

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

КРИСТАЛЛИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ 2-ОКСО-4-(1-ФЕНИЛЭТИЛАМИНО)-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ КАК ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ИХ АНАЛЬГЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

И.В.Украинец, Е.В.Моспанова*, В.Н. Баумер**

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

* Институт химических технологий Восточно-украинского национального университета им. Владимира Даля

** НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины

Ключевые слова: 4-амино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты; рентгеноструктурный анализ; анальгетическая активность; биодоступность

Проведен сравнительный анализ рентгендифракционных данных 2-оксо-4-(1-фенилэтиламино)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Высказано предположение, что причиной выраженных анальгетических свойств рацемического продукта при отсутствии активности у обоих энантиомеров может быть существенная перестройка системы межмолекулярных водородных связей и кристаллической упаковки.

THE CRYSTALLINE STRUCTURE OF 2-OXO-4-(PHENYLETHYLAMINO)-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS AS THE FACTOR THAT DETERMINES THEIR ANALGETIC ACTIVITY
I.V.Ukrainets, O.V.Mospanova, V.M.Baumer

The comparative analysis of X-ray structural analysis data of 2-oxo-4-(1-phenylethylamino)-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids has been carried out. The assumption has been made that the cause of the analgetic properties of the racemic product when there is no activity in both enantiomers can be the fundamental reorganization of the system of intermolecular hydrogen bonds and crystalline packing.

КРИСТАЛІЧНА БУДОВА 2-ОКСО-4-(1-ФЕНІЛЕТІЛАМІНО)-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ФАКТОР, ЩО ВИЗНАЧАЄ ЇХ АНАЛГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

I.V.Українець, О.В.Моспанова, В.М.Баумер

Проведено порівняльний аналіз рентгенодифракційних даних 2-оксо-4-(1-фенілетиламіно)-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Висловлено припущення, що причиною виражених анальгетичних властивостей рацемічного продукту при відсутності активності в обох енантиомерів може бути суттєва перебудова системи міжмолекулярних водневих зв'язків та кристалічної упаковки.

При изучении биологических свойств веществ, содержащих асимметрические атомы углерода, возможно обнаружение различных ситуаций: энантиомеры демонстрируют одинаковую клиническую картину [1]; только один изомер обуславливает желаемый эффект, тогда как второй – мало или вообще неактивен [2]; энантиомеры проявляют совершенно различные (иногда прямо противоположные) физиологические свойства [3]; один из изомеров однозначно вреден [4]. Понятно, что лишь в первом случае лекарственные препараты, изготавливаемые на основе оптически активных соединений, могут представлять собой рацемические смеси. Во всех остальных ситуациях целесообразно применение одного из энантиомеров. Следует, однако, иметь в виду, что реально, иногда даже при самых благоприятных фармакологических показаниях в пользу одного

из зеркальных изомеров на рынок всё же выпускается лекарство-рацемат, поскольку получение требуемого оптически чистого энантиомера сопряжено с различного рода трудностями [5].

Теоретически возможен и на практике действительно встречается (хотя и довольно редко) еще один вариант проявления биологических свойств хиральными соединениями, когда рацемат оказывается гораздо активнее энантиомеров [6]. Зачастую это явление объясняется синергизмом эффектов, свойственных каждому из оптических изомеров в отдельности (см., например, детальное изучение механизма обезболивающего действия трамадола [7]). С похожей ситуацией мы столкнулись при исследовании 2-оксо-4-(1-фенилэтиламино)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот общей формулы **1**. Есть, однако, и отличия, которые нельзя объяснить

Таблиця 1

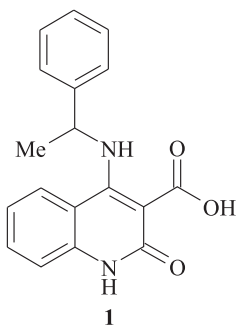
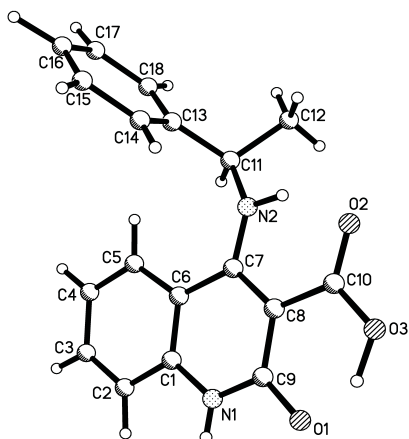


Схема 1

Рис. 1. Строение молекулы кислоты **1** с нумерацией атомов.

только лишь одним синергизмом – как оказалось, рацемат (**P**) проявляет выраженную анальгетическую активность на фоне практически инертных в биологическом отношении энантиомеров (**Э**) [8]. Выяснить причину этого эффекта мы и попытались в данном сообщении (схема 1).

Кислоты **1** нерастворимы в воде и вводились подопытным животным перорально в виде водных суспензий, поэтому ранее нами было высказано предположение о возможной зависимости фармакологического действия от кристаллического строения исследуемых веществ, тем более, что примеров взаимосвязей такого рода существует немало [9].

Рентгеноструктурные исследования показали, что полученные независимым путем оптически чистые энантиомеры кислоты **1** *S*- и *R*-конфигурации имеют совершенно одинаковое кристаллическое строение и, как и следовало ожидать для хиральных соединений, кристаллизуются в нецентросимметричной пространственной группе $P2_1$ [8]. Рацемат, напротив, кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе $P2_1/n$.

Сравнительный анализ строения молекул рацемической и энантиомерной (на примере изомера с *R*-конфигурацией хирального центра) 2-оксо-4-(1-фенилэтиламино)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот показал, что в целом оно

Длины связей (Å) в структурах энантиомера и рацемата **1**

| Длина связи | Энантиомер | Рацемат |
|-------------|------------|----------|
| O(1)-C(9) | 1.273(1) | 1.268(2) |
| O(2)-C(10) | 1.234(2) | 1.225(2) |
| O(3)-C(10) | 1.316(1) | 1.327(2) |
| N(1)-C(9) | 1.343(2) | 1.344(2) |
| N(1)-C(1) | 1.380(2) | 1.379(2) |
| N(2)-C(7) | 1.338(2) | 1.340(2) |
| N(2)-C(11) | 1.457(2) | 1.462(2) |
| C(1)-C(6) | 1.396(2) | 1.400(2) |
| C(1)-C(2) | 1.401(2) | 1.385(2) |
| C(2)-C(3) | 1.355(2) | 1.363(2) |
| C(3)-C(4) | 1.381(2) | 1.383(2) |
| C(4)-C(5) | 1.378(2) | 1.363(2) |
| C(5)-C(6) | 1.402(2) | 1.399(2) |
| C(6)-C(7) | 1.462(2) | 1.461(2) |
| C(7)-C(8) | 1.410(2) | 1.418(2) |
| C(8)-C(9) | 1.420(2) | 1.433(2) |
| C(8)-C(10) | 1.472(2) | 1.468(2) |
| C(11)-C(13) | 1.511(2) | 1.505(2) |
| C(11)-C(12) | 1.531(2) | 1.525(2) |
| C(13)-C(14) | 1.360(2) | 1.376(2) |
| C(13)-C(18) | 1.373(2) | 1.381(2) |
| C(14)-C(15) | 1.410(2) | 1.380(2) |
| C(15)-C(16) | 1.350(2) | 1.368(2) |
| C(16)-C(17) | 1.349(2) | 1.371(2) |
| C(17)-C(18) | 1.383(2) | 1.372(2) |

довольно близко. В обоих случаях гетероцикл, атом азота N(2), карбонильная и карбоксильная группы лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å (см. рис. 1, табл. 1 и 2), что обусловлено образованием двух сильных внутримолекулярных водородных связей: N(2)-H(2N)...O(2) [H...O 1.81 Å N-H...O 146° в структуре энантиомера и H...O 1.74 Å N-H...O 150° в рацемате] и O(3)-H(3O)...O(1) [H...O 1.43 Å O-H...O 148° в Э, H...O 1.59 Å O-H...O 154° в P]. В результате образования водородных связей происходит также заметное перераспределение электронной плотности в хинолоновом фрагменте, о чем свидетельствует удлинение связей O(1)-C(9) до 1.273(1) Å в Э и до 1.268(2) Å в P, O(2)-C(10) до 1.234(2) Å в Э и до 1.225(2) Å в P по сравнению с их средним значением [10] 1.210 Å, а также связи C(7)-C(8) до 1.410(2) Å в Э и до 1.418(2) Å в P (среднее значение 1.326 Å). Некоторые связи при этом, наоборот, укорочены: O(3)-C(10) до 1.316(1) Å в Э и до 1.327(2) Å в P (1.362 Å), C(8)-C(9) до 1.420(2) Å в Э и до 1.433(2) Å в P (1.455 Å).

Таблица 2

Валентные углы (град.) в структурах энантиомера и рацемата 1

| Валентный угол | Энантиомер | Рацемат |
|-------------------|------------|----------|
| C(9)-N(1)-C(1) | 123.8(1) | 123.8(1) |
| C(7)-N(2)-C(11) | 133.3(1) | 134.3(1) |
| N(1)-C(1)-C(6) | 120.2(1) | 120.5(1) |
| N(1)-C(1)-C(2) | 118.4(1) | 117.9(1) |
| C(6)-C(1)-C(2) | 121.4(1) | 121.6(1) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 119.8(2) | 120.2(1) |
| C(2)-C(3)-C(4) | 120.7(2) | 119.4(2) |
| C(5)-C(4)-C(3) | 119.6(2) | 120.7(1) |
| C(4)-C(5)-C(6) | 122.0(2) | 121.8(1) |
| C(1)-C(6)-C(5) | 116.5(1) | 116.3(1) |
| C(1)-C(6)-C(7) | 118.2(1) | 118.0(1) |
| C(5)-C(6)-C(7) | 125.3(1) | 125.7(1) |
| N(2)-C(7)-C(8) | 118.2(1) | 116.7(1) |
| N(2)-C(7)-C(6) | 123.5(1) | 124.5(1) |
| C(8)-C(7)-C(6) | 118.4(1) | 118.8(1) |
| C(7)-C(8)-C(9) | 120.6(1) | 119.9(1) |
| C(7)-C(8)-C(10) | 122.5(1) | 122.1(1) |
| C(9)-C(8)-C(10) | 116.9(1) | 118.1(1) |
| O(1)-C(9)-N(1) | 117.4(1) | 117.9(1) |
| O(1)-C(9)-C(8) | 123.9(1) | 123.3(2) |
| N(1)-C(9)-C(8) | 118.7(1) | 118.8(2) |
| O(2)-C(10)-O(3) | 119.6(1) | 118.2(2) |
| O(2)-C(10)-C(8) | 123.7(1) | 124.1(2) |
| O(3)-C(10)-C(8) | 116.8(1) | 117.8(1) |
| N(2)-C(11)-C(13) | 114.4(1) | 114.6(1) |
| N(2)-C(11)-C(12) | 106.2(1) | 106.4(1) |
| C(13)-C(11)-C(12) | 110.7(1) | 109.7(1) |
| C(14)-C(13)-C(18) | 117.5(1) | 118.3(1) |
| C(14)-C(13)-C(11) | 123.2(1) | 119.6(1) |
| C(18)-C(13)-C(11) | 119.4(1) | 121.8(1) |
| C(13)-C(14)-C(15) | 120.8(2) | 121.2(2) |
| C(16)-C(15)-C(14) | 120.0(2) | 120.0(2) |
| C(17)-C(16)-C(15) | 119.8(2) | 119.1(2) |
| C(16)-C(17)-C(18) | 120.1(2) | 121.1(2) |
| C(13)-C(18)-C(17) | 121.7(2) | 120.2(1) |

Заместитель при аминокгруппе находится в син-перипланарной конформации относительно связи C(6)-C(7) [торсионный угол C(11)-N(2)-C(7)-C(6) -19.7(2)° в Э и -1.6(2)° в Р] и развернут таким образом, что метильная группа находится в -ас-ориентации относительно связи C(7)-N(2) в структуре Э и в ар- в Р [торсионный угол C(7)-N(2)-C(11)-C(12) -143.0(2)° в Э и 171.3(1)° в Р]. Фенильный заместитель практически перпендикулярен связи C(7)-N(2) и несколько развернут

относительно связи N(2)-C(11) в структуре энантиомера [торсионные углы C(7)-N(2)-C(11)-C(13) 94.6(2)° и N(2)-C(11)-C(13)-C(14) 10.7(2)°]. В рацемате фенильный заместитель находится в -с-конформации относительно связи C(7)-N(2) и заметно развернут относительно связи N(2)-C(11) [торсионные углы C(7)-N(2)-C(11)-C(13) -67.3(2)° и N(2)-C(11)-C(13)-C(18) -36.3(2)°]. Такое положение заместителя при аминокгруппе приводит к возникновению сильного отталкивания между ним и атомами ароматического цикла хинолонового фрагмента [укороченные контакты Н(5)...С(11) 2.46 Å в Э и 2.44 Å в Р (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [11] 2.87 Å), Н(5)...Н(11) 2.07 Å в Э и 1.98 Å в Р (2.34 Å), Н(5)...С(13) 2.42 Å в Э и 2.57 Å в Р (2.87 Å), Н(11)...С(5) 2.65 Å в Э и 2.75 Å в Р (2.87 Å), Н(5)...С(14) 2.77 Å в Р (2.87 Å), С(11)...С(5) 3.09 Å в Э и 3.10 Å в Р (3.42 Å), С(13)...С(5) 3.30 Å в Э и 3.22 Å в Р (3.42 Å)]. Бензольное кольцо, как известно [12], конформационно гибкое и под влиянием внешних воздействий может достаточно легко деформироваться. На этом основании мы предположили, что стерическое напряжение в структуре энантиомера частично компенсируется разуплощением ароматического цикла хинолонового фрагмента, искажением некоторых торсионных углов, а также небольшой пирамидализацией атома азота аминокгруппы [8]. В структуре же рацемата стерическое напряжение компенсируется только лишь отклонением заместителя при атоме С(7) от плоскости хинолонового фрагмента [торсионный угол C(5)-C(6)-C(7)-N(2) -7.6(2)°]. Также в молекуле обнаружены укороченные внутримолекулярные контакты Н(2)...Н(1N) 2.23 Å в Э и 2.29 Å в Р (2.34 Å), Н(12a)...Н(2N) 2.24 Å в Э (2.34 Å), Н(12b)...С(18) 2.78 Å в Э (2.87 Å) и Н(14)...N(2) 2.51 Å в Э (2.67 Å).

Упаковка молекул в кристаллах хиральных и рацемической 2-оксо-4-(1-фенилэтиламино)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот отличаются гораздо сильнее. Так, молекулы чистых энантиомеров образуют в кристалле бесконечные зигзагообразные цепочки вдоль кристаллографического направления [0 1 0] за счет межмолекулярной водородной связи N(1)-H(1N)...O(2)' (-x, 0.5 + y, 1 - z) Н...О 2.15 Å, N-H...О 148° (рис. 2). В свою очередь, эти цепочки образуют стопки вдоль кристаллографического направления [1 0 0], в которых расстояние между ароматическим циклом бициклического фрагмента и π-системой карбонильной и карбоксильной групп соседних молекул составляет 3.37 Å, что позволяет предположить существование стэкинг-взаимодействия между ними. Также в кристалле энантиомера обнаружена межмолекулярная С-Н...π водородная связь C(16)-H(16)...C(9)' (x, y, 1 + z) (Н...π 2.84 Å, С-Н...π 152°).

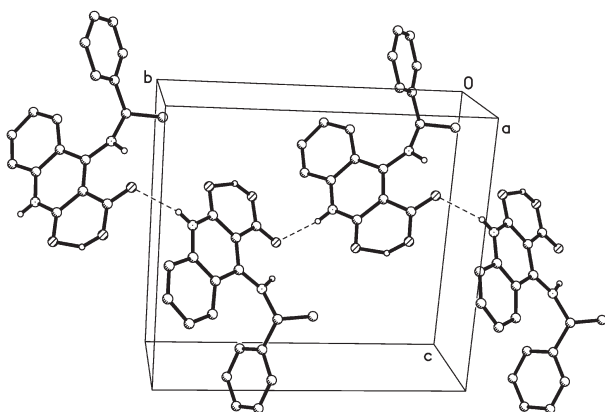


Рис. 2. Бесконечные цепочки вдоль кристаллографического направления $[0\ 1\ 0]$ за счет межмолекулярной водородной связи $N(1)-H(1N)\dots O(2)'$ ($-x, 0.5 + y, 1 - z$) в структуре энантиомера.

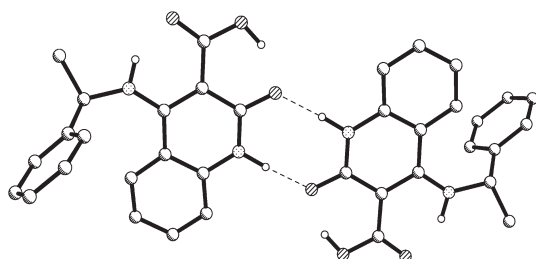


Рис. 3. Центросимметричные димеры, образованные за счет межмолекулярных водородных связей $N(1)-H(1N)\dots O(1)'$ ($1 - x, 1 - y, -z$) в кристалле рацемата.

В кристалле рацемата молекулы 2-оксо-4-(1-фенилэтиламино)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты образуют центросимметричные димеры за счет межмолекулярной водородной связи $N(1)-H(1N)\dots O(1)'$ ($1 - x, 1 - y, -z$) $H\dots O$ 1.79 Å, $N-H\dots O$ 175° (рис. 3). Расстояние между π -системами соседних димеров (3.49 Å), а также степень их перекрытия позволяют предположить существование стэкинг-взаимодействия. Соседние димеры связаны между собой слабыми межмолекулярными водородными связями $C-H\dots\pi$: $C(12)-H(12b)\dots C(10)'$ ($x, 1 + y, z$) ($H\dots\pi$ 2.81 Å, $C-H\dots\pi$ 130°) и $C(11)-H(11)\dots C(9)'$ ($x, 1 + y, z$) ($H\dots\pi$ 2.85 Å, $C-H\dots\pi$ 145°).

Таким образом, проведенные исследования показывают существенные различия в кристаллическом строении энантиомерных и рацемической 2-оксо-4-(1-фенилэтиламино)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Известно [9], что именно этот фактор зачастую определяет такие важнейшие фармакокинетические детерминанты биологического действия лекарства, как биодоступность, распределение в тканях, скорость метаболизма и др. Следовательно, он вполне может служить первопричиной отличий в анальгетических свойствах изучаемых веществ. Очевидно, специфическая упаковка молекул рацемата в кристалле способствует их легкой биодоступ-

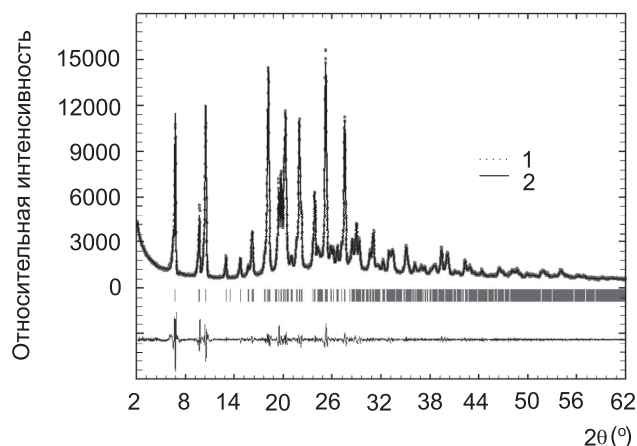


Рис. 4. Порошковая рентгенограмма рацемата кислоты **1**, уточненная по методу Ритвельда: 1 – экспериментальная рентгенограмма, 2 – вычисленная, 3 – положение брэгговских линий, 4 – разность между экспериментальными и вычисленными значениями интенсивности.

ности – отсюда и его более высокая активность. Убедительным подтверждением этого вывода служит тот факт, что рацемат кислоты **1**, полученный простым смешением эквимольных количеств оптически чистых энантиомеров без последующей кристаллизации (в этом его принципиальное отличие от описанного выше монокристалльного рацемата), по биологическим свойствам ничем не отличается от составляющих его хиральных продуктов. Другими словами, биодоступность энантиомеров кислоты **1** остается низкой независимо от того, как они вводятся в организм подопытного животного – каждый индивидуально или же в виде простой механической смеси.

Учитывая это обстоятельство, представляет интерес исследование фазового состава проявляющего биологическую активность монокристалльного рацемата.

Проведенный нами рентгенофазовый анализ показал, что образец является однофазным и полностью соответствует структуре рацемата, определенной для монокристалла. Примесных линий, в том числе и таких, которые могли бы относиться к структуре одного из кристаллизованных в группе $P2_1$ энантиомеров, на порошковой дифрактограмме (рис. 4) не выявлено. Поскольку параметры элементарной ячейки кристаллов энантиомера (**Э**) и рацемата (**Р**) отличаются существенно, то можно утверждать, что рентгенофазовый анализ проведен с достаточно высокой степенью точности.

Экспериментальная часть

Оптически чистые энантиомеры 2-оксо-4-(1-фенилэтиламино)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты с *S*- и *R*-конфигурацией хиральных центров, а также рацемат синтезированы независимым путем по методике работы [8].

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы *R*-энантиомера кислоты **1** моноклинные (этанол), при 20°C $a = 5.2967(5)$, $b = 12.564(1)$, $c = 11.273(1)$ Å, $\beta = 92.806(8)^\circ$, $V = 749.2(1)$ Å³, $M_r = 308.33$, $Z = 2$, пространственная группа $P2_1$, $d_{\text{выч}} = 1.367$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.094$ мм⁻¹, $F(000) = 324$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 8525 отражений (4057 независимых, $R_{\text{int}} = 0.026$) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK $_\alpha$ излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$).

Кристаллы рацемической кислоты **1** моноклинные (этанол), при 20°C $a = 14.612(2)$, $b = 5.9750(6)$, $c = 18.014(2)$ Å, $\beta = 110.81(1)^\circ$, $V = 1470.0(3)$ Å³, $M_r = 308.33$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/n$, $d_{\text{выч}} = 1.393$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.096$ мм⁻¹, $F(000) = 648$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 11146 отражений (2581 независимое, $R_{\text{int}} = 0.052$) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK $_\alpha$ излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Обе структуры расшифрованы прямым методом по комплексу программ SHELXTL [13]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены в изотропном приближении для структуры энантиомера. Для структуры рацемата атомы водорода уточнялись по модели «наездника» с $U_{\text{изо}} = n U_{\text{экв}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1.5$ для метильной группы и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Атомы водорода, участвующие в образовании водородных связей в структуре рацемата, уточнялись в изотропном приближении. Структуры уточнены по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.042$

по 4001 отражению ($R_1 = 0.028$ по 2013 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.716$) для энантиомера и до $wR_2 = 0.033$ по 2541 отражению ($R_1 = 0.031$ по 1174 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.655$). Полная кристаллографическая информация о структуре энантиомера депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент №CCDC 756717, о структуре рацемата – в работе [14]. Межатомные расстояния и валентные углы по обеим структурам представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

Порошковый рентгенофазовый анализ рацемата выполнен на дифрактометре «Siemens D500» по схеме Брэгга-Брентано в интервале углов $2^\circ \leq 2\theta \leq 60^\circ$ (излучение CuK $_\alpha$, графитовый монохроматор на вторичном пучке, сканирование с шагом 0.02° , время накопления 20 с в каждой точке, горизонтальная расходимость первичного пучка 1° , приёмная щель 0.1°). Расчет рентгенограммы выполнен по программам WinPLOTR и FullProf [15] с использованием функции Фойгта для описания профиля.

Выводы

1. Проведено всестороннее изучение и сравнительный анализ пространственного строения и кристаллической упаковки оптически чистых энантиомеров и рацемата 2-оксо-4-(1-фенилэтиламино)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты.

2. Установлено, что факторами, определяющими более высокую биодоступность и, следовательно, анальгетическую активность рацемического продукта, являются отличная от биологически малоактивных энантиомеров система межмолекулярных водородных связей и совершенно иная кристаллическая упаковка.

Литература

1. Kaneko T. // *Horm. Metab. Res.* – 1997. – Vol. 29, №5. – P. 203-213.
2. Thacker H.P. // *J. Ind. Med. Assoc.* – 2007. – Vol. 105, №4. – P. 180-182.
3. Кубинь Г. // *Рос. хим. журн.: Журн. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева*. – 2006. – Т. L, №2. – С. 5-17.
4. Юровская М.А., Куркин А.В. / *Тез. докл. Всерос. научн. конф. с международ. участием, посвященной международ. году химии «Успехи синтеза и комплексообразования», 18-22 апреля 2011 г.* – М., 2011. – С. 19.
5. Fernandes B.J., Silva C.M., Andrade J.M. et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 68, №4. – P. 897-904.
6. De Sousa D.P., Nóbrega F.F., Santos C.C., de Almeida R.N. // *Nat. Prod. Commun.* – 2010. – Vol. 5, №12. – P. 1847-1851.
7. Raffa R.B., Friderichs E., Reimann W. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1993. – Vol. 267, №1. – P. 331-340.
8. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Davidenko A.A., Shishkina S.V. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2010. – Vol. 46, №11. – P. 1371-1379.
9. Бернштейн Дж. *Полиморфизм молекулярных кристаллов.* – М.: Наука, 2007. – 511 с.
10. Burgi H.-B., Dunitz J.D. *Structure correlation.* – Weinheim: VCH, 1994. – Vol. 2. – P. 741-784.

11. Зефирова Ю.В. // *Кристаллография*. – 1997. – Т. 42, №5. – С. 936-958.
12. Shishkin O.V., Pichugin K.Yu., Gorb L., Leszczynski J. // *J. Mol. Struct.* – 2002. – Vol. 616, №1. – P. 159-166.
13. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr., Sect. A.* – 2008. – Vol. A64. – P. 112-122.
14. Shishkina S.V., Ukrainets I.V., Mospanova E.V. // *Acta Crystallogr., Sect. E.* – 2011. – Vol. 67. – P. o3054.
15. Rodriguez-Carvajal J., Roisnel T. // *FullProf.98 and WinPLOTR: New Windows95/NT Applications for Diffraction. Commission for Powder Diffraction, International Union of Crystallography, Newsletter N20 (May-August) Summer 1998.*

Надійшла до редакції 08.08.2011 р.