УДК 547.689 : 54.057; 615.015.4

ДИ- И ТРИ-АЗАБЕНЗО[a]ФЛУОРЕНЫ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ[1)]

Е.А.Ляхова, Ю.А.Гусева*, С.А.Ляхов, С.А.Андронати

Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины
65080, г. Одесса, Люстдорфская дорога, 86. E-mail: physchem@paco.net; Helene_Lyakhova@ukr.net
* Одесский национальный политехнический университет

Ключевые слова: индоло[3,2-c]хинолин; индоло[1,2-c]хиназолин; бензимидазо[1,2-a]изохинолин; бензимидазо[1,2-c]хиназолин

Представлены описанные в литературе методы синтеза и биологическая активность тетрациклических соединений, объединенных по таким признакам как взаимное расположение колец и наличие эндоциклических атомов азота в класс аза-производных бензо[a]флуорена. В данном случае к азабензо[a]флуоренам отнесены производные индоло[3,2-c]хинолина, индоло[1,2-c]хиназолина, бензимидазо[1,2-a]изохинолина и бензимидазо[1,2-c]хиназолина.

DI- AND TRIAZABENZO[a]FLUORENE: SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY
Ye.A.Lyakhova, Yu.A.Guseva, S.A.Lyakhov, S.A.Andronati
The methods of synthesis described in the literature and the biological activity of tetracyclic compounds, which are combined by such criteria as a mutual positioning of rings and the presence of endocyclic atoms of nitrogen in the class of benzo[a]fluorene aza-derivatives are given. In this case derivatives of indole[3,2-c]quinoline, indole[1,2-c]quinazoline, benzimidazo[1,2-a]izoquinoline and benzimidazo[1,2-c]quinazoline are refered to azabenzo[a]fluorenes.

ДИ- І ТРИ-АЗАБЕНЗО[a]ФЛУОРЕНИ: СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
Є.А.Ляхова, Ю.А.Гусєва, С.А.Ляхов, С.А.Андронаті
Представлено описані в літературі методи синтезу і біологічна активність тетрациклічних сполук, об'єднаних за такими ознаками, як взаємне розташування кілець і наявність ендоциклічних атомів азоту в клас аза-похідних бензо[a]флуорену. У цьому випадку до азабензо[a]флуоренів віднесені похідні індоло[3,2-c]хіноліну, індоло[1,2-c]хіназоліну, бензімідазо[1,2-a]ізохіноліну і бензімідазо[1,2-c]хіназоліну.

Среди соединений, содержащих планарные карбо- или гетероароматические фрагменты, такие как акридин, антрацен, флуорен, нафталин, известны соединения, обладающие противоопухолевой [1-3], противовирусной [4-6], противобактериальной [7], интерфероноиндуцирующей [8-12] активностью. В значительной степени это обусловлено способностью интеркалировать в нуклеиновые кислоты [13]. Тетрациклические соединения изучены в меньшей степени, но и для них показана способность к интеркаляции, противоопухолевая, противовирусная и интерфероноиндуцирующая активность [14-17].

В связи с вышесказанным наше внимание привлекла группа малоизученных тетрациклических соединений, которые можно объединить по общему структурному признаку — взаимному расположению колец и наличию эндоциклических атомов азота. Такое сочетание позволяет предложить общее название: аза-производные бензо[a]флуорена. Данный обзор посвящен синтезу и биологической активности производных индоло[3,2-c]хинолина (**A**), индоло[1,2-c] хиназолина (**B**), бензимидазо[1,2-a]изохинолина (**C**) и бензимидазо[1,2-c]-хиназолина (**D**) (схема 1).

Дополнительный интерес к этим соединениям вызван также тем, что два из четырех приведенных тетрациклов входят в состав природных алкалоидов. В частности, в 1987 г. из морского микроорганизма *Hincksinoflustra denticulate* был выделен алкалоид хинкдентин А, являющийся производным индоло[1,2-c]хиназолина. Структура хинкдентина А была доказана набором спектральных методов [18]. Был осуществлен ресинтез хинкдентина А, однако максимально приближенным соединением остался дезбромохинкдентин А [19]. Выделенный в 1996 г. из корней западно-африканского растения *Cryptolepis sanguinolenta* криптосангвинолентин [20] является производным ин-

[1)] Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Украины (ДФФД) в рамках Гранта Президента Украины для поддержки научных исследований молодых ученых от 30.01.2007 г. №18/2007-рп; договор № Ф 13/73 - 2007.

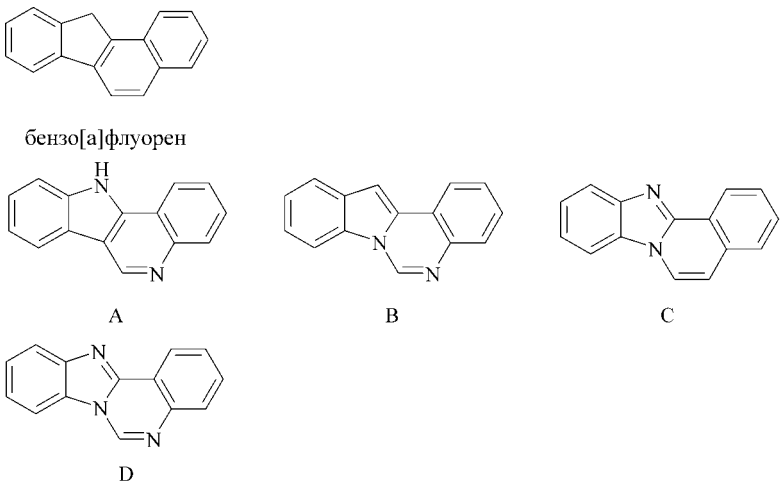


Схема 1

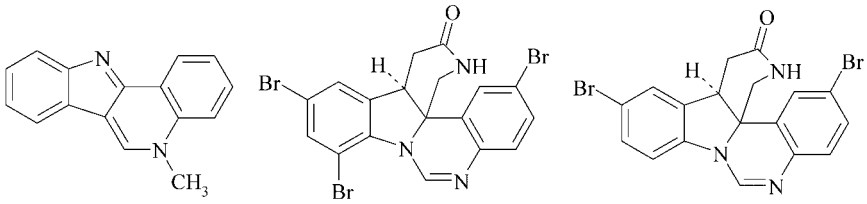


Схема 2

доло[3,2-c]хинолина. Ресинтез этого соединения был успешно осуществлен [21] (схема 2).

Вызывает некоторое удивление тот факт, что биологическая активность двух последних алкалоидов до сих пор не исследована [22], в то время как для изокриптолепина показана антималярийная активность [23].

Производные индоло[3,2-c]хинолина: формирование индоло[3,2-c]хинолинового ядра

Первым разработанным подходом при синтезе производных индоло[3,2-c]хинолина является использование в качестве ключевого исходного соединения 2-аминофенилиндола **6**. 2-Аминофенилиндол может быть получен конденсацией орто-аминоацетофенона (**I-III** стадии) с фенилгидразином в кислой среде с последующей циклизацией гидразона по Фишеру в присутствии хлорида цинка [24] или в полифосфорной кислоте [25]. Альтернативный способ циклизации с использованием смеси метансульфокислоты и пятиокиси фосфора предложили авторы работы [26], отметив, что в этом случае выход 2-(о-аминофенил) индола достигает 90% (схема 3).

Впервые производные индолохинолина **7** (R = CH_3, C_6H_5; X = Y = H) были получены в 1956 г.

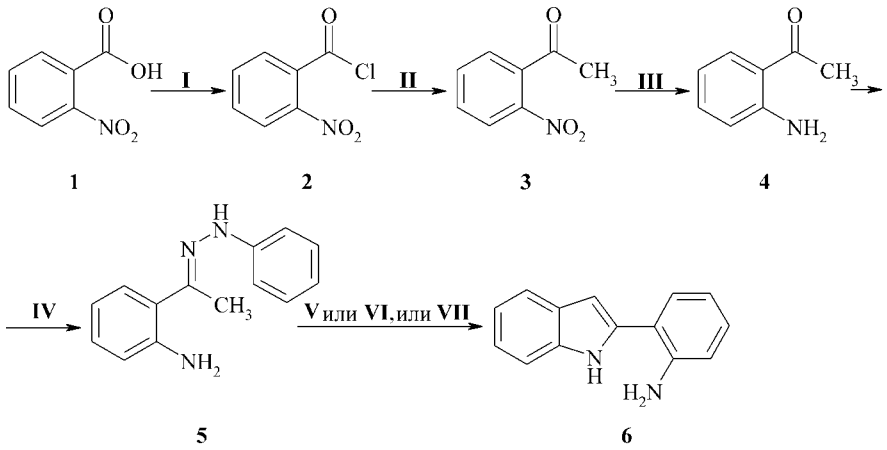


Схема 3

Условия: **I** – PCl_5, нагрев, 20 мин, 95%; **II** – этилмалонат, EtONa, затем H_2SO_4/H_2O, кип., 4 ч, 83%; **III** – конц. HCl/Sn, кип., 30 мин, 73%; **IV** – $PhNHNH_2$, абс. EtOH, AcOH, кип., 20 мин; **V** – $ZnCl_2$ / HCl, 170°C, 84%; **VI** – ПФК, 130°C, 10 мин, 54%; **VII** – CH_3SO_3H / P_2O_5, 80°C, 30 мин, 90%.

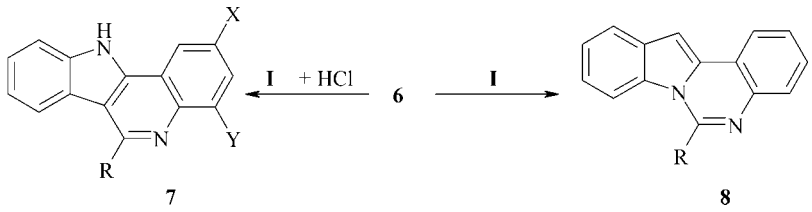


Схема 4

Условия [24]: **I** – RCOC?N, $CHCl_3$, 60°C. Условия [27]: **I** – CH_3COH, EtOH, 25°C, 74%.

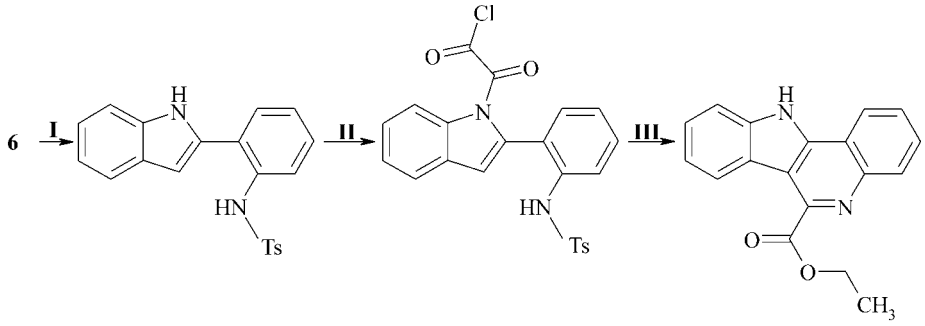


Схема 5

Условия [27]: **I** – $CH_3C_6H_4SO_2Cl$, пиридин, 1 ч, 25°C, 68%; **II** – ClCOCOCl, сухой эфир, 4 ч, 25°C, 97%; **III** – абс. EtOH, 10% HCl, кип., 1 ч, 62%

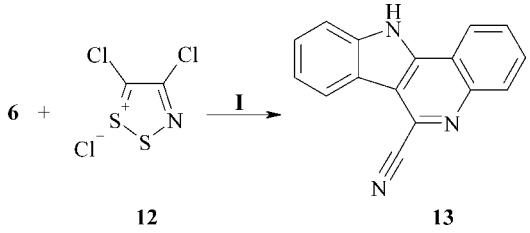


Схема 6

Условия: **I** – C_5H_5N, CH_2Cl_2, 25°C, 2 ч, 60%

[24] обработкой 2-аминофенилиндола ацетилцианидом или бензоилцианидом в кипящем хлороформе в кислой среде, причем авторы отмечают, что отсутствие сильных кислот в реакционной смеси приводит к образованию производных индолохиназолина **8** (схема 4). Аналогично из соответствующего 3,5-дизамещенного аминофенилиндола **6** и ацетальдегида в этаноле в кислой среде был получен 4-этил-2,6-диметил-11H-индоло [3,2-c] хинолин 7 (X = C_2H_5, R = Y = CH_3) [27].

Введение карбоксильной группы в 6-е положение индоло[3,2-c]хинолина можно осуществить по приведенной ниже схеме 5 [27]. Защита первичной аминогруппы в соединении **6** пара-толуолсульфогруппой, обработка полученного соединения **9** оксалилхлоридом и последующая циклизация в абсолютном этаноле в кислой среде приводят к этил-11H-индоло[3,2-c]хинолин-6-карбоксилату **11**.

Карбонитрильная группа может быть введена в 6-е положение взаимодействием аминофенилиндола с солью Эппеля **12** в хлористом метилене в присутствии пиридина (схема 6), при этом образование альтернативного индолохиназолина **8** в этих условиях не наблюдается [28].

С целью получения 6-алкилзамещенных производных индолохинолина в работе [29] было предложено использование промежуточного 1-метил-2-изоцианофенилиндола **16**, который, в свою очередь, может быть получен в три стадии алкилированием аминофенилиндола с последующим формилированием этилформиатом и обработкой полученного альдегида хлорокисью фосфора в присутствии триэтиламина (схема 7). Взаимодействием изоцианофенилиндола с кетонами или альдегидами, ацеталями и диметилиминами в присутствии каталитических количеств комплекса трехфтористого бора и диэтилового эфира были получены соответствующие оксиалкил- (**17**), алкоксиалкил- (**18**) и диалкиламиноалкил-производные индолохинолина **19** с хорошими выходами. Однако, попытки получения в этих условиях 6-(2-гидроксиалкил)-11H-индоло[3,2-c]хинолина взаимодействием изоцианофенилиндола с оксиранами, в частности, стиреноксидом и пропиленоксидом, привели к неразделимой смеси продуктов. Использование других кислот Льюиса, таких как $TiCl_4$ или $SnCl_4$, также не дали положительного результата.

В работах Молина с соавт. [30, 31] предложен путь получения 6-аминозамещенных производных индолохинолина через промежуточный иминофосфоран **20**, обработка которого изотиоцианатами в кипящем бензоле приводит (без выделения карбодиимида) к целевым продуктам **21** с высокими выходами (схема 8).

Кроме того, взаимодействие иминофосфорана с диоксидом углерода или дисульфидом углерода позволяет получить соответствующий лактам **22a** (X = O) или тиолактам **22b** (X = S) также с высокими выходами (схема 9).

Как ни странно, но классический синтез индолов по Фишеру не является распространенным

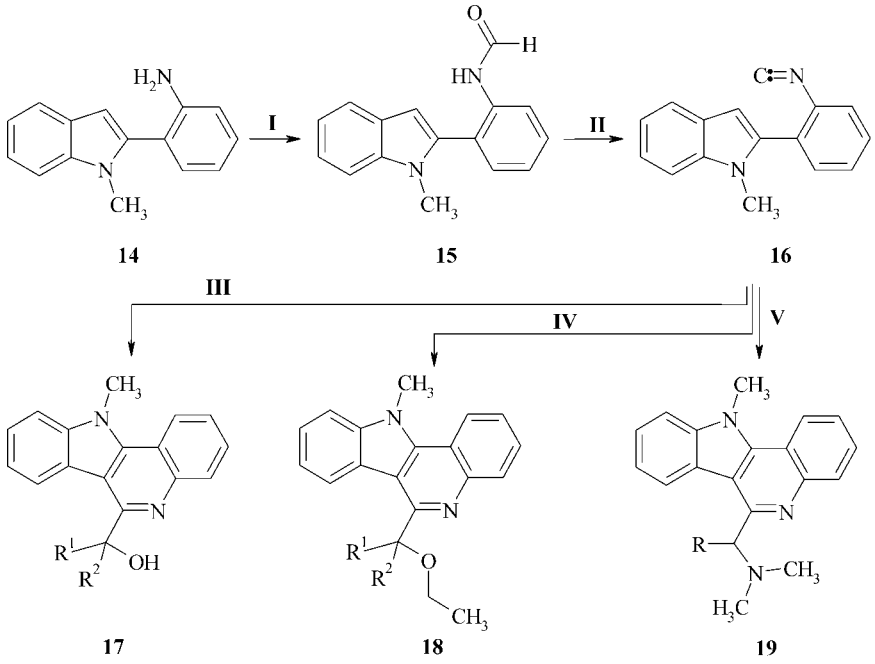


Схема 7

Условия: **I** – HCO_2Et, кип., 4 дня, 78%; **II** – $POCl_3$, Et_3N, ТГФ, 0°C, 30 мин, 82%; **III** – R^1COR^2, $BF_3 \times OEt_2$, $(ClCH_2)_2$, 0°C, 50-60% (R^1, R^2 = H, alkyl); **IV** – $R^1R^2C(OEt)_2$, $BF_3 \times OEt_2$, $(ClCH_2)_2$, 0°C, 60-80% (R^1, R^2 = H, alkyl); **V** – $RCH{=}N^+(CH_3)_2I^-$, $(ClCH_2)_2$, 0°C, 93% (R = H), 41% (R = Et)

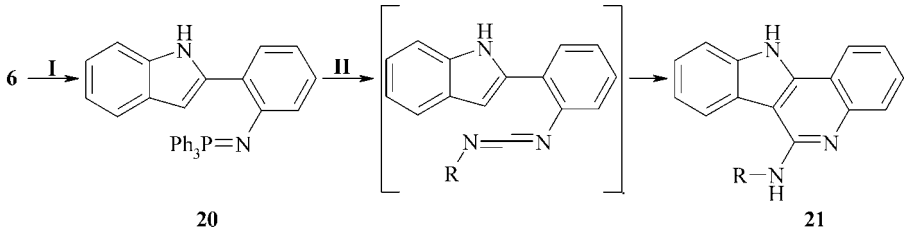


Схема 8

Условия: **I** – PPh_3Br_2, бензол, ТЭА, кип., 12 ч, 89%; **II** – R-NCS, бензол, кип., 78-91%

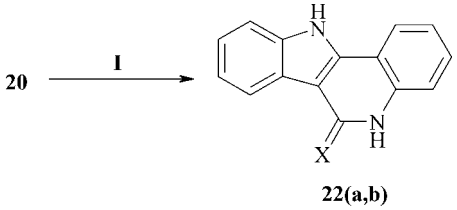


Схема 9

Условия: **I** – CO_2 или CS_2, толуол, 90°C, 83% (**22a**), 94% (**22b**)

подходом к синтезу индолохинолинов, несмотря на то, что позволяет получать производные индолохинолина, замещенные в ядро [32, 33]. В данном случае индолохинолин формируется за счет внутримолекулярной конденсации гидразона, полученного при взаимодействии 4-гидразинохинолина с циклогексаноном, с последующей дегидрогенизацией палладием на угле (схема 10). В том случае, когда R = OH, возможна активация 6-го положения и последующее взаимодействие хлорпроизводного с ароматическими и алифатическими первичными аминами [32].

Модификикация приведенного выше способа с использованием 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-она **31** и различных замещенных гидразинов **30** приведена в работах [34-41] (схема 11). Как правило, реактивы **30** и **31** используются без дополнительной очистки после предыдущих стадий. Кипячение в этаноле в кислой среде приводило к целевым индолохинолинам с умеренными выходами (30-45%). Повышение температуры реакции позволило увеличить выходы до 40-60% [38].

В последнее время достаточно распространенным становится способ получения органических соединений с использованием микроволнового излучения. Этот подход позволяет получать индолохинолины из замещенных бензотриазолов и 4-хлорхинолина в одну стадию [42] вместо двух стадий с нагреванием реакционной смеси до 150-200°C в присутствии пирофосфорной кислоты (схема 12) [42, 43]. Кроме того, заметно сокращается время проведения реакции (с 2,5 ч до 15 мин).

При получении производных индолохинолина авторы работы [44] в качестве исходного предлагают использовать 3-формилиндол **37**, содержащий объемный заместитель в 1-м положении. Трансформация альдегида **37** в кислоту **38**, о-йоданилид **39** и введение Boc-защиты приводят к

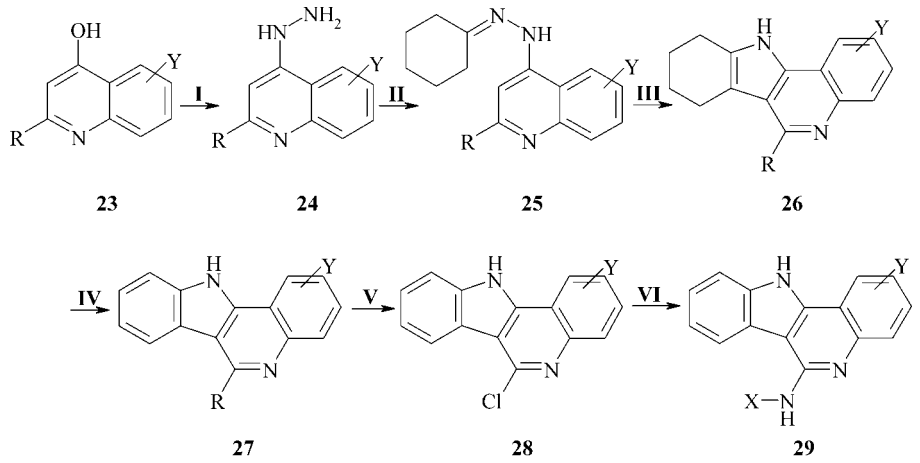


Схема 10

Условия [32]: **I** – $H_2NNH_2 \times H_2O$, этоксиэтанол, кип., 48 ч, атм. N_2, 49%; **II** – циклогексанон, AcOH, 25°C, 36 ч, 88%; **III + IV** – Pd/C, $(Ph)_2O$, 250°C, 30 мин, 82%; **V** – $POCl_3$, кип., 18 ч, 68%; **VI** – X-NH_2, бутанол-2, кип., 4 ч, 78-88%. Условия [33]: **I** – $H_2NNH_2 \times H_2O$, 120°C, 2 ч., атм. N_2, 84-88%; **II** – циклогексанон, нагрев, 2 ч; **III** – этиленгликоль, кип., 2 ч, 77-90%; **IV** – Pd/C (10%), декалин, кип., атм. N_2, 9 ч, 63-69%.

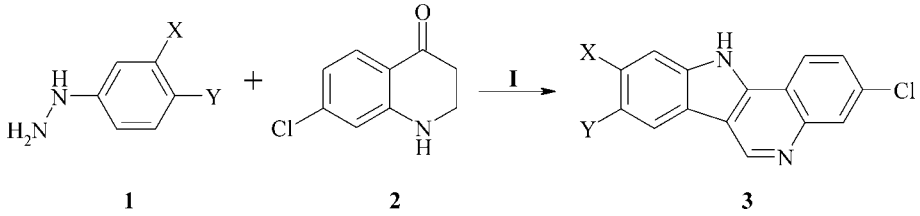


Схема 11

Условия [34-37]: **I** – EtOH, конц. HCl, кип., 18 ч, 30-45%. Условия [38]: **I** – BuOH, конц. HCl, кип., 20 ч, 41-60%.

соединению **40**, которое внутримолекулярно циклизуется в индолохинолин **41**. На следующей стадии получают трифторметансульфонат-производное **42**, являющееся ключевым промежуточным соединением при получении целевых производных **43**. 6-Замещенные производные **43** (A = этоксивинил, фуран-2-ил, бензотиофен-2-ил, 4-метоксифенил) могут быть получены двумя способами: по реакции Стилла из A—$Sn(Bu)_3$ в присутствии $Pd(PPh_3)_4$ и LiCl или по реакции Сузуки из A—$B(OH)_2$, в межфазных условиях (водный раствор $NaHCO_3$ и толуол/этанол 5:1) в присутствии $Pd(PPh_3)_4$. В обоих случаях целевые соединения получаются с высокими выходами (схема 13).

С другой стороны, аналогичный подход с дополнительным применением светового облучения, показанный в работе [45], позволяет получить незамещенный индолохинолиновый фрагмент всего в две стадии (схема 14).

Облучение ультрафиолетовым светом (лампа Ганновиа) индоло-3-карбоксанилида **47**, показанное в работе [46], приводит к образованию индо-

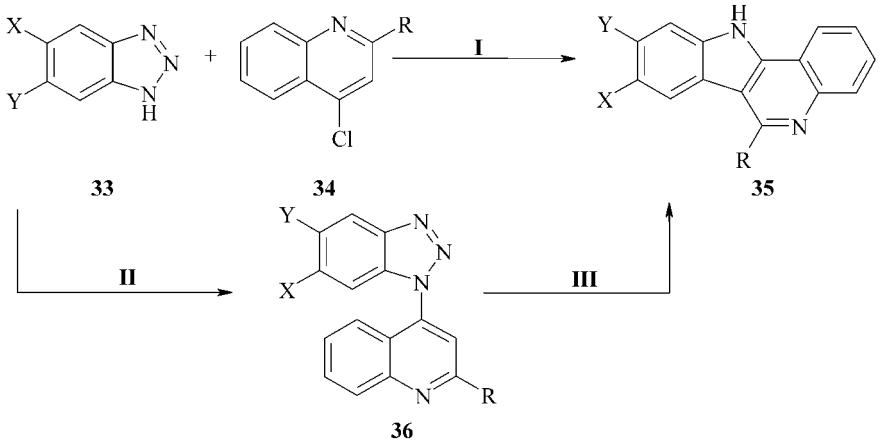


Схема 12

Условия: **I** – микроволновое облучение (MW) 160 W, 7-10 мин, затем $H_4P_2O_7$, MW, 4-6 мин, 32-81%; **II** – 150-210°C, 30 мин, 81-96%; **III** – $H_4P_2O_7$, атм. N_2, 150°C, 2 ч, 43-83% (X, Y, R = H, CH_3).

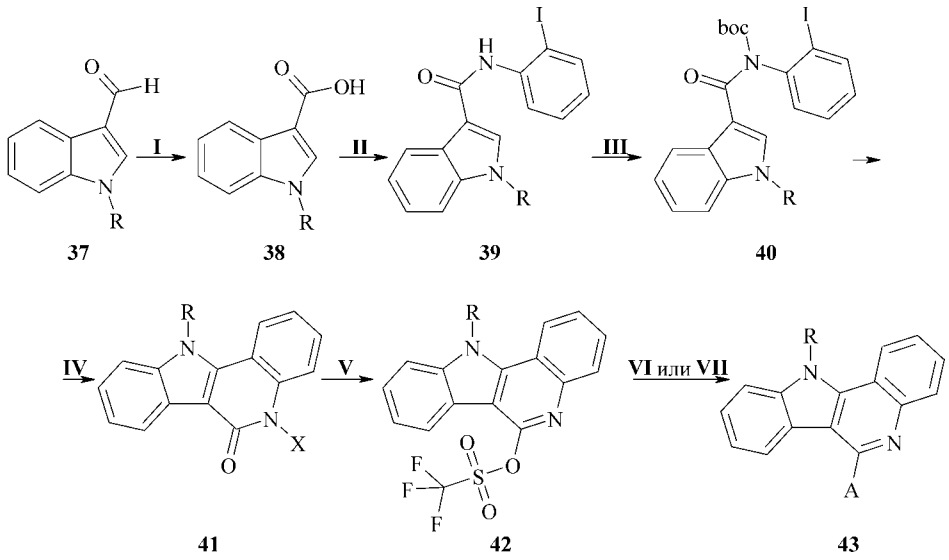


Схема 13

Условия: **I** – $NaClO_2$, диоксан, H_2O, 25°C, 82%; **II** – о-йоданилин, 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида гидрохлорид (EDCI), 4-диметиламинопиридин (DMAP), CH_2Cl_2, 25°C, 12 ч, 82%; **III** – $(Boc)_2O$, DMAP, Et_3N, CH_3CN, 25°C, 16 ч, 97%; **IV** – $Pd(OAc)_2$, PPh_3, Ag_2CO_3, ДМФА, 100°C, 12 ч, 75%; **V** – $(CF_3SO_2)_2O$, C_6H_5N, CH_2Cl_2, 25°C, 3 ч, 88%; **VI** – $A^-Sn(Bu)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, LiCl, ДМФА, 90°C, 2 ч, 72-77%; **VII** – $A^-B(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, 2 М водн. $NaHCO_3$, толуол, EtOH, 90°C, 2 ч, 81-96%.

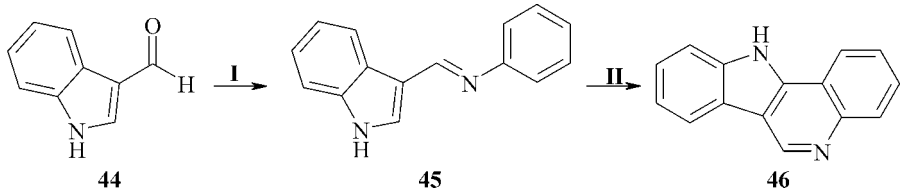


Схема 14

Условия: **I** – анилин, AcOH, 117°C, 3 ч, 85%; **II** – hν, λ = 253.7 нм, C_6H_6/CH_3OH (2 : 1), I_2, 25°C, 48 ч, 67%.

лохинолин-6-она **22a**, причем активация орто-положения в фенильном кольце (как в соединении **40**) не требуется (схема 15).

Индоло[3,2-c]хинолиновое ядро может быть сформировано с применением стратегии образования "связи через металл" ("metalation-cross coupling") [47, 48] (схема 16).

Взаимодействие 3-бромхинолина **49** с N-пивалоиламинофенилборной кислотой **50** на палладиевом катализаторе (модифицированная реакция Сузуки) приводит к соединению **51** с выходом 81-90%. Условия в работах [47, 48] приведены практически одинаковые, с той лишь разницей, что на **I** стадии в работе [48] в качестве катализатора используется $Pd(PPh)_3$. Дальнейшее снятие защитной группы, диазотирование и циклизация приводят к тетрациклу 7 (R = H) (схема 16).

Аналогично с применением палладиевого катализатора в две стадии может быть получен индоло[3,2-c]хинолин **57** из 4-хлорхинолина и ортохлоранилина **55** (R = Cl, X = H, схема 17) [49], при этом авторы подчеркивают, что внутримолекулярное арилирование с неактивированной C—Cl-связью, как в данном случае, для формирования карболин-содержащего ядра ранее не использовалось. В то же время в работе [38] замещенные индоло[3,2-c]хинолины получают по такой же схеме, но в более мягких условиях с использованием более простых реактивов, при этом общий выход по **I** и **II** стадиям примерно такой же, как в работе

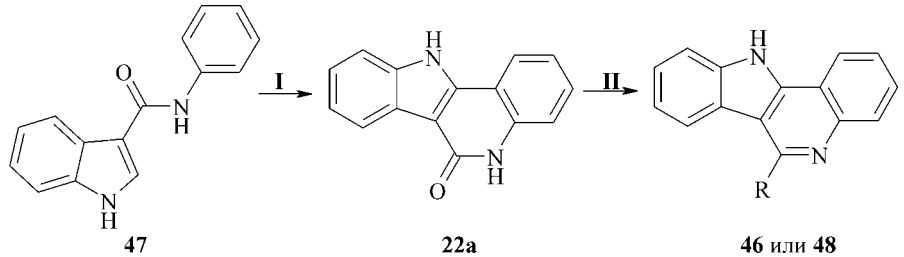


Схема 15

Условия: **I** – C_6H_6, EtOH, 450 W, hν, 3 дня; **II** – красный фосфор, 48% р-р HI, AcOH, 155°C, 11 ч (R = H, **46**) или $PCl_5/POCl_3$, кип., 5 ч (R = Cl, **48**).

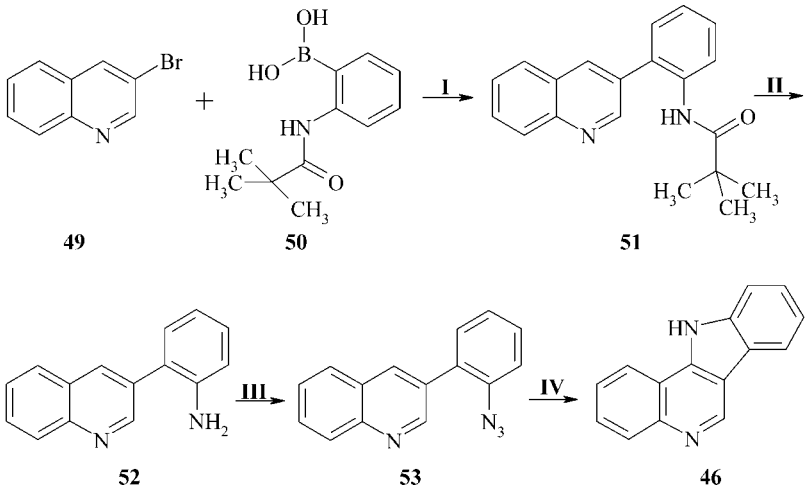


Схема 16

Условия [47]: **I** – Pd(0), DME, H_2O, $NaHCO_3$, нагрев, 4 ч, 90%; **II** – 20% H_2SO_4, кип., 12 ч, 93%; **III** – конц. HCl, $NaNO_2$, 0°C, 1 ч, затем NaN_3, 0°C, 1 ч, 80%; **IV** – о-дихлорбензол, 180°C, 5 ч, 75%.

[19]. Кроме того, орто-положение в фенильном заместителе в соединении **56** (R = H, X = OCH_3 [38]) активировано еще слабее, чем в соединении **56** (R = Cl, X = H [49]), тем не менее авторы работы [38] доказывают образование индоло[3,2-c]хинолина методом ^{1}H ЯМР спектроскопии и встречным синтезом по схеме 11.

Достаточно оригинальный, однако, с нашей точки зрения, трудоемкий путь синтеза предложен в работе [50]. В качестве исходных соединений были использованы (2-нитробензил)трифенилфосфония бромид **58** и о-азидобензальдегид **59**. Подробно описан семистадийный синтез ключевого исходного соединения **66** циклизацией соответствующего о-винилзамещенного изоцианата **62** с последующим метилированием, восстановлением и диазотированием (схема 18). В зависимости от условий соединение **66** циклизуется либо в индоло[3,2-c]хинолин **67** (термическая обработка), либо в индоло[2,3-b]хинолин **68** (под воздействием микроволнового облучения).

Итальянскими исследователями показана возможность циклизации моно-ацилированного диаминофенилацетилена **70** при взаимодействии с арилйодидами в присутствии оксида углерода на палладиевом катализаторе с образованием трифторацетамидофенил-3-ациликдола **71**, который затем циклизуется в 6-арилиндолохинолин 7 (схема 19) [51].

N-Окиси различных замещенных индоло[3,2-c]хинолинов могут быть получены циклизацией орто-нитроиндолоальдегидов (схема 20) [39].

Производные индоло[3,2-c]хинолина: алкилирование

В зависимости от условий проведения реакции могут быть получены продукты алкилирования по хинолиновому (5-N) либо по индольному (11-N) азоту. Так, в условиях алкилирования алкилгалогенидами в ацетонитриле [28] или в толуоле [43] в присутствии основания продуктом является индолохинолин **76**, замещенный по 11 положению (схема 21).

Алкилирование индолохинолинов алкилгалогенидами в ацетонитриле при комнатной температуре [42] или в нитробензоле при нагревании [43] в отсутствие основания приводит к образованию 5-замещенных четвертичных производных 77 (схема 22). При этом авторы работы [43] отмечают, что после обработки выделяют продукт алкилирования 77 (A = $(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$) в виде дигидрата. Взаимодействие незамещенного индоло[3,2-c]хинолина диметилсульфатом в ацетонитриле позволяет избирательно подвергнуть метилированию хинолиновый азот, не затронув индольный (схема 22) [21, 45, 47]. К такому же результату приходят авторы работы [49], обработав индоло[3,2-c]хино-

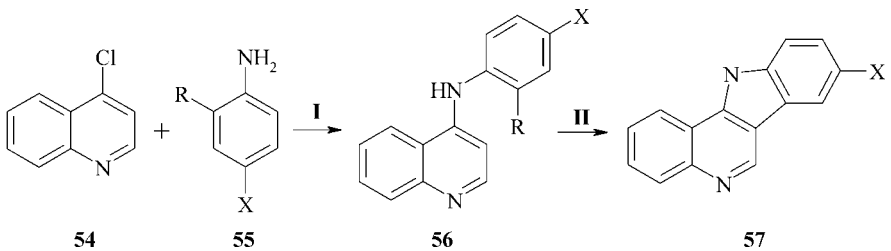


Схема 17

Условия [49]: **I** – $Pd(OAc)_2$, BINAP (бинафтол), K_2CO_3, диоксан, кип., 12 ч, 60%; **II** – $Pd_2(dba)_3$ (трис(дибензилиденацетон)дипалладий), $P(t\text{-}Bu)_3$, K_3PO_4, диоксан, нагрев в запаянной трубке 120°C, 3 ч, 95%. Условия [38]: **I** – EtOH, CH_3SO_3H (кат), кип., 6 ч, 95%; **II** – $Pd(OAc)_2$, AcOH, кип., 12 ч, 57%.

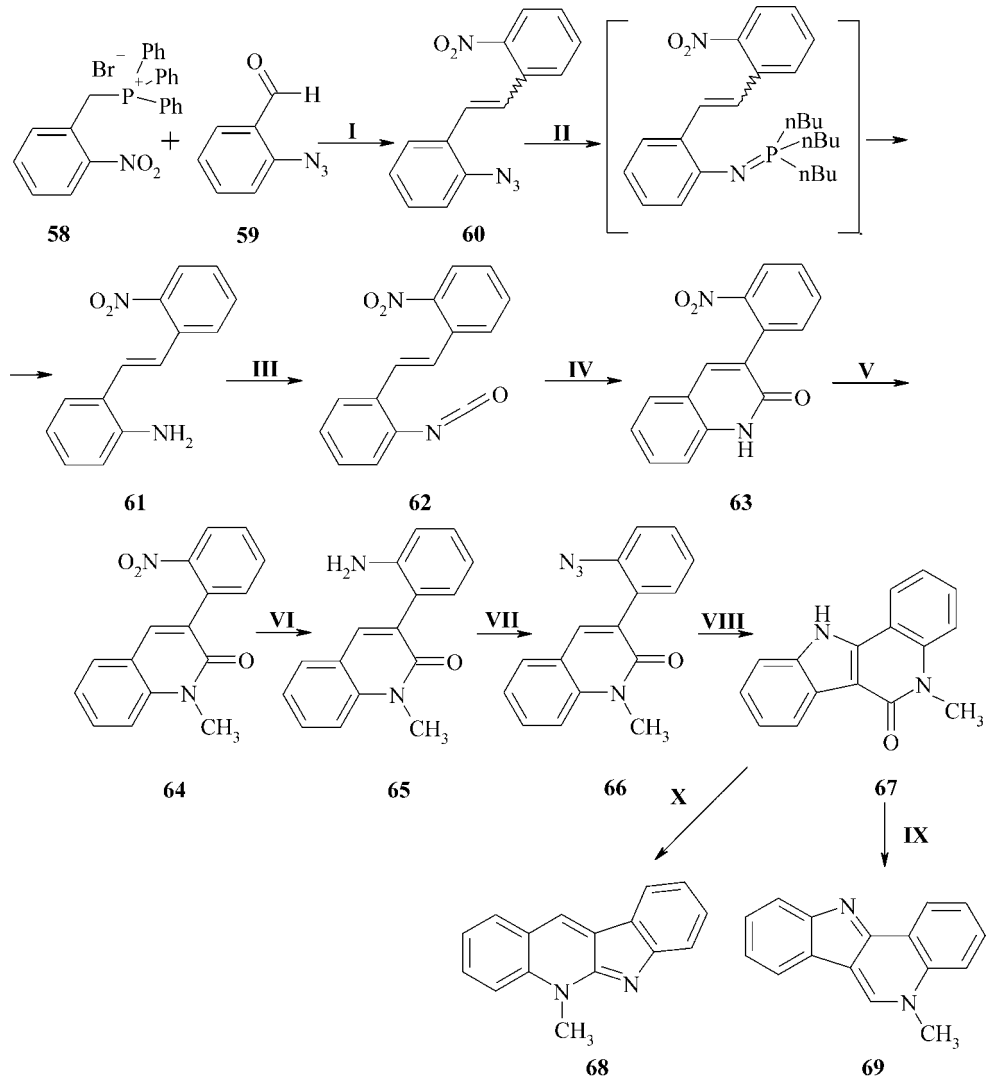


Схема 18

Условия: **I** – K_2CO_3, дибензо-18-краун-6, CH_2Cl_2, 25°C, 16 ч, 85%; **II** – $(nBu)_3P$, ТГФ, 25°C, 1 ч, затем H_2O, HCl, 25°C, 24 ч, смесь Z (86%) и E (14%) изомеров, затем PhSH, ABIN (2,2′-азо-бис-изобутиронитрил), бензол, кип., 2 ч, 92% (E-изомера); **III** – трифосген, CH_2Cl_2, ТЭА, 0 → 25°C, 1 ч; **IV** – нитробензол, MW, 150°C, 12 мин, 80%; V – CH_3I, K_2CO_3, ДМФА, 60°C, 2 ч, 82%; **VI** – H_2, Pd/C (10%), EtOH, 25°C, 5 ч, 91%; **VII** – $NaNO_2/H_2SO_4$, H_2O, NaN_3, 25°C, 5 ч, 85%; **VIII** – о-ксилол, 150°C, 20 ч, 82%; **IX** – Red-Al (натрий бис-(2-метоксиэтокси)алюминия гидрид), толуол, 150°C, 32 ч, 90%; **X** – MW, $(CH_3)_3P$, нитробензол, 20 мин, 180°C, 40%.

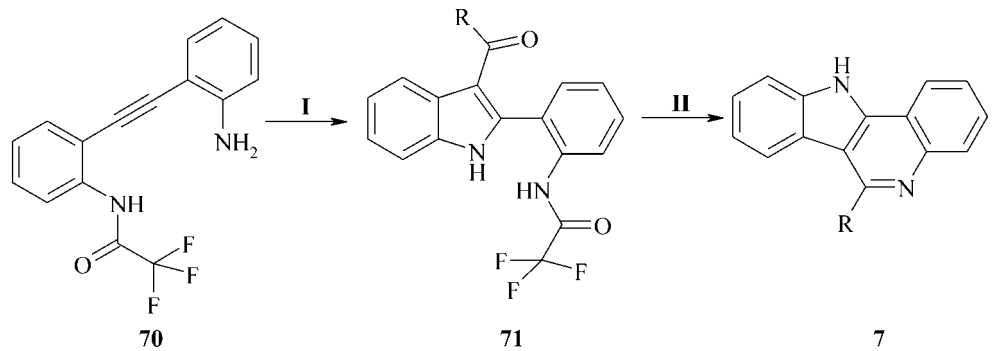


Схема 19

Условия: **I** – RI (где R = Ar), $CO/Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, CH_3CN, 50°C, 24 ч, 51%; **II** – CH_3OH/H_2O, K_2CO_3, 80°C, 1 ч, 40-86%.

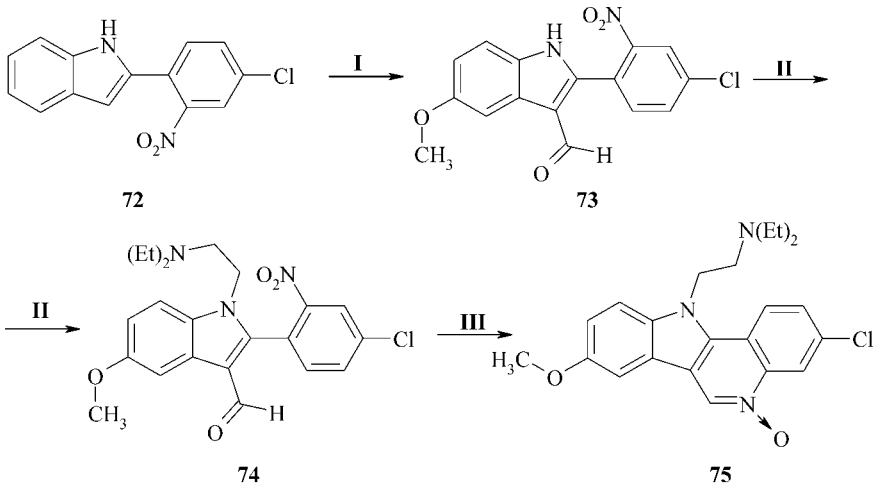


Схема 20

Условия: **I** – ДМФА, $POCl_3$, 20°C, 5 ч, 60%; **II** – ДМФА, NaH, $(C_2H_5)_2N(CH_2)_2Br$, 55-60°C, 3 ч, 84%; **III** – CH_3OH, CH_3COOH, Pd / C (10%), H_2, 71%

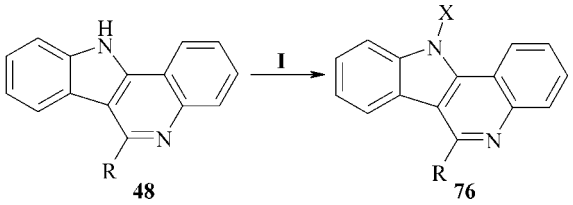


Схема 21

Условия [28]: **I** – CH_3I, K_2CO_3, CH_3CN, кип., 3 ч, 60%; или $Cl(CH_2)_2N(CH_3)_2$×HCl, NaH, ТГФ/ДМФА, кип., 3,5 ч, 57%. Условия [43]: **I** – $Cl(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$, толуол, $NaNH_2$, 110°C, 4 ч, 60%.

лин йодистым метилом в ДМФА при нагревании. Обработка соединения 77 (R = X = Y = H, A = CH_3) раствором основания приводит к соединению **69**.

Производные индоло[1,2-c]хиназолина

За исключением упоминавшейся ранее работы [24] производные индолохиназолина довольно долго не привлекали внимание исследователей. В работе [25] авторами показано, что при обработке аминофенилиндола хлорацетилхлоридом в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия образуется хлорацетамидофенилиндол **78**, который в присутствии основания внутримолекулярно циклизуется в индолобензодиазепин-6-он **79** (схема 23).

Если же на стадии ацилирования аминофенилиндола ω-хлоралкилхлоридами проводить реакцию в хлороформе и без добавления основания [25, 52], то продуктом реакции будет 6-хлоралкилиндолохиназолин **80**, причем терминальный галоген затем может быть замещен в кипящем толуоле на третичную амино-группу с образованием соединений **81** (схема 24).

В незамещенном индолохиназолине **82** положение 12 является достаточно реакционноспособным, что позволяет вводить дополнительные фрагменты в уже сформированный тетрацикл. Так, формилирование соединения **82** диметилформамидом в присутствии хлорокиси фосфора приводит к альдегиду **83** с хорошим выходом (схема 25),

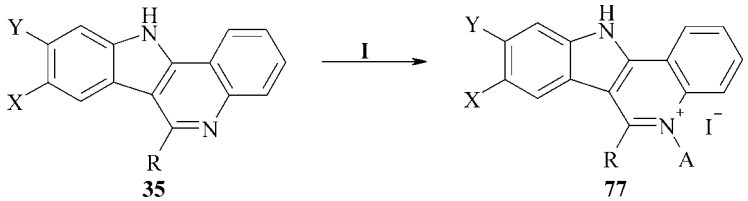


Схема 22

Условия [42]: **I** – CH_3I, CH_3CN, 25°C, 10-48 ч, 81-92%. Условия [43]: **I** – $Cl(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$,D, нитробензол, 100°C, 9 ч. Условия [47]: **I** – $(CH_3)_2SO_4$, CH_3CN, кип., 5 ч, K_2CO_3, 93%. Условия [49]: **I** – CH_3I, ДМФА, 80°C, 1 ч, 75%.

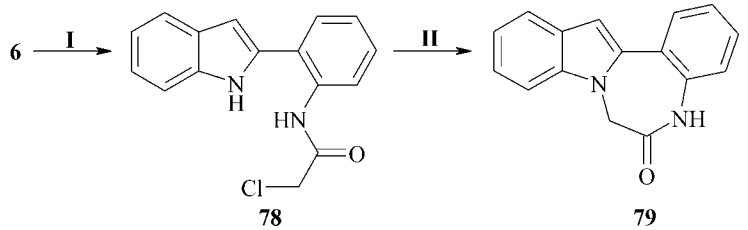


Схема 23

Условия: **I** – $ClCH_2COCl$, AcONa, 25°C, 30 мин, 43%; **II** – NaH, ДМФА, кип., 4 ч, 86%.

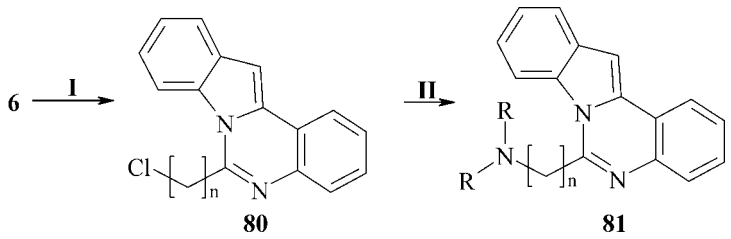


Схема 24

Условия [52]: **I** – $Cl(CH_2)_nCOCl$, $CHCl_3$, 25°C, 30 мин, 88% ; **II** – NR_2, толуол, K_2CO_3, кип., 16 ч, 50-65%.

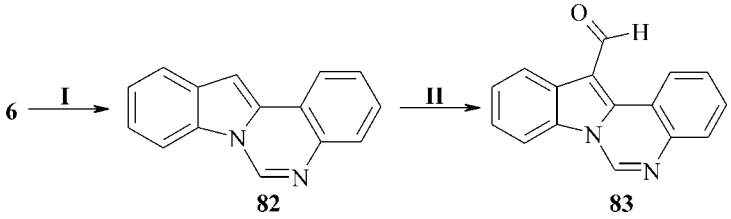


Схема 25

Условия: **I** – HCOOH, 90°C, 1 ч, 73%; **II** – $POCl_3$, ДМФА, 60°C, 30 мин, 87%.

а обработка соединения **82** водным диметиламином и водным формальдегидом в уксусной кислоте позволяет получить соответствующее производное **84** с выходом 87% (схема 26) [26].

Индолохиназолиновая система достаточно устойчива и не подвергается деструкции в довольно жестких условиях, в частности, в работе [26] показано образование нитрила **86** путем кипячения четвертичного производного **85** в водном ацетонитриле в присутствии NaCN в течение 5 ч, а также последующее образование кислоты **87** кипячением нитрила в течение 96 ч в кислой среде.

Перегруппировка, аналогичная бензидиновой, была обнаружена в условиях восстановления 3-арилазоиндолов **92** цинком в уксусной кислоте в присутствии уксусного агидрида и ацетата натрия (схема 27) [53]. Продуктом перегруппировки является 12-ацетиламиноиндолохиназолин **93**, который может быть гидролизован соляной кислотой до соответствующего амина **94**. Производные **94** при действии бензальдегида образуют основания Шиффа **95** с высокими выходами, причем реакция идет по NH_2-группе, а не по CH_3-группе, находящейся в 6-м положении индолохиназолинового цикла.

Обработкой амина **94** хлорацетилхлоридом с последующей заменой терминального галогена на третичную амино-группу были получены соединения **97** [54], а дополнительный диметиламиноэтильный фрагмент может быть введен по реакции Манниха с образованием соединения **98** (схема 28).

Арилгидразоны **100**, образующиеся при взаимодействии N-ацетилиндоксила **99** (X = H, R = CH_3, C_6H_5) и арилгидразина в соотношении 1 : 1, при нагревании в уксусной кислоте в присутствии уксусного ангидрида подвергаются такой же перегруппировке, как и соединения **92**, при этом продуктами реакции являются 12-аминоиндоло[1,2-c]хиназолины **101** (R = CH_3, C_6H_5) [55, 56]. Соединения **101** образуются также при взаимодействии N,O-диацетилиндоксила **99** (X = $COCH_3$) в спирте с двукратным избытком арилгидразина (схема 29).

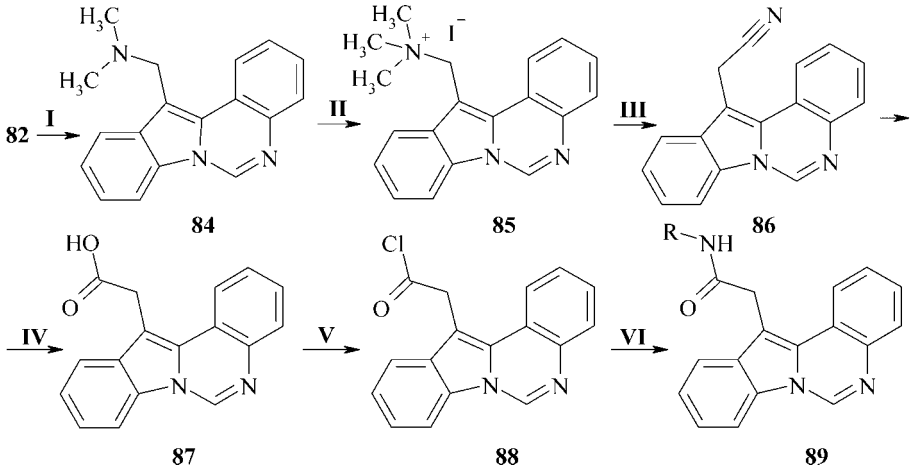


Схема 26

Условия: **I** – $(CH_3)_2NH$, HCOH, AcOH, 25°C, 3 ч, 82%; **II** – CH_3I, C_6H_6, 25°C, 12 ч, 97%; **III** – NaCN, aq.CH_3CN, кип., 5 ч, 45%; **IV** – конц. HCl, диоксан, кип., 96 ч, 80%; **V** – оксалилхлорид, CH_3CN, ДМФА, 25°C, 5 ч, 96%; **VI** – RNH_2, CH_3CN, C_6H_5N, 25°C, 3 ч, 30%.

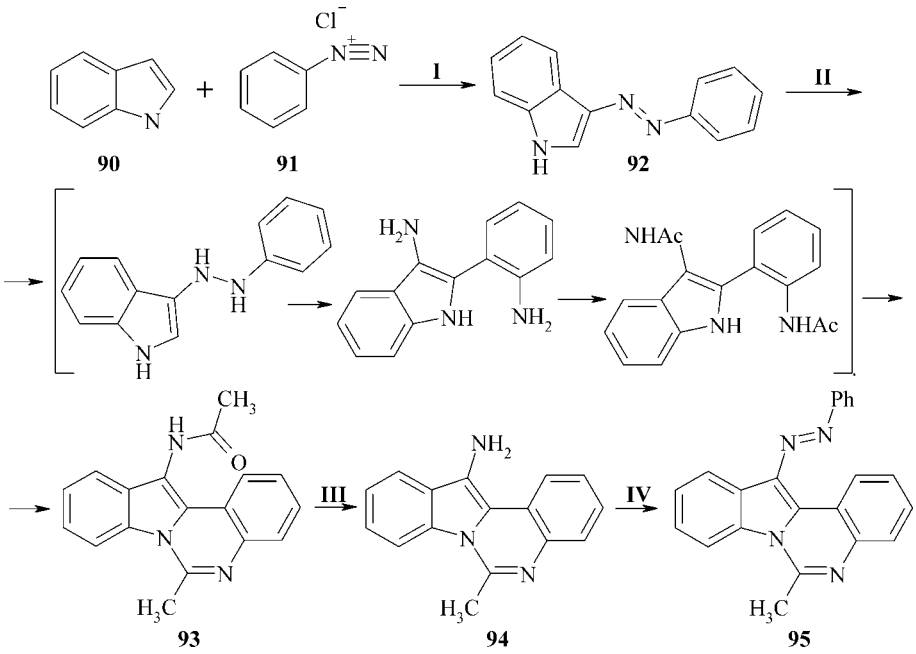


Схема 27

Условия: **I** – CH_3OH, Na_2CO_3, 0°C, 2 ч, 45-50%; **II** – Zn/AcOH, $(Ac)_2O$, AcONa, 60°C, 1 ч, 10-52%; **III** – конц. HCl, кип., 5 ч, 92-99%; **IV** – EtOH, C_6H_5COH, кип., 1 ч, 90%.

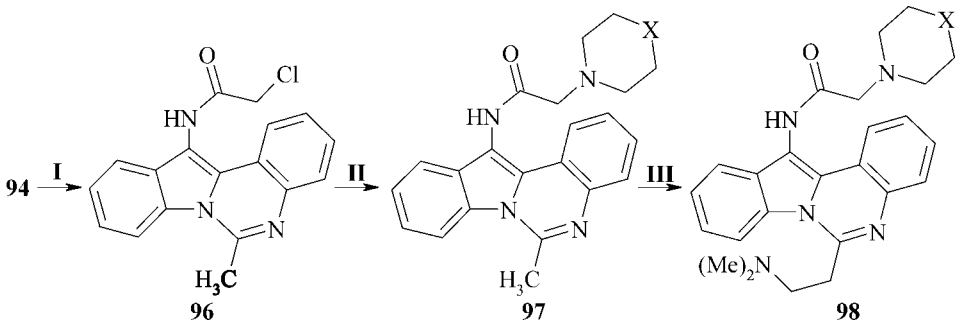


Схема 28

Условия: **I** – $ClCH_2COCl$, $CHCl_3$, ТЭА, кип. 1 ч, 83-99%; **II** – R_2NH, ДМФА (X = CH_2, O, NCH_3), 88-99%; **III** – $(CH_3)_2NH \times HCl$, H_2CO, EtOH, конц. HCl, кип., 4 ч, 87-94%.

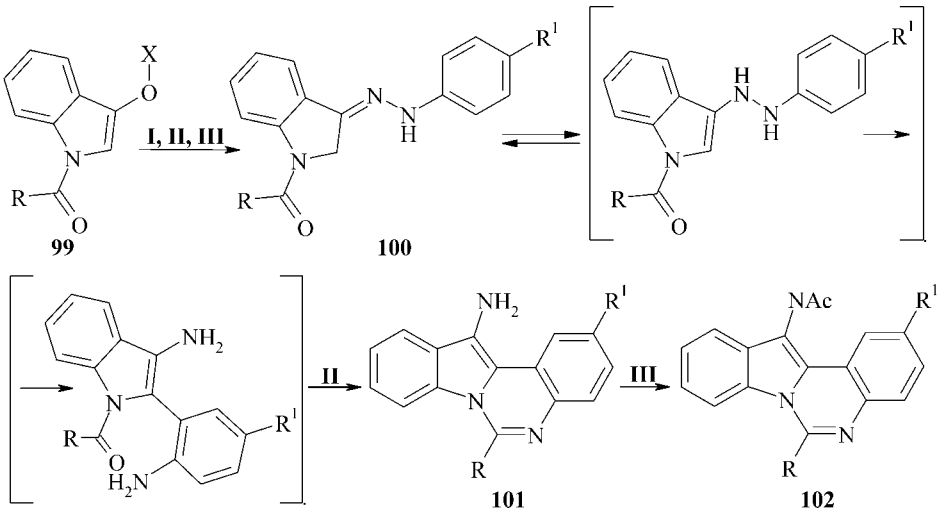


Схема 29

Условия [55]: **I–99** (X = H) / $ArNHNH_2$ (1 : 1), EtOH, кип., 3-10 ч, 50-66%; **II–99** (X = $COCH_3$) / $ArNHNH_2$ (1 : 2), EtOH, кип., 3-10 ч, 42-56%; **III–99** (X = $COCH_3$) / $ArNHNH_2$ (1 : 2), AcOH, $(Ac)_2O$, кип., 3-10 ч, 70-75%.

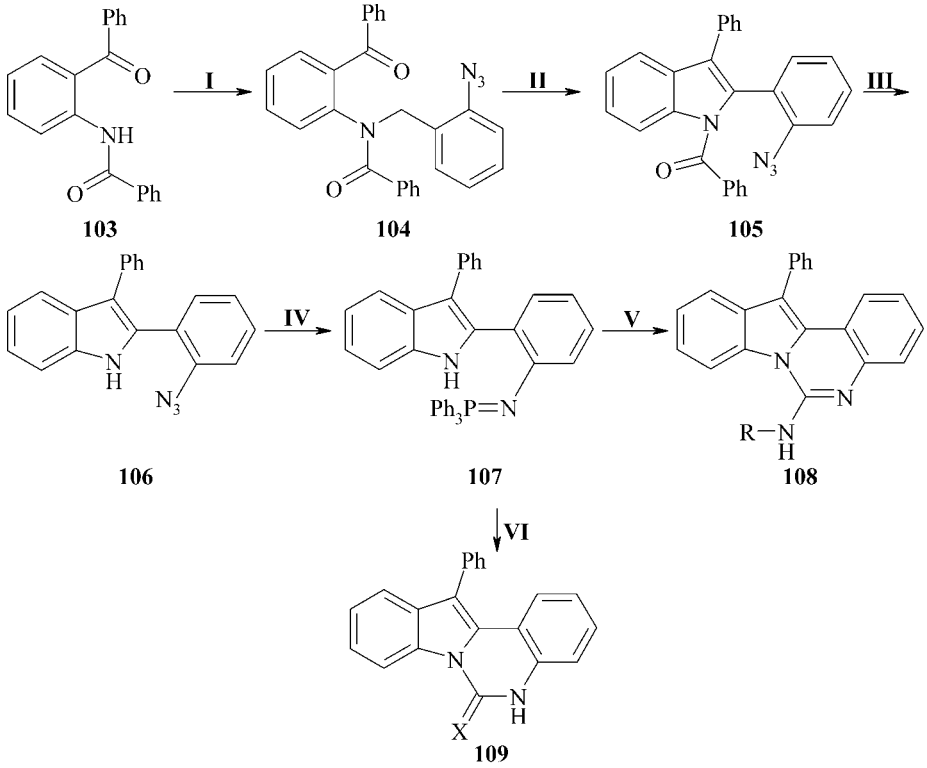


Схема 30

Условия: **I** – o-азидобензилхлорид, NaH, ДМФА, 50°C, 20 ч, 89%; **II** – n-Bu-Li, ТГФ –78°C, 5 ч, затем бензол, $SOCl_2$ / пиридин, 25°C, 2 ч, 73%; **III** – KOH, MeOH, кип., 8 ч, 75%; **IV** – PPh_3, CH_2Cl_2, 25°C, 98%; **V** – R-NCO, CH_2Cl_2, 25°C, 24 ч, 81-86%; **VI** – CO_2 или CS_2, толуол, 90°C, 55% (X = O), 85% (X = S).

Еще один подход к формированию индолохиназолинового фрагмента был предложен в работе [31]. Взаимодействие исходного о-(бензоиламино)бензофенона **103** с о-азидобензилхлоридом с последующей циклизацией и снятием бензильной защиты приводили к соединению **106**, обработка которого трифенилфосфином позволяла получить ключевое соединение — иминофосфоран **107** с хорошим выходом (схема 30). Целевые 6-ариламино-12-фенилиндолохиназолины **108** были получены в результате взаимодействия иминофосфорана с ароматическими изоцианатами в хлористом метилене. Однако при получении аналогичных производных, незамещенных по 12-му положению, использование этого метода, возможно, может привести к побочным индолохинолинам.

Как упоминалось ранее [51], моно-ацилированный диаминофенилацетилен **70** в присутствии арилиодидов на палладиевом катализаторе в две стадии циклизуется в 6-арилиндолохинолин **7** (схема 19). Если же в реакции участвует бис-ацилированный диаминофенилацетилен **110**, то в тех же условиях в одну стадию образуется 6-трифтор-12-ацилиндолохиназолин **111** (R = ArCO) [57], а также соответствующие 12-арил- или 12-винилпроизводные **111** (схема 31, R = C_6H_5, 4-$CH_3C_6H_5$, EtOOCH=CH) [58].

Производные бензимидазо[1,2-a]изохинолина

Производные бензимидазо[1,2-a]изохинолина являются наименее изученными из рассматриваемой группы аза-производных бензо[a]флуорена. На сегодняшний день в литературе представлены всего два подхода к формированию бензимидазо[1,2-a]изохинолинового ядра. Первый подход [59] заключается в использовании активирован-

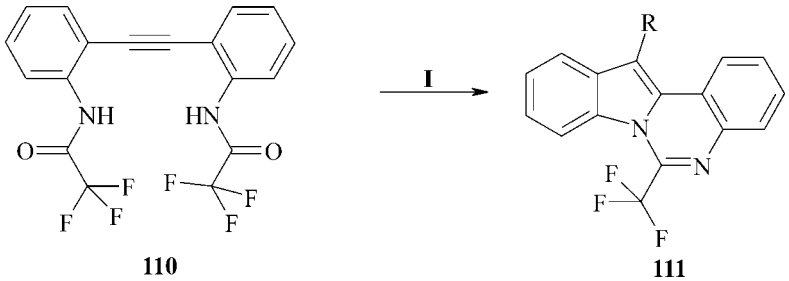


Схема 31

Условия: **I** – RX, (где: R = арил, винил; X = I, Br, OTf), $CO/Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, DMSO, 50°C, 24 ч, 80-90%.

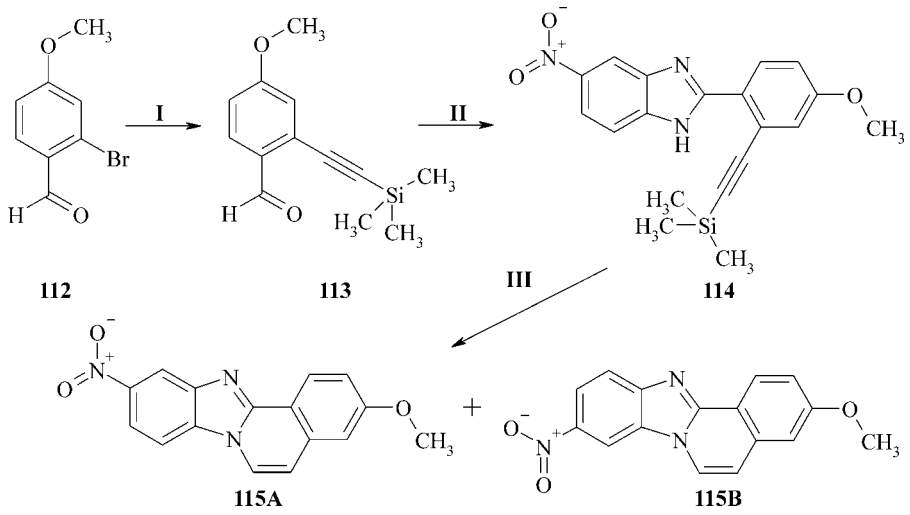


Схема 32

Условия: **I** – $HC{\equiv}CSi(CH_3)_3$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI, ТГФ, ТЭА, 65%; **II** – p- NO_2-o-фенилендиамин, нитробензол, 150°C, 67%; **III** – $Pd(OAc)_2$, ДМФА, 100°C, атм. N_2, 12 ч, 89%.

ного по 2-му положению альдегида **113**, который циклизуется в соответствующий арилбензимидазол **114** на палладиевом катализаторе (схема 32).

Дальнейшая циклизация с образованием четвертого цикла проходит также при участии палладиевого катализатора. В случае использования 4-NO_2-замещенного о-фенилендиамина в результате образуется смесь 9- и 10-замещенных изомеров **115A** и **115B** в соотношении 1:2, которые могут быть разделены методом колоночной флеш-хроматографии на силикагеле.

Второй подход представлен серией работ австралийских исследователей [60-62]. Ключевыми исходными соединениями являются 3,4-замещенный N-изохромен-1-илиденацетамид **117a** (X = $NCOCH_3$, Y = CH_3, R^1 = C≡N, A = H) или замещенный 3-метилизокумарин **117b** (X = O, Y = CH_3, R^1 = H, A = COOH). Формирование бензимидазоизохинолинового ядра происходит в одну стадию за счет конденсации о-фенилендиамина с изохроменом **117a** в диоксане в присутствии триэтиламина или с изокумарином **117b** в воде в присутствии ацетата натрия и концентрированной соляной кислоты (схема 33).

Производные бензимидазо[1,2-c]хиназолина

Авторы большинства работ, посвященных 6-замещенным производным бензимидазо[1,2-c]хиназолина, в качестве исходного использовали 2-(2-аминофенил)бензимидазол **121**. Наиболее часто применяемым методом получения соединения **121** является взаимодействие о-фенилендиамина с антраниловой кислотой в полифосфорной кислоте при 250°C в течение 3,5 ч (схема 34) [63]. В то же время авторы работы [64], проводившие синтез в аналогичных условиях, указывают, что выход перекристаллизованного продукта **121** составил 23%.

С другой стороны, Коршак с соавт. [65] предложил, кроме упомянутого, еще два способа получения соединения **121**. Первый заключается в конденсации о-нитроанилина **122** с о-нитробензоилхлоридом **123** с последующим восстановлением обеих нитрогрупп водородом над никелем Ренея под давлением 100 атм. Образовавшийся 2-аминоанилид антраниловой кислоты **125** циклизуют в 4 М растворе HCl. Общий выход по двум последним стадиям составляет 63% (схема 35).

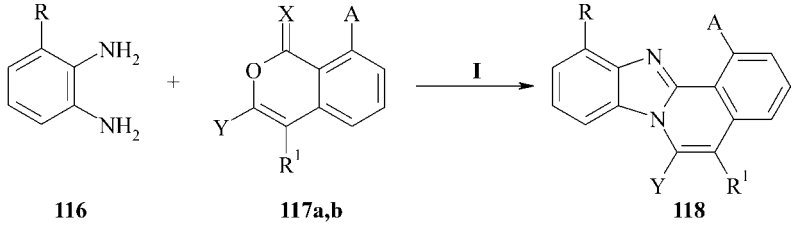


Схема 33

Условия [60-62]: **I** – диоксан, ТЭА, нагрев, 1 ч, 50-60%. Условия [62]: **I** – AcONa, конц. HCl, кип., 2 нед., 30%.

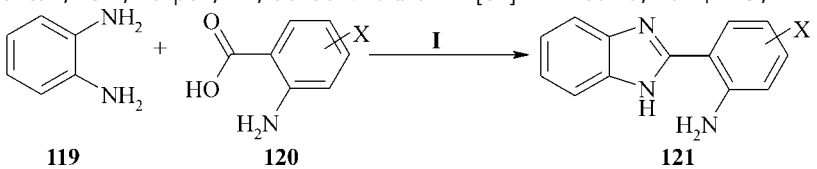


Схема 34

Условия: **I** – ПФК, 250°C, 60%.

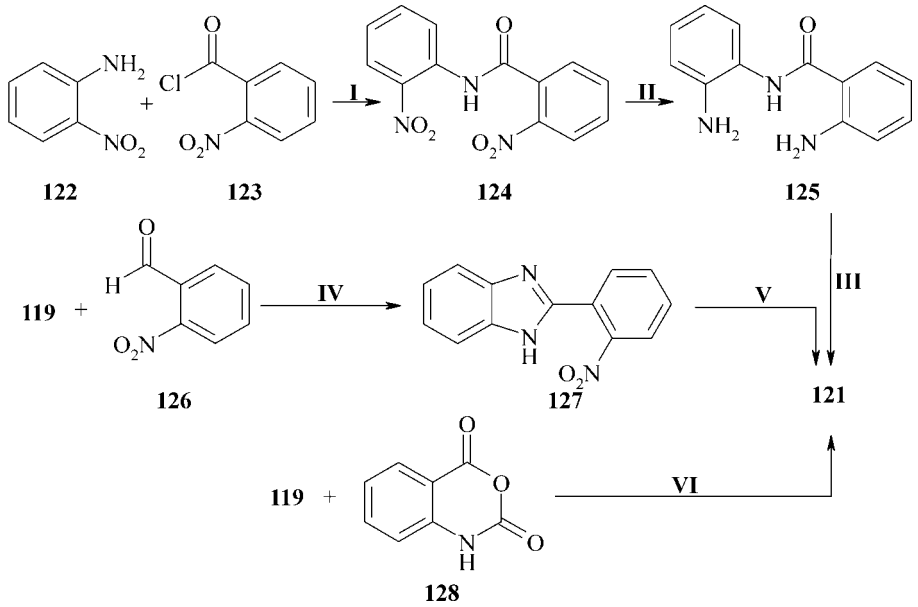


Схема 35

Условия: **I** – толуол, кип. 10 ч; **II** – H_2, Ni Ренея, 100 атм., 25°C, 90%; **III** – 4 M HCl, нагрев 2 ч, 70%; **IV** – ДМСО, 80°C, 85%; **V** – EtOH, $H_2NNH_2 \times H_2O$, Ni Ренея; **VI** – AcOH, 100°C, 2 ч, 62-70%.

Второй способ состоит во взаимодействии **119** с о-нитробензальдегидом **126** в ДМСО при 80°C в течение 12 ч с последующим восстановлением соединения **127** гидразингидратом над никелем Ренея. Кроме того, соединение **121** может быть получено из о-фенилендиамина и изатоевого ангидрида **128** в уксусной кислоте [66].

6-Замещенные производные бензимидазохиназолина **130** могут быть получены из 2-аминофенилбензимидазола и хлорангидридов карбоновых кислот в одну или двёе стадии с выделением промежуточных амидофенилбензимидазолов 129 (схема 36) [65, 67-70].

Как следует из табл. 1, ацилирование и последующая циклизация могут проходить в различных условиях с использованием хорошо известных комбинаций реагентов. С нашей точки зрения, оптимальным является способ, предложенный в работе [68], где показано, что 6-замещенные бензимидазохиназолины **130** легко образуются при нагревании 2-аминофенилбензимидазола с хлорангидридами карбоновых кислот в ледяной уксусной кислоте не выше 60°C в течение 15-20 мин. Для выделения промежуточных ациламинофенилбензимидазолов **129** реакцию ведут при комнатной температуре и в присутствии ацетата натрия. При необходимости бензимидазолы **129** могут быть превращены в бензимидазохиназолины нагреванием в смеси уксусная кислота — уксусный ангидрид.

Взаимодействие 2-аминофенилбензимидазола с сероуглеродом в щелочной среде с последующей обработкой активного тио-производного алифатическими аминами или анилинами приводит к соответствующим замещенным 6-аминобензимидазохиназолинам **132** (схема 37) [71].

Аналогичные соединения **132** бис-производные **133**, описанные в работе [72], получали взаимодействием 6-меркаптобензимидазо[1,2-c]хиназолина **131** с различными алифатическими диаминами (схема 38).

В этой же работе показана возможность циклизации 2-(бензимидазо[1,2-c]хиназолин-6-иламино)этанола **134** в бензимидазо[1,2-c]-1,2-дигидроимидазо[1,2-a]хиназолин **135** под действием тозилхлорида в сухом пиридине (схема 39).

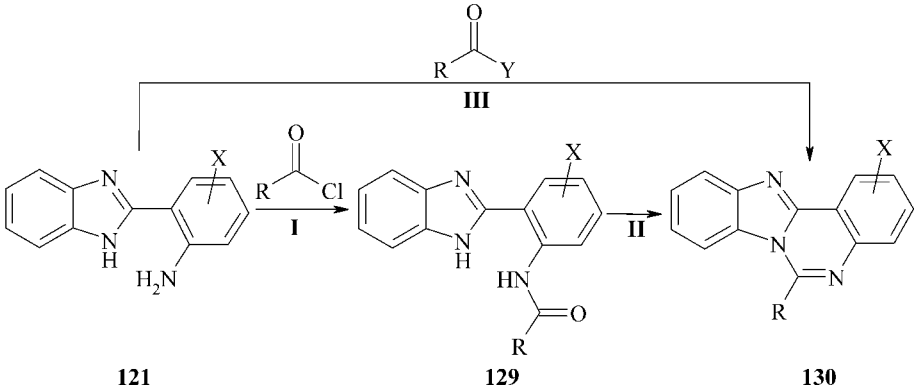
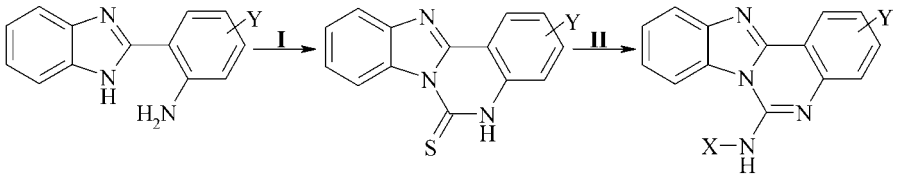


Схема 36

Таблица 1

Условия получения соединений 129 и 130 и выходы

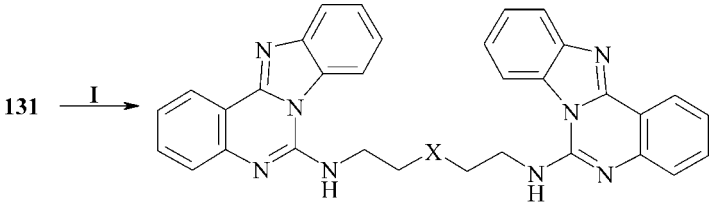
Стадия	R	Условия	Выходы, %	Лит.
I	Aryl	Пиридин, 90°C, 30 мин	не привед.	[67]
I	Aryl	Хлороформ, 25°C, 24 ч	60-75	[67]
I	Aryl, Alkyl	AcOH, AcONa, 25°C, 40 мин	80-92	[68]
II	Aryl	280°C / 15 мм рт.ст.	не привед.	[67]
II	Aryl	Пиридин, P_2O_5, кип. 1 ч	не привед.	[67]
II	Aryl	ПФК, 250°C, 30 мин	60	[67]
II	Aryl, Alkyl	AcOH, $(Ac)_2O$, 60°C, 10 мин	не привед.	[68]
II	Alkyl	Хлороформ, пиридин / $SOCl_2$, 25°C, 24 ч	50-70	[70]
III	Aryl, Y = OH	ПФК, 220°C, 10 ч	80-90	[65]
III	Aryl, Alkyl, Y = Cl	AcOH, 50-60°C, 20 мин	60-80	[68, 69]



121 **131** **132**

Схема 37

Условия: **I** – CS_2/KOH, EtOH, 4 ч; **II** – X- NH_2, кип., 5 ч, 68-80%.

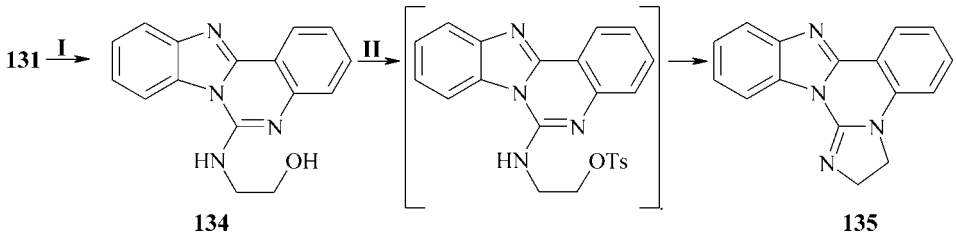


133

Схема 38

Условия: **I** – $H_2N(CH_2)_2X(CH_2)_2NH_2$, 120-130°C, 20 ч, 24-50%.

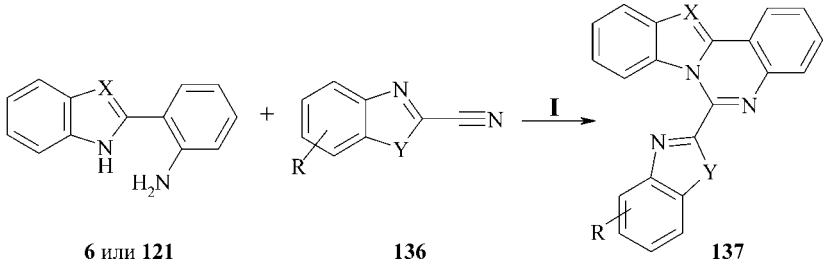
Использование микроволнового излучения для получения производных индоло[1,2-c]хиназолина и бензимидазо[1,2-c]хиназолина соединений также приводит к хорошим результатам, позволяя получать соответствующие производные **137** из ароматических нитрилов (схема 40) [73].



134 **135**

Схема 39

Условия: **I** – $H_2N(CH_2)_2OH$, 120-130°C; **II** – $ClSO_2C_6H_4CH_3$, пиридин, 25°C, 12 ч, 90%.



6 или **121** **136** **137**

Схема 40

Условия: **I** – графит 10%, MW 150 W, 220°C, 65-75%.

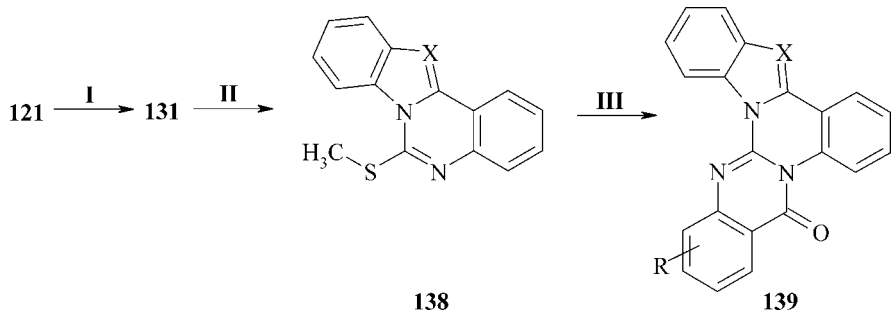


Схема 41

Условия: **I** – CS_2, MeOH/KOH, кип., MW, 55 мин, 95%; **II** – CH_3I, NaH/ДМФА, 25°C, 5 мин, 95%; **III** – графит, MW 105 W, 170°C, 2 ч, 75-95%.

Производные бензимидазо[1,2-c]хиназолина **13**9 (X = N), описанные в работе [74], и производные индоло[1,2-c]хиназолина **139** (X = CH), описанные в работе [75], были получены обработкой микроволновым излучением смеси адсорбированной на графите антраниловой кислоты и метилпроизводного **138** (X = N и X = CH соответственно) с выходами 80-95% (схема 41). Авторы работы [74] отмечают, что применение микроволнового излучения при получении соединения **131** из исходного **121** позволяет уменьшить время проведения реакции до 55 мин по сравнению с 24 ч нагревания на масляной бане; выход соединения **131** при этом составляет 95%.

Описано получение S-замещенных 6-меркаптобензимидазо[1,2-c]хиназолин-3-карбоксамидов **143** [76]. Исходный эфир **140** гидролизуют водно-метанольным раствором NaOH при комнатной температуре до кислоты **141**, которую активируют N,N′-карбонилдиимидазолом и обрабатывают вторичными аминами с образованием соединений **142**, алкилирование которых в ДМФА в присутствии триэтиламина при 70°C приводит к целевым производным **143** с хорошими выходами (схема 42).

Биологическая активность

Общие структурные особенности, а именно, планарность, взаимное расположение колец и наличие атомов азота — доноров электронной пары в тетрациклическом ядре и/или в боковой цепи, позволяют, с нашей точки зрения, рассматривать все четыре класса соединений в совокупности, сравнивая параметры по некоторым видам активности, а также проводить определенные аналогии.

Взаимодействие с ДНК и с ферментами, цитотоксичность, противоопухолевая активность

Из представленных в данном обзоре аза-производных бензо[a]флуорена информация о взаимодействии с ДНК имеется только для производных индоло[3,2-c]хинолина и бензимидазо[1,2-c]хиназолина, в то время как аффинитет к ДНК производных индоло[1,2-c]хиназолина и бензимидазо[1,2-a]изохинолина не изучен. Имеющиеся в литературе данные [41, 42] характеризуют производные индоло[3,2-c]хинолина как интеркаляторы средней силы с константами ассоциации в диапазоне Ka = 1.43-4.9 × 10^5 M^{-1} (lgKa = 5.15-5.69) (табл. 4). Так, для соединений **32** была изучена [41] интеркаляция в ДНК методом спектрофлуориметрического титрования при постоянной концентрации лиганда и переменной концентрации ДНК. Изменения в спектрах флуоресценции лиганда, а именно, батохромный сдвиг коротковолновой полосы позволил авторам охарактеризовать данные соединения как интеркаляторы, при этом максимальная константа ассоциации наблюдается для производного **32b** (X = $CH_2N(CH_3)_2$,

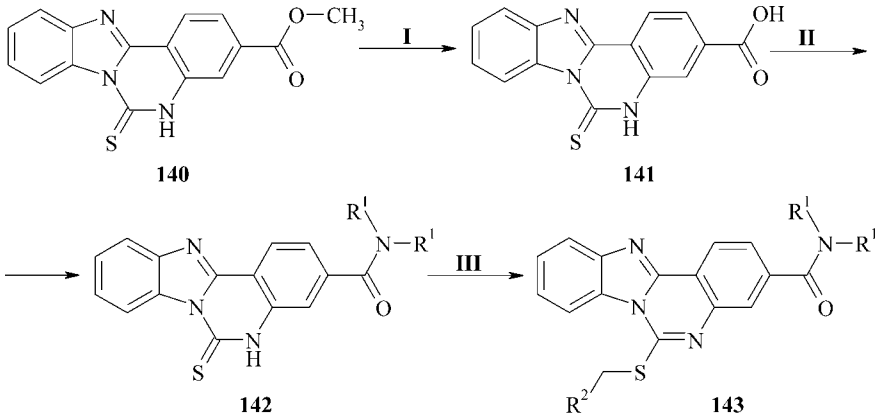
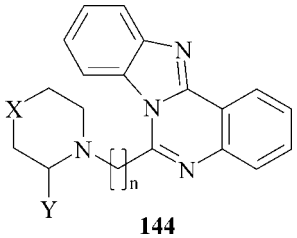


Схема 42

Условия: **I** – 20% р-р NaOH в MeOH/H_2O, 20°C, 3 ч, 72%; **II** – 1,1′-карбонилдиимидазол, диоксан, 90°C, 2 ч, затем $(R^1)_2NH$, кип., 1-15 ч, 59%; **III** – R^2CH_2Cl, ДМФА, 70°C, 1 ч, 76%.



144

Схема 43

Y = H). Взаимодействие с ДНК четвертичных производных 77 (A = CH_3) было изучено методом спектрофотометрического титрования [42], при этом так же как и при спектрофлуориметрическом изучении наблюдался батохромный сдвиг и гипохромизм, достигающий 43% для соединения **77b**. В целом соединения **77** связываются ДНК с константами почти на порядок меньшими, чем константа связывания этидия бромида. Дополнительным свидетельством в пользу интеркаляционного механизма связывания являются результаты вискозиметрического изучения соединений **77**.

В середине 90-х было выдвинуто предположение о том, что фрагмент бензимидазо[1,2-c]хиназолина должен быть плоским, следовательно должен обладать аффинитетом к ДНК [70]. Несмотря на то, что методом рентгеноструктурного анализа для соединения **132** (X = $(CH_2)_2N(CH_2)_5$, Y = H) была обнаружена небольшая непланарность бензимидазохиназолинового фрагмента (отклонение от плоскости одного из колец составляет 10.3-11.6°); методом ПМР-спектроскопии был доказан интеркаляционный механизм связывания этого соединения с модельным олигонуклеотидом CGCG. К сожалению, интеркаляция в ДНК в этой работе была показана только качественно, а количественные характеристики, в частности константы ассоциации, в работе [70] отсутствовали.

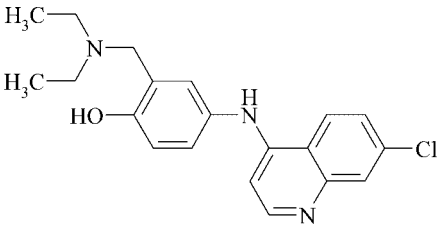
В связи с этим нами были изучены методом конкуренции с этидием бромидом соединения **144** (n = 1, 2; X = CH_2, $CHCH_3$, O, NCH_3; Y = H, CH_3) [77], и впервые даны количественные характеристики аффинитета к ДНК диалкиламиноалкил-производных бензимидазо[1,2-c]хиназолина (схема 43).

Показано, что для соединений **144** (n = 1) значения lgKa = 5.54-5.94, в то время как увеличение количества метиленовых звеньев (соединения **144**, n = 2) приводит к достоверному увеличению констант ассоциации (lgKa = 6.13-6.33). Таким образом, сравнение сродства к ДНК производных бензимидазо[1,2-c]хиназолина и производных индоло[3,2-c]хинолина (lgKa = 5.15-5.69) дает основание считать эти два класса соединений близкими по аффинитету к ДНК.

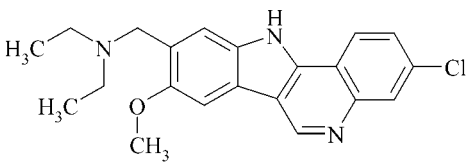
При доказательстве механизма действия противомалярийного препарата "Амодиахин" **145** было выдвинуто предположение [35], что его активность обусловлена способностью интеркалировать хинолиновым фрагментом между парами оснований нуклеиновой кислоты (схема 44).

Если это предположение верно, то увеличив площадь плоского, способного к интеркаляции фрагмента, исследователи ожидали получить соединение с более высокими параметрами, характеризующими связывание с нуклеиновыми кислотами. И, действительно, производное индолохинолина **32d** в большей степени, чем амодиахин стабилизирует ДНК в условиях плавления (ΔTm = 17.0°C и ΔTm = 11.5°C, соответственно) и эффективнее ингибирует РНК-полимеразу *Escherichia coli* (55,7% и 12,0%, соответственно).

Для производных индолохинолина обнаружена способность избирательно ингибировать активность топоизомераз I и II за счет стабилизации комплекса ДНК-ферментов, причем хинон **146** (X = Y = Z = H, R = OCH_3) более активен, чем амино-производное **147** (топо I при 10 μM и >100 μM, соответственно). По отношению к топоизомеразе II активность ниже — для соединения **146** при 100 μM, в то время как соединением **147** достоверное ингибирование не достигается [78] (схема 45).

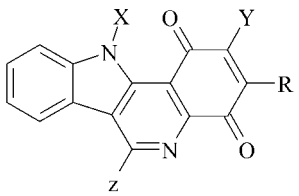


Амодиахин
145

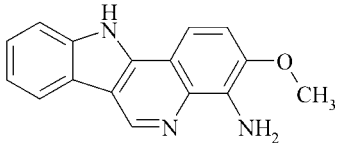


32d

Схема 44



146



147

Схема 45

Таблица 2

Противоопухолевая активность производных бензимидазо[1,2-a]изохинолина **118** относительно лейкемии P388, опухоли Левиса (LL) и лейкемии Юрката (JLc), показанная [62] в экспериментах in vitro

Соединение	Y	Z	R	A	IC_{50}, μM		
					P388	LL	JLc
118a	$-CONH(CH_2)_2N(CH_3)_2$	H	H		16	>5	>5
118b	$-CONH(CH_2)_2N(CH_2CH_2)_2NH$	H	H		>20	>10	>10
118c	CH_3	H	H	$-CONH(CH_2)_2N(CH_3)_2$	1.3	2.30	5.1
118d	CH_3	H	CH_3	$-CONH(CH_2)_2N(CH_3)_2$	0.083	0.12	0.37
118e	CH_3	CN	$-CONH(CH_2)_2N(CH_3)_2$	H	1.3	0.12	0.19

6-Диметиламиноэтиламиноиндолохинолин **29** (X = $(CH_2)_2N(CH_3)_2$, Y = H), IQDMA) проявил высокую противоопухолевую активность относительно клеток ряда различных опухолей человека, в частности, относительно лейкемии K562 (IC_{50} = 12 μM) и лейкемии HL-60 (GC_{50} = 1.98 μM). При этом обнаружено, что это соединение способно индуцировать апоптоз опухолевых клеток за счет стабилизации комплекса ДНК-ферментов [79, 80].

Для 6-анилиноиндолохинолинов **27-29** показана [32] высокая цитотоксичность *in vitro* на 60 линиях клеток опухолей человека. Оксимы оказались несколько более активны, чем их метиловые эфиры, хотя в целом эти производные проявили умеренную цитотоксичность (IC_{50} = 0.89-5.62 μM).

Определенная закономерность отмечается в ряду четвертичных 11-замещенных 6-цианпроизводных индолохинолина **76**. Так, при переходе от незамещенного **76a** к метилпроизводному **76b** цитотоксичность относительно клеток L1210 увеличивается вдвое, а замена метила на диметиламиноэтил-фрагмент **76c** приводит к снижению величины IC_{50} еще почти в 20 раз. Клетки HT29 по отношению к этим соединениям более чувствительны, хотя и в этом случае диметиламиноэтилпроизводное **76c** оказывается самым активным [28].

Для производных бензимидазо[1,2-a]изохинолина **118** показана [62] противоопухолевая активность в экспериментах *in vitro* относительно лейкемии P388, опухоли Левиса (LL) и лейкемии Юрката (JLc) (табл. 2). Максимальной цитотоксичностью относительно клеток P388 обладает соединение с диметиламиноэтилкарбоксамидным фрагментом в 1-м положении **118d**. Примечательно, что к снижению IC_{50} в 15 раз приводит введение метильной группы в 11-е положение по сравнению с соединением **118c**. Производные, содержащие диалкиламиноэтилкарбоксамидный фрагмент в 6-м положении **118a** и **118b**, напротив, оказались слабыми цитотоксическими агентами.

Поскольку был подтвержден интеркаляционный механизм связывания с ДНК производных бензимидазо[1,2-c]хиназолина [70], от этих соединений можно было бы ожидать противоопухолевые свойства. Изучение диалкиламиноалкилпроизводных **130** и **132** показало, что эти соединения в экспериментах *in virto* обладают умеренной цитотоксичностью. Наибольшую активность ID_{50} = 0.03 μM относительно клеток MG-63 проявило соединение 132 (X = $(CH_2)_2N(CH_2)_5$). Для этого же соединения в работе [72] на клетках HT-29 показана активность ID_{50} = 3.5 μM. Его бис-аналог бис-бензимидазохиназолин **133a** оказался в этой модели в 5 раз более активным с IC_{50} = 0.7 μM. Однако авторы в этой работе делают вывод о бесперспективности как противоопухолевых агентов бис-бензоимидазо[1,2-c]хиназолинов, связанных полиамидным линкером, поскольку эти соединения проявили низкую активность в экспериментах *in vivo* на моделях меланомы человека LOX и опухоли MX-1, в то время как аналогичный биснафталимид был на этих моделях высокоактивным.

Относительно недавно было высказано предположение [73], что поскольку бензимидазохиназолиновая (**D**) и индолохиназолиновая (**B**) планарные системы аналогичны индолохинолиновой (**A**), можно было бы ожидать от производных бензимидазохиназолина **137** (X = N) и производных индолохиназолина **137** (X = CH) проявления противоопухолевой активности. И действительно, среди 6-замещенных производных **137** были обнаружены активные соединения с IC_{50} > 5 μM, однако показано также отсутствие способности ингибировать топо-изомеразу.

Для производных **146** (Z = CH_3, R = H) в экспериментах *in vitro* показана цитотоксичность относительно клеток лейкемии L1210 [33], а также обнаружена слабо выраженная способность ингибировать топо-изомеразы I и II [78] (табл. 3). Для наиболее активного соединения **146c** была изучена противоопухолевая активность *in vivo* относительно лейкемии P388 [33], однако в этом эксперименте соединение **146c** оказалось неактивным (T/C < 125%, T/C = 108%), что авторы объясняют низкой растворимостью в воде.

Для серии производных индоло[3,2-c]хинолина **32** [38] была изучена цитотоксичность относительно клеток лейкемии HL-60, клеток опухоли SCLC, а также проведен скрининг на 60 линиях клеток в NCI. В тесте на клетках HL-60 значения активности находятся в диапазоне IC_{50} = 0.23-30.5 μM, при этом ни одно из изученных соеди-

Таблица 3

Способность ингибировать топо-изомеразы I и II [78] и цитотоксичность производных **146** (Z = CH_3, R = H) относительно клеток лейкемии L1210 [33], показанные в экспериментах *in vitro*

Соединение	X	Y	Цитотоксичность *in vitro* [33]	Ингибирование топо-изомераз [78]	
			L1210 (IC_{50}, μM)	Топо I	Топо II
146a	H	OCH_3	>33.2	100	ND
146b	H	$N(CH_2)_2$	0.76	100	>100
146c	H	H	0.74	100	>100
146d	H	CH_3	1.65	100	ND
146e	CH_3	H	1.06	>100	>100
146f	CH_3	CH_3	10.8	100	ND

ND – не определялось.

нений не достигло уровня цитотоксичности препарата сравнения амсакрина (IC_{50} = 0.055 μM).

Таким образом, аза-производные бензо[a]флуорена **A-D** можно отнести к препаратам со средней цитотоксичностью, поскольку большинство величин IC_{50}, характеризующих цитотоксичность, близки по значениям и находятся в диапазоне 0.4-5.62 μM, что в 10-100 раз больше, чем величины используемых в клинике препаратов, в частности амсакрина и доксорубицина.

Противомалярийная активность индоло[3,2-c]хинолинов, представленная в работах [36, 39, 40], ожидалась от этих соединений на том основании, что увеличение площади хромофора привело к усилению аффинитета к ДНК [35]. Однако циклизация и уплощение молекулы не привели к увеличению противомалярийной активности индолохинолина **32d** *in vivo* по сравнению с амодиахином **145** [39]. В экспериментах *in vitro* относительно хлорохин-устойчивого штамма *P falciparum* (K-1) соединение **32d** оказалось в 30 раз более активным (IC_{50} = 9.08 nM), чем препарат сравнения хлорохин (IC_{50} = 270 nM). В этих же условиях максимальную активность проявило 4-метилпиперазин-производное **32e** (X = $CH_2N(C_2H_4)_2NCH_3$, Y = OCH_3, IC_{50} = 0.024 nM) [36]. В продолжение этих исследований были синтезированы и исследованы соединения **32** (X = $CH_2N(C_2H_4)_2NR$, R = CH_3, C_2H_5, Ph, CH_2Ph, Y = OCH_3), содержащие различно замещенный пиперазиновый фрагмент, и показано, что они проявляют противомалярийную активность в широком диапазоне значений (IC_{50} = 2-8700 nM) [40]. Авторами была отмечена слабая корреляция между активностью и липофильностью. Было также выдвинуто предположение, что активность связана с двумя параметрами: с объемом заместителя и с распределением заряда на дальнем от индоло[3,2-c]хинолинового ядра пиперазиновом азоте. Высокую активность обеспечивает небольшой объем заместителя и такие кислотно-основные свойства пиперазинового азота (pKa), которые обеспечивают на нем положительный заряд в физиологических условиях. Сравнение противомалярийной активности N-окисей замещенных индоло[3,2-c]хинолинов **75** с аналогами со свободным хинолиновым азотом в эксперименте *in vivo* показало, что N-окиси более активны [39].

Противомикробная активность. Для соединения **130** (R = $CH(SO_3Na)(CH_2)_{15}CH_3$) показана слабовыраженная антимикробная активность относительно *Bacillus sublitis* (МИК = 250 μM), *Candida albicam* (МИК = 125 μM) и *Escherichia coli* (МИК = 250 μM) [81], в то время как по отношению к *Aspergillus niger* активность отсутствует.

Противовирусная активность синтезированных нами соединений **144** (n = 1, X = CH_2, $CHCH_3$, O, NCH_3; Y = H, CH_3) была изучена* в эксперименте *in vitro* на клетках L929. Обнаружено, что все изученные соединения проявляют выраженную противовирусную активность (IC_{50} = 7-56 μM), причем соединение **144** (X = $CHCH_3$, Y = H, IC_{50} = 10 μM) и соединение **144** (X = CH_2, Y = CH_3, IC_{50} = 7 μM) по активности превосходят препарат сравнения "Амиксин" (IC_{50} = 15 μM). Для соединений **144** (X = $CHCH_3$, O; Y = H) противовирусная активность при профилактическом введении (IC_{50} = 0.0103 и 0.0107 μM, соответственно) намного выше, чем при одновременном (IC_{50} = 10 и 56 μM, соответственно), что свидетельствует в пользу интерферон-опосредованного механизма противовирусного действия. Таким образом, можно утверждать, что производные бензимидазо[1,2-c]хиназолина перспективны в качестве индукторов интерферона с выраженной противовирусной активностью.

* Авторы выражают благодарность канд. биол. наук Н.М.Жолобак с сотр. (Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К.Заболотного НАН Украины, г. Киев) за предоставленные данные по противовирусной активности; публикация находится в процессе подготовки к печати.

Таблица 4

Аффинитет к ДНК и цитотоксичность in vitro некоторых производных азабензо[a]флуорена

Соединение	X	Y	R	Ka×10^{-5}, M^{-1}	HT-29, μM	L1210, μM	Литература
27a	-	H	OH		4.79		[32]
27b	-	2-Cl	OH		16.2		[32]
28a	3-$CH_3COC_6H_4$	H			3.89		[32]
28b	3-$CH_3COC_6H_4$	2-Cl			4.36		[32]
29a	3-$CH_3N(OH)C_6H_4$	H			1.17		[32]
29b	3-$CH_3N(OH)C_6H_4$	2-Cl			0.89		[32]
29c	3-$CH_3N(OCH_3)C_6H_4$	H			4.90		[32]
29d	3-$CH_3N(OCH_3)C_6H_4$	2-Cl			5.62		[32]
32a	H	H		1.5			[41]
32b	-$CH_2N(CH_3)_2$	H		4.9			[41]
32c	-$CH_2N(CH_3)_2$	-OCH_3		2.8			[41]
32d	-$CH_2N(C_2H_5)_2$	-OCH_3		2.2			[41]
76a	H		-C≡N		>10	> 100	[28]
76b	CH_3		-C≡N		>10	58.8	[28]
76c	-$(CH_2)_2N(CH_3)_2$		-C≡N		0.68	3.1	[28]
77a	H	H	H	1.68	0.70		[42]
77b	CH_3	CH_3	H	1.43	0.60		[42]
77c	CH_3	CH_3	CH_3	3.31	0.40		[42]
130a	H		H		>10	>100	[28]
130b	H		-C≡N		5.20	5.4	[28]
130c	H		-$(CH_2)_2N(CH_3)_2$		2.00		[67]
130d	2-CH_3		-$CH_2N(CH_3)_2$		5.50		[67]
130e	2-CH_3		-$(CH_2)_2N(CH_2)_4$		0.60		[67]
130f	3-NO_2		-$(CH_2)_3N(CH_3)_2$			0.23	[67]
132	-$(CH_2)_2N(CH_2)_5$				3.50		[72]
133a	-$(CH_2)_3N(CH_3)(CH_2)_3$-				0.70		[72]
133b	$(CH_2)_3N\ (CH_2)_4$				0.45		[72]
133c	$(CH_2)_3N(CH_3)(CH_2)_4$				0.70		[72]
	Этидия бромид			12.0			[42]
	Доксорубицин					0.035	[4]
	Азонафид				0.140	0.007	[4]

Психотропная активность. Седативная активность производных индоло[1,2-c]хиназолина была обнаружена в начале 70-х годов у 6-замещенных диалкиламиноалкилпроизводных **81** [52]. Это открытие повлекло за собой формирование некоторого стереотипа по отношению к этому классу соединений, в связи с чем авторы аргументируют актуальность синтеза различных замещенных индолохиназолинов только лишь возможностью обнаружения нейролептической активности [22]. Однако дальнейшие поиски в этой области [54] показали у аналогичных 12-замещенных диалкиламиноалкилпроизводных **97** лишь наличие умеренной каталептогенной активности и отсутствие противосудорожной активности. Авторы отмечают, что в целом эти соединения менее активны, чем соответствующие препараты сравнения (трифтазин и аминазин).

В то же время показана выраженная противосудорожная активность 6-замещенных производных бензимидазохиназолина **130** (R = арил, диалкиламинометил) *in vivo* в тесте антагонизма с коразолом (в качестве препарата сравнения — клинический препарат элениум). Наибольшую активность проявило о-хлорфенилпроизводное ($ЭД_{50}$ = 1 мг/кг), а в целом арилпроизводные несколько более активны, чем диалкиламинометил-производные [69].

Бронходилатационная активность была изучена для производных **130** (где: X = H, Br, I, R = алкил-, арил-) в тестах *in vitro* и *in vivo* [82]. Максимальную активность среди 6-алкилзамещенных бензимидазохиназолинов проявило соедине-

ние **130** (X = 2-I, R = C_3H_7, % защиты = 73.2), среди 6-арилзамещенных производных — **130** (X = 2-I, R = 4-$NO_2C_6H_4$, % защиты = 75.7), хотя и алкил- и арилпроизводные оказались менее активны, чем препарат сравнения аминофиллин (% защиты = 92.8). Обращает на себя внимание тот факт, что в обоих случаях самыми активными оказались замещенные в ядро 2-йодопроизводные. В целом 6-арилзамещенные соединения оказались более активны (% защиты = 71.6-75.7). Кроме того, авторы отмечают хорошую корреляцию между тестами *in vitro* и *in vivo* и для алкил-, и для арилпроизводных.

Токсичность

Изучение острой токсичности в эксперименте *in vivo* показало, что производные индолохиназолина **97** нетоксичны (LD_{50} = 740-1100 мг/кг) [54], в то время как производные бензимидазохиназолина **130** несколько более токсичны (LD_{50} = 300-500 мг/кг) [69]. Такие величины LD_{50} позволяют рассчитывать на то, что большинство аза-производных бензо[a]флуорена могут оказаться низкотоксичными соединениями, что делает их весьма привлекательными с точки зрения потенциальных терапевтических средств.

Заключение

Из представленных в обзоре данных по синтезу и биологической активности аза-производных бензо[a]флуорена следует, что данный класс соединений является малоизученным, а имеющаяся информация по биологической активности носит фрагментарный характер. Во многих работах, посвященных производным индоло[3,2-c]хинолина и индоло[1,2-c]хиназолина, биологическая активность не была изучена, а лишь упоминалась возможность ее проявления этими производными. Именно такой потенциальной активностью авторы объясняли интерес к этим объектам и актуальность разработки методов их получения. В тех работах, где были исследованы некоторые виды активности, в направлении выбора этих исследований прослеживаются определенные стереотипы, в частности, традиционно приписываемая интеркаляторам потенциальная цитотоксичность и противоопухолевая активность.

Однако такие свойства как:

- способность интеркалировать в нуклеиновые кислоты;
- умеренная цитотоксичность *in vitro* и низкая токсичность *in vivo*;
- наличие выраженной противовирусной активности,
- описанные для некоторых аза-производных бензо[a]флуорена, подтверждают перспективность их изучения в рамках изложенной ранее [83] гипотезы о потенциальной противовирусной и интерфероноиндуцирующей активности планарных конденсированных гетероциклов.

Литература

1. Brana M.F., Cacho M., Gradillas A. et al. // Curr. Pharm. Des. — 2001. — Vol. 7, №17. — P. 1745-1780.
2. Baguley B.C. // Anticancer Drug Des. — 1991. — Vol. 6, №1. — P. 1-35.
3. Brana M.F., Ramos A. // Curr. Med. Chem. — Anticancer Agents. — 2001. — Vol. 1. — P. 237-255.
4. Jamison J.M., Krabill K., Flowers D.G., Tsai C.C. // Cell Biol. Int. Res. — 1990. — Vol. 14, №3. — P. 219-228.
5. Sill A.D., Albrecht W.L., Andrews E.R. et al. // J. Med. Chem. — 1973. — Vol. 16, №3. — P. 240-245.
6. Литвинова Л.А., Андронати С.А., Лемпарт Г.В. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1983. — Т. 17, №10. — С. 1177-1180.
7. Wainwright M. // J. Antimicrob. Chemotherapy. — 2001. — Vol. 47. — P. 1-13.
8. Fikus M., Golas T., Inglot A.D. et al. // Chem. Biol. Interact. — 1987. — Vol. 62, №1. — P. 25-43.
9. Glaz E.T., Szolgay E., Stoger I., Talas M. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1973. — Vol. 3. — P. 537-544.
10. Ляхов С.А., Литвинова Л.А., Сувейздис Я.И. и др. // Хим.-фарм. журн. — 2000. — Т. 34, №9. — С. 20-21.
11. Stringfellow D.A., Weed S.D., Underwood G.E. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1979. — Vol. 15, №1. — P. 111-118.
12. Alcaro S., Arena A., Neri S. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2004. — Vol. 12. — P. 1781-1791.
13. Wakelin L.P.G. // Med. Res. Rev. — 1986. — Vol. 6, №3. — P. 275-340.
14. Hirata K., Araya J., Nakaike S. et al. // Chem. Pharm. Bull. — 2001. — Vol. 49, №1. — P. 44-48.
15. Dalla Via L., Magno S.M., Da Settimo A. et al. // Farmaco. — 2001. — Vol. 56, №3. — P. 159-167.
16. Harmenberg J., Wahren B., Bergman J. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1988. — Vol. 32. — P. 1720-1724.
17. Пат. 18602 (2006) Україна // Бюл. винаходів. — 2006. — №11.
18. Blackman A.J., Hambley T.W., Picker K. et al. // Tetrahedron Lett. — 1987. — Vol. 28, №45. — P. 5561-5562.
19. Liu Y., McWhorter W.W.Jr. // J. Am. Chem. Soc. — 2003. — Vol. 125, №14. — P. 4240-4252.
20. Pousset J.L., Martin M.T., Jossang A., Bodo B. // Phytochemistry. — 1995. — Vol. 39, №3. — P. 735-736.
21. Дубовицкий С.В., Радченко О.С., Новиков В.Л. // Изв. Акад. наук. Сер. Химия. — 1996. — Т. 11. — С. 2797.
22. McWhorter W.W.Jr, Liu Y. // Curr. Opin. Drug. Discov. Devel. — 2003. — Vol. 6. — P. 930-944.
23. Grellier P., Ramiaramanana L., Millerioux V. et al. // Phytother. Res. — 1996. — Vol. 10, №4. — P. 317-321.
24. Kiang A.K., Mann F.G., Prior A.F., Topham A. // J. Chem. Soc. — 1956. — P. 1319-1331.
25. Duncan R.L.Jr., Helsley G.C., Boswell R.F. // J. Heterocyclic Chem. — 1973. — Vol. 10. — P. 65-70.
26. Billimoria A.D., Cava M.P. // J. Org. Chem. — 1994. — Vol. 59. — P. 6777-6782.
27. MacPhillamy H.B., Dziemian R.L., Lucas R.A., Kuehne M.E. // J. Am. Chem. Soc. — 1958. — Vol. 80, №9. — P. 2172-2178.

28. Lamazzi C., Leonce S., Pfeiffer B. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2000. — Vol. 10, №19. — P. 2183-2185.
29. Kobayashi K., Izumi Y., Hayashi K. et al. // Bull. Chem. Soc. Jpn. — 2005. — Vol. 78, №12. — P. 2171-2174.
30. Molina P., Alajarin M., Vidal A. // Tetrahedron Lett. — 1989. — Vol. 30, №21. — P. 2847-2850.
31. Molina P., Alajarin M., Vidal A. // Tetrahedron. — 1990. — Vol. 46. — P. 1063-1078.
32. Chen Y.L., Chung C.H., Chen I.L. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2002. — Vol. 10, №8. — P. 2705-2712.
33. Helissey P., Cros S., Giorgi-Renault S. et al. // Anticanc. Drug Des. — 1994. — Vol. 9. — P. 51-67.
34. Cross P.E., Jones E.R.H. // J. Chem. Soc. — 1964. — P. 5919-5921.
35. Marquez V.E., Cranston J.W., Ruddon R.W. // J. Med. Chem. — 1972. — Vol. 15, №1. — P. 36-39.
36. Go M.L., Koh H.L., Ngiam T. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 1992. — Vol. 27. — P. 391-394.
37. Koh H.L., Go M.L., Ngiam T.L., Mak J.W. // Eur. J. Med. Chem. — 1994. — Vol. 29. — P. 107-113.
38. He L., Chang H.-X., Chou T.-C. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2003. — Vol. 38. — P. 101-107.
39. Werbel L.M., Kesten S.J., Turner W.R. // Eur. J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 28. — P. 837-852.
40. Go M., Ngiam T., Tan A.L. et al. // Eur. J. Pharm. Sci. — 1998. — Vol. 6, №1. — P. 19-26.
41. Ibrahim E., Montgomerie A.M., Sneddon A.H. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 1988. — Vol. 23. — P. 183-188.
42. Molina A., Vaquero J.J., Garcia-Navio J.L. et al. // J. Org. Chem. — 1996. — Vol. 61, №16. — P. 5587-5599.
43. Kermack W.O., Storey N.E. // J. Chem. Soc. — 1950. — P. 607-612.
44. Mouaddib A., Joseph B., Hasnaoui A., Merour J.-Y.S. // Synthesis. — 2000. — P. 549-556.
45. Kumar R.N., Suresh T., Mohan P.S. // Tetrahedron Lett. — 2002. — Vol. 43. — P. 3327-3328.
46. Dave V., Warnhoff E.W. // Tetrahedron. — 1975. — Vol. 31 — P. 1255-1258.
47. Timari G., Soos T., Hajos G. // Synlett. — 1997. — P. 1067-1068.
48. Trecourt F., Mongin F., Mallet M., Queguiner G. // Synth. Commun. — 1995. — Vol. 25, №24. — P. 4011-4024.
49. Jonckers T.H.M., Maes B.U.W., Lemiere G.L.F. et al. // Synlett. — 2003. — №5. — P. 615-618.
50. Fresneda P.M., Molina P., Delgado S. // Tetrahedron. — 2001. — Vol. 57 — P. 6197-6202.
51. Cacchi S., Fabrizi G., Pace P., Marinelli F. // Synlett. — 1999. — №5. — P. 620-622.
52. Пат. США 3635966 // http://www.uspto.gov.
53. Шведов В.И., Курило Г.Н., Черкасова А.А., Гринев А.Н. // ХГС. — 1975. — №8. — С. 1096-1098.
54. Гринев А.Н., Курило Г.Н., Черкасова А.А. и др. // Хим-фарм. журн. — 1978. — Т. 12, №2. — С. 97-101.
55. Курило Г.Н., Рябова С.Ю., Гринев А.Н. // ХГС. — 1979. — №6. — Р. 832-835.
56. Шведов В.И., Курило Г.Н., Черкасова А.А., Гринев А.Н. // ХГС. — 1977. — №3. — С. 377-379.
57. Battistuzzi G., Cacchi S., Fabrizi G. et al. // Org. Lett. — 2002. — Vol. 4, №8. — P. 1355-1358.
58. Arcadi A., Cacchi S., Cassetta A. et al. // Synlett. — 2001. — №10. — P. 1605-1607.
59. Sun Q., La Voie E.J. // Heterocycles. — 1996. — Vol. 43. — P. 737.
60. Deady L.W., Loria P.M., Quazi N.H. // Austral. J. Chem. — 1996. — Vol. 49, №4. — P. 485-488.
61. Deady L.W., Loria P.M., Rodemann T. // Aust. J. Chem. — 1998. — Vol. 51. — P. 941-945.
62. Deady L.W., Rodemann T., Finlay G.J. et al. // Anticanc. Drug Des. — 2000. — Vol. 15, №5. — P. 339-346.
63. Hein D.W., Alheim R.J., Leavitt J.J. // J. Am. Chem. Soc. — 1957. — Vol. 7-9. — P. 427-429.
64. Пат. США 3642778 // http://www.uspto.gov.
65. Коршак В.В., Русанов А.Л., Леонтьева С.Н. и др. // ХГС. — 1974. — №10. — С. 1405-1409.
66. Schvekhgeimer M.-G.A. // Chem. Heterocycl. Comp. — 2001. — Vol. 37, №4. — P. 435-492.
67. Davis M., Mann F.G. // J. Chem. Soc. — 1962. — №3. — P. 945-954.
68. Богатский А.В., Иванов Э.И., Вострова Л.Н. и др. // Укр. хим. журн. — 1979. — Т. 45, №3. — С. 225-230.
69. Вострова Л.Н., Воронина Т.А., Карасева Т.Л. и др. // Хим-фарм. журн. — 1986. — Т. 20, №6. — С. 690-693.
70. Brana M.F., Castellano J.M., Keilhauer G. et al. // Anticancer Drug Des. — 1994. — Vol. 9, №6. — P. 527-538.
71. Leistner S., Warner G., Strohscheit T.H. // Pharmazie. — 1980. — Vol. 35. — P. 293.
72. Brana M.F., Perez de Vega M.J., Perron D. et al. // J. Heterocyclic Chem. — 1997. — Vol. 34. — P. 807-812.
73. Frere S., Thiery V., Bailly C., Besson T. // Tetrahedron. — 2003. — Vol. 59, №6. — P. 773-779.
74. Soukri M., Guillaumet G., Besson T. et al. // Tetrahedron Lett. — 2000. — Vol. 41, №31. — P. 5857-5860.
75. Domon L., Le Coeur C., Grelard A. et al. // Tetrahedron Lett. — 2001. — Vol. 42, №38. — P. 6671-6674.
76. Ivashtchenko A.V., Kovalenko S.M., Drushlyak O.G. // J. Comb. Chem. — 2003. — Vol. 5, №6. — P. 775-788.
77. Погосова Ю.А., Ляхова Е.А. Тез. докл. X конф. молодых ученых и студентов-химиков Южного региона Украины, 16-17 окт. 2007 г. — Одесса, 2007. — С. 44.
78. Riou J.F., Helissey P., Grondard L., Giorgi-Renault S. // Mol. Pharmacol. — 1991. — Vol. 40, №5. — P. 699-706.
79. Lin Y.-H., Yang S.-H., Chien C.-M. et al. // Drug Develop. Res. — 2006. — Vol. 67, №9. — P. 743-751.
80. Hu X.W., Chien C.M., Yang S.H. et al. // Cell. Biol. Toxicol. — 2006. — Vol. 22, №6. — P. 417-427.
81. El-Sayed R., Wasfy A.F. // J. Chin. Chem. Soc. — 2005. — Vol. 52. — P. 129-135.
82. Bahekar R.H., Rao A.R. // Arzneimittelforsch. — 2000. — Vol. 50, №8. — P. 712-716.
83. Lyakhov S.A. Abstr. book of the 6th International Symposium on Molecular Aspects of Chemotherapy, 9-12 July 1997. — Gdansk (Poland), 1997. — P. 137.

Надійшла до редакції 06.05.2008 р.