

С.Л. Богза

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, Киев

НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ



Представлен обзор исследований отдела химии биологически активных соединений Института физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины в области химии гетероциклических соединений и медицинской химии. Изложены результаты поиска новых лекарственных препаратов с базовыми структурами β -карболина, его S- и O-изомеров, изохинолина.

Ключевые слова: органический синтез, лекарственное средство, карболин, изохинолин, транквилизатор, онколитик.

Важность обеспечения людей доступными лекарствами и необходимость осуществления значительных инвестиций в исследования и разработку новых эффективных препаратов уже не вызывают сомнений. Разработка нового лекарственного средства и дальнейшее внедрение его в производство является чрезвычайно длительным и ресурсоемким процессом, началом которого есть органический синтез.

Направление создания новых молекул – предшественников лекарств и оригинальных лекарственных препаратов в Институте физико-органической химии и углехимии (ИнФОРУ) им. Л.М. Литвиненко НАН Украины в сотрудничестве с украинскими фармакологами и фармацевтами – имеет долгую и результативную историю.

ПОИСК НОВЫХ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ В РЯДУ β -КАРБОЛИНОВ И ИХ ИЗОСТЕРОВ

На протяжении многих десятилетий β -карболины привлекают внимание химиков и биологов. Интерес к ним вызван присутствием

этих алкалоидов во многих природных объектах. Особенно интересны найденные в природе алкалоиды гармин, гарман и их производные. Фармакологические эффекты гармина и гармана известны уже почти 100 лет; терапевтически алкалоиды семейства *Nargala* используются 80 лет. В последнее время β -карболины стали важным инструментом в нейробиологии для изучения бензодиазепиновых рецепторов.

Наши многолетние исследования показали, что β -карболины – перспективный класс гетероциклов для поиска новых лекарственных средств со свойствами транквилизаторов, анксиолитиков, ноотропов и стресс-протекторов.

В химии лекарственных средств для моделирования биологических свойств синтезируемых молекул используется теория *изостерии*, согласно которой соединения со сходной структурой имеют сходные биологические свойства. Теория не исключает и появления новых или противоположных биологических свойств при измерении элементов молекулы. Поэтому важным представляются синтез и изучение биологических свойств S- и O-изомеров β -кар-

болина, которые также обладают высокой биологической активностью. Испытания бензотиофеновых аналогов гармина и гармалина в качестве ингибиторов МАО *in vitro* показали, что гармин и S-гармин подобны по силе, а S-гармалин в 50 раз превышает активность гармалина. Сернистые аналоги алкалоидов Nargala имеют повышенную липидную растворимость, более короткий биологический период полураспада и меньшую связь с тканями, чем азотный аналог.

Большинство работ за последние 45 лет были посвящены совершенствованию методов аннелирования пиридинового кольца к индолу, бензо[*b*]тиофену и бензо[*b*]фурану с использованием ставших уже классическими подходов, основанных на реакциях Бишлера–Напиральского, Пикте–Гамса, Померанца–Фрича, Шлиттера–Мюллера. Каждому из методов присущи недостатки: невысокие выходы (метод Померанца–Фрича, Шлиттера–Мюллера), необходимость дегидрирования промежуточных 3,4-дигидропроизводных (метод Бишлера–Напиральского), многостадийность в синтезе исходных соединений (метод Пикте–Гамса).

В отличие от вышеперечисленных методов, разработанный нами подход к синтезу аннелированных пиридинов через соответствующие соли пирилия отличается мягкими условиями протекания реакций и высокими выходами. Превращение конденсированных солей пирилия в соответствующие пиридины происходит в результате рециклизации пиранового цикла при действии аммиака или ацетата аммония в спиртах или уксусной кислоте. Синтез пиридиновых оснований из солей пирилия имеет достаточно широкие возможности варьирования заместителей как в пиридиновой, так и в карбоциклической частях молекулы. В настоящей публикации обобщены результаты исследований сотрудников ИнФОУ им. Л.М. Литвиненко по синтезу превращения и фармакологическому изучению β-карболинов и их изостеров.

В основе синтеза индоло[2,3-*c*]-пирилевых солей лежит реакция кислотно-катализируе-

мой гетероциклизации — ацилирование 3-(оксоакил)индолов ангидридами алифатических карбоновых кислот в присутствии хлорной кислоты или кислот Льюиса. Первые примеры получения β-карболинов из индоло[2,3-*c*]-пирилевых солей были описаны в работах [5,6], причем выходы перхлоратов индолопирилия не были препаративными (10–20 %). В дальнейшем усовершенствование методик позволило нам выделять искомые продукты с выходами до 90 %. С использованием этого подхода было получено значительное количество солей индоло[2,3-*c*]-пирилия с различными заместителями как в гетероциклическом, так и в бензольном ядрах молекулы, которые были превращены в производные β-карболина (схема 1) [7–9].

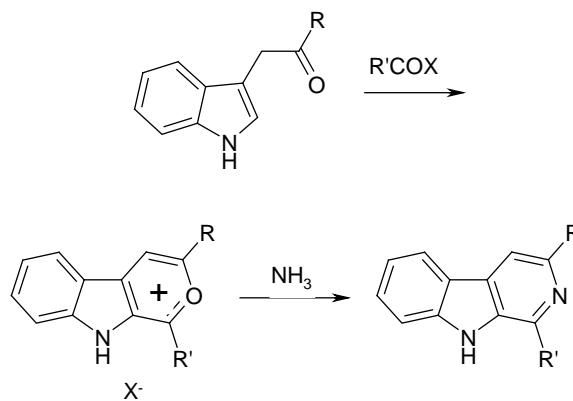


Схема 1

Весьма плодотворным для создания новых транквилизаторов и антидепрессантов стало исследование ацилирования 2-(индолил-3)циклоалкан-1,3-дионов и 2-(индолил-3)циклоалканов. В качестве ацилирующих агентов были использованы ангидриды уксусной, пропионовой, масляной, изомасляной, валериановой и трифторуксусной кислот, бензоил- и фенилацетилхлориды. Тетрациклические перхлораты индолопирилия были превращены в β-карболины [10, 11]. Аналогично были получены пентациклические соли пирилия и соответствующие производные β-карболина из 2-(1-этилиндолил-3)индандиона [10]. Ацилирова-

нием 2-(индолил-3)димедона хлорангидридом 3-трихлоргермилпропионовой кислоты с высоким выходом была получена соль индолопирилия, рециклизация которой аммиаком и последующая обработка триэтанолмином привела к β -карболину (19) с фрагментом германтрона (схема 2) [12].

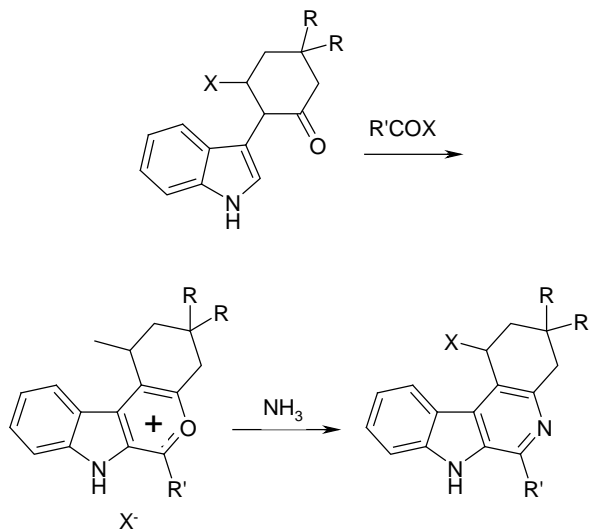


Схема 2

Успешным также оказалось применение описанного подхода к синтезу производных β -карболина из индолилзамещенных гетероциклов. Взаимодействие 2-гидрокси-3-(индолил-3)малеимида с ацилперхлоратами происходит с образованием диоксипропирролоиндолопирилия, который легко превращается в пирролоиндолопиридин, полученный также встречным синтезом – ацилированием 2-амино-3-(индолил-3)малеимида (схема 3) [13].

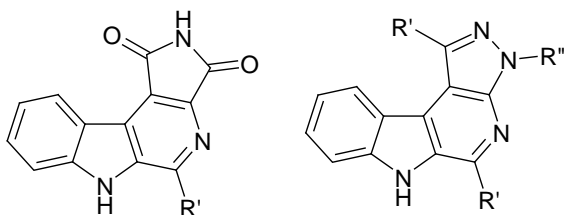


Схема 3

Образование азолоконденсированных β -карболинов ацилированием индолилзамещенных

аминогетероциклов оказалось результативным и в другом случае – 4-(индолил-3)-5-аминопиразол легко превращается в перхлорат индоло[2,3-с]спиразола[5,4-е]пиридиния, выделяющийся в виде основания обработкой триэтиламинамином. Перспективным является также разработанный нами новый метод синтеза азоло β -карболинов с незамещенным углеродным атомом пиридинового ядра циклизацией N-азолилформамидинов [14].

Разработанный нами подход к синтезу конденсированных пиридиновых оснований из соответствующих солей пирилия успешно использован для получения бензотиено[2,3-с]пиридинов и бензофуоро[2,3-с]пиридинов [15, 16] и изомерных тиенотиофено[2,3-с]спиридинов [17]. Аналогично были получены тетрациклические бензотиено-, бензоселенофено- и бензофуоро[2,3-с]пиридинны [18].

Дальнейшее развитие исследований ряда β -карболинов связано с изучением химических свойств полученных конденсированных пиридиновых оснований – введение функциональных групп в бензольное ядро гетарилпиридинов, а также различные превращения функциональных групп в полигетероциклах. Изучены реакции нитрования и ацилирования тетрациклических β -карболинов, их изостеров и трициклических бензотиено- и бензофуоропиридинов [19–21]. При разных условиях были получены моонитропиридинны или динитропроизводные. Направление ацилирования гетарилпиридинов зависит от типа центрального ядра гетероцикла и строения ацилгалогенида.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ β -КАРБОЛИНОВ И ИХ ИЗОСТЕРОВ

Доклинические исследования полученных β -карболинов и их изостеров проводились на кафедре фармакологии Донецкого государственного медицинского университета. Как показали фармакологические испытания полученных нами новых производных гармана и гармина, этим соединениям присущи свойства антидепрессантов, транквилизаторов, анксио-

литиков и ноотропов, причем характер действия и активность их зависят от имеющихся заместителей. Для трициклических производных гармана и гармина характерны свойства антидепрессантов [25] и стресс-протекторов [9]. Отличительной особенностью всех испытанных соединений является отсутствие наркотопотенцирующего действия, присущего транквилизаторам бензодиазепинового ряда.

Среди сотен испытанных новых соединений наибольшую активность показал 1-оксо-3,3,6-триметил-1,2,3,4-тетрагидроиндоло[2,3-с]хинолин (9) ($R_1 = R_2 = \text{Me}$), который был заявлен как дневной транквилизатор [26], прошел клинические испытания и рекомендован для применения в медицине. Дальнейшие испытания этого препарата обнаружили у него свойства мощного стресс- и нейропротектора, превосходящего по активности пираретам (ноотропил) в 50 раз [27]. В 1994 г. препарат под названием *карбацетам* был разрешен для клинического применения в качестве ноотропного средства. Успешно прошел изучение и рекомендован для клинических испытания пиролол- β -карболин (27), обладающий выраженными свойствами ноотропа и значительно более активный, чем пираретам.

Бензотиено[2,3-с]пиридины обладают спектром действия, совпадающим со спектром действия нейролептиков [28]. Аналогичный спектр действия присущ тиено[2,3:5,4]тиено[2,3-с]пиридину(31). Производные бензофуоро[2,3-с]пиридинов проявили фармакологические свойства транквилизаторов (см. схему 4) [29].

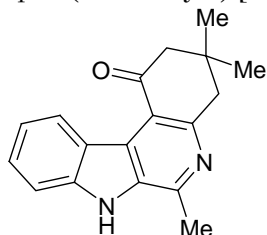


Схема 4

ГЕТЕРОКОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

Изохинолины, конденсированные с ядрами азолов и других гетероциклов по грани «с»,

методы синтеза которых мы разрабатываем в течение ряда лет, в последнее время стали популярными объектами медицинской химии. Особенно востребованными стали изохинолины, конденсированные с ядрами азолов, удобный метод получения которых мы создали на основе модифицированной реакции Пикте–Шпенгера [30, 31].

Реакция Пикте–Шпенгера – одна из наиболее широко применяемых в химии гетероциклических соединений для конструирования различных алкалоидов и их аналогов, новых гетероциклов с потенциальной биологической активностью и другими интересными и полезными свойствами. Она основана на кислотно-катализируемой конденсации альдегида или кетона с 2-арил-(гетарил)этиламино, ароматический фрагмент которого способен к электрофильной атаке и дальнейшей циклизации между С-нуклеофилом (гетеро)ароматического ядра и иминиевого иона, что приводит к образованию новой С–С-связи и формированию азотосодержащего гетероцикла.

Однако, несмотря на всю привлекательность этой стратегии, ее использование было ограничено только триптамином/триптофаном, гистамином/гистидином и дофамином/тирамином как аминных субстратов, что неизменно приводит к формированию гетероциклов с базовыми структурами тетрагидро- β -карболина, тетрагидроимидазопиридина и тетрагидроизохинолина.

Долгое время, несмотря на огромное количество работ с использованием реакции Пикте–Шпенгера, стратегия синтеза оставалась неизменной. Даже на твердой фазе, использование которой открыло новые возможности в химии гетероциклов, реакция Пикте–Шпенгера ограничена формированием только вышеупомянутых классических систем.

В последние 10 лет эта реакция переживает второе рождение: использование так называемых *субстратов Пикте–Шпенгера* второго поколения позволило существенным образом расширить круг получаемых азотосодержа-

щих гетероциклических систем. Новый подход состоит в использовании для циклизации не алифатических, а ароматических и гетероциклических аминов – орто-гетарилзамещенных анилинов, орто-арил- или орто-гетарилзамещенных аминогетероциклов (схема 5):

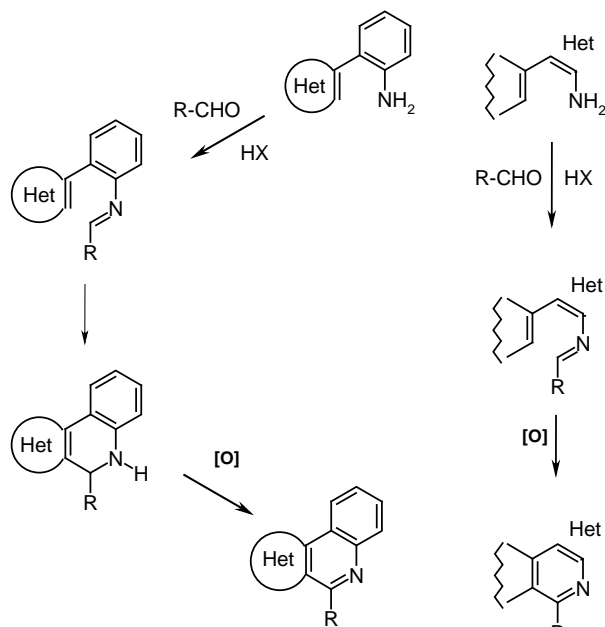


Схема 5

Эти исходные соединения по структуре и глубине их преобразования не могут быть прямо отнесены к субстратам реакции Пикте–Шпенглера, а их циклизации на самом деле являются новыми кислотно-катализируемыми реакциями. Наши исследования в области синтеза новых гетероциклических структур стали основой поиска новых лекарственных средств самой различной направленности, что иллюстрируют приведенные ниже примеры.

Производные пиразоло[3,4-с]изохинолина стали хит-лидерами в поиске новых ингибиторов киназы анапластической лимфомы [32–34]. Они также были запатентованы как соединения, способные повышать эффективность химиотерапевтических препаратов и антибиотиков, способствовать детоксикации клеток и тканей, регулировать транспорт мультилекар-

ственных комплексов через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры [35, 36]. Пиразоло[3,4-с]изохинолины отличает низкая токсичность – LD₅₀ 1500-2500 мг/кг (схема 6) [34].

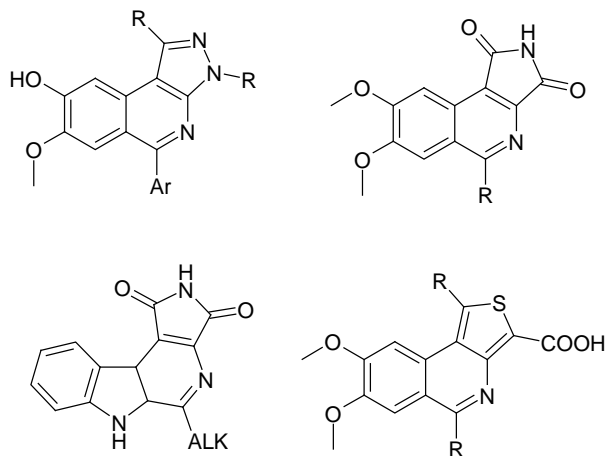


Схема 6

Пирроло[3,4-с]изохинолин-2,5-дионы [37, 38] являются ингибиторами гликогенсинтазы киназы 3 (GSK 3), а также активаторами сигнального Wnt пути [39], что является важным для процессов пролиферации, дифференциации и апоптоза. Пирроло[3,4-с]-β-карболин-1,3-дионы [39] исследуются как новый класс ингибиторов тирозин-киназ [40]. Производные гетероциклической системы тиено[3,4-с]изохинолина, синтез которых мы впервые осуществили несколько лет назад [38], изучаются как перспективные ингибиторы рецептора NF_{κB} карра В [41, 42]. Поэтому вероятность появления новых лекарственных субстанций со структурой гетероконденсированных изохинолинов в ближайшем будущем очень высока, и развитие альтернативных методов синтеза функционализации азоло- и других конденсированных изохинолинов остается актуальным в первую очередь для медицинской химии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андронати С.А., Яворский А.С., Чепелев В.М. и др. Механизмы действия анксиолитических, противосу-

- дорожных и снотворных средств. – К.: Наук. думка, 1988. – 256с.
2. Дуленко В.И., Комиссаров И.В., Долженко А.Т. и др. β -Карболины. Химия и нейробиология. – К.: Наук. думка, 1992. – 216с.
 3. Thornber C.W. Isosterism and molecular modification in drug design // Chemical Society Reviews. – 1979. – V. 8, № 4. – P. 563–580.
 4. Страдынь Я.П. Новые именные реакции в химии гетероциклических соединений // ХГС. – 1981. – № 10. – С. 1412.
 5. Дорофеев Г.Н., Дуленко Л.В. Новый метод пристройки пирилевого и пиридинового циклов к производным фурана и индола // ХГС. – 1969. – № 3. – С. 417–421.
 6. Дорофеев Г.Н., Дуленко Л.В., Семенов Н.С. Соли 2-бензопирилия. Взаимодействие с азотистыми основаниями // ХГС. – 1970. – № 2. – С. 245–249.
 7. Комиссаров И.В., Дуленко Л.В., Дуленко В.И. Синтез и фармакологические свойства производных гармана и гармина // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 93–97.
 8. Дуленко В.И., Семенов Н.С., Николюкин Ю.А. и др. Синтез конденсированных производных индоло-2,3-с-пирилевого солей и β -карболинов // ХГС. – 1971. – № 4. – С. 568.
 9. Комиссаров И.В., Дуленко В.И., Долженко А.Т. и др. Фармакологические свойства производных гармина // Хим.-фармац. журн. – 1985. – Т. 19, № 3. – С.172–176.
 10. Дуленко В.И., Лукьяненко В.И., Кибальный А.В. и др. Синтез конденсированных производных индоло [2, 3-с]пирилевого солей и β -карболинов // ХГС. – 1985. – № 3. – С. 363–366.
 11. Комиссаров И.В., Дуленко В.И., Долженко А.Т. и др. Синтез и фармакологические свойства 1-алкил-3,4-тетраметил- β -карболинов // Хим.-фармац. журн. – 1989. – Т. 23, № 6. – С. 674–678.
 12. Толкунов С.В. Кислотно-каталитическое ацетилирование N-металлильных производных лактамов и имидов // ХГС. – 1988. – № 10. – С. 1414–1419.
 13. Богза С.Л., Николюкин Ю.А., Зубрицкий М.Ю., Дуленко В.И. Синтез пирроло[3,4-с]изохинолиндионов и пирроло[3,4-с]- β -карболиндина // ЖОрХ. – 1993. – Т. 29, №7. – С. 1480–1484.
 14. Богза С.Л., Кобраков К.И., Дуленко В.И. Циклодезаминирование N-азолил-формамидинов. Синтез полиазагетероциклов со структурными фрагментами изохинолина и индоло-[2,3-с]-пиридина // ХГС. – 1997. – № 1. – С. 80–84.
 15. Дуленко В.И., Толкунов С.В., Алексеев Н.Н. Синтез и реакции солей бензо[тиено[2,3-с]пирилия // ХГС. – 1981. – № 10. – С. 1351–1354.
 16. Толкунов С.В., Дуленко В.И. Синтез и реакции солей бензофура[2,3-с]пирилия // ХГС. – 1987. – № 7. – С. 889–893.
 17. Толкунов С.В., Алексеев Н.Н. Новые гетероциклические системы производные пирилия и пиридиния на основе тиено[3,2-*b*]тиофена // ХГС. – 1979. – № 10. – С. 1424.
 18. Толкунов С.В., Хижан А.И., Симонова С.И. и др. Конденсированные пиридиновые основания. Синтез некоторых производных бензо[*b*]фура[2,3-с]-, бензо[*b*]тиено[2,3-с]- и бензо[*b*]селенофено[2,3-с]хинолинов // ХГС. – 1994. – № 3. – С. 321–326.
 19. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Дуленко В.И. Электрофильное замещение в бензо[*b*]тиено[2,3-с]пиридинах. Нитрование // ХГС. – 1993. – № 5. – С. 706–709.
 20. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Дуленко В.И. Электрофильное замещение в бензо[*b*]тиено[2,3-с]пиридинах. Ацилирование // ХГС. – 1994. – № 5. – С. 701–705.
 21. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Лящук С.Н., Дуленко В.И. Электрофильное замещение в бензо[*b*]фура [2, 3-с]пиридинах. Нитрование, ацилирование // ХГС. – 1995. – № 5. – С. 694–699.
 22. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Лящук С.Н., Дуленко В.И. Конденсированные пиридиновые основания. Реакции 1-оксо-3,3,6-триметил-1,2,3,4-тетрагидробензо/ *b*/фуорохинолинов с электрофильными агентами // ХГС. – 1995. – № 8. – С. 1124–1130.
 23. Долженко А.Т., Зиньковская А.Я., Комиссаров И.В. Транквилизирующая активность гармана и 3-метилгармана // Хим.-фармац. журн. – 1982. – Т. 16, № 12. – С. 1474–1476.
 24. А.с. 803383 СССР / В.И. Лукьяненко, Ю.А. Николюкин, А.В. Кибальный и др. Гидрохлорид 3, 3, 6-триметил-1, 2, 3, 4-тетрагидроиндоло-2, 3-хинолина, обладающий антидепрессантной активностью; заявл. 30.11.1979, опубл. 27.08.2002, Бюл. № 9.
 25. А.с.1160709 СССР / А.В. Кибальный, Ю.А. Николюкин, А.Т. Долженко и др. Гидрохлорид 6-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроиндоло-2,3-с/хинолина; заявл. 3652904/04.17.10.1983, опубл.07.08.2002, Бюл. № 15.
 26. А.с.753093 СССР / В.И. Лукьяненко, И.В. Комиссаров, Т.Ф. Ларина и др. Гидрохлорид 1-метил-3, 4-(2, 2-диметил-4-оксотетрагидро бензо)-индоло-(2, 3-с)-пиридина, проявляющий транквилизирующую активность; № 2754361/23-04 ; заявл. 05.03.1979; опубл. 30.11.82, Бюл. № 44.
 27. Пат. РФ 2064793 А61К31/44. Стресспротективное средство, обладающее антиамнестическим, антигипоксическим, противотревожным и противошоковым действием/ комиссаров И. В., Титиевский А.В., Абрамцев И.И., Дуленко В.И., Николюкин Ю.А., Ки-

- бальный А.В., Грошевой Т.А., Суховой Г.Ф.; заявл. 31.03.1992, опубл. 10.08.1996, Бюл. № 11.
28. *Tadashi Nagatani, Tsuneyuki Yamamoto, Katsuyuki Takao, Shinji Hashimoto, Kenichi Kasahara, Taisuke Sugihara, Shova Ueki.* Pharmacological profile of a potential anxiolytic: AP159, a new benzothieno-pyridine derivative // *Psychopharmacology.* – 1991. – V. 104, № 4. – P. 432–438.
 29. А.с. 123580 СССР / В.И.Дуленко, С.В.Толкунов, И.В. Комиссаров и др. Гидрохлориды бензотиофено (2, 3) пиридинов, обладающие нейтролептической активностью; заявл. 08.02.1979, опубл. 30.03.1985, Бюл. № 12.
 30. *Kobracov K.I., Malienko A.A., Sujkov S.Yu. et al.* The Improved One Pot Synthesis of 5-Unsubstituted Pyrazolo[5,4-c]Isoquinolines // *J. Heterocyclic Chem.* – 2001. – V. 38, № 3. – P. 523–525.
 31. *Kobracov K.I., Malienko A.A., Perepichka I.F. et al.* A versatile synthesis of pyrasolo[3,4-c]isoquinoline derivatives by reaction of 4-aryl-5-amino-pyrazoles with aryl/heteroaryl aldehydes: the effect of heterocycle on the reaction pathways // *Org.Biomol.Chem.* – 2005. – V. 3, № 5. – P. 932–940.
 32. *Li R., Xue L., Zhu T. et al.* Design and Synthesis of 5-Arylpyridone-carboxamides as Inhibitors of Anaplastic Lymphoma Kinase // *J. of Medicinal Chemistry.* – 2006. – **49(3)**. – P. 1006–1015.
 33. *Oncolytics.* Drug Data Report, 2007. 29(7): P. 644.
 34. *Pat. US 7872014 1/ 5605, 657.* Anaplastic lymphoma kinase modulators and methods of use / Neel Kumar Anand, Charles M. Blazey, Owen Joseph Bowles, Joerg Bussenius, Simona Costanzo, Jeffrey Kimo Curtis, Larisa Dubenko, Abigail R. Kennedy, Richard G. Khoury, Angie I. Kim, Jean-Claire L. Manalo, Csaba J. Peto, Kenneth D. Rice, Tsze H. Tsang. Заявл. 23.07.2004, опубл. 18.01.2011.
 35. *Kondratov R.V., Komarov P.G., Becker Y. et al.* Small molecules that dramatically alter multidrug resistance phenotype by modulating the substrate specificity of P – glycoprotein // *PNAS.* – 2001. – 98(24). – P. 14078–14083.
 36. Gudkov A., Kondratov R.. Compounds capable of modulating the activity of multidrug transporters and therapeutic use of the same. US 20030073611.
 37. *Николюкин Ю.А., Зубрицкий М.Ю., Дуленко В.И.* Синтез пирроло[3,4-с]изохинолиндионов и пирроло[3,4-с]-β-карболиндина // *ЖОрХ.* – 1993. – Т. 29, № 7. – С. 1480–1484.
 38. *Zinchenko S.Yu., Efimenko R.A., Suikov S.Yu., K.I. Kobracov.* Acid cyclization of amino-substituted heterocycles. Synthesis of 1,3-dioxo-pyrrolo[3,4-c]- and thieno[3,4-c]isoquinolines and cinnolines // *Chem. of Heterocyclic Compounds.* – 2009. – V. 45, № 3. P. 365–369).
 39. *Zhong H. et al.* Characterization and development of novel small-molecules inhibiting GSK3 and activating Wnt signaling. *Molecular BioSystems*, 2009. 5(11): p. 1356–1360].
 40. *Teller S. et al.* Pyrrolo[3,4-c]-β-carboline-diones as a novel class of inhibitors of the platelet-derived growth factor receptor kinase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2000. 35(4): p. 413–427.
 41. *Pat US 7696221 B2.* Richard D. C., William F. F., Eugene J. T. Thienoisquinoline-phenylsulfonamides and their use as ER-NFκB inhibitors. US7696221 B2, US20060154875. Заявл. Dec 21, 2004; опубл. Apr 13, 2010.
 42. *Wong, N.W.Y. and P. Forgione.* A One-Pot Double C–H Activation Palladium Catalyzed Route to a Unique Class of Highly Functionalized Thienoisquinolines. *Organic Letters*, 2012. 14(11). – P. 2738–2741.

REFERENCES

1. Andronati S.A., Javorskij A.S., Chepelev V.M. i dr. *Me-hanizmy dejstvija anksioliticheskikh, protivosudorozhnyh i snotvornyh sredstv.* Kyiv: Nauk. dumka, 1988 [in Russian].
2. Dulenko V.I., Komissarov I.V., Dolzhenko A.T. i dr. *β-Karboliny. Himija i nevrobiologija.* Kyiv: Nauk. dumka, 1992 [in Russian].
3. *Thorner C.W.* Isosterism and molecular modification in drug design. *Chemical Society Reviews.* 1979, 8(4): 563–580.
4. Stradyn' Ja.P. Novye imennye reakcii v himii getierociklicheskih soedinenij. *HGS.* 1981, N 10: 1412 [in Russian].
5. Dorofeenko G.N., Dulenko L.V. Novyj metod pristrojki pirilievogo i piridinovogo ciklov k proizvodnym furana i indole. *HGS.* 1969, N 3: 417–421 [in Russian].
6. Dorofeenko G.N., Dulenko L.V., Semenov N.S. Soli 2-benzopirilija. Vzaimodejstvie s azotistymi osnovanijami. *HGS.* 1970, N 2: 245–249 [in Russian].
7. Komissarov I.V., Dulenko L.V., Dulenko V.I. Sintez i farmakologicheskie svojstva proizvodnyh garmana i garmina. *Him.-farmac. zhurn.* 1977, 11(5): 93–97 [in Russian].
8. Dulenko V.I., Semenov N.S., Nikoljukin Ju.A. i dr. Sintez kondensirovannyh proizvodnyh indolo2,3-s.pirilievyh solej i β-karbolinov. *HGS.* 1971, N 4: 568 [in Russian].
9. Komissarov I.V., Dulenko V.I., Dolzhenko A.T. i dr. Farmakologicheskie svojstva proizvodnyh garmina. *Him. farmac. zhurn.* 1985, 19(3): 172–176 [in Russian].
10. Dulenko V.I., Luk'janenko V.I., Kibal'nyj A.V. i dr. Sintez kondensirovannyh proizvodnyh indolo[2,3-c]pirilievyh solej i β-karbolinov. *HGS.* 1985, N 3: 363–366 [in Russian].
11. Komissarov I.V., Dulenko V.I., Dolzhenko A.T. i dr. Sintez i farmakologicheskie svojstva 1-alkil-3,4-tetrametilen-beta-karbolinov. *Him.-farmac. zhurn.* 1989, 23(6): 674–678 [in Russian].

12. Tolkunov S.V. Kislотно-kataliticheskoe acetilirovanie N-metallil'nyh proizvodnyh laktamov i imidov. *HGS*. 1988, N 10: 1414–1419 [in Russian].
13. Bogza S.L., Nikoljukin Ju.A., Zubrickij M.Ju., Dulenko V.I. Sintez pirrolo[3,4-c]izohinolinidionov i pirrolo[3,4-c]- β -karbolindiona. *ZhOrH*. 1993, 29(7): 1480–1484 [in Russian].
14. Bogza S.L., Kobrakov K.I., Dulenko V.I. Ciklodezaminirovanie N-azolil-formamidinov. Sintez poliazageterociklov so strukturnymi fragmentami izohinolina i indolo-[2,3-c]-piridina. *HGS*. 1997, N 1: 80–84 [in Russian].
15. Dulenko V.I., Tolkunov S.V., Alekseev N.N. Sintez i reakcii solej benzoj.tieno[2,3-s]pirilija. *HGS*. 1981, N 10: 1351–1354 [in Russian].
16. Tolkunov S.V., Dulenko V.I. Sintez i reakcii solej benzofuro[2,3-s]pirilija. *HGS*. 1987, N 7: 889–893 [in Russian].
17. Tolkunov S.V., Alekseev N.N. Novye geterociklicheskie sistemy proizvodnye pirilija i piridinija na osnove tieno-[3,2-b]tiofena. *HGS*. 1979, N 10: 1424 [in Russian].
18. Tolkunov S.V., Hizhan A.I., Simonova S.I i dr. Kondensirovannye piridinovye osnovanija. Sintez nekotoryh proizvodnyh benzo[b]furo[2,3-c]-, benzo[b]tieno[2,3-c]-i benzo[b]selenofeno[2,3-c]hinolinov. *HGS*. 1994, N 3: 321–326 [in Russian].
19. Tolkunov S.V., Kal'nickij M.N., Dulenko V.I. Jelektrofil'noe zameshhenie v benzo[b]tieno[2,3-c]piridinah. Nitrovanie. *HGS*. 1993, N 5: 706–709 [in Russian].
20. Tolkunov S.V., Kal'nickij M.N., Dulenko V.I. Jelektrofil'noe zameshhenie v benzo[b]tieno[2,3-c]piridinah. Acilirovanie. *HGS*. 1994, N 5: 701–705 [in Russian].
21. Tolkunov S.V., Kal'nickij M.N., Ljashhuk S.N., Dulenko V.I. Jelektrofil'noe zameshhenie v benzo[b]furo[2,3-c]piridinah. Nitrovanie, acilirovanie. *HGS*. 1995, N 5: 694–699 [in Russian].
22. Tolkunov S.V., Kal'nickij M.N., Ljashhuk S.N., Dulenko V.I. Kondensirovannye piridinovye osnovanija. Reakcii 1-okso-3,3,6-trimetil-1,2,3,4-tetragidrobzeno/b/furohinolinov s jelektrofil'nymi agentami. *HGS*. 1995, N 8: 1124–1130 [in Russian].
23. Dolzhenko A.T., Zin'kovskaja A.Ja., Komissarov I.V. Trankvilizirujushhaja aktivnost' garmana i 3-metilgarmana. *Him.-farmac. zhurn*. 1982, 16(12): 1474–1476 [in Russian].
24. A.s. 803383 SSSR. V.I. Luk'janenko, Ju.A. Nikoljukin, A.V. Kibal'nyj i dr. Gidrohlorid 3, 3, 6-trimetil-1, 2, 3, 4-tetragidroindolo2, 3 shinolina, obladajushhij antidepressantnoj aktivnost'ju [in Russian].
25. A.s. 1160709 SSSR. A.V.Kibal'nyj, Ju.A.Nikoljukin, A.T. Dolzhenko i dr.Gidrohlorid 6-metil-1-okso-1,2,3,4-tetragidroindolo/2,3-s/hinolina [in Russian].
26. A.s. 753093 SSSR. V.I.Luk'janenko, I.V.Komissarov, T.F. Larina i dr. Gidrohlorid 1-metil-3, 4-(2, 2-dimetil-4-okso-tetragidro benzo)-indolo-(2, 3-s)-piridina, projavljajushhij trankvilizirujushhiju aktivnost'; № 2754361/23-04 [in Russian].
27. Pat. RF 2064793 A61K31/44. Stressprotektivnoe sredstvo, obladajushhee antiamnesticheskim, antigipoksičeskim, protivotrevozhnym i protivoshokovym dejstviem. Komissarov I. V., Titievskij A. V., Abramec I. I., Dulenko V. I., Nikoljukin Ju. A., Kibal'nyj A. V., Groshvoj T. A., Suhovoj G. F. [in Russian].
28. Tadashi Nagatani, Tsuneyuki Yamamoto, Katsuyuki Takao, Shinji Hashimoto, Kenichi Kasahara, Taisuke Sugihara, Showa Ueki. Pharmacological profile of a potential anxiolytic: AP159, a new benzothieno-pyridine derivative. *Psychopharmacology*. 1991, 104(4): 432–438.
29. A.s. 123580 SSSR. V.I.Dulenko, S.V.Tolkunov, I.V. Komissarov i dr. Gidrohloridy benzotiofeno (2, 3)piridinov, obladajushhie nejtrolepticheskoj aktivnost'ju [in Russian].
30. Kobrakov K.I., Malienko A.A., Sujkov S.Yu. et al. The Improved One Pot Synthesis of 5-Unsubstituted Pyrazolo[5,4-c]Isoquinolines. *J. Heterocyclic Chem.* 2001, 38 (3): 523–525.
31. Kobrakov K.I., Malienko A.A., Perepichka I.F. et al. A versatile synthesis of pyrasolo[3,4-c]isoquinoline derivatives by reaction of 4-aryl-5-amino-pyrazoles with aryl/heteroaryl aldehydes: the effect of heterocycle on the reaction pathways. *Org.Biomol.Chem.* 2005, 3(5): 932–940.
32. Li R., Xue L., Zhu T. et al. Design and Synthesis of 5-Aryl-pyridone-carboxamides as Inhibitors of Anaplastic Lymphoma Kinase. *J. of Medicinal Chemistry*. 2006, 49(3): 1006–1015.
33. *Oncolytics*. Drug Data Report, 2007. 29(7): P. 644.
34. Pat. US 7872014 1/ 5605, 657. Anaplastic lymphoma kinase modulators and methods of use. Neel Kumar Anand, Charles M. Blazey, Owen Joseph Bowles, Joerg Bussenius, Simona Costanzo, Jeffrey Kimo Curtis, Larisa Dubenko, Abigail R. Kennedy, Richard G. Khoury, Angie I. Kim, Jean-Claire L. Manalo, Csaba J. Peto, Kenneth D. Rice, Tsze H. Tsang.
35. Kondratov R.V., Komarov P.G., Becker Y. et al. Small molecules that dramatically alter multidrug resistance phenotype by modulating the substrate specificity of P-glycoprotein. *PNAS*. 2001, 98(24): 14078–14083.
36. Gudkov A., Kondratov R.. *Compounds capable of modulating the activity of multidrug transporters and therapeutic use of the same*. US 20030073611.
37. Nikoljukin Ju.A., Zubrickij M.Ju., Dulenko V.I. Sintez pirrolo[3,4-c]izohinolinidionov i pirrolo[3,4-c]- β -karbolindiona. *Zh. org. himii*. 1993, 29(7): 1480–1484 [in Russian].
38. Zinchenko S.Yu., Efimenko R.A., Suikov S.Yu, K.I. Kobrakov. Acid cyclization of amino-substituted heterocycles. Synthesis of 1,3-dioxo-pyrrolo[3,4-c]- and thieno

- [3,4-c]isoquinolines and cinnolines. *Chem. of Heterocyclic Compounds*, 2009, 45(3): 365–369.
39. Zhong H. et al. Characterization and development of novel small-molecules inhibiting GSK3 and activating Wnt signaling. *Molecular BioSystems*, 2009, 5(11): p. 1356–1360.
40. Teller S. et al. Pyrrolo[3,4-c]- β -carboline-diones as a novel class of inhibitors of the platelet-derived growth factor receptor kinase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 35(4): p. 413–427.
41. *Pat US 7696221 B2*. Richard D. C., William F. F., Eugene J. T. Thienoisquinoline-phenylsulfonamides and their use as ER-NF κ B inhibitors. US7696221 B2, US20060154875.
42. Wong, N.W.Y. and P. Forgione. A One-Pot Double C–H Activation Palladium Catalyzed Route to a Unique Class of Highly Functionalized Thienoisquinolines. *Organic Letters*, 2012, 14(11): 2738–2741.

С.Л. Богза

Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії
ім. Л.М. Литвиненка НАН України, Київ

НОВІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ
СИСТЕМИ ДЛЯ НОВИХ ЛІКІВ

Подано огляд досліджень відділу хімії біологічно активних сполук Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії

ім. Л.М. Литвиненка НАН України в галузі хімії гетероциклических сполук та медичної хімії. Викладено результати пошуку нових лікарських препаратів з базовими структурами β -карболіна, його S- і O-ізостерів, ізохіноліну.

Ключові слова: органічний синтез, лікарський засіб, карболіни, ізохінолін, транквілізатор, онколітик.

S.L. Bogza

L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic
and Coal Chemistry, NAS of Ukraine, Kyiv

NEW HETEROCYCLIC
SYSTEMS FOR NEW DRUGS

Review of the investigations in the field of heterocyclic chemistry and medicinal chemistry in the Department of Biologically Active Compounds of L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry of NAS of Ukraine is presented. The results of the search of new drugs on the base of β -carboline structures, its S- and O- isosteres, isoquinoline are shown.

Keywords: organic synthesis, drug, carbolines, isoquinoline, tranquilizer onkolitik.

Стаття надійшла до редакції 25.08.15