Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

|  |
| --- |
| **НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ****УНИВЕРСИТЕТ** |

*На правах рукописи*

***СКАИФ НИКОЛА***

*УДК* 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5

**СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1-R-4-АМИНО-**

**2-ОКСОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

15.00.02 — фармацевтическая химия и фармакогнозия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

**БЕЗУГЛЫЙ Петр Авксентиевич**

доктор фармацевтических наук, профессор

Харьков – 2004

**С О Д Е Р Ж А Н И Е**

Стр.

##### *ВВЕДЕНИЕ 4*

ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗ-ВОДНЫХ 4-АМИНОХИНОЛИНА (Обзор литературы) 8

1.1. Методы синтеза 4-аминохинолинов 8

1.2. Биологическая активность производных 4-амино-

хинолинов 20

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ

СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 1-R-4-АМИНО-2-ОКСО-ХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ 33

* 1. . Синтез и строение сложных эфиров 1Н-4-амино-2-оксо-

хинолин-3-карбоновой кислоты 33

2.2. Этиловые эфиры 1-R-2-оксо-4-алкиламинохинолин-

3-карбоновых кислот 43

2.3. Реакция 1-R-2-оксо-3-карбэтокси-4-хлорхинолинов

с анилинами 52

 2.4. Синтез метиловых (этиловых) эфиров 1-замещенных

4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот 61

 Экспериментальная часть 68

 Выводы 81

ГЛАВА 3. АМИДИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1-R-4-АМИНО-

2-ОКСОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ 82

3.1. Реакция 1Н-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты

с *пара*-фенетидином в присутствии N,N-дициклогексил-

карбодиимида 82

3.2. Реакция 1Н-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты

с N-нуклеофилами в присутствии N,N-карбонил-

диимидазола 88

* 1. Синтез 1-R-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоксамидов

через хлорангидриды 1-R-2-оксо-4-хлорхинолин-3-

карбоновых кислот 92

* 1. Алкиламиды и гидразиды 1-R-4-амино-2-оксохинолин-3-

карбоновых кислот 96

 Экспериментальная часть 105

 Выводы 115

ГЛАВА 4. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ

1R-4-АМИНО-2-ОКСОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ

КИСЛОТ 117

4.1. Противотуберкулезная активность 117

4.2. Противовоспалительные свойства 119

4.3. Физико-химические методы определения добро-

качественности субстанции этилового эфира 1Н-2-оксо-

4-(2-оксиэтиламино)-хинолин-3-карбоновой кислоты 122

 Выводы 126

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ 127

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ 129

**В В Е Д Е Н И Е**

**Актуальность темы.** Постоянное усовершенствование лекарственной терапии наиболее распространенных заболеваний остается актуальной проблемой современной фармацевтической науки. Одним из возможных путей разрешения этого вопроса является создание новых препаратов – более эффективных, менее токсичных, отличающихся улучшенными фармацевтическими и фармакокинетическими свойствами. Интенсивный поиск новых биологически активных веществ проводится, прежде всего, среди многочисленных гетероциклов, особый интерес из которых представляют 4-аминохинолины. На основе этой молекулярной системы созданы анальгетики, фунгициды, бронхолитики, антациды, целый ряд противомалярийных, антиаллергических, противовоспалительных, анти-СПИД и других лекарственных средств, используемых для лечения многих заболеваний человека.

В то же время, 4-аминозамещенные 2-оксохинолин-3-карбоновые кислоты и их производные, не смотря на очевидный огромный синтетический, а, следовательно, и биологический потенциал, остаются практически неизученными ни в химическом, ни в фармакологическом плане, что вызвано прежде всего отсутствием препаративных способов их синтеза.

 **Связь работы с научными программами, планами, темами.** Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме Министерства здравоохранения Украины (номер государственной регистрации 0198 U 007011).

 **Цель и задачи исследования.** Исходя из вышеизложенного, целью данной работы является поиск новых биологически активных веществ в ряду производных 1-R-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот.

 Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить различные варианты синтеза сложных эфиров 1-R-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот, их 4-N-алкил- и 4-N-арилзамещенных аналогов.
2. Разработать препаративный метод получения и осуществить синтез амидов и гидразидов 1-R-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот.
3. Исследовать физико-химические свойства синтезированных соединений.
4. Провести фармакологический скрининг на выявление среди полученных производных 1-R-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот веществ с противотуберкулёзной и противовоспалительной активностью.
5. Предложить методики определения доброкачественности веществ, представляющих интерес для дальнейших углубленных фармакологических испытаний.

*Объект исследования* – синтетические амидированные производные 1-R-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот.

*Предмет исследования* – 1-R-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновые кислоты и продукты их реакций с алкиламинами и гидразином с потенциальной противотуберкулёзной и противовоспалительной активностью.

*Методы исследования* – синтез сложных эфиров 1-R-4-амино-2-оксо-хинолин-3-карбоновых кислот с использованием разнообразных химических реакций: ацилирование, амидирование, гидразинолиз, внутримолекулярная гетероциклизация, катализируемое кислотами N-дебензилирование и др.; анализ структурных особенностей полученных веществ с помощью современных физико-химических методов исследования: спектроскопии ЯМР, хромато-масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа; изучение биологических свойств с применением стандартных методик.

**Научная новизна полученных результатов.** Исследовано поведение этилового эфира 2-цианмалонаниловой кислоты в катализируемых основаниями реакциях внутримолекулярной гетероциклизации. Установлено, что в зависимости от выбранных условий указанная реакция может приводить к хиназолоновым или 4-аминохинолиновым системам.

Впервые изучено алкилирование метилового эфира 1Н-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты алкилгалогенидами в системе диметилформамид – карбонат калия. Выявлено, что продуктами данной реакции являются 1-N- и 2-О-алкильные производные.

Предложен простой метод синтеза 1-алкил-(арил)-замещенных 4-амино-3-карбалкокси-2-оксохинолинов, основанный на обработке сложных эфиров соответствующих 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновых кислот бензиламином с последующим N-дебензилированием.

Установлено, что взаимодействием 1-R-3-карбалкокси-2-оксо-4-хлорхинолинов с первичными и вторичными алифатическими и ароматическими аминами могут быть получены как 3-Н-, так и 3-карбалкокси-1-R-4-алкил-(арил)-амино-2-оксохинолины.

Показано, что катализируемая основаниями внутримолекулярная циклизация N-R-амидов 2-цианмалонаниловой кислоты является наиболее эффективным методом получения алкиламидов 1Н-4-имино-2-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты.

Исследована возможность различных методов активирования карбонильной группы карбоксила 1-R-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновых кислот, в результате чего предложен простой способ получения анилидов 1-алкилзамещенных 4-имино-2-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот.

 В результате проведенных исследований получено около 100 неописанных в литературе соединений. Комплексное использование спектроскопии ЯМР, хроматомасс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа позволило впервые установить, что 1-R-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновые кислоты и их сложные эфиры существуют в 4-амино-2-оксо-1,2-дигидроформе, тогда как амидированные производные – в 4-имино-2-гидрокси-1,4-дигидроформе.

 Изучена противотуберкулёзная и противовоспалительная активность синтезированных соединений, на основании чего в их структуре выявлены фрагменты, наиболее активно влияющие на проявление противовоспалительных свойств.

 **Практическое значение полученных результатов.** Разработаны препаративные методики получения сложных эфиров и амидированных производных 1-R-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот, которые могут быть использованы для целенаправленного синтеза биологически активных веществ широкого спектра действия.

 Для углубленного исследования в качестве перспективного противовоспалительного препарата рекомендован этиловый эфир 1Н-2-оксо-4-(2-оксиэтиламино)-хинолин-3-карбоновой кислоты. Предложены физико-химические методы определения доброкачественности субстанции этого соединения, которые могут быть использованы в дальнейшем при составлении аналитической нормативной документации.

 **Личный вклад соискателя:**

* экспериментальная синтетическая часть работы выполнена лично автором;
* результаты синтетических, физико-химических и биологических исследований обработаны, систематизированы и проанализированы диссертантом.

**Апробация результатов диссертации.** Основное содержание диссертационной работы докладывалось на XIX Украинской конференции по органической химии (Львов, 2001), на Всеукраинской научно-практической конференции “Фармация XXI столетия” (Харьков, 2002); на международной конференции “Химия азотсодержащих гетероциклов” (Харьков, 2003).

**Публикации.** Материалы диссертации опубликованы в 5 статьях и 3 тезисах докладов.

**О Б Щ И Е В Ы В О Д Ы**

1. Впервые с целью создания новых биологически активных веществ на основе этилового эфира 2-цианмалонаниловой кислоты разработаны методы синтеза хиназолоновых и 4-аминохинолиновых систем.
2. Анализ альтернативных путей синтеза 1-замещенных 4-амино-3-карбалкокси-2-оксохинолинов – алкилирование 1Н-производных или обработка сложных эфиров соответствующих 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновых кислот бензиламином с последующим N-дебензилированием – позволил установить, что последний из них более универсален, позволяет получать целевые соединения по простой схеме с высокими выходами и чистотой и может быть рекомендован как препаративный.
3. Показано, что реакцию этиловых эфиров 1-R-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновых кислот с N-нуклеофилами можно использовать для получения соответствующих 4-N-замещенных как 3-Н-, так и 3-карбалкокси-производных.
4. Предложены эффективные методы получения и осуществлен синтез алкиламидов, анилидов, гидразидов и арилиденгидразидов 1-R-4-имино-2-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот.
5. Химическое строение синтезированных веществ подтверждено элементным анализом, встречным синтезом, данными спектроскопии ЯМР 1Н, хромато-масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. В результате установлено, что для 4-аминохинолин-2-онов характерна енамино-имино таутомерия: 1-R-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновые кислоты и их сложные эфиры существуют в 4-амино-2-оксо-1,2-дигидроформе, тогда как амидированные производные – в 4-имино-2-гидрокси-1,4-дигидроформе.
6. Фармакологическому скринингу на выявление противотуберкулезной активности подвергнуты гидразиды 1-R-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот и их арилиденовые производные, противовоспалительной – этиловые эфиры 4-алкил-(арил)-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот, 3Н-4-N-R-амино-2-оксохинолины и алкиламиды 1Н-4-имино-2-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты.
7. Для дальнейших биологических исследований рекомендован этиловый эфир 1Н-2-оксо-4-(2-оксиэтиламино)-хинолин-3-карбоновой кислоты как потенциальный противовоспалительный препарат. Предложены физико-химические методы определение доброкачественности этого соединения, которые могут быть использованы при подготовке аналитической нормативной документации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Гетероциклические соединения / Под ред. Р.Эльдерфилда; Пер. с англ. О.А.Реутова, И.Ф.Луценко, Н.К.Кочеткова, Г.Я.Кондратьевой. — М.: Изд-во иностр. лит., 1955. — Т. 4. — 540 с.
2. Synthesis of certain simple 4-aminoquinoline / R.C.Elderfield, W.J.Gensler, O.Birstein et al. // J. Amer. Chem. Soc. — 1946. — Vol. 68, N 7. — P. 1250-1251.
3. Tondys H., van der Plas H.C., Wozniak M. On the Chichibabin amination of quinoline and some nitroquinolines // J. Heterocycl. Chem. — 1985. — Vol. 22, N 5. — P. 353-355.
4. Skrzypek L. Azinyl sulfides. XLIX. Synthesis of 4-amino-3-quinolinesulfonic acids and 4-aminoquinolines // Heterocycles. — 1998. — Vol. 48, N 1. — P. 71-78.
5. Barlin G.B., Jiravinyu C. Potential antimalarials. XIII. Mono-Mannich base of 4-[7-chloro(and 7-trifluoromethyl)quinolin-4-yl]-amino-3-methylphenol // Austral. J. Chem. — 1991. — Vol. 44, N 1. — P. 151-156.
6. Potential antimalarials. XVI. 4'-Chloro-3-[7''-chloro(and trifluoromethyl)quino­lin-4''-yl]-amino-5-(substituted amino)methylbiphenyl-4-ols and 4'-bromo(and 3'-trifluoromethyl)-3-(substituted amino)methyl-5-(7''-thifluoromethylquinolin-4''-yl)-aminobiphenyl-2-ols / G.B.Barlin, Fu-Li Tian, B.Kotecka, K.H.Rieck­mann // Austral. J. Chem. — 1992. — Vol. 45, N 11. — P. 1845-1855.
7. Potential antimalarials. XXI. Mannich base derivatives of 4-[7-chloro(and 7-trifluoromethyl)quinolin-4-yl]-aminophenols / G.B.Barlin, S.J.Ireland, T.M.T.Nguyen et al. // Austral. J. Chem. — 1994. — Vol. 47, N 8. — P. 1553-1560.
8. Пат. 2000050404 Великобритания, МКИ А 61 К 031/47, C 07 D 215/46. 4-Aminoquinolines as antimalarials / K.J.Raynes, P.A.Stocks, S.A.Ward et al. (UK); University of Liverpool. — N 2000–GB678; Заявл. 25.02.2000; Опубл. 31.08.2000. — 47 р.
9. Пат. 2001092232 Великобритания, МКИ A 61 K 031/47, C 07 D 215/46. Preparation of 4-aminoquinolines as antiinfective agents / F.Scheinmann (UK); Ufc Ltd. — N 2001 – GB 2369; Заявл. 29.05.01; Опубл. 06.12.01. — 35 р.
10. Chauhan P.M.S., Sharma S., Bhakuni D.S. Synthesis of 4-(4-substituted arylamino)-7-chloroquinolines and their antimalarial and antifilarial activities // Indian J. Chem. — 1986. — Vol. B25, N 8. — P. 828-831.
11. Chauhan P.M.S., Sharma S., Bhakuni D.S. Antiparasitic agents. Part 5. Synthesis of (4-substituted arylamino)-7-chloroquinolines as potential antimalarial agents // Indian J. Chem. — 1986. — Vol. B25, N 11. — P. 1142-1145.
12. Синтез, противоопухолевая и противомикробная активность N-замещенных нитрофурилвинил(бутадиенил)-4-амино(гидразино)хиноли­нов / Н.М.Сухова, М.Ю.Лидак, А.А.Зидермане и др. // Хим.-фармац. журн. — 1989. — Т. 23, № 10. — С. 1226-1229.
13. Bisquinolines. 1. N,N-Bis-(7-chloroquinolin-4-yl)-alkandiamines with poten­tial against chloroquine-resistant malaria / J.L.Vennerstrom, W.Y.Ellis, A.L.Ager et al. // J. Med. Chem. — 1992. — Vol. 35, N 11. —P. 2129-2134.
14. Пат. 5362743 США, МКИ5 A 61 K 031/47. Aminoquinoline derivatives / S.Reinhard, Y.Li-An (USA); Pfizer Inc. — N 28447; Заявл. 09.03.93; Опубл. 08.11.94; НКИ 514/313.
15. Пат. 259174 Великобритания, МКИ A 61 K 031/47, C 07 D 215/44. Preparation of 3-acyl-4-aminoquinolines as gastric acid secretion inhibitors / R.J.Ife, T.H.Brown, C.A.Leach (UK); Smith Kline and French Laboratories Ltd. — N 1987–307824; Заявл. 04.09.87; Опубл. 09.03.88. — 20 р.
16. Structure and activity relationships of 4-aminoquinolines against drug-resistant *P. falciparum* / D.De, F.M.Krogstad, L.D.Byers, D.J.Krogstad // 213th ACS National Meeting: Book of Abstracts, Apr. 13-17, 1997. — San Francisco (USA). — 1997.
17. De D., Byers L.D., Krogstad D.J. Antimalarials: synthesis of 4-aminoquinolines thar circumvent drug resistance in malaria parasites // J. Heterocycl. Chem. — 1997. — Vol. 34, N 1. — P. 315-320.
18. Synthesis and quantitative structure – activity relationship of a novel series of small conductance Ca2+-activated K+ channel blockers related to dequalinium / D. Galanakis, C.A.Davis, R.C.Ganellin, P.M.Dunn // J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 39, N 2. — P. 359-370.
19. Пат. 265143 ГДР, МКИ C 07 D 215/54. Verfahren zur herstellung von 2,4-diaminochinolin-3-carbonitrilen / K.Gevald, U.Hain, G.Schwarzer (DD); Technische Universität Dresden, Directorat Forschung. — N 3073677; Заявл. 29.09.87; Опубл. 22.02.89.
20. Органические реакции: Сб. 1. / Под общ. ред. Р.Адамса; Пер. с англ. М.А.Шлосберга. — М.: Изд-во иностр. лит., 1948. — 528 с.
21. 1H-Imidazo-[4,5-c]-quinolin-4-amines: novel non-xanthine adenosine antagonist / P.J.M. van Galen, P.Nissen, I. van Wijngaarden et al. // J. Med. Chem. — 1991. — Vol. 34, N 3. — P. 1202-1206.
22. Stadlbauer W., Kappe T. Unexpected formation of 4-aminoquinolones from 4-hydroxyquinolones with benzylammoium chloride: a new synthesis of 3-substi­tuted 4-amino-2-quinolones // Synthesis. — 1981. — N 10. — P. 833-834.
23. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии / Пер. с 3-его нем. изд. Л.В.Коваленко, А.А.Залинина; Под ред. Н.Н.Суворова. — М.: Химия, 1969. — 944 с.
24. Пат. 2001278865 (Япония), C 07 D 215/42. Preparation of 4-aminoquinolines from 4-methoxyquinolines / A. Horikawa (Japan); Sumikin Chemical Co., Ltd. — N 2000 – 91755; Заявл. 29.03.2000; Опубл. 10.10.01. — 3 р.
25. Substituted 4,6-diaminoquinolines as inhibitors of C5a receptor binding / T.J.Lanza, P.L.Durette, T.Rollins et al. // J. Med. Chem. — 1992. — Vol. 35, N 2. — P. 252-258.
26. Renshaw R.R., Friedman H.L. The preparation of some Py-aminoquinolines and derivatives // J. Amer. Chem. Soc. — 1939. — Vol. 61, N 12. — P. 3320-3322.
27. Заявка 296566 Япония, МКИ5 C 07 D 215/42, A 61 K 31/47. Новые тетрагидрохинолины / Мидра Ютака, Такахиса Сакаэ, Нода Юкифуми (Япония); Тюгай сэйяку к.к. — № 63-246236; Заявл. 30.09.88; Опубл. 09.04.90 // РЖ Химия. — 1994. — 6 О 48П.
28. Tks A.L. Synthesis and stereochemistry of 4-amino-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline // Synth. Commun. — 1989. — Vol. 19, N 11-12. — P. 2081-2086.
29. Пат. 5019574 США, МКИ5 A 61 K 031/525, 031/47. 3,4-Diaminoquinoline and 3,4-diamino-5,6,7,8-tetrahydroquinoline compounds useful improving psychoneural function / Miura Yutaka, Yoshida Mitsutaka, Fufimura Yasuo et al. (Japan); Chugai Seiyaku k.k. — N 414170; Заявл. 28.09.89; Опубл. 28.05.91; Приор. 30.09.88, N 63-246237 (Япония); НКИ 514/235.2.
30. Allenes. P. 49. 4-Amino-2-(1-hydroxyalkyl)quinolines from phenylhydroxyl­amine and alenic nitriles / S.R.Landor, Z.T.Fomum, P.F.Asobo et al. // J.Chem. Soc. Perkin Trans. Pt. 1. — 1989. — N 2. — P. 251-254.
31. Marquez C., Cabrero G. Synthesis of substituted 2-hydroxy-4-aminoquinolines // Acta Cientifica Venezolana. — 1996. — Vol. 47, N 4. — P. 219-222.
32. Пат. 4789678 США, МКИ4 C 07 D 215/14, A 61 K 31/47. Memory enhancing α-alkyl-4-amino-3-quinolinemethanols and 1-(4-aralkylamino-3-quinolinyl)alkanones and related compo­unds / R.C.Effland, J.T.Klein (USA); Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Inc. — N 899584; Заявл. 25.08.86; Опубл. 06.12.88; НКИ 514/313.
33. Пат. 4840972 США, МКИ4 A 61 K 31/47. Relief from memory dysfunction with α-alkyl-4-amino-3-quinolinemethanols and 1-(4-aralkylamino-3-quinoli­nyl)-alkanones and related compounds / R.C.Effland, J.T.Effland (USA); Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Inc. — N 270172; Заявл. 14.11.88; Опубл. 20.06.89; НКИ 514/313.
34. Synthesis and quantitative structure-activity relationship analysis of 2-(aryl- or heteroaryl)quinolin-4-amines, a new clas of anti-HIV-1 agents / L.Strekowski, J.L.Mokrosz, V.A.Honkan et al. // J. Med. Chem. — 1991. — Vol. 34, N 5. — P. 1739-1746.
35. Further studies on the cyclization of aromatic azomethines *ortho*-substituted with a trifluoromethyl group. Synthesis of 2,4-di- or 2,3,4-trisubstituted quinolines / L.Strekowski, S.E.Patterson, L.Janda et al. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57, N 1. — P. 196-201.
36. Strekowski L. A facile synthesis of 2-aryl- and 2-heteroaryl-substituted 4-aminoquinolines // Heterocycles. — 1989. — Vol. 29, N 3. — P 539-545.
37. Veronese A.C., Callegari R., Salah S.A.A. Tin (IV) chloride-promoted reactions of β-dicarbonic compounds with nitriles. Synthesis of aminopyridines and aminoquinolines // Tetrahedron Lett. — 1990. — Vol. 31, N 24. — P. 3485-3488.
38. Veronese A.C., Callegari R., Morelli C.F. Tin(IV)chloride – promoted synthesis of 4-aminopyridines and 4-aminoquinolines // Tetrahedron. — 1995. — Vol. 51, N 45. — P. 12277-12284.
39. Cabrera G., Marquez C. Lewis acids-mediated synthesis of 4-aminoquinolines // Acta Cientifica Venezolana. — 1999. — Vol. 50, N 3. — P. 173-176.
40. Charvat T., Potacek M., Marek J. Diethyl acetonedicarboxylate – a precursor for the synthesis of new substituted 4-aminoquinolines and fused 4-aminopyridines // Monatsh. Chem. — 1995. — Vol. 126, N 3. — P. 333-340.
41. 4-Amino-3-pyridinochinolin-2(1H)-on-chloride und 3,4-diaminochinolin-2(1H)-one / K.Gewald, H.Schäfer, P.Bellmann, H.Müller // Chem. Ber. — 1991. — Bd. 124, N 5. — S. 1237-1241.
42. Пат. 142877 ГДР, C 07 D 215/42, 401/04. 3-Substituted 4-aminoquinolin-2-ones / K.Gewald, H.Schaefer, K.Sattler (DD); Ger. Dem. Rep. — N 1979 – 212140; Заявл. 11.04.79; Опубл. 16.07.80. — 6 р.
43. Reaction of Grignard reagents and lithium diisopropylamide (LDA) with N-(2-cyano-2-methylvinyl)- and N-(2-cyanophenyl)imino esters. Synthesis of aminopyridines, aminoquinolines and quinazolines / M.Kamoum, B.Hajjem, H.Zantour, B.Baccar // J. Soc. Chim. Tunisie. — 1996. — Vol. 3, N 12. — P. 883-889.
44. Palacios F., Aparicio D., Garcia J. An efficient and general method for the synthesis of 3-phosphorylated 4-aminoquinolines from beta-phosphine oxide and phosphonate enamines // Tetrahedron. — 1997. — Vol. 53, N 8. — P. 2931-2940.
45. Palacios F., Aparicio D., Garcia J. A simple strategy for the preparation of 4-aminoquinolines from beta-functionalized enamines // Tetrahedron. — 1998. — Vol. 54, N 8. — P. 1647-1656.
46. Palacios F., Ochoa de Retana A., Oyarzabal J. A simple synthesis of 3-phosponyl-4-aminoquinolines from beta-enaminophosphonates // Tetrahedron. — 1999. — Vol. 55, N 18. — P. 5947-5964.
47. Reaction of 3-amino-2-alkenimines with alkali metals: unexpected synthesis of substituted 4-(arylamino)quinolines / J.Barluenga, E.Aguilar, J.Jogbar et al. // J. Org. Chem. — 1989. — Vol. 54, N 11. — P. 2596-2598.
48. Negwer M. Organic-chemical drugs and their synonyms (an international survey). — Berlin: Akademie-Verlag, 1987. — 2470 p.
49. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей: В 2-х т. — 13 изд., новое. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — 560 с., Т. 2. — 592 с.
50. Лобан К.М., Ефимов Л.Д. Современные методы лечения больных малярией // Тер. aрх. — 1994. — № 11. — С. 21-23.
51. Winstanley P. New prospects of the treatment of malaria // Expert Opinion Investigation Drugs. — 1997. — Vol. 6, N 4. — P. 447-451.
52. Wilairatana P., Looareesuwan S., Walsh D.S. Chemotherapy of cerebral malaria: current recommendations for treatment and prophylaxis // CNS Drugs. — 1997. — Vol. 7, N 5. — P. 366-380.
53. 4-Aminoquinolines – past, present and future: a chemical perspective / P.M.O’Neil, P.G.Bray, S.R.Hawley et al. // Pharmacology & Therapeutics. — 1998. — Vol. 77, N 1. — P. 29-58.
54. Egan T.J. Quinoline antimalarials // Expert Opinion Therapeutic Patents. — 2001. — Vol. 11, N 1. — P. 185-209.
55. Egan T.J. Quinoline antimalarials // Expert Opinion Therapeutic Patents. — 2001. — Vol. 11, N 2. — P. 185-209.
56. Synthesis of quinoline–Mannich bases of possible antimalarial activity / M.M.Kamel, L.Nabih, M.E.Nasr, M.M.Abbase // Pharmazie. — 1985. — Vol. 40, N 9. — P. 622-623.
57. Stocks P.A., Raynes K.J., Ward S.A. Novel quinoline antimalarials // P.J.Rosenthal. Antimalarial Chemother. — Humana Press Inc., Totowa, N.J., 2001. — P. 235-253.
58. Пат. 2000014070 Великобритания, A 61 K 031/47, C 07 D 215/44. Preparation of novel fluorinated 4-aminoquinoline amodiaquine analogs as antimalarial compounds / P.M.O’Neill, B.K.Park, S.A.Ward (UK); Ufc Ltd. — N 1999 – GB2812; Заявл. 08.09.99; Опубл. 16.03.2000. – 20 р.
59. Synthesis, antimalarial activity and molecular modeling of tebuquine analogs / P.M.O’Neill, D.J.Willock, S.R.Hawley et al. // J. Med. Chem. — 1997. — Vol. 40, N 4. — P. 437-448.
60. Preparation and antimalarial activities of “trioxaquines”, new modular molecules with a trioxane skeleton linked to a 4-aminoquinoline / O.Dechy-Cabaret, F.Benoit-Vical, A.Robert, B.Meunier // ChemBioChem. — 2000. — Vol. 1, N 4. — P. 281-283.
61. Preparation and antimalarial activities of “trioxaquines”, new modular molecu­les with a trioxane skeleton linked to a 4-aminoquinoline / O.Dechy-Cabaret, F.Benoit-Vical, A.Robert, B.Meunier // Actualite Chim. — 2001. —N 9. — P. 9-11.
62. New 4-aminoquinoline Mannich base antimalarials. 1. Effect of an alkyl substituent in the 5'-position of the 4'-hydroxyanilino side chain / K.J.Raynes, P.A.Stocks, P.M.O’Neill et al. // J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42, N 15. — P. 2747-2751.
63. Manipulation of the N-alkyl substituent in amodiaquine to overcome the verapamil-sensitive chloroquine resistance component / S.R.Hawley, P.G.Bray, P.M.O’Neill et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, N 10. — P. 2345-2349.
64. Novel arylbis[quinolines] with antimalarial activity in vivo / F.M.D.Ismail, M.J.Dascombe, P.Carr et al. // J. Pharmacy and Pharmacol. — 1998. — Vol. 50, N 5. — P. 483-492.
65. 4-Aminoquinoline analogs of chloroquine with shortened side chains retain activity against chloroquine – resistant *Plasmodium falciparum* / R.G.Ridley, W.Hofheinz, H.Matile et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, N 8. — P. 1846-1854.
66. Structure – activity relationships for antiplasmodial activity among 7-sub­stituted 4-aminoquinolines / D.De, F.M.Krogstad, L.D.Byers, D.J.Krogstad // J. Med. Chem. — 1998. — Vol. 41, N 25. — P. 4918-4926.
67. Structure – activity relationships in 4-aminoquinoline antiplasmodials. The role of the group at the 7-position / C.H.Kaschula, T.J.Egan, R.Hunter et al. // J. Med. Chem. — 2002. — Vol. 45, N 16. — P. 3531-3539.
68. An exploration of the structure – activity relationships of 4-aminoquinolines: novel antimalarials with activity in vivo / F.M.D.Ismail, M.J.Dascombe, P.Carr, S.E.North // J. Pharmacy and Pharmacol. — 1996. — Vol. 48, N 8. — P. 841-850.
69. Karle J.M., Bhattacharjee A.K., Vennerstrom J.L. Crystal structure of the potent bisquinoline antimalarial agent (+)-trans-N1,N2-bis(7-chloroquinolin-4-yl)-cyclohexane-1,2-diamine dimethanesulfonate salt hydrate in relation to its biological properties // J. Chem. Crystallography. — 2002. — Vol. 32, N 5-6. — P. 133-139.
70. A prodrug form of a *Plasmodium falciparum* glutathione reductase inhibitor conjugated with a 4-aminoquinoline / E.Davioud-Charvet, S.Delarue, C.Biot et al. // J. Med. Chem. — 2001. — Vol. 44, N 24. — P. 4268-4276.
71. Пат. 9635698 Франция, МКИ A 61 K 031/295, C 07 F 017/02. Preparation of antimalarial organometallic iron complexes / J.Brocard, J.Lebibi, L.Maciejewski (FR); Universite des Scinces et Technologies de Lille. — N 1996 – FR721; Заявл. 10.05.96; Опубл. 14.11.96. – 33 р.
72. Famin O., Krugliak M., Ginsburg H. Kinetics of inhibition of glutathione – mediated degradation of ferriprotoporphyrin IX by antimalarial drugs // Biochem. Pharmacol. — 1999. — Vol. 58, N 1. — P. 59-68.
73. Structural specificity of chloroquine-hematin binding related to inhibition of hematin polymerization and parasite growth / S.R.Vippagunta, A.Dorn, H.Matile et al. // J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42, N 22. — P. 4630-4639.
74. Structure – function relationships in aminoquinolines: effect of amino and chloro groups on quinoline-hematin complex formation, inhibition of beta-hematin formation, and antiplasmodial activity / T.J.Egan, R.Hunter, C.Kaschula et al. // J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 42, N 2. — P. 283-291.
75. Johnson T.L., Avery M.A. Structural specificity of chloroquine-hematin binding related to inhibition of hematin polymerization and parasite growth // Chemtracts. — 2000. — Vol. 13, N 11. — P. 715-723.
76. Borden M.B., Parke A.L. Antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus: use in pregnancy // Drug Safety. — 2001. — Vol. 24, N 14. — P. 1055-1063.
77. Macfarlane D.E., Manzel L. Antagonism of immunostimulatory CpG-oligodeoxynucleotides by quinacrine, chloroquine, and structurally related compounds // J. Immunol. — 1998. — Vol. 160, N 3. — P. 1122-1131.
78. Насонов Е.А. Антималярийные препараты в ревматологии // Тер. арх. — 1996. — № 1. — С. 67-70.
79. Inhibition of intramacrophage growth of *Penicillium marneffei* by 4-aminoquinolines /D.Taramelli, C.Tognazioli, F.Ravagnans et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45, N 5. — P. 1450-1455.
80. Boelaert J.R., Sperber K., Piette J. The additive in vitro anti-HIV-1 effect of chloroquine, when combined with zidovudine and hydroxyurea // Biochem. Pharmacol. — 2001. — Vol. 61, N 12. — P. 1531-1535.
81. Пат. 9000055 США, A 61 K 031/47. Method of inhibiting the activity of human immunodeficiency virus (HIV) in vivo / M.H.Davis (USA). — N 1989 – US2586; Заявл. 19.06.89; Опубл. 11.01.90. — 21 р.
82. Synthesis and antibacterial activity of 5- and 6-hydroxy substituted 4-aminoquinolines and derivatives / Pharmazie. — 2001. — Vol. 56, N 9. — P. 691-695.
83. Пат. 2002022598 США, A 61 K 031/4704, C 07 D 401/04. Benzimidazolyl-substituted quinolinone derivatives and analogs, with inhibitory action against vascular endotelial growth factor receptor tyrosine kinase, and useful as anticancer agents / P.Renhowe, S.Pecchi, T.Machajewski et al. (USA); Chiron Corp. — N 2001 – US42131; Заявл. 11.09.01; Опубл. 21.03.02. — 207 р.
84. From “me-too” to QSAR-derived choline kinase inhibitors: a modern and promising chemotherapy / J.Campos, N.M.Del Carmen, F.Khalless et al. // Recent Research Developments Med. Chem. — 2001. — N 1. — P. 173-188.
85. Synthesis and pharmacological testing of dequalinium analogs as blockers of the apamin-sensitive Ca2+-activated K+ channel: variation of the length of the alkylene chain / D.Galanakis, C.R.Ganellin, S.Malik, P.M.Dunn // J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 39, N 18. — P. 3592-3595.
86. Synthesis, molecular modeling and K+ channel-blocking activity of dequalinium analogs having semirigid linkers / J.C.Rosa, D.Galanakis, C.R.Ganellin, P.M.Dunn // J.Med. Chem. — 1996. — Vol. 39, N 21. — P. 4247-4254.
87. On the concept of a bivalent pharmacophore for SKCa channel blockers. Synthesis, pharmacological testing, and radioligand binding studies on mono-, bis-, and trisquinolinium compounds / D.Galanakis, C.R.Ganellin, P.M.Philip, D.H.Jenkinson // Arch. Pharm. — 1996. — Vol. 329, N 12. — P. 524-528.
88. Synthesis, molecular modeling, and pharmacological testing of bis-quinolinium cyclophanes: potent, non-peptidic blockers of the apamin-sensitive Ca2+-activated K+ channel / J.C.Rosa, D.Galanakis, A.Piergentili et al. // J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 43, N 3. — P. 420-431.
89. Пат. 5049567 США, МКИ5 A 01 N 43/42, C 07 D 215/38. Substituted 4-aminoquinoline derivatives and method of use / R.J.Ife, T.H.Brown, C.A.Leach (USA); Smithkline Beckman Intercredit B.V. — N 638950; Заявл. 09.01.91; Опубл. 17.09.91; НКИ 514/313.
90. Campbell S.F., Hardstone J.D., Palmer M.J. 2,4-Diamino-6,7-dimethoxyquino­line derivatives as α1-adrenoreceptor antagonists and antihypertensive agents // J. Med. Chem. — 1988. —Vol. 31, N 5. — P. 1031-1035.
91. Заявка 2168977 Великобритания, МКИ C 07 D 401/12, A 61 K 31/47. 4-Aminoquinoline derivatives and intermediates for their preparation / J.T.A.Boyle, R.S.Todd (UK); John Wyeth & Brother Ltd. — N 8530586; Завял. 12.12.85; Опубл. 02.07.86; НКИ С 2 С.
92. Заявка 2171702 А Великобритания, МКИ C 07 D 215/44, A 61 K 31/47. 4-Quinolinylaminobenzoylaminoalkyl benzensulphonamides and related compo­unds / J.T.A.Boyle, R.S.Todd (UK); John Wyeth & Brother Ltd. — N 8604783; Заявл. 26.02.86; Опубл. 03.09.86; НКИ С 2 С.
93. Synthesis and evaluation of tacrine-huperzine A hybrids as acetylcholinesterase inhibitors of potential interest for the treatment of Alzheimer’s disease / A.Badia, J.E.Banos, P.Camps et al. // Bioorg. & Med. Chem. — 1998. — Vol. 6, N 4. — P. 427-440.
94. Huprine X is a novel high-affinity inhibitor of acetylcholinesterase that is of interest for treatment of Alzheimer’s disease / P.Camps, B.Cusack, W.D.Mallender et al. // Molecular Pharmacol. — 2000. — Vol. 57, N 2. — P. 409-417.
95. Camps P., Munoz-Torrero D. Tacrine-huperzine A hybrids (huprines): a new class of highly potent and selective acetylcholinesterase inhibitors of interest for the treatment of Alzheimer’s disease // Mini-Rev. Med. Chem. — 2001. — Vol. 1, N 2. — P. 163-174.
96. 3D Structure of torpedo californica acetylcholinesterase complexed with huprine X at 2.1. ANG resolution: kinetic and molecular dynamic correlates / H.Dvir, D.M.Wong, M.Harel et al. // BioChem. — 2002. — Vol. 41, N 9. — P. 2970-2981.
97. Заявка 466571 Япония, МКИ5 C 07 D 221/04, A 61 K 31/44. Препарат улучшающий функции мозга и сердца / Катано Сэйаки, Оути Акиси, Хатису Мицугу, Йосида Сэйси (Япония); Мейдзи сэйка к.к. — N 2-174491; Заявл. 03.07.90; Опубл. 02.03.92 // РЖ Химия. — 1995. — 6 О 48П.
98. Пат. 5019574 США, МКИ5 A 61 K 31/525, A 61 K 31/47. 3,4-Diaminoquinoline and 3,4-diamino-5,6,7,8-tetrahydroquinoline compounds useful for improving psychoneural function / Miura Yutaka, Yoshida Mitsutaka, Fujimura Yasuo et al. (Japan); Chugai Seiyaku k.k. — N 414170; Заявл. 28.09.89; Опубл. 28.05.91; Приор. 30.09.88, N 63-246237 (Япония); НКИ 514/235.2.
99. Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease / A.L.Gilman, K.-W.Chan, M.Mogul et al. // Biology of Blood and Marrow Transplantation. — 2000. — Vol. 6, N 3a. — P. 327-334.
100. Пат. 2000076982 США, МКИ A 61 K 031/ 47, C 07 D 215/44. Antagonism of immunostimulatory CpG-oligonucleotides by 4-aminoquinolines and other weak bases / D.E.MacFarlane, L.Strekowski, L.Manzel et al. (USA); University of lowa Research Foundation. — N 2000 – US16723; Заявл. 16.06.2000; Опубл. 21.12.2000. — 138 р.
101. Deshpande S.S., Sheridan R.E., Adler M. Study of quinoline compounds as pharmacological antagonists in botulinum neurotoxin poisoning // Medical Defense Bioschience Review, Proceedings, May 12-16, 1996. — Baltimore (USA). — 1996. — Vol. 3. — P. 1506-1513.
102. Deshpande S.S., Sheridan R.E., Adler M., Efficacy of certain quinolines as pharmacological antagonists in botulinum neurotoxin poisoning // Toxicon. — 1997. — Vol. 35, N 3. — P. 433-445.
103. Structural features of aminoquinolines necessary for antagonist activity against botulinum neurotoxin / R.E.Sheridan, S.S.Deshpande, J.D.Nicholson, M.Adler // Toxicon. — 1997. — Vol. 35, N 9. — P. 1439-1451.
104. Пат. 9948492 Япония, МКИ A 61 K 031/165, 031/415, C 07 D 215/38. Preparation of amide derivatives as nociceptin antagonists / H.Shinkai, T.Ito, H.Yamada (Japan); Japan Tobacco Inc. — N 1999 – JP1462; Заявл. 23.03.99; Опубл. 30.09.99. — 113 р.
105. 4-Aminoquinolines: novel nociceptin antagonists with analgesic activity / H.Shinkai, T.Ido, T.Iida et al. // J.Med. Chem. — 2000. — Vol. 43, N 24. — P. 4667-4677.
106. Пат. 200047576 Великобритания, МКИ A 61 K 031/4706, C 07 D 405/12. Preparation of cinnamide derivatives as orexin-1 receptor antagonists / A.Johns, A.R.Porter (UK), Smithkline Beecham PIc. — N 2000 – EP1148; Заявл. 10.02.2000; Опубл. 17.08.2000. — 29 р.
107. 4-Гідроксихінолони-2. 21. Алкіламіди 1Н-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-кар­бонової кіслоти – нова група потенційних антитиреоїдних засобів / І.В.Українець , С.Г.Таран, О.В.Горохова та ін. // Фармац. журн. — 1995. — № 6. — С. 54-55.
108. Оптимальний синтез та антитиреоїдна активність 1Н-3-(бензімідазоліл-2)-4-гідроксихінолону-2 / П.О.Безуглий, С.Г.Таран, О.В.Горохова та ін. // Вісник фармації. — 1996. — № 1-2. — С. 109-113.
109. 4-Оксихинолоны-2. 35. Синтез и изучение антитиреоидных свойств 1Н-2-оксо-3-(кумарин-3-ил)-4-гидроксихинолинов / И.В.Украинец, С.Г.Таран, О.Л.Кодолова и др. // Химия гетероцикл. соединений. — 1997. — № 8. — С. 1100-1104.
110. Створення нових місцевих анестетиків на основі похідних 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти / І.В.Українець, С.В.Слободзян, В.І.Кривобок та ін. // Фармац. журн. — 1991. — № 2. — С. 78-80.
111. 4-Оксихинолоны-2. 24. Усовершенствованный синтез и биологические свойства гидрохлоридов -диалкиламиноалкиламидов 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот / И.В.Украинец, О.В.Горохова, С.Г.Таран и др. // Химия гетероцикл. соединений. — 1994. — № 10. — С. 1400-1405.
112. Пат. 24967 Україна, МКИ A 61 K 31/47, C 07 D 215/22, 215/227, 215/56. Спосіб одержання гідрохлориду діетиламіноетиламіду 1-пропіл-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти (Хіноксикаїну) / І.В.Українець, П.О.Безуглий, О.В.Горохова та ін. (Україна); Українська фармацевтична академія. — № 94063328; Заявл. 28.06.94; Опуб. 25.12.98, Бюл. № 6.
113. Бензиліденгідразиди 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот – нова група потенційних протитуберкульозних засобів / І.В.Українець, Джарадат Нідаль Амін, П.О.Безуглий та ін. // Вісник фармації. — 2000. — № 1. — С. 13-15.
114. Синтез та протитуберкульозна активність 3'- и 4'-фторанілідів 1R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот / І.В.Українець, Абдель Насер Дакках, П.О.Безуглий та ін. // Вісник фармації. — 2001. — № 1 (25). — С. 9-12.
115. 4-Оксихинолоны-2. 56. 4-(Адамантил-1)-тиазолил-2-амиды 1R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот – потенциальные противотубер­кулезные средства / И.В.Украинец, Махер Амер, П.А.Безуглый и др. // Химия гетероцикл. соединений. — 2002. — № 5 . — С. 654-659.
116. 4-Оксихинолоны-2. 23. N-(Тиазолил-2)-амиды 1-R-2-оксо-4-гидроксихи­нолин-3-карбоновых кислот - новая группа потенциальных противовоспа­лительных средств / И.В.Украинец, О.В.Горохова, С.Г.Таран, А.В.Туров //Химия гетероцикл. соединений. — 1994. — № 10. — С. 1397-1399.
117. 4-Оксихинолоны-2. 38. Синтез, исследование строения и противосудо­рожное действие оптически активных 1-фенилэтиламидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот / И.В.Украинец, С.Г.Таран, Н.В.Лиханова и др. // Химия гетероцикл. соединений. — 2000. — № 1. — С. 55-63.
118. Синтез та вивчення діуретичної активності фурфурил- та тетрагідро­фурфуриламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот / С.Г.Таран, Н.В.Ліханова, І.В.Українець та ін. // Вісник фармації. — 1999. — № 2. — С. 47-49.
119. Basco L.K., Ringwald P. In vitro activities of piperaquine and other 4-aminoquinolines against clinical isolates of *Plasmodium falciparum* in Cameroon // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, N 4. — P. 1391-1394.
120. Egan T.J. Structure-function relationships in chloroquine and related 4-aminoquinoline antimalarials // Mini Rev. Med. Chem. — 2001. — Vol. 1, N 1. — P. 113-123.
121. Jajic Z., Vuksic D., Jajic I. The effect of an antimalarial agent (chloroquine) on acute phase reactants in patients with rheumatoid arthritis // Reumatizam. — 1994. — Vol. 41, N 2. — P. 5-7.
122. Ornstein M.H., Sperber K. The antiinflammatory and antiviral effects of hydroxychloroquine in two patients with acquired immunodeficiency syndrome and active inflammatory arthritis // Arthritis Rheum. — 1996. — Vol. 39, N 1. — P. 157-161.
123. Grassmann S., Apelt J., Sippl W., Ligneau X., Pertz H.H., Zhao Y.H., Arrang J.M., Garnellin C.R., Schwartz J.C., Schunack W., Stark H. Imidazole derivatives as a novel class of hybrid compounds with inhibitory histamine N-methyltransferase potencies and histamine hH(3) receptor affinities // Bioorg. Med. Chem. — 2003. — Vol. 11, N 10. — P. 2163-2174.
124. Apelt J., Ligneau X., Pertz H.H., Arrang J.M., Ganellin C.R., Schwartz J.C., Schunack W., Stark H. Development of a new class of nonimidazole histamine H(3) receptor ligands with combined inhibitory histamine N-methyltransferase activity // J. Med. Chem. *—* 2002. — Vol. 45, N 5. — P. 1128-1141.
125. Pinard E., Alanine A., Bourson A., Buttelmann B., Heitz M., Mutela Ramanjit Gill V., Trube G., Wyler R. 4-Aminoquinolines as a novel class of NR1/2B subtype selective NMDA receptor antagonists // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2002. — Vol. 12, N 18. — P. 2615-2619.
126. Abelo A., Gabrielsson J., Holstein B., Eriksson U.G., Holmberg J., Karlsson M.O. Pharmacodynamic modeling of reversible gastric acid pump inhibition in dog and man // Eur. J. Pharm. Sci. — 2001. — Vol. 14, N 4. — P. 339-346.
127. Pat. 5089504 USA. Substituted 4-aminoquinoline derivatives as gastric acid secretion inhibitors / R.J.Ife, T.H.Brown, C.A.Leach; Smith Kline Beekman Intercredit: Заявлено 23.02.1989; Опубл. 18.02.1992.
128. Gunther H. NMR Spectroscopy: Basis principles, concepts, and applications in Chemistry. — Chichester: John Wiley and Sons Ltd., 1995. — 602 p.
129. Корнилов М.Ю., Кутров Г.П. Ядерный магнитный резонанс в химии. — К.: Вища школа, 1985. — 199 с.
130. Украинец И.В., Горохова О.В., Таран С.Г., Безуглый П.А., Туров А.В., Мару-сенко Н.А., Евтифеева О.А. 4-Оксихинолоны-2. 22. Синтез и биологические свойства 1-алкил(арил)-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолинов и их про-изводных // Химия гетероцикл. соединений. — 1994. — № 7. — С. 958-966.
131. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. — М.: Химия, 1991. — 448 с.
132. Carling R.W., Leeson P.D., Moore K.W., Moyes C.R., Dunctоn M., Hudson M.L., Baker R., Foster A.C., Grimwood S., Kemp J.A., Marshall G.R., Tricklebank M.D., Saywell K.L. 4-Substituted-3-phenylquinolin-2(1H)-ones: acidic and nonacidic glycine site N-methyl-D-aspartate antagonists with in vivo activity // J. Med. Chem. — 1997. — Vol. 40, N 7. — P. 754-765.
133. Украинец И.В. Синтез, химические превращения и биологические свойства производных алкил(арил)амидов малоновой кислоты // Дис. … д-ра хим. н. — Харьков, 1992. — 196 с.
134. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии / Пер. с 3-его нем. изд. Л.В.Коваленко, А.А.Залинина; Под ред. Н.Н.Суворова. — М.: Химия, 1969. — 944 с.
135. Rybakov V.B., Chernyshev V.V., Ukrainets I.V., Bezugly P.A., Sidorenko L.V., Skaif N. Methyl 4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate // Acta Cryst. Section E. — 2003. — Vol. Е59. — P. о412-o414.
136. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либерман С.С. Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фар-макология противовоспалительных препаратов.–М.: Медицина, 1988.– 240 с.
137. Руководство по медицине: Диагностика и терапия: в 2-х т. / Под. ред. Р.Беркоу, Э. Флетчера; Пер. с англ. — М.: Мир, 1997. — Т. 1. — С. 887-907.
138. Ghigo D., Aldieri E., Todode R., Costamagna C., Garbarino G., Pescarmona G., Bosia A. Chloroquine stimulates nitric oxide synthesis in murine, porcine and hu-man endothelial cells // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 102, N 3. — P. 595-605.
139. Jajic Z., Vuksic D., Jajic I. The effect of an antimalarial agent (chloroquine) on acute phase rea­ctants in patients with rheumatoid arthritis // Reumatizam. — 1994. — Vol. 41, N 2. — P. 5-7.
140. Bethegnies G., Dupuis M.H., Marcincal-Lefebvre A., Trupin N., Brunet C. 7-Chloro(phenyl­thio)-4-phenylaminoquinolines. Study of its anti-inflammatory and analgesic activity // Pharmaco. — 1986. — Vol. 41, N 6. — P. 471-477.
141. Pellerano C., Savini L., Massarelli P., Bruni G., Fiaschi A.I. New quinoline derivatives: synthesis and evaluation for antiinflammatory and analgesis properties. Note I. // Pharmaco. — 1990. — Vol. 45, N 3. — P. 269-284.
142. Savini L., Massarelli P., Pellerano C., Bruni G. New quinoline derivatives: synthesis and evaluation for antiinflammatory and analgesis properties. Note II. // Pharmaco. — 1993. — Vol. 48, N 6. — P. 805-825.
143. Savini L., Chiasserini L., Pellerano C., Filippelli W., Falcone G. Synthesis and pharmacological activity of 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinolines // Pharmaco. — 2001. — Vol. 56, N 12. — P. 939-945.
144. Shishkina S.V., Shishkin O.V., Ukrainets I.V., Abdel Naser Dakkah, Sidorenko L.V. 1-Ethyl 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid // Acta Cryst. Section E. — 2003. — Vol. Е58 — P. О254-o256.
145. Терентьев П.Б., Станкявичюс А.П. Масс-спектрометрия биологически активных азотистых оснований. – Вильнюс: Мокслас, 1987. – 280 с.
146. Rowley M., Kulagowski J.J., Watt A.P., Rathbone D., Stevenson G.L., Carling R.W., Baker R., Marshall G.R., Kemp J.A., Foster A.C., Grinwood S., Hargreaves R., Hurley C., Saywell K.L., Tricklebank M.D., Leeson P.D. Effect of plasma protein binding on in vivo activity and brain penetration of glycine/NMDA receptor antagonists // J. Med. Chem. – 1997. – Vol. 40, No. 25. – P. 4053-4068.
147. Джарадат Н.А. Синтез, потенциальных противотуберкулезных средств на основе гидразидов 1R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот // Дис. … канд. фармац. н. — Харьков, 2000. — 125 с.
148. Stadlbauer W., Kappe Th. Isoquinolino[4,3-c]quinoline from phenylmalonylheterocycles // Monatsh. Chem. – 1982. – Vol. 113. – P. 751-760.
149. Stadlbauer W., Kappe Th. Synthesis of benzo-alpha-, and benzo-gamma-carbolines via azidoquinolines // Bull. Slov. Chem. Soc. (Vestn. Slov. Kem. Drus). – 1986. – Vol. 33. – P. 271-281.
150. Украинец И.В., Таран Е.А., Шишкин О.В., Горохова О.В., Таран С.Г., Джарадат Н. А., Туров А.В. 4-Оксихинолоны-2. 43. Термолиз этиловых эфиров 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот // Химия гетероцикл. соединений. – 2000. – № 4. – С. 516-522.
151. Украинец И.В., Таран С.Г., Горохова О.В., Горлачева И.В., Безуглый П.А., Туров А.В. 4-Оксихинолоны-2. 30. Алкилирование 1Н-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолина // Химия гетероцикл. соединений. – 1996. – № 8. – С. 1104-1112.
152. Roschger P., Fiala W., Stadlbauer W. Nucleophilic substitution and ring closure teactions of 4-chloro-3-nitro-2-quinolones // J. Heterocyclic Chem. – 1992. – Vol. 29, No. 2. – P. 225-231.
153. Marinetti A., Hubert P., Genet J.-P. Enantioselective preparation of 2,4-disubstituted azetidines // Eur. J. Org. Chem. – 2000. –No. 9. – P. 1815-1820.
154. Kowalski P., Majka Z., Kowalska T. Acid-catalysed N-debenzylation of benzyl-aminopyridines // Химия гетероцикл. соединений. – 1998. – № 5. – С. 845-846.
155. Pawlowski M., Gorczyca M. N-Debenzylation reaction of 8-benzylaminoxanthines. Part I. Synthesis of 8-aminotheophylline and some of its derivatives // Pol. J. Chem. – 1981. – Vol. 55, No. 4. – P. 837-841.
156. Howarth N.M., Malpass J.R., Smith C.R. Manipulation of substituents at nitrogen in tropanes, homotropanes, and dehydro-derivatives // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54, No. 36. – P. 10899-10914.
157. Suzuki H., Tsukuda A., Kondo M., Aizawa M., Senoo Y., Megumi N., Toshiko W., Yuusaku Y., Yasuoki M. Unexpected debenzylation of N-benzylidoles with lithium base. A new method of N-debenzylation // Tetrahedron Lett. – 1995. – Vol. 36, No. 10. – P. 1671-1672.
158. Huang P.Q., Zheng X., Wang S.L., Ye J.L., Jin L.R. A new approach to (S)-4-hydroxy-2-pyrrolidinone and its 3-substituted analogues // Tetrahedron: Asymmetry. – 1999. – Vol. 10, No. 17. – P. 3309-3318.
159. Doll M.K.H., Guggisberg A., Hesse M. Synthesis of oncinotin-11-one, a macrocyclic polyamine alkaloid from Oncinotis tenuiloba // Helv. Chim. Acta. – 1996. – Vol. 79, No. 5. – P. 1379-1386.
160. Kanth J.V.B,, Reddy C.K., Periasamy M. Convenient method for N-debenzylation of tertiary amines // Synth. Commun. – 1994. – Vol. 24, No. 3. – P. 313-320.
161. Haddach A.A., Kelleman A., Deaton-Rewolinski M.V. An efficient method for the N-debenzylation of aromatic heterocycles // Tetrahedron Lett. – 2002. – Vol. 43, No. 3. – P. 399-402.
162. Bull S.D., Davies S.G., Fenton G., Mulvaney A.W., Prasad R.S., Smith A.D. Chemoselective oxidative debenzylation of tertiary N-benzyl amines // Chem. Commun. – 2000. – No. 5. – P. 337-338.
163. Cipolla L., Palma A., Ferla B.L., Nicotra F. Synthesis of nojirimycin C-glycosides // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 – 2002. – No. 19. – P. 2161-2165.
164. Украинец И.В., Горохова О.В., Сидоренко Л.В., Рыбаков В.Б., Чернышев В.В. Новый синтез и строение этилового эфира 1-фенил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты // Журн. Орг. Фарм. Хим. – 2003. – Т. 1, вып.3-4. – С. 45-48.
165. Украинец И.В., Таран С.Г., Горохова О.В., Марусенко Н.А., Коваленко С.Н., Туров А.В., Филимонова Н.И., Ивков С.М. 4-Оксихинолоны-2. 20. Синтез и химические превращения этиловых эфиров хлорзамещенных хинолин-3-карбоновых кислот // Химия гетероцикл. соединений. — 1995. — № 2. — С. 195-203.
166. 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.
167. Farrugia. L.J. ORTEP3 for Windows. Program for thermal ellipsoid plots. — University of Glasgow. — Scotland. U.K. — 2003.
168. Speeck A.L. PLUTON 96. Molecular graphics program. — University of Utrecht. — The Netherlands. — 1996.
169. Errede L.A., Martinucci P.D., McBrady J.J. Acylanthranils. 9. Influence of hydrogen bonding on the reaction of acetylanthranil with ammonia// J. Org. Chem. — 1980. — Vol. 45, N 15. — P. 3009-3017.
170. Маки Р., Смит Д. Путеводитель по органическому синтезу. — М.: Мир, 1985. — С. 331-334.
171. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синетза.— М.: Мир, 1970. — Т. 1. — С. 422-428.
172. Kurzer F., Douraghi-Zaden K. Advances in the chemistry of carbodiimides // Chem. Rev. — 1967. — Vol. 67, No. 2. — P. 107-152.
173. Зефиров Ю.В., Зоркий П.М. Применение ван-дер-ваальсовых радиусов в химии // Успехи химии. – 1995. – Т. 64, №5. – С. 446.
174. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза: Пер. с англ. / Под ред. И.Л.Кнунянца и Р.Г.Костяновского. – М.: Мир, 1970. – Т. 2. – С. 119-121.
175. Pat. 4959363, USA, Int. Cl.5 C 07 D 215/233, C 07 D 265/30, A 61 K 31/47, A 61 K 31/535. Quinolonecarboxamide compounds, their preparation and use as antivirals / Wentland M.P.; Sterling Drug Inc. – N 370926; Filed 23.06.89. – Publ. 25.09.90.
176. Общая органическая химия / Под ред. Бартона и У.Д.Оллиса. – Т. 4. Карбоновые кислоты и их производные. Соединения фосфора / Под ред. О.И.Сазерленда: Пер. с англ. / Под ред. Н.К.Кочеткова, Э.Е.Нифантьева и М.А.Членова. – М.: Химия, 1983. – С. 47-52.
177. Украинец И.В., Горохова О.В., Сидоренко Л.В. 4-Оксихинолоны-2. 85.Синтез этилового эфира 2-хлор-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты // Химия гетероцикл. соединений. – (В печати).
178. Yates F.S. // Pyridines and their benzo derivatives: applications / In: Comprehensive heterocyclic chemistry / Ed. A.R.Katritzky, C.W.Ress. — Oxford: Elsevier Science Ltd., 1997. — Vol. 2. — P. 511-628.
179. Пожарский А.Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. – М.: Химия, 1985. – 280 с.
180. Украинец И.В., Безуглый П.А., Трескач В.И., Туров А.В. 4-Оксихинолоны-2. 4.Выбор оптимального пути синтеза N-R-замещенных амидов 4-оксихинолон-2-карбоновой-3- кислоты // Химия гетероцикл. соединений. – 1992. – № 5. – С. 640-642.
181. Бабичев Ф.С., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., Промоненков В.К., Воловенко Ю.М. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и C-H-, O-H- и S-H-групп. – Киев: Наукова думка, 1985. – 200 с.
182. Enraf-Nonius. CAD4 Software. – Version 5.0, Еnraf-Nonius. Delft. – The Netherlands. – 1994.
183. Sheldrick G.M. // SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. — 1994. — Rev. 5.02.
184. Speeck A.L. // PLUTON. Molecular graphicks program. University of Utrecht, Netherlands. — 1997.
185. Collins L., Franzblau S.G. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*// Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, No. 5. — P. 1004-1009.
186. Heifets L.B. // Drug susceptibility teste in the management of chemotherapy of tuberculosis / In: Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections / Ed. Heifets L.B. — Boca Raton: CRC Press, 1991. — P. 89-122.
187. Inderleid C.B., Nash K.A. // Antimycobacterial agents: in vitro susceptibility testing, spectra of activity, mechanisms of action and resistance, and assays for activity in biological fluids / In: Antibiotics in Laboratory Medicine / 4-th ed. — Ed. Lorian V. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 127-175.
188. Inderleid C.B., Salfinger M. // Antimycobacterial agents and susceptibility tests: mycobacteria / In: Manual of Clinical Microbiology / Ed. Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A., Tenover F.C., Yolken R.H. — Washington D.C.: ASM Press, 1995. — P. 1385-1404.
189. Siddiqui S.H. // Radiometric (BACTEC) tests for slowly growing mycobacteria / In: Clinical Microbiology Procedures Handbook / Ed. Isenberg H.D. — Washington D.C.: American Sosiety for Microbiology, 1992. — Vol. 1. — P. 5.14.2-5.14.25.
190. Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Мохорт Н.А. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих средств (Методические указания). — К., 1974. — 27 с.
191. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. — К.: Вища школа, 1982. — 158 с.
192. Дрововоз С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А., Яковлєва Л.В., Клєбанов Б.М. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як не стероїдні протизапальні засоби / В кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / Ред. О.В.Стефанов. —Київ: Авіцена, 2001. —С. 292-306.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>