

Модифікація похідних 4-амінохіназоліну і 3-карбетокси-4-амінохіноліну шляхом глікозилювання для підвищення їх розчинності та впливу на активність протеїнкінази СК2

В.М. Сапелкін^{1*}, В.О. Кур'янов², О.В. Остринська¹, Т.О. Чупахіна²,
У.С. Прискока², А.Г. Голуб¹, О.П. Кухаренко¹, В.Я. Чирва²,
В.Г. Бджола¹, С.М. Ярмолюк¹

¹ Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна

² Таврійський національний університет ім. В.І. Вернадського
просп. Вернадського, 4, Сімферополь, АР Крим, 95000, Україна

Резюме. З метою отримання більш активних і розчинних інгібіторів СК2 уперше було синтезовано похідні 4-амінохіназоліну та 3-карбетокси-4-амінохіноліну, модифіковані залишками цукру (ацетамідоглюкози). ІС₅₀ найбільш активної сполуки — [3-(2-п-толіл-хіназолін-4-іламіно)-фенокси]-тетрагідропіран-3-іл-] ацетаміду — становить 2 мМ.

Ключові слова: хіноліни, хіназоліни, інгібітори СК2, похідні ацетамідоглюкози.

Вступ. Протеїнкінази, центральні компоненти каскадів сигнальної трансдукції, є найбільш перспективними мішенями для створення ліків. Одна з ключових кіназ, що залучена до сигналіну в клітині, — протеїнкіназа СК2.

СК2 — убіквістична серин-треонінова протеїнкіназа, що локалізована в ядрі й цитоплазмі еукаріотів [1]. Вона надзвичайно мультифункціональна: на сьогодні відомо понад 300 її субстратів, багато з яких залучені в процеси клітинного росту, проліферації та диференціації [2, 3]. Окрім того, СК2 функціонує як загальний антиапоптичний агент, а її надекспресія пов'язана з рядом патологічних станів, починаючи із серцево-судинних захворювань і

розвитку раку та закінчуючи нейродегенеративними й інфекційними захворюваннями [4]. Отже, протеїнкіназа СК2 розглядається як перспективна мішень для лікування низки хвороб. З огляду на це важливою є розробка інгібіторів СК2, на основі яких можуть бути створені протипухлинні, противірусні та протизапальні препарати [5, 6].

Раніше нами було показано, що похідні 4-амінохіназоліну і 3-карбетокси-4-амінохіноліну інгібують активність протеїнкінази СК2 [7, 8].

У цій статті описано синтез нових похідних 4-амінохіназоліну та 3-карбетокси-4-амінохіноліну, що містять залишок цукру, сполучений з о- і п-амінофенольним радикалом. Відомо, що введення глікозидного залишку до молекули збільшує її гідрофільність та розчинність. Цей ефект впливає на фармакокінетичні властивості відповідних сполук, наприклад, розподілення в крові, виведення і концентрацію в біологічних рідинах [9].

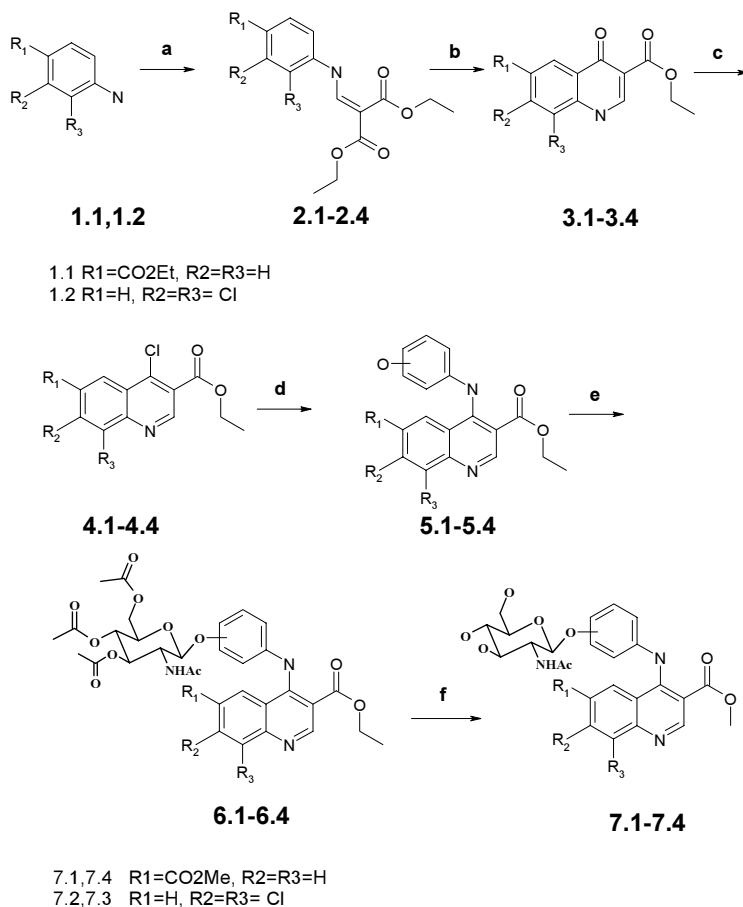
* Corresponding author.

Tel.: +38044-5222458

E-mail address: vsapelkin@gmail.com

© В.М. Сапелкін, В.О. Кур'янов, О.В. Остринська, Т.О. Чупахіна, У.С. Прискока, А.Г. Голуб, О.П. Кухаренко, В.Я. Чирва, В.Г. Бджола, С.М. Ярмолюк, 2011

Синтез похідних 3-карбетокси-4-амінохіноліну,
модифікованих залишком ацетамідоглюкози



Реагенти й умови реакцій: a — діетилтоксиметиленмалонат, 120 °С; b — дифеніловий етер, кип'ятіння; c — POCl₃, кип'ятіння; d — *m*- або *p*-амінофенол; e — 2-ацетамідо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксi- α -*D*-глюкозамінілхлорид, K₂CO₃, 15-краун-5 (15К5); f — NaOMe/MeOH.

Результати й обговорення.

Хімічний синтез. Сполуки **7.1-7.4** було синтезовано, виходячи з відповідних анілінів **1.1** та **1.2** (схема 1). Взаємодія з етоксиметиленмалоновим естером дає похідні **2.1, 2.2**, які під час нагрівання в дифеніловому етері перетворюються на 3-карбетоксихіноліни-4 **3.1, 3.2**. Під дією POCl₃ останні утворюють 4-хлор-3-карбетоксихіноліни **4.1, 4.2**.

Реакція 4-хлор-3-карбетоксихінолінів **4.1, 4.2** з *p*- або *m*-амінофенолом веде до утворення похідних 4-(аміно *m*-,*p*-гідроксифеніл)-3-карбетоксихіноліну **5.1-5.4**. Останні в процесі реакції з 2-ацетамідо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксi- α -*D*-глюкозамінілхлоридом утворюють захищені похідні **6.1-6.4**.

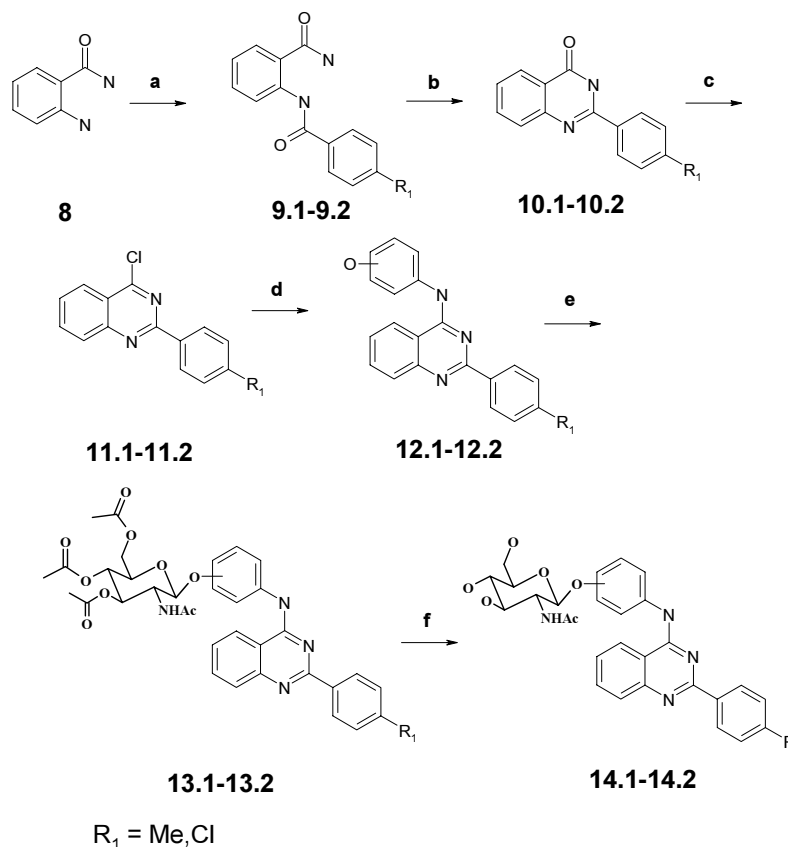
Синтез проводили в умовах каталітичного міжфазного глікозилування взаємодією сте-

хіометричної кількості 2-ацетамідо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксi- α -*D*-глюкозамінілхлориду і сполук **5.1-5.4** в присутності 4,5 моль (за субстратом) карбонату калію та 20% (мольн.) 15-краун-5 (15К5).

Варто зазначити, що, на відміну від звичайних фенолів та гетероароматичних сполук [10-12], реакція α -хлориду з похідними хіноліну **5.1-5.4** значною мірою супроводжувалась утворенням глікалю внаслідок побічної реакції елімінування. Тому виходи цільових глікозидів **6.1-6.4** були досить низькими. Деацетилювання похідних **6.1-6.4** відбувається за допомогою NaOMe в абсолютному метанолі та веде до утворення цільових 3-карбетокси-4-амінохінолінів **7.1-7.4**, модифікованих залишком ацетамідоглюкози.

Відзначимо, що в процесі деацетилювання

Синтез похідних 4-амінохіназоліну, модифікованих залишком ацетамідоглюкози



Реагенти й умови реакцій: а — піридин, нагрівання; b — нагрівання; c — POCl_3 , кип'ятіння; d — *m*- або *p*-амінофенол; e — 2-ацетамідо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксi- α -*D*-глюкозамінілхлорид, K_2CO_3 , 15-краун-5 (15К5); f — NaOMe/MeOH .

також відбулася переестерифікація естерних груп у хіноліновому залишку з утворенням відповідних метилових естерів.

Сполуки **14.1** і **14.2** було отримано з антрапіламіду **8** (схема 2). Ацилювання хлорангідридами *p*-хлор і *p*-метилбензойних кислот веде до одержання амідів **9.1**, **9.2**, які термічно циклізують у хіназолін-4-они **10.1**, **10.2**. Останні під дією POCl_3 переходять у 4-хлорхіназоліни **11.1**, **11.2**, взаємодією яких з *p*- або *m*-амінофенолом отримують похідні **12.1**, **12.2**. Реакція 2-ацетамідо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксi- α -*D*-глюкозамінілхлориду зі сполуками **12.1**, **12.2** веде до утворення захищених похідних **13.1**, **13.2**.

Аналогічно до реакції з похідними 4-хлор-3-карбетоксихіноліну **5.1-5.4** синтези давали низькі виходи продуктів унаслідок побічної реакції елімінування. Дезацилювання відбувається під дією NaOMe в абсолютному метанолі та дає похідні 4-амінохіназоліну **14.1-14.2**, які

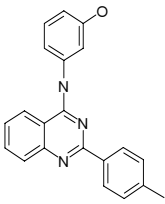
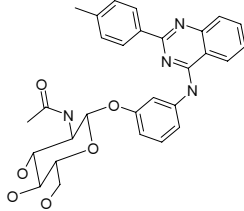
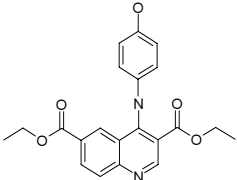
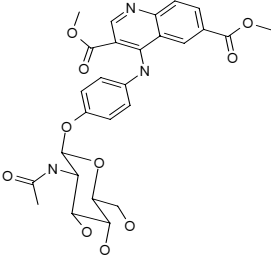
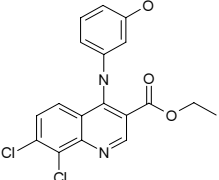
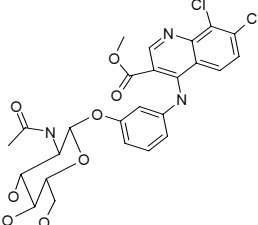
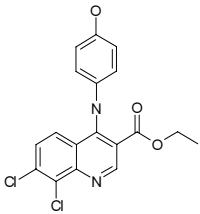
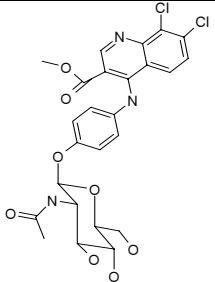
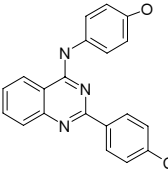
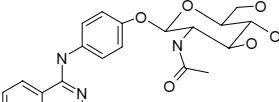
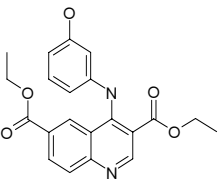
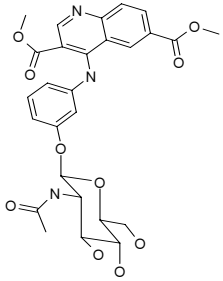
містять у молекулі залишок ацетамідоглюкози.

Дані біологічного тестування та докінгу.

Раніше нами було знайдено інгібітори протеїнкінази СК2 серед похідних 4-амінохіназоліну і 3-карбетокси-4-амінохіноліну [7, 8]. У цій роботі ми провели хімічну оптимізацію цих сполук для покращення їх розчинності й активності. Для цього до структур сполук було введено залишок цукру (ацетамідоглюкози). Як показали попередні дослідження комплексів 4-амінохіназоліну та 3-карбетокси-4-амінохіноліну із СК2, отриманих методом молекулярного докінгу, в обох випадках гетероцикл знаходиться в глибині АТФ-акцепторного сайту кінази і робить значний внесок в енергію зв'язування з кіназою. Відповідно, глікозилювання в будь-яке положення гетероциклу мало призводити до небажаної перебудови комплексу. Тому залишок ацетамідоглюкози вводили в кільце замісника гетероциклу —

Таблиця 1

Структури похідних 4-амінохіназоліну та 4-аміно-3-карбетоксихіноліну і дані біологічного скринінгу

№ сполуки	Структура	IC ₅₀ , мкМ	№ сполуки	Структура	IC ₅₀ , мкМ
12.1		10	14.1		2
5.1		—	7.1		—
5.2		—	7.2		—
5.3		—	7.3		—
12.2		3	14.2		25
5.4		—	7.4		—

4-феніламін. Для цього було синтезовано 4-(*m*- і *p*-гідроксифеніламіно) похідні хіназоліну та 3-карбетоксихіноліну, які вводили в реакцію алкілування з 2-ацетамідо-3,4,6-

три-*O*-ацетил-2-дезоксид- α -*D*-глюкозамінілхлоридом. Дані біологічної активності отриманих сполук наведено в табл. 1. На жаль, як вихідні 4-(*m*- і *p*-гідроксифеніламіно)

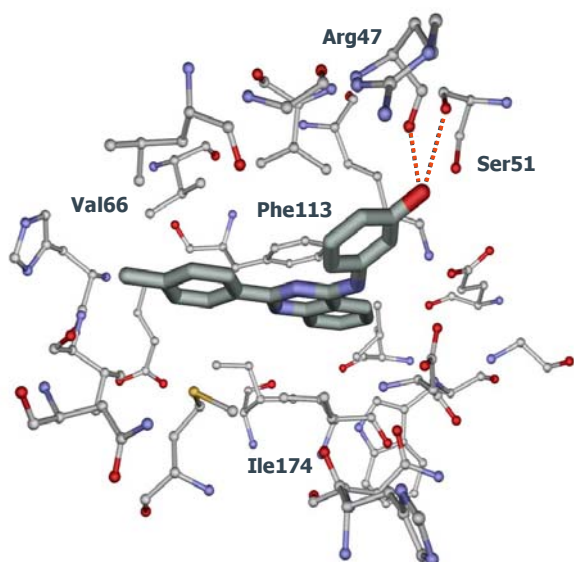


Рис. 1. Сполука **12.1** в АТФ-зв'язувальному сайті СК2. Модель комплексу отримано методом молекулярного докінгу.

похідні 3-карбетоксихіноліну, так і їх глікозилізовані аналоги виявилися неактивними, тому подальше обговорення стосуватиметься лише похідних хіназоліну **12.1**, **12.2**, **14.1** та **14.2**.

Аналіз комплексів сполук **12.1** і **12.2** з кіназою, отриманих методом молекулярного докінгу, показав, що обидві сполуки мають подібне розташування в активному сайті СК2 (рис. 1 і 2). Хіназоліновий гетероцикл знаходиться в глибині сайту зв'язування та бере участь у створенні низки гідрофобних контактів із 8 амінокислотами (Lys68, Glu81, Leu85, Ile95, Phe113, Ile174, Trp176, Asp175). Додатковій стабілізації сполук в АТФ-зв'язувальному сайті сприяє стекінг-взаємодія хіназолінового ядра з Phe113.

Відмінність в активностях сполук **12.2** (3 мкМ) і **12.1** (10 мкМ), ймовірно, обумовлена різницею гідрофобності замісника в 2-му положенні хіназолінового ядра, а не різною позицією гідроксигрупи, оскільки гідроксифеніламін займає однакову позицію в АТФ-зв'язувальному сайті кінрази, і в обох випадках гідроксигрупа утворює водневий зв'язок із киснем карбоксильної групи Arg47. У той же час метил(хлор)-фенільний радикал розташовується в напрямку шарнірного регіону й утворює гідрофобні контакти з Val66, Val116, Met163. Атом Хлору більш гідрофобний, ніж метил, а отже, сприяє утворенню міцніших гідрофобних контактів у шарнірному регіоні СК2.

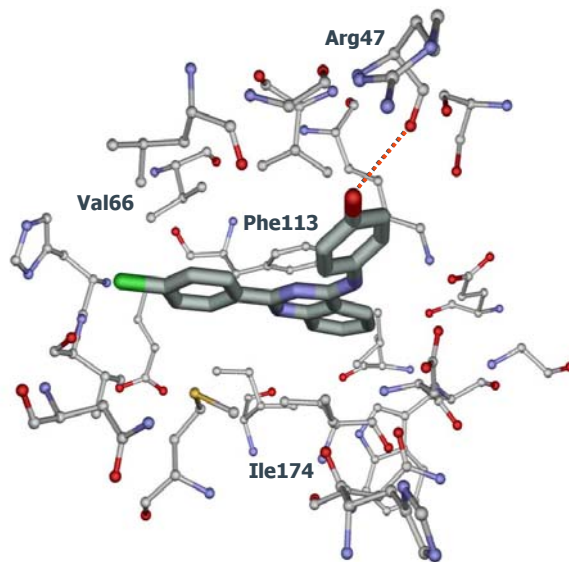


Рис. 2. Сполука **12.2** в АТФ-зв'язувальному сайті СК2. Модель комплексу отримано методом молекулярного докінгу.

При глікозилуванні сполуки **12.1** активність зростає у 5 разів, IC_{50} сполуки **14.1** становить 2 мкМ. За даними молекулярного докінгу (рис. 3), сполука **14.1** займає майже ідентичну до сполуки **12.1** позицію в АТФ-зв'язувальному сайті кінрази. При цьому, відповідно, зникає водневий зв'язок з Arg47, а замісник ацетамідоглюкоза комплементарно розміщується вздовж Р-петлі та утворює водневі зв'язки з чотирма амінокислотними залишками Lys49, Ser51, Lys68 і Lys77. Додаткові водневі зв'язки та гідрофобні взаємодії значно покращують активність сполуки **14.1** порівняно зі сполукою **12.1**.

У випадку глікозилування сполуки **12.2** спостерігається протилежна ситуація. Активність сполуки **14.2** при цьому є меншою у 8 разів ($IC_{50}=25$ мкМ). Тут ключову роль відіграє положення залишку цукру. Виходячи з даних, отриманих програмою молекулярного докінгу, для того щоб вдало розмістити в сайті сполуку, що містить ацетамідоглюкозу в пароположенні, потрібно змінити положення хіназолінового гетероциклу в АТФ-зв'язувальному сайті кінрази (рис. 4). І хоча ацетамідоглюкоза при цьому утворює три додаткові водневі зв'язки з амінокислотними залишками СК2, цих взаємодій недостатньо, щоб компенсувати втрати, пов'язані з виходом хіназолінового гетероциклу з найбільш комплементарної для нього позиції та менш енергетично вигідним розташуванням в АТФ-зв'язувальному сайті

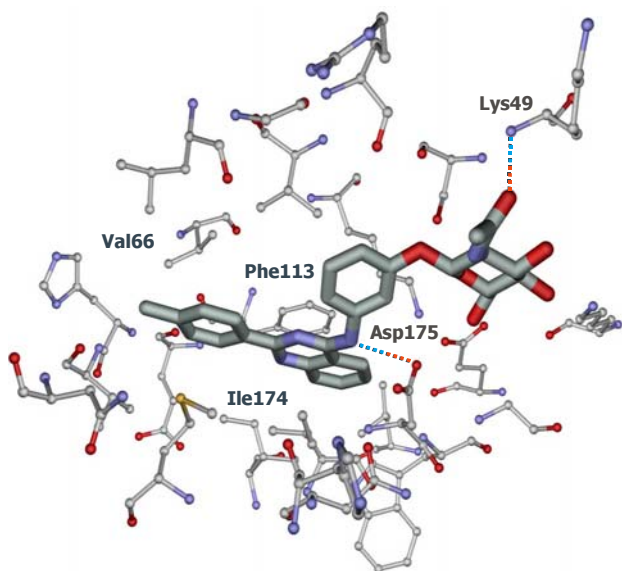


Рис. 3. Сполука **14.1** в АТФ-зв'язувальному сайті СК2. Модель комплексу отримано методом молекулярного докінгу.

протеїнкінази. Це дестабілізує комплекс і, відповідно, зменшує активність сполуки по відношенню до СК2.

Таким чином, здобуті результати свідчать, що глікозилування може бути ефективним шляхом оптимізації інгібіторів як для покращення розчинності, так і для підвищення їх активності. При цьому дуже важливим є вибір положення, в яке проводиться оптимізація.

Експериментальна частина. Біохімічне тестування активності хімічних сполук проводили *in vitro* з використанням ^{32}P γ -АТФ, протеїнкінази СК2 (рекомбінантний холоензим-гетеротетрамер СК2 людини, отриманий у клітинах *E. coli*, New England Biolabs, #Cat. P6010L). Радіоактивність визначали за допомогою сцинтиляційного лічильника (Tri-Carb 2800TR, Perkin Elmer). Спектри ПМР вимірювали приладом «Varian VXR 400» з робочою частотою 400 МГц, розчинники — CDCl_3 і DMSO-d_6 , внутрішній стандарт — ТМС. Величини хімічних змещень визначали з точністю до 0,01 м.ч.

Вихідні сполуки **5.1-5.4** і **12.1, 12.2** синтезували за методом, наведеним у роботах [7, 8]. Реакцію гідроксипохідних з 2-ацетамідо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- α -D-глюкозамінілхлоридом проводили в умовах, описаних у [10-12]. Отримані глікозиди дезацетильовали за Земпленом.

Молекулярний докінг сполук в АТФ-зв'язувальний сайт протеїнкінази СК2 проводив-

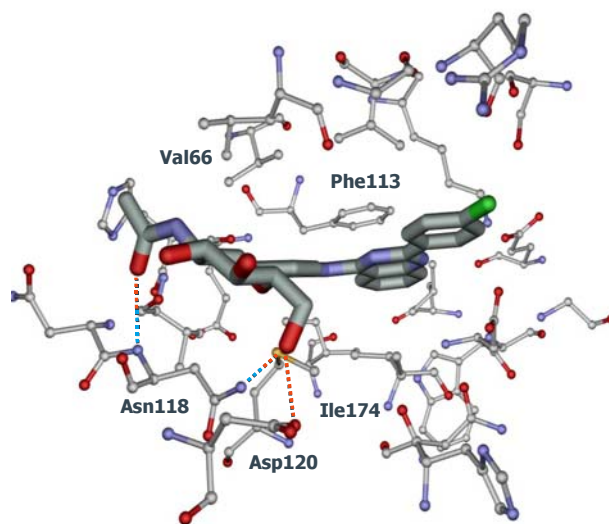


Рис. 4. Сполука **14.2** в АТФ-зв'язувальному сайті СК2. Модель комплексу отримано методом молекулярного докінгу.

ся, як описано в роботі [13]. Дані ПМР-спектрів речовин наведено в табл. 2.

Методика визначення ступеня інгібування СК2. Реакцію проводили в 1,5 мл пробірках типу «Еппендорф». Реакційну суміш готували в кількості, що залежала від кількості проб. Об'єм реакційної суміші на 1 пробу складався з 3 мкл 10X реакційного буфера (200 mM Tris-HCl, pH 7,5, 500 mM KCl, 100 mM MgCl_2), 1,5 мкл розчину пептиду з концентрацією 2 мкг/мкл (пептидний субстрат RRRDDDSDDD (New England Biolabs)), 0,02 мкл — рекомбінантної СК2 (що відповідає 10 нанограмам білка або 0,01 одиниці активності протеїнкінази (0,01 Units)), 14,5 мкл води.

Суміш розносили по пробірках типу «Еппендорф» у кількості 19 мкл. До кожної проби додавали по 1 мкл розчину інгібітора в DMSO (Sigma, 99,9 % GC) потрібної концентрації. Реакцію запускали 10 мкл 150 мкМ АТФ із додаванням АТФ, міченого ізотопом фосфору ^{32}P з розрахунку 0,5 мкКі на пробу.

Проби інкубували в термостаті при 30 °C протягом 25 хв. Реакцію зупиняли додаванням 10 мкл 5% H_3PO_4 і наносили на 20 мм диски із фосфоцелюлозного паперу р31 (Whatman). Диски відмивали тричі 1%-м розчином H_3PO_4 і просушували при температурі 40-45 °C. Рівень радіоактивного сигналу вимірювали за допомогою сцинтиляційного лічильника «Perkin Elmer» (модель «Tri-Carb 2800TR»). Як нега-

Спектральні дані сполук 7.1-7.4 і 14.1-14.2

№ сполуки	R ₁	R ₂	R ₃	Положення ацетамідоглюкозидного залишка в бензолному ядрі	Дані ЯМР
7.1	CO ₂ Me	H	H	П-	DMSO-d ₆ , δ 1,78 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,65 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 4,58 (s, 1H), 4,91 (d, 1H), 5,07 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 10,13 (s, 1H)
7.2	H	Cl	Cl	М-	DMSO-d ₆ , δ 1,79 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 4,52 (m, 1H), 4,86 (d, 1H), 5,06 (m, 2H), 6,69 (m, 3H), 7,19 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,82 (d, 1H)
7.3	H	Cl	Cl	П-	DMSO-d ₆ , δ 1,78 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 4,58 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 5,07 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,92 (s, 1H)
7.4	CO ₂ Me	H	H	М-	DMSO-d ₆ , δ 1,76 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,54 (t, 1H), 4,91 (d, 1H), 5,07 (m, 2H), 6,74 (m, 3H), 7,22 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,96 (s, 1H)
14.1	Me	-	-	М-	1,82 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,18 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 5,07 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,87 (m, 3H), 8,34 (dd, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,75 (s, 1H)
14.2	Cl	-	-	П-	1,83 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 5,04 (m, 3H), 7,08 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,83 (m, 5H), 8,42 (d, 2H), 8,56 (d, 1H), 9,86 (s, 1H)

тивний контроль використовували DMSO (кінцева концентрація становила 3,8 %).

Ступінь інгібування протеїнкінази визначали за співвідношенням включення ³²P при додаванні інгібітора та за його відсутності. Усі проби проводили у 2-х повторях. Для визначення IC₅₀ використовували низку концентрацій інгібітора й одержували титрувальні криві.

Висновки. Уперше синтезовано інгібітори

СК2, які поєднують у молекулі фрагмент хіноліну або хіназоліну і залишок цукру — ацетамідоглюкози. Серед цих сполук знайдено новий інгібітор СК2 із IC₅₀ 2 μM. За допомогою докінгу встановлено тип зв'язування отриманих інгібіторів з активним сайтом СК2. Запропоновано зв'язок між структурою та активністю синтезованих речовин.

Надійшла в редакцію 20.10.2011 р.

The modification of 4-aminoquinoline and 3-carbetoxy-4-aminoquinoline derivatives by glycosylation for improving their solubility and inhibitory activity toward protein kinase CK2

V.M. Sapelkin¹, V.O. Kur'yanov², O.V. Ostrynska¹, T.O. Chupahina², U.S. Pryskoka², A.G. Golub¹, A.P. Kukhareno¹, V.Ya. Chyrva², V.G. Bdzhola¹, S.M. Yarmoluk¹

¹ Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150, Zabolotno Str., Kyiv, 03680, Ukraine

² Taurida National V.I. Vernadsky University
4, Academician Vernadsky Ave., Simferopol, Crimean Autonomous Republic, 95007, Ukraine

Summary. In order to increase activity and solubility of CK2 inhibitors discovered previously, a number of derivatives of 4-aminoquinoline and 3-carbetoxy-4-aminoquinoline with acetamidoglucozide moiety have been synthesized. The most active compound, N-{4,5-dihydroxy-6-hydroxymethyl-2-[3-(2-p-tolyl-quinazolin-4-ylamino)-phenoxy]-tetrahydro-pyran-3-yl}-acetamide, inhibits CK2 with IC₅₀ value 2 μM.

Keywords: quinolines, quinozalines, CK2 inhibitors, acetamidoglucose derivatives.

Перелік літератури

1. *Allende J.E., Allende C.C.* Protein kinases. 4. Protein kinase CK2: an enzyme with multiple substrates and a puzzling regulation // *FASEB J.* — 1995. — 9 (5). — P. 313-23.
2. *Guerra B., Issinger O.G.* Protein kinase CK2 and its role in cellular proliferation, development and pathology // *Electrophoresis.* — 1999. — 20. — P. 391-408.
3. *Padmanabha R., Chen-Wu J.L., Hanna D.E., Glover C.V.* Isolation, sequencing, and disruption of the yeast CKA2 gene: casein kinase II is essential for viability in *Saccharomyces cerevisiae* // *Mol. Cell. Biol.* — 1990. — 10. — P. 4089-4099.
4. *Pagano M.A., Cesaro L., Meggio F., Pinna L.A.* Protein kinase CK2: a newcomer in the 'druggable kinome' // *Biochemical Society Transactions.* — 2006. — Vol. 34, No. 6. — P. 1303-1306.
5. *Keller D.M., Zeng X., Wang Y., Zhang Q.H., Kapoor M., et al.* A DNA damage-induced p53 serine 392 kinase complex contains CK2, hSpt16, and SSRP1 // *Mol. Cell.* — 2001. — 7. — P. 283-292.
6. *Wang D., Westerheide S.D., Hanson J.L., Baldwin A.S., Jr.* Tumor necrosis factor α -induced phosphorylation of RelA/p65 on Ser529 is controlled by casein kinase II // *J. Biol. Chem.* — 2000. — 275. — P. 32592-32597.
7. *Сапелкін В.М., Голуб А.Г., Яковенко О.Я., Бджола В.Г., Ярмолук С.* Пошук інгібіторів кazeїнкiнази 2 серед похідних 4-амінохіназоліну // *Ukrainica Bioorganica Acta.* — 2004. — №№ 1-2. — С. 74-79.
8. *Сапелкін В.М., Голуб А.Г., Яковенко О.Я., Бджола В.Г., Ярмолук С.М.* Пошук інгібіторів протеїнкiнази CK2 серед похідних 3-карбетокси-4-амінохіноліну // *Ukrainica Bioorganica Acta.* — 2005. — № 1. — С. 28-32.
9. *Kren V., Martinkova L.* Glycosides in medicine: «The role of glycosidic residue in biological activity» // *Curr. Med. Chem. Rev.* — 2001. — 8. — P. 1313-1338.
10. *Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е., Котляр С.А., Камалов Г.Л., Чирва В.Я.* // *Биоорганическая химия.* — 2001. — Т. 27. — С. 385-389.
11. *Чупахина Т.А., Курьянов В.О., Чирва В.Я., Григораш Р.Я., Котляр С.А., Камалов Г.Л.* Ароматические краун-эфиры как катализаторы синтеза β -арилгликозидов N-ацетилглюкозамина в межфазных условиях // *Биоорганическая химия.* — 2004. — Т. 30, № 3. — С. 334-336.
12. *Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е., Чирва В.Я., Шишкин О.В., Шишкина С.В., Котляр С.А., Камалов Г.Л.* Синтез гетероароматических S- и N- β -гликозидов N-ацетилглюкозамина в межфазных условиях // *Биоорганическая химия.* — 2005. — Т. 31, № 5. — С. 511-518.
13. *Golub A.G., Yakovenko O.Y., Prikhod'ko A.O., Lukashov S.S., Bdzhol V.G., Yarmoluk S.M.* Evaluation of 4,5,6,7-tetrahalogeno-1H-indole-1,3(2H)-diones as inhibitors of human protein kinase CK2 // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2008. — No. 1784(1). — P. 143-149.