

# ХИМИКО фармацевтический журнал

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ И ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЖУРНАЛ

*Основан в январе 1967г.*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**Главный редактор Р. Г. ГЛУШКОВ**

В. А. БЫКОВ, Н. Б. ГРИГОРЬЕВ, В. И. ГУНАР, Т. А. ГУСЬКОВА, И. С. ГУЩИН,  
Е. В. ДЕГТЕРЕВ, Ю. Г. ЗЕЛИНСКИЙ, П. М. КОЧЕРГИН, В. В. ПОРОЙКОВ,  
М. Н. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, Г. В. РАМЕНСКАЯ, А. Н. САПРИН, С. Б. СЕРЕДЕНИН,  
Л. Н. СЕРНОВ, Т. А. СОКОЛЬСКАЯ, К. С. ШАНАЗАРОВ (ответственный секретарь),  
Н. Л. ШИМАНОВСКИЙ, А. М. ЮРКЕВИЧ, С. Д. ЮЖАКОВ

**Журнал входит в перечень утвержденных ВАК РФ изданий  
для публикации трудов соискателей ученых степеней**

2 2010

ТОМ 44

## Содержание

### Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

К. С. Закин, Г. В. Раменская, А. П. Арзамасцев Фармакокинетика, фармакодинамика и анализ морфина и трамадола . . . . . 3

### Поиск новых лекарственных средств

А. Н. Балаев, А. Ф. Елеев, О. Г. Еремин, В. Е. Федоров Синтез и антигипертензивная активность 1,4-дигидропиридинов, содержащих 3-диалкиламино-2,2-диметилпропильный фрагмент . . . . . 8

О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Г. А. Александрова, И. Н. Кирьянова, М. И. Вахрин Синтез и противогрибковая активность амидов и гидразидов 2-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)-2-оксопропановой кислоты . . . . . 10

М. С. Черновьянц, И. В. Бурыкин, Р. В. Писанов, О. А. Шалу Синтез и противомикробная активность поли(N-метил-4-винилпиридиния трииодида) . . . . . 13

### Лекарственные растения

В. Н. Сыров, М. П. Юлдашев, Н. В. Турсунова, З. А. Хушбактова Выделение, структурные исследования и противоязвенная активность леманина и аммотамнидина, выделенных из *Ammothamnus Lehmannii*. . . . . 16

### Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

А. Н. Кочетов, Л. Г. Кузьмина Строение и таутомерные превращения замещенных в третьем положении 4-гидроксикумаринов (обзор) . . . . . 19

Е. А. Оганесян, И. И. Мирошниченко, Н. С. Вихриева, А. А. Ляшенко, С. Ю. Леишков Повышение системной биодоступности *транс*-резвератрола с использованием наночастиц . . . . . 25

Г. Н. Бондаренко, С. М. Зенович Изучение термической устойчивости тиаоцетала методом ИК спектроскопии . . . . . 29

А. П. Василенко, Н. В. Гузенко, Л. В. Носач, Е. Ф. Воронин Влияние модифицирования высокодисперсного кремнезема поливинилпирролидоном на адсорбцию желатина . . . . . 33

К. С. Голохваст, А. М. Паничев, И. Ю. Чекрыжов, М. И. Кусайкин Способ измельчения природного цеолита для производства биологически активных добавок . . . . . 37

В. А. Дубинская, Н. А. Поляков, Ю. Л. Супоницкий, Н. Н. Дементьева, В. А. Быков Исследование влагообмена стеариновой кислоты, кальция стеарата и магния стеарата . . . . . 41

### Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

А. О. Долинкин, М. С. Черновьянц Анализ гетероароматических тиаамидов — препаратов тиреостатического действия (обзор) . . . . . 46

В. П. Пахомов, О. А. Чеча Планарная хроматография в исследовании оптически активных лекарственных препаратов . . . . . 54

Адрес редакции журнала:

123056 г. Москва, ул. Красина, д. 2

Зав. редакцией: Горюн Маргарита Ивановна

Телефон: (495) 254-1033

E-mail: chem@folium.ru

Подписано в печать 22.02.2010. Формат 60 × 80 1/8.

Оригинал-макет выполнен в издательстве “Фолиум”,  
127238, Москва, Дмитровское ш., 58, тел./факс (495) 482-5590, 482-5544

Internet: <http://www.folium.ru>, E-mail: chem@folium.ru

Отпечатано в типографии издательства “Фолиум”

© Коллектив авторов, 2010

А. Н. Кочетов<sup>1</sup>, Л. Г. Кузьмина<sup>2</sup>

## СТРОЕНИЕ И ТАУТОМЕРНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ В ТРЕТЬЕМ ПОЛОЖЕНИИ 4-ГИДРОКСИКУМАРИНОВ (ОБЗОР)

<sup>1</sup> Московская академия тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия, E-mail: kochchem@mail.ru;

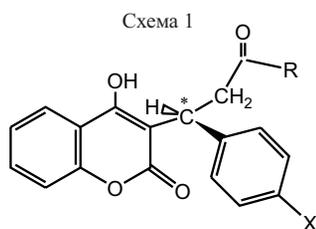
<sup>2</sup> Институт общей и неорганической химии РАН, Москва, Россия

Рассмотрено строение фармакологически активных производных ряда 4-гидроксикумарина, используемых в терапевтических целях и в практике медицинской дезинфекции. Показана возможность реализации различных структур в кристаллическом состоянии и в растворах при постепенном удалении ацильной группы в третьем положении 4-гидроксикумарина от ароматической системы за счет введения одной или нескольких метиленовых групп. Рассмотрены возможные таутомерные превращения и условия проведения процессов конденсации для титульных соединений. Приводятся сведения о синтезе, очистке, фармакологической активности и механизме действия веществ данной лекарственной группы.

**Ключевые слова:** таутомерные превращения, 4-гидроксикумарин.

### Общие свойства, механизм действия

В 20-х гг. прошлого века было установлено, что причиной гибели крупного рогатого скота от кровотечений являются производные 4-гидроксикумарина, которые были обнаружены в подгнившем клевере [1]. Полученные данные дали возможность проводить направленный синтез производных 4-гидроксикумарина (ГК) с целью изучения их антикоагулянтных свойств. Замещенные в третьем положении 4-гидроксикумарины (правильное название 4-гидроксихромен-2-оны) до сих пор используются в медицинской практике в качестве антикоагулянтов крови [2]. Общая формула и пространственные названия представлены на схеме 1.



X = H, R = CH<sub>3</sub> “Варфарин” (I)

X = NO<sub>2</sub>, R = CH<sub>3</sub> “Синкумар” (II)

X = H, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> “Фепромарон” (III)

X = NO<sub>2</sub>, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> “Нитрофарин”

Производные ГК используются в качестве терапевтических средств для профилактики и лечения тромбозов, эмболий, тромбозов, инфаркта миокарда, стенокардии, ревматических пороков сердца [3], а также в практике медицинской дезинфекции в качестве родентицидных субстанций [4].

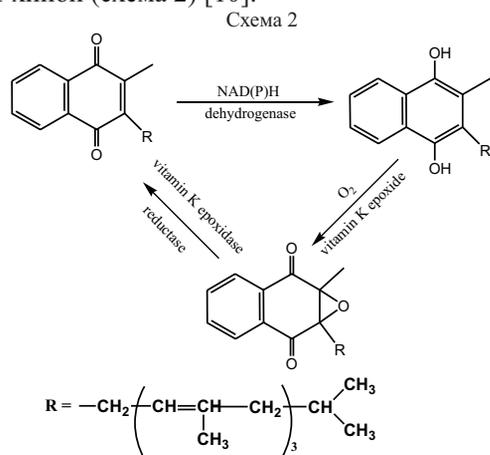
Появление лекарственных препаратов, оказывающих опосредованное воздействие на систему свертываемости крови и достаточно длительное время нахождения в организме, позволило проводить не только лечение, но и профилактику заболеваний сердечно-сосудистой системы. Применение комплекса профилактических мероприятий с использованием оральных антикоагулянтов позволяет в 3–5 раз снизить риск возникновения инфаркта миокарда [3]. Фармакологические аспекты применения антикоагулянтов крови в терапевтических целях отражены в ряде монографий [5–7]. Интересно, что энантимеры производных ряда 4-ГК обладают различными фармакокинетическими характеристиками. Например, для 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-фенилбутил)хромен-2-он (I), являющегося действующим веществом фармакопейного препарата “Варфарин”, фармакологическая активность S(-)-изомера превышает активность R(+)-изомера в 4–7 раз [8, 9], однако этот изомер примерно в 1,5–2 раза быстрее выводится из организма [6].

Молекулярный механизм антикоагулянтного действия до сих пор не установлен [10–13]. Известно, что для осуществления нормального процесса свертывания крови необходимо наличие в организме витамина К, который иногда называют витамином коагуляции [7]. Витамин К вводится в организм с пищей, так как содержится в различных растительных продуктах, а также синтезируется в организме кишечной микрофлорой.

Как известно, многие факторы свертывающей системы крови синтезируются в печени, причем в большинстве случаев их биосинтез происходит без участия витамина К. От наличия витамина К зависит синтез

всего 4 факторов свертывания (протромбина, факторов VII, IX и X), а также 2 антикоагулянтных белков (протеинов С и S). Витамин К служит ключевым кофактором в реакции карбоксилирования этих 6 факторов, в результате которой они превращаются в активные белки.

Установлено, что в печени витамин К присутствует по меньшей мере в 3 различных формах. Сам по себе витамин К<sub>1</sub> (хинон) не обладает биологической активностью. Активным он становится лишь после восстановления в гидрохинон, которое происходит в микросомах печени под действием фермента хинонредуктазы. В процессе карбоксилирования зависимых от витамина К белков витамин К-гидрохинон превращается в витамин К-эпоксид, который под действием эпоксидредуктазы вновь превращается в витамин-К-хинон (схема 2) [10].



Таким образом, 3 известные формы витамина К<sub>1</sub> последовательно превращаются одна в другую, образуя цикл витамина К. Непрямые антикоагулянты нарушают функционирование цикла витамина К, подавляя активность витамина К-эпоксидредуктазы и, возможно, хинонредуктазы. При этом не происходит образования активной формы витамина К<sub>1</sub> и в итоге тормозится синтез всех 4 зависимых от витамина К факторов свертывания (II, VII, IX, X) [12]. Подобное ингибирование становится возможным из-за структурного сходства оральных антикоагулянтов 4-ГК ряда с витамином К, при этом различие действия обусловлено введением заместителя в положение 3 хромен-2-она. Авторы [11] считают, что роль этого заместителя сводится исключительно к стабилизации промежуточных соединений, предположительно образующихся в результате депротонирования молекулы исходного препарата в процессе связывания с активными центрами редуктазы витамина К; при этом сам заместитель не участвует во взаимодействии с активными центрами фермента.

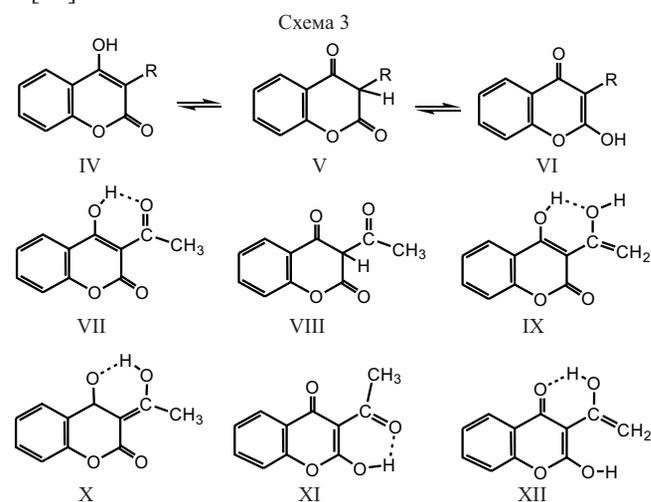
### Синтез, таутомерные превращения и строение кристаллических фаз

С середины прошлого века до настоящего времени синтезировано и изучено в качестве антикоагулянтов около 1000 различных соединений, производных как 4-ГК, так и 2-замещенных индандионон-1,3 [14 – 19]. Из этого обширного списка веществ в том или ином

виде в разное время использовались не более 30 соединений.

Конденсацией по Михаэлю, исходя из 4-ГК и соответствующего α,β-ненасыщенного кетона, может быть получено практически любое соединение этого ряда [14, 20]. Изучению таутомерных превращений: 4-гидроксихромен-2-он (IV) — хромен-2,4-дион (V) — 2-гидроксихромен-4-он (VI) и их производных (схема 3) в конденсированной фазе и в растворе посвящен ряд исследований [21 – 23]. В подавляющем числе случаев 4-ГК существует в форме IV [24], однако некоторые авторы [25] считают наиболее устойчивой форму V (схема 3).

В случае 3-ацил-4-ГК теоретически возможно образование 6 таутомерных форм (VII – XII) [26] (схема 3). Однако среди них на практике оказалась стабильна лишь VII (за счет образования шестичленной псевдоциклической структуры с внутримолекулярной водородной связью между атомом кислорода кетогруппы ацильного фрагмента и гидроксигруппой в положении 4 [27]).



Структурное исследование 3-ацетил-4-гидроксикумарина при различных температурах (100, 200, 300, 353 °К) подтверждает образование формы VII, однако предполагается, что в кристаллах этого вещества, помимо формы VII, также возможно присутствие формы X, что обусловлено статистической или динамической разупорядоченностью центрального атома водорода [28]. Дополнительное исследование методом фотоэлектронной спектроскопии также указало на вероятность существования таутомерной формы X [26]. Квантовохимический расчет [27] с использованием расширенного базиса HF/6-31G(d, p) для таутомерных форм указанного соединения показал, что форма VII обладает энергией лишь на 4 кДж · моль<sup>-1</sup> ниже, чем форма X.

Если ацильный фрагмент в положении 3 разделен хроменовым циклом одной метиленовой группой, образуется продукт самоконденсации — 2-метилфуоро-[3,2-с]хромен-4-он (XIII) [29] (схема 4). Однако в случае замены метильной группы в ацильном заместителе VII на более разветвленные радикалы, конденсация с образованием фуорбензопираноновой циклической системы происходит лишь под воздействием дополни-

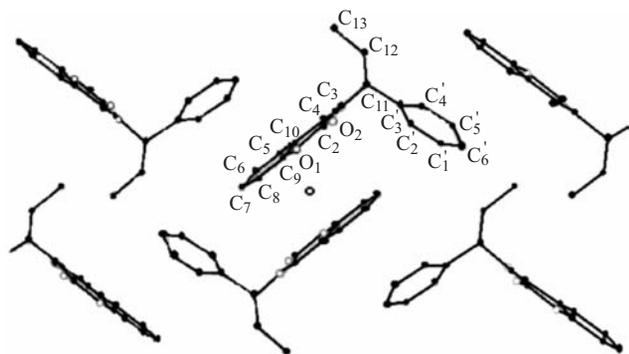


Рис. 1. Фрагмент кристаллической структуры 3-(1-фенилпропил)-4-гидроксикумарина, являющегося действующим веществом фармакопейного препарата “Фенпрокумон” [60]

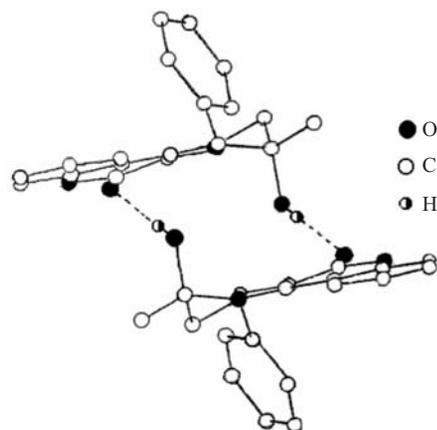
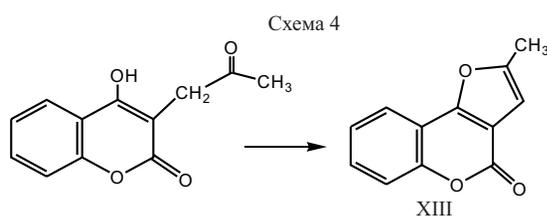


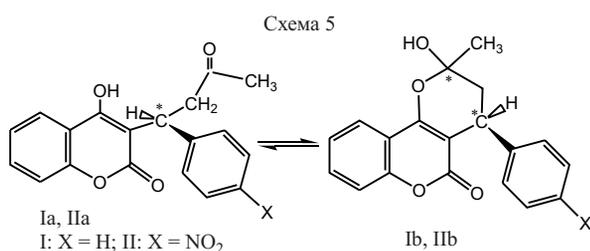
Рис. 2. Образование пар псевдодимеров в кристаллической структуре I [36].

тельных агентов, способствующих циклизации, например  $H_3PO_4$  [30].

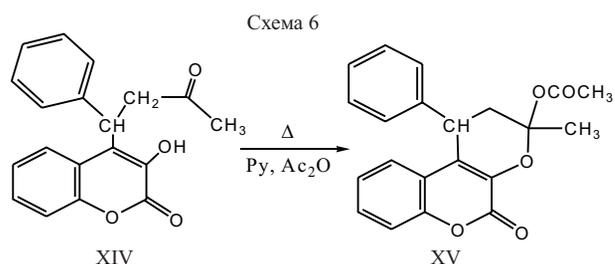


Для таких 3-замещенных 4-ГК, у которых кетогруппа отделена 2 метиленовыми группами от кумаринового цикла, проявляется кольчато-цепная таутомерия [31 – 35]. В этом случае в растворах действительно существует равновесие между открыто-цепочечными формами (Ia, IIa) и циклическими гемикетальными стереомерами (Ib, IIb) (схема 5), а сдвиг равновесия зависит от природы растворителя. Однако в кристаллическом состоянии данные соединения существуют исключительно в гемикетальной форме [33, 36 – 38].

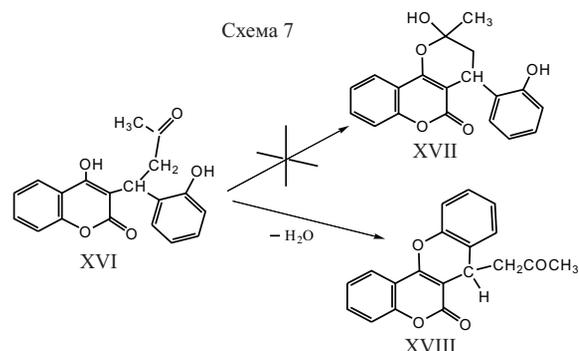
Методом ЯМР-спектроскопии в растворе  $CDCl_3$  для тиаоаналога I — 3-(1-фенил-3-оксобутил)-4-окси-1-тиокумарина установлено преобладание гемикетальной структуры (95 %) над открыто-цепочечной (5 %) формой [39].



Направление циклизации таутомерного превращения, так же как и условия ее проведения, зависят от природы заместителей, что иллюстрируется 2 примерами. Так, изомер I отличающийся от него положением заместителя и гидроксогруппы, а именно 4-[1-фенил-3-оксобутил]-3-гидроксикумарин (XIV), образует пирано-бензопирановое производное (XV) лишь при ацилировании в присутствии пиридина [40] (схема 6).



В другом случае [41] производное 3-ГК, отличающееся от XIV наличием гидроксильной группы в положении 2 фенильного кольца, 3-[1-(2-гидроксифенил)-3-оксобутил]-2H-хромен-2-он (XVI) дегидратируется с образованием вместо ожидаемого 2-гидрокси-4-(2-гидроксифенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H,5H-пирано[3,2-с]хромен-2-она (XVII) другого продукта самоконденсации — 7-(2-оксопропил)-6a,12a-дигидро-6H,7H-хромено[4,3-b]хромен-6-она (XVIII).



Однако для родственных соединений образование фууро- и пиранокумаринов осуществляется только в жестких условиях [42 – 44].

Авторы работы [45] предположили, что для используемых в медицине антикоагулянтов крови (I и его аналогов) антикоагулянтная активность циклической гемикетальной формы меньше, чем у открыто-цепочечной формы (Ib, IIb, схема 5).

Биологическая активность энантиомерных форм действующих веществ лекарственных средств, производных 4-ГК (I – III) неодинакова. Так, например, для I фармакологическая активность S(-)-изомера превы-

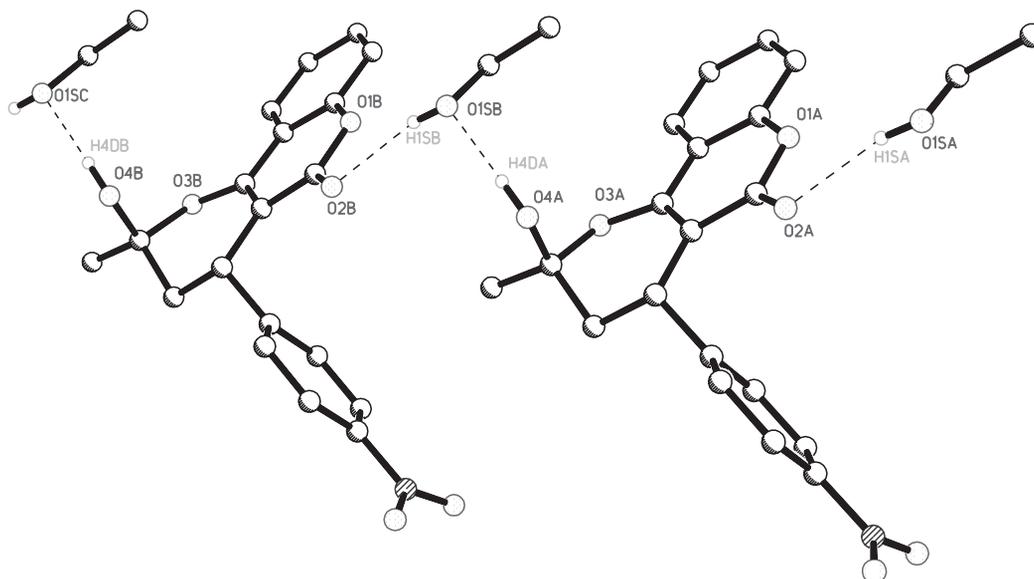


Рис. 3. Система водородных связей между молекулами спирта и циклическими полукетальными формами II [63].

шает активность R(+)-изомера в 4–7 раз [8, 9]. Однако для аналогичного препарата II, который отличается от I наличием нитрогруппы, максимальную активность демонстрирует R(+)-изомер [46, 47].

Различия в активности энантиомерных модификаций I–III привели к необходимости решать проблему разделения рацемических смесей замещенных в третьем положении 4-ГК с целью получения энантиомеров, оказывающих максимальное антикоагулянтное действие.

Для разделения стереоизомеров были разработаны различные варианты хроматографического разделения [48, 49], однако производительность их невысока [50], и позволяла использовать их в основном для лабораторных исследований. Другим методом получения оптически чистых изомеров была дробная кристаллизация из растворов рацемических смесей [51]. Недостатком данного метода является низкая эффективность, высокая трудоемкость и большой расход растворителей.

К настоящему времени разработаны методики направленных стереоселективных синтезов, позволяющие получать заданный энантиомер с высокой селективностью, однако их использование для получения рассматриваемых веществ оправдано лишь в особых целях, например, для радиоактивных меток [52, 53]. Для подтверждения индивидуальности энантиомеров, полученных в результате синтеза и очистки, был использован метод кругового дихроизма [34, 35, 46]. При структурном исследовании I проведено определение пространственной конфигурации 2 центров хиральности циклической гемикетальной формы II, которое показало, что в исследуемом кристалле содержится смесь S(–) и R(+) энантиомеров, причем содержание S(–) формы составляет 86% [36]. Эти данные были получены при анализе отражений, с использованием Mo-K $\alpha$  и Cu-K $\alpha$  излучений. Однако для корректного определения абсолютной конфигурации этого оказалось недостаточно, поскольку в структуре отсутствуют “тяжелые” атомы с порядковым номером выше 17 (например  $^{17}\text{Cl}$ ).

В литературе приводятся данные о проявлении полиморфизма для представителей семейства замещенных в третьем положении 4-ГК, являющихся антикоагулянтами крови [54, 55, с. 140]. Это обстоятельство вызывает интерес в связи с возможностью выявления различия в фармакологических свойствах соединений этого ряда. Известно, что полиморфные модификации одного и того же соединения обладают разными фармацевтическими и фармакотерапевтическими свойствами [56, 57]. Это явление объясняется в работах, связывающих различие свойств со стабилизацией неравновесных конформеров органического вещества в растворе за счет их ассоциации и последующей сольватации [58]. В случае замещенных в третьем положении 4-ГК, вероятно образование ассоциатов — псевдодимеров, у которых фармакологические характеристики будут различаться.

Строению кристаллических форм действующих веществ, входящих в состав препаратов I и 4-гидрокси-3-(1-фенилпропил)хроман-2-она (XIX) (фенпрокумон), полученных в различных условиях, были посвящены многочисленные исследования [33, 36–38, 59, 60]. Данные о фармакологической активности различных полиморфных модификаций антикоагулянтов крови в литературе отсутствуют.

Структурные различия действующих веществ, входящих в фармакопейные препараты I и XIX, значительны. Так, последний не образует в кристаллическом состоянии гемикетальной бензопирановой системы [60], однако расположение плоских хромоновых фрагментов сходно со структурой I. Молекулы XIX образуют пары псевдодимеров, располагающихся по типу “хвост — голова” (рис. 1).

I также образует пары псевдодимеров, но за счет образования межмолекулярных водородных связей. В кристаллическом состоянии это соединение находится исключительно в гемикетальной форме [36]. Замыкание бензопирановой циклической системы приводит к образованию еще одного центра хиральности в поло-

жении 2 пирановой системы (схема 5), таким образом I имеет строение (2S,4S)- или (2R,4R)-2-гидрокси-2-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2H,5H-пирано[3,2-c]-хромен-5-она (Iv) (рис. 2).

Имеются сведения об образовании натриевыми солями производных 4-ГК устойчивых соединений состава 1:1 с предельными спиртами [61], которые в качестве антикоагулянтов действуют быстрее и более активно по сравнению с исходным веществом. Структура этих соединений не установлена. Предполагается, что в них молекула спирта образует водородные связи с замещенными в третьем положении 4-ГК [62], однако, именно эти сольваты нашли в настоящее время применение в медицинской практике и именно они описаны в фармакопях (Европейской и США).

Недавно мы исследовали строение похожей формы фармакопейного препарата II, выделенной из этанольного раствора. Рентгеноструктурным методом установлено, что данное соединение представляет собой этанольный сольват 3-[1-(4-нитрофенил)-3-оксобутил]-4-гидроксихромен-2-она, образующий внутримолекулярный полукеталь [63]. Соединение может быть описано как 2-гидрокси-2-метил-4-(4-нитрофенил)-3,4-дигидро-2H,5H-пирано[3,2-c]хромен-5-он. Образование молекулярного комплекса с этиловым спиртом стало возможным за счет образования систем водородных связей с участием спирта. Молекула этанола участвует в образовании 2 водородных связей, в одной из них в качестве донора, а во второй — в качестве акцептора протона (рис. 3). Фенольный протон Н(4), находящийся при атоме О(4), связан водородной связью не с атомом кислорода О(2) соседней молекулы, как в случае I (рис. 2) [36], а с атомом кислорода О(1SA) молекулы этанола. Собственный протон этилового спирта вовлечен в водородную связь с карбонильным кислородом О(2) [О(1S)-Н(1S)...О(2)] другой молекулы полукетала, располагающейся вдоль оси *a* кристалла. В кристалле эти водородные связи объединяют молекулы полукетала и спирта в бесконечные цепи.

Необходимо отметить, что установление абсолютной конфигурации хиральных центров, даже в случае нецентросимметричных пространственных групп фармакологически важных производных 4-ГК [63] не может быть корректно определено из рентгено-структурного анализа эксперимента в силу описанных выше причин.

Анализ кристаллических упаковок, несмотря на существование большого числа полиморфных форм, обнаруживает реализацию для веществ данной группы или димерных систем, образованных по типу “хвост — голова”, или же цепочечных структур за счет образования сольватов с протонными растворителями. По-видимому, различия в фармакологических характеристиках титульных соединений являются следствием реализации одного из указанных типов упаковки. Предположительно, реализация более низкосимметричного цепочечного строения обеспечивает лучшие условия для сольватации и, как следствие, несколько большую активность, что подтверждается некоторыми экспериментальными данными [61].

Существенно, что реализация димерных структур наблюдается для веществ как несклонных [60], так и склонных к проявлению в растворе кольчато-цепной таутомерии [36]. Безусловно, реализация подобного упаковочного мотива может быть продиктована образованием межмолекулярных водородных связей,  $\pi$ - $\pi$  стэкинг-взаимодействием или аттрактивными контактами С-Н... $\pi$ -Т-типа [64] и не может служить жестким критерием, например, при построении корреляционных моделей в рамках подхода “структура — свойство” (QSAR-методология), однако структурный фактор необходимо учитывать при подборе того или иного заместителя к заданной темплатной основе.

При создании новых веществ, проявляющих антикоагулянтное действие [65, 66], берутся за основу уже имеющиеся структурные фрагменты (например, система 4-ГК) и варьируется заместитель в положении 3 с учетом характеристик общих с антикоагулянтными формами предыдущих поколений, а именно сродство к ферменту витамин  $K_1$  – 2,3-эпоксидредуктазе, способность разрывать витамин  $K_1$ -эпоксидный цикл более чем в одной точке, способность к кумуляции (накапливанию) в организме и большое время удерживания в организме за счет повышенной жирорастворимости [4]. По-видимому, конформационный анализ и прогноз различных типов меж- и внутримолекулярных взаимодействий, протекающих в кристаллическом состоянии и в растворах, может существенно повлиять на выбор заместителя при поиске новых высокоэффективных антикоагулянтов крови при условии сохранения в качестве темплатообразующей 4-ГК системы, а получение более низкосимметричных полиморфных модификаций найденных средств при их кристаллизации из раствора позволит варьировать фармакологические характеристики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. P. Griminger, *J. Nutr.*, **117**, 1325 – 1329 (1987).
2. Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенингт, *Клиническая фармакология*, Т. 2, Медицина, Москва (1993), с. 510.
3. H. G. Shetty, F. Woods, and P. A. Routledge, *J. Heart Valve Dis.*, **2**, 53 – 62 (1993).
4. B. E. Watt, A. T. Proudfoot, and S. M. Bradberry, *Toxicol. Rev.*, **24**(4), 259 – 269 (2005).
5. W. Th. Nauta (ed.), and R. F. Rekker, *Pharmacochemistry of 1,3-indandiones*, Elsevier, Amsterdam (1981).
6. T. W. Meade (ed.), *Anticoagulants and myocardial infarction: a reappraisal*, John Wiley & Sons, Chichester – N.-Y. – Brisbane – Toronto – Singapore (1984), p. 64.
7. А. Я. Краяя, В. Э. Эгерт, М. В. Шиманская, Г. Я. Ванар (ред.) и др., *Фенилин*, Изд. АН ЛатвССР, Рига (1964), с. 22.
8. M. J. Fasco, and L. M. Principe, *J. Biol. Chem.*, **257**(9), 4894 – 4901 (1982).
9. J. A. Choonara, B. P. Haynes, and S. Cholerton, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **22**, 729 – 732 (1986).
10. R. B. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3910 – 3915 (1981).
11. R. B. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5452 – 5423 (1980).
12. P. Ren, P. Y. Stark, R. L. Jonson, and R. G. Bell, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **201**, 541 – 546 (1977).
13. H. Bussey, *J. Am. Health — Syst. Pharm.*, **59**(20, Sup. 6), 3 – 7 (2002).
14. M. Ikawa, K. P. Link, and M. A. Stahmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 902 – 906 (1944).

15. Л. И. Трухачева, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Воронеж (1972).
16. S. I. Shapiro, K. Geiger, and L. Freedman, *J. Org. Chem.*, **25**, 1860 – 1865 (1960).
17. Н. М. Парфенова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Казань (1983).
18. Э. А. Шаффо, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Вильнюс (1969).
19. К. М. Лакин, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Москва (1967).
20. Р. С. Вартамян, *Синтез основных лекарственных средств*, Медицинское информ. Агенство, Москва (2004), с. 449.
21. S. S. Chibber, and R. P. Sharma, *Cur. Sci.*, **47**(19), 730 – 731 (1978).
22. A. O. Obaseki, W. R. Porter, and W. F. Trager, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 385 – 390 (1982).
23. W. R. Porter, and W. F. Trager, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 475 – 480 (1982).
24. О. Я. Нейланд, Я. П. Страдынь, Э. А. Силиньш (ред.) и др., *Строение и таутомерные превращения β-дикарбонильных соединений*, Зинатне, Рига (1977), с. 59.
25. А. С. Шестаков, Х. С. Шихалиев, А. В. Рыбаков, Н. В. Гусакова, *Вест. ВГУ. Сер. хим., биол., фарм.*, **2**, 86 – 90 (2003).
26. В. Ф. Травень, О. Б. Сафронова, Л. И. Воробьева и др., *Ж. общ. химии*, **70**(5), 847 – 852 (2000).
27. В. Ф. Травень, О. Б. Сафронова, Т. А. Чибисова и др., *Ж. общ. химии*, **70**(5), 853 – 864 (2000).
28. К. А. Лысенко, М. Ю. Антипин, *Изв. АН. Сер. хим.*, **3**, 400 – 412 (2001).
29. S. M. Desai, R. R. Shah, and K. N. Trivedi, *Chem. Ind. (London)*, **21**, 827 – 828 (1983).
30. M. Trkovnik, *Rad. Jugosl. Akad. Znan. Umjet.*, **398**, 203 – 217 (1983).
31. D. D. Gianini, and J. D. Roberts, *Proc. Nat. Acad. USA*, **71**, 4221 – 4221 (1974).
32. K. K. Chan, D. D. Giannini, A. H. Cain, et al., *Tetrahedron*, **33**, 899 – 906 (1977).
33. E. J. Valente, E. C. Lingafelter, W. R. Porter, and W. F. Trager, *J. Med. Chem.*, **20**(11), 1489 – 1493 (1977).
34. E. J. Valente, and W. F. Trager, *J. Med. Chem.*, **21**(1), 141 – 143 (1978).
35. W. F. Trager, and D. H. Larry, *J. Med. Chem.*, **27**(8), 1092 – 1094 (1984).
36. E. J. Valente, W. F. Trager, and L. H. Jensen, *Acta Cryst. Sect. B.*, **31**, 954 – 960 (1975).
37. G. Bravic, J. Gaultier, and C. Hauw, *Acad. C. R., Paris. Sér. C.*, **277**, 1215 – 1218 (1973).
38. G. Ruggiero, O. P. Jr, and E. J. Valente, *Acta Cryst. Sect. C.*, **45**, 1740 – 1743 (1989).
39. Г. М. Вишнякова, Т. В. Смирнова, Л. Н. Курковская, А. Ю. Панов, *Изв. Вуз. Сер. хим. технол.*, **29**(3), 111 – 113 (1986).
40. V. K. Ahluwalia, K. Mukherjee, and N. Rani, *Heterocycles*, **16**(8), 1353 – 1355 (1981).
41. I. Manolov, and N. D. Danchev, *Eur. J. Med. Chem.*, **30**, 531 – 535 (1995).
42. A. K. Mitra, A. K. Mukhopadhyay, S. K. Mirsa, and A. Patra, *Indian J. Chem. Sect. B.*, **21**, 834 – 837 (1982).
43. A. Patra, A. K. Mitra, A. K. Mukhopadhyay, and S. K. Mirsa, *Indian J. Chem. Sect. B.*, **25**, 1167 – 1170 (1986).
44. R. J. Kumar, G. L. D. Krupadanam, and G. Srimannarayana, *Synthesis*, 535 – 538 (1990).
45. E. J. Valente, W. R. Porter, and W. F. Trager, *J. Med. Chem.*, **21**(2), 231 – 234 (1978).
46. C. R. Wheeler, and W. F. Trager, *J. Med. Chem.*, **22**(9), 1122 – 1124 (1979).
47. T. Meinertz, W. Kasper, C. Kahl, and E. Jähnchen, *Br. J. Clin. Pharmac.*, **5**, 187 – 188 (1978).
48. I. Fitos, and M. Simonyi, *J. Chromatogr.*, **450**, 217 – 220 (1988).
49. J. X. D. Vries, and U. Volker, *J. Chromatogr.*, **493**, 149 – 156 (1989).
50. G. L. Jeyaraj, and W. R. Porter, *J. Chromatogr.*, **315**, 378 – 383 (1984).
51. B. West, S. Preis, C. H. Schroeder, and K. P. Link, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2676 – 2779 (1961).
52. C. E. Cook, C. R. Tallent, N. H. Ballentine, et al., *J. Label. Comp. Radiopharm.*, **16**(4), 623 – 631 (1978).
53. W. R. Porter, K. Kunze, E. J. Valente, and W. F. Trager, *J. Label. Comp. Radiopharm.*, **17**(6), 763 – 773 (1979).
54. В. В. Валика, Ф. В. Бабилов, И. Я. Андроник, *Наука фармацевтической практике*, Штинца, Кишинев (1984), сс. 27 – 28.
55. Ф. В. Бабилов, И. Я. Андроник, *Дифрактограммы кристаллических лекарственных веществ*, Штинца, Кишинев (1986), сс. 216 – 217.
56. Ю. Ф. Майчук, А. И. Щипанова, *Рос. хим. журн.*, **41**(5), 61 – 64 (1997).
57. С. И. Успенская, Г. А. Нестерова, Т. Н. Оковикова и др., *Рос. хим. журн.*, **41**(5), 130 – 135 (1997).
58. Н. Б. Леонидов, *Рос. хим. журн.*, **41**(5), 22 (1997).
59. E. J. Valente, W. F. Trager, and E. C. Lingafelter, *Acta Cryst. Sect. B.*, **32**, 277 – 279 (1976).
60. G. Bravic, J. Gaultier, and C. Hauw, *Acad. C. R., Paris. Sér. C.*, **272**, 1112 – 1114 (1971).
61. Т. В. Смирнова, Г. М. Вишнякова, А. И. Перина, и др., *Открытия, изобрет., пром. образцы, товарные знак*, **27**, 246 (1983).
62. К. М. Лакин, Т. В. Смирнова, Г. М. Вишнякова, *Хим.-фарм. журн.*, **23**(12), 1212 – 1213 (1989).
63. А. Н. Кочетов, Л. Г. Кузьмина, *Кристаллография*, **52**(4), 662 – 665 (2007).
64. Г. Г. Садиков, А. С. Анцышкина, В. С. Сергиенко, А. Д. Гарновский, *Кристаллография*, **52**(1), 96 – 102 (2007).
65. D. U. Chen, P. Y. Kuo, and D. Y. Yang, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **15**(10), 2665 – 2668 (2005).
66. C. S. Park, and B. S. Jang, *Arch. Pharm. Res.*, **18**(4), 277 – 281 (1995).

Поступила 24.01.08

## STRUCTURE AND TAUTOMERIC TRANSFORMATIONS OF 4-HYDROXYCOUMARINS SUBSTITUTED IN THIRD POSITION

A. N. Kochetov<sup>1</sup> and L. G. Kuz'mina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Academy of Fine Chemical Technology, Moscow, 119571, Russia;

<sup>2</sup> Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991, Russia

The structure of pharmacologically active derivatives of the 4-hydroxycoumarin series, which are used both for therapeutic purposes and in medical disinfection practice, is reviewed. The possibility of obtaining various structures in the crystalline state and in solutions is demonstrated, which is achieved by gradually increasing the spacing of acyl group in the third position from the aromatic system of 4-hydroxycoumarin at the expense of the introduction of one or several methylene groups. The probable tautomeric transformations and conditions for realization of the condensation processes for title compounds are reviewed. Data on the synthesis, purification, pharmacological activity, and mechanisms of action of compounds of the given group are summarized.

**Key words:** tautomeric transformations, 4-hydroxycoumarin.