

УДК 547.742: 547-327

**Р. Ю. Іванова<sup>1</sup>, М. В. Шестакова<sup>1</sup>, О. Б. Ляшенко<sup>1</sup>, Є. В. Савчук<sup>1</sup>,  
О. М. Рахлицька<sup>2</sup>, К. А. Філіпцова<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Одеський національний морський університет, вул. Мечнікова 34,  
Одеса 65029, Україна; e-mail: marshe2004@ukr.net<sup>2</sup>Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,  
вул. Дворянська 2, Одеса, 65082, Україна<sup>3</sup>Південноукраїнський національний педагогічний університет  
імені К. Д. Ушинського, вул. Старопортофранківська 26,  
Одеса, 65020, Україна

## СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ НОВИХ СЕМИЧЛЕННИХ СТРУКТУР НА ОСНОВІ АМІНОІНДОЛУ

Одним з найважливіших завдань сучасної органічної хімії є пошук та розробка простих методів синтезу нових біологічно активних речовин. В цій роботі показана можливість нового підходу до синтезу семичленних структур на основі 7-аміноіндолу. Розроблені доступні схеми синтезу та вивчені властивості отриманих сполук. Показана перспективність вивчення біологічної активності синтезованих сполук з метою подальшого їх застосування у медичній практиці.

**Ключові слова:** 7-аміноіндол, фенілгідрозон, 1,5-піролодіазепін, 4,5-дигідропіроло[1,2,3-*e,f*][1,5]-бенздіазепін-6(7H)-он, реакції Джеппа-Клінгемана, реакції Шмідта.

В медицині знайшли широке застосування похідні 1,4-діазепіну, що пов'язане з їх високою біологічною активністю (анксиолітичною, снодійною, седативною та ін.) і дуже малою токсичністю. Це сприяє розвитку хімії інших споріднених систем, зокрема хімії 1,5-діазепінів. Серед сполук цього класу знайдені транквілізатори, анальгетики, речовини, що знижують тиск і знімають кашель більш ефективно, ніж кодеїн [1-6]. Враховуючи це, а також той факт, що похідні 1,5-діазепіну вивчені порівняно мало, нами був розроблений доступний метод синтезу нових похідних піроло-1,5-діазепіну та вивчені властивості синтезованих сполук.

Интерес до таких систем обумовлений тим, що серед невеликої кількості синтезованих сполук були знайдені речовини, що володіють цікавим спектром біологічної дії [7-11]. В літературі [12, 13] є два повідомлення щодо синтезу подібного рода систем (Схема 1).

Вихідні індолини **1** у присутності основ алкілюються акрилонітрилом, утворюючи нітрil **2**, який омиляється в кислоту **3**. Внутрішньомолекулярна циклізація **3** у поліфосфорній кислоті (ПФК) призводить до піролохінолінів (точніше 1,2,4,5-тетрагідро-6H-піроло[3,2,1-*i,j*]хінолін-6-онів) **4**. Останні в умовах реакції Шмідта перетворюються на суміш сполук **5** і **6** [12].

1,2,4,5-Тетрагідропіроло[1,2,3-*e,f*][1,5]-бенздіазепін-6(7H)-они **10** можуть бути отримані і за іншою схемою (Схема 2):

Ацилювання, нітрування та подальший гідроліз N-ациліндоліну дозволяє отримувати заміщені 7-нітроіндолини **8**, які реакцією відновлення їх цинком у водному

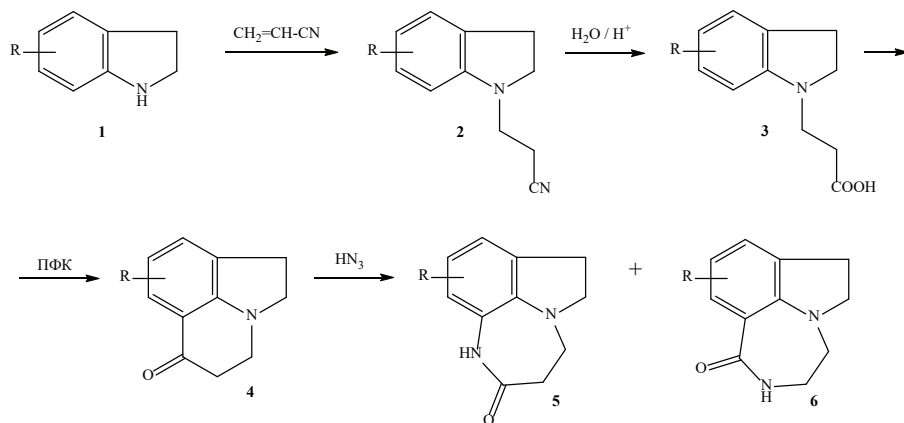


Схема 1

Scheme 1

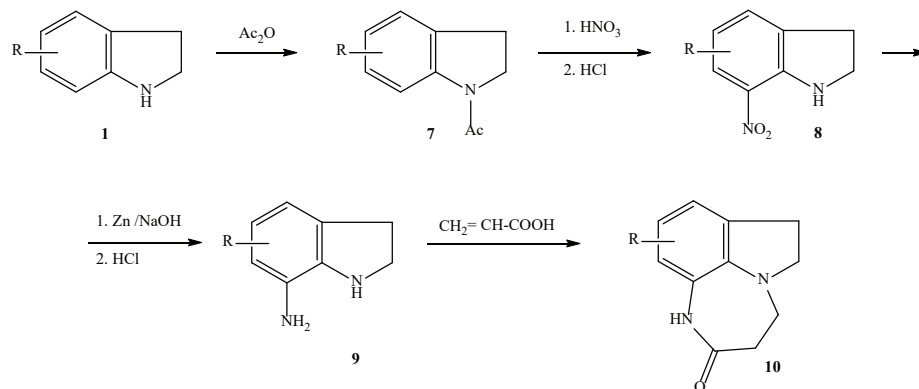


Схема 2

Scheme 2

розчині їдкого натрію перетворюються в аміни **9**. Конденсація останніх з акриловою кислотою дає тетрагідропохідні **10** [13]. Дегідрування сполук **10** на паладієвому каталізаторі при нагріванні в середовищі висококиплячих розчинників (хінолін, декалін) призводить до відповідних дигідропохідних **11** [13] (Схема 3).

Зазначені способи мають низку істотних недоліків. До основних слід віднести, перш за все, багатостадійність, обмежені можливості введення в цю гетеросистему замісників та використання каталізатора на основі коштовного металу.

Нами розроблено метод, що виключає ці недоліки, де  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{COOC}_2\text{H}_5$  (Схема 4).

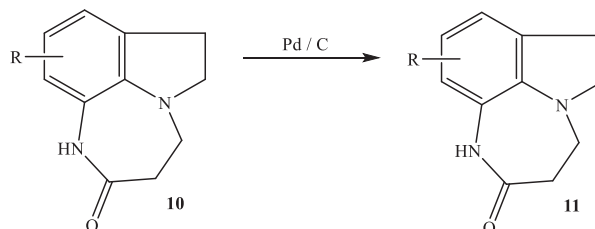


Схема 3

Scheme 3

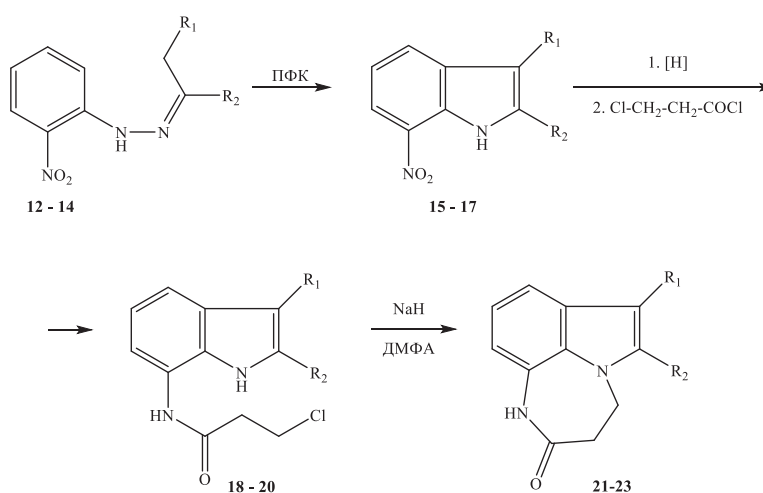


Схема 4

Scheme 4

Використані як напівпродукти синтезу гідразони **12-14** легко можуть бути отримані або з фенілгідразинів або з нітроанілінів по реакції Джемпа-Клінгемана. Їхня циклізація дає відповідні 7-нітроіндоли **15-17**, які відновлюються воднем над нікелем Ренея в амінопохідні. Останні внаслідок їх нестійкості не виділялися в чистому вигляді, а піддавалися взаємодії *in situ* з хлорангідридами β-хлорпропіонової або β-хлормасляної кислот. Внутрішньомолекулярне алкілювання амідів **18-20** ДМФА в присутності гідриду натрію давало кінцеві продукти **21-23**.

Розгляд структури синтезованих 4,5-дигідропіроло[1,2,3-*e,f*][1,5]-бенздіазепін-6(7H)-онів **21-23** дозволяє зробити висновок про здатність даних сполук брати участь у реакціях: гідролізу, переестерифікації, амідування, алкілювання, відновлення, що може стати предметом наступних досліджень.

Низку отриманих у ході дослідження сполук піддавали фармакологічному скринінгу з метою вивчення їх впливу на центральну нервову систему (ЦНС). Оцінка фармакологічної активності проводилася за тестами антагонізму з коразолом (протисудомна, транквілізуюча дія), порушення орієнтовних рефлексів та координації рухів. Як еталонні сполуки використовувалися хлордіазепоксид (лібриум, еленіум) і діазепам (седуксен, валіум).

Всі вивчені сполуки мають протисудомну дію, яка виражена різною мірою залежно від структури (це може бути пов'язано із швидкістю проникнення крізь гістогематичні бар'єри та зменшенням концентрації).

Порушення орієнтовних рефлексів та координації рухів було зафіксовано не для всіх речовин, навіть при введенні відносно великих доз (70-150 мг/кг). Синтезовані сполуки мали селективні особливості (відсутність явища міорелаксації), що відрізняє їх від транквілізаторів класу 1,4-бенздіазепінів. Фармакологічні дані, отримані щодо представників класу піроло[1,2,3-*e,f*][1,5]бенздіазепіин-6(7H)-онів свідчать, що вони мають перспективи бути добрими кандидатами у пошуці нових психотропних препаратів.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Будова проміжних та кінцевих продуктів підтверджувалася даними ІЧ- та УФ-спектроскопії, мас-спектрометрії. ІЧ спектри отримані на приладі Frontier FT-IR (PerkinElmer) в інтервалі хвильових чисел 200-4000  $\text{cm}^{-1}$  в таблетках KBr. УФ спектри вивчали в розчині 96% етанолу на приладі Specord UF VIS. Мас-спектри сполук отримані методом електронного удару на мас-спектрометрі MX-1321, іонізуюча напруга 70 еВ, температура камери іонізації 220°C. Чистота та індивідуальність сполук контролювалася за допомогою ТШХ на платівках "Silufol - 254" в системі метанол - хлороформ (1:10) з проявленням УФ-спектри ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ).

**2-Нітрофенілгідрозон метилетилкетону (12)** отримують з 0,1 моль о-нітрофенілгідрозину і 0,1 моля метилетилкетону. Вихід 19,1 г (88%). Т. топл. 72-73°C.

**2-Нітрофенілгідрозон етилового естеру 2-кетомасляної кислоти (13)**. Нагрівають 0,11 моль о-нітроаніліну в 54 мл води і 12 мл концентрованої кислоти до повного розчинення і при перемішуванні виливають в 35 мл холодної HCl (конц.) При температурі від 0 до -3°C додають 0,12 моль нітрату натрію в 20 мл води протягом 30 хвилин. До 0,11 моль етилацетооцтового естеру в 115 мл етанолу при перемішуванні і 0°C додають 40 мл охолодженого 50% розчину їдкового калію. Потім розчин розбавляють 230 мл крижаної води і швидко при -3°C доливають розчин солі діазонію і перемішують ще 15 хвилин. Виділяється масло темно-червоного кольору, яке при стоянні твердне. Продукт реакції перекристалізують з етанолу. Вихід 21,8 г (75%). Т. топл. 67-69°C.

**2-Нітрофенілгідрозон метилбензилкетону (14)** синтезують за методикою наведеною вище з 0,05 моль 2-нітрофенілгідрозину та 0,05 моль метилбензилкетону. Продукт перекристалізують зі спирту і виділяють 8,4 г (63%) сполуки **14**. Т. топл. 97-98°C.

**7-Нітро-2,3-диметиліндол (15)**. Сполуку **15** отримують з 0,1 моль 2-нітрофенілгідрозону метилетилкетону **12** при кип'ятінні в концентрованій соляній кис-

лоті з виходом 15,2 г (80%). Т. топл. 162-163°C. ІЧ - спектр (КВг, см<sup>-1</sup>) 3447, 3350 (ν<sub>NH</sub>), 1702, 1662 (ν<sub>C=O</sub>), 1587, 1340 (ν<sub>NO2</sub>), 850 (ν<sub>CN</sub>).

**7-Нітро-3-метил-2-карбетоксиіндол (16).** Розчиняють 0,05 моль 2-нітрофенілгідразону етилового естеру 2-кетомасляної кислоти **13** в 10 г поліфосфорної кислоти (ПФК) і повільно нагрівають на водяній бані до 100°C. Суміш витримують на киплячій водяній бані 30 хв, охолоджують і виливають у воду (500 мл). Маслянистий осад, що утворився, відокремлюють і перекристалізують з бензолу. Вихід 8,7 г (78%). Т. топл. 135-136°C. ІЧ-спектр (КВг, см<sup>-1</sup>) 3447, 3350 (ν<sub>NH</sub>), 1702 (ν<sub>C=O</sub>), 1662 (ν<sub>C=O</sub>), 1548 (ν<sub>NO2</sub>), 1445, 1373, 1352 (ν<sub>NO2</sub>), 1130, 1038.

**7-Нітро-3-феніл-2-метиліндол (17).** Суміш 0,05 моль 2-нітрофенілгідразону метилетилкетону **12** і 20 г свіжоприготовленої ПФК нагрівають на масляній бані до 189-185°C. Витримують при цій температурі 15 хв, охолоджують і виливають у воду (~500 мл). Осад, що утворився, відфільтровують і кристалізують з діоксану. Отримують 6,5 г (52%) яскраво-жовтогарячих кристалів. Т. топл. 150-151°C. ІЧ-спектр (КВг, см<sup>-1</sup>) 3447, 3350 (ν<sub>NH</sub>), 1712 (ν<sub>C=O</sub>), 1682 (ν<sub>C=O</sub>), 1548 (ν<sub>NO2</sub>), 1445, 1370, 1350 (ν<sub>NO2</sub>), 1270, 1184, 1130.

**7-(β-Хлорпропіоніламіно)-2,3-диметиліндол (18).** До суміші 0,025 моля сполуки **15**, 5 г свіжоприготовленого нікелю Ренея додають 100 мл метанолу і гідрують при перемішуванні до повного поглинання розрахованої кількості водню (1680 см<sup>3</sup>). Каталізатор відфільтровують, розчинник упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 150 мл оцтової кислоти, по краплям додають розчин 0,08 моль ацетату натрію в 20 мл води при охолодженні крижаною водою і перемішуванні 0,04 моля хлорангідриду β-хлорпропіонової кислоти. Суміш перемішують ще 30 хв і виливають у крижану воду. Осад відфільтровують, кристалізують із етанолу. Вихід 3,6 г (72%). Т. топл. 175-176°C. ІЧ-спектр (КВг, см<sup>-1</sup>) 3326, 3417, 3120 (ν<sub>NH</sub>), 1713 (ν<sub>C=O</sub>), 1682, 1670 (ν<sub>C=O</sub>), 1351, 1259, 1210, 1127, 1026, 809, 749.

Сполуки **19** та **20** отримують за аналогічною методикою. Сполука **19** (R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). Вихід 63%. Т. топл. 153-154°C. ІЧ-спектр (КВг, см<sup>-1</sup>) 3426, 3310, 3170 (ν<sub>NH</sub>), 1712 (ν<sub>C=O</sub>), 1682, 1670 (ν<sub>C=O</sub>), 1381, 1354, 1210, 1128, 1090, 1026, 810. Сполука **20** (R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>). Вихід 87%. Т. топл. 201-203°C. ІЧ-спектр (КВг, см<sup>-1</sup>) 3467, 3348 (ν<sub>NH</sub>), 1722 (ν<sub>C=O</sub>), 1682 (ν<sub>C=O</sub>), 1558, 1445, 1371, 1352, 1270, 1184, 1130, 809.

**1,2-Диметил-4,5-дигідропіроло[1,2,3-ef][1,5]-бенздіазепін-6(7H)-он (21).** Розчин 0,02 моль сполуки **18** в 50 мл сухого ДМФА додають краплями до суспензії 0,021 моль гідриду натрію в 150 мл ДМФА. Реакційну суміш нагрівають при кипінні 4 години, охолоджують і виливають у 250 мл крижаної води. Сіро-зелений осад, який випав, відокремлюють і кристалізують з етанолу. Вихід 3,7 г (87%). Т. топл. 161-163°C. ІЧ-спектр (КВг, см<sup>-1</sup>) 3447, 3350 (ν<sub>NH</sub>), 1730 (ν<sub>C=O</sub>), 1682 (ν<sub>C=O</sub>), 1548, 1445, 1370, 1350, 1270, 1184, 1130. УФ-спектр: λ<sub>max</sub> нм (lgε) 203 (4,25), 248 (4,00), 330 (3,60). Мас-спектр: m/z (I, %): 214 (100%), 186 (45%), 185 (50%), 157 (98%). Елімінування CH<sub>2</sub>CO групи підтверджено наявністю метастабільного іону з m/z 138 (15%).

Сполуки **22** та **23** отримують за аналогічною методикою. Сполука **22** (R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). Вихід 65%. Т. топл. 170-171°C. ІЧ-спектр (КВг, см<sup>-1</sup>) 3427, 3362 (ν<sub>NH</sub>), 1710 (ν<sub>C=O</sub>), 1675 (ν<sub>C=O</sub>), 1558, 1425, 1375, 1353, 1278, 1141, 1118, 812. УФ-

спектр:  $\lambda_{\max}$ , нм (lgε) 210 (4,55), 260 (4,23), 358 (3,80) Мас-спектр: m/z (I, %): 272 (100%), 225 (16%), 197 (18%), 184 (35%). Сполука **23** ( $R_1=C_6H_5$ ;  $R_2=CH_3$ ). Вихід 68%. Т. топл. 205-207°C. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3427, 3362 ( $\nu_{NH}$ ), 1710 ( $\nu_{C=O}$ ), 1675 ( $\nu_{C=O}$ ), 1558, 1374, 1350, 1253, 1184, 1130, 810. УФ-спектр:  $\lambda_{\max}$ , нм (lgε) 210 (4,55), 260 (4,23), 358 (3,80). Мас-спектр: m/z (I, %): 276 (100%), 199 (27%), 185 (32%), 156 (45%).

### Висновки

В результаті проведених досліджень був розроблений новий метод синтезу похідних 1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2,3-*e,f*][1,5]-бенздіазепін-6(7H)-ону. За даними ІЧ- та УФ-спектроскопії, мас-спектрометрії підтверджена будова отриманих сполук. Показана доцільність подальшого дослідження цього класу сполук. Синтезовані сполуки мають селективні особливості (відсутність явища міорелаксації), що відрізняє їх від транквілізаторів класу 1,4-бенздіазепінів. Зроблено висновки про перспективність подальшого вивчення біологічної активності синтезованих сполук з метою застосування їх у медичній практиці.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Barnard E.A., Skolnick P., Olsen R.W., Mohler H., Sieghart W., Biggio G., Braestrup C., Bateson A.N., Langer S.Z.* International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid<sub>A</sub> Receptors: Classification on the Basis of Subunit Structure and Receptor Function // *Pharmacol. Rev.* – 1998. – Vol. 50, N 2. – P. 291–313.
2. *Безуглий П.О.* Фармацевтична хімія. Підручник. - Вінниця: Нова Книга, 2008. – 560 с.
3. *Нековаль І.В., Казанюк Т.В.* Фармакологія: підручник. – К.: ВСВ «Медицина», 2011. – С. 320, 375.
4. *Liu J.-J., Zhang L., Lou J.-M., Wu C.-Y.* Chalcone derivative, chana 1 induces inhibition of cell proliferation and prevents metastasis of pancreatic carcinoma // *Adv. Biomed. Pharma.* – 2015. – Vol. 2, N 3 – P. 115–119. <https://doi.org/10.19046/abp.v02i03.01>
5. *Papadopoulos V., Baraldi M., Guilarte T.R., Knudsen T.B., Lacapère J.-J., Lindemann P., Norenberg M.D., Nutt D., Weizman A., Zhang M.-R., Gavish M.* Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function // *Trends Pharmacol. Sci.* - 2006. – Vol. 27, N 8. – P. 402–409. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.06.005>
6. *Papadopoulos V.* Peripheral-type benzodiazepine/diazepam binding inhibitor receptor: biological role in steroidogenic cell function // *Endocr. Rev.* – 1993. – Vol. 14, N 2.– P. 222–240. <https://doi.org/10.1210/edrv-14-2-222>
7. *Jackson H.B., Allan R.D., William V.* Pyrrolo[3,2,1-*j,k*][1,4]benzodiazepines and pyrrolo[1,2,3-*e,f*][1,5]benzodiazepines which have central nervous system activity / *J. Med. Chem.* - 1970. – Vol. 13, N 5. - P. 827-835. <https://doi.org/10.1021/jm00299a008>
8. *Marek C.B., Itinose A.M.* Compounds isolated from *Harpalyce brasiliensis* Benth and their pharmacological properties // *J. Med. Plants Res.* - 2014. - Vol. 8, № 19. - P. 703–708. <https://doi.org/10.5897/JMPR2013.5224>
9. *Hardwick M., Fertikh D., Culty M., Li H., Vidic B., Papadopoulos V.* Peripheral-type benzodiazepine receptor (PBR) in human breast cancer: correlation of breast cancer cell aggressive phenotype with PBR expression, nuclear localization, and PBR-mediated cell proliferation and nuclear transport of cholesterol // *Cancer Res.*– 1999. – Vol. 59, N 4. – P. 831–842.
10. *Gavish M., Bachman I., Shoukrun R., Katz Y., Veenman L., Weisinger G., Weizman A.* Enigma of the peripheral benzodiazepine receptor // *Pharmacol. Rev.* – 1999. – Vol. 51, N 4. – P. 629–650.
11. *Gavish M., Katz Y., Bar-Ami S., Weizman R.* Biochemical, physiological, and pathological aspects of the peripheral benzodiazepine receptor // *J. Neurochem.*– 1992. – Vol. 58, N 5 – P. 1589–1601. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb10030.x>
12. *Patent US3642821.* Pirrolo[1,2,3-*e,f*][1,5]benzodiazepines. / Hester B. Jackson. The Upjohn Company. – No 873693. Appl. 03.11.1969; Publ. 15.02.1972.
13. *Patent US3642822.* Synthesis of pirrolo[1,2,3-*e,f*][1,5]benzodiazepines. / Hester B. Jackson. The Upjohn Company. – No 873720. Appl. 03.11.1969; Publ. 15.02.1972.

Стаття надійшла до редакції 16.04.2024

**R. Yu. Ivanova<sup>1</sup>, M. V. Shestakova<sup>1</sup>, O. B. Lyashenko<sup>1</sup>, E. V. Savchuk<sup>1</sup>,  
O. M. Rakhlytska<sup>2</sup>, K. A. Filiptsova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Odesa National Maritime University, 34 Mechnikova Str., Odesa 65029, Ukraine;  
e-mail: marshe2004@ukr.net

<sup>2</sup>Odesa I. I. Mechnikov National University, 2 Dvorianska St, Odesa, 65082, Ukraine

<sup>3</sup>South Ukrainian National Pedagogical University named after K. D. Ushynsky, 26  
Staroportofrankivska Str., Odesa, 65020, Ukraine

## **SYNTHESIS AND STUDY OF NEW SEVEN-MEMBERED RING STRUCTURES BASED ON AMINOINDOLE**

One of the most important tasks of modern organic chemistry is the search and development of simple methods for the synthesis of new biologically active substances.

1,4-diazepine derivatives are widely used in medicine due to their high biological activity (anxiolytic, hypnotic, sedative, etc.) and very low toxicity. This contributes to the development of the chemistry of other related systems, in particular the chemistry of 1,5-diazepines. Interest in such systems is due to the fact that substances with an interesting spectrum of biological activity were found among a small number of synthesized compounds. There are tranquilizers, analgesics, substances that reduce pressure and relieve cough more effectively than codeine among the compounds of this class. Taking into account this, as well as the fact that 1,5-diazepine derivatives have been studied relatively little, we developed an accessible method for the synthesis of new pyrrolo-1,5-diazepine derivatives and studied the properties of the synthesized compounds.

The information given in the literature about the synthesis of this kind of systems has significant drawbacks (multi-stage, limited possibilities of introduction of substitutes and use of a catalyst based on a precious metal). We have developed a method that eliminates these drawbacks. New derivatives of 4,5-dihydropyrrolo[1,2,3-e,f][1,5]-benzodiazepin-6(7H)-one were synthesized according to the developed methods, and the properties of the synthesized compounds were studied. The structure of intermediate and final products was confirmed by the data of IR and UV spectroscopy, mass spectrometry.

It was established that the synthesized compounds have selective features (absence of myorelaxation phenomenon), which distinguishes them from tranquilizers of the 1,4-benzodiazepines class. All studied compounds have an anticonvulsant effect, which is expressed to varying degrees depending on the structure. Violation of orientation reflexes and movement coordination was not recorded for all substances, even when relatively large doses were administered. The obtained pharmacological data on representatives of the class of pyrrolo[1,2,3-e,f][1,5]-benzodiazepin-6(7H)-ones may indicate that they are new psychotropic drugs.

**Keywords:** 7-aminoindole, phenylhydrazone, 1,5-pyrrolo-diazepine, 4,5-dihydropyrrolo[1,2,3-e,f][1,5]-benzodiazepin-6(7H)-one, reactions of Japp-Klingemann, the Schmidt reactions.

## **REFERENCES**

1. Barnard E.A., Skolnick P., Olsen R.W., Mohler H., Sieghart W., Biggio G., Braestrup C., Bateson A.N., Langer S.Z. *International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid A Receptors: Classification on the Basis of Subunit Structure and Receptor Function*. Pharmacol. Rev., 1998, vol. 50, no 2., pp. 291-313.
2. Bezugliy P.O. *Pharmacist Chemistry*. Textbook. Vinnytsia, Nova kniga, 2008, 560 p. (in Ukrainian)
3. Nekoval I.V., Kazanyuk T.V. *Pharmacologia*. Textbook. Kyiv, Medicine, 2011, pp. 320, 375.
4. Liu J.-J., Zhang L., Lou J.-M., Wu C.-Y. *Chalcone derivative, chana 1 induces inhibition of cell proliferation and prevents metastasis of pancreatic carcinoma*. Adv. Biomed. Pharma. 2015. vol. 2, no 3, pp. 115–119. <https://doi.org/10.19046/abp.v02i03.01>
5. Papadopoulos V., Baraldi M., Guilarte T. R., Knudsen T. B., Lacapère J.-J., Lindemann P., Norenberg M. D., Nutt D., Weizman A., Zhang M.-R., Gavish M. *Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the periph-*

- eral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. Trends Pharmacol. Sci., 2006, vol. 27, no 8, pp. 402-409. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.06.005>
6. Papadopoulos V. *Peripheral-type benzodiazepine/diazepam binding inhibitor receptor: biological role in steroidogenic cell function*. Endocr. Rev., 1993, vol. 14, no 2, pp. 222-240. <https://doi.org/10.1210/edrv-14-2-222>
  7. Jackson H.B., Allan R.D., William V. *Pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]benzodiazepines and pirrolo[1,2,3 -e,ff][1,5]benzodiazepines*. J. Med. Chem., 1970, vol. 13, no 5, pp. 827-835. <https://doi.org/10.1021/jm00299a008>
  8. Marek C.B., Itinose A. M. *Compounds isolated from Harpalyce brasiliiana Benth and their pharmacological properties*. J. Med. Plants Res., 2014, vol. 8, no 19, pp. 703-708. <https://doi.org/10.5897/JMPR2013.5224>
  9. Hardwick M., Fertikh D., Culty M., Li H., Vidic B., Papadopoulos V. *Peripheral-type benzodiazepine receptor (PBR) in human breast cancer: correlation of breast cancer cell aggressive phenotype with PBR expression, nuclear localization, and PBR-mediated cell proliferation and nuclear transport of cholesterol*. Cancer Res., 1999, vol. 59, no 4, pp. 831-842.
  10. Gavish M., Bachman I., Shoukrun R., Katz Y., Veenman L., Weisinger G., Weizman A. *Enigma of the peripheral benzodiazepine receptor*. Pharmacol. Rev., 1999, vol. 51, no 4, pp. 629-650.
  11. Gavish M., Katz Y., Bar-Ami S., Weizman R. *Biochemical, physiological, and pathological aspects of the peripheral benzodiazepine receptor*. J. Neurochem., 1992, vol. 58, no 5, pp. 1589-1601.
  12. Patent US3642821. *Pirrolo[1,2,3 -e,ff][1,5]benzodiazepines*. Hester B. Jackson. The Upjohn Company. no 873693. Appl. 03.11.1969, Publ. 15.02.1972.
  13. Patent US364282. *Synthesis of pirrolo[1,2,3-e,ff][1,5]benzodiazepines*. Hester B. Jackson. The Upjohn Company. no 873720. Appl. 03.11.1969; Publ. 15.02.1972.