

УДК 54.057:547.272:547.831.6:547.831.9

## СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ 1Н-4-АМИНО-2-ОКСОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.В.Украинец, П.А.Безуглый, Скаиф Никола, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко

Национальный фармацевтический университет,  
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv@kharkov.ua

*Ключевые слова:* 4-аминохинолон-2; таутомерия; рентгеноструктурный анализ

**Рассмотрены два варианта получения сложных эфиров 1Н-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты. Методами спектроскопии ПМР и рентгеноструктурным анализом однозначно установлено, что в указанных структурах реализуется исключительно 4-амино-2-оксоформа.**

**SYNTHESIS AND STRUCTURE OF 1H-4-AMINO-2-OXOQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID ESTERS**  
*I.V.Ukrainets, P.O.Bezugly, Skaif Nicola, O.V.Gorokhova, L.V.Sidorenko*  
*Two ways of 1H-4-amino-2-oxoquinoline-3-carboxylic acid esters obtaining have been considered. The methods of NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis have shown that only 4-amino-2-oxoform is realized in the structures given.*

**СИНТЕЗ І БУДОВА СКЛАДНИХ ЕФІРІВ 1Н-4-АМІНО-2-ОКСОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ**  
*І.В.Українець, П.О.Безуглий, Скаїф Нікола, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко*  
*Розглянуті два варіанти одержання складних ефірів 1Н-4-аміно-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти. Методами спектроскопії ПМР та рентгеноструктурним аналізом однозначно встановлено, що в зазначених структурах реалізується виключно 4-аміно-2-оксоформа.*

4-Аминохинолины широко известны прежде всего как средства для лечения различных форм малярии [1-3]. Тем не менее, в последнее время у препаратов этой группы обнаружены также противовоспалительные [4, 5], анальгетические [6], антиаллергические [7, 8], противосудорожные [9], антацидные [10], анти-СПИД [11], противогрибковые [12] и другие свойства, что делает поиск новых биологически активных веществ в данном ряду соединений достаточно перспективным. Интересными объектами исследования в этом плане являются 4-амино-3-карбалкоксихинолоны-2, большой потенциал для химической модификации которых (хинолоновое ядро, орто-расположение амино- и сложноэфирной групп) предопределяет возможность широкого и целенаправленного варьирования структуры, а, следовательно, и фармакологических свойств конечных продуктов.

Впервые метиловый и этиловый эфиры 1Н-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (4, 5) были получены реакцией 2-аминобензонитрила соответственно с диметил- или диэтилмалонатом в присутствии SnCl<sub>4</sub> [13]. Выходы оказались невысокими — 24 и 31%. Не удалось их повысить и при катализируемой хлоридом олова (IV) или этилатом натрия внутримолекулярной циклизации предварительно выделенного этилового эфира 2-цианмалонаниловой кислоты. Отметим, что использование SnCl<sub>4</sub> оправдывает себя в реакциях амино-

нитрилов с β-кетоефирами. Однако для гетероциклизации производных малоновой кислоты данный катализатор представляет скорее теоретический интерес, чем практический. В случае же этилата натрия причиной низкого выхода скорее всего стал не совсем удачно поставленный эксперимент, поскольку его незначительная модификация позволяет синтезировать целевые аминохинолоны практически с количественными выходами.

Так, нами было установлено, что полученный ацилированием антранилонитрила (1) этоксималонилхлоридом (2) этиловый эфир 2-цианмалонаниловой кислоты (3) под влиянием алкоголятов натрия в спиртовой среде (метод А) необратимо циклизуется в 4-амино-3-карбалкоксихинолоны-2 (4, 5), причем использование метилата натрия и метанола в качестве катализатора и среды сопровождается одновременной переэтерификацией (схема 1). Образовавшиеся при этом сложные эфиры 1Н-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (4, 5) за счет реализации лактам-лактимной, енамино-имино и кето-енольной таутомерии (схема 2) достаточно хорошо растворяются в водных растворах щелочей (2-гидрокси-формы), поэтому после разбавления реакционной смеси водой её следует подкислить, что позволяет избежать неоправданных потерь. Интересно, что солеобразование в слабокислой среде (рН 4,5) при этом практически незаметно и на выходах не сказыва-

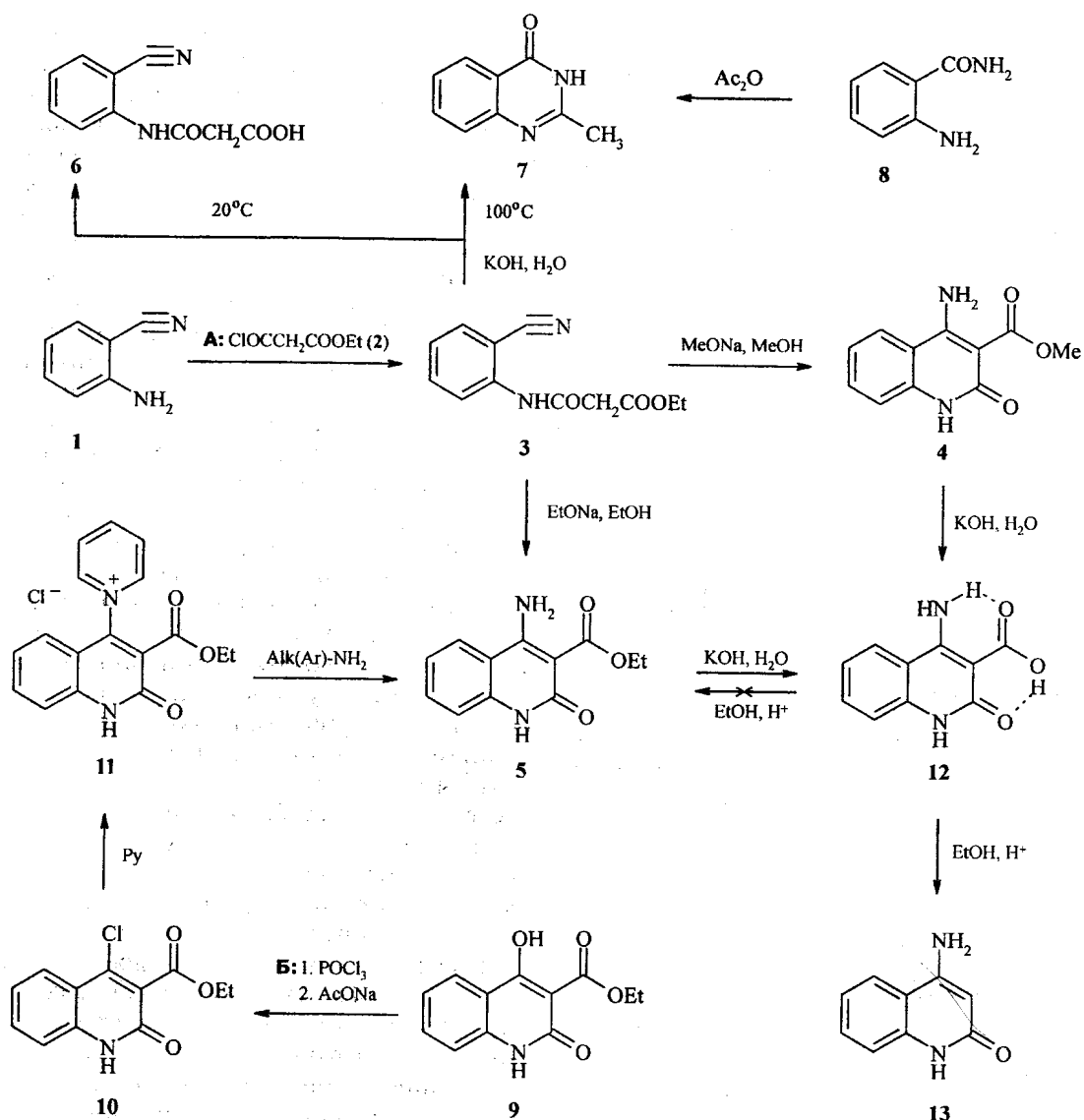


Схема 1

Вызван такой эффект, очевидно, специфической 4-аминогруппой, свойства которой, судя по химическому сдвигу её протонов в спектре ПМР (8,32 м.д., рис. 1а), гораздо ближе к амидам, чем к обычным ароматическим аминам (среднее значение 4 м.д. [14]).

Как известно [15], в синтезе 2-оксо-3-карбоэтокси-4-гидроксихинолинов (9) путем внутримолекулярной циклизации этиловых эфиров 2-карбалкоксималонаниловых кислот возможно использование водных растворов щелочей. Попытка осуществить аналогичную реакцию с эфиром (3)

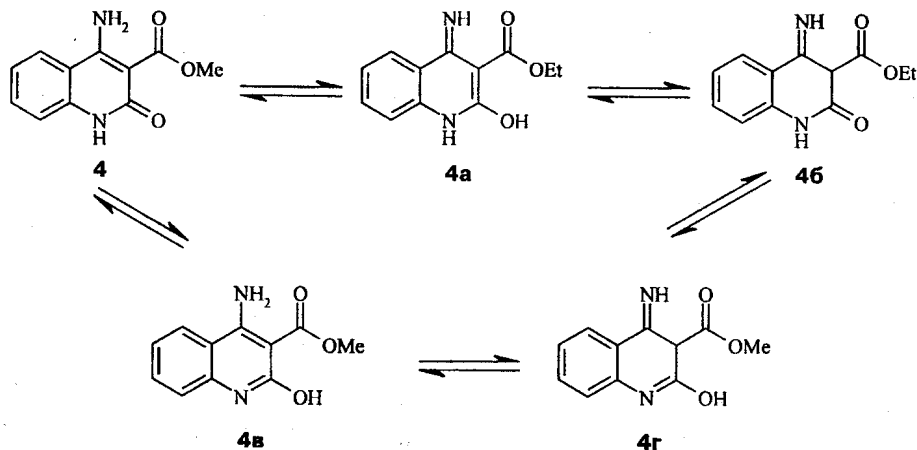


Схема 2

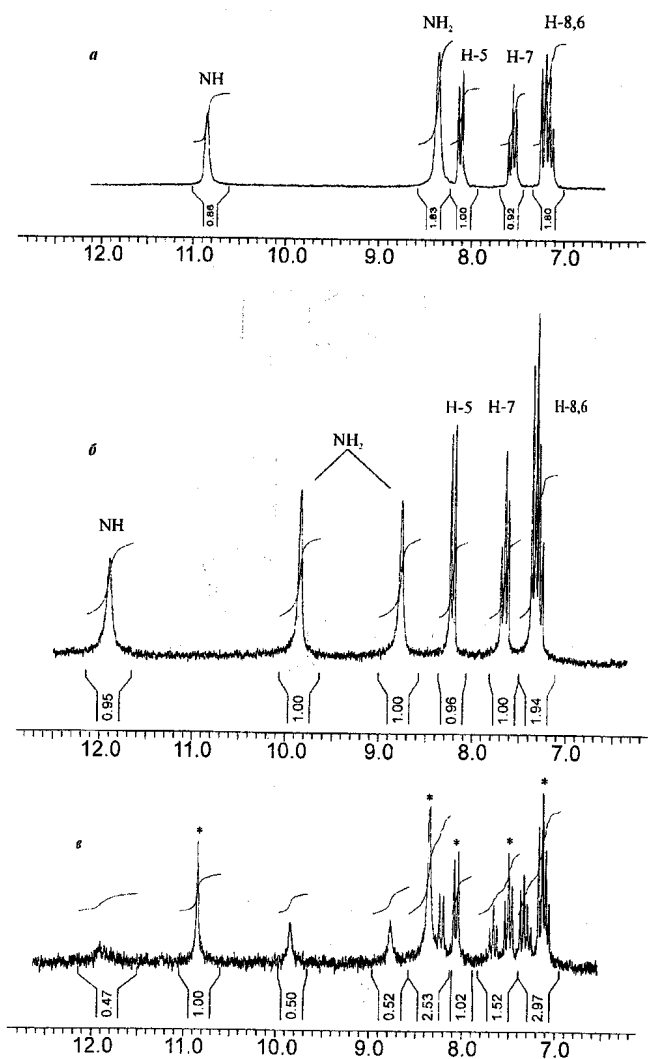


Рис. 1. Фрагменты спектров ПМР: эфира 4 (а); кислоты 12 (б) и их смеси в соотношении 2:1 (в), где звездочками отмечены сигналы протонов эфира 4.

успеха не принесла. Оказалось, что при комнатной температуре сложноэфирная группа этого соединения подвергается гидролизу и конечным продуктом является 2-цианмалонаниловая кислота (6). Однако в кипящем водном растворе КОН гетероциклизация все же происходит, хотя и приводит не к целевому 4-аминохинолону, а к 2-метилхиназолин-4(3Н)-ону (7), строение которого подтверждено встречным синтезом, т.е. обработкой антраниламида (8) уксусным ангидридом. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что наиболее вероятной последовательностью образования хиназолон (7) следует считать: гидролиз сложного эфира (3) → гидратация нитрильной группы → замыкание хиназолонного цикла, тем более, что для всех этих реакций характерен основной катализ [16]. В то же время вопрос о том, на какой из этих стадий происходит декарбоксилирование, остается открытым.

Таким образом, внутримолекулярная циклизация этиловых эфиров 2-цианмалонаниловых кислот в системе алкоголят натрия/спирт может быть рекомендована как препаративный способ получения сложных эфиров 1Н-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот. Однако, в синтезе 4-аминохинолонов, замещенных в бензольной части молекулы, данный метод вряд ли можно признать рациональным из-за малой доступности соответствующих 2-аминобензонитрилов. В таких случаях целесообразнее в качестве исходных веществ использовать 2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолины (9), получаемые из доступных антраниловых кислот или анилинов (метод Б). В принципе, иногда удается 4-аминопроизводные синтезировать непосредственно реакцией 3-замещенных 2-оксо-4-гидроксихинолинов с аминами, хотя выходы при этом редко превышают 10% [17]. Понятно, что необходимым условием успешности таких превращений является инертность заместителя в положении 3 хинолона по отношению к аминам. Напротив, 2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолины (9) амидируются очень легко как первичными, так и вторичными алкил-, арил- и гетерил-аминами. Поэтому прямое замещение 4-оксигруппы в них на аминогруппу невозможно. Осуществить такое преобразование удалось через 4-хлорпроизводное (10) и получаемый из него N-(1Н-2-оксо-3-карбэтоксихинолин-4-ил)-пиридиний хлорид (11), который под воздействием алкил- или ариламинов претерпевает расщепление Цинке, то есть четвертичное пиридиновое ядро расщепляется с образованием глутаконового альдегида, причем атом азота пиридина отходит в виде первичной 4-аминогруппы хинолона. Несмотря на многостадийность описанного синтеза, он дает прекрасные результаты и поэтому может рассматриваться как альтернатива методу А.

При исследовании строения метилового эфира 1Н-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (4) методом спектроскопии ПМР Veronese A.C. с соавторами отмечали, что в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> он представлен двумя таутомерными формами: 4-амино-2-оксо- (4) и 4-имино-2-гидрокси- (4а) в соотношении 4:1, тогда как этиловый эфир (5) существует только в 4-аминоформе [13]. Аналогичные исследования, проведенные нами на спектрометре с той же рабочей частотой (200 МГц), показали, что эфиры 4 и 5 существуют исключительно в 4-амино-2-оксоформе (рис. 1а).

Не удалось обнаружить 4-иминотаутомер 4а и в кристалле эфира 4 методом рентгеноструктурного анализа (рис. 2). При этом установлено, что пиридиновый цикл находится в конформации уплощенная софа. Отклонения атома С<sub>(2)</sub> от плоскости остальных атомов цикла составляет 0,09 Å. Атом азота аминогруппы имеет тригонально-пирамидальную конфигурацию (сумма валентных углов — 356°). Карбонильная группа сложноэфирного заместителя находится в конформации, близ-

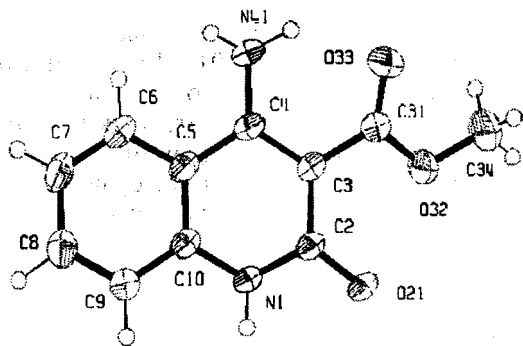


Рис. 2. Эллипсоиды тепловых колебаний и нумерация атомов эфира 2.

кой к s-цис относительно эндоциклической двойной связи  $C(3)=C(4)$  (торсионный угол  $C(4)-C(3)-C(31)-O(33)$   $22,8^\circ$ ). Такая ориентация карбометоксигруппы обусловлена образованием внутримолекулярной водородной связи  $N(41)-H(412)\dots O(33)$   $1,90 \text{ \AA}$ , ( $N-H\dots O$   $136^\circ$ ). В кристалле молекулы эфира 4 образуют centrosymmetricheskie димеры (рис. 3) за счет межмолекулярных водородных связей  $N(1)-H(1)\dots O(21)$  ( $2-x, 1-y, -z$ ;  $H\dots O$   $1,96 \text{ \AA}$ ,  $N-H\dots O$   $166^\circ$ ) и  $N(41)-H(411)\dots O(21)$  ( $x, 1/2-y, 1/2+z$ ;  $H\dots O$   $2,20 \text{ \AA}$ ,  $N-H\dots O$   $154^\circ$ ). Более детальная информация о строении эфира 4 приведена в работе [18].

Для 1Н-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (12), выделенной наряду с 4-амино-2-оксохинолином (13) в качестве одного из продуктов щелочного гидролиза эфиров 4 или 5, также характерна лишь 4-амино-2-оксоформа. Однако, в отличие от эфиров 4 и 5, протоны 4-аминогруппы этого вещества магнитно неэквивалентны, что, вероятно, объясняется двумя внутримолекулярными водородными связями:  $4-NH\dots O=C-OH$  и  $2-C=O\dots H-OOC$ , тогда как для эфира 4 характерна только одна внутримолекулярная водородная связь ( $N(41)-H(412)\dots O(33)$ ) [18]. В результате аминогруппа в спектре ПМР кислоты 12 проявляется в виде двух синглетов интенсивностью 1Н каждый при 9,84 и 8,79 м.д. (рис. 16), что наряду с другими сигналами точно совпадает с отнесениями, сделанными Veronese A.C. с соавторами для 4-иминоформы (4а) [13]. Исходя из проведенных исследований, мы пришли к выводу, что фактически этими авторами был зарегистрирован спектр ПМР эфира 4 с примесью кислоты 12, что полностью подтвердилось при записи спектра смеси указанных веществ, взятых в соотношении 2:1 (рис. 1в). Следовательно, 4-имино-2-гидроксиформа (4а) была идентифицирована ошибочно и для сложных эфиров 1Н-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот, по крайней мере в кристалле и нейтральных растворах, не характерна.

#### Экспериментальная часть

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 в растворе  $DMCO-D_6$ , рабочая частота — 199,97 МГц, внутренний стандарт — TMS.

Хромато-масс-спектры зарегистрированы на квадрупольном спектрометре Finnigan MAT Incos

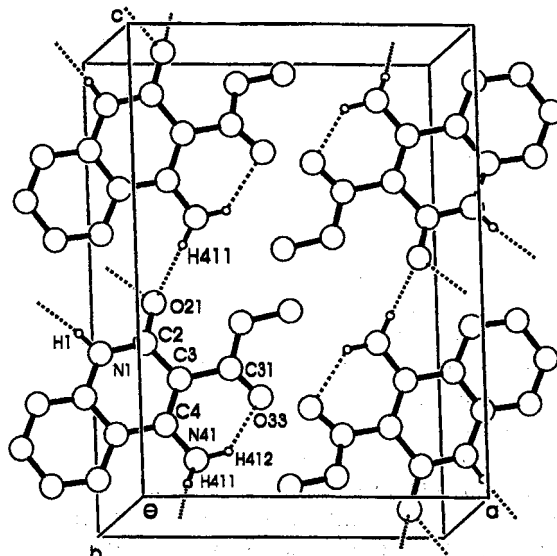


Рис. 3. Внутри- и межмолекулярные водородные связи, а также упаковка молекул эфира 2 в кристалле.

50 в режиме полного сканирования в диапазоне 33...700 m/z, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца, скорость нагрева  $\sim 5^\circ C/c$ .

**Этиловый эфир 2-цианмалонаниловой кислоты (3).** К раствору 11,81 г (0,1 Моль) антранилонитрила (1) и 15,4 мл (0,11 Моль) триэтиламина в 150 мл ацетона при охлаждении и перемешивании по каплям прибавляют 16,56 г (0,11 Моль) этокси-малонилхлорида и оставляют при комнатной температуре на 4-5 ч. Затем реакционную смесь разбавляют водой, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход — 22,5 г (97%). Бесцветное кристаллическое вещество с Т.пл.  $97-99^\circ C$  (диэтиловый эфир). По данным работы [13] — желтые кристаллы с Т.пл.  $93-95^\circ C$ . Спектр ПМР: 10,39 (1Н, с, NH); 7,81 (1Н, д, Н-3); 7,74-7,25 (3Н, м, Н-4,5,6); 4,12 (2Н, к,  $COOCH_2$ ); 3,54 (2Н, с,  $COCH_2CO$ ); 1,21 м.д. (3Н, т,  $CH_3$ ).

**Метилловый эфир 1Н-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (4).** К раствору 2,32 г (0,01 Моль) этилового эфира 2-цианмалонаниловой кислоты (3) в 10 мл абсолютного метилового спирта прибавляют раствор метилата натрия [из 0,23 г (0,01 Моль) металлического натрия и 5 мл абсолютного метилового спирта], кипятят 30 мин на водяной бане, после чего нагревание прекращают и оставляют на 7-8 ч при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь водой и подкисляют разведенной (1:1) HCl до pH 4,5-5. Осадок эфира 4 отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход — 2,07 г (95%). Бесцветные кристаллы с Т.пл.  $281-283^\circ C$  (DMFA). По данным работы [13] Т.пл. —  $236-238^\circ C$ . Спектр ПМР: 10,81 (1Н, с, NH); 8,33 (2Н, с,  $NH_2$ ); 8,07 (1Н, д, Н-5); 7,49 (1Н, т, Н-7); 7,18 (1Н, д, Н-8); 7,09 (1Н, т, Н-6); 3,72 м.д. (3Н, с,  $CH_3$ ).

**Этиловый эфир 1Н-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (5).**

А. Получен по методике предыдущего опыта. Основной катализатор — этилат натрия в абсолютном этиловом спирте. Выход — 93%. После

перекристалізації из ДМФА получают бесцветное вещество с Т.пл. 255-257°C. По данным работы [13] Т.пл. — 247-250°C. Спектр ПМР: 10,81 (1H, с, NH); 8,27 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 8,07 (1H, д, H-5); 7,52 (1H, т, H-7); 7, 21 (1H, д, H-8); 7,12 (1H, т, H-6); 4,22 (2H, к, COOCH<sub>2</sub>); 1,26 м.д. (3H, т, CH<sub>3</sub>).

Б. Раствор 2,51 г (0,01 Моль) этилового эфира 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (10), полученного из эфира 9 по известной методике [19], в 7 мл пиридина кипятят 30 мин. Полученная четвертичная пиридиновая соль (11) при охлаждении выкристаллизовывается и её можно легко выделить в чистом виде. Если такой необходимости нет, то к реакционной смеси прибавляют 10 мл воды, 3 мл доступного ароматического или алифатического амина и кипятят 5 ч, после чего избыток пиридина и взятого первичного амина отгоняют при пониженном давлении, периодически добавляя в колбу для перегонки воду. Охлаждают, подкисляют разведенной HCl до pH 4,5-5. Выделившийся осадок эфира 5 отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход — 88%.

Смешанная проба с образцом эфира 5, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления; их спектры ПМР идентичны.

**2-Цианмалонаниловая кислота (6).** К суспензии 2,32 г (0,01 Моль) этилового эфира 2-цианмалонаниловой кислоты (3) в 10 мл воды прибавляют 10 мл 20%-ного водного раствора КОН и оставляют при комнатной температуре на 10-12 ч, периодически перемешивая реакционную смесь. Подкисляют HCl до pH 3. Выделившийся осадок кислоты 6 отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход — 1,43 г (74%). Бесцветные иглы с Т.пл. 143-145°C (этанол). По данным работы [13] Т.пл. — 114-116°C. Спектр ПМР: 12,65 (1H, с, COOH); 10,36 (1H, с, NH); 7,90-7,25 (4H, м, Наром.); 3,45 м.д. (2H, с, COCH<sub>2</sub>CO).

#### 2-Метилхиназолин-4(3H)-он (7).

А. Смесь 2,32 г (0,01 Моль) этилового эфира 2-цианмалонаниловой кислоты (3) и 10 мл 10%-ного водного раствора КОН кипятят 5 ч, после чего охлаждают и подкисляют HCl до pH 4. Постепенно из раствора выкристаллизовывается 2-метилхиназолин-4(3H)-он. Выход — 1,0 г (63%). Т.пл. — 239-240°C (этанол). Спектр ПМР: 8,10 (1H, д, H-5); 7,87 (1H, т, H-7); 7,68 (1H, д, H-8); 7,54 (1H, т, H-6); 2,46 м.д. (3H, с, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %): 160 (100) [M]<sup>+</sup>; 145 (12) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; 119 (24); 92 (16).

Б. Раствор 1,36 г (0,01 Моль) антрапиламида (8) в 10 мл уксусного ангидрида кипятят 5 ч. Избыток Ac<sub>2</sub>O отгоняют при пониженном давлении, остаток охлаждают и обрабатывают водой. Осадок 2-метилхиназолин-4(3H)-она отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход — 1,31 г (82%).

Смешанная проба с образцом хиназолинона 7, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления; их ПМР и хромато-масс-спектры идентичны.

**1H-4-Амино-2-оксохинолин-3-карбоновая кислота (12).** Раствор 2,18 г (0,01 Моль) метилового эфира (4) в 15 мл 10%-ного водного раствора КОН кипятят 10 ч. Охлаждают, подкисляют разведенной HCl до pH 4,5. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Высушенный продукт обрабатывают 20 мл кипящего этилового спирта и фильтруют горячим. Остаток на фильтре промывают горячим спиртом, сушат. Выход — 0,71 г (35%). После перекристалликации из ДМФА получают бесцветные кристаллы с Т.пл. 307-309°C (разл.). Спектр ПМР: 16,11 (1H, с, COOH); 11,92 (1H, с, NH); 9,89 (1H, с, H-NH); 8,80 (1H, с, H-NH); 8,24 (1H, д, H-5); 7,69 (1H, т, H-7); 7,37 (1H, д, H-8); 7,30 м.д. (1H, т, H-6). Масс-спектр: 204 (32) [M]<sup>+</sup>; 160 (100) [M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; 132 (35); 118 (21); 104 (26); 91 (13); 77 (18). Найдено, %: С — 58,98, Н — 3,76, N — 13,85. С<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С — 58,82, Н — 3,95, N — 13,72.

#### 4-Амино-2-оксохинолин (13).

А. Спиртовой фильтрат (см. предыдущий пример) разбавляют двукратным избытком воды и охлаждают. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход — 0,91 г (57%). Т.пл. — 299-300°C (водный этанол). Спектр ПМР: 10,78 (1H, с, N); 7,86 (1H, д, H-5); 7,43 (1H, т, H-6); 7,22 (1H, д, H-8); 7,08 (1H, т, H-6); 6,56 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 5,44 м.д. (1H, с, H-3). Масс-спектр: 160 (100) [M]<sup>+</sup>; 132 (38) [M-CO]<sup>+</sup>; 118 (12); 104 (24); 77 (17). Найдено, %: С — 67,63, Н — 5,22, N — 17,36. С<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С — 67,49, Н — 5,03, N — 17,49.

Б. К смеси 2,04 г (0,01 Моль) кислоты 12 и 30 мл этилового спирта прибавляют 2-3 капли концентрированной серной кислоты и кипятят 5 ч. Охлаждают, разбавляют водой. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход — 1,33 г (83%).

Смешанная проба с образцом аминохинолина 13, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления; их ПМР и хромато-масс-спектры идентичны.

**Рентгеноструктурное исследование эфира 4.** Кристаллы исследуемого соединения моноклинные. При 20°C a=10,033(2), b=7,270(2), c=13,538(4)Å, α=90,00(2)°, β=90,64(2)°, γ=90,00(2)°, V=987,4(4)Å<sup>3</sup>, d<sub>ввч</sub>=1,468 г/см<sup>3</sup>, пространственная группа P2<sub>1</sub>/c, Z = 4. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 1939 независимых отражений (R<sub>int</sub>=0,009) измерены на автоматическом монокристалльном дифрактометре CAD4 (излучение λMoKα, графитовый монохроматор, θ/2θ-сканирование, 2θ<sub>макс</sub>=52°).

Структура расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELXTL PLUS [20]. Положения атомов водорода определены из разностного синтеза электронной плотности. Уточнение по F<sup>2</sup> полноматричным МНК в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении по 1939 отражениям для неводородных атомов проведено до wR<sub>2</sub>=0,102 (R<sub>1</sub>=0,0441 по 1414 отражениям с F>4σ(F), S=1,208).

Окончательные координаты атомов, межатомные расстояния и валентные углы приведены в работе [18]. Пространственное расположение атомов в молекуле и их нумерация представлены на рис. 2, выполненном с привлечением программного комплекса ORTEP [21]. Внутри- и межатомные контакты с участием атомов С, О и Н представлены на рис. 3, полученном с использованием программы PLUTON [22].

#### Выводы

1. Изучено поведение этилового эфира 2-цианмалонаниловой кислоты в катализируемых осно-

ваниями реакций гетероциклизации. Показана возможность формирования при этом в зависимости от выбранных условий хиназолоновых или 4-аминохинолиновых систем.

2. Предложен альтернативный метод получения сложных эфиров 1Н-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты.

3. На основании исследования спектров ПМР и данных рентгеноструктурного анализа показано, что сложные эфиры 1Н-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты в кристалле и нейтральных растворах существуют в 4-амино-2-оксоформе.

#### Литература

1. Basco L.K., Ringwald P. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, №4. — P. 1391-1394.
2. Egan T.J. // *Mini Rev. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 2, №1. — P. 113-123.
3. Kaschula C.H., Egan T.J., Hunter R., et al. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45, №16. — P. 3531-3539.
4. Jajic Z., Vuksic D., Jajic I. // *Reumatizam.* — 1994. — Vol. 41, №2. — P. 5-7.
5. Ornstein M.H., Sperber K. // *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39, №1. — P. 157-161.
6. Shinkai H., Ito T., Iida T. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №24. — P. 4667-4677.
7. Grassmann S., Apelt J., Sippl W. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11, №10. — P. 2163-2174.
8. Apelt J., Ligneau X., Pertz H.H. et al. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45, №5. — P. 1128-1141.
9. Pinard E., Alanine A., Bourson A. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — Vol. 12, №18. — P. 2615-2619.
10. Abelo A., Gabrielsson J., Holstein B. et al. // *Eur. J. Pharm. Sci.* — 2001. — Vol. 14, №4. — P. 339-346.
11. Boelaert J.R., Sperber K., Piette Y. // *Biochem. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 61, №12. — P. 1531-1535.
12. Taramelli D., Tognazioli C., Ravagnani F. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45, №5. — P. 1450-1455.
13. Veronese A.C., Callegari R., Marelli C.F. // *Tetrahedron.* — 1995. — Vol. 51, №45. — P. 12277-12284.
14. Корнилов М.Ю., Кутров Г.П. *Ядерный магнитный резонанс в химии.* — К.: Вища школа, 1985. — 199 с.
15. Украинец И.В., Горохова О.В., Таран С.Г. и др. // *Химия гетероцикл. соед.* — 1994. — №7. — С. 958-966.
16. Сайкс П. *Механизмы реакций в органической химии.* — М.: Химия, 1991. — 448 с.
17. Carling R.W., Leeson P.D., Moore K.W. et al. // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40, №7. — P. 754-765.
18. Rybakov V.B., Chernyshev V.V., Ukrainets I.V. et al. // *Acta Cryst. Section E.* — 2003. — Vol. E59. — P. o412-o414.
19. Украинец И.В., Таран С.Г., Горохова О.В. и др. // *Химия гетероцикл. соед.* — 1995. — №2. — С. 195-203.
20. Sheldrick G.M. *SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data.* — 1998. — Rev. 5.1.
21. Farrugia L.J. *ORTEP 3 for Windows. Program for thermal ellipsoid plots.* — University of Glasgow. — Scotland. U.K, 2003.
22. Spek A.L. *PLUTON 96. Molecular graphics program.* — University of Utrecht. — The Netherlands, 1996.

Надійшла до редакції 28.09.2003 р.