

На правах рукописи

АНДРЕЕНКО
Юлия Александровна

**Синтез замещенных 6-сульфонилхинолин-4-карбоновых кислот
и их производных**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иваново-2006

Работа выполнена в ООО «Исследовательский Институт Химического Разнообразия»,
г. Химки Московской области

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Александр Васильевич Иващенко

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Александр Станиславович Семейкин

кандидат химических наук
Мария Владимировна Блюмина

Ведущая организация: Всероссийский научно-исследовательский ин-
ститут химических средств защиты растений

Защита состоится «11» сентября 2006 года в 10 часов на заседании диссертацион-
ного совета Д212.063.01 в ГОУ ВПО «Ивановский государственный химико-
технологический университет»
по адресу: 153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ивановского государственного химико-
технологического университета

Автореферат разослан «07» августа 2006 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета  Хелевина О. Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность, проблемы. Разработка новых высокоэффективных биологически активных веществ вызывает неослабевающий интерес. Известно достаточно большое количество разнообразных лекарственных препаратов, в молекуле которых присутствует фрагмент хинолина. Хинолин-4-карбоновые кислоты и их производные представляют существенный интерес в плане синтеза биологически активных веществ, отсюда исследования по поиску новых высокоэффективных препаратов на этой основе интенсивно развиваются.

Наиболее эффективным методом синтеза указанных молекулярных систем, то есть построение скелета молекул с учетом дальнейшей функционализации, следует признать реакцию Пфитцингера и ее модификации. Данная реакция основана на доступных исходных соединениях – изатина и его замещенных аналогов с одной стороны и метиленкарбонильных соединений с другой, - и приводит к хинолин-4-карбоновым кислотам и их производным. Варьируя субстрат и реагент, можно синтезировать широкий круг различных хинолин- и 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновых кислот, способных к дальнейшей функционализации.

Стоит проявить внимание к возможности введения сульфамидных функций в молекулярные системы хинолин- и 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновых кислот, а также хинолин-3,4-дикарбоновых кислот, на одной из стадий; сведения о подобных молекулярных системах с сочетанием указанных функций в литературе ограничены. С точки зрения разработки высокоэффективных методов получения указанных классов соединений, особенно перспективной представляется возможность вовлечения в реакцию Пфитцингера с метиленактивными соединениями сульфо- и сульфаниламидных изатинов; сведения о подобных превращениях в литературе практически единичны (А. V. Ivachtchenko *et al*, *J. Comb. Chem.*, 5, 645, 2003).

Таким образом, учитывая высокий фармакологический потенциал 6-сульфанил-хинолин- и 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновых, а также хинолин-3,4-дикарбоновых кислот и их производных, актуальной задачей представлялось разработать эффективные методы синтеза этого класса соединений, создать комбинаторные библиотеки указанных молекулярных систем.

Важным и актуальным представляется оценка специфической физиологической активности этих соединений, позволяющей использовать их в качестве «молекулярных инструментов», а также активных лекарственных субстанций, селективно подавляющих программируемую клеточную смерть – апоптоз.

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследовательских работ ООО «Исследовательский Институт Химического разнообразия» в период 2002-2005 гг. во исполнение программы «Биоскрининг активных веществ для создания готовых лекарственных средств и защиты растений» на базе ООО «Исследовательский Институт Химического Разнообразия» в рамках Федеральных целевых программ Министерства образования и науки РФ «Исследования и разработки по приоритетным направлениям науки и техники (2005-2006 годы) и «Развитие медицинской промышленности в 1998-2000 гг. и на период до 2005 года»

Цель работы

1. Разработка новых методов синтеза производных хинолин- и 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновых кислот в качестве биологически активных веществ широкого спектра применения.
2. Синтез неизвестных ранее замещенных 2-оксо-6-сульфамидл-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновых кислот, 6-сульфамидлхинолин-4-карбоновых и 6-сульфамидлхинолин-3,4-дикарбоновых кислот.
3. Создание комбинаторных библиотек разнообразных производных 2-оксо-6-сульфамидл-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновых кислот, 6-сульфамидлхинолин-4-карбоновых и 6-сульфамидлхинолин-3,4-дикарбоновых кислот и подтверждение биологической активности представленных молекулярных систем.

Научная новизна. Обнаружено необычное направление реакции Пфитцингера 5-сульфамойлизатинов в водно-спиртовой щелочи с малоновым эфиром, приводящее к неизвестным ранее 6-сульфамойлхинолин-4-карбоновым кислотам.

Впервые на основе жидкофазного параллельного синтеза с использованием реакции Пфитцингера разработан способ получения неизвестных ранее замещенных 2-оксо-6-сульфамойл-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновых кислот.

Впервые использованы в реакции Пфитцингера в качестве изитиновой компоненты коммерческие продукты - соль изитин-5-сульфокислоты и 3,3-дихлор-2-оксо-1,2-дигидро-1*H*-индол-5-сульфокислота, в результате чего стали легко доступными неизвестные ранее 2-замещенные 6-сульфохинолин-3,4-дикарбоновые кислоты.

На этой основе разработаны новые методы получения 6-сульфамойлхинолин-3,4-дикарбоновых кислот и 4-замещенных 8-сульфамойл-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]хинолин-1,3-дионов различных производных на этой основе.

Практическая значимость. В результате проведенных исследований стали легко доступными новые перспективные физиологически активные соединения, а именно, лекарственные препараты широкого спектра применения; патентоспособными являются эти соединения и методы их синтеза.

Обнаружен новый хемотип пептидных ингибиторов каспаз-3 - замещенные хинолин-карбоновые кислоты и их производные, обладающие физиологической активностью, в том числе специфической. Это позволяет использовать их в качестве «молекулярных инструментов», а также активных лекарственных субстанций, селективно подавляющих программируемую клеточную смерть (апоптоз).

Все синтезированные в ходе исследований целевые молекулярные системы протестированы на биологическую активность связи структура - *in vitro* ингибирующая каспазу-3-активность, найдены высокоэффективные ингибиторы каспазы-3, установлены наиболее перспективные для дальнейшей оптимизации лидеров сульфамойльные группировки.

Созданы комбинаторные библиотеки разнообразных сульфамойл производных хинолин- и 2-хинолон-4-карбоновых кислот с подтверждением биологической активности представленных молекулярных систем.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертации опубликованы 3 научные статьи, 11 тезисов докладов и получен патент РФ. Результаты работы представлены на научных встречах: XX Українська конференція з органічної хімії, присвячена 75-річчю з дня народження академіка О.В.Богатського (Одесса, 2004); The 9th National Conference on "Bioactive Heterocycles and Drug Discovery Paradigm" (Rajkot, Gujarat, India, 2005); Acid. 20th International Congress of Heterocyclic Chemistry (Palermo, Italy, 2005); American Chemical Society, Division of Medicinal Chemistry, Abstracts, 229th ACS National Meeting, San Diego, CA, 2005.

Положения, выносимые на защиту. Новые замещенные 2-оксо-6-сульфамойл-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновые и 6-сульфамойлхинолин-3,4-дикарбоновые кислоты, 4-замещенные 8-сульфамойл-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]хинолин-1,3-дионы и способы их получения.

Необычное направление реакции Пфитцингера 5-сульфамойлизатинов в водно-спиртовой щелочной среде при образовании *in situ* этапаля, который выигрывает конкуренцию у диэтилмалоната, приводящее к неизвестным ранее 6-сульфамойлхинолин-4-карбоновым кислотам.

Использование в реакции Пфитцингера в качестве изитиновой компоненты соли изитин-5-сульфокислоты и 3,3-дихлор-2-оксо-1,2-дигидро-1*H*-индол-5-сульфокислоты.

Комбинаторные библиотеки разнообразных производных 2-оксо-6-сульфамойл-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновых кислот, 6-сульфамойлхинолин-4-карбоновых и 6-сульфамойлхинолин-3,4-дикарбоновых кислот с подтверждением биологической активности представленных молекулярных систем.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, выводов и списка использованной литературы из 224 на-

именований и приложений. Работа изложена на 118 страницах, включает 69 рисунков, 18 схем и 11 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во Введении обоснована актуальность темы, научная новизна и практическая значимость результатов исследования, цели работы и положения, выносимые на защиту. В Литературном обзоре обобщены данные по химии изатинов и их производных, подробно рассмотрены имеющиеся литературные данные по использованию реакции Пфитцингера в синтезе хинолини- и хинолон-4-карбоновых кислот и их производных. Отдельный раздел посвящен биологической активности молекулярных систем с фрагментом хинолина и хинолона. Обосновано основное направление исследований. В Химической части содержатся основные результаты исследований и их обсуждение.

Определяющим направлением исследований, результаты которых представлены в данной работе, является использование реакции Пфитцингера в синтезе 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновых кислот, хинолин-4-карбоновых и хинолин-3,4-дикарбоновых кислот и их производных. Среди последних определяющим являлось введение в структуру целевых продуктов сульфамойльной группировки. Указанные молекулярные системы объединены общими структурными формулами и обладают определенными общими свойствами, здесь – определенным видом физиологической активности.

1. Синтез замещенных 6-сульфамойлхинолин-4-карбоновых кислот и их производных

Исследован метод синтеза замещенных 6-сульфамойлхинолин-4-карбоновых кислот (X-4-КК) и их производных на основе изатина согласно следующей схеме:

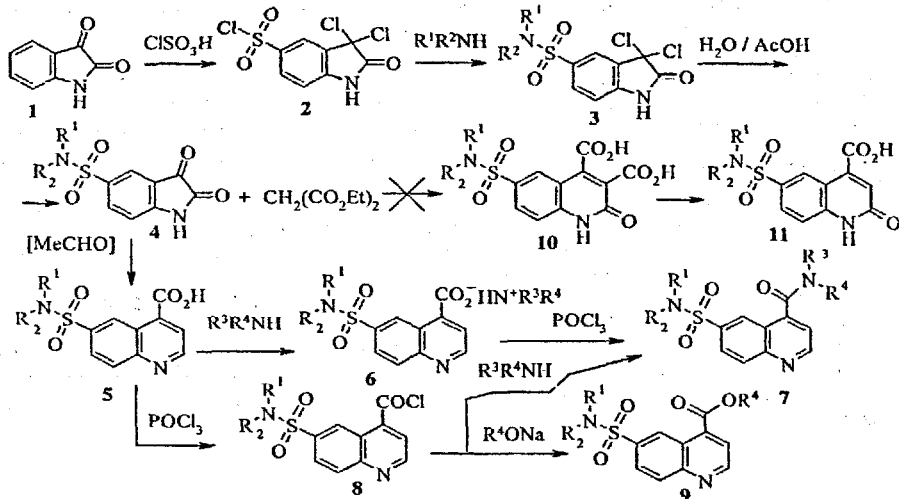


Схема 1

На первой стадии изатин 1 постепенно прибавляли к 2.3-2.5-кратному мольному избытку ClSO_3H при 55-60 °C и выдерживали при этой температуре 2-4 ч с получением после выделения с выходом до 75% 3,3-дихлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-сульфо-хлорида 2, содержащий по данным LC MS, не менее 95% основного вещества. Отметим, что сульфохлорид 2 является коммерчески доступным продуктом.

Один из основных структурных фрагментов – сульфамидный – генерировался взаимодействием сульфохлорида 2 с аминами $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ в присутствии основания. Метод заключался

в последовательном прибавлении к раствору сульфохлорида **2** в ТГФ амина (1.05 моль) и Et_3N (1.05 моль) и выдерживании при 20 °С в течение 8 ч. После отгонки растворителя в вакууме продукт **3** подвергали жидкостной хроматографии (дихлорметан-ТГФ на силикагеле). Амиды **3** выделены с выходами 54-87% и содержат, по данным LC MS, не менее 95% основного вещества.

Сульфамиды **3** превращаясь в основные прекурсоры **4**, в структуре которых присутствовали сульфамидная группа и фрагмент изатина, способный к реакции Пфитцингера. Данное превращение осуществляли обработкой сульфамидов **3** водным раствором Na_2CO_3 (1.2 моль) с последующей отгонкой воды в вакууме досуха, растворением остатка в AcOH и, далее, добавлением концентрированной HCl и кипячением в течение 1-3 ч. После отгонки растворителя в вакууме продукты экстрагировали этилацетатом, выделяли и хроматографировали на силикагеле (дихлорметан-ТГФ). Получали амиды **4** с выходами 46-82%, содержащие по данным LC MS не менее 95% основного вещества.

Взаимодействие сульфамидолизатинов **4** с метилсикарбонильными соединениями в щелочной водно-спиртовой среде имело свои особенности. Ожидаемая трансформация изатиновой компоненты **4** в замещенные 2-оксо-6-сульфамойл-1,2-дигидрохинолин-4-карбонильные кислоты **11** при введении диэтилмалопата не происходило. Основными продуктами являлись замещенные 6-сульфамойлX-4-КК **5**, образование которых - результат реакции изатинов **4** с этаналем MeCHO .

Сульфамойлизатины **4** подвергали кипячению в водно-спиртовом (1:1, об.) растворе KOH в течение 8-12 ч, после чего смесь подкисляли при охлаждении 1 N HCl до pH ~ 1. Целевые продукты выделяли экстракцией этилацетатом с последующей очисткой хроматографированием на силикагеле или кристаллизацией с выходами около 40%. По данным ИКС, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , включая НМВС и НМРС-корреляции было показано, что строение целевых продуктов соответствует формуле **5**. По данным LC MS содержание основного вещества в целевых продуктах **5** - не менее 95%.

Другой путь синтеза X-4-КК **5** заключался во взаимодействии субстрата **4** с этаналем в водном KOH с активацией реакционной массы микроволновым излучением (280 В, 2450 МГц) при 80 °С в течение 15 мин. Выход продуктов **5** составил 15-30%.

С целью объяснения этих результатов и установления возможного механизма подобной реакции были исследованы превращения субстрата **4** в водно-спиртовой среде в присутствии KOH с применением динамического LC MS-анализа реакционной массы и метода меченых атомов. На основании анализа полученных данных мы полагаем, что механизм реакции образования 6-сульфамойлX-4-КК можно представить схемой 2.

На первой стадии 5-сульфамойлизатин **4** рециклизовался под действием щелочи, превращаясь в соль 5-сульфамойлизатиновой кислоты **12**. Карбонильный атом углерода этого соединения в сильнощелочной среде подвергался нуклеофильной атаке атомом кислорода этанола, давая полуацеталь **13**. Последний трансформировался в карбанион **13a** и анион **13b** с образованием *in situ* этанала MeCHO . Последний реагировал с солью аминокетокислоты **12** в условиях реакции с образованием 6-(N-R¹-N-R²-сульфамойл)X-4-КК **5**. Отметим, что скорость реакции конденсации была существенно выше, чем в реакции с этаналем в классическом варианте.

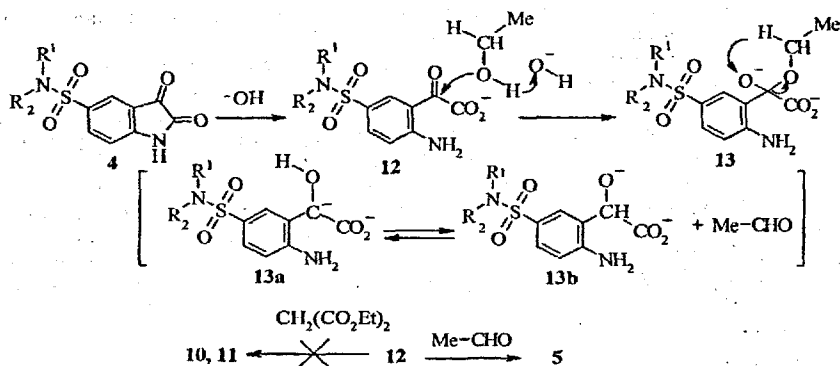


Схема 2

Вместе с тем, ожидаемый продукт конденсации с вводимым в реакцию диэтилмалонатом - 2-оксо-1,2-дигидроX-4-КК 11 или ее этиловый эфир - не были зарегистрированы в продуктах.

Для подтверждения постулируемого механизма в реакции 5-сульфоаминизатинов 4 использовали реагенты с меченым атомом углерода. Использование этанола, обогащенного ^{13}C -изотопом, приводило к образованию продуктов конденсации с этаналем - 6-(N-R¹-N-R²-сульфоамин)X-4-КК 5, который содержал метку ^{13}C . С другой стороны, введение меченого этим же изотопом диэтилмалоната $^{13}\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$ в присутствии этанола не вызывало образования каких-либо продуктов, обогащенных ^{13}C -изотопом.

Все указанные факты дают основания утверждать, что образующийся из этанола *in situ* этаналь в момент образования реагирует с аминокетокислотой 12, полностью выигрывая конкуренцию у другого вводимого в зону реакции метиленактивного соединения - диэтилмалоната. Очевидно, что электроноакцепторная сульфоаминная группировка в положении 5 ароматического кольца изатина 4 (точнее, 5-положении изатовой кислоты 12) сильно активирует карбонильный атом углерода кетогруппы, дезактивируя, в свою очередь, аминогруппу в положении 1. Это и приводит к взаимодействию в начальный момент времени именно с молекулой этанола. Логично предположить, что дальнейшие трансформации происходили *in situ* путем внутримолекулярной перегруппировки полуацетала 13 без отщепления молекулы этанола. Этими же соображениями можно объяснить сравнительно низкий выход продуктов 5 при использовании этанола в качестве реагента в традиционных для реакции Пфитцингера условиях.

Реакция кислот 5 с первичными и вторичными аминами R³R⁴NH в метаноле при комнатной температуре приводила, после отгонки растворителя, к четвертичным аммониевым солям 6 с 90-95 %-ными выходами. Последние трансформировались за 3 ч в амиды 6-(N-R¹-N-R²-сульфоамин)X-4-КК 7 при действии POCl₃ при кипении реакционной массы. После отгонки избытка POCl₃ и добавления воды смесь нейтрализовали NaHCO₃ до pH ~8-9. Амиды 7 выделяли с выходами 20-90 %.

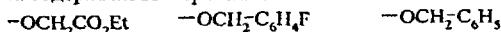
По другой процедуре аммонийные соли 6 подвергали дегидратации действием *n*-толуолсульфокислоты TsOH в кипящем толуоле в течение 60 ч с азеотропной отгонкой воды. После этого растворитель отгоняли в вакууме, продукты 7 очищали жидкостной хроматографией на силикагеле с последующей кристаллизацией из подходящего растворителя.

Амиды 7 были синтезированы также с промежуточным генерированием соответствующих хлорангидридов 8 обработкой кислот 5 POCl₃. Реакцию хлорангидризации проводили при 70 °C в течение 15 мин, затем смесь выдерживали при 20 °C 2 ч. Выходы хлорангидридов 6-(N-R¹-N-R²-сульфоамин)X-4-КК составили 90-95 %. Последующую реакцию их с ами-

нами R^3R^4NH в диоксане осуществляли при $75^\circ C$ в течение 1 ч, выходы амидов **7** после выделения описанными выше способами составили 60-90 %).

В структурах молекулярных систем **7** достигнуто сочетание сульфамидных и карбоксамидных функций в ядрах определяющего всю систему хинолинового фрагмента. Строение и чистота амидов **7** было доказано методами спектроскопии ЯМР 1H и LC/MS. Так, в спектрах ЯМР наблюдались сигналы в области 6.60-9.3 м. д., образование амидных группировок подтвердилось наличие сигналов в области 0.72-0.89 м. д. для H-3 и H-5.

Функционализация кислот **5** проводилась также синтезом их эфиров **9** на основе взаимодействия их хлорангидридов с солями гидроксилсодержащих соединений формулы R^4ONa . Другой подход, касающийся синтеза бензиловых эфиров, заключался во взаимодействии солей кислот **5** и бензилбромидов формулы $ArCH_2Br$. Таким образом, данными методами получены соединения **9** с сочетанием сульфамидных и сложнэфирных функций. Реагенты R^4ONa содержали R^2 строения:



По данным LC/MS содержание основного вещества в целевых продуктах **7** и **9** составляло не менее 95 %.

Для расширения ассортимента X-4-КК в качестве метиленактивных соединений в реакции с изатинами **4** или **14** в щелочной среде использованы метиленактивные реагенты общей формулы $R^5COCH_2R^6$; в результате синтезированы не описанные ранее 2- R^5 -3- R^6 - R^7 -6-(N - R^1 - N - R^2 -сульфамойл)X-4-КК **15**:

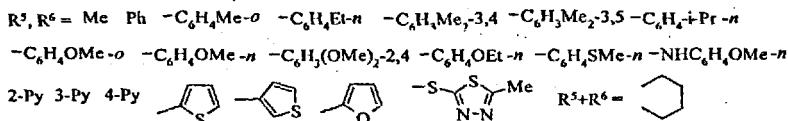
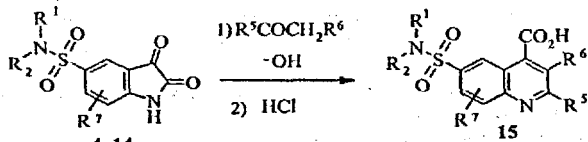


Схема 3

Общий метод заключался в том, что к суспензии изатина **4** или **14** в воде прибавляли в атмосфере азота KOH (10 моль). После выдержки при $20^\circ C$ до полного растворения субстрата (что говорило об образовании соли изатовой кислоты **12**) прибавляли метиленактивное соединение формулы $R^5COCH_2R^6$ (2.8 моль) и перемешивали 8-12 ч. Выделение кислот **15** проводили подкислением при охлаждении концентрированной HCl до pH 5. Выходы кислот **15**, содержащих по данным LC MS не менее 95% основного вещества, составили 60-87%.

Кислоты **15** подвергались функционализации – получение амидов **7** или эфиров **9** - с использованием описанных выше методов (схема 1). Амиды **7b** были также синтезированы на основе кислот **15** с использованием 1,1'-карбонилдидимидозола (CDI) и промежуточным образованием имидзолидов **7a**:

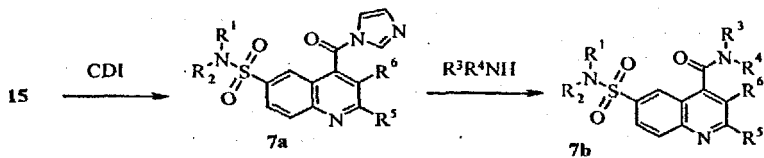


Схема 4

К раствору кислоты **15** в дихлорметане при 20 °С прибавляли CDI (1.1 моль) и перемешивали реакционную массу до полного растворения кислоты **14**. В зависимости от строения кислоты **15** время реакции составляло от 30 мин до нескольких часов. К раствору промежуточных имидазолидов **7a** добавляли амин R^3R^4NH (1.1 моль), и реакционную смесь кипятили 5 ч. Амиды **7b** после выделения обычными способами и очистки кристаллизацией получены с выходами 15-87%.

Одним из вариантов данного метода было получение незамещенных X-4-карбоксамидов **7b** ($R^3 = R^4 = H$) – с использованием в качестве основания в реакции Пфитцингера 25 %-ного водного аммиака. Так, при взаимодействии 6-(метилпиперидино-сульфонил)изитина с ацетоном (30 моль) в 25 %-ном NH_3 (160 моль) 2 ч при 20 °С, с последующей выдержкой в течение 15 ч при кипении реакционной массы был получен амид 2-метил-6-(4-метилпиперидин-1-сульфонил)X-4-КК с выходом 34 %.

Таким образом, на основе 6-сульфамойлX-4-КК **5** и **15** произведена жидкофазным параллельным синтезом комбинаторная библиотека 214 разнообразных 6-сульфамойлX-4-карбоксамидов **7** и **7b**.

2. Синтез замещенных 2-оксо-6-сульфамойл-1,2-дигидрохинолин-4-карбонзвых кислот и их производных

Поскольку попытка синтезировать 2-оксо-6-сульфамойл-1,2-дигидроX-4-КК **10** закончилась неудачей, проведена реакция изитина **1** с диэтилмалонатом в водно-щелочной среде, проводящая к этил-2-оксо-1,2-дигидроX-4-карбоксамату **16**. Синтез данного прекурсора и его дальнейшие трансформации показаны на схеме:

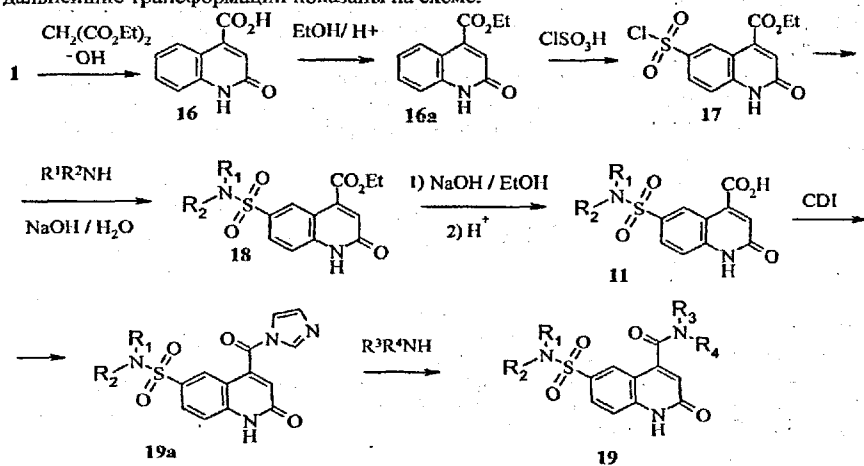


Схема 5

Первую стадию – формирование фрагмента 2-хинолона – проводили взаимодействием эквивалентных количеств изитина **1** и диэтилмалоната $CH_2(CO_2Et)_2$ в стандартных для реакции Пфитцингера условиях: KOH (1 моль), $EtOH/H_2O$, кипение, 8-12 ч. Продуктом реакции являлась кислота **16**, которая путем этерификации была переведена в эфир **16a**.

Последний постепенно прибавляли к избытку $ClSO_3H$ и выдерживали при комнатной температуре 1 ч, затем 5 ч при 50-60 °С. Последующие высаживание на лед и очистка кристаллизацией из $AcOH$ привело к сульфохлориду **17** с выходом 70 %.

Данный интермедат конвертировали в сульфамидоэфиры **18**. Реакцию проводили согласно следующей методике: к водному раствору $NaOH$ прибавляли при перемешивании сульфохлорид **17** и амин R^1R^2NH (1.1 моль). Реакционную массу перемешивали 3 ч при ком-

натной температуре, поддерживая pH реакционной смеси ~8-9. Затем реакционную смесь при охлаждении подкисляли 20 %-ной H_2SO_4 до pH 5, полученный продукт промывали кипящим этилацетатом. Выходы сульфамидоэфиров **18** составили 65-78 %.

После перевода эфиров **18** в кислоты **11** щелочным гидролизом (выходы продуктов - 50-80 %) следующую задачу - трансформацию 2-оксо-6-сульфамойл-1,2-дигидроХ-4-КК **11** в соответствующие карбоксамиды **19** осуществляли согласно схеме 5 с использованием *N,N*-карбонилдипиридазола (CDI) в качестве реагента. Выбор данного способа амидизации кислот **11** обусловлен тем, что описанные выше методы для синтеза амидов хинолиин-4-карбоновых (схема 3) не могут быть реализованы для 1,2-дигидроХ-4-КК. Лактим-лактимная таутомерия этих молекулярных систем исключает применение таких реагентов, как $POCl_3$ или $SOCl_2$.

Превращение Х44-КК **11** в соответствующие амиды **19** - осуществляли в две стадии. Первая заключалась во взаимодействии их с эквивалентным количеством *N,N'*-карбонилдипиридазола (CDI) в ДМФА при 80 °С в течение 3 ч.

На второй стадии к полученному раствору имидазолида **19a** без выделения его из реакционной массы, добавляли раствор амина R^3R^4NH в ДМФА, после чего смесь выдерживали в тех же условиях 8 ч. Выходы (*N*- R^3 -*N*- R^4)амидов-6-(*N*- R^1 -*N*- R^2) сульфамойл-1,2-дигидроХ-4-КК **19** составили 60-80 %.

Строение и чистота амидов **19** подтверждались методами спектроскопии ЯМР 1H , а также LC MS. В спектрах ЯМР наблюдались сигналы в области 6.60-9.3 м. д., образование амидных группировок подтвердило наличие сигналов в области 0.48-0.52 м. д. протонов H^3 и H^5 , что отлично от приведенных выше значений аналогичных областей в спектрах амидов **7**; кроме того, наблюдались сигналы N^1 -H-протонов в виде уширенного синглета в области 12.25-12.31 м. д. По данным LC MS содержание основного вещества в целевых продуктах **19** - не менее 95 %.

Возможный путь синтеза 2-оксо-1,2-дигидроХ-4-КК **22** осуществлен по варианту Хальберкана перегруппировкой *N*-ацетилизатина в водно-щелочной среде с рециклизацией исходного продукта **20** и последующей внутримолекулярной реакцией Пфитцингера согласно схеме 6.

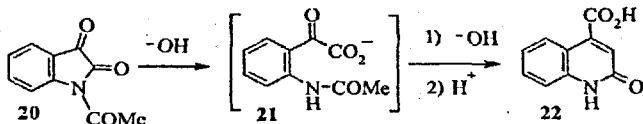


Схема 6

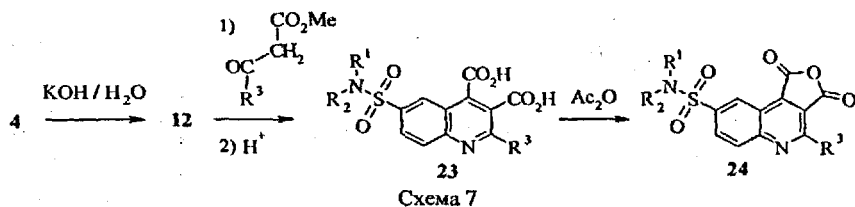
Дальнейшие превращения кислоты **22** в амиды **19** осуществляли в соответствии с описанными выше процедурами аналогично схеме 3.

На основе 2-оксо-6-сульфамойл-1,2-дигидроХ-4-КК **11** произведена жидкофазным параллельным синтезом комбинаторная библиотека 373 разнообразных 2-оксо-6-сульфамойл-1,2-дигидроХ-4-карбоксамидов **19**.

3. Синтез замещенных 6-сульфамойлхинолин-3,4-дикарбоновых кислот и их производных

Взаимодействие 5-сульфамойлизатинов **4** с эфирами β -кетокислот $R^3COCH_2CO_2Me$ в условиях реакции Пфитцингера приводило к ряду замещенных 6-сульфамойлХ-3,4-дикарбоновых кислот (диКК) **23** (схема 7).

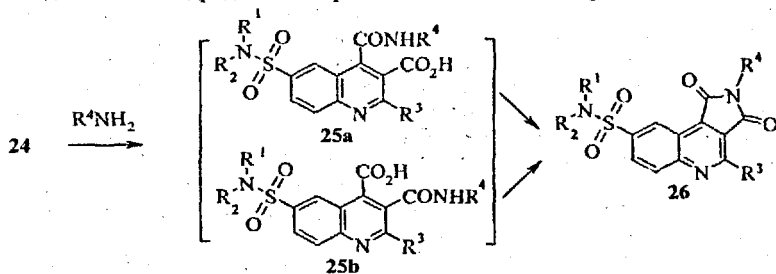
По данному способу к суспензии **4** в воде в атмосфере азота прибавляли КОН (11 моль), после растворения осадка (происходило образование изотовой кислоты **12**) прибавляли при комнатной температуре метиленактивное соединение - эфир β -кетокислоты $R^3COCH_2CO_2Me$ (2.8 моль) - и выдерживали 8-12 ч. Реакционную массу нейтрализовали при охлаждении концентрированной HCl до pH 5. Выходы 6-сульфамойлХ-3,4-диКК **23** составили 59-95%.



Группировки R^3 в эфирах $R^3COCH_2CO_2Me$ были выбраны из группы, содержащей: Me, Pr, *i*-Pr, Bu, *t*-Bu, CF_3 , CH_2OMe , $(CH_2)_2OMe$, Ph, 2-Py, 4-Py, 1-Ad, 2-furyl

Соединения **23** переводили в соответствующие ангидриды {4- R^3 -1,3-диоксо-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]X-8-(N - R^1 - N - R^2)сульфамиды} **14** (%) действием Ac_2O (~ 40 моль) при 100 °С до полного растворения субстрата, охлаждением до 0 °С и выдержкой 3-4 ч. Выходы ангидридов **14** после выделения обычными методами составили 50-88 %.

Взаимодействию ангидридов **14** с первичными аминами R^4NH_2 - на схеме 8 :



В ходе процесса в среде пиридина при комнатной температуре за 1 ч происходило образование амидокислот **25a** и **25b** в качестве промежуточных продуктов, которые, как правило, без выделения из реакционной массы подвергались имидизации введением Ac_2O и выдержкой при 80 °С в течение 30 мин.

По нашему мнению, первая стадия - реакция нуклеофильного замещения при карбонильном атоме углерода в ангидриде **24** - протекала преимущественно в направлении амидокислоты **25a**, поскольку 4-С-атом более активирован.

Выходы имидов **26** {2- R^3 -4- R^4 -1,3-диоксо-1,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]X-8-(N - R^1 - N - R^2)сульфамидов} составили 60-65 %.

По другому способу смесь эквимолярных количеств фуоро[3,4-*c*]хинолин-1,3-дионов **24** и аминов R^4NH_2 кипятили 24 ч в толуоле с азеотропной отгонкой воды, после чего растворитель отгоняли в вакууме. Продукт экстрагировали метиленхлоридом и выделяли обычными методами. После хроматографирования на силикагеле (CH_2Cl_2 , затем CH_2Cl_2 -MeOH, 99:1, об.) имиды **26** получены с выходами 11-78%.

Еще один вариант синтеза имидов **26** заключался в использовании 6-сульфамойлX-3,4-диКК **23**, которые подвергались действию CDI (2.2 моль) в *N*-метилпирролидоне с последующим введением аминов R^4NH_2 и выдержкой в течение 1 ч при комнатной температуре, затем 2 ч при 80 °С. После выделения и очистки известными способами получали соединения **26** с выходами 45-92%.

Разработан также способ получения 6-сульфоX-3,4-диКК **28** на основе Na-соли 2,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-идол-5-сульфонокислоты (5-изатинсульфонокислоты) **27**:

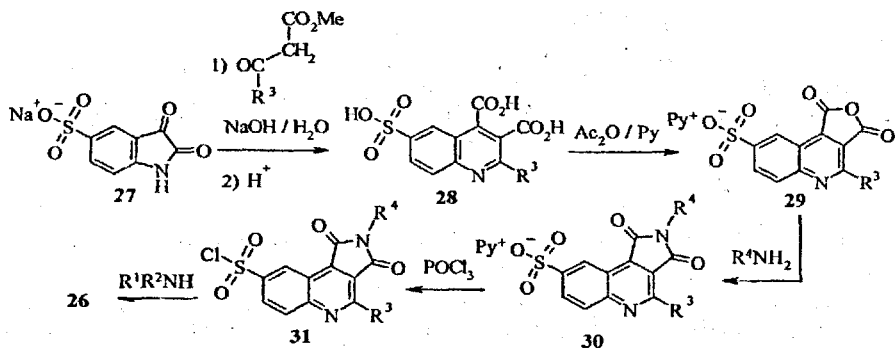


Схема 9

Реакцию этого коммерчески доступного продукта с метиленактивными соединениями проводили в воде (20 °С, 12 ч) в присутствии $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (11 моль) аналогично описанной выше процедуре. Выходы 6-сульфо-X-3,4-диКК 28 составили 60-95%.

На этой основе предложен альтернативный путь синтеза имидов 26: на основе 6-сульфо-X-3,4-диКК 28 синтезируются пиридиниевые соли сульфокислот 29 (в сочетании с фрагментом ангидрида X-диКК). Способ заключался в том, что диКК 28 в пиридине с введением Ac_2O превращалась за 3 ч при 50-60 °С в пиридиний 1,3-диоксо-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-6-сульфонаты 29 с выходами после выделения 71-95%.

Данные соединения кипятили 3-5 ч в Ac_2O с эквимолярными количествами первичных аминов R^4NH_2 , в результате чего, после отгонки части растворителя в вакууме, выделяли Py -соли имидосульфокислот 30 с выходами 75-97 %.

При кипячении этих соединений в сульфолане в присутствии POCl_3 (7.5 моль) с последующим высаживанием на лед выделяли сульфохлориды 31, выходы которых после очистки составили 55-85%. Соединения 30 растворяли в диоксане, и к полученному раствору добавляли амин $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ (1.1 моль) и *N*-метилморфолин в качестве основания. Реакционную массу нагревали при 60 °С 3 ч, прибавляли воду, осадок отделяли, и, в случае необходимости, очищали кристаллизацией или флэшхроматографией на силикагеле. В результате синтезирован ряд имидов 26 с выходами 35-95%.

Соединение 26 [$\text{R}^1+\text{R}^2 = N$ -морфолино, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = (\text{CH}_2)_2\text{OAc}$] модифицировали конденсацией (по типу кротоновой) с *n*-трифторметилбензальдегидом в Ac_2O в присутствии ZnCl_2 с получением сульфамидоимида 26 с $\text{R}^3 = \text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ -*n*.

Разработан способ получения ангидридов 24 на основе 2,3-дихлор-7- R^7 -2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-5-сульфамидов 3. Они подвергались взаимодействию с эфирами β -кетокислот - этил-2-оксо-3- R^3 -пропаноатами - в условиях реакции Пфитцингера. При этом происходила *in situ* щелочного реакция гидролиза атомов хлора с последующей конденсацией. После подкисления и выделения обычными приемами получены кислоты 23.

Предложен другой подход к синтезу аналога соединений 24, заключающийся в использовании диэтил-2-оксоуксината $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{CO}-\text{CO}_2\text{Et}$ в качестве метиленактивного соединения в реакции Пфитцингера с 5-(1-морфолино)сульфонил-3,3-дихлор-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индолом 3 ($\text{R}^1+\text{R}^2 = N$ -морфолино) в присутствии KOH в воде:

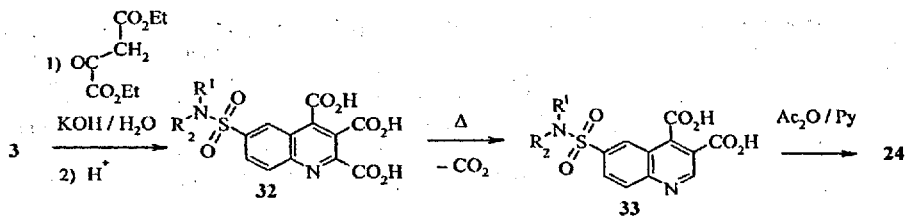


Схема 10

Продуктом этого превращения являлась 6-(1-морфолино)сульфонил-Х-2,3,4-триКК 32. Ангидрилизацию с одновременным декарбоксилированием проводили действием избытка Ac_2O в присутствии пиридина аналогично описанному выше. Наиболее вероятный путь протекания этой реакции отображен на схеме 10: первоначальное декарбоксилирование с образованием Х-3,4-диКК 33, дегидратация которой приводила к ангидриду 24. Данное заключение следует из того, что декарбоксилирование в подобных молекулярных системах протекает уже при сравнительно низких температурах ($50-60^\circ\text{C}$), и наиболее активированной карбоксильной группой является таковая в положении 2. Она активирована акцепторными 1-атомом азота (а также 3,4- CO_2H -группами) сильнее, чем 4-карбоксильная.

Для расширения ряда имидов 6-сульфоил-Х-3,4-диКК 26 [$\text{R}^1 + \text{R}^2 = N$ -морфолино, $\text{R}^4 = (\text{CH}_2)_2\text{OAc}$] синтезирован 2-хлорзамещенный аналог, как это представлено на схеме:

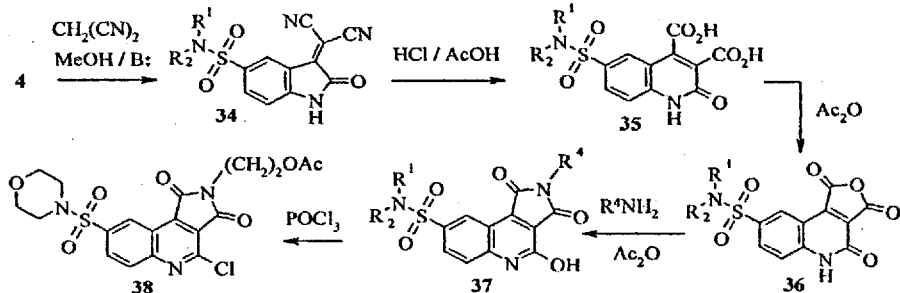


Схема 11

Соединение 38 способно к дальнейшей модификации путем ароматического нуклеофильного замещения атома хлора, который находится в 2-положении ядра хинолина и, соответственно, обладает высокой подвижностью в указанной реакции. Продукты данных превращений привлекли внимание в связи с высоким фармакологическим потенциалом подобных молекулярных систем.

Синтез проводили с использованием замещенного изатина 4 [$\text{R}^1 + \text{R}^2 = N$ -морфолино], конденсацию которого с малонитрилом $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ проводили в среде MeOH в присутствии N -метилморфолина как основания (В:) при кипении реакционной массы в течение 12 ч. Выход 2-[5-(морфолин-4-сульфонил)-2-оксо-1,2-дигидроиндол-3-илден]малонитрила 35 после выделения из реакционной массы составил 96 %.

Интермедиат 34 превращали в 6-(морфолин-4-сульфонил)-2-оксо-1,2-дигидроХ-4-диКК 35 с выходом 43 % посредством реакций перегруппировки и конденсации обработкой смеси соляной и уксусной кислот, выход ангидрида 36 после дегидратации под действием Ac_2O (100°C , 30 мин) составил 91 %.

Ангидрид 36 трансформировали в имид реакцией с 2-аминоэтанолом в среде пиридина при 20°C в течение 1ч, затем вводили Ac_2O и выдерживали при 80°C в течение 30 мин, по-

сле чего выделяли с выходом 86 % гидроксимид **37** [$R^4 = (CH_2)_2OAc$]. В последнем продукте гидроксигруппу замещали на атом хлора действием $POCl_3$ при кипении реакционной массы в течение 1 ч. Выход целевого продукта - этил-2-(4-хлор-8-(морфолин-4-сульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидропирроло[3,4-*c*]X-2-ил)этаната **38** на последней стадии составил 96 %.

Подвижность атома хлора в субстрате **38** при атаке нуклеофильными реагентами позволили синтзировать ряд его 4-замещенных. На схеме 12 представлены реакция нуклеофильного замещения атома хлора под действием *N*- и *S*-нуклеофилов и продукты дальнейших превращений.

Реакция хлорзамещенного субстрата **38** с тиомочевинной $(NH_2)_2CS$ в кипящем 2-пропанол в течение 30 мин привела к продукту **39a** с выходом 75 %; самопроизвольный гидролиз его вызвал образование соответствующего тиола и, далее, при медленном окислении - дисульфида.

Замещение с участием метилмеркаптоэтаноата $HSC_2H_4CO_2Me$ в метилцеллозольве в присутствии CS_2CO_3 в качестве депротонирующего агента позволило получить продукт **39b** с выходом 65 %. Последний окисляли до сульфоксида **39c** действием *m*-хлорнадбензойной кислоты в дихлорметане при 0 °C; выход **39c** составил 70 %. Сульфон **39d** синтезировали с выходом 56 % из сульфида **39b** с использованием 3-х кратного избытка того же реагента, но при 50 °C за 1.5 ч.

Замещение с участием *N*-нуклеофилов - морфолина, (2*R*)-2-аминометилсукцината или 4-фтор-3-хлоранилина - проводили по общей методике: *i*-PrOH, кипение реакционной массы, 20-60 мин; продукты замещения - **40a**, **40b** и **40c** соответственно - были выделены с выходами 45-77%.

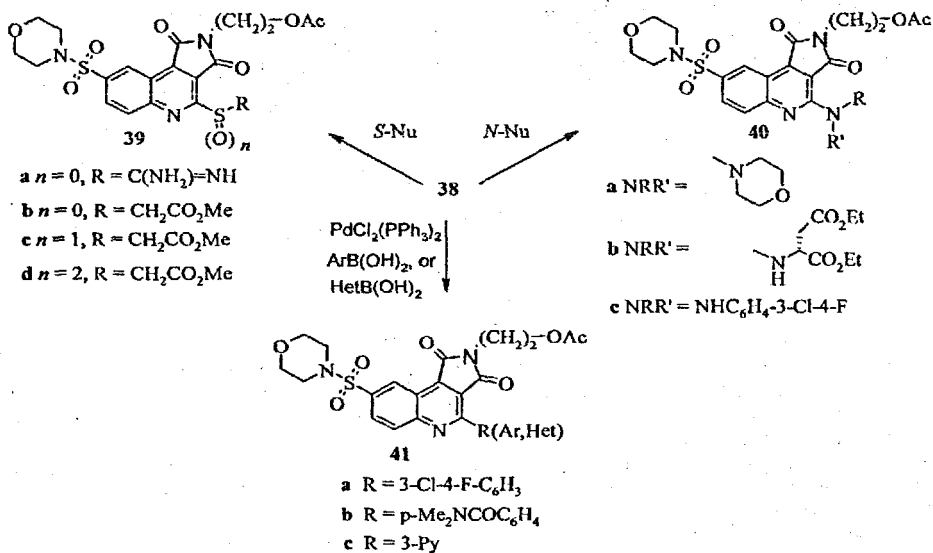


Схема 12

Проведено также арилирование и гетерилирование в положении 4 соединения **38** с использованием борорганических реагентов. Так, применение арилборных кислот $ArB(OH)_2$ в сочетании с каталитической системой $PdCl_2(PPh_3)_2$ позволило получить соединения **41a**, **41b** и **41c** с выходами 30-60%.

4. Биологическая активность 6-сульфамонлхинолин-4-карбоновых, 2-оксо-6-сульфамонл-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновых кислот и 6-сульфамонлхинолин-3,4-дикарбоновых кислот и их производных

Синтезированные 6-сульфамонлХ-4-КК, 2-оксо-6-сульфамонл-1,2-дигидроХ-4-КК и 6-сульфамонлХ-3,4-диКК и их производные были испытаны в качестве потенциальных физиологически активных соединений. Более конкретно, установлена специфическая физиологическая активность этих соединений, позволяющая использовать их в качестве «молекулярных инструментов», а также активных лекарственных субстанций, селективно подавляющих программируемую клеточную смерть (апоптоз – Apoptosis). Повышенная активация апоптоза является причиной таких заболеваний как кардиоваскулярные (например, острые ишемические поражения - инсульт, инфаркт миокарда), нейродегенеративные, например, болезни Паркинсона и Альцгеймера, вирусные заболевания (например, гепатит-С и СПИД) – в связи с этим поиск и разработка новых лекарственных препаратов, подавляющих апоптоз является актуальнейшей задачей современной науки.

В результате проведенных исследований, направленных на поиск новых биологически активных соединений, в том числе селективно подавляющих апоптоз, обнаружен новый хемотип пептидных ингибиторов каспаз-3. Ими являются замещенные Х-4-КК и их производные, обладающие указанной физиологической активностью, в том числе специфической. Антипротеазная активность синтезированных соединений определялась согласно известному методу (H. R. Stennicke, G. S. Salvesen, *J. Biol. Chem.*, 272, 25719, 1997) на 9 сериновых протеазах (Каспазы 1-9), которые вовлечены в регуляцию запрограммированной клеточной смерти (апоптозис) и воспалительных процессов. Активность каспаз определялась по скорости расщепления соответствующего субстрата, представляющего собой пептид со специфичной для каждой используемой каспазы последовательностью аминокислот с присоединенной флуоресцентной группой (метилкумарин).

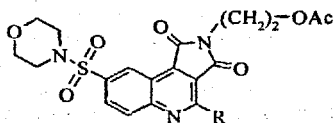
Наибольшую активность среди исследованных хемотипов показали имиды 6-сульфамонлхинолин-3,4-дикарбоновых кислот, то есть соединения общей формулы 26, 39, 40 и 41. Причем лучшие результаты были показаны при наличии в сульфамидном фрагменте - морфолина, а в имидном фрагменте – гидроксизтиламина или его замещенных аналогов.

Антиапоптозная активность определялась по известному методу (S. W. Burchiel *et al*, *Methods*, 21, 221-230, 2000) на клеточной линии 3Т3, полученной из АТСС (American Type Culture Collection). В качестве примера в Таблице приведены результаты исследований для соединений общей формулы 26, 39, 40 и 41.

На основании исследования *in vitro* ингибирующей каспазу-3-активности синтезированных соединений найдены высокоэффективные ингибиторы каспазы-3.

Наибольшую активность среди исследованных молекулярных систем проявили соединения, имеющие в положении 4 алкильные, арильные и гетерильные группировки. Они продемонстрировали ингибирующую каспазу-3-активность IC₅₀ в пределах 20-60 нМ. 4-Меркаптопроизводные и их окисленные аналоги имели более низкую активность (IC₅₀ 290-1290 нМ). 4-Алкиламино- и 4-ариламино-замещенные аналоги показали существенно более низкую активность : IC₅₀ 5000-30000 нМ.

Значения *in vitro* ингибирующей каспазу-3 активности сульфамидоамидов



R	IC ₅₀ , nM
H	28 ± 2
Me	23 ± 2
<i>i</i> -Pr	40 ± 3
Ph	27 ± 3
2-furyl	36 ± 4
CH=CH-C ₆ H ₄ -CF ₃ - <i>n</i>	33 ± 3
OH	10900 ± 3800
Cl	294 ± 16
S-C(NH ₂)=NH	255 ± 20
S-CH ₂ C(O)OMe	1290 ± 30
1-morpholyl	15350 ± 3500
NH-CH(CO ₂ Et)CH ₂ -C(O)OEt	5190 ± 2700
NH-C ₆ H ₃ -3-Cl-4-F	27900 ± 3300
SO-CH ₂ CO ₂ Me	352 ± 21
SO ₂ -CH ₂ CO ₂ Me	362 ± 26
C ₆ H ₄ -(CONMe ₂)- <i>n</i>	58 ± 6
C ₆ H ₃ -3-Cl-4-F	33 ± 4
3-Py	33 ± 5

Установлены наиболее перспективные для дальнейшей оптимизации лидеров сульфамидные группировки. Показано, что переход от 2-(2-гидроксиэтил)-4-метил-8-сульфамойл-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]хинолин-1,3-дионов к 2-(2-ацетилоксиэтил)-производным сопровождается 1.3-5-кратным увеличением ингибирующей каспазу-3 активности. Лидером этого ряда соединений является 2-(2-ацетилоксиэтил)-4-метил-8-(морфолино-4-сульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]X-1,3-дион, для которого IC₅₀ = 23 нМ.

Созданы фокусированные библиотеки и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения; разработаны способ их получения и применения для лечения и предупреждения развития различных заболеваний, в том числе связанных с повышенной активацией апоптоза.

ВЫВОДЫ

1. Обнаружено необычное превращение 5-сульфамойлазинов в водно-спиртовой щелочи с образующимся в условиях реакции Пфитцингера этапалем, который выигрывает конкуренцию за субстрат у малонового эфира, приводящее к неизвестным ранее 6-сульфамойлхинолин-4-карбоновым кислотам. На их основе произведена жидкофазным параллельным синтезом комбинаторная библиотека 214 разнообразных 6-сульфамойлхинолин-4-карбоксамидов.

2. Впервые с использованием реакции Пфитцингера разработан способ получения и осуществлен синтез неизвестных ранее замещенных 2-оксо-6-сульфамойл-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновых кислот, на основе которых разработан протокол производства и произведена жидкофазным параллельным синтезом комбинаторная библиотека 373 разнообразных 2-оксо-6-сульфамойл-1,2-дигидрохинолин-4-карбоксамидов.

3. Впервые в качестве изатиновой компоненты в реакции Пфитцингера использованы коммерчески доступные натриевая соль изатип-5-сульфокислоты и 3,3-дихлор-2-оксо-1,2-дигидро-1*H*-индол-5-сульфокислота, в результате чего стали легко доступными неизвестные ранее 4-замещенные 6-сульфохинолин-3,4-дикарбоновые кислоты.

4. Разработан протокол производства и произведена жидкофазным параллельным синтезом комбинаторная библиотека 352 разнообразных 4-замещенных 8-сульфамойл-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]хинолин-1,3-дионов двумя альтернативными путями: как через пиридиниевые соли 4-замещенных 1,3-диоксо-1,3-дигидро-фуро[3,4-*c*]хинолин-8-сульфокислот, так и последовательным взаимодействием 6-сульфамойлхинолин-3,4-дикарбоновых кислот с карбодимидазолом и циклизацией образующихся имидазolidов первичными аминами.

5. Разработан метод получения широкого ряда 4-замещенных 8-сульфамойл-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]хинолин-1,3-дионов последовательным превращением 4-оксо-8-сульфамойл-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]хинолин-1,3-дионов в 4-хлор-8-сульфамойл-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]хинолин-1,3-дионы и взаимодействием последних с различными нуклеофилами или введением их в реакцию Судзуки.

6. На основании исследования связи структура - *in vitro* ингибирующая каспазу-3 активность установлены наиболее перспективные для дальнейшей оптимизации сульфамойльные группировки. Лидером этого ряда соединений является 2-(2-ацетилоксиэтил)-4-метил-8-(морфолино-4-сульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]хинолин-1,3-дион, для которого IC₅₀ = 23 мМ. Показано, что переход от 2-(2-гидроксиэтил)-4-метил-8-сульфамойл-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]хинолин-1,3-дионов к 2-(2-ацетилоксиэтил)-производным сопровождается 1.3-5-кратным увеличением ингибирующей каспазу-3 активности.

Автор выражает глубокую признательность всем соавторам своих работ, также организациям и отдельным лицам, оказавшим неоценимую помощь при выполнении описанных исследований.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Ivachtchenko A.V., Kobak V.V.,...Kuzovkova (Andreenko) J.A. *et al.* / An Efficient, Parallel Liquid-Phase Synthesis of *N*-Substituted 6-Aminosulfonyl-2-Oxo-1,2-Dihydroquinoline-4-Carboxamide and 6-Aminosulfonylquinoline-4-Carboxamide Derivatives // J. Comb. Chem. – 2005. – Vol. 7. – P. 227-235.

2. Kravchenko D.V., Kuzovkova (Andreenko) J.A., Kysil V.V. *et al.* / Pyrrolo[3,4-*c*]quinoline-1,3-diones as potent caspase-3 inhibitors: SAR of the 4-substituted 2-(2-acethyloxyethyl)-8-(morpholine-4-sulfonyl)-pyrrolo[3,4-*c*]quinoline-1,3-diones. // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48. – P. 3680-3683.

3. Иващенко А.В., Кобак В.В.,...Кузовкова (Андреевко) Ю.А. и др. / Замещенные 6-сульфо-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновые кислоты и их производные (варианты) и фокусированная библиотека. // Патент RU 2260002, *публ. Бюл. № 25*, 2005

4. Иващенко, А.В., Кобак В.В., Кузовкова (Андреевко) Ю.А., Ильин А.П., Кравченко В.В., Ткаченко С.Е., Хват А.В., Окунь И.М. / Хинолинкарбоновые кислоты, их производные, фокусированная библиотека. Международная заявка на патент PCT RU 2004/000081, *публ. WO 2004/078731*, 2004.

5. Ivachtchenko A.V., Kobak V.V.,...Kuzovkova (Andreenko) Y.A. *et al.* / An Efficient, Parallel Liquid-Phase Synthesis of *N*-Substituted 6-Aminosulfonylquinoline-4-Carboxamide Derivatives. // Тези доповідей XX Українськ. конф. з органічної хімії, присвячена 75-річчю з дня народження академіка О.В. Богатського. Ч. I. - Одеса, 2004, С. 188.

6. Ivachtchenko A.V., Kysil V.M.,...Kuzovkova (Andreenko) Y.A. *et al.* / Synthesis of Substituted 1,3-Dioxo-1,3-dihydrofuro[3,4-*c*]quinoline-8-sulfonic acid Amides./ Тези доповідей XX Українськ. конф. з органічної хімії, присвячена 75-річчю з дня народження академіка О.В. Богатського. Ч. I. - Одеса, 2004, С. 184.

7. Ivachtchenko A.V., Kysil V.M.,...Kuzovkova (Andreenko) Y.A. *et al.* / Parallel Liquid-Phase Synthesis of N-Substituted 6-Aminosulfonyl-2-Oxo-1,2-Dihydroquinoline-4-Carboxamides. // Тези доповідей XX Українськ. конф. з органічної хімії, присвячена 75-річчю з дня народження академіка О.В. Богатського. Ч. I. - Одеса, 2004, С. 179.
8. Ivachtchenko A.V., Kysil V.M.,...Kuzovkova (Andreenko) Y.A. *et al.* / Combinatorial Libraries of Substituted 1,3-Dioxo-1,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]-quinoline-8-sulfonic acid and their Amides, // Тези доповідей XX Українськ. конф. з органічної хімії, присвячена 75-річчю з дня народження академіка О.В. Богатського. Ч. I. - Одеса, 2004, С. 176.
9. Ivachtchenko A.V., Kysil V.M., Kuzovkova (Andreenko) Y.A. *et al.* / 1,3-Dioxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]quinoline Combinatorial Libraries. // Abstracts of Scientific Papers of the 9th National Conference on "Bioactive Heterocycles and Drug Discovery Paradigm", P-142. - Rajkot, Gujarat, India, 2005, P. 184.
10. Ivachtchenko A.V., Savchuk N.,...Kuzovkova (Andreenko) Y.A. *et al.* / Combinatorial Libraries of novel 3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-6-carboxamide. // Abstracts of Scientific Papers of the 9th National Conference on "Bioactive Heterocycles and Drug Discovery Paradigm". Abstracts of Scientific Papers, P-142. - Rajkot, Gujarat, India, 2005, P. 185.
11. Ivachtchenko A.V., Savchuk N.,...Kuzovkova (Andreenko) Y.A. *et al.* / Combinatorial Libraries of Substituted 1,3-Dioxo-1,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]quinoline-8-sulfonic acids and their Amide Derivatives. // Abstracts of Scientific Papers of the 9th National Conference on "Bioactive Heterocycles and Drug Discovery Paradigm". - Rajkot, Gujarat, India, 2005, P-142, P. 186.
12. Kravchenko D.V., Kuzovkova (Andreenko) Y.A., Kysil V.V. *et al.* / Synthesis and Selective Decarboxylation of 6-(Morpholine-4-sulfonyl)-quinoline-2,3,4-tricarboxylic Acid. // Book and Abstracts of Scientific Papers of the 20th International Congress of Heterocyclic Chemistry. - Palermo-Italy, 2005, 2-PO3, P. 316.
13. Kravchenko D.V., Kuzovkova (Andreenko) Y.A., Kysil V.V. *et al.* / Synthesis of Substituted 2-(2-Hydroxyethyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]quinoline-8-sulfonic Acid Amides as Potent Caspase-3 Inhibitors. // Book and Abstracts of the 20th International Congress of Heterocyclic Chemistry. - Palermo-Italy, 2005, 2-PO14, P. 327.
14. Kravchenko D.V., Kuzovkova (Andreenko) Y.A., Kysil V.V., *et al.* / A Facile Synthesis of 2-Substituted 4-(Morpholin-4-ium-4-methyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]quinolin-8-sulfonates as Potent Caspase-3 Inhibitors. // American Chemical Society, Division of Medicinal Chemistry, Abstracts, 229th ACS National Meeting, San Diego, CA, 2005, 405.
15. Kravchenko, D.V., Kuzovkova (Andreenko), Y.A., Kysil, V.V. *et al.* / 4-Substituted 2-(2-Acethoxyethyl)-8-(morpholine-4-sulfonyl)pyrrolo[3,4-c]quinoline-1,3-diones as Potent Caspase-3 Inhibitors. // American Chemical Society, Division of Medicinal Chemistry, Abstracts, 229th ACS National Meeting, San Diego, CA, 2005, 4045.
16. А.В.Иващенко, Д.В. Кравченко, Ю.А. Андреенко и др. // Изв. Вузов. Химия и хим. технология. - 2006.- Т.49. Вып.6. - С. 53-59.

Отпечатано в ООО «Оргсервис-2000»
Подписано в печать 23.06.06г Объем 1,12 п.л.
Формат 60x90/16. Тираж 100 экз. Заказ № 4/08-37.
115419, Москва, Орджоникидзе, 3.

