

## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ ЦИНХОНИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Дубровин А. Н.<sup>1</sup>, Михалев А. И.<sup>1</sup>, Ухов С. В.<sup>1</sup>, Коньшина Т. М.<sup>1</sup>, Вахрина Н. И.<sup>1</sup>, Махмудов Р. Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава РФ, Россия 614990, Пермь, ул. Полевая, д.2, тел. (342) 233-55-01, E-mail: [perm@pfa.ru](mailto:perm@pfa.ru).

<sup>2</sup>«Естественно научный институт» Пермского государственного национального исследовательского университета Министерства образования и науки РФ, Россия, 614090, Пермь, ул. Генкеля, 4, тел. (342) 239-63-82, E-mail: [bav@psu.ru](mailto:bav@psu.ru)

Реакцией хлорангирида 2-хлорцинхониновой кислоты с алкил- или ариламинами синтезированы ранее неизвестные замещенные амиды 2-хлорцинхониновой кислоты, которые при нагревании в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия (метод А) превращаются в соответствующие амиды 1,2-дигидро-1Н-2-оксоцинхониновой кислоты. Нагревание этилового эфира 1,2-дигидро-1Н-2-оксоцинхониновой кислоты с алкил- или ариламинами в этиленгликоле также ведет к образованию амидов 1,2-дигидро-1Н-2-оксоцинхониновой кислоты (метод Б). Строение синтезированных соединений подтверждено спектральными методами. По результатам биологических испытаний на животных выявлены вещества: 1,2-дигидро-1Н-2-оксоцинхониновая кислота, аллиламид- и гексадециламид 1,2-дигидро-1Н-2-оксоцинхониновой кислоты, обладающие противовоспалительной и анальгетической активностью. В качестве эталонов сравнения биологической активности были использованы диклофенак натрия (ортофен), ацетилсалициловая кислота (аспирин) и метамизол натрия (анальгин). Дальнейший поиск биологически активных веществ в данных рядах соединений является перспективным.

Ключевые слова: 2-хлорцинхониновая кислота, амиды 2-хлорцинхониновой кислоты, этиловый эфир 1,2-дигидро-1Н-2-оксоцинхониновой кислоты, амиды 1,2-дигидро-1Н-2-оксоцинхониновой кислоты, противовоспалительная и анальгетическая активность.

## SYNTHESIS AND PROPERTIES 2-SUBSTITUTED CINCHONINIC ACID AMIDES

Dubrovin A. N.<sup>1</sup>, Mikhalev A. I.<sup>1</sup>, Ukhov S. V.<sup>1</sup>, Konshina T. M.<sup>1</sup>, Vakhrina N. I.<sup>2</sup>, Makhmudov R. R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perm State Pharmaceutical Academy, Polevaya st. 2, Perm, Russia, 614990, tel. (342) 233-55-01, [perm@pfa.ru](mailto:perm@pfa.ru)

<sup>2</sup>«Naturally Research Institute» National Perm State University, a Research of the Ministry of Education and Science, Russia, 614090, Perm, Henckel st. 4, tel. (342) 239-63-82, E-mail: [bav@psu.ru](mailto:bav@psu.ru)

Novel substituted 2-chlorcinchoninic acid amides were synthesized by reaction of acid 2-chlorcinchoninic acid with alkyl- or arylamines. Heating of substituted 2-chlorcinchoninic acid amides in acetic acid in the presence of sodium acetate (method A) leads to the corresponding amides of 1,2-dihydro-1H-2-oxocinchoninic acid. Heating of ethyl ester of 1,2-dihydro-1H-2-oxocinchoninic acid with an alkyl or arylamines in ethylene glycol also leads to the formation of 1,2-dihydro-1H-2-oxocinchoninic acid amides (method B). The structure of synthesized compounds was confirmed by spectral methods. Biological trials have revealed that 1,2-dihydro-1H-2-oxocinchoninic acid allilamide and hexadecylamide 1,2-dihydro-1H-2-oxocinchoninic acid have anti-inflammatory and analgetic activity. Diclofenac sodium (orthofen), acetylsalicylic acid (aspirin) and metamizole sodium (analgin) have been used as reference substances. Further search of biologically active compounds in this series is promising.

Key words: 2-chlorcinchoninic acid, 2-chlorcinchoninic acid amides, ethyl ester of 1,2-dihydro-1H-2-oxocinchoninic acid, 1,2-dihydro-1H-2-oxocinchoninic acid amides, anti-inflammatory and analgetic activity.

**Введение.** Важным направлением фармацевтической науки является синтез новых биологически активных веществ, обладающих высокой эффективностью и малой токсичностью. Перспективным направлением является поиск соединений в ряду цинхониновой кислоты, среди которых выявлены вещества с различной активностью. В настоящее время в медицине используется N-(5-диэтиламинопентил-2)-2-[2<sup>1</sup>-(5<sup>11</sup>-нитрофурил-2<sup>11</sup>-винил)-4-хинолинкарбоксамид под названием хинифурил в качестве антимикробного средства в виде мази [9].

В ранее проведённых исследованиях нами осуществлён синтез замещённых амидов 2-хлор- [3] и 2-оксоцинхониновой кислоты [4]. Установлено, что некоторые из апробированных соединений при биологических испытаниях на животных обладают противовоспалительной или анальгетической активностью.

**Целью исследования** является синтез новых биологически активных соединений в ряду производных цинхониновой кислоты, изучение их физико-химических свойств, анализ результатов биологических испытаний, установление взаимосвязи структура-активность.

В продолжение предыдущих работ, а также с целью поиска новых биологически активных веществ, представляло интерес осуществить синтез новых амидов 2-хлорцинхониновой кислоты и использовать их для получения соответствующих амидов 2-оксоцинхониновой кислоты. Изучить свойства и биологическую активность целевых продуктов в сравнении с препаратами эталонами.

#### **Материалы и методы исследования**

Структура полученных соединений подтверждена спектральными методами анализа. ИК спектры сняты на приборах ИК-Фурье спектрофотометре (ФСМ-1201) и SPECORD M-80 (Германия) для пасты соединений в вазелиновом масле. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектры записаны на Фурье-спектрометре ЯМР Tesla BS-567A (100 МГц) в растворе  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт – ГМДС. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе изопропиловый спирт-ацетон-аммиак (3:2:1), пятна детектировали парами йода. Данные элементного анализа синтезированных веществ соответствуют вычисленным значениям. 2-Хлор- (I) и 2-оксоцинхониновая кислота (II) получены по известному в литературе методу [7]. Этиловый эфир 1,2-дигидро-1Н-2-оксоцинхониновой кислоты (III) получен по методу, приведенному в работе [11].

Биологические испытания синтезированных соединений проведены на мышах согласно «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [8] в сравнении с препаратами эталонами: диклофенаком натрия (ортофеном), ацетилсалициловой кислотой (аспирином) и метамизолом натрия (анальгином).

#### **Общая методика получения замещённых амидов 2-хлорцинхониновой кислоты (1–7)**

К 2,08 г (0,01 моль) 2-хлорцинхониновой кислоты (I) прибавляют 30–40 мл тионилхлорида и нагревают на водяной бане 3 часа. Избыток тионилхлорида отгоняют в вакууме, к охлажденной реакционной массе добавляют 0,01 моль раствора соответствующего амина в бензоле и 3-5 мл триэтиламина, затем нагревают на водяной бане в течение 1 часа. Бензол и летучие продукты отгоняют с водяным паром. Остаток обрабатывают 10 % раствором

NaHCO<sub>3</sub>, отфильтровывают и перекристаллизовывают соединения из диоксана. Выходы продуктов реакций составляют 71–92 %.

**Общая методика получения замещенных амидов 1,2-дигидро-1Н-2-оксоцинхониновой кислоты 8,10, 12–16 (метод А)**

Смесь 0,01 моль амида 2-хлорцинхониновой кислоты и 10 мл 10% хлороводородной кислоты кипятят в течение 4 часов, охлаждают, выливают в холодную воду, нейтрализуют раствором аммиака. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из ДМФА.

**Общая методика получения замещенных амидов 1,2-дигидро-1Н-2-оксоцинхониновой кислоты 8–16 (метод Б)**

Смесь 2,17 г (0,01 моль) этилового эфира 1,2-дигидро-2-оксоцинхониновой кислоты [11] и (0,01 моль) соответствующего алкил-, ариламина в 10 мл этиленгликоля, нагревают при 170–180 °С в течение 4 часов, охлаждают, разбавляют водой. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА.

**Таблица 1. Характеристики замещенных амидов 2-хлорцинхониновой кислоты (1–7)**

Соединение	R	Брутто-формула	Т. пл., °С	Выход, %
1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ОН	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	206-207	71
2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ОН	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	264-265	78
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	246-248	81
4	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	214-216	82
5	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -4	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O	194-195	92
6	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCOCH <sub>3</sub> -4	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	255-256	90
7	(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>2</sub> O	104-106	88

**Таблица 2. Характеристики замещенных амидов 1,2-дигидро-1Н-2-оксоцинхониновой кислоты (8–16)**

Соединение	R	Брутто-формула	Т. пл., °С	Выход, %		R <sub>f</sub> <sup>*</sup>
				Метод А	Метод Б	

8	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	264-265	70	72	0,72
9	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	296-297	...	80	0,87
10	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	264-265	71	78	0,76
11	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -цикло	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	340-341	...	75	0,85
12	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	246-248	77	81	0,84
13	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	311-312	68	73	0,65
14	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -4	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	340-341	63	75	0,68
15	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCOCH <sub>3</sub> -4	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	>360	69	72	0,55
16	(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	252-254	71	79	0,70

\* в системе изопропиловый спирт-ацетон-аммиак (3:2:1)

**Таблица 3. Спектральные характеристики синтезированных соединений**

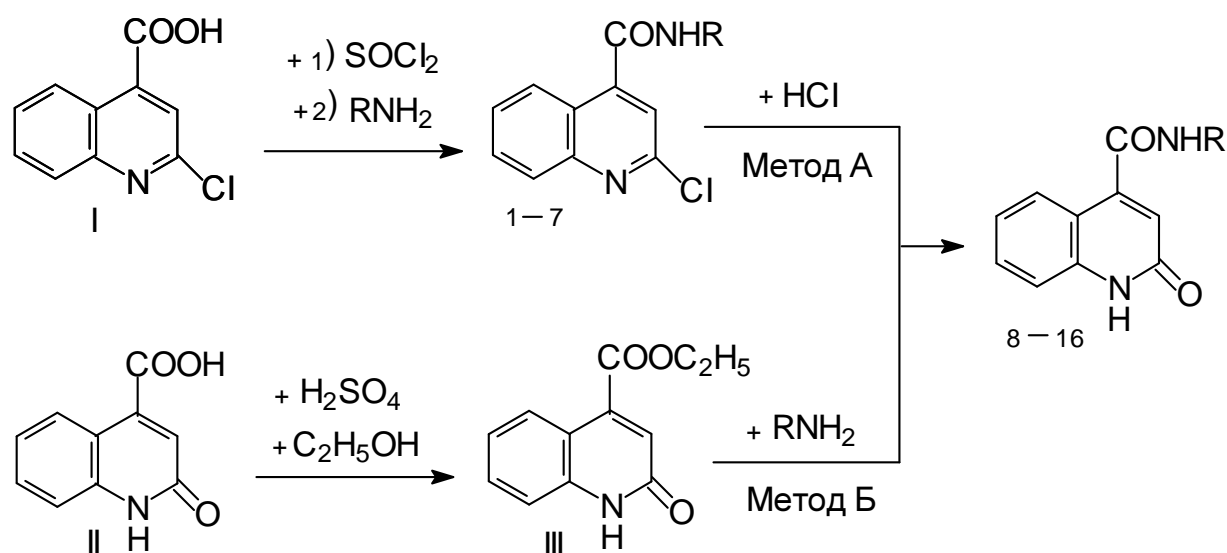
Соединение	R	Спектры ЯМР Н <sup>1</sup> (ДМСО-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.:			
		НХин., с, 1H	НАмид, 1H	НетН, ArH, м	Прочие
8	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	11,75	8,58 т	6,46-7,69 (5H)	4,71т (1H, CH <sub>2</sub> OH) 3,50 к (2H, CH <sub>2</sub> NH) 3,31 г (2H, CH <sub>2</sub> OH)
9	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	11,77	8,81 т	6,44-7,65 (5H)	5,82 м (1H, CH=CH <sub>2</sub> ) 5,19 д (2H, CH=CH <sub>2</sub> ) 3,92 т (2H, NHCH <sub>2</sub> )
10	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	11,74	8,56 т	6,39-7,64 (5H)	4,42 т (2H, CH <sub>2</sub> OH) 3,44 к (2H, NHCH <sub>2</sub> ) 1,67 м (2H, CH <sub>2</sub> OH)
11	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -цикло	11,72	8,48 д	6,35-7,62 (5H)	3,73 м (1H, NHCH) 1,24-1,86 м (10H, 5CH <sub>2</sub> )
12	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	11,74	8,51 т	6,39-7,73 (5H)	3,31 к (2H, NHCH <sub>2</sub> ) 2,52 к (6H, 3CH <sub>2</sub> ) 0,97 т (6H, 2CH <sub>3</sub> )
13	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	11,77	9,15 т	6,46-7,65 (10H)	4,44 д (2H, CH <sub>2</sub> )
14	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -4	11,84	10,49 с	6,57-7,69 (9H)	2,26 с (3H, CH <sub>3</sub> )
15	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCOCH <sub>3</sub> -4	11,77	10,44 с	6,52-7,62	9,75 с (1H, NHCOCH <sub>3</sub> )

				(9H)	1,25 с (3H, CH <sub>3</sub> )
16	(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	11,59	8,55 т	6,33-7,64 (5H)	1,44 к (2H, NHCH <sub>2</sub> ) 1,22 с (28H, 14CH <sub>2</sub> ) 0,84 т (3H, CH <sub>3</sub> )

### Результаты и их обсуждение

В ходе проведенных опытов реакцией хлорангирида 2-хлорцинхониновой кислоты с алкил-, ариламинами были получены соответствующие замещенные амиды 1–7 с выходами 71–92 %.

Исследования показали, что замещенные амиды 2-оксоцинхониновой кислоты 8–16 образуются при кипячении амидов с разбавленной хлороводородной кислотой (метод А) или при нагревании этилового эфира 2-оксоцинхониновой кислоты с алкил-, ариламинами в этиленгликоле (метод Б). Химические превращения показаны на схеме:



**1-16** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (1); R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH (2); R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (3); R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (4);

R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-4 (5); R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCOCH<sub>3</sub>-4 (6); R = (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH<sub>3</sub> (7); R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (8);

R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (9); R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH (10); R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-цикло (11); R = CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (12);

R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (13); R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-4 (14); R = NHCOCH<sub>3</sub> (15); R = (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH<sub>3</sub> (16)

Полученные соединения 1–16 – это бесцветные кристаллические вещества, не растворимые в воде и растворимые при нагревании в диоксане и ДМФА (табл. 1, 2). Структура соединений подтверждена данными ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H-спектров.

ИК спектры амидов (1–7), снятые в вазелиновом масле, содержат полосы валентных колебаний  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1630-1660 (CO), 3140-3340 (NH-амид). В спектрах соединений 8–16 имеются полосы при 1560-1672 карбонильных групп, NH-амидных групп и NH-хинолинового кольца при 3128-3228 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ЯМР  $H^1$  соединений 1–7 имеются сигналы протонов  $\delta$ , м.д.: NH-амидной группы при 8,72-12,90, ароматических и гетероциклических протонов в области 7,27-8,83.

В спектрах соединений 8–16 (табл. 3) присутствуют сигналы протонов  $\delta$ . м.д.: 6,32-7,73 группа линий ароматических и гетероциклических протонов (m, ArH, HetH); сигнал 8,48-10,49 (NH-амид), 11,59-11,84 (1H, c, NH-хинолинового цикла).

Исходя из данных ЯМР  $H^1$ -спектров (DMSO- $d_6$ ) можно сделать заключение, что синтезированные соединения 8–16 существуют в оксо-форме в которых сигнал –NH– хинолинового цикла имеется в области 11,59-11,84 м. д., в данном растворителе.

Определена острая токсичность 2-оксоцинхониновой кислоты и полученных соединений по экспресс-методике Прозоровского В. Б. на белых мышах массой 22–24 г при внутрибрюшинном способе введения [6] в сравнении с ортофеном, аспирином и анальгином [2]. Установлено, что ЛД<sub>50</sub> 2-оксоцинхониновой кислоты составляет > 600 мг/кг, а ЛД<sub>50</sub> соединений 9 и 16 > 1000 мг/кг. Апробированные соединения менее токсичны, чем препараты сравнения – ортофен и аспирин (табл. 4).

Изучена противовоспалительная и анальгетическая активность 1,2-дигидро-1H-2-оксоцинхониновой кислоты и амидов 1,2-дигидро-1H-2-оксоцинхониновой кислоты в сравнении с препаратами – эталонами: ортофеном [5], аспирином и анальгином.

Противовоспалительная активность (ПВА) соединений (II, 9, 16) и аспирина изучена на белых крысах обоего пола массой 180 – 220 г на каррагениновой модели воспаления, создаваемой субплантарным введением в заднюю лапу крыс 0,1 мл 1 % водного раствора каррагенина [7]. Предварительно измеряли исходный объем (мл) задней лапы опытных и контрольных крыс с помощью онкометра. Исследуемое вещество в дозе 25 мг/кг, а аспирин 50 мг/кг вводили внутрибрюшинно в 2 % крахмальной слизи за один час до моделирования воспаления. Прирост объема воспалённой стопы оценивали онкометрически через 3 и 5 часов после введения флогогенного агента и вычисляли процент торможения отёка к контролю. Проведено 5 опытов в каждой группе было 6 животных. Результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента, результаты считали достоверными при  $p < 0,05$  [1].

Анальгетическая активность соединений (II, 9, 16) и анальгина изучена на модели «уксусных корчей» на беспородных белых мышах-самцах массой 22–24 г. Мышам внутрибрюшинно вводили 0,75 % водный раствор уксусной кислоты из расчета 0,25 мг на 10 г массы животного и подсчитывали количество корчей в течение 10 минут. Исследуемые вещества в дозе 25 мг/кг вводили внутрибрюшинно в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи дозе за 30 мин до внутрибрюшинного введения уксусной кислоты, а препарат сравнения анальгин – в дозе 55 мг/кг, соответствующей ED<sub>50</sub> по тесту «уксусных корчей» [10]. Результаты оценива-

ли по способности тормозить количество корчей по сравнению с контрольными животными, получавшими растворитель. В каждой группе было по 5 мышей. Данные опытов обрабатывали статистически с вычислением критерия достоверности. Разницу считали достоверной при  $p < 0,05$  [1].

**Таблица 4. Острая токсичность, противовоспалительная и анальгетическая активность 2-оксо- (II) и амидов 1,2-дигидро-1Н-2-оксоинхониновой кислоты (9,16)**

Соединение/ препарат-эталон	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг в/б	Противовоспалительная активность (ПВА), % торможения отека к контролю после введения флогогенного агента через			Анальгетическая активность (АА)	
		Доза, мг/кг в/б	3 ч	5 ч	Доза, мг/кг в/б	% уменьшения «уксусных корчей»
II	> 600	25	36,9*	38,0*	25	57,1**
9	> 1000	25	57,3*	56,5*	25	41,5*****
16	> 1000	25	33,1*	35,0*	25	65,3*****
Диклофенак натрия (ортофен)	132	25	69,4***	72,2***	25	50,0*
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	495	50	51,2*	28,7***	...	...
Метамизол натрия (анальгин)	2900	...	...	...	55	50,6*****

\*-p <0,05; \*\*-p 0,02; \*\*\*-p < 0,01; \*\*\*\*-p < 0,001 по сравнению с контролем.

Исследования показали, что апробированные соединения II, 9 и 16 при внутривентральном пути введения в дозе 25 мг/кг проявляют противовоспалительное действие несколько ниже, чем ортофен в этой же дозе, и превышают активность аспирина в дозе 50 мг/кг (таблица 4). Установлено, что апробированные соединения II, 9, 16 обладают анальгетической активностью в дозе 25 мг/кг и более активны, чем анальгин в дозе 55 мг/кг. Соединения II и 16 оказывают более сильное анальгезирующее действие, чем ортофен в дозах 25 мг/кг. Таким образом, в результате исследований получено 16 ранее неизвестных соединений, строение которых установлено спектральными методами. Некоторые из полученных соединений в опытах на животных показали наличие противовоспалительной и анальгетической активности.

### **Выводы**

1. В ходе проведенного исследования установлено, что соответствующие амиды 1,2-дигидро-1Н-2-оксоцинхониновой кислоты образуются при взаимодействии амидов 2-хлорцинхониновой кислоты с хлороводородной кислотой (метод А) или при нагревании этилового эфира 2-оксоцинхониновой кислоты с алкил- или ариламинами в этиленгликоле (метод Б).
2. На основании данных ИК-, ЯМР  $N^1$ -спектров установлено, что полученные соединения существуют в оксо-форме.
3. По результатам скрининга синтезированных соединений на животных выявлены вещества, обладающие противовоспалительной или анальгетической активностью при низкой токсичности.

### **Список литературы**

1. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта, 2-е изд. – Ленинград: Медгиз, 1963. – С. 81-106.
2. Колла В. Э., Сыропятов Б. Я. Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных. – М.: Медицина, 1998. – 263 с.
3. Михалев А. И., Зуева М. В., Закс А. С. Синтез и противовоспалительная активность замещенных амидов 2-хлорцинхониновой кислоты. Деп. в ВИНТИ 17.07.96, № 2433-В96.
4. Михалев А. И., Коньшин М. Е, Коньшина Т. М. и др. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность замещенных амидов 1,2-дигидро-2-оксо- и 2-тиоцинхониновых кислот // Хим.-фарм. журн. – 1997. –Т. 31. – № 3. – С. 37-38.



5. Павлова М. В., Михалев А. И., Коньшин М. Е. и др. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность 2-замещенных амидов цинхониновой кислоты // Хим.-фарм. журн. – 1999. – Т. 33. – № 8. – С. 18-19.
6. Прозоровский В. Б., Прозоровская М. П., Демченко В. М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и её ошибки // Фармакол. и токсикол. – 1978. – Т. 41. – № 4. – С. 497-502.
7. Рубцов М. В., Байчиков А. Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. – М.: Медицина, 1971. – 328 с.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. Хабриева Р. У. Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 695-709.
9. Сухова Н., Лукевиц Э. Новый антибактериальный препарат хинифурил // Хим.-фарм. журн. – 1991. – Т. 25. – № 12. – С. 75-77.
10. Сюбаев Р. Ф., Машковский М. Д., Шварц Г. Я., Покрышкин В. И. Сравнительная фармакологическая активность современных нестероидных противовоспалительных препаратов // Хим.-фарм. журн. – 1986. – Т. 20. – № 1. – С. 33-39.
11. Ухов С. В., Коньшин М. Е. Синтез производных 2-ариламино-, 2-оксо-, и 2-хлорцинхониновых кислот. Деп. в ВИНТИ 19.03.96. № 837-В96.

**Рецензенты:**

Хомов Ю. А., д. фарм. н., профессор, профессор каф. фармацевтической химии ФДПО и ФЗО ГБОУ ВПО ПГФА Минздравсоцразвития РФ, г. Пермь.

Игидов Н. М., д. фарм. н., доцент, профессор каф. органической химии ГБОУ ВПО ПГФА Минздравсоцразвития РФ, г. Пермь.