

И. В. Украинец*, В. В. Кравцова, А. А. Ткач, В. Б. Рыбаков^а

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

155*. БИООБРАТИМАЯ ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ХИНОКСИКАИНА ПО ТРЕТИЧНОЙ АМИНОГРУППЕ КАК МЕТОД УЛУЧШЕНИЯ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Рассмотрено несколько вариантов химической модификации местного анестетика хиноксикаина по третичной аминогруппе, изначально предложенного к применению в виде гидрохлорида. Показано, что существенное улучшение его фармацевтических свойств может быть достигнуто путем замены хлористого водорода другим солеобразующим кислотным компонентом.

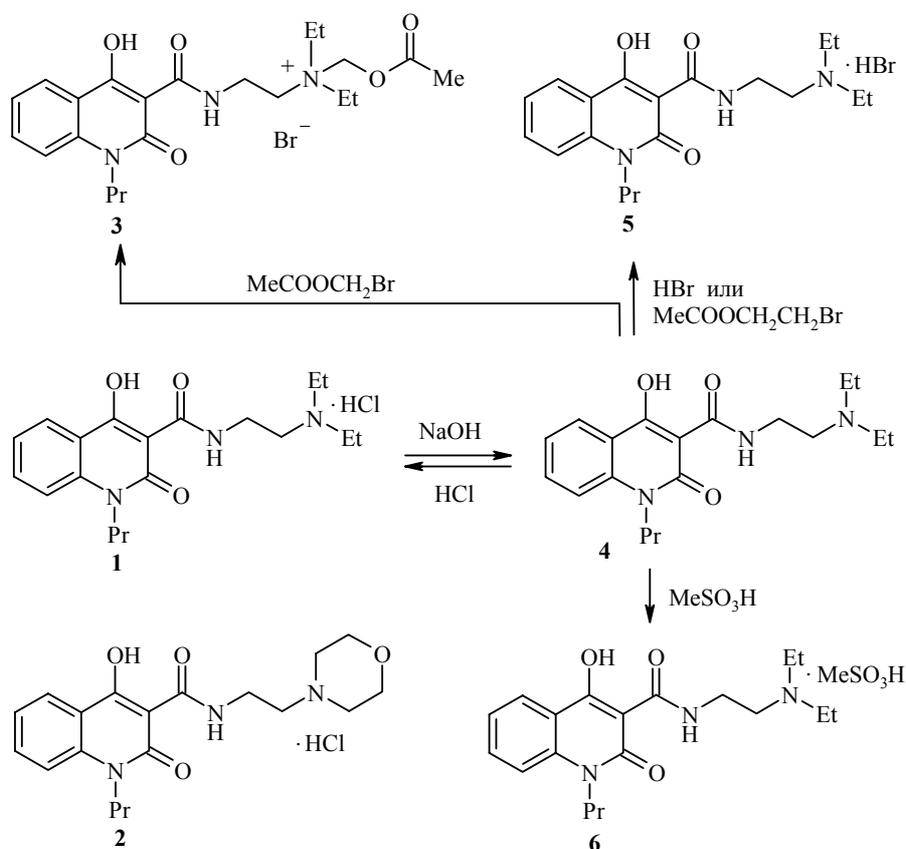
Ключевые слова: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды, местные анестетики, пролекарство, РСА.

В процессе создания новых лекарственных препаратов их разработчики стараются принимать во внимание множество самых разнообразных факторов. Тем не менее, полностью избежать недостатков, иногда весьма существенных, удастся далеко не всегда. Именно с такой ситуацией нам пришлось столкнуться в работе над новым перспективным местным анестетиком хиноксикаином, представляющим собой гидрохлорид диэтиламиноэтиламида 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (1) [2]. Помимо высокой специфической активности это соединение проявляет выраженный антиаритмический, противомикробный, антиоксидантный и фунгицидный эффекты. Препарат не оказывает нефротоксического действия и, следовательно, без опасений может применяться больными с урологической патологией. Кроме того, при использовании хиноксикаина не было зафиксировано ни одного случая снижения артериального давления, что также выгодно отличает его от многих известных анестетиков [3]. К сожалению, обладая столь уникальным набором фармакологических свойств, хиноксикаин оказался на удивление плохо растворимым в воде веществом – при 20 °С его растворимость составляет всего лишь 13.85 г в 100 мл растворителя, что создало существенные проблемы при изготовлении инъекционной лекарственной формы. На более поздних этапах внедрения хиноксикаина в медицинскую практику, а именно уже на стадии клинических испытаний, был выявлен еще один серьезный недостаток – у некоторых пациентов в месте инъекции препарат вызывал кратковременное чувство жжения. И хотя этот нежелательный эффект длился не более 1 мин, без его устранения дальнейшая работа над препаратом в целом практически теряла всякую перспективу.

* Сообщение 154 см. [1].

Выход из создавшегося положения можно искать различными путями.

Например, используя выявленные ранее закономерности связи "структура – активность", попытаться синтезировать совершенно новый аналог хиноксикаина с улучшенными свойствами. Следует, однако, иметь в виду, что в таком случае весь комплекс как биологических, так и фармацевтических исследований придется проводить заново и в полном объеме. К тому же достижение намеченной цели представляется совершенно нереальным в результате синтеза только одного нового вещества. Скорее всего, успешное решение такой задачи возможно лишь после изучения серии новых соединений. Учитывая это, более рациональным и, к тому же, экономически выгодным видится другой путь улучшения фармацевтических свойств хиноксикаина, заключающийся в целенаправленной биобратимой химической модификации, т. е. в создании на его основе пролекарства.



Вместе с тем, практическая реализация данного пути тоже сопряжена с определенными трудностями. В частности, для повышения водорастворимости в структуру модифицируемого вещества, как правило, необходимо ввести дополнительные ионогенные группы, тогда как для устранения раздражающего действия при инъекции имеющиеся в молекуле те же ионогенные группы следует замаскировать [4]. Говоря иначе, возможные методы устранения появившихся осложнений взаимно исключают друг друга.

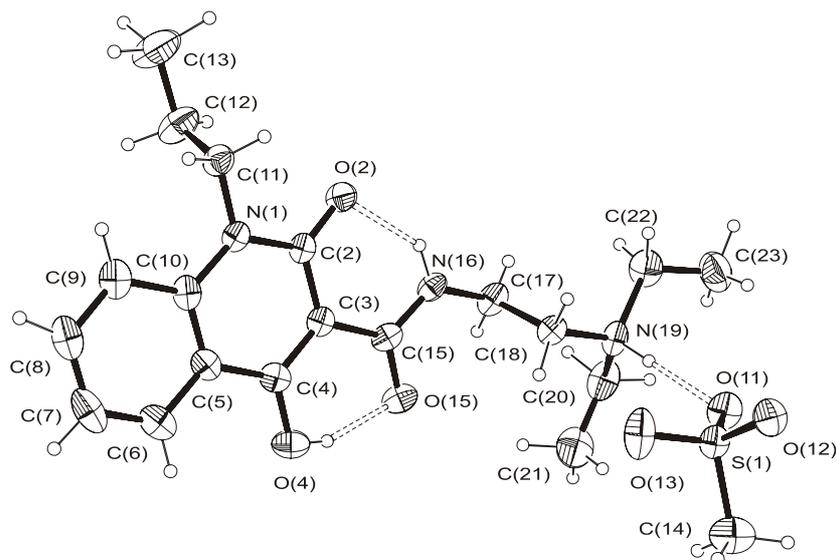
С большой долей вероятности раздражающее действие хиноксикаина можно отнести на счет присутствия в его структуре группы 4-ОН, которая,

как известно [5], в 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиде проявляет достаточно выраженные кислотные свойства. Между тем, было замечено [6], что в значительной степени сила указанного побочного эффекта зависит также и от строения амидного фрагмента. Так, например, гидрохлорид 2-морфолин-4-илэтиламида 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2**) хоть и уступает хиноксикаину в специфической активности, но при этом практически не оказывает раздражающего действия. Этот факт и послужил основанием для осуществления биообратимой химической модификации хиноксикаина по третичной аминогруппе.

Одним из очевидных решений намеченной перестройки молекулы является простое в исполнении превращение в четвертичные аммониевые соли. Здесь необходимо сразу отметить, что обычные алкилгалогениды в данном случае непригодны, поскольку образуют с лекарством – третичным амином – очень прочные соединения, почти не поддающиеся метаболизму и выводящиеся из организма в неизменном виде [4]. Более интересны галогеналкиловые эфиры карбоновых кислот, позволяющие трансформировать третичные амины в четвертичные аммониевые соли с лабильной группировкой N^+-C-O , способной относительно легко гидролитически расщепляться и высвобождать исходное лекарство в виде соответствующего гидрогалогенида [4, 7].

Целевой бромацетоксиметилат **3** синтезирован непродолжительным нагреванием диэтиламиноэтиламида 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**4**) с бромметилацетатом в безводном ацетонитриле. Биологические испытания показали, что проведенная кватернизация действительно позволила практически полностью устранить раздражающее действие хиноксикаина **1**, в отличие от которого бромацетоксиметилат **3** в виде 2% водного раствора вызывает лишь незначительную гиперемию конъюнктивы глаза кролика. В то же время, вопреки ожиданиям, заметно – до 8.86 г на 100 мл – снизилась и растворимость в воде, хотя обычно у пролекарств такого типа она резко возрастает на 1–2 порядка по сравнению с гидрохлоридами [7]. Значительно – почти в 3 раза – сократилась также и продолжительность вызываемой бромацетоксиметилатом **3** поверхностной анестезии, что, очевидно, обусловлено низкой скоростью высвобождения исходного третичного амина.

Попытка оптимизировать данный показатель путем замены бромметилового эфира уксусной кислоты 2-бромэтиловым успехом не увенчалась. Под действием амида **4** этот реагент дегидробромируется, в результате чего вместо бромацетоксиэтилата выделен гидробромид **5**, получаемый также нейтрализацией третичной аминогруппы амида **4** бромистоводородной кислотой. Солеобразование хоть и не сопровождается изменением числа, характера и расположения ковалентных связей, тем не менее, как отдельный вид химической модификации лекарственных веществ широко используется в медицинской химии, из чего следует, что гидробромид **5** можно рассматривать в качестве своеобразного пролекарства хиноксикаина **1**. Однако положительного результата переход от гидрохлорида к гидробромиду не дал. Абсолютно все параметры от этого только



Строение молекулы метансульфоната **6** с нумерацией атомов.
Пунктирными линиями показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи

ухудшились: растворимость упала до 3.40 г в 100 мл воды, раздражающее действие заметно возросло, местноанестезирующая активность снизилась.

Наиболее удачной оказалась замена хлористого водорода как солеобразующего реагента на метансульфоокислоту, которая с амидом **4** в безводном эфире образует метансульфонат **6** практически с количественным выходом.

По данным РСА, в симметрически независимой части элементарной ячейки кристалла синтезированного вещества находится протонированная по атому N(19) молекула диэтиламиноэтиламида 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты и анион метансульфо-кислоты (см. рисунок, табл. 1 и 2).

Дигидрохиононовый фрагмент плоский с точностью 0.02 Å. Отклонения атомов C(11) и C(15) от среднеквадратичной плоскости дигидропиридинового ядра составляют 0.067 и 0.022 Å соответственно. Значительное отклонение атома C(11) от плоскости цикла объясняется наличием внутримолекулярного укороченного контакта H(9)⋯N(11B) 1.986 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.34 [8]). Амидный фрагмент практически копланарен дигидрохиононовому (торсионный угол C(4)–C(3)–C(15)–O(15) равен 4°). Такая его ориентация стабилизирована двумя внутримолекулярными водородными связями: O(4)–H(4)⋯O(15) (H⋯O 1.74 Å, O–H⋯O 155°) и N(16)–H(16)⋯O(2) (H⋯N 1.91 Å, N⋯H–O 140°).

Связи O(4)–C(4) 1.319(3), N(16)–C(15) 1.313(3) и C(2)–C(3) 1.451(3) Å в исследуемом соединении укорочены (средние значения 1.331, 1.334 и 1.464 Å соответственно [9]), а связи O(15)–C(15) 1.264(3) и C(3)–C(4) 1.379(3) Å удлинены (средние значения 1.231 и 1.363 Å соответственно). Вероятно, это можно объяснить существенным вкладом в общее строение молекулы метансульфоната **6** цвиттер-ионной резонансной структуры **6a**.

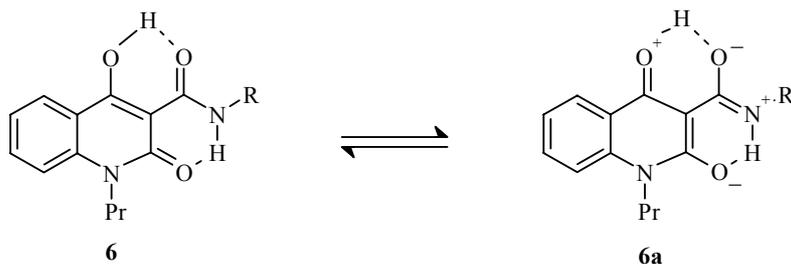


Таблица 1

Отдельные длины связей (*l*) в структуре метансульфоната **6**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N(1)–C(2)	1.388(3)	N(1)–C(10)	1.389(3)
N(1)–C(11)	1.459(3)	C(2)–O(2)	1.229(3)
C(2)–C(3)	1.451(3)	C(3)–C(4)	1.379(3)
C(3)–C(15)	1.468(3)	C(4)–O(4)	1.319(3)
C(4)–C(5)	1.442(3)	C(5)–C(10)	1.390(4)
C(5)–C(6)	1.397(3)	C(6)–C(7)	1.366(4)
C(7)–C(8)	1.381(5)	C(8)–C(9)	1.380(4)
C(9)–C(10)	1.406(4)	C(11)–C(12)	1.520(4)
C(12)–C(13)	1.499(5)	C(15)–O(15)	1.264(3)
C(15)–N(16)	1.313(3)	N(16)–C(17)	1.449(3)
C(17)–C(18)	1.506(3)	C(18)–N(19)	1.486(3)
N(19)–C(20)	1.495(3)	N(19)–C(22)	1.540(4)
C(20)–C(21)	1.473(5)	C(22)–C(23)	1.445(5)
S(1)–O(13)	1.430(2)	S(1)–O(12)	1.433(2)
S(1)–O(11)	1.473(2)	S(1)–C(14)	1.760(4)

Атом N(1) имеет плоскотригональную конфигурацию. Заместители при атомах N(1) и N(16) имеют *анти*-перипланарную конформацию (торсионные углы N(1)–C(11)–C(12)–C(13) и N(1)–C(17)–C(18)–N(19) равны 176.2° и 176.3° соответственно). Плоскость атомов углерода пропильного заместителя при атоме N(1) практически перпендикулярна среднеквадратичной плоскости дигидропиридинового цикла – угол между ними составляет 89.1°.

Молекулы метансульфоната **6** в кристалле образуют димеры за счет стекинг-взаимодействия между дигидрохинолиновыми фрагментами, причем бензольные кольца расположены над дигидропиридиновыми. Расстояние между центрами колец составляет 3.54 Å, а среднеквадратичные плоскости дигидропиридиновых и бензольных фрагментов образуют двугранный угол 2.2°.

Катион и анион связаны между собой межмолекулярной водородной связью N(19)–H(19)⋯O(11) (H⋯O 1.88 Å, N–H⋯O 176°).

Результаты проведенных исследований показали, что метансульфонат **6** демонстрирует значительное улучшение всех фармацевтических свойств по сравнению с исходным гидрохлоридом **1**. В частности, местнораздра-

Отдельные валентные углы (ω) в структуре метансульфоната **6**

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C(2)–N(1)–C(10)	123.1(2)	C(2)–N(1)–C(11)	116.0(2)
C(10)–N(1)–C(11)	120.8(2)	O(2)–C(2)–N(1)	119.7(2)
O(2)–C(2)–C(3)	123.7(2)	N(1)–C(2)–C(3)	116.6(2)
C(4)–C(3)–C(2)	120.9(2)	C(4)–C(3)–C(15)	118.6(2)
C(2)–C(3)–C(15)	120.4(2)	O(4)–C(4)–C(3)	122.5(2)
O(4)–C(4)–C(5)	117.2(2)	C(3)–C(4)–C(5)	120.3(2)
C(10)–C(5)–C(6)	120.3(2)	C(10)–C(5)–C(4)	118.5(2)
C(6)–C(5)–C(4)	121.2(2)	C(7)–C(6)–C(5)	121.3(3)
C(6)–C(7)–C(8)	118.7(3)	C(9)–C(8)–C(7)	121.4(3)
C(8)–C(9)–C(10)	120.2(3)	N(1)–C(10)–C(5)	120.4(2)
N(1)–C(10)–C(9)	121.6(2)	C(5)–C(10)–C(9)	118.0(2)
N(1)–C(11)–C(12)	111.2(2)	C(13)–C(12)–C(11)	109.8(3)
O(15)–C(15)–N(16)	119.9(2)	O(15)–C(15)–C(3)	119.8(2)
N(16)–C(15)–C(3)	120.3(2)	C(15)–N(16)–C(17)	122.3(2)
N(16)–C(17)–C(18)	110.8(2)	N(19)–C(18)–C(17)	112.3(2)
C(18)–N(19)–C(20)	114.7(2)	C(18)–N(19)–C(22)	109.9(2)
C(20)–N(19)–C(22)	112.8(2)	C(21)–C(20)–N(19)	112.7(2)
C(23)–C(22)–N(19)	113.4(3)	O(13)–S(1)–O(12)	114.3(1)
O(13)–S(1)–O(11)	111.9(1)	O(12)–S(1)–O(11)	112.3(1)
O(13)–S(1)–C(14)	108.3(2)	O(12)–S(1)–C(14)	104.8(1)
O(11)–S(1)–C(14)	104.5(1)		

жающее действие соединения **6** удалось снизить до уровня действия описанного выше бромацетоксиметилата **3**, т. е. фактически его можно классифицировать как незначительное. Более чем в шесть раз – до 85.72 г на 100 мл – возросла растворимость в воде, что сняло проблему подбора растворителя для приготовления стабильной инъекционной лекарственной формы. Наконец, положительные моменты отмечены и в проявлении специфической активности: если общая продолжительность поверхностной анестезии осталась практически неизменной, то фаза глубокого обезболивания увеличилась почти вдвое.

Таким образом, есть все основания простой и технологически легко выполнимый перевод диэтиламиноэтиламида 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты в метансульфонат рекомендовать как способ улучшения фармацевтических свойств хиноксикаина, поскольку он позволяет устранить все присущие гидрохлориду недостатки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. В работе использованы коммерческие бромметилацетат, 2-бромэтилацетат, а также безводный ацетонитрил фирмы Aldrich. Диэтиламиноэтиламид 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**4**) получен по одной из описанных ранее методик [2, 10–12].

Бромацетоксиметилат диэтиламиноэтиламида 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (3). К раствору 3.45 г (0.01 моль) диэтиламиноэтиламида **4** в 15 мл безводного ацетонитрила прибавляют раствор 1.84 г (0.012 моль) бромметилацетата в 5 мл того же растворителя. При этом сразу после смешения реагентов выпадает обильный белый осадок. Реакционную смесь перемешивают 15–20 мин при 50 °С, после чего охлаждают до комнатной температуры и разбавляют безводным эфиром. Осадок бромацетоксиметилата **3** отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Выход 4.69 г (94%). Т. пл. 171–173 °С (из безводный этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 16.80 (1H, с, OH); 10.53 (1H, т, $J = 5.7$, NH); 8.11 (1H, д, д, $J = 8.1$ и $J = 1.3$, H-5); 7.84 (1H, т, д, $J = 7.7$ и $J = 1.4$, H-7); 7.68 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.40 (1H, т, $J = 7.7$, H-6); 5.33 (1H, с, NCH_2O); 4.21 (2H, т, $J = 7.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.78 (2H, к, $J = 6.6$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.60–3.44 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2.27 (3H, с, COCH_3); 1.65 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.29 (6H, т, $J = 7.1$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 0.98 (3H, т, $J = 7.3$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Найдено, %: С 53.23; Н 6.64; N 8.35. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{C}_3\text{H}_5\text{BrO}_2$. Вычислено, %: С 53.02; Н 6.47; N 8.43.

Гидробромид диэтиламиноэтиламида 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (5). А. К раствору 3.45 г (0.01 моль) диэтиламиноэтиламида **4** в 15 мл безводного ацетонитрила прибавляют раствор 2.00 г (0.012 моль) 2-бромэтилацетата в 5 мл того же растворителя. В отличие от предыдущего примера осадок после смешения реагентов не выпадает. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при 50 °С, после чего обрабатывают по методике синтеза соединения **3**. Выход 2.98 г (70%). Т. пл. 196–198 °С (из воды). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 16.84 (1H, с, OH); 10.45 (1H, т, $J = 5.6$, NH); 9.64 (1H, уш. с, N^+H); 8.04 (1H, д, д, $J = 8.0$ и $J = 1.3$, H-5); 7.80 (1H, т, д, $J = 7.8$ и $J = 1.5$, H-7); 7.62 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.33 (1H, т, $J = 7.7$, H-6); 4.17 (2H, т, $J = 7.4$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.70 (2H, к, $J = 6.4$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.45–3.13 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 1.60 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.25 (6H, т, $J = 7.1$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 0.94 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Найдено, %: С 53.65; Н 6.71; N 9.95. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HBr}$. Вычислено, %: С 53.53; Н 6.62; N 9.86.

Б. К суспензии 3.45 г (0.01 моль) диэтиламиноэтиламида **4** в 15 мл горячей воды прибавляют конц. НВг до рН 4. Осадок диэтиламиноэтиламида **4** при этом растворяется, а при последующем охлаждении выкристаллизовывается уже гидро-бромид **5**. Для более полного выделения конечного продукта реакционную массу выдерживают 4–5 ч при 5 °С. Выделившийся осадок гидробромид **5** отфильтровывают и сушат. Выход 4.05 г (95%). Смешанная проба с образцом гидробромид **5**, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления. Спектры ЯМР ^1H этих соединений идентичны.

Метансульфонат диэтиламиноэтиламида 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (6). К охлажденному до 5 °С раствору 3.45 г (0.01 моль) соединения **4** в 20 мл безводного эфира при интенсивном перемешивании прибавляют 0.71 мл (0.011 моль) метансульфокислоты. Выпавший осадок метансульфоната **6** отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Выход 4.37 г (99%). Т. пл. 154–156 °С (из ацетона). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 16.81 (1H, с, OH); 10.48 (1H, т, $J = 5.8$, NH); 9.21 (1H, уш. с, N^+H); 8.09 (1H, д, д, $J = 8.2$ и $J = 1.3$, H-5); 7.79 (1H, т, д, $J = 7.7$ и $J = 1.5$, H-7); 7.64 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.35 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 4.21 (2H, т, $J = 7.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.74 (2H, к, $J = 6.5$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.31 (2H, т, $J = 6.7$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.27–3.13 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 2.33 (3H, с, SCH_3); 1.65 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.23 (6H, т, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 0.95 (3H, т, $J = 7.4$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Найдено, %: С 54.46; Н 7.13; N 9.46. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 54.40; Н 7.08; N 9.52.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы метансульфоната **6**, выращенные из ацетона при 20 °С, моноклинные: $a = 7.607(2)$, $b = 11.008(3)$, $c = 26.606(9)$ Å, $\beta = 95.64(2)^\circ$, $V = 2217.3(11)$ Å³, $M_r = 441.54$, $Z = 4$, пространственная

группа $P2_1/c$, $d_{\text{выч}} = 1.323 \text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.187 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 944$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 4299 отражений (4205 независимых, $R_{\text{int}} = 0.0882$) измерены на дифрактометре CAD4 (MoK α излучение, точечный сцинтилляционный детектор, графитовый монохроматор, $2\theta/\omega$ -сканирование, $\theta_{\text{max}} = 26^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXS97 [13]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.1780$ по 4205 отражениям ($R_1 = 0.068$ по 3809 отражениям с $F^2 > 2\sigma(F^2)$, $S = 0.984$) с использованием программного комплекса SHELXL97 [14]. Нумерация атомов в исследованном соединении и его геометрическое строение показаны на рисунке, полученном с использованием программы ORTEP-3 [15]. Полная кристалло-графическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 683121. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, А. А. Ткач, Л. А. Гриневич, А. В. Туров, *XTC*, 719 (2009).
2. I. V. Ukraïnez, P. A. Bezuhliy, US Pat. 6340692 (2002). <http://ep.espacenet.com>
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, ООО Новая волна: издатель С. Б. Дивов, Москва, 2002, т. 1, с. 291.
4. С. Г. Кузнецов, С. М. Чигарева, С. М. Рамш, в кн. *Итоги науки и техники. Органическая химия*, Москва, ВИНТИ, 1991, т. 19.
5. И. В. Украинец, Дис. канд. фармацевт. наук, Харьков, 1988.
6. О. В. Горохова, Дис. канд. хим. наук, Харьков, 1993.
7. Н. Д. Виноградова, С. Г. Кузнецов, С. М. Чигарева, *Хим.-фарм. журн.*, **14**, № 9, 41 (1980).
8. Ю. В. Зефирова, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, **58**, 713 (1989).
9. H.-V. Burgi, J. D. Dunitz, *Struct. Correl.*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, 741.
10. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, С. В. Слободзян, А. В. Туров, В. П. Георгиевский, А. И. Гризодуб, М. Г. Левин, Г. В. Оболенцева, С. В. Гладченко, В. И. Кривобок, И. Г. Бутенко, В. В. Лемешко, В. И. Падалко, Ю. В. Никитченко, Т. П. Скубко, А. И. Кобзарь, В. Н. Сухинин, Е. Г. Литовкина, Пат. России 1774624 (1993). <http://ep.espacenet.com>
11. I. V. Ukraïnez, P. O. Bezuhliy, O. V. Gorokhova, S. G. Taran, V. I. Triskach, Пат. України 24967; Бюл. № 6, 1998.
12. И. В. Романов, И. В. Украинец, Пат. России 2285692 (2006). <http://ep.espacenet.com>
13. G. M. Sheldrick, *SHELXS97. Program for the Solution of Crystal Structure*, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.
14. G. M. Sheldrick, *SHELXL97. Program for the Refinement of Crystal Structure*, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.
15. L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **30**, 565 (1997).

Національний фармацевтичний
університет, Харків 61002, Україна
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 26.12.2007

^aМосковский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899, Россия
e-mail: rybakov20021@yandex.ru