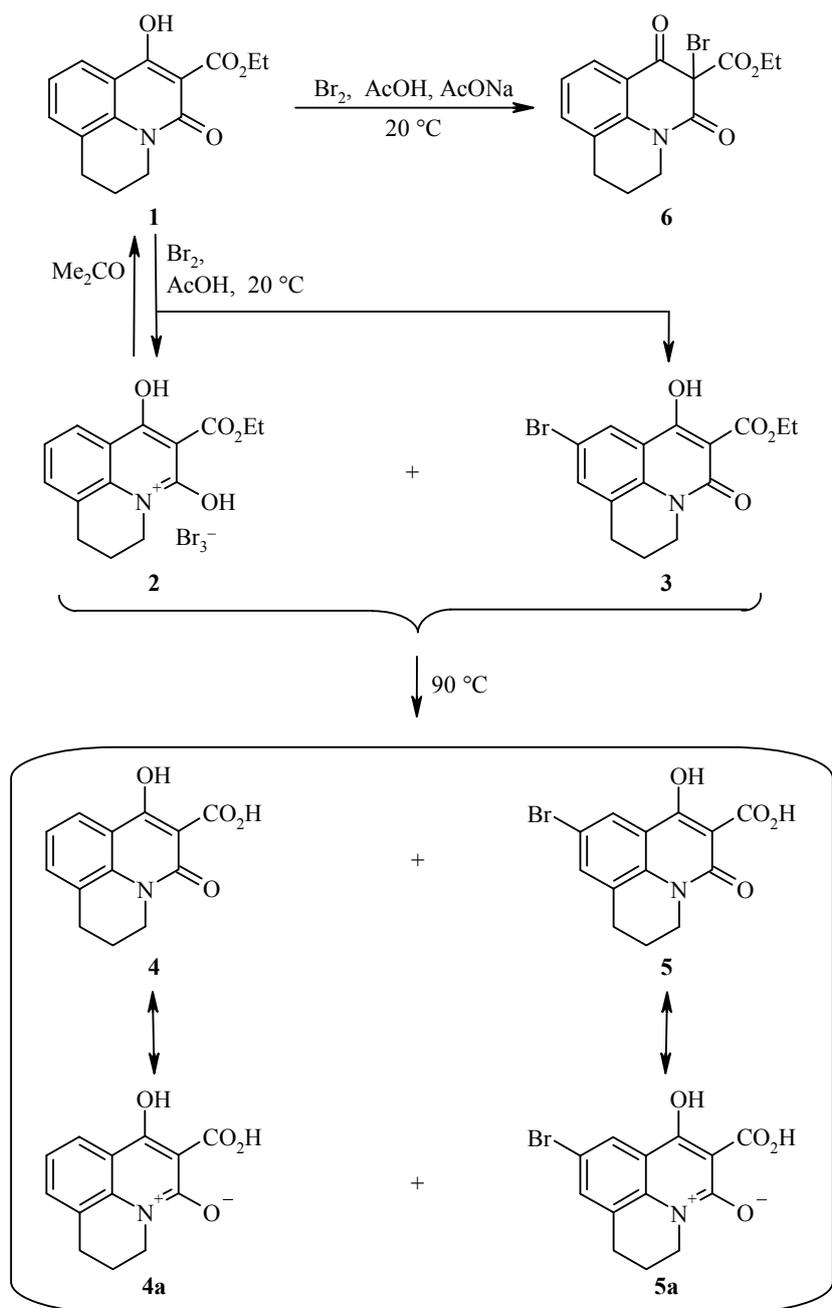
Ключевые слова: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, пиридо[3,2,1-*ij*]хинолины, бромирование, диуретическая активность.

Ранее нами было показано, что трициклические 1-*R*-4-гидроксихинолин-2-оны заметно отличаются по химическим свойствам от своих бициклических аналогов. Например, взаимодействие этилового эфира 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты (**1**) с молекулярным бромом в водной уксусной кислоте закончилось бромированием не только пиридонового (что вполне закономерно), но и бензольного фрагментов молекулы [2].

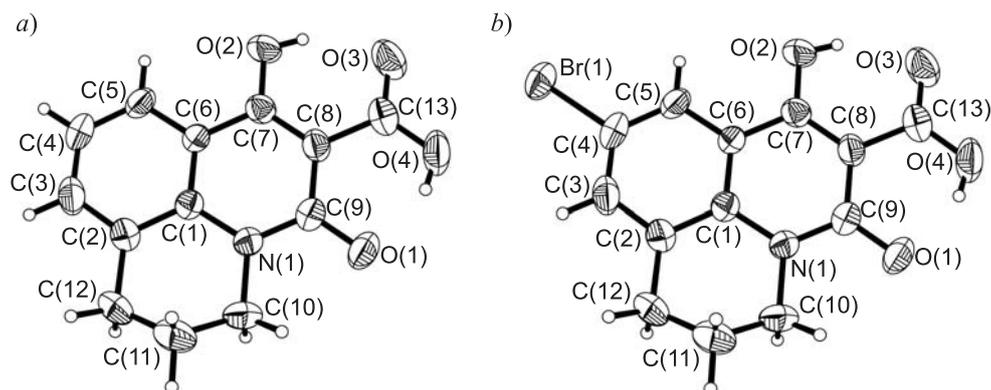
Не совсем обычно трициклический эфир **1** реагирует с бромом и в безводных условиях. В случае бициклических 1-*R*-4-гидроксихинолин-2-онов этот метод представляет собой достаточно простой и удобный путь синтеза 6-бромзамещённых производных [3]. Однако попытка применить его для целенаправленного бромирования эфира **1** по положению 9 закончилась неоднозначно. Так, при добавлении сухого молекулярного брома к раствору эфира **1** в безводной уксусной кислоте практически сразу в осадок выпадает жёлто-оранжевое вещество, при детальном изучении оказавшееся трибромидом 5,7-дигидрокси-6-этоксикарбонил-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолиния (**2**) [4]. В аналогичных условиях схожие процессы, причём при полном отсутствии бромирования в кольцо, отмечались и в случае других трициклических хинолинов [5]. Тем не менее целевой этиловый эфир 9-бром-7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты (**3**) в данной реакции всё же образуется, хотя его выход не превышает 50%.

В принципе, более эффективно эфир **3** можно было бы получить по обычной схеме, т. е. конденсацией 6-бром-1,2,3,4-тетрагидрохинолина с триэтилметантрикарбоксилатом. Однако высокая стоимость коммерчески доступных 6-гало-

* Сообщение 232 см. [1].



гензамещённых 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов побуждает искать новые синтетические решения данной задачи. Принимая во внимание тот факт, что трибромиды некоторых азагетероциклов способны выступать в роли достаточно активных бромлирующих агентов ароматических соединений [6], мы попытались увеличить выход 9-бромзамещённого эфира **3** за счёт хотя бы частичной трансформации трибромида **2**. Для этого реакцию смесь нагревали до растворения изначально выпадающего в осадок трибромида **2** и выдерживали несколько часов. Полученные после разбавления реакционной смеси и перекристаллизации из уксусной кислоты монокристаллы были подверг-



Строение молекул (a) пиридохинолин-6-карбоновой кислоты **4** и (b) её 9-бромзамещённого аналога **5** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

нугу РСА (рисунок), показавшему, что они являются смешанными и содержат 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновую кислоту (**4**) и её 9-бромпроизводное **5** в соотношении 1:1. При этом положения всех атомов в обеих молекулах совпадают, за исключением атомов брома и водорода при C(4). Это же соотношение кислот **4** и **5** зафиксировано с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и в неочищенном продукте.

Все неводородные атомы кислот **4** и **5**, за исключением атома C(11), лежат в плоскости с точностью 0.02 Å. Отклонение атома C(11) от этой плоскости составляет -0.61 Å. Копланарности карбоксильной группы плоскости хинолонового фрагмента способствует образование внутримолекулярных водородных связей: O(2)–H···O(3) (H···O 1.83 Å, O–H···O 146°) и O(4)–H···O(1) (H···O 1.73 Å, O–H···O 151°). Образование водородной связи O(2)–H···O(3) приводит также к удлинению связей O(3)–C(13) 1.237(7) Å и C(7)–C(8) 1.370(6) Å по сравнению с их средними значениями [7] 1.210 и 1.326 Å соответственно, а также к укорочению связи O(2)–C(7) до 1.314(5) Å (среднее значение 1.362 Å). Образование водородной связи O(4)–H···O(1) способствует укорочению связи C(13)–O(4) 1.292(6) Å (среднее значение 1.308 Å), однако не может объяснить существенное удлинение связи C(9)–O(1) 1.268(5) по сравнению со средним значением для связи C(sp²)=O 1.210 Å. В то же время эндоциклическая связь N(1)–C(9) 1.348(5) Å заметно короче, чем в хинолонах (среднее значение 1.378 Å [8]), что позволяет предположить существенный вклад в резонансные гибриды кислот **4** и **5** цвиттер-ионных форм **4a** и **5a**.

В кристалле молекулы кислоты **4** и её бромпроизводного **5** образуют димер за счёт межмолекулярной водородной связи C(4)–H···Br(1)' (-*x*, 2-*y*, -*z*) (H···Br 3.06 Å, C–H···Br 159°).

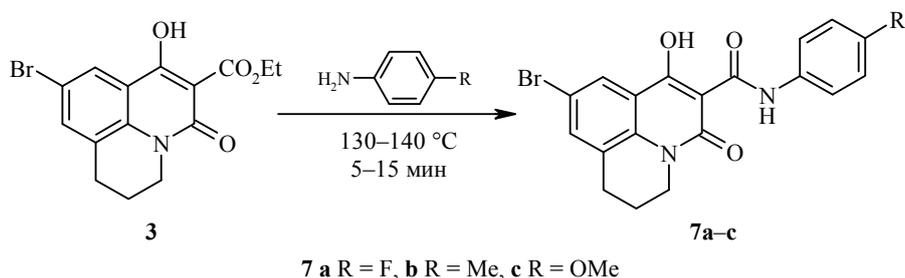
Проведённый эксперимент убедительно показал, что нагревание реакционной смеси при бромировании эфира **1** неприемлемо, поскольку вместо трансформации трибромида **2** в целевой бромзамещённый эфир **3** оно лишь способствует разрушению сложноэфирных групп.

Анализ всех полученных данных позволяет представить процесс бромирования трициклического эфира **1** следующим образом: выделяющийся с началом образования 9-бромпроизводного **3** бромид-ион реагирует с ещё не вступившим в реакцию бромом и формирует трибромид-анион, который в свою очередь быстро связывается биполярной таутомерной формой исход-

ного эфира **1** в плохо растворимый в уксусной кислоте трибромид хинолиния **2**. В результате бромированию подвергается только половина взятого эфира **1**. Интересно, что в формировании трибромида хинолиния **2** в качестве катиона участие принимает исключительно незамещённый эфир **1**. Возможно, это связано с более выраженными основными свойствами входящего в его состав атома азота по сравнению с бромированным продуктом **3** (по аналогии с анилином и его *para*-бромзамещённым производным).

Решить возникшую синтетическую проблему, казалось бы, можно путём улавливания выделяющегося бромид-иона, прерывая тем самым цепочку нежелательных процессов в самом их начале. К сожалению, задача оказалась не простой: использованный нами безводный ацетат натрия, к примеру, легко связывает бромид-ион, но при этом кардинально меняет направление реакции в сторону образования совершенно иного продукта – этилового эфира 2-бром-1,3-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (**6**).

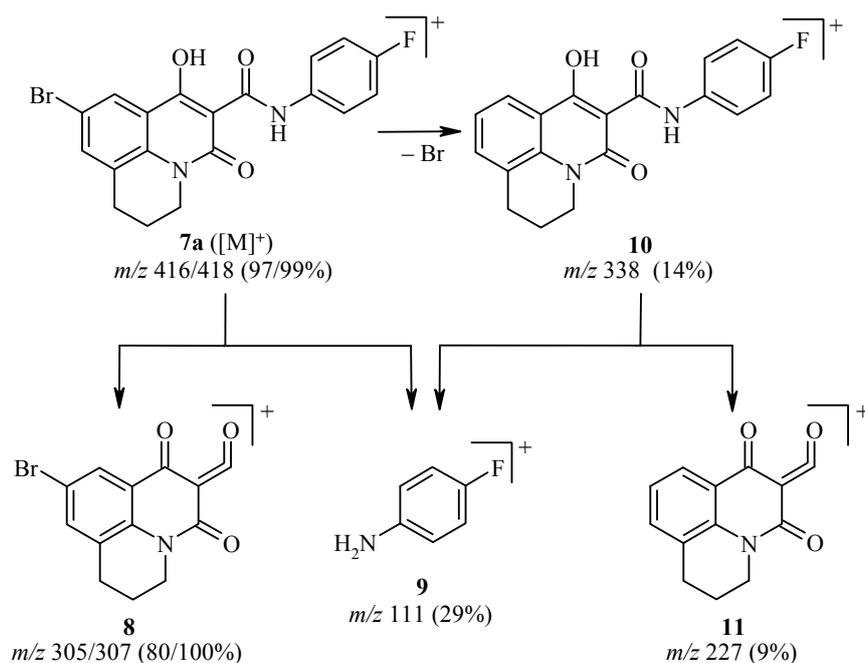
На основе бромированного эфира **3**, остающегося в растворе после выделения из реакционной смеси кристаллического трибромида **2**, получен ряд анилидов **7a–c**, представляющих интерес для выявления структурно-биологических закономерностей в ряду изучаемых нами хинолоновых диуретиков. При этом были синтезированы 9-бромзамещённые аналоги только наиболее активно усиливающих диурез 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоксамидов [9]. Побочный трибромид **2** можно превратить в исходный эфир **1** одним из подходящих способов, например обработкой ацетоном.



Анилиды **7a–c** представляют собой белые с жёлтоватым оттенком кристаллические вещества с узкими интервалами температур плавления, при нагревании хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО, практически нерастворимые в воде. Для подтверждения строения синтезированных соединений использована спектроскопия ЯМР ¹H. К сожалению, относительно низкая растворимость анилидов **7a–c** в ДМСО-*d*₆ при комнатной температуре не позволила зарегистрировать качественные спектры ЯМР ¹³C – в них чётко фиксируются лишь высокоинтенсивные сигналы всех алифатических атомов углерода, тогда как большинство сигналов в ароматической части спектра теряется в шумах.

Факт присутствия в хинолоновой части молекул анилидов **7a–c** именно атома брома легко подтверждается масс-спектрометрически. Об этом свидетельствуют не только установленная молекулярная масса анализируемых веществ, но и характер пиков молекулярных и некоторых осколочных ионов, которые имеют определяемый изотопным составом брома [10] вид дублетов близкой интенсивности.

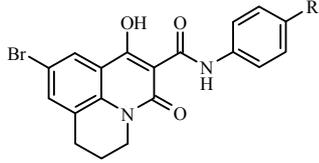
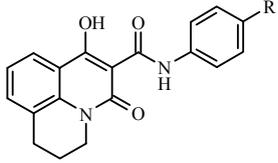
Основной путь вызванного электронным ударом первичного распада молекулярных ионов изучаемых соединений показан на примере *para*-фторанилида **7a** (схема 3). Он сопровождается разрывом ациклической амидной связи с образованием общего для всех образцов трициклического кетена **8** с m/z 305/307 и специфического осколка анилина **9**. Вероятность второго пути фрагментации молекулярных ионов анилидов **7a–c** – изначальной потери ими атома брома – заметно ниже, поскольку интенсивность пиков $[M-Br]^+$ составляет всего лишь 2–14%.



Влияние синтезированных анилидов **7a–c** на мочевыделительную функцию почек изучено параллельно с их небромированными аналогами. Сравнительный анализ полученных результатов свидетельствует о том, что с появлением в положении 9 пиридинолонового ядра атома брома диуретические свойства 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбокسانيлидов возрастают в 2–3 раза (таблица). Данное обстоятельство позволяет признать осуществлённую нами модификацию весьма удачной и заслуживающей дальнейшего изучения как в её химической, так и фармакологической части.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что и в безводных условиях реакция трициклических 4-гидроксихинолин-2-онов с молекулярным бромом проходит несколько иначе, чем в случае бициклических аналогов. Кроме того, экспериментально доказано положительное влияние бромирования хинолинового фрагмента молекулы 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбокسانيлидов на их биологические свойства.

Диуретическая активность анилидов 7а-с и их 9-Н-аналогов [9]*

R		
F	268	104
Me	166	81
OMe	347	112

* Усиление диуреза (в %) по отношению к контролю, принятому за 100% (принятый в работе уровень значимости доверительного интервала $p \leq 0.05$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Varian Mercury-400 (400 МГц) в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 m/z , ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart. Воду из коммерческой ледяной уксусной кислоты удаляли сушкой над P_2O_5 , из брома – встряхиванием с конц. H_2SO_4 .

Этиловый эфир 9-бром-7-гидроксид-5-оксо-2,3-дигидро-1H,5H-пиридо[3,2,1-ij]-хинолин-6-карбоновой кислоты (3). К раствору 2.73 г (0.01 моль) соединения 1 [11] в 20 мл безводной уксусной кислоты при интенсивном перемешивании добавляю раствор 0.52 мл (0.01 моль) сухого брома в 5 мл того же растворителя. Практически сразу начинает формироваться кристаллический жёлто-оранжевый осадок трибромид 5,7-дигидрокси-6-этоксикарбонил-2,3-дигидро-1H-пиридо[3,2,1-ij]хинолиния (2). Через 2 ч осадок отфильтровывают, сушат. Выход 2.26 г (44%). Т. пл. 86–88 °С. Более детально о характеристиках этого продукта – см. [4].

Оставшийся после выделения трибромид 2 фильтрат разбавляют холодной водой. Выделившийся осадок 9-бромзамещённого эфира 3 отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.69 г (48%), белые с жёлтым оттенком иглы. Т. пл. 173–175 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.76 (1H, с, OH); 7.91 (1H, с, H-8); 7.65 (1H, с, H-10); 4.28 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 3.92 (2H, т, $J = 5.3$, NCH_2); 2.89 (2H, т, $J = 5.4$, 1- CH_2); 1.93 (2H, кв, $J = 5.3$, 2- CH_2); 1.26 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3). Найдено, %: С 51.26; Н 4.09; N 3.89. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$. Вычислено, %: С 51.16; Н 4.01; N 3.98.

Смесь 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-6-карбоновой (4) и 9-бром-7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-6-карбоновой кислот (5). Полученную по методике предыдущего опыта реакционную смесь нагревают до растворения осадка трибромид хинолиния 2 и выдерживают при 90 °С в колбе с обратным холодильником в течение 12 ч. Разбавляют холодной водой. Выделившийся белый с жёлтым оттенком осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 2.67 г (94%) технического продукта, который по данным спектра ЯМР ^1H содержит кислоты 4 и 5 в соотношении 1:1.

Этиловый эфир 2-бром-1,3-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H-пиридо[3,2,1-ij]-хинолин-2-карбоновой кислоты (6). К раствору 2.73 г (0.01 моль) этилового эфира 1 и 0.90 г (0.011 моль) плавящего ацетата натрия в 30 мл безводной уксусной кислоты при интенсивном перемешивании добавляют раствор 0.52 мл (0.01 моль) сухого брома в 5 мл того же растворителя. Бурая окраска брома при этом сразу же переходит в светло-жёлтую. Реакционную смесь разбавляют холодной водой и

оставляют на несколько часов при комнатной температуре. Выделившийся жёлтый осадок 2-бромзамещённого эфира **6** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 3.16 г (90 %). Т. пл. 94–96 °С (EtOH–H₂O, 3:2). В пробе смешения с достоверным образцом эфира **6** [2] не даёт депрессии температуры плавления, спектры ЯМР ¹H этих соединений идентичны.

Этиловый эфир 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты (1) из трибромида хинолиния **2**. Растворяют 5.13 г (0.01 моль) трибромида хинолиния **2** в 20 мл ацетона, после чего разбавляют реакционную смесь водой. Выпадает практически бесцветный осадок исходного эфира **1** высокой степени чистоты. Его отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 2.64 г (97%). Т. пл. 102–104 °С. В пробе смешения с достоверным образцом эфира **1** [11] не даёт депрессии температуры плавления, спектры ЯМР ¹H этих соединений идентичны.

Анилиды 9-бром-7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты 7а–с получены реакцией эфира **3** с соответствующими анилинами по известной методике [12].

9-Бром-7-гидрокси-5-оксо-*N*-(4-фторфенил)-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]-хинолин-6-карбоксамид (7а). Выход 98%, светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 248–250 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 16.68 (1H, с, OH); 12.45 (1H, с, NH); 7.96 (1H, с, H-8); 7.66 (1H, с, H-10); 7.62 (2H, д, д, ³*J* = 8.5, ⁴*J*_{H-F} = 4.6, H-2',6'); 7.17 (2H, т, ³*J* = 8.5, ³*J*_{H-F} = 8.2, H-3',5'); 4.08 (2H, т, *J* = 5.4, NCH₂); 2.96 (2H, т, *J* = 5.4, 1-CH₂); 2.05 (2H, кв, *J* = 5.4, 2-CH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 416/418 [M]⁺ (97/99), 338 [M–Br]⁺ (14), 305/307 [M–C₆H₆FN]⁺ (80/100), 227 [M–Br–C₆H₆FN]⁺ (9), 111 [C₆H₆FN]⁺ (29). Найдено, %: С 54.81; Н 3.46; N 6.62. C₁₉H₁₄BrFN₂O₃. Вычислено, %: С 54.70; Н 3.38; N 6.71.

9-Бром-7-гидрокси-*N*-(4-метилфенил)-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]-хинолин-6-карбоксамид (7б). Выход 94%, светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 222–224 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 16.73 (1H, с, OH); 12.40 (1H, с, NH); 7.98 (1H, с, H-8); 7.67 (1H, с, 10-H); 7.48 (2H, д, *J* = 7.7, H-2',6'); 7.18 (2H, д, *J* = 7.7, H-3',5'); 4.09 (2H, т, *J* = 5.3, NCH₂); 2.97 (2H, т, *J* = 5.3, 1-CH₂); 2.30 (3H, с, 4'-CH₃); 2.05 (2H, кв, *J* = 5.4, 2-CH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 412/414 [M]⁺ (98/100), 334 [M–Br]⁺ (8), 305/307 [M–C₇H₉N]⁺ (41/37), 227 [M–Br–C₇H₉N]⁺ (8), 107 [C₇H₉N]⁺ (17). Найдено, %: С 58.25; Н 4.24; N 6.86. C₂₀H₁₇BrN₂O₃. Вычислено, %: С 58.13; Н 4.15; N 6.78.

9-Бром-7-гидрокси-*N*-(4-метоксифенил)-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]-хинолин-6-карбоксамид (7с). Выход 95%, светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 227–229 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 16.50 (1H, с, OH); 12.33 (1H, с, NH); 7.98 (1H, с, H-8); 7.67 (1H, с, 10-H); 7.53 (2H, д, *J* = 8.1, H-2',6'); 6.97 (2H, д, *J* = 8.1, H-3',5'); 4.09 (2H, т, *J* = 5.3, NCH₂); 3.78 (3H, с, 4'-OCH₃); 2.97 (2H, т, *J* = 5.2, 1-CH₂); 2.06 (2H, кв, *J* = 5.3, 2-CH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 428/430 [M]⁺ (98/100), 350 [M–Br]⁺ (2), 305/307 [M–C₇H₉NO]⁺ (5/7), 227 [M–Br–C₇H₉NO]⁺ (2), 123 [C₇H₉NO]⁺ (40). Найдено, %: С 56.07; Н 4.08; N 6.44. C₂₀H₁₇BrN₂O₄. Вычислено, %: С 55.96; Н 3.99; N 6.53.

Рентгеноструктурное исследование смеси соединений 4 и 5. Сокристаллы кислот **4** и **5** (C₁₃H₁₁NO₄ · C₁₃H₁₀BrNO₄, *M* 569.36), полученные перекристаллизацией из AcOH, триклинные, при 20 °С: *a* 7.733(1), *b* 8.0596(8), *c* 9.973(1) Å; α 69.55(1), β 88.69(1), γ 79.366(9)°, *V* 571.8(1) Å³, *Z* 1, пространственная группа *P* $\bar{1}$, *d*_{выч} 1.654 г/см³, μ(MoKα) 1.856 мм⁻¹, *F*(000) 290. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 5598 отражений (2617 независимых, *R*_{int} 0.031) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoKα-излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω-сканирование, 2θ_{макс} 55°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [13]. Поглощение учтено полуэмпирическим методом по результатам мультисканирования *T*_{мин} 0.708, *T*_{макс} 0.913. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник"

с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{экв}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1.5$ для гидроксильных групп и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 0.237$ по 2408 отражениям ($R_1 0.083$ по 1797 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S 1.040$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 941058).

Диуретическая активность анилидов **7a–c** изучена на белых беспородных крысах (по 6 животных на каждый образец) весом 180–200 г по стандартной методике [14]. В качестве препаратов сравнения использованы небромированные аналоги [9]. Все тестируемые вещества вводят в дозе 10 мг/кг перорально в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной Твином-80. Диурез регистрируют через 5 ч.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. V. Ukrainets, O. V. Gorokhova, X. V. Andreeva, G. Sim, *Int. J. Pharm. Pharmacol.*, **1**, No. 3, 34 (2012).
2. И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, И. Н. Черненко, С. В. Шишкина, В. А. Паршиков, *ХГС*, 1780 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1665 (2013).]
3. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, Л. В. Сидоренко, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *Журн. орган. фарм. химии*, **2**, вып. 3 (7), 26 (2004).
4. V. B. Rybakov, S. V. Shishkina, I. V. Ukrainets, N. Yu. Golik, I. N. Chernenok, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **E69**, o82 (2013).
5. Д. Г. Ким, *Изв. Челябин. науч., центра*, вып. 1 (18), 104 (2003).
6. D. Długosz, M. Pach, A. Zabrzeńska, M. Zegar, B. J. Oleksyn, J. Kalinowska-Tłuścik, K. Ostrowska, *Monatsh. Chem.*, **139**, 543 (2008).
7. Н.-В. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
8. *Cambridge Structural Database*, Cambridge Crystallographic Data Center: Cambridge, UK, Ver. 5.33, 2010 // www.ccdc.cam.ac.uk
9. И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, В. Н. Кравченко, Пат. Украины 98869 (2012).
10. П. Б. Терентьев, А. П. Станкявичюс, *Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований*, Мокслас, Вильнюс, 1987, с. 255.
11. И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, К. В. Андреева, О. В. Горохова, *ХГС*, 1806 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1459 (2011)].
12. I. V. Ukrainets, I. N. Chernenok, N. Yu. Golik, V. N. Kravchenko, *Int. J. Pharm. Pharmacol.*, **1**, No 2, 19 (2012).
13. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).
14. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, H. G. Vogel (Ed.), 3rd ed., Springer, Berlin, 2008, p. 459.

¹ Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкинская, 53, Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv-2@mail.ru

Поступило 8.06.2013