

Пропонований винахід стосується винайдення нового класу інгібіторів протеїнкінази СК2-4-заміщених 3-карбоксихінолінів.

Протеїнкіназа СК2 (казеїн кіназа II) є убіквітальною багатосубстратною кіназою, що задіяна в багатьох сигнальних шляхах клітинного росту та проліферації. Інгібуючий вплив кінази на певні клітинні механізми контролю апоптозу, підвищена активність цієї кінази у швидко проліферуючих тканинах та в багатьох пухлинах дозволяє розглядати СК2 як суттєвий фактор процесів пухлиноутворення. СК2 розглядається як перспективна мішень для створення протиракових ліків, а інгібітори СК2 кінази можуть використовуватися у терапії раку [1, 2, 3].

Останнє десятиріччя велика кількість робіт присвячена пошуку протівірусних препаратів проти людського цитомегаловірусу (HCMV) та HIV-1. З'ясувалося, що механізм їхньої дії полягає у інгібуванні СК2-кінази, яка опосередковано спричиняє підсилення експресії гену HIV-1 або HCMV на транскрипційному рівні. Таким чином, інгібітори СК2 є інгібіторами транскрипції HIV-1 і можуть бути використані як протівірусні препарати [4, 5].

Серед відомих інгібіторів СК2-кінази є поліпептиди [6, 7, 8, 9], флавоноїди, похідні антрахінону, нафталіну, ксантену та флуорену [3], хіназоліну [10], ізохіноліну [11]. Ефективність та специфічність цих інгібіторів, особливо флавоноїдів, є недостатньою для застосування в клінічній фазі досліджень. Отже, пошук високоспецифічних інгібіторів СК2, що пригнічували б активність СК2 у низьких концентраціях є актуальним завданням.

Серед похідних хіноліну інгібіторів СК2-кінази раніше знайдено не було.

В основу пропонованого винаходу поставлена задача: синтез 4-заміщених 3-карбоксихінолінів, визначення їх інгібіторних властивостей щодо СК2 кінази та селективності по відношенню до інших протеїнкіназ.

Поставлена задача вирішується пропонованим винаходом, а саме, застосуванням 4-заміщених 3-карбоксихінолінів як інгібіторів протеїнкінази СК2.

Суть винаходу пояснюється за допомогою графічних матеріалів:

На фіг.1 показано загальну структуру ряду 4-заміщених 3-карбоксихінолінів

На фіг.2 показано залежність активності СК2 кінази від концентрації інгібіторів 1.7(в), 1.9(б), 2.32(а)

Авторами проведено синтез ряду 4-заміщених 3-карбоксихінолінів та виявлено інгібіторні властивості щодо СК2 кінази. Серед тестованих 62 похідних найвищу активність показали:

4 – (4 – метилкарбоксамідоанліно) – 3,6 – карбетоксихінолін (а) ( $IC_{50} = 8,8 \mu M$ );

4 – оксо – 3 – карбокси – 1,4 – дигідробензо[*h*]хінолін (б) ( $IC_{50} = 2,65 \mu M$ );

5,6,8 – трихлоро – 4 – оксо – 1,4 – дигідро – 3 – карбоксихінолін (в) ( $IC_{50} = 0,22 \mu M$ ) (загальну структуру ряду 4-заміщених 3-карбоксихінолінів наведено на фіг.1, хімічні структури сполук а,б,в – в таблиці 2).

Матеріали і методи.

Контроль за проходженням реакції та чистотою синтезованих сполук здійснювався хроматографічне на пластинках "Silufol UV-254", елюент: хлороформ - метанол (9:1). Структуру одержаних сполук доведено за допомогою ПМР-спектрів. Спектри ПМР записані в ДМСО-*d*<sub>6</sub> на приладі "Varian" з робочою частотою 300 МГц і внутрішнім стандартом -тетраметилсиланом. Величини хімічних зсувів визначались з точністю до 0.001 м. ч.

4-Оксо-1,4-дигідро-3-карбоксихіноліни (1.1-1.9) були синтезовані за методикою [12: Синтези органічних препаратів. Під редакцією Б.А. Казанського. Т.4. -С.240. -М. - "Іноземна література". -1953.], використовуючи при циклізації у якості розчинника діетил(дибутил)фталат замість даугерма.

Синтез 4-аніліно-3-карбетоксихінолінів (2.1-2.52).

До 10 ммоль відповідного 4-хлоро-3-карбетоксихіноліну у 2,5 мл ДМФА додають 10,5 ммоль аніліну, кип'ятять 5 хвилин, охолоджують, додають 20 ммоль триетиламіну, 15 мл спирту та нагрівають. До розчину додають воду до початку кристалізації. Осад відфільтровують та висушують. Сполуки 2.9, 2.22 були одержані у вигляді гідрохлоридів за наведеною вище методикою, але без додавання триетиламіну.

Виходи продуктів 2.1-2.52: 64-82%.

Біологічне тестування.

4-Заміщені 3-карбоксихіноліни були тестовані на інгібування активності СК2 кінази *in vitro*. Об'єм реакційної суміші був 30 мкл. Для буферу використовувалось 20  $\mu M$  Tris-HCl, pH 7,5 при 25°C; 50  $\mu M$  KCl; 10  $\mu M$  MgCl. Для кожної реакції брався: 1 мікрограм пептидного субстрату (~ 500  $\mu M$  England Biolabs); 10 одиниць (0.02 мкл при концентрації 500 000/мл у водному буферному розчині) рекомбінантної людської СК2 кінази (England Biolabs).

Реакційна суміш готувалася без додавання АТФ при кімнатній температурі, була поділена на аліквоти по 1,5 мл. До реакційної суміші додавали 1-0,5 мкл стокового розчину інгібітору у 100% ДМСО з концентрацією 5  $\mu M$ . Кожна реакція повторювалася двічі, одержаний результат не відрізнявся більш, ніж на 10-15%.

Розчин АТФ готувався окремо. Для кожної реакції бралось 0.05 мCi  $\gamma$ - $P^{32}$  АТФ. Фінальна концентрація АТФ була 33  $\mu M$ , загальна концентрація міченої та неміченої АТФ – 40  $\mu M$ . Реакція починалася після додавання до суміші АТФ. Час реакції – 20 хвилин при 30°C (у знайдених умовах експотенційна фаза реакції закінчується за 25-30 хвилин). Реакцію зупиняли додаванням 20 мкл 5% фосфорної кислоти і переносили продукти реакції на 20 мм фільтр із целюлозо-фосфатного паперу (Whatman). Фільтр промивали тричі 0,5% фосфорною кислотою на шейкері в 200 мм чашці Петрі при кімнатній температурі і висушували при 36°C.

Для детекції мічених продуктів використовували ЛКВ  $\gamma$  – лічильник Черенкова. Для позитивного контролю використовували ДМСО без інгібітора у тій же кількості – 1 мкл, що і у досліді з розчином інгібітора в ДМСО. Негативний контроль проводився з використанням відомого інгібітора СК2 кінази – кверцитину, що при концентрації 0,8 – 0,5  $\mu M$  інгібував активність СК2 кінази на 70-50%. Контроль над неспецифічною адсорбцією (без додавання ензиму) проводився час від часу і не перевищував 5%.

На першому етапі здійснювався прескринінг сполук при концентрації досліджуваної речовини-інгібітора 33  $\mu M$ .

## Результати і обговорення.

Нами синтезовано та тестовано на інгібування активності CK2 кінази *in vitro* 62 похідних 4-заміщених 3-карбоксихінолінів: 4-гідрокси-3-карбоксихіноліні (4-оксо-1,4-дигідро-3-карбоксихіноліні) (1.1-1.9) та 4-аніліно-3-карбетоксихіноліні (2.1-2.52) (фіг.1). Результати прескринінгу, хімічні структури (або назви) замісників R<sub>1</sub>; R<sub>2</sub>; R<sub>3</sub>; R<sub>4</sub>; R<sub>5</sub>; R<sub>6</sub> сполук 1.1-1.9, 2.1-2.52 наведені в Таблиці 1 та на фіг.1. Структуру сполук 1.1-1.9 можна представити двома таутомерними формами, 4-оксо-1,4-дигідро-3-карбоксихінолінова структура є переважною до 4-гідрокси-3-карбоксихінолінової (фіг.1). Дані пре-скринінгу свідчать про те, що сполуки 1.7, 1.9, 2.14-2.16, 2.32 інгібують активність CK2 кінази при концентрації 33μM більше, ніж на 80%, вони були відібрані для більш детального дослідження при декількох концентраціях. Знайдені для сполук 1.7,1.9, 2.14-2.16, 2.32 величини IC<sub>50</sub> та хімічні структури наведено у Таблиці 2. Найбільш активними інгібіторами виявилися сполуки: 1.7 (IC<sub>50</sub> = 0,22μM), 1.9 (IC<sub>50</sub> = 2,65μM), 2.32 (IC<sub>50</sub> = 8,8μM) (фіг.1). З метою дослідження селективності інгібіторів 1.7, 1.9 по відношенню до CK2 кінази було проведено біологічні тести на інгібування інших протеїнкіназ: GSK та CDK5.

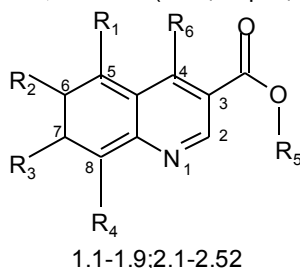
Встановлено, що для цих кіназ (IC<sub>50</sub> > 10μM) для обох сполук 1.7, 1.9, тобто ці дані дають можливість говорити про селективну дію сполук 1.7, 1.9 на CK2 кіназу.

Для тестованого ряду 62 похідних 4-заміщених 3-карбоксихінолінів можна зробити деякі висновки стосовно залежності інгібіторної активності від структури сполуки. Серед протестованих 52 похідних 4-аніліно-3-карбетоксихіноліну (2.1-2.52) чотири сполуки 2.14-2.16, 2.32 виявили значну CK2-інгібіторну активність (IC<sub>50</sub> від 8,8 до 18,9μM). Спільним фрагментом всіх чотирьох сполук є наявність, крім 3-карбетокси- групи та акцепторних замісників у 4-аніліновому фрагменті, карбетокси- групи в 6 положенні хінолінового циклу. Інші три тестовані сполуки цього ж ряду 2.11-2.13, що мають також 6-карбетокси- групу, теж виявили інгібіторні властивості, але нижчі. Так, сполука 2.11, що має в четвертому положенні /тауоа-толудин (R<sub>6</sub>=NH-(4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), при концентрації 33μM інгібує CK2 кіназу на 66%, сполука 2.12 - на 62%, 2.13 - на 45%. Заміна 6-карбетокси-групи на 6-карбетокси-групу (сполуки 2.5-2.10, 2.29-2.31) значно знижує інгібіторні властивості. Серед 4-оксо-1,4-дигідро-3-карбоксихінолінів (1.1-1.9) знайдено два активних селективних інгібітора 1.7,1.9. Хоча 4-аніліно-3-карбетоксихінолінів (2.1-2.52) тестувалося набагато більше, найкращі з них інгібітори 2.14-2.16, 2.32 виявили в декілька разів меншу активність, ніж 4-оксо-1,4-дигідро-3-карбоксихіноліні 1.7, 1.9. Це може свідчити про важливість знаходження в третьому положенні хіноліну саме карбоксильної групи та в четвертому -кето-групи. Так, похідні сполуки 1.9 - 4-оксо-3-карбокси-1,4-дигідробензо[*h*]хіноліну, в яких в 3 положенні етиловий естер замість карбокси групи, а в четвертому - аніліновий фрагмент, виявляють значно менші інгібіторні властивості (сполуки 2.1, 2.20, 2.33-2.35). Порівнюючи активність ряду 4-оксо-1,4-дигідро-3-карбоксихінолінів, галогенозаміщених по бензольному кільцю хіноліну, можна зробити висновок стосовно критичності атома хлору у 5 положенні хіноліну для виявлення CK2-інгібіторних властивостей. Так, 5,6,8-трихлоро-4-оксо-1,4-дигідро-3-карбоксихінолін (1.7) має найвищу серед всіх тестованих сполук активність (IC<sub>50</sub> = 0,22μM), 6,8-трихлоро-4-оксо-1,4-дигідро-3-карбоксихінолін (1.6), що відрізняється тільки відсутністю атома хлору в 5 положенні, при 33μM інгібує активність CK2 кінази лише на 36%. Низьку активність виявляють сполуки даного ряду з атомом йоду в 6 положенні (сполука 1.1), атомами фтору в 6 і 7 положеннях (сполука 1.8), карбоксильною групою в положеннях 6; 7; 8 (сполуки 1.2-1.4).

Отже, знайдено новий клас інгібіторів CK2 кінази - 4-заміщені 3-карбоксихіноліні. Серед тестованих 62 похідних найвищу активність показали: 4-(4-метилкарбоксамідоаніліно)-3,6-карбетоксихінолін (2.32) (IC<sub>50</sub> = 8,8μM); 4-оксо-3-карбокси-1,4-дигідробензо[*h*]хінолін (1.9) (IC<sub>50</sub> = 2,65μM); 5,6,8-трихлоро-4-оксо-1,4-дигідро-3-карбоксихінолін (1.7) (IC<sub>50</sub> = 0,22μM), що може бути використано для подальшої оптимізації активних структур і використанні їх для терапії раку та протівірусних захворювань.

Таблиця 1

Результати пре-скринінгу сполук 1.1-1.9, 2.1-2.52 (концентрація потенційного інгібітора - 33μM)

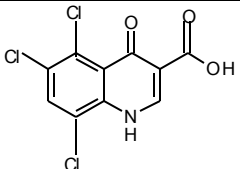
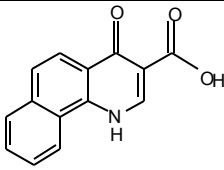
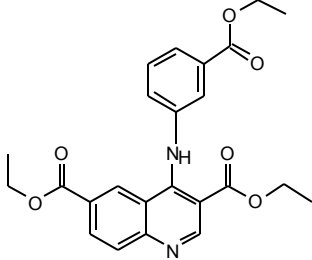
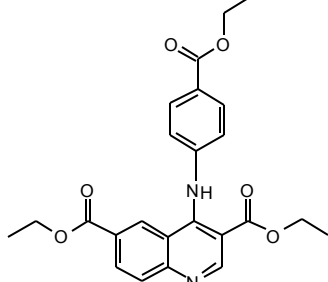
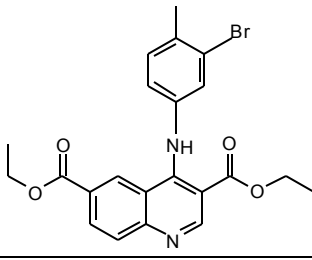
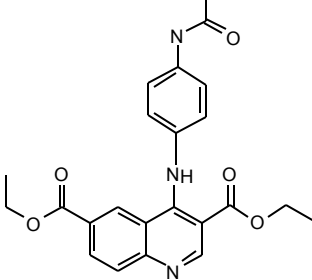


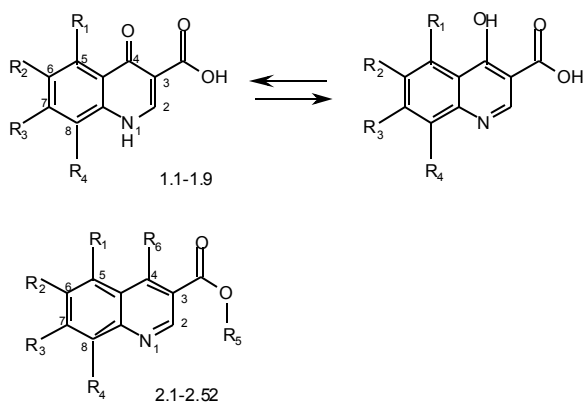
№	Замісники						Залишкова активність CK2 кінази, %
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	
1.1	H	J	H	H	H	OH	85
1.2	H	COOH	H	H	H	OH	91
1.3	H	H	COOH	H	H	OH	74

1.4	H	H	H	COOH	H	OH	73
1.5	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-		H	H	OH	81
1.6	H	Cl	H	Cl	H	OH	64
1.7 (B)	Cl	Cl	H	Cl	H	OH	2.6
1.8	H	F	F	OCH <sub>2</sub> CH-(CH <sub>3</sub> )-N(1)	H	OH	88
1.9 (б)	H	H		-CH=CH-CH=CH-	H	OH	4.5
2.1	H	H		-CH=CH-CH=CH-	Et	NH-(3-COOEt-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	38
2.2	H	H	H	Cl	Et	NH-(4-COOEt-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	50
2.3	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	Et	NH-(3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	31
2.4	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Et	NH-(3-COOH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )xHCl	57
2.5	H	COOCH <sub>3</sub>	H	H	Et	NH-(3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	50
2.6	H	COOCH <sub>3</sub>	H	H	Et	-4-J-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	64
2.7	H	COOCH <sub>3</sub>	H	H	Et	NH-(4-OEt-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	55
2.8	H	COOCH <sub>3</sub>	H	H	Et	NH-(4-COOCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	65
2.9	H	COOCH <sub>3</sub>	H	H	Et	NH-(3-COOH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )xHCl	46
2.10	H	COOCH <sub>3</sub>	H	H	Et	NH-(3-Cl-4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	91
2.11	H	COOEt	H	H	Et	NH-(4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	34
2.12	H	COOEt	H	H	Et	NH-(3,4-(OCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	38
2.13	H	COOEt	H	H	Et	NH-(4-OCH <sub>2</sub> -(4'-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	55
2.14	H	COOEt	H	H	Et	NH-(3-COOEt-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	15
2.15	H	COOEt	H	H	Et	NH-(3-COOEt-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	16
2.16	H	COOEt	H	H	Et	NH-(3-Br-4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	20
2.17	H	Cl	H	H	Et	NH-(4-COOEt-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	70
2.18	H	Cl	H	H	Et	NH-(3-COOH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	103
2.19	H	Cl	H	H	Et	NH-(4-COOH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	68
2.20	H	H		-CH=CH-CH=CH-	Et	NH-(4-COOH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	80
2.21	H	H		-CH=CH-CH=CH-	Et	NH-(4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	73
2.22	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Et	NH-(3-COOH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )xHCl	71
2.23	H	Br	H	H	Et	NH-(4-COOH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	56
2.24	H	Br	H	H	Et	NH-(4-N-Ac-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	62
2.25	H	Cl	H	Cl	Et	NH-(3-COOH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	73
2.26	H	Cl	H	Cl	Et	NH-(4-COOH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	134
2.27	H	Cl	H	Cl	Et	NH-(4-Ac-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	30
2.28	H	Cl	H	Cl	Et	NH-(4-N-Ac-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	104
2.29	H	COOCH <sub>3</sub>	H	H	Et	NH-(4-COOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	82
2.30	H	COOCH <sub>3</sub>	H	H	Et	NH-(4-Ac-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	88
2.31	H	COOCH <sub>3</sub>	H	H	Et	NH-(4-N-Ac-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	67
2.32 (a)	H	COOEt	H	H	Et	NH-(4-N-Ac-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	16
2.33	H	H		-CH=CH-CH=CH-	Et	NH-(3-COOH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	64
2.34	H	H		-CH=CH-CH=CH-	Et	NH-(3-COOH-5-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	50
2.35	H	H		-CH=CH-CH=CH-	Et	NH-(4-COOH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	52
2.36	H	H	Cl	Cl	Et	NH-(4-N-Ac-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	77
2.37	H	H	Cl	Cl	Et	NH-(3-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	65
2.38	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	Et	NH-[2-[2-(3-етилокси-карбоніл-6-метокси-4-хіноліламіно)-етил]-1Н-бензо[d]імідазол-1-іл]	44
2.39	H	COOEt	H	H	Et	NH-[3-(3-піридилкарбонілокси)пропіл]-	89
2.40	H	COOEt	H	H	Et	NH-[3-(4-піридилкарбонілокси)пропіл]-	91
2.41	H	H	H	CH <sub>3</sub>	Et	NH-(3-COOEt-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	46
2.42	H	H	H	CF <sub>3</sub>	Et	NH-(4-COOEt-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	30
2.43	H	н	н	CP <sub>3</sub>	Et	NH-(4-(2-піримідиніл-сульфамоіл))	58
2.44	H	Cl	H	H	Et	NH-(2,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	72
2.45	H	Cl	H	H	Et	NH-(4-(2-піримідиніл-сульфамоіл))	46
2.46	H	Cl	H	H	Et	NH-(4-(4,6-диметил-2-піримідиніл-сульфамоіл))	75
2.47	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Et	NH-(4-(2-піримідиніл-сульфамоіл))	57
2.48	H	COOEt	H	H	Et	NH-(2-OH-5-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	71
2.49	H	Cl	H	H	Et	-4-(2-піридил-сульфамоіл))	46
2.50	H	Cl	H	H	Et	NH-(5-діетилсульфамоіл-2-метокси)	60
2.51	H	F	H	H	Et	NH-(4-N-Ac-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	84
2.52	H	F	H	H	Et	NH-((4-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	67

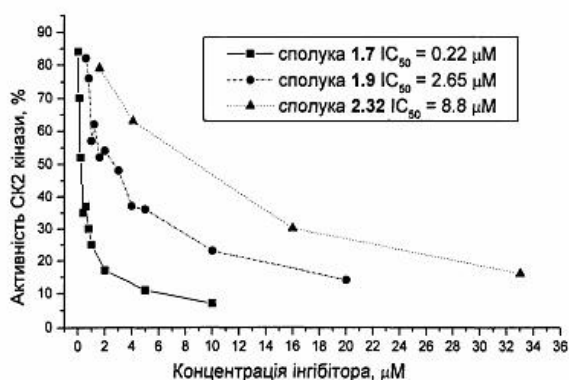
Таблиця 2

Хімічні структури та  $IC_{50}$ , активних сполук 1.7, 1.9, 2.14-2.16, 2.32

№	Хімічна структура	$IC_{50}$ , $\mu M$
1.7 (в)		0.22
1.9 (б)		2.65
2.14		18.9
2.15		18.3
2.16		16.8
2.32 (a)		8.8



Фіг. 1



Фіг. 2

#### Література:

1. Pinna L Protein Kinase CK2 // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* - 1997. - 29. - P. 551-554.
2. Ravi R., Bedi A. Sensitization of Tumor Cells to Apo2 Ligand/TRAIL-induced Apoptosis by Inhibition of Casein Kinase II // *Cancer Res.* - 2002. - 62.-P. 4180-4185.
3. Sarno S., Moro S., Meggio F., Zagotto G., Dal Ben D., Ghisellini P., Battistuta R., Zanotti G., Pinna L. Toward the rational design of protein kinase casein kinase-2 inhibitors (In Process Citation) // *Pharmacol Ther.* -2002. - 93(2-3). - P. 159.
4. Critchfield J. W., Coligan J. E., Folks T. M., Butera S. T. Casein kinase II is a selective target of HIV-1 transcriptional inhibitors // *Biochem.* - 1997. -94.-P. 6110-6115.
5. De Clercq E. Current lead natural products for the chemotherapy of human immuno-deficiency virus (HIV-1) infection // *Med. Res. Rev.* - 2000. -20(5). - P. 323-349.
6. Meggio F., Pinna L. A., Marchiori F., Borin G. Polyglutamyl peptides: a new class of inhibitors of type-2 casein kinases // *FEBS Lett.* - 1983. - 162(2). -P. 235-238.
7. Szyszka R., Grankowski N., Felczak K., Shugar D. Halogenated benzimidazoles and benzotriazoles as selective inhibitors of protein kinases CK1 and CK2 from *Saccharomyces cerevisiae* and other sources // *Biochim. Biophys. Res. Commun.* - 1995. - 208. - P. 418-424.
8. Sarno S., Reddy H., Meggio F., Ruzzene M., Davies S. P., Donella-Deana A., Shugar D., Pinna L. Selectivity of 4,5,6,7-tetrabromobenzotriazole, an ATP site-directed inhibitor of protein kinase CK2 ("casein kinase") // *FEBS Lett.* - 2001. - 496. - P. 44-48.
9. Battistutta R., De Moliner E., Sarno S., Zanotti G., Pinna L. A. Structural features underlying selective inhibition of protein kinase CK2 by ATP-site directed tetrabromobenzotriazole // *Protein Sci.* - 2001. - 10. - P. 2200-2206.
10. Liu XG., Liang NC. Inhibitory effect and its kinetic analysis of tyrphostin AG1478 on recombinant human protein kinase CK2 holoenzyme // *Acta Pharmacol Sin.* - 2002. - 23(6). - P. 556-561.
11. Chijiwa T., Hagiwara M., Hidaka H. A newly synthesized selective casein kinase I inhibitor, N-(2-aminoethyl)-5-chloroisoquinoline-8-sulfonamide, and affinity purification of casein kinase I from bovine testis // *J. Biol. Chem.* - 1989. - 264(9). - P. 4924-4927.
12. Синтези органічних препаратів, під редакцією Б.А. Казанського, т. 4. - С. 240. - М. - "Іноземна література". - 1953.