

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

На правах рукописи

КОВРИЖИНА АНАСТАСИЯ РУСЛАНОВНА

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДЕНОХИНОКСАЛИНА И
ТРИПТАНТРИНА В КАЧЕСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ**

1.4.3 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н., профессор Хлебников А.И.

Томск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 11 <i>H</i> -ИНДЕНО[1,2- <i>b</i>]ХИНОКСАЛИНА И ТРИПТАНТРИНА (литературный обзор)	9
1.1 Методы синтеза производных индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалина путем реакции циклизации ..	9
1.2. Методы синтеза производных индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалина путем модификации кето- и оксимной групп.....	13
1.3. Методы синтеза соединений с индоло[2,1- <i>b</i>]хиназолиновой системой. Производные триптантрина.....	17
1.3.1. Циклизация.....	18
1.3.2. Ароматическое электрофильное замещение в триптантриновом ядре	22
1.3.3. Ароматическое нуклеофильное замещение и некоторые многокомпонентные реакции в ряду триптантрина	23
1.3.4. Реакции с участием карбонильных групп	24
1.3.4.1. Гидролиз	24
1.3.4.2. Восстановление	25
1.3.4.3. Окисление	26
1.3.5. Реакции с азотными нуклеофилами	27
1.3.6. Реакции с СН-кислотами	28
1.4. Пушпульные молекулы и их фотофизические свойства	31
1.5. Биологическая активность производных инденохиноксалинона и триптантрина.....	34
Глава 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	37
2.1 Приборы для физико-химических исследований	37
2.2. Характеристики использованных веществ.....	37
2.3. Методики синтеза исследуемых соединений.....	38
2.3.1. Синтез 6,7,8,9-тетрафтор-11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалин-11-она (6).....	38
2.3.2. Общая методика оксимирования 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалин-11-она и триптантрина.....	39
2.3.3. 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалин-11-он <i>O</i> -(этилкарбоксиметил) оксим (12а) и общие методики алкилирования и ацилирования	42
2.3.4. Общая методика получения оксиматов 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалин-11-она и триптантрина.....	47
2.4. Используемые методы квантовой химии и пакеты программ	48
2.5. Биологические исследования.....	50
2.5.1. Исследование аффинности к киназам семейства JNK	50
2.5.2. Культивирование клеток	50
2.5.3. Анализ активации AP-1/NF-κB	50
2.5.4. Цитокиновый анализ	50
2.5.5. Анализ цитотоксичности	51

2.5.6.	Вестерн-блоттинг	51
2.6.	Предсказание физико-химических свойств и показателей биодоступности (прогнозирование характеристик ADME).....	52
Глава 3 МЕТОДЫ СИНТЕЗА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИПТАНТРИНА И 11 <i>H</i> -ИНДЕНО[1,2- <i>b</i>]ХИНОКСАЛИН-11-ОНА		53
3.1.	Исследование региоселективности гетероциклизации при синтезе производных 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалин-11-она	53
3.1.1.	Синтез тетрафторзамещенного 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалин-11-она и его оксима..	56
3.2.	Оксимирование 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалин-11-она и триптантрина.....	58
3.3.	Исследование реакций ацилирования и алкилирования оксимов 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалин-11-она и триптантрина.....	59
3.4.	Синтез альдазина 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i>]хиноксалин-11-она	62
Глава 4 ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИМА ТРИПТАНТРИНА		68
4.1.	Исследование люминесценции экспериментальным методом	68
4.2.	Квантовохимическое исследование люминесценции	72
4.2.1.	Расчеты равновесия <i>Z,E</i> -изомеризации и геометрии основного состояния методом DFT	74
4.2.2.	Электростатические свойства молекул в основном состоянии	75
4.2.3.	Граничные молекулярные орбитали (FMO) молекул в основном состоянии	76
4.2.4.	Фотофизические свойства.....	77
Глава 5 СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СОЛЕЙ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ ОКСИМОВ ТРИПТАНТРИНА И 11 <i>H</i> -ИНДЕНО[1,2- <i>b</i>]ХИНОКСАЛИН-11-ОНА.....		80
5.1.	Щелочные металлы и их соли: физико-химические свойства, применение.....	80
5.2.	Синтез солей.....	81
5.3.	Определение растворимости синтезированных солей в воде	83
5.4.	Исследование цитотоксичности	84
Глава 6 ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛУЧЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИПТАНТРИНА И 11 <i>H</i> -ИНДЕНО[1,2- <i>b</i>]ХИНОКСАЛИН-11-ОНА		85
6.1.	Исследование гиполипидемической активности IQ-1	85
6.2.	Исследование сродства новых соединений к JNK1-3	87
6.3.	Исследование биологической активности на клеточных культурах	91
6.4.	Прогноз биодоступности и характеристик ADME <i>in silico</i>	97
6.5.	Разработка биоматериалов на основе ингибиторов JNK.....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		101
ВЫВОДЫ		102
БЛАГОДАРНОСТИ		103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....		104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		105

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время подавляющее большинство применяемых в клинической практике лекарственных препаратов являются органическими соединениями, содержащими в своем составе азотсодержащие пяти- и шестичленные гетероциклические системы. Примерами таких гетероциклов служат инденохиноксалины и индолохиназолины, которые представляют интерес не только в плане создания новых биологически активных соединений на их основе, но и для химии элементоорганических соединений, - в частности, для синтеза новых π -комплексов, а также в качестве модельных объектов при изучении механизмов реакций. Большинство известных в настоящий момент соединений, однако, обладают низкой растворимостью в воде, что препятствует дальнейшим клиническим испытаниям. В связи с этим ведутся непрекращающиеся исследования, направленные не только на совершенствование методов их синтеза, но и на поиск принципиально новых подходов, позволяющих получать ранее недоступные функционализированные соединения, а также расширять области применения.

Природный алкалоид триптантрин, включающий индоло[2,1-*b*]хиназолиновую систему, представляет большой интерес в качестве объекта для исследований, поскольку производные триптантрина проявляют различные виды биологической активности. Также внимание ученых в последние несколько десятилетий привлекают гетероциклические соединения с индено[1,2-*b*]хиноксалиновой системой, которые могут рассматриваться как базовые объекты для разработки противовоспалительных препаратов. Известные производные с заместителями в ароматических циклах инденохиноксалиновой и индолохиназолиновой систем ограничены в основном алкил- и галогенпроизводными [1-6]. Приведенные в литературе примеры модификации упомянутых гетероциклов по карбонильному атому кислорода не приводили к заметному повышению растворимости, а полученные продукты имели низкую биологическую активность и/или высокую токсичность [7-12]. Также малоизучены остаются реакции аминирования, диазотирования, сульфирования и восстановления данных соединений. Известно, что некоторые триптантрины проявляют флуоресцентные свойства и обладают высоким положительным сольватохромизмом [4, 5]. Однако до сих пор были исследованы характеристики флуоресценции лишь галоген- и алкилзамещенных триптантринов [4, 5], что говорит о необходимости изучения фотофизических свойств для более широкого ряда производных триптантрина. Такое изучение фотофизических свойств представляется важным для анализа функционирования клеток и тканей, при разработке методов адресной доставки лекарств, установлении механизмов их действия, а также с целью создания люминесцентных материалов, которые могут быть применены для биовизуализации, в хемо-физической сенсорике и при создании органических светодиодов (OLED). В связи с этим получение новых производных инденохиноксалина и индолохиназолина с улучшенной растворимостью, биодоступностью, а в

ряде случаев с уникальными фотофизическими свойствами, является актуальной задачей медицинской и органической химии.

Работа выполнена в Научно-образовательном центре Н.М. Кижнера Национального исследовательского Томского политехнического университета (ТПУ). Исследования проводились при поддержке гранта РФФИ №17-15-01111 «Новые ингибиторы с-Jun-N-терминальных киназ (JNK) для защиты от ишемических и реперфузионных повреждений», Государственной программы поддержки и развития университетов «Приоритет-2030» (проект ТПУ Приоритет-2030-НИП/ИЗ-009-0000-2022) и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект Наука FSWW-2020-0011).

Целью работы является разработка простых и эффективных способов получения неизвестных ранее производных азотсодержащих гетероциклов – 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и индоло[2,1-*b*]хиназолин-6,12-диона (триптантрина), изучение физико-химических свойств и биологической активности синтезированных соединений.

Задачи исследования

1. Синтез новых производных инденохиноксалина и триптантрина путем модификации кетогруппы, оксимной функции и гетероциклических фрагментов.
2. Исследование электронного и пространственного строения, физико-химических свойств синтезированных соединений;
3. Изучение *Z,E*-изомеризации полученных оксимов и азина;
4. Исследование люминесцентных свойств производных триптантрина;
5. Изучение биологической активности синтезированных соединений (цитотоксической, гиполипидемической, JNK-ингибирующей и противовоспалительной активности).

Научная новизна

1. Изучены факторы, влияющие на региоселективность реакции циклизации замещенных 1,2-диаминобензолов с нингидрином.
2. Разработаны способы получения новых фторсодержащих производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалина.
3. Получены неизвестные ранее *O*-ацил и *O*-алкилоксимы – производные 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и триптантрина.
4. Синтезирован первый представитель класса азинов на основе 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она.
5. Впервые изучено электронное и пространственное строение полученных производных азотсодержащих гетероциклов. С применением квантовохимических методов установлено, что *Z,E*-изомеризация оксимной группы происходит путем плоской инверсии атома азота.

6. Для синтезированных новых производных инденохиноксалина и триптантрина обнаружена ингибирующая активность в отношении ферментов семейства JNK, цитотоксичность, а также противовоспалительная, гиполипидемическая и нейропротекторная активность.
7. Впервые обнаружены и исследованы люминесцентные свойства *O*-замещенных оксимов триптантрина. Показано, что введение оксимной группы в гетероцикл триптантрина значительно повышает интенсивность и квантовый выход флуоресценции.

Практическая значимость

1. Разработаны общие удобные синтетические подходы к новым производным инденохиноксалина и триптантрина, имеющим перспективы использования в качестве биологически активных соединений.
2. Установлена относительная термодинамическая стабильность *Z*- и *E*-изомеров синтезированных оксимов, а также оценены энергетические барьеры процесса *Z,E*-изомеризации, что позволяет прогнозировать химическое поведение оксимов и способы их взаимодействия с биомолекулами.
3. Показано, что некоторые представители синтезированных соединений являются эффективными ингибиторами ферментов семейства JNK и обладают противовоспалительной активностью.
4. Обнаружены и исследованы люминесцентные свойства полученных производных триптантрина, что открывает возможности их использования для анализа функционирования клеток и тканей, при разработке методов адресной доставки лекарств, изучении механизмов их действия, а также для создания люминесцентных материалов.
5. Обнаружено, что соли щелочных металлов на основе оксимов 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и индоло[2,1-*b*]хиназолин-6,12-диона обладают цитотоксичностью по отношению к раковым клеткам РС-3 (раковые клетки простаты).

Положения, выносимые на защиту

1. Методы синтеза производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, триптантрина и их оксимов, структурные данные некоторых полученных соединений.
2. Результаты исследования *Z,E*-изомеризации относительно связи C=N отдельных представителей синтезированных оксимов и азинов.
3. Результаты изучения люминесцентных свойств производных триптантрина.
4. Данные о цитотоксической, противовоспалительной, гиполипидемической, активности синтезированных соединений и их ингибирующей активности в отношении ферментов семейства JNK.

Степень достоверности и апробация результатов

Аналитические данные получены на оборудовании ТПУ, хроматографе Agilent Infinity (Санта-Клара, Калифорния, США) с масс-детектором Accurate Mass QTOF 6530 (Санта-Клара,

Калифорния, США), а также Центра коллективного пользования Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН.

Результаты работы представлены на International Conference on Medical, Medicine and Health Sciences (ICMMH-2022), г. Стамбул, Турция, 2022; 4th International Conference on Chemistry and Applied Sciences, г. Дубай, ОАЭ, 2022; Всероссийской молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (СТОС2022), Шереш, Россия, 2022; Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST2021», г. Сочи, Россия, 2021; XII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2021», г. Санкт-Петербург, Россия, 2021; Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней», Красновидово, г. Москва, Россия, 2020; The 48th World Polymer Congress (IUPAC - MACRO 2020+), Чеджу, Южная Корея; International Conference on Medicinal Chemistry & Drug Discovery, г. Амстердам, Нидерланды; 24th IUPAC International Conference on Physical Organic Chemistry, г. Фару, Португалия, 2018; XIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук», г. Томск, 2017; V Международной научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Высокие технологии в современной науке и технике» (ВТСНТ-2016), г. Томск, 2016.

Методология и методы исследования

В ходе работы применялись общепринятые техники тонкого органического синтеза и контроля реакций с использованием стандартного лабораторного оборудования. Установление строения и показателей чистоты полученных соединений проводилось с использованием спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , ИК спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, а также элементного и рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в планировании, проведении и оптимизации экспериментов, проводил самостоятельный анализ литературных данных, интерпретацию полученных результатов исследования. Обсуждение результатов и подготовка публикаций велись совместно с научным руководителем.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 работ [13 - 29]: 8 статей в международных рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных системах научного цитирования Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 8 тезисов и материалов докладов на международных и российских конференциях, 1 патент РФ.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 124 страницах, содержит 61 схему, 34 рисунка и 17 таблиц.

Работа состоит из введения, литературного обзора (гл. 1), экспериментальной части (гл. 2), обсуждения результатов (гл. 3-6), выводов, заключения и списка литературы (243 наименований). **Первая глава** диссертации представляет собой литературный обзор методов синтеза структурных аналогов 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и триптантрина. Обсуждаются известные данные об их биологической активности. Рассматривается электронное строение молекул и их фотофизические свойства, в частности люминесцентные характеристики производных триптантрина. **Вторая глава** содержит описание экспериментальных и вычислительных методик, характеристик использованных веществ и оборудования. В **третьей главе** приведено описание методов синтеза новых производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и триптантрина и обсуждение полученных результатов. В **четвертой главе** рассмотрены результаты исследования люминесценции триптантрина и его производных. **Пятая глава** посвящена методам синтеза солей щелочных металлов оксимов триптантрина и 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, исследованию их биологической активности (цитотоксической, гиполипидемической, JNK-ингибирующей и противовоспалительной активности). В **шестой главе** приведены методы исследования биологической активности (цитотоксической, гиполипидемической, JNK-ингибирующей и противовоспалительной активности) синтезированных соединений и обсуждение полученных результатов.

Соответствие специальности 1.4.3 – органическая химия

Диссертационная работа соответствует п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»» и п. 10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений» паспорта специальности 1.4.3 – органическая химия.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 11H-ИНДЕНО[1,2-*b*]ХИНОКСАЛИНА И ТРИПТАНТРИНА (литературный обзор)

1.1 Методы синтеза производных индено[1,2-*b*]хиноксалина путем реакции циклизации

Инденохиноксалины как отдельная группа аза-полициклов являются важным классом азотсодержащих гетероциклов, поскольку содержат в своей структуре хиноксалиновое ядро. Хиноксалин относится к классу ароматических гетероциклов с двумя шестичленными ароматическими кольцами, одно из которых включает два атома азота, симметрично расположенных в положениях 1 и 4. В целом, физические свойства хиноксалина аналогичны пиразину. Положения 2, 4, 5, 7 и 8а хиноксалина являются электронодефицитными, что видно из резонансных структур (Рисунок 1), и, следовательно, подвержены нуклеофильной атаке [30]. Это говорит о возможности получения широкого ряда производных хиноксалина, в частности инденохиноксалина.

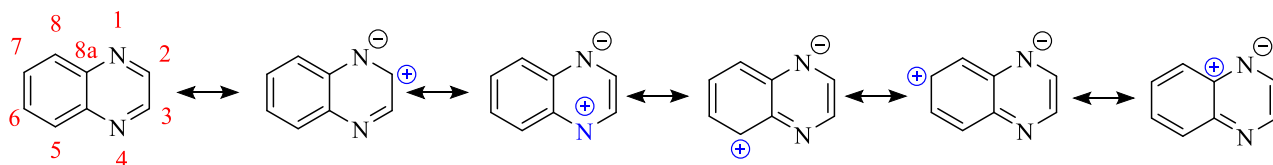


Рисунок 1. Резонансные структуры хиноксалина

Впервые синтез 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она был описан в работе [31]. Соединение было получено конденсацией *o*-фенилендиамин с нингидрином в разбавленной уксусной кислоте (Схема 1). Также известен ряд производных инденохиноксалинона, модифицированных по гетероциклу путем взаимодействия замещенных 2,2-дигидроксииндан-1,3-дионов (нингидринов) с замещенными фенилендиаминами [32, 33]. Метод является простым и актуален по сей день, поскольку используются легкодоступные реагенты и растворители, например, спирт; выходы продуктов высокие ($\approx 98\%$).

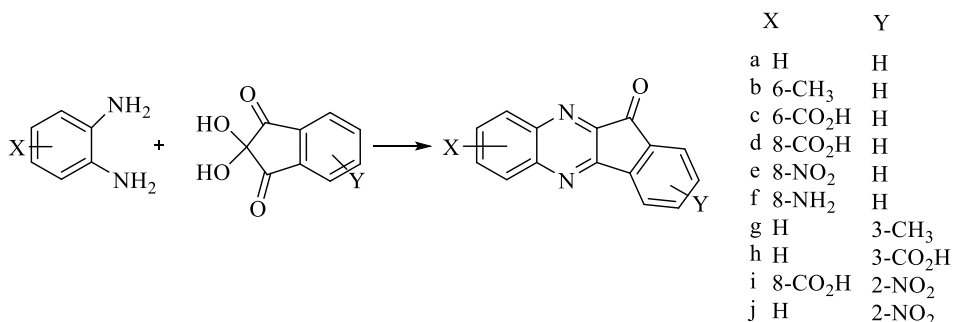


Схема 1

В 1962 году был предложен другой подход к синтезу 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и его аналогов, заключающийся в получении 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалина на первом этапе и его дальнейшем окислении до 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (Схема 2) [12].

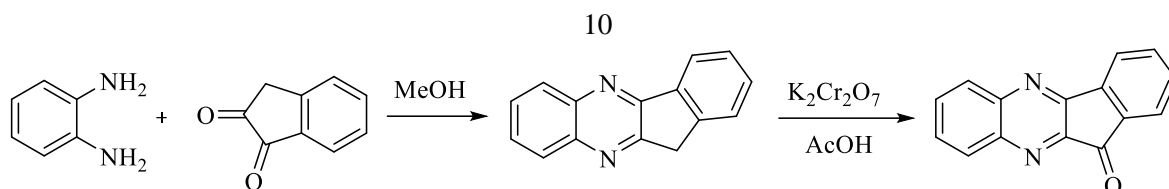


Схема 2

Образующийся 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он может быть восстановлен по Мервейну-Понндорфу-Верлею до 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалина, который способен образовывать псевдоазулен 10-метил-10*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин, замещенный по атому азота хиноксалинового кольца, путем взаимодействия с диметилсульфатом в щелочной среде. (Схема 3) [12].

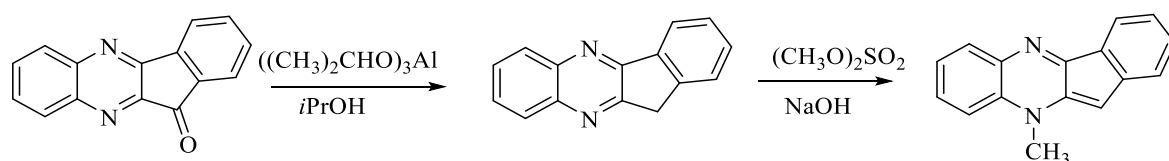


Схема 3

В последние годы наблюдается растущий интерес к использованию микроволнового излучения при проведении реакций в органическом синтезе и медицинской химии [34-38]. Эффекты, наблюдаемые при микроволновом диэлектрическом нагреве, отличаются от нагрева, например, на масляной бане: энергия передается непосредственно в реакционную смесь, что приводит к другому температурному профилю реакции по сравнению с обычными методами нагрева и более эффективному использованию излучаемой энергии. Это часто приводит к сокращению продолжительности реакции, увеличению скорости, лучшей селективности и уменьшению количества продуктов термического разложения по сравнению с обычными синтезами.

Так, в 2007 авторами работы [39] удалось обнаружить, что микроволновая конденсация нингидрина с фенилендиаминами и малонитрилом в присутствии растворителя приводит к быстрому образованию соответствующих производных 2-(инденохиноксалин-11-илиден)малонитрила. Продукты были легко выделены добавлением воды к реакционной смеси, и результаты были превосходными с точки зрения выхода и чистоты. Вероятнее всего, реакция протекает через циклоконденсацию нингидрина и фенилендиамина с последующим образованием соответствующего инденохиноксалина с малонитрилом по реакции Кнёвенагеля (Схема 4).

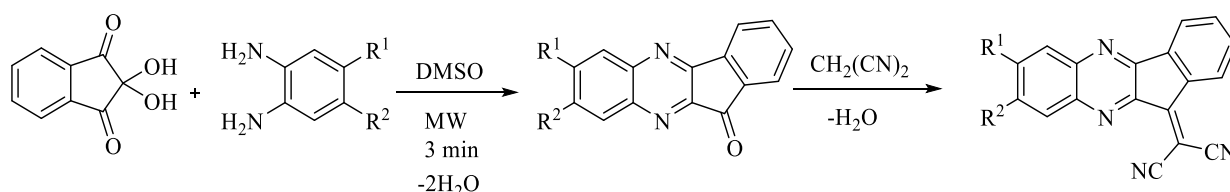


Схема 4

Реакции инданонов с 2,3-диаминопиридином и его производными впервые были описаны в работе [40]. Ряд инденопиридопиазинов был получен по реакции соответствующих диаминопиридинов с нингидрином (1,2,3-индантрионом) или 1,2-индандионом в 50% уксусной кислоте (Схема 5).

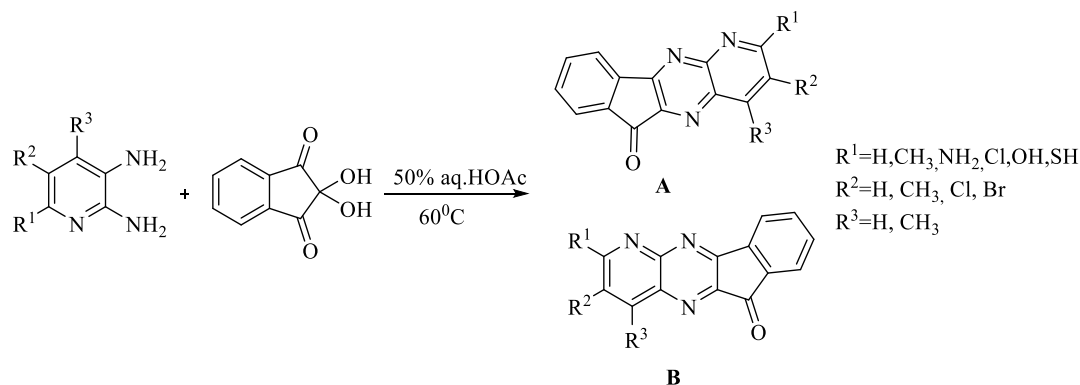


Схема 5

Однако, поскольку гетеродиамин по своей природе несимметричен, эти реакции конденсации могут давать два теоретически возможных продукта замыкания цикла. Так, реакции 2,3-диаминопиридинов с 1,2-индандионом могут приводить к продуктам, в которых метиленовая функция расположена анти (структура А) или син (структура В) по отношению к атому азота пиридинового кольца. Аналогично нингидрину продукты конденсации могут иметь анти- или син-расположение по отношению к карбонильной группе и пиридиновому атому азота. Кроме того, нельзя предполагать, что направление циклизации 1,2-индандионона с диамином обязательно совпадает с направлением нингидрина. На основании данных, описанных ниже, различные продукты конденсации, полученные в ходе этого исследования, были отнесены к кольцевой системе 6*H*-индено[1,2-*b*]-пиридо[3,2-*e*]пиазина (А), а не к изомерной 10*H*-системе. Ни в одном случае не наблюдалось образования смесей изомерных продуктов замыкания кольца. Восстановление карбонильной функции некоторых выбранных продуктов конденсации нингидрина до метиленовой (Схема 5) показало, что направление циклизации нингидрина и 1,2-индандионона с диаминопиридином совпадает.

Выходы реакций с нингидрином находились в диапазоне от 90 до 97 %, тогда как для реакций с 1,2-индандионом – в диапазоне от 33 до 77 %, что делает его менее перспективным для проведения конденсации с диаминопиридином. Инденопиридопиазиновая система устойчива к кислотам и разбавленным щелочам. Исключение составили 2-амино-6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазин-6-он и 2-гидрокси-6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиазинон, которые подвергались деструкции под действием горячего 20%-ного раствора гидроксида натрия.

В 1997 году авторами статьи [33] был предложен метод получения производных хиноксалина в горячей полифосфорной кислоте (Схема 6).

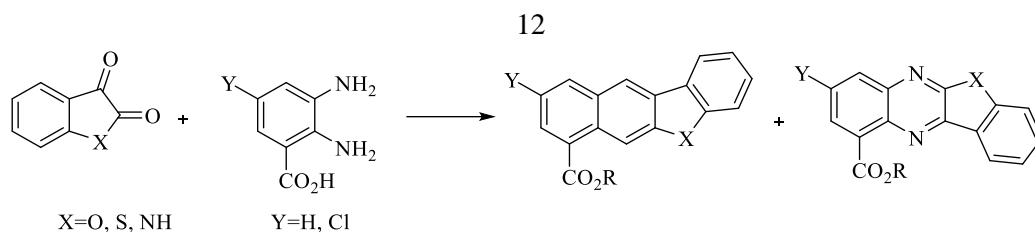


Схема 6

Однако выходы варьируются от 27 до 50%, что делает этот подход немасштабируемым. Ввиду несимметричности диаминов реакции циклоконденсации могут протекать с образованием *анти*- или *син*-региоизомеров.

Еще одним интересным классом хиноксалинов являются производные бензоиндолохиноксалина. 7*H*-Бензо[4,5]индоло[2,3-*b*]хиноксалин (II) синтезировали конденсацией 3*H*-бензо[*e*]индол-1,2-диона (I) с 1,2-диаминобензолом при кипячении в уксусной кислоте с выходом 80% [41] (Схема 7). Дальнейшее алкилирование соединения II избытком дибромэтана проводили в диметилформамиде при комнатной температуре в присутствии эквимолярного количества метилата натрия в метаноле. Производные 7-(2-аминоэтил)-7*H*-бензо[4,5]индоло[2,3-*b*]хиноксалина (IV-XI) получены аминодобромированием III избытком вторичных аминов в кипящем бензоле (соединения V-XI) или в диметилформамиде (соединение IV) при комнатной температуре (Схема 7) с выходами 80-90% [42].

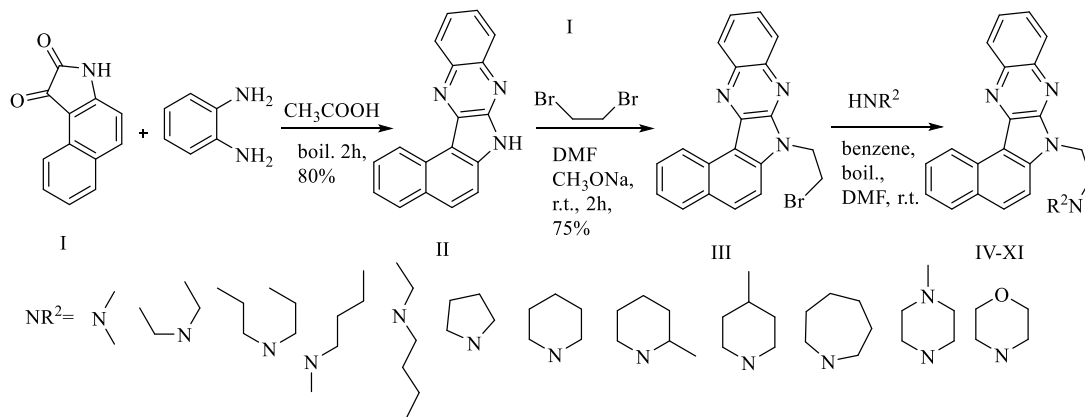


Схема 7

Другой подход заключается в сборке инденохиноксалиновой системы с использованием производных анилина в качестве исходных веществ. Для этого может быть применена обнаруженная профессором Л.М. Горностаевым (г. Красноярск) [43] реакция сужения цикла в молекуле бензо[*a*]феназин-5,6-диона (Схема 8).

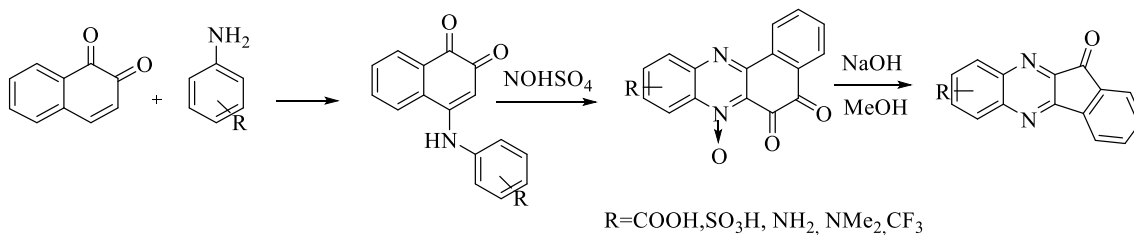


Схема 8

Присутствие N-оксидного фрагмента в производных феназиндиона повышает их реакционную способность и селективность в электрофильной реакции со щелочами.

1.2. Методы синтеза производных индено[1,2-*b*]хиноксалина путем модификации кето- и оксимной групп

Существует удобный способ модификации кето-группы с участием 4-гидроксипролина и карбонильных соединений, таких как 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он и пирролил-индено[1,2-*b*]хиноксалиноны, с образованием некоторых новых производных инденохиноксалина, модифицированных по кето-группе. В работе [44] реакция катализируется трифторметансульфонатом диспрозия(III) ($\text{Dy}(\text{OTf})_3$) в ацетонитриле при 80° (i, Схема 9). Однако этот метод уступает по продолжительности синтеза (реакция идет медленнее в 10-20 раз) второму методу, который предполагает катализ кремнеземной серной кислотой под микроволновым облучением (ii, Схема 9) [45].

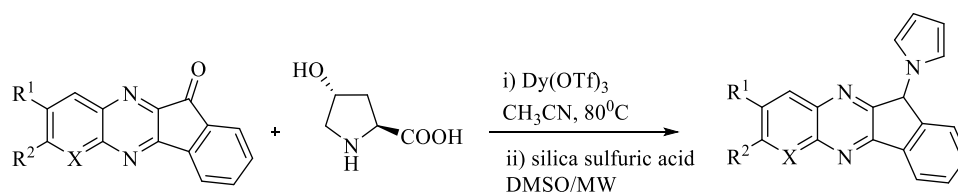


Схема 9

Авторы работы [46] исследовали синтез олефиновых аддуктов в результате реакции Виттига по карбонильной группе и стереохимический состав алкеновых продуктов. Реакция 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она с несколькими стабилизированными фосфонийидами давала в каждом случае комбинацию соответствующих *E*- и *Z*-олефинов (Схема 10).

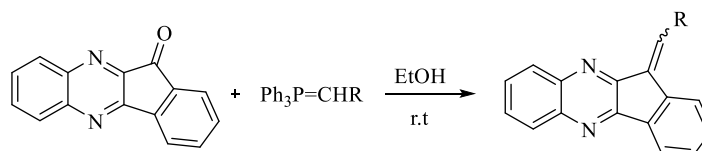


Схема 10

Недавно были опубликованы данные о халконах, которые были получены путем альдольно-кетоновой конденсации 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она с 4-метилацетофеноном и 4-ацетилбифенилом в этаноле и 10% растворе гидроксида натрия при перемешивании в течение 5 часов при $5-10^\circ\text{C}$ (Схема 11) [46]. *E*-конфигурация халконов подтверждается появлением в слабopольной области (7.88 м.д.) синглетного сигнала, принадлежащего протону сопряженной двойной связи.

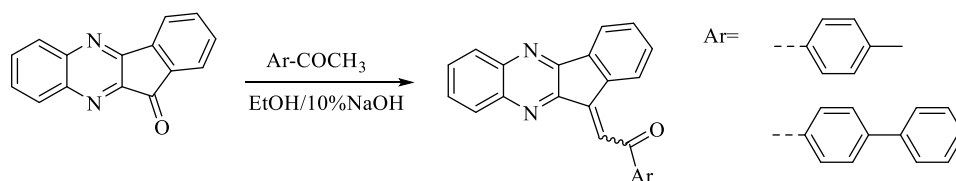


Схема 11

N-окисильные радикалы (соединения с фрагментом N–O•) представляют собой одно из обширных семейств стабильных и стойких органических радикалов, применение которых варьируется от катализа процессов селективного окисления и изучения механизмов до производства полимеров, накопления энергии, разработки магнитных материалов и спектроскопического исследования биологических объектов. По сравнению с другими N-окисильными радикалами, оксимные радикалы (или иминоксильные радикалы) долгое время недооценивались как полезные интермедиаты для органического синтеза несмотря на то, что их предшественники, оксимы, являются чрезвычайно широко распространенными и легкодоступными органическими соединениями. Кроме того, оксимные радикалы являются структурно исключительными. В этих радикалах фрагмент N–O• соединен с органическим фрагментом двойной связью, тогда как все остальные классы N-окисильных радикалов содержат фрагмент R₂N–O• с двумя одинарными связями C–N. Хотя оксимные радикалы известны с 1964 г., их широкий синтетический потенциал не был признан до последнего десятилетия, когда были обнаружены многочисленные селективные реакции окислительной циклизации, функционализации и сочетания, опосредованные иминоксильными радикалами. Они могут служить защитной группой и легко превращаться в такие важные функциональные группы, как карбонильная, amino-, нитро- и циано. Оксимы могут рассматриваться как объекты для перегруппировки Бекмана, протекающей в присутствии кислот. В присутствии оснований оксимы проявляют такие свойства, как OH- и SH-кислотность [47-51], O- и N-нуклеофильность [52, 53], способность к нуклеофильной атаке по связи C=N [54, 55], дегидратация [1)56, 57], различные превращения заместителей [58, 59].

Тем не менее, в литературе представлен небольшой ряд производных оксима инденохиноксалинона. В 2013 году китайские ученые в патенте [60] описали метод получения непосредственно исследуемых нами производных оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (**IQ-1**). На схеме 12 группировка R представляет собой замещенную аминогруппу. Метод включает в себя получение промежуточного продукта путем алкилирования дигалогенпроизводными. Способ включает такие этапы, как смешивание **IQ-1** и гидроксида натрия в тетрагидрофуране (ТГФ), добавление α,ω-дигалогеналкана, кипячение с обратным холодильником при 80-85°C, перемешивание в течение 12-15 часов и последующее охлаждение до комнатной температуры. Выходы промежуточных продуктов составляют 81-86%. Далее в реакционной колбе, снабженной обратным холодильником, полученное промежуточное соединение и амин растворяли в тетрагидрофуране и кипятили при 83°C в течение 9 часов. После охлаждения до комнатной температуры проводили концентрирование, затем использовали колоночную хроматографию на силикагеле и удаляли растворитель под вакуумом. Выходы полученных целевых соединений находятся в диапазоне от 80 до 82%. Таким образом, процесс является многостадийным, длительным и требует предосторожностей из-за использования ТГФ,

поскольку растворитель проявляет общетоксическое действие и в высоких концентрациях в воздушной среде раздражает слизистые оболочки глаз, поражает органы дыхания. Судя по спектрам ЯМР полученных соединений, можно говорить о *E,Z*-изомеризации относительно экзоциклической связи C=N. В публикации не обсуждается влияние условий реакции на конфигурацию молекул.

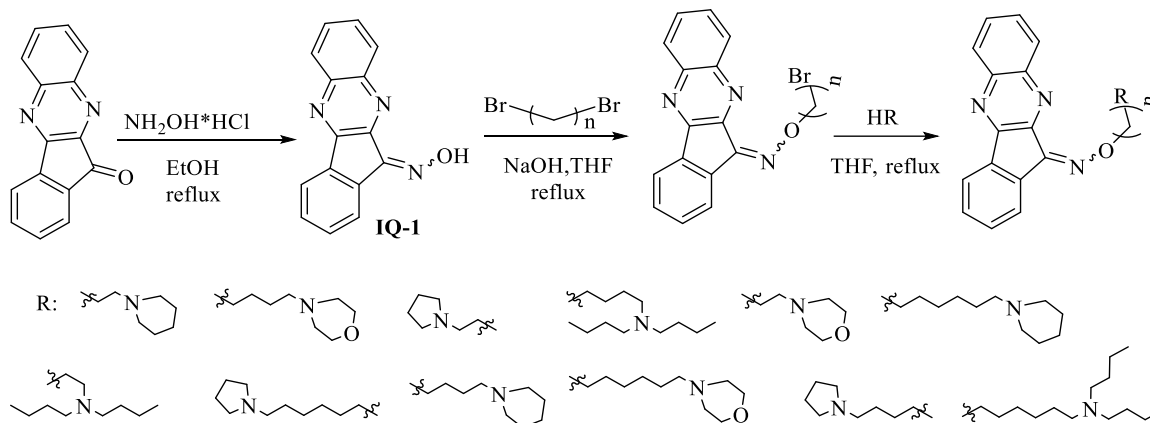


Схема 12

В 2016 году Tseng с соавторами [11] разработали способ получения производных оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она взаимодействием производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она с *O*-*R*-гидроксиламинами (Схема 13). Таким способом были получены аминоалкил-производные в виде гидрохлоридов. Смесь кетона и аминоалкоксиамина в этиловом спирте нагревали в течение 6 часов. В работе не уточняется, какой геометрический изомер *O*-замещенного оксима образовывался по схеме 13 для каждого из исследованных субстратов.

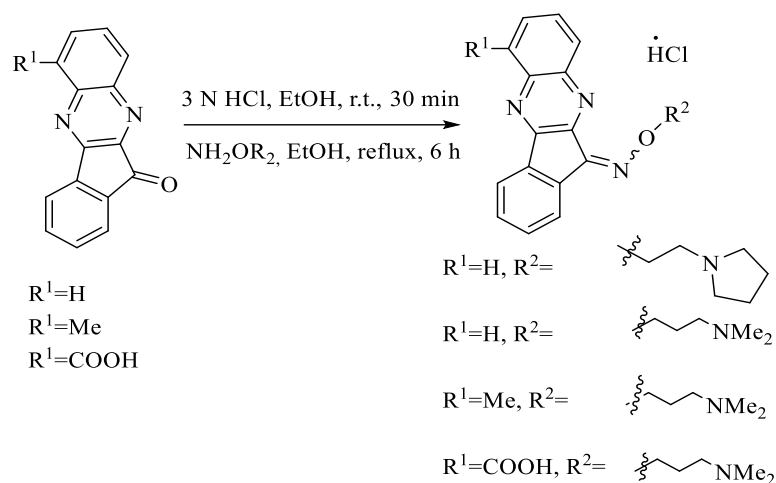


Схема 13

В литературе представлен весьма широкий ряд производных инденохиноксалина, содержащих функциональные группы $-\text{NH}_2$, $=\text{NNHR}$, $=\text{NHR}$. Одними из представителей таких классов служат азины. Азины могут применяться для выделения, очистки и идентификации карбонильных соединений. Они имеют ряд преимуществ для защиты карбонильной функции: 1)

экономичность (требуется только половина эквивалента защитной группы), 2) легкое выделение продуктов благодаря высоким температурам плавления, и 3) простота идентификация продуктов благодаря их полностью сопряженной и симметричной структуре [61, 62].

В 2018 году авторы работы [63] синтезировали два производных азина инденохиноксалинона (Схема 14). Электронодефицитная природа 16л-индено[1,2-*b*]хиноксалинового тетрацикла обуславливает образование пушпульной системы электронов в сочетании с электронодонорной группой (*N,N*-диэтиламиносалициловый альдегид и ди-(*трет*-бутил)салициловый альдегид в данном случае). Полученные несимметричные производные гидразина могут взаимодействовать с ионами металлов с образованием комплексов с сильным изменением окраски даже при низкой концентрации.

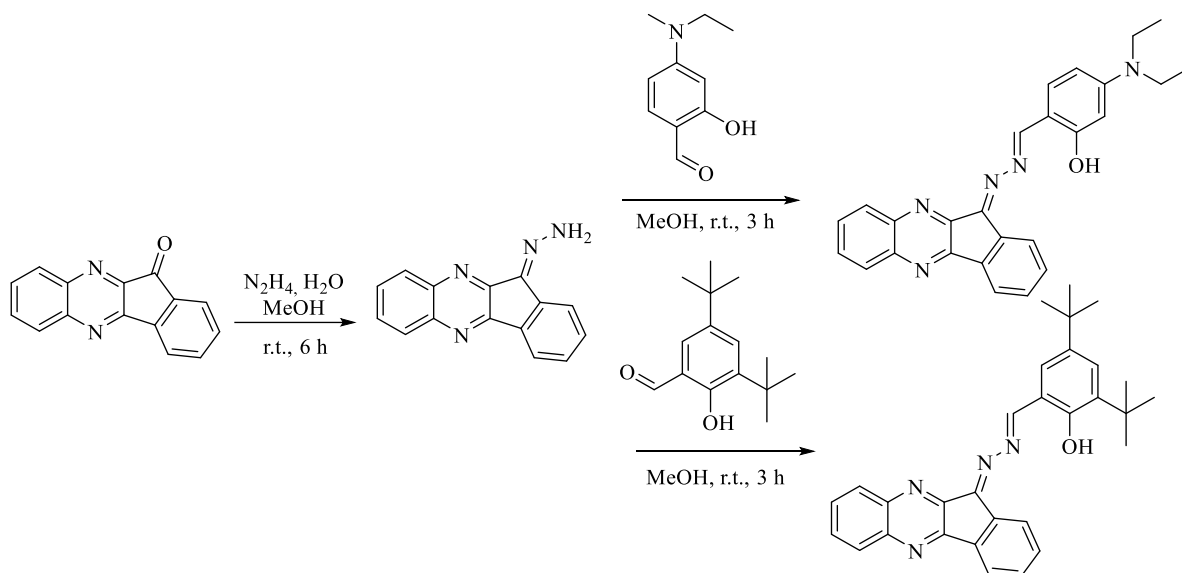


Схема 14

В 2020 году учеными из Египта были предложены другие методы синтеза аналогов азина инденохиноксалинона, которые заключались во взаимодействии амидразонов с инденохиноксалиноном при комнатной температуре и с малонитрилом инденохиноксалинона при кипячении в дихлорметане (Схема 15) [64]. Первый способ предпочтительнее, поскольку исключаются стадия синтеза малонитрила и высокие температуры. Выходы продуктов в обоих методах высокие.

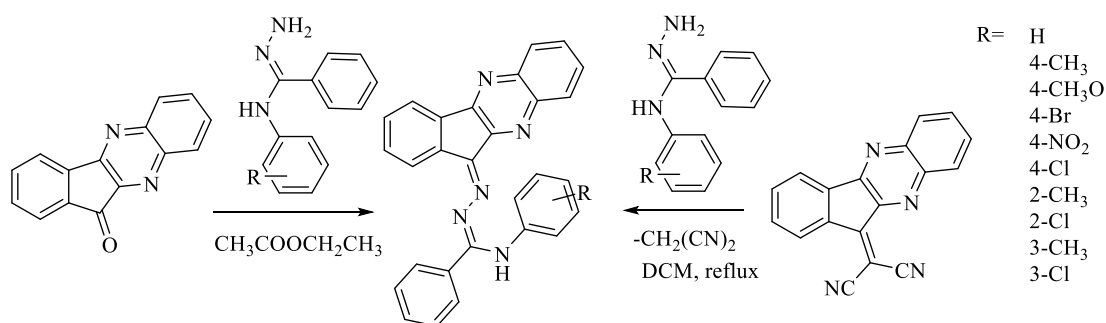


Схема 15

В процессах присоединения гидразинов к карбонильным соединениям бифункциональность гидразина приводит к двум типам сценариев. Во-первых, нуклеофил может существовать не только в виде основания, но и в виде моно- и дипротонированных форм. В то время как дипротонированная форма не имеет атома азота со свободной электронной парой, которая необходима для нуклеофильной атаки, монопротонированная и непротонированная формы гидразина могут вести себя как нуклеофилы. Во-вторых, образование гидразона в результате реакции между карбонильным соединением и одной молекулой гидразина может сопровождаться реакцией со второй молекулой карбонильного соединения. В результате этой реакции образуется азин типа $ArCH=N-N=CHAr$ [65].

В недавней работе [66] был описан синтез различных гидразонов инденохиноксалинона (Схема 16). Метод синтеза удобен и отличается простотой выделения гидразона. Выходы продуктов высокие.

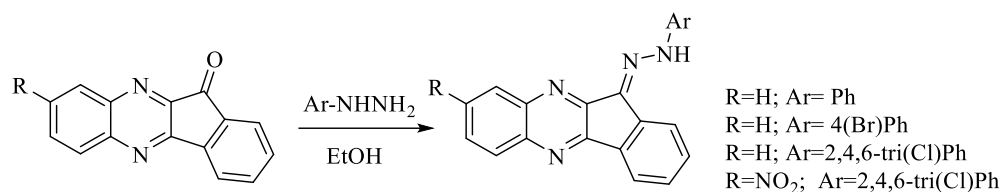


Схема 16

В то же время научной группой из Египта был разработан подход к синтезу производных тиокарбазона инденохиноксалинона в трехкомпонентной системе (Схема 17) [67].

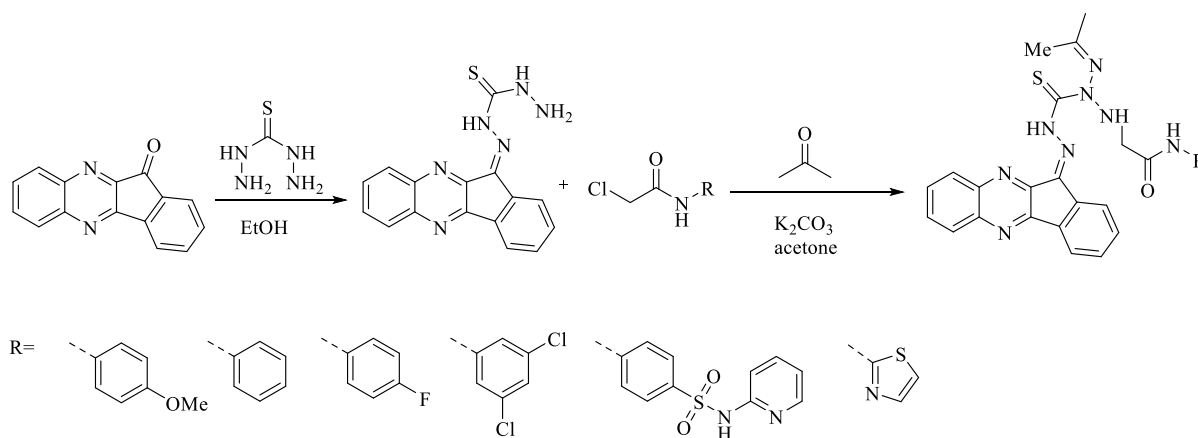


Схема 17

Карбонат калия, тиокарбазон и производные 2-хлорацетамида были взяты в эквимольном соотношении. Выходы продуктов составляют 75-78%.

1.3. Методы синтеза соединений с индоло[2,1-*b*]хиназолиновой системой. Производные трипантрина

Индоло[2,1-*b*]хиназолин-6,12-дион, или трипантрин, является одним из самых изучаемых природных алкалоидов, содержащим индолохиназолиновый фрагмент с

карбонильными группами в положениях 6 и 12. Структура трипантрина привлекательна для получения его производных с различными функциональными группами в положении 6, а также замещенных по индольному и хиназолиновому кольцам. На данный момент существует огромное количество аналогов трипантрина, как природных, так и синтетических. История этого алкалоида началась в XIX веке, когда австрийский ученый Sommaruga [68] в 1879 году получил красивые яркие желтые иглы с молекулярной формулой $C_{15}H_8N_2O_2$ (температура плавления 258–259°C) путем сублимации природного индиго под давлением. Позже это соединение было получено O'Neill с соавторами [69, 108] в 1892 путем окисления индиго перманганатом калия и группой Perkin [70] в 1906 из индиголина. Интересно то, что свое название трипантрин получил только в 1971 году, когда Schindler и Zaehner выделили это соединение из дрожжей *Candida lipolytica*, выращенных на искусственных средах, содержащих высокую концентрацию триптофана [71]. Трипантрин содержится в многочисленных природных источниках. Примерами могут служить китайский соус (*Isatis tinctoria*) [72], японское индиго (*Polygonum tinctorium*) [73-77], ассамское индиго (*Strobilanthes cusia*) [72, 78], Indigo naturalis (*Strobilanthes formosanus*) [79], краситель олеандр (*Wrightia tinctoria*) [80], плоды пушечного дерева (*Couropita guaianensis*) [81, 82]. В недавно опубликованной статье [83] сообщается о выделении трипантрина из растения *Wrightia hanleyi*. В природе также было обнаружено несколько соединений с индоло[2,1-*b*]хиназолиновым ядром. Например, кандидин (qingdainone) – соединение на основе трипантрина, замещенное дополнительным индольным кольцом в положении 6, было найдено в плодах пушечного дерева [81]. Гидроксированный трипантрин, фаитантрин С, и родственные трипантрину соединения фаитантрин А, В, D и Е также были выделены из *Phaius mishmensis* наряду с метилизатоидом и кандидином [84]. Однако большая часть аналогов трипантрина получена синтетическим путем. С каждым годом возрастает интерес к изучению этого природного алкалоида и его производных. Методы синтеза и результаты исследований физико-химических свойств и биологической активности трипантрина и его аналогов рассмотрены в нескольких обзорах [69, 85-87].

1.3.1. Циклизация

Существуют различные подходы к синтезу трипантрина и его производных, основанные на модификации кето-группы в положении 6, а также индольного и хиназолинового циклов. Способ получения трипантрина путем окисления изатина перманганатом калия, предложенный Meister с соавторами (Схема 18) [88], послужил основой для синтеза различных производных трипантрина из замещенных изатинов. На данный момент одним из самых эффективных и экономичных методов является взаимодействие замещенных изатинов с изатоевым ангидридом, которое можно осуществить в различных условиях. Так, в своих работах Sharma et

al. [10] и Bergman et al. [82] применили простой подход, который включал в себя нагревание исходных соединений в толуоле с триэтиламин (Схема 18, i).

Также сообщается о реакциях, в которых используются 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) / 4-Диметиламинопиридин (DMAP) (Схема 18, ii), неорганические основания, такие как гидрид натрия в диметилформамиде (DMF) (Схема 18, iii) [89-91] или гидроксид натрия в диоксане [92].

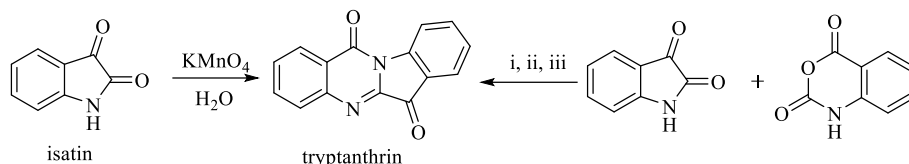


Схема 18

Так, Friedlander and Roschdestwensky разработали три способа получения триптантрина из α -изатинанилида и антраниловой кислоты, изатинхлорида и антраниловой кислоты, либо *o*-нитрозобензойной кислоты и индоксила (Схема 19) [93].

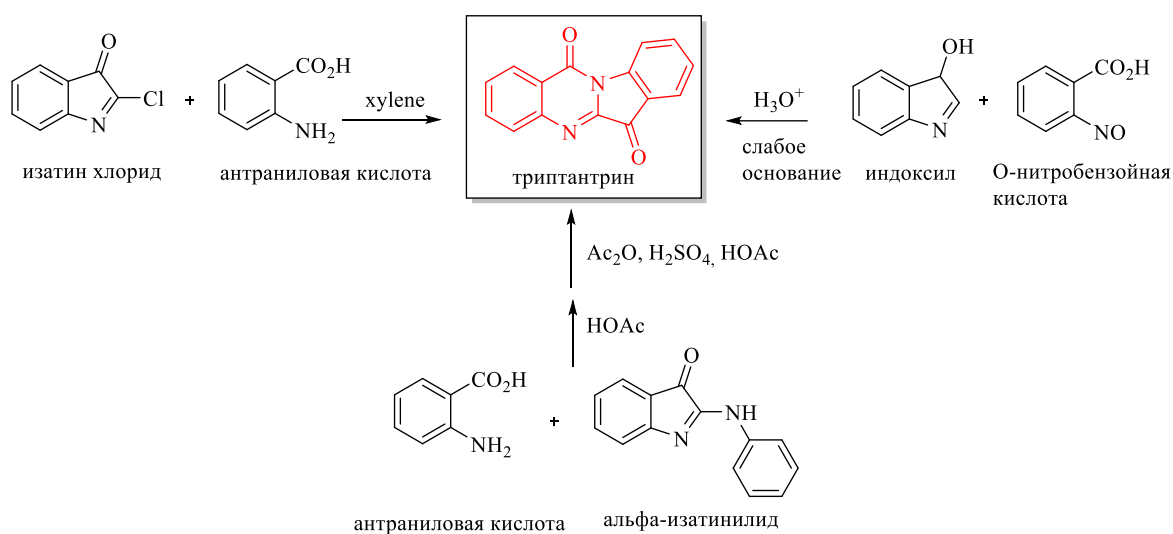


Схема 19

Jahng с соавторами [94] предложили одностадийный метод синтеза триптантрина из антраниловой кислоты, которая вступает в реакцию с тионилхлоридом. Далее происходит конденсация с изатином, приводящая к триптантрину с высоким выходом (Схема 20).

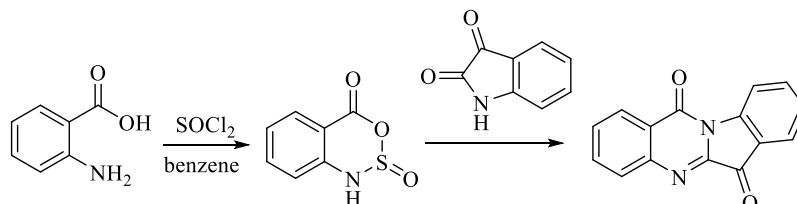


Схема 20

Существует эффективный и экологически чистый метод синтеза триптантрина из изатоевого ангидрида и изатина в водной среде при комнатной температуре с использованием β -циклодекстрина в качестве катализатора (Схема 21) [95].

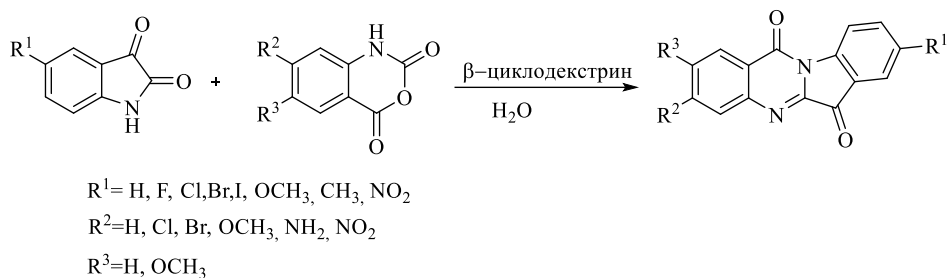


Схема 21

Такой подход к синтезу триптантрина и его производных позволяет получать продукты высокими выходами. Стратегия использования циклодекстринов в качестве катализаторов в водной среде оказалась успешной как с экономической, так и с экологической точки зрения.

В работе [96] был предложен синтетический метод, включающий реакцию оксиндола с соляной кислотой и последующее взаимодействие полученной соли с POCl_3 . Дальнейшая обработка метилантраниламом приводит к образованию индоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-она с выходом 82 %. Конденсация этого продукта с бензальдегидом в присутствии Ac_2O приводит к образованию 6-бензилидениндоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-она с выходом 89 %. Озонолиз с последующим восстановлением дает триптантрин с выходом 76 %, как показано на схеме 22.

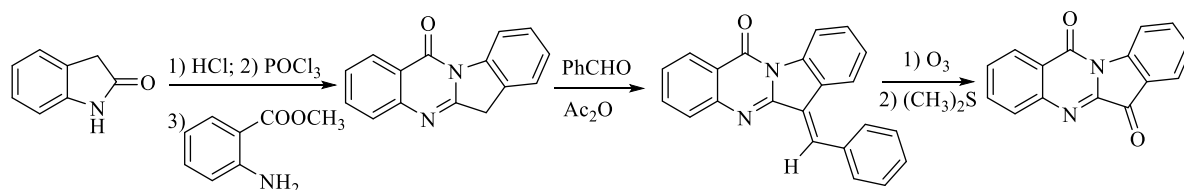


Схема 22

Также в работе [96] рассматривается альтернативный способ получения индоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-она, заключающийся в восстановительной циклизации *N*-(2-нитробензоил)оксиндола действием тетрахлорида олова в соляной кислоте (Схема 23).

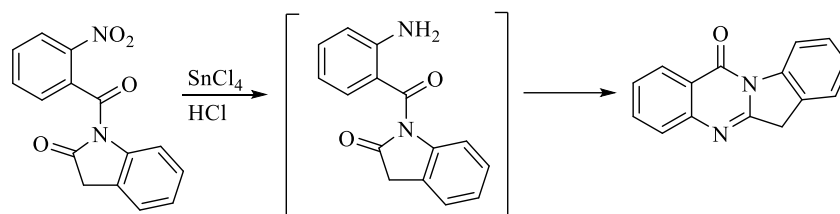


Схема 23

Еще одна стратегия синтеза триптантрина заключается в конденсации индола и изатина, катализируемой солями меди (Схема 24). Реакция была оптимизирована двумя способами: путем

выбора подходящего катализатора и подходящих заместителей в индоле и изатине для достижения более высокого выхода триптантринов [97]. Было обнаружено, что иодид меди является лучшим катализатором по сравнению с другими солями одновалентной меди, такими как CuBr и CuCl.

Стоит отметить, что соли двухвалентной меди, такие как CuBr₂, CuCl₂ и Cu(OAc)₂ также проявляют каталитическую активность в этой реакции, однако в гораздо меньшей степени.

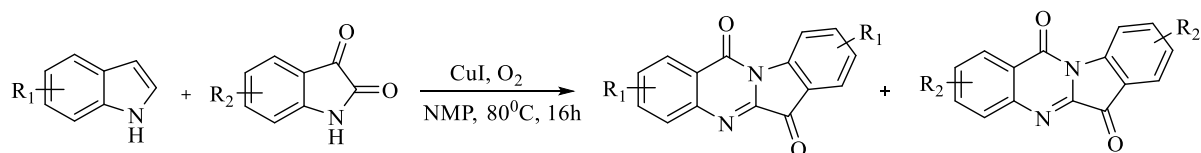


Схема 24

Индолы с электронодонорными (CH₃, OCH₃) или электроноакцепторными (F, Cl, Br) заместителями в положении 5 хорошо вступают в эту реакцию и дают соответствующие производные триптантрина с выходами от 51 % до 71 %. В случае 4- и 7-метилиндолов были получены производные триптантрина с выходами 68 и 59 % соответственно. Важно отметить, что относительно низкие выходы были достигнуты в случае изатинов, несущих либо сильную электронодонорную, либо легкоуходящую группу в положении 5. Реакция индола с 5-нитроизатином давала только продукт самоконденсации, а взаимодействие изатина с 5-нитроиндолом или 5-цианоиндолом не приводило к каким-либо ожидаемым производным триптантрина.

Триптантрин может быть получен с хорошими выходами по реакции региоселективного литиирования [98]. При таком подходе на первой стадии получают метил 2-(4-оксохиназолин-3(4*H*)-ил) бензоат с выходом 67 % конденсацией антраниловой кислоты с триэтилортоформиатом и метилантраниламом в ионной жидкости (тетрафторборат бутилимидазолия, [HBim]BF₄, Схема 25). Реакции конденсации способствует кислотность ионной жидкости по Бренстеду; в этом случае ионная жидкость играет двойную роль – в качестве реакционной среды, а также в качестве промотора. Дальнейшее региоселективное литиирование 2-метил-(4-оксохиназолин-3(4*H*)-ил) бензоата по положению 2 проводилось с использованием диизопропиламида лития (LDA) при -78 °С в сухом ТГФ в инертной атмосфере с 81 %-ным выходом триптантрина.

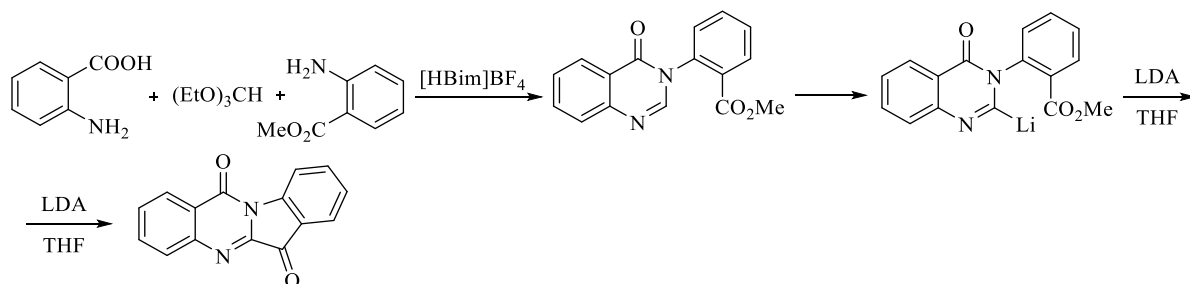


Схема 25

Дицианометиленовые производные триптантрина могут быть получены одnoreакторным способом из малононитрила и предварительно облученной микроволновым излучением смеси изатина, изатоевого ангидрида и карбоната калия, как показано на схеме 26 [39]. Реакция протекает в течение 5 минут с высокими (до 78 %) выходами.

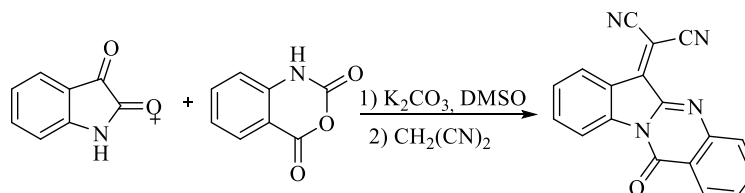


Схема 26

В 2020 году авторами работы [99] был выполнен дивергентный синтез производных метилизатоидов и триптантрина по реакции изатинов с Ph_3P и I_2 со спиртами и без них (Схема 27).

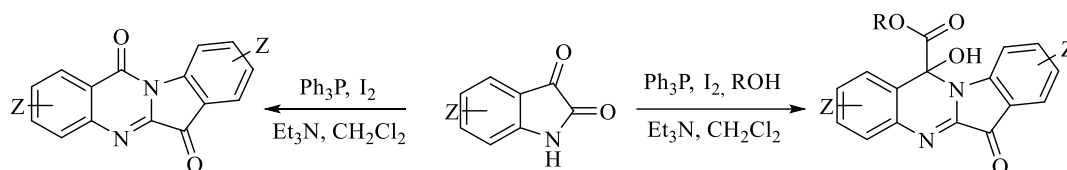


Схема 27

Реагент $\text{Ph}_3\text{P}\text{-I}_2$ является активатором связи C-O, и реакция протекает через начальную активацию таутомеризуемого амида изатина.

1.3.2. Ароматическое электрофильное замещение в триптантриновом ядре

В электрофильном ароматическом замещении наиболее активны положения 2 и 8 триптантрина. Kawaguchi с соавт. проводили двойное нитрование триптантрина избытком нитрующей смеси при 40°C с образованием 2,8-динитротриптантрина с превосходным выходом (Схема 28) [100].

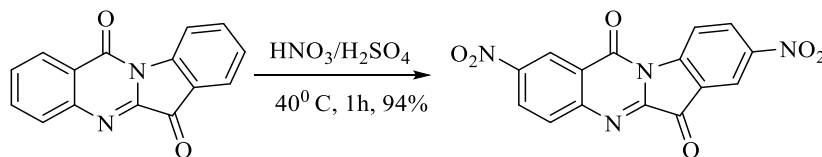


Схема 28

Научной группой Sharma было показано, что нитрование триптантрина происходит поэтапно, причем положение 8 триптантрина обладает более высокой реакционной способностью, чем положение 2. При 0°C добавление одного эквивалента азотной кислоты селективно приводит только к 8-нитротриптантрину (Схема 29) [10].

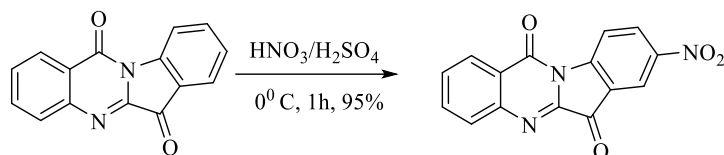


Схема 29

В 2023 году авторы работы [101] синтезировали ряд производных триптантрина с бензолсульфонамидными заместителями. (Схема 30). При этом промежуточный 8-аминозамещенный триптантрин получен в соответствии с уже известной методикой, предложенной Sharma [10].

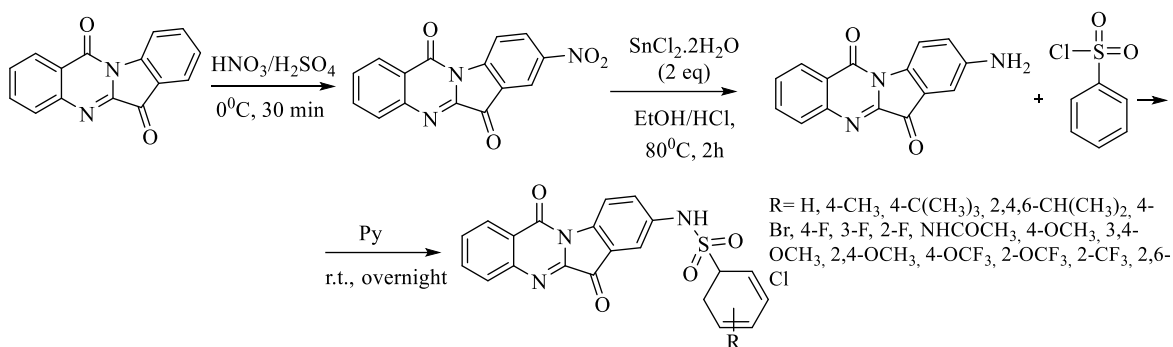


Схема 30

Триптантрин нитровали азотной кислотой в концентрированной серной кислоте, получая 8-нитрозамещенный триптантрин, который далее восстанавливали в этаноле под действием SnCl_2 и HCl . Наконец, в пиридиновом растворителе полученный амин подвергали взаимодействию с (замещенным) бензолсульфонилхлоридом, получая целевые производные [10].

1.3.3. Ароматическое нуклеофильное замещение и некоторые многокомпонентные реакции в ряду триптантрина

Baker и Mitscher исследовали замещение на аминогруппу в ароматических кольцах (Схема 31) [102]. Синтез ряда пиперазинзамещенных производных триптантрина был проведен путем нуклеофильного ароматического замещения. Было также обнаружено, что реакция является региоселективной – галогены в положениях 8 или 10 не замещаются. В реакции 3,8-дифтортриптантрина с 1-метилпиперазином в качестве нуклеофила замещение протекало селективно в положение 3 [102].

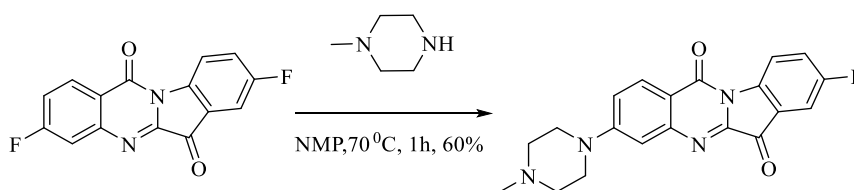


Схема 31

Сообщалось об использовании трипантрина в мультикомпонентных реакциях (MCR). Одним из таких примеров является реакция между трипантином, малонитрилом и различными C–H-активированными карбонильными соединениями в присутствии ацетата аммония, первая стадия которой представляет собой взаимодействие по Кнёвенагелю с участием малонитрила (Схема 32) [103].

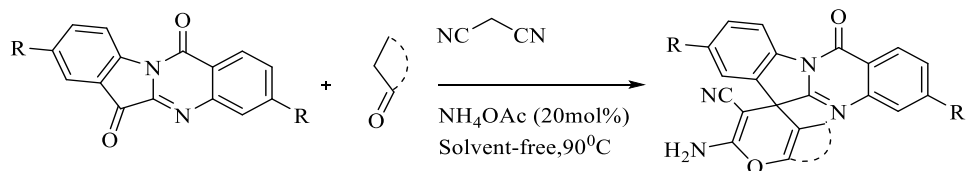


Схема 32

Авторами работы [104] предложен метод, основанный на многокомпонентной реакции Петасиса (Petasis MCR, Схема 33).

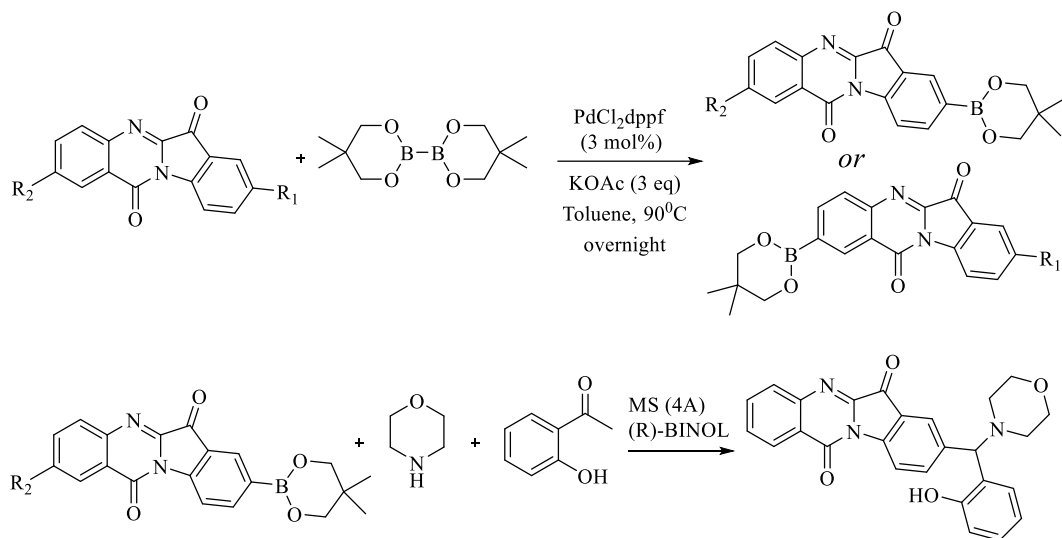


Схема 33

В целом, этот процесс очень эффективен, так как синтез замещенного трипантрина и промежуточных борпроизводных является практически количественным и не требует дорогостоящих и длительных экспериментальных процедур. Кроме того, сообщается об успешной асимметрической версии этого ценного химического превращения, в котором катализатор (R)-BINOL дает наилучшие результаты

1.3.4. Реакции с участием карбонильных групп

1.3.4.1. Гидролиз

Butler с соавт. показали, что в присутствии водного гидроксида натрия трипантрин подвергается гидролизу с образованием 2-(2-аминобензамидо)бензойной кислоты в качестве конечного продукта (Схема 34) [105]. Гидролиз в данном случае протекал в две стадии.

Первоначально 6-кетогруппа подвергалась нуклеофильному воздействию гидроксида, что приводило к разрыву углерод-углеродной связи между атомами углерода 5a и 6.

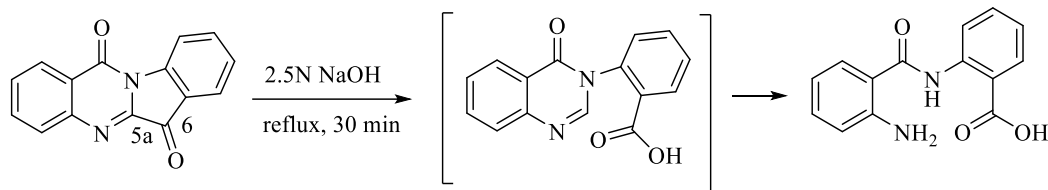


Схема 34

Дальнейшая деградация пиридинового кольца давала продукт гидролиза – 2-(2-аминобензамидо)бензойную кислоту – с выделением муравьиной кислоты.

1.3.4.2. Восстановление

Обширное исследование химического поведения трипантрина под действием восстановителей было выполнено Bergman и соавторами [106].

Восстановление трипантрина триацетоксигидроборатом натрия стереоселективно приводило к гидроксотрипантрину (Схема 35), который в дальнейшем дегидратируется с образованием индоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-она. Этот продукт нестабилен на воздухе и легко окисляется обратно до трипантрина.

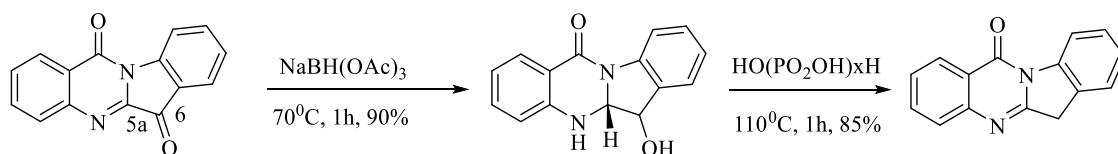


Схема 35

Обработка трипантрина гипофосфорной кислотой вызывает восстановительную димеризацию с образованием бииндолохинозалинона (Схема 36) [106], который легко подвергается дегидрированию с получением фиолетового димера.

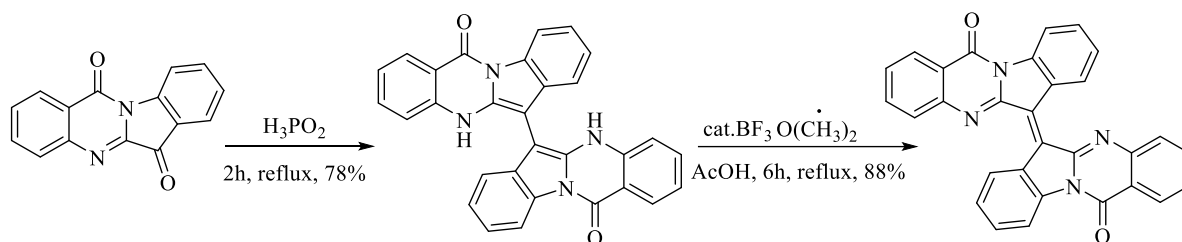


Схема 36

Восстановление трипантрина алюмогидридом лития приводит к гидроксотрипантрину (Схема 37), который был охарактеризован в виде диацетилового эфира. [106].

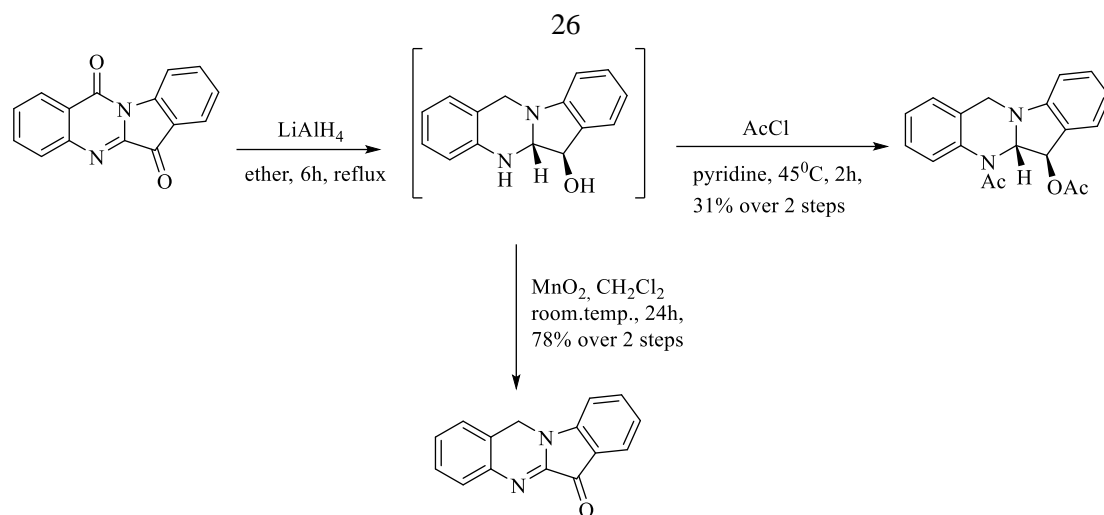


Схема 37

Структура эфира была подтверждена рентгеновской кристаллографией. L. Baiocchi с сотр. показали возможность частичного окисления гидрокситриптантрина диоксидом марганца, приводящего к индоло[2,1-*b*]хиназолин-6(12*H*)-ону [107].

1.3.4.3. Окисление

Триптантрин и его замещенные по кольцу производные, по-видимому, устойчивы к химическим окислителям, включая перманганат калия, триоксид хрома, пероксимоносульфат натрия и озон [108]. Окисление по гетероциклу наблюдалось во многих биологических системах, на основании чего Lee с сотр. пришли к выводу, что 8-гидрокситриптантрин вместе с неидентифицированным производным дигидрокситриптантрина является метаболитом триптантрина I фазы в печени крыс (на модели *in vitro*) (Схема 38) [89].

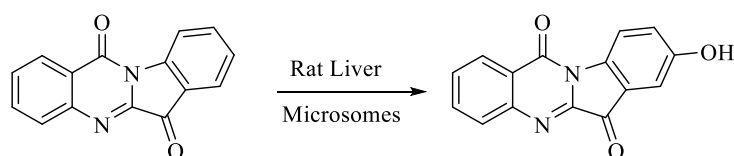


Схема 38

Работа Nelson и соавторов посвящена окислению индол-3-карбальдегидов с заместителями в положении 5 [112]. Они обработали индол-3-карбальдегиды (Схема 39) оксоном при комнатной температуре и получили соответствующие производные триптантрина с умеренным или хорошим выходом. Обработка 5-метилпроизводного оксоном привела к получению сложной смеси, причем в спектре ЯМР ¹H наблюдалось только небольшое количество (<5%) 2,8-диметилтриптантрина. В целом, образование соединений триптантрина с помощью димеризации, вызванной оксоном, оказалось ограниченным соединениями индола с галогеном в положении 5 арильного фрагмента. В то время как бромзамещенный альдегид при обработке оксоном в смеси ацетонитрил (CH₃CN) / H₂O (2:1) легко димеризуется с образованием бромпроизводного, его изомеры 4-бром-, 6-бром- или 7-броминдол-3-карбальдегид не образуют соответствующие

соединения трипантрина. На данный момент причины этого наблюдения неясны. Следует отметить, что авторам работы [112] также не удалось получить эти неизвестные аналоги путем конденсации соответствующих изатоевых ангидридов и изатинов в кипящем бензоле.

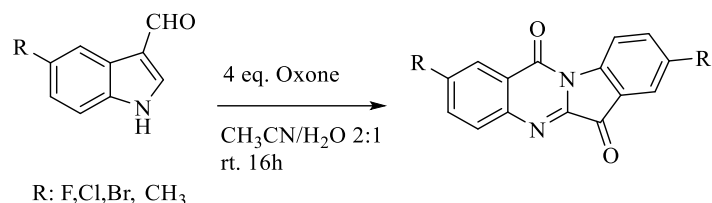


Схема 39

Московкиной и соавторами была разработана простая методика синтеза трипантрина и его производных с «псевдосимметричным» расположением заместителей в бензольных кольцах гетероциклической системы индоло[2,1-*b*]хиназолина (Схема 40) [113].

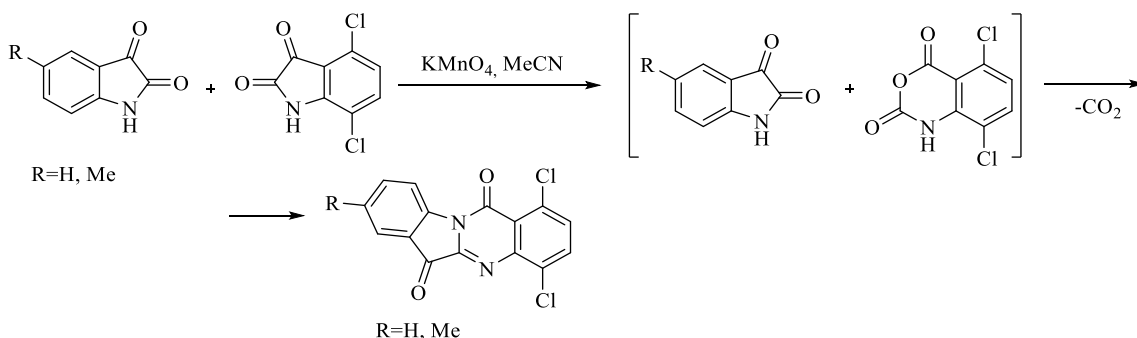


Схема 40

Окислением эквимольных смесей 4,7-дихлоризатина с изатином и 5-метилизатином перманганатом калия в ацетонитриле были получены 1,4-дихлориндоло[2,1-*b*]хиназолин-6,12-дион и 1,4-дихлор-8-метилиндоло[2,1-*b*]хиназолин-6,12-дион с умеренными выходами.

1.3.5. Реакции с азотными нуклеофилами

Трипантрин и его замещенные производные реагируют с азотными нуклеофилами, включая гидразины, гидроксиламин и алкоксиамины, с образованием соответствующих 6-гидразонов [114, 115] и 6-оксимов [10]. В частности, 6-оксимами и 6-имидами уделяется особое внимание в связи с их биологическими свойствами. В работе Sharma было показано, что сложные и простые эфиры 6-оксима трипантрина обладают большей биодоступностью, чем трипантрин и его оксим. Отмечалось, что *O*-замещенный оксим, показанный на схеме 41, обладает биодоступностью 76% при дозе 20 мг/кг для мышей [10].

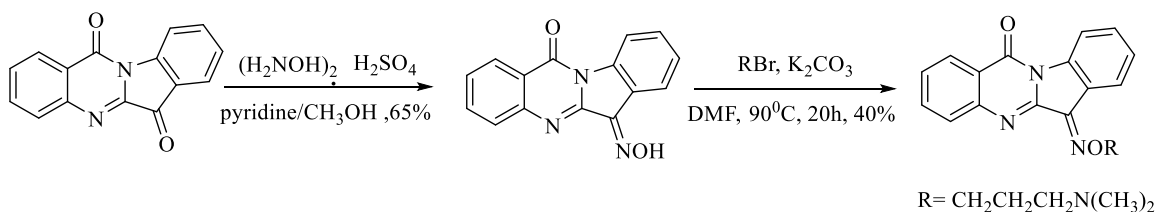


Схема 41

В работе А. Guentner с соавт. сообщалось, что одностадийный синтез 6-арилиминов из соответствующих производных трипантрина протекает с выходами от низкого до умеренного [114]. Альтернативная процедура основана на реакции изатин-3-иминов, включая изатинимин, с изатоевым ангидридом в присутствии каталитических количеств $\text{KF}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3$ в условиях микроволнового облучения, как показано на схеме 42 [116].

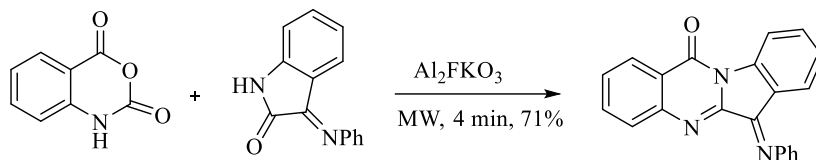


Схема 42

Krivogorsky с соотр. приводят способ получения производных трипантрина путем оксимирования кетогруппы *O*-метилгидроксиламином в пиридине. Также они осуществили ацилирование оксима трипантрина уксусным ангидридом, либо ангидридом муравьиной кислоты, получив соответствующие производные (Схема 43) [7].

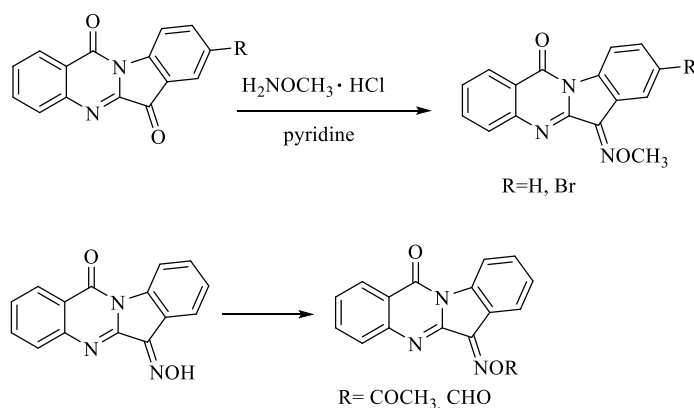


Схема 43

1.3.6. Реакции с СН-кислотами

Jaо и др. получили рацемический фаитантрин А из трипантрина при обработке ацетоном в присутствии диэтиламина (Схема 44) [84]. Ацетон служит как растворителем, так и реагентом. Если ацетон заменить на 2-деканон, то реакция селективно протекает с участием метильной группы в положении 1 кетона. Было обнаружено, что соответствующее производное циклопентанона является нестабильным.

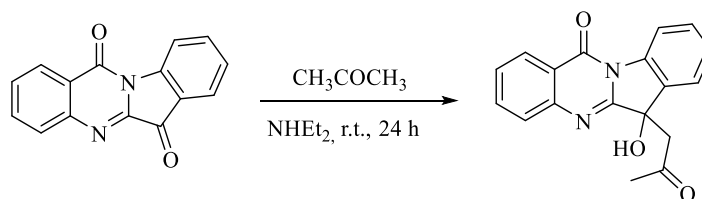


Схема 44

Cornforth и соавторы представили синтез 12-гидрокси-12-метоксикарбонилтрипантрина (метилизатоид) из изатинхлорида (Схема 45) [117]. Хлорпроизводное реагировало при комнатной температуре с избытком сухого метанола и давало смесь трех продуктов, которые легко разделялись колоночной хроматографией на оксиде алюминия. Одним из продуктов был известный метилизатоид, вторым и основным продуктом был его *O*-метилловый эфир. Третьим ярко-красным продуктом был ортоэфир. Когда неразделенную смесь нагревали в 90% уксусной кислоте, получали чистый *O*-метилловый эфир с общим выходом 80%.

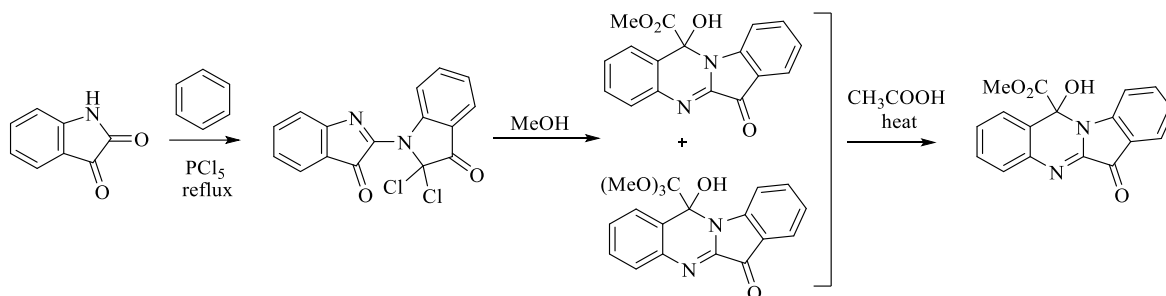


Схема 45

Rodstein с соавторами обрабатывали суспензию трипантрина в ацетоне гидразином, получив при этом азин (Схема 46) [118]. При кристаллизации это соединение принимает *Z*-конфигурацию.

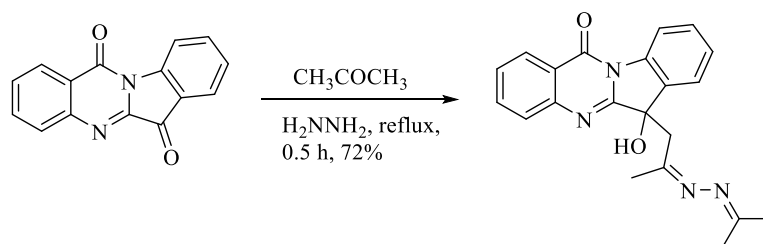


Схема 46

Ramu Guda с соавторами сообщили о новых производных трипантрина, замещенных в положении 8 (Схема 47) [119]. Ключевые промежуточные продукты были синтезированы конденсацией изатина и изатоевого ангидрида в толуоле в присутствии триэтиламина в качестве основания. Гидразиновые производные трипантрина были синтезированы путем конденсации промежуточного соединения А с гидразином в ТГФ в течение 12 часов с хорошими выходами.

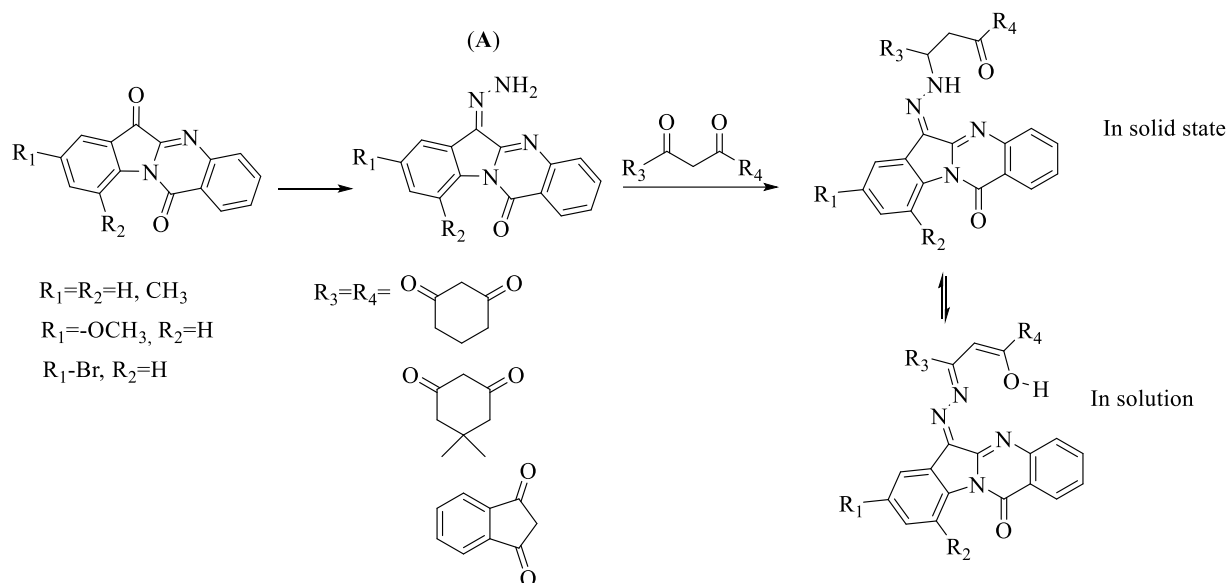


Схема 47

В 2022 году авторами работы [120] был синтезирован ряд производных аминотиазолов трипантрина (Схема 48). При взаимодействии полученных тиосемикарбазонов с α -бром-4-замещенными ацетофенонами в течение 3–4 ч в присутствии уксусной кислоты были получены соответствующие трипантринаминотиазолы с выходами 55–76%.

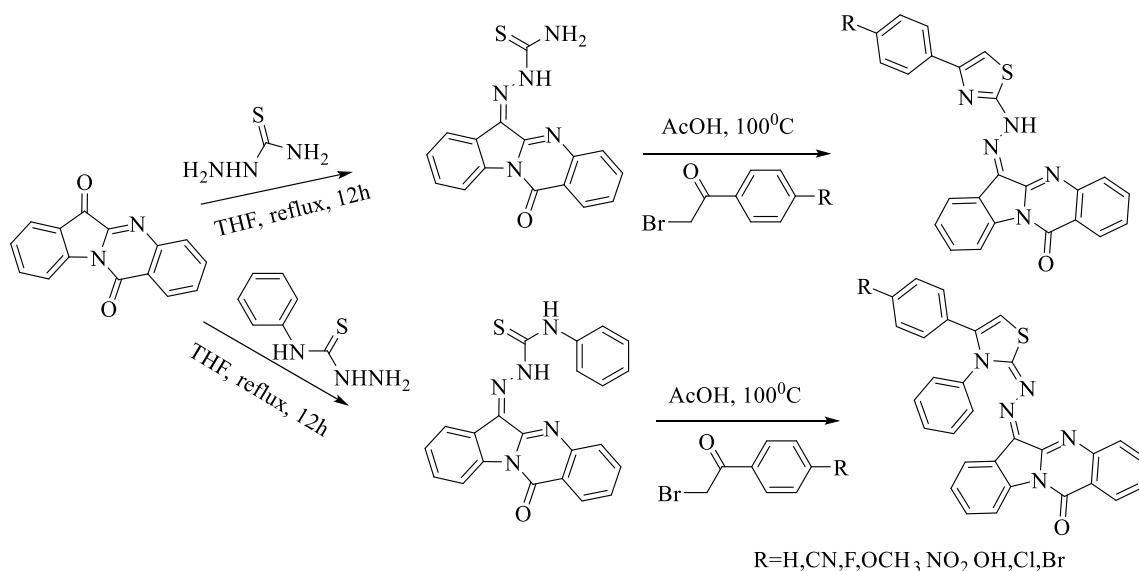


Схема 48

Guentner и др. исследовали ряд производных трипантрина в качестве потенциальных красителей и пигментов [114]. Эта работа включала получение производных трипантрина с расширенными π -системами. В реакции трипантрина с 1,4-диацетилпиперазин-2,5-дионом мостиковый димер трипантрина был выделен с хорошим выходом (Схема 49).

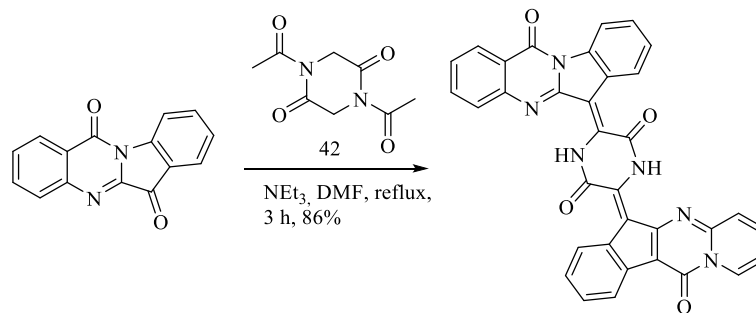


Схема 49

В работе Bergman и Tilstam было показано, что синтез оксоиндолина трипантрина может быть достигнут обработкой трипантрина индоксилацетатом (Схема 50) [106]. В условиях реакции происходит умеренный гидролиз трипантрина. Для этого синтеза также использовался N,O-диацетилиндоксил [109]. Реакция с оксиндолем приводит к изомерному соединению – кандидину [106].

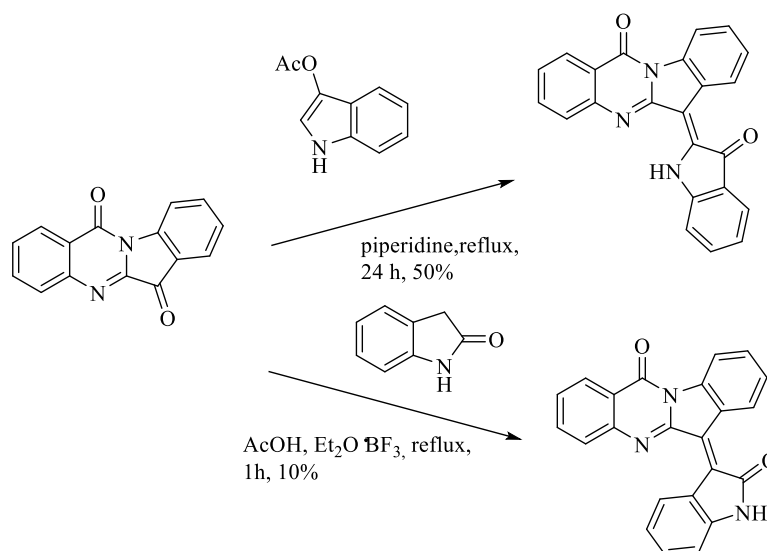


Схема 50

Grandolini с соавт. показали, что трипантрин подвергается реакции Дарцена с образованием спиропроизводного в положении 6 (Схема 51) [91]. После нуклеофильного раскрытия кольца получается хлоргидрин трипантрина.

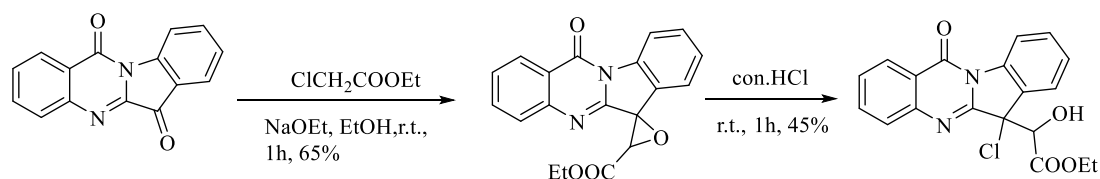


Схема 51

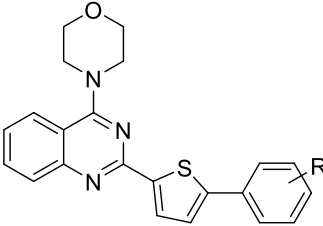
1.4. Пушпульные молекулы и их фотофизические свойства

Молекулы, содержащие π -системы с электронодонорными и электроноакцепторными группировками на разных концах, известны как пушпульные системы. Для них характерен внутримолекулярный перенос заряда (ICT) [121]. В результате процесса ICT происходит

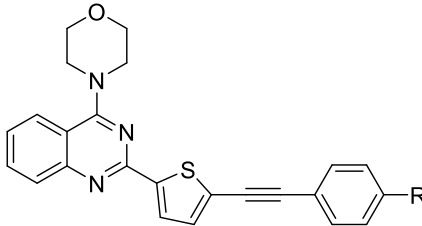
поляризация пушпульных молекул, и они имеют большой дипольный момент в возбужденном состоянии, чем в основном состоянии, что часто вызывает сольвато(флуоро)хромизм. Пушпульные соединения находят применение в светоизлучающих диодах [122], сольватохромных зондах [121, 123], фотогальванике [124], изготовлении нелинейных оптических переключателей [125, 126], преобразовании «солнечных» фотонов [127], в производстве солнечных элементов [128, 129], молекулярных проводников [130], и в оптоэлектронике [131]. Пиримидиновое кольцо представляет собой ароматический гетероцикл с высоким дефицитом π -электронов, который можно использовать в качестве электроноакцепторного фрагмента в пушпульных структурах для ICT. В целом, ICT вдоль каркаса молекулы оказывает существенное влияние на люминесцентные свойства, а также может обуславливать нелинейно-оптические (NLO) процессы. Граничные молекулярные орбитали (FMO), то есть высшая занятая молекулярная орбиталь (HOMO) и низшая свободная молекулярная орбиталь (LUMO), наиболее существенно влияют на наблюдаемые спектры поглощения/флуоресценции и важны при структурном моделировании веществ [132-134]. Протонирование, образование водородных связей и хелатирование атомов азота пиримидинового кольца также имеют большое влияние на фотофизические характеристики. Хиназолин (бензопиримидин) может использоваться в качестве электроноакцепторной части в пушпульных структурах для обеспечения ICT. В частности, благодаря возможности делокализации дополнительных π -электронов в конденсированном бензольном кольце, хиназолин является более сильным электроноакцепторным фрагментом, чем пиримидин [135]. По этой причине хиназолиновое ядро стало уникальным молекулярным каркасом для дизайна пушпульных донорно-(π -спейсер)-акцепторных хромофоров и флуорофоров [136]. В последнее время опубликованы результаты многочисленных исследований по синтезу и применению 2,4-дизамещенных хиназолинов для электронных устройств, люминесцентных материалов, элементов фотоэлектрического преобразования и датчиков изображения [137].

В работе [138, 139] показано, что дизамещенные хиназолины **Ia-e** и **IIa-b** при облучении излучают зеленый или синий свет ($\lambda_{em} = 418-544$ нм, $F = 0.12-0.67$). Изученные соединения демонстрируют батохромное смещение полос люминесценции с увеличением полярности растворителя при переходе от толуола к ацетонитрилу. Введение диэтил- и дифениламиногрупп существенно влияет на оптические характеристики соединения **Ia**. Исследовано также влияние протонирования и показана способность некоторых из исследованных соединений функционировать в качестве колориметрических и люминесцентных pH-сенсоров со значительными изменениями окраски и длин волн люминесценции при введении кислоты. Соединения **Ia-e** и **IIa-b** могут представлять интерес как потенциальные пушпульные системы.

Таблица 1. Спектральные данные дизамещенных хиназолинов **Ia-e** и **IIa-b** максимумы поглощения (λ_{abs}) и флуоресценции (λ_{em}), квантовые выходы флуоресценции (ϕ_f) и стоксовы сдвиги ($\Delta\tilde{\nu}_{\text{SS}}$), в ацетонитриле [138].



R=H (**Ia**); 4-OMe (**Ib**); 3,4,5-OMe (**Ic**);
4-NEt₂ (**Id**); 4-NPh₂ (**Ie**)

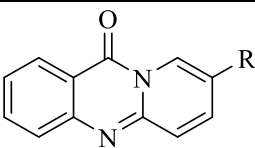


R=H (**IIa**); 4-OMe (**IIb**)

Соединение	λ_{abs} , нм	λ_{em} , нм	ϕ_f , %	$\Delta\tilde{\nu}_{\text{SS}}$, см ⁻¹
Ia	329	438	<1	7667
Ib	346	446	24	6468
Ic	346	471	36	7670
Id	401	544	23	6555
Ie	390	524	49	6537
IIa	360	474	4	6681
IIb	353	440	20	5601

В 2019 году Чжэн и соавт. изучали нелинейно-оптические свойства модифицированных производных хиназолинона [140]. Экспериментальные результаты показали, что соединение **IIIд** с электронодонорными группами проявляет превосходные нелинейно-оптические свойства третьего порядка из-за расширения π -сопряженной системы. Введение бензольного кольца в качестве π -линкера может снизить энергию переноса электрона из основного состояния в возбужденное. Кроме того, добавление метоксигруппы к фрагменту трифениламина (ТРА) может способствовать внутримолекулярному переносу заряда (ICT), а также улучшать свойства NLO третьего порядка молекулы.

Таблица 2. Спектральные данные дизамещенных хиназолинов **IIIa-d**, включая максимумы флуоресценции (λ_{em}), и стоксовы сдвиги ($\Delta\tilde{\nu}_{\text{SS}}$), в ацетонитриле [140].



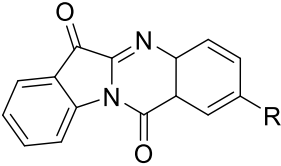
IIIa-d

Соединение	ϵ (M ⁻¹ см ⁻¹)	λ_{abs} , нм	λ_{em} , нм	$\Delta\tilde{\nu}_{\text{SS}}$, см ⁻¹
IIIa	26400	364	521	157
IIIb	43000	366	533	167
IIIc	28200	367	538	171
IIIд	49750	367	557	190

Сообщалось, что некоторые аналоги триптантрина обладают сильной флуоресценцией и выраженным положительным сольвато(флуоро)хромизмом ~ 4600 см⁻¹ от толуола до метанола (Таблица 3) [141, 4, 5]. В частности, максимумы флуоресценции (λ_{em}) смещаются в красную область при увеличении полярности как в апротонных, так и (более резко) в протонных

растворителях, особенно в спиртах. Большой сольвато(флуоро)хромизм объясняется эффектом ICT и (в протонных растворителях) стабилизацией, вызванной водородной связью. Производные индолохиназолина обладают эмиссионными характеристиками и высокой термостабильностью, что делает эти соединения потенциальными превосходными альтернативами традиционным флуоресцентным красителям, используемым в технологиях биологического анализа и флуоресцентной визуализации [142]. Однако исследования фотофизических свойств перечисленных аналогов триптантрина проводились для ограниченного числа соединений, модифицированных по гетероциклу атомами галогенов, амино- или нитрогруппами в положении 2 [4, 5, 141]. С другой стороны, насколько нам известно, об исследовании фотофизических свойств производных триптантрина, модифицированных по кето- и оксимной группам, ранее никогда не сообщалось.

Таблица 3. Спектральные данные производных триптантрина **IVa-c**, включая максимумы длин волн флуоресценции (λ_{em}), квантовые выходы флуоресценции (ϕ_f) и стоксовы сдвиги ($\Delta\tilde{\nu}_{SS}$), в метаноле [4, 5].



Соединение	R	ϕ_f	$\lambda_{em,max}$, нм	$\Delta\tilde{\nu}_{SS}$, cm^{-1}
TRYP	H	0.002	552	7591
IVa	ONa	0.1	658	4964
IVb	NH ₂	0.12	632	5729
IVc	N(CH ₃) ₂	0.04	654	5447

1.5. Биологическая активность производных инденохиноксалинона и триптантрина

Ряд производных инденохиноксалина был синтезирован и исследован на предмет противоопухолевой активности в работе [11]. Наиболее активным соединением оказался 11-[[3-(диметиламино)пропокси]имино]-N-[3-(диметиламино)пропил]-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-6-карбоксамид, который проявляет антипролиферативную активность в отношении клеточных линий аденокарциномы молочной железы (MB231), аденокарциномы простаты (PC-3) и гепатокарциномы (Huh-7) со значениями IC₅₀ 0.87, 0.82 и 0.64 мкМ соответственно. Исследование механизма действия показало, что соединение индуцирует остановку клеточного цикла в S-фазе за счет активации исполнительных каспаз 3 и 7, что, следовательно, вызывает гибель клеток.

Также было показано, что производные 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она подавляют воспалительные процессы и процессы разрушения хрящевой ткани при коллаген-

индуцированном артрите [144], а также защищают от реперфузионных повреждений при острой церебральной ишемии у мышей [145].

В 2022 году Ghada A. Eldeken с соавт. показали, что некоторые производные инденохиноксалина проявляют высокую противораковую активность в отношении клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека (HePG2) и аденокарциномы кавказской молочной железы человека (MCF7), значения очень близки к значению для эталонного соединения доксорубицина [46].

Трипантрин и его аналоги обладают потенциальной терапевтической активностью в отношении широкого спектра патогенных организмов, хотя мало известно о механизме их действия. В 2010 году Bhandekar с сотр. впервые проанализировали влияние трипантрин и нескольких его аналогов (Рисунок 2) на рост, выживание и мутагенез микроорганизмов *E. coli* [146]. Кроме того, эти авторы продемонстрировали, что некоторые трипантринины оказывают влияние на спиральную структуру ДНК ввиду их связывания с ДНК путем интеркаляции.

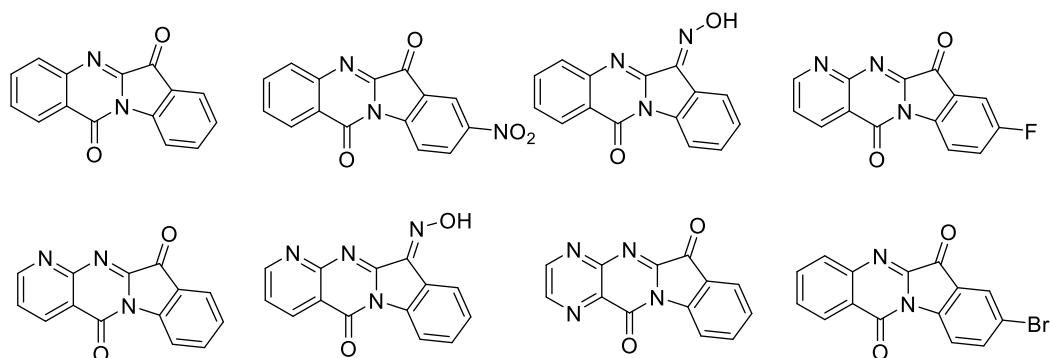


Рисунок 2. Структуры трипантрининов, использованных для анализа на рост клеток, выживание и мутагенез микроорганизмов *E. coli*

Bhattacharje и др. в своей работе [147] обнаружили, что некоторые производные индоло[2,1-*b*]хиназолин-6,12-диона (трипантринина) обладают высокой активностью при концентрациях ниже 100 нг/мл в тестах *in vitro* против амастигот *Leishmania donovani*. Исследования токсичности *in vitro* показали, что соединения обладают высокой токсичностью в отношении макрофагов линии J774 и клеток нейробластомы, хотя эта токсичность меньше, чем токсичность в отношении *Leishmania donovani*.

Соединения, представленные в работе Krivogorsky [7], оценивали *in vitro* ингибирование роста *T. gondii* и цитотоксическую активность в отношении клеток-хозяев. Оксимные производные и гидразоны (рисунок 3) показывали низкую активность ингибирования роста *T. gondii*. С другой стороны, гидроксильные производные сохраняли активность и были более растворимы в органических растворителях, чем в воде, в сравнении с исходными соединениями – трипантринином и его бромпроизводным.

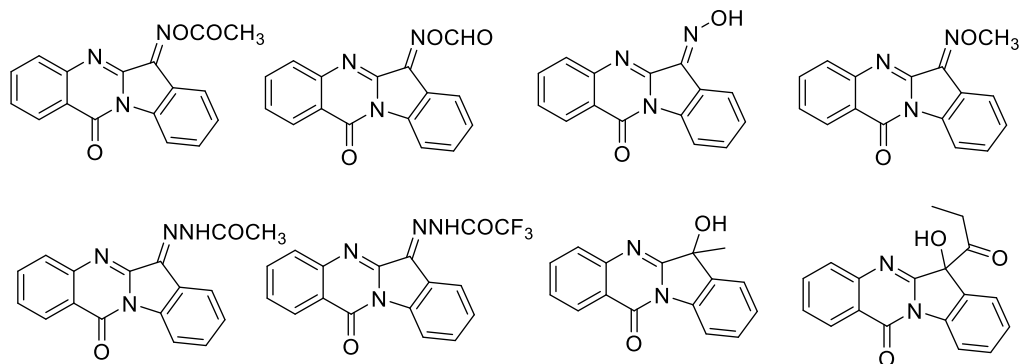


Рисунок 3. Структуры соединений – аналогов триптантрина, исследованных в отношении ингибирования цитотоксичности *T. gondii*

В работе Pedras и др. при исследовании метаболитов, продуцируемых в листьях *I. indigotica*, были выявлены три противогрибковых метаболита: триптантрин, индирубин и N-формилантраниловая кислота [148]. Эти метаболиты могут защищать растение при взаимодействии *I. indigotica* с микробными патогенами и, возможно, при воздействии других стрессов. Исследованные метаболиты, как известно уже на протяжении десятилетий, проявляют фармакологическую активность. Тем не менее, это первый описанный пример, когда данные соединения играют роль экологической защиты. Годом позже авторы работы [149] подтвердили возможность применения производных триптантрина для защиты растений. Аналоги триптантрина, синтезированные этой группой исследователей, имели более высокую противовирусную активность, чем у рибавирина, и проявляли превосходную фунгицидную активность против *P. piricola*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

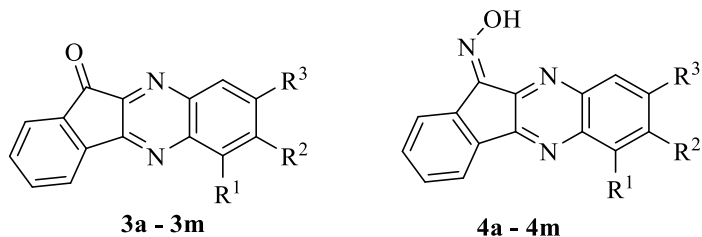
2.1 Приборы для физико-химических исследований

За ходом реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) с УФ-детектированием на силикагеле F254 (Merck). Температуры плавления (Т.пл.) определяли с помощью электротермического капиллярного прибора для определения температуры плавления Mel-Temp. ВЭЖХ-МС анализ проводили на хроматографе Agilent Infinity (Санта-Клара, Калифорния, США) с масс-детектором AccurateMass QTOF 6530 (Санта-Клара, Калифорния, США); колонка Zorbax Eclipse Plus C18 2,1 мм × 50 мм 1,8 мкм. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba. ИК-спектры записывали на ИК-Фурье-спектрометре Nicolet 5700 с таблетками KBr. Спектры ЯМР записаны на приборе Bruker Avance III HD (рабочая частота ^1H –400 МГц; ^{13}C –100 МГц). Чистота соединений, по данным ЯМР, составляла не менее 98%. Рентгеноструктурное исследование кристалла соединения **3b** проведено на ПЗС-дифрактометре Bruker Карра Арех II с использованием φ, ω -сканов узких ($0,5^\circ$) кадров с Mo K α -излучением ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) и графитовым монохроматором. Структуры расшифрованы прямыми методами по программе SHELX-97 (Геттингенский университет, Германия, 1997 г.) и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по всем F2 в анизотропном приближении по программе SHELXL-2014/7 [48]. Поправки на поглощение применялись с использованием эмпирического метода мультисканирования с программой SADABS (Bruker AXS, Мэдисон, Висконсин, США, 2008 г.). Положения атомов водорода соединения **3b** рассчитаны по модели CCDC 2080663. Эти данные доступны на сайте <http://www.ccdc.cam.ac.uk/cgi-bin/catreq.cgi>, в Кембриджском центре кристаллографических данных, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; факс: (+44) 1223 336 033; или по электронной почте: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

Люминесцентные свойства изучали на спектрофлуориметре «Флюорат-02 Панорама» (Санкт-Петербург, Россия). Концентрация исследуемых растворов составляла 0,001 моль/дм³ в кювете толщиной 1 см. Спектры поглощения и стационарной флуоресценции в растворах (этанол, метанол, ацетон, ацетонитрил, диметилформамид) регистрировали в диапазоне длин волн 200–650 нм при различных смещениях монохроматора от 20 до 80 нм. Вся операция повторялась не менее трех раз.

2.2. Характеристики использованных веществ

Трипантрин был приобретен у компании Combi-Blocks (Сан-Диего, Калифорния, США). Все остальные исходные реагенты были приобретены у Sigma-Aldrich. Реагенты имели аналитическую чистоту и использовались без дополнительной очистки. Производные 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она **3a-m** и их оксимы **4a-m** синтезированы научной группой О.С. Карпенко [16].



Методики синтеза некоторых соединений описаны также в других публикациях: **3l** [144], **3n**, **3o** [150], **3p** [11].

2.3. Методики синтеза исследуемых соединений

2.3.1. Синтез 6,7,8,9-тетрафтор-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (6)

Смесь 3,4,5,6-тетрафторбензол-1,2-диамина (0.786 г, 4.4 ммоль) и нингидрина (0.776 г, 4.4 ммоль) кипятили в тетрагидрофуране (50 мл) в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали под вакуумом досуха. Полученный красный осадок кристаллизовали из хлороформа. Затем маточный раствор упаривали под вакуумом досуха, осадок кристаллизовали из ацетона. Маточный раствор в ацетоне упаривали досуха и очищали на хроматографической колонке (элюент CHCl_3). Выход 69%. $T_{\text{пл}}$. 246-247 °C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.68 (td, 1H, H-3), 7.82 (td, 1H, H-4), 7.95 (d, 1H, H-2), 8.17 (d, 1H, H-1); ^{13}C (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 187.7, 157.3, 150.3, 143.4, 142.9, 142.4, 141.1, 140.4, 137.3, 136.9, 133.7, 129.9, 129.4, 125.2, 123.4; ^{19}F (300 МГц, CDCl_3), м.д.: 13.93, 13.49, 10.86, 9.76. HRMS (ESI/TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ найдено $\text{C}_{15}\text{H}_4\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ 304.0256, рассчитано 304.0254. Найдено, %: C 58.91, H 1.07, F 25.80, N 9.08; Рассчитано, %: C 59.23, H 1.33, F 24.98, N 9.21; UV-Vis ($\lg \epsilon$) 298 (4.49), FL em (ex), нм: 490 (400).

Общая методика оксимирования 6,7,8,9-тетрафтор-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (7). Соединение **6** (0.3 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл), затем добавляли *O*-*R*-гидроксиламин гидрохлорид (0.5 ммоль) и кипятили смесь в течение 2 часов. Реакционную массу высаживали в воду, фильтровали и промывали водой. Осадок перекристаллизовывали из этанола. Соединения **7-9** получены в виде светло-желтых кристаллов.

6,7,8,9-тетрафтор-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксим (7). Выход 32%. $T_{\text{пл}}$. 260-262 °C ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д.: 7.65-7.76 (m, 2H, H-2, H-3), 8.16 (d, 1H, H-4), 8.51 (d, 1H, H-1), 13.69 (s, -OH); ^{13}C (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д.: 121.53, 123.08, 128.83, 131.44, 132.5, 133.62, 133.87, 134.96, 138.7, 145.77, 146.62, 148.98, 149.19, 152.14, 154.05; ^{19}F (300 МГц, DMSO-d_6), м.д.: -155.56, -154.71, -153.37, -152.96; Смесь *Z*- и *E*-изомеров дает дополнительные сигналы в спектре ЯМР ^1H : 13.55 (s, -OH); ^{19}F (300 МГц, DMSO-d_6), м.д.: -155.56, -154.71, -153.37, -152.96; ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3194 (O-H), 3071, 3014 (C-H stretch), 2000-1738 (Ar «overtones»), 1664, 1604 (C-C), 1583 (C=N stretch). UV-Vis 294 нм; FL em (ex), нм: 294 (422).

6,7,8,9-тетрафтор-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-метил оксим (8). Выход 77%. $T_{\text{пл}}$. 239-241 °C. *E*-изомер: ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.41 (s, -CH₃), 7.61 (m, 1H, H-3), 7.68 (m, 1H, H-4), 8.28 (m, 1H, H-2), 8.46 (m, 1H, H-1); ^{19}F (300 МГц, CDCl_3), м.д.: 153.73, 152.54, 152.23,

149.9; *Z*-изомер: ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.93 (s, $-\text{CH}_3$), 7.61 (m, 1H, H-3), 7.68 (m, 1H, H-4), 8.28 (m, 1H, H-2), 8.46 (m, 1H, H-1); ^{19}F (300 МГц, CDCl_3), м.д.: -153.9, -152.32, -151.15, -149.5. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3092, 2997 (C-H stretch), 1966-1743 (Ar «overtones»), 1660, 1614 (C-C), 1574 (C=N stretch).

6,7,8,9-тетрафтор-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-((перфторфенил)метил)оксим (9). Выход 75%. $T_{\text{пл}}$. 200 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 5.76 (s, $-\text{CH}_2$), 7.62-7.70 (m, 2H, H-2, H-3), 8.27 (d, 1H, H-4), 8.33 (d, 1H, H-1); ^{13}C (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 66.23, 122.61, 123.70, 129.90, 132.26, 133.35, 133.49, 133.68, 135.36, 136.51, 145.77, 146.62, 148.41, 151.76, 152.24, 154.80; ^{19}F (300 МГц, CDCl_3), м.д.: -161.06, -153.83, -153.39, -151.96, -151.74 -150.81, -149.77, -141.29; Смесь *Z*- и *E*-изомеров дает дополнительные сигналы в спектре ЯМР ^1H : 5.67 (s, $-\text{CH}_2$). HRMS (ESI/TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ найдено $\text{C}_{22}\text{H}_6\text{F}_9\text{N}_3\text{O}$ 499.0358, рассчитано 499.0362. Найдено, %: C 52.26, H 1.20, N 8.19; Рассчитано, %: C 52.92, H 1.21, N 8.42; UV-Vis 296 нм; FL em (ex), нм: 297 (421).

2.3.2. Общая методика оксимирования 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и триптантрина

6-(Гидроксиимино)индоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-он (триптантрин-6-оксим, TRYP-OX) Смесь триптантрина (2.48 г, 10 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (2.09 г, 30 ммоль) в 30 мл пиридина перемешивали при 60 $^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч (мониторинг методом ТСХ). Реакционную смесь выливали в 300 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили, получая 2.50 г твердого вещества светло-желтого цвета. Выход 95%, $T_{\text{пл}}$. 280-282 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д.: 7.44 (td, 1H, $J=7.5$ Гц, $J=1$ Hz, H-8), 7.44 (td, 1H, $J=7.5$ Гц, $J=1$ Гц, H-9), 7.64 (td, 1H, $J=7.5$ Гц, $J=1$ Гц, H-2), 7.80 (d, 1H, $J=7.5$ Hz, H-4), 7.87 (td, 1H, $J=7$ Hz, $J=1.5$ Hz, H-3), 8.27 (dd, 1H, $J=8$ Hz, $J=1.5$ Hz, H-7), 8.35 (dd, 1H, $J=7.5$ Hz, $J=0.5$ Hz, H-1), 8.35 (d, 1H, $J=8$ Hz, H-10), 13.63 (s, 1H, C=N-OH). ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д.: 116.2 (C-10), 118.8 (C-6a), 121.5 (C-12a), 126.5 (C-8), 126.6 (C-7), 127.4 (C-9), 127.5 (C-1), 128.1 (C-4), 132.0 (C-2), 134.7 (C-3), 139.3 (C-10a), 144.2 (C-5a), 147.0 (C-4a), 148.3 (C-6), 158.5 (C-12). Найдено, %: C 68.70, H 3.31, N 15.65. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$. Рассчитано, %: C 68.44, H 3.45, N 15.96.

11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксим (IQ-1) был получен известным методом [11].

Смесь **IQ-1** (1 ммоль) и соответствующий замещенный гидрохлорид гидроксиламин (5 ммоль) в этаноле (10 мл) нагревали в течение 9 ч (контроль ТСХ) при 78 $^{\circ}\text{C}$. Затем смесь охлаждали и выливали в воду (100 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-бензил оксим (10a). Выход 92%. $T_{\text{пл}}$. 191-193 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 5.59 (s, 2H, CH_2), 7.28-7.57 (m, 7H, H-2, H-3, C_6H_5), 7.62-7.71 (m, 2H, H-7, H-8), 8.05 (d, 1H, $J=8.4$ Гц, H-9), 8.12 (d, 1H, $J=7.6$ Гц, H-6), 8.19 (d, 1H, $J=7.6$ Гц, H-

4), 8.33 (d, 1H, J=7.6 Гц, H-1). Найдено, %: С 78.63, Н 4.26, N 12.71. C₂₂H₁₅N₃O. Рассчитано, %: С 78.32, Н 4.48, N 12.46.

11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-этил оксим (10b). Выход 90%. T_{пл.} 169-170 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), d, м.д.: 1.46 (t, 3H, J=7.2 Гц, CH₃), 4.60 (q, 2H, J=7.2 Гц, CH₂), 7.47-7.57 (m, 2H, H-2, H-3), 7.61-7.70 (m, 2H, H-7, H-8), 8.04 (d, 1H, J=7.6 Гц, H-9), 8.12 (d, 1H, J=7.2 Гц, H-6), 8.19 (d, 1H, J=8.2 Гц, H-4), 8.38 (d, 1H, J=6.8 Гц, H-1). Найдено, %: С 74.29, Н 4.65, N 15.01. C₁₇H₁₃N₃O. Рассчитано, %: С 74.17, Н 4.76, N 15.26.

11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-аллил оксим (10c). Выход 91%. T_{пл.} 123-124 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), d, м.д.: 5.02 (d, 2H, J=5.6 Гц, OCH₂), 5.27 (d, 1H, J=10.4 Гц, =CH₂, H_{trans}), 5.40 (d, 1H, J=17.2 Гц, =CH₂, H_{cis}), 6.06-6.18 (m, 1H, -CH=CH₂), 7.40-7.53 (m, 2H, H-2, H-3), 7.58-7.67 (m, 2H, H-7, H-8), 8.00 (d, 1H, J=8.4 Гц, H-9), 8.06 (d, 1H, J=6.8 Гц, H-6), 8.15 (d, 1H, J=8 Гц, H-4), 8.33 (d, 1H, J=7.2 Гц, H-1). Найдено, %: С 75.32, Н 4.39, N 14.51. C₁₈H₁₃N₃O. Рассчитано, %: С 75.25, Н 4.56, N 14.63.

11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-(трет-бутил)оксим (10d). Выход 82%. T_{пл.} 182 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), d, м.д.: 1.61 (s, (CH₃)₃), 7.50-7.65 (m, 2H, H-2, H-3), 7.69-7.79 (m, 2H, H-7, H-8), 8.11 (d, 1H, J=7.6 Гц, H-9), 8.22 (d, 1H, J=7.2 Гц, H-6), 8.27 (d, 1H, J=8.2 Гц, H-4), 8.51 (d, 1H, J=6.8 Гц, H-1). ИК (KBr), см⁻¹ ν(CH₃) 2976; ν(C=N) 1623, 1573. Найдено, %: С 75.51, Н 5.44, N 14.01. C₁₉H₁₇N₃O. Рассчитано, %: С 75.53, Н 5.65, N 13.85.

11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-метил оксим (10e). Выход 88%. T_{пл.} 172-174 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), d, м.д.: 4.32 (s, 3H, CH₃), 7.45-7.57 (m, 2H, H-2, H-3), 7.70-7.61 (m, 2H, H-7, H-8), 8.03 (d, 1H, J=7.6 Гц, H-9), 8.11 (d, 1H, J=7.2 Гц, H-6), 8.17 (d, 1H, J=7.6 Гц, H-4), 8.34 (d, 1H, J=7.2 Гц, H-1). Найдено, %: С 73.82, Н 4.14, N 15.86. C₁₆H₁₁N₃O. Рассчитано, %: С 73.55, Н 4.24, N 16.08.

11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-(2,2,2-трифторэтил)оксим (10f). Выход 38%. T_{пл.} 192 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), d, м.д.: 4.97 (q, 2H, J=7.2 Гц, CH₂), 7.51-7.57 (m, 2H, H-2, H-3), 7.58-7.92 (m, 2H, H-7, H-8), 8.11 (d, 1H, J=7.6 Гц, H-9), 8.20 (d, 1H, J=7.2 Гц, H-6), 8.25 (d, 1H, J=8.2 Гц, H-4), 8.41 (d, 1H, J=6.8 Гц, H-1). Смесь *Z*- и *E*-изомеров дает дополнительные сигналы в спектре ЯМР ¹H.: 4.89 (q, 2H, J=7.2 Гц, CH₂). ИК (KBr), см⁻¹ ν(CH₂) 2968; ν(C=N) 1632, 1575. HRMS (ESI/TOF) m/z: [M+ H]⁺ рассчитано C₁₇H₁₀F₃N₃O 330.0810, найдено 330.0849.

11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-((перфторфенил)метил)оксим (10g). Выход 61%. T_{пл.} 165 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), d, м.д.: 5.74 (s, 2H, J=7.2 Гц, CH₂), 7.51-7.59 (m, 2H, H-2, H-3), 7.63-7.88 (m, 2H, H-7, H-8), 8.11 (d, 1H, J=7.6 Гц, H-9), 8.21 (d, 1H, J=7.2 Hz, H-6), 8.26 (d, 1H, J=8.2 Гц, H-4), 8.32 (d, 1H, J=6.8 Гц, H-1). Смесь *Z*- и *E*-изомеров дает дополнительные сигналы в спектре ЯМР ¹H.: 5.65 (s, 2H, J=7.2 Гц, CH₂). ИК (KBr), см⁻¹ ν(CH₂) 2968; ν(C=N) 1632, 1575. HRMS (ESI/TOF) m/z: [M+ H]⁺ рассчитано C₂₂H₁₀F₅N₃O 428.0778, найдено 428.0817.

11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-(4-нитробензил)оксим (10h). Выход 98%. $T_{пл.}$ 210 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), d, м.д.: 5.75 (s, 2H, $J=7.2$ Гц, CH_2), 7.51-7.61 (m, 2H, H-2, H-3), 7.66-7.89 (m, 2H, H-7, H-8), 8.14 (d, 1H, $J=7.6$ Гц, H-9), 8.23 (d, 1H, $J=7.2$ Гц, H-6), 8.27 (d, 1H, $J=8.2$ Гц, H-4), 8.43 (d, 1H, $J=6.8$ Гц, H-1). Смесь *Z*- и *E*-изомеров, полученная дает дополнительные сигналы в спектре ЯМР 1H : 5.70 (s, 2H, $J=7.2$ Гц, CH_2). ИК (KBr), cm^{-1} $\nu(CH_2)$ 2920; $\nu(C=N)$ 1633, 1574. Найдено, %: C 69.37, H 3.56, N 14.85. $C_{22}H_{14}N_4O_3$. Рассчитано, %: C 69.10, H 3.69, N 14.65.

6-((бензилокси)имино)индоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6H)-он (11a). Выход 96%. $T_{пл.}$ 206 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), d, м.д.: 8.65 (1H, d, $J = 8.1$ Гц), 8.43 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Гц), 8.25 (1H, d, $J = 8.1$ Гц), 7.97 (1H, d, $J = 7.8$ Гц), 7.81 (1H, ddd, $J = 8.5, 7.2, 1.5$ Гц), 7.62–7.54 (2H, m), 7.51 (2H, d, $J = 6.6$ Гц), 7.46–7.38 (3H, m), 7.33 (1H, t, $J = 7.7$ Гц), 5.66 (2H, s). ^{13}C ($CDCl_3$), d, м.д.: 159.3, 148.2, 147.3, 145.1, 140.2, 136.1, 134.8, 133.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.1, 127.3, 127.0, 122.2, 119.1, 117.2, 76.8. Смесь *Z*- и *E*-изомеров, полученная дает дополнительные сигналы в спектре ЯМР 1H : 5.62 (2H, s). Найдено, %: C 75.02, H 4.02, N 12.01. $C_{22}H_{15}N_3O_2$. Рассчитано, %: C 74.78, H 4.28, N 11.89. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Рассчитано $C_{22}H_{15}N_3O_2$. 354.123, найдено 354.1257.

6-(этоксиимино)индоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6H)-он (11b). Выход 89%. $T_{пл.}$ 117 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), d, м.д.: 8.65 (1H, d, $J = 8.1$ Гц), 8.41 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Гц), 8.30 (1H, d, $J = 7.7$ Гц), 7.96 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Гц), 7.79 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.6$ Гц), 7.58 (1H, td, $J = 8.0, 1.2$ Гц), 7.55 (1H, ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.3$ Гц), 7.37 (1H, td, $J = 7.7, 1.0$ Гц), 4.68 (2H, q, $J = 7.1$ Гц), 1.52 (3H, t, $J = 7.1$ Гц). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), d, м.д.: 159.3, 148.2, 147.3, 144.5, 140.1, 134.7, 132.9, 129.0, 128.2, 128.0, 127.2, 126.9, 122.1, 119.1, 117.2, 73.5, 14.9. Найдено, %: C 70.33, H 4.31, N 14.62. $C_{17}H_{13}N_3O_2$. Рассчитано, %: C 70.09, H 4.50, N 14.42. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Рассчитано $C_{17}H_{13}N_3O_2$. 292.1086, найдено 292.1079.

6-((аллилокси)имино)индоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6H)-он (11c). Выход 86%. $T_{пл.}$ 163 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), d, м.д.: 8.65 (1H, d, $J = 8.1$ Гц), 8.42 (1H, dd, $J = 7.9, 1.6$ Гц), 8.31 (1H, d, $J = 7.7$ Гц), 7.96 (1H, d, $J = 7.8$ Гц), 7.80 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.6$ Гц), 7.60 (1H, td, $J = 7.9, 1.3$ Гц), 7.56 (1H, ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.0$ Гц), 7.38 (1H, td, $J = 7.7, 1.1$ Гц), 6.18 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.9$ Гц), 5.48 (1H, dd, $J = 17.2, 1.5$ Гц), 5.38 (1H, dd, $J = 10.5, 1.3$ Гц), 5.12 (2H, d, $J = 5.9$ Гц). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), d, м.д.: 159.2, 148.1, 147.3, 145.0, 140.2, 134.8, 133.1, 132.8, 129.0, 128.4, 128.1, 127.2, 127.0, 122.2, 119.5, 119.1, 117.3, 76.8. Найдено, %: C 71.56, H 4.19, N 14.02. $C_{18}H_{13}N_3O_2$. Рассчитано, %: C 71.28, H 4.32, N 13.85. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Рассчитано $C_{18}H_{13}N_3O_2$. 304.1086, найдено 304.1086.

6-(трет-бутоксиимино)индоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6H)-он (11d). Выход 50%. $T_{пл.}$ 229 °C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), d, м.д.: 8.67 (1H, d, $J = 8.1$ Гц), 8.42 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Гц), 8.33 (1H, d, $J = 7.6$ Гц), 7.95 (1H, d, $J = 8.1$ Гц), 7.79 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.6$ Гц), 7.58 (1H, td, $J = 8.0, 1.1$ Гц), 7.57–7.52 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.9$ Гц), 1.59 (s, 9H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), d, м.д.: 159.4,

148.4, 147.5, 144.0, 139.9, 134.6, 132.5, 128.9, 128.1, 127.8, 127.2, 126.8, 122.0, 119.5, 117.2, 83.8, 27.9. Смесь *Z*- и *E*-изомеров дает дополнительные сигналы в спектре ЯМР ^1H : 1.70 (s, 9H). Найдено, %: C 71.68, H 5.26, N 13.28. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Рассчитано, %: C 71.46, H 5.37, N 13.16. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 320.1399, найдено 320.1404.

6-(метоксиимино) индоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6H)-он (11e). Выход 73%. $T_{\text{пл}}$. 218 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), d, м.д.: 8.64 (1H, d, $J = 8.1$ Гц), 8.41 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Гц), 8.28 (1H, d, $J = 7.6$ Гц), 7.96 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Гц), 7.79 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.6$ Гц), 7.59 (1H, td, $J = 8.0, 1.2$ Гц), 7.55 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.1$ Гц), 7.37 (1H, td, $J = 7.7, 1.1$ Гц), 4.41 (3H, s). ^{13}C ЯМР (CDCl_3), d, м.д.: 159.2, 148.1, 147.2, 144.7, 140.2, 134.8, 133.1, 129.0, 128.3, 128.1, 127.2, 126.9, 122.2, 119.0, 117.3, 65.2. Найдено, %: C 69.60, H 3.97, N 15.30. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Рассчитано, %: C 69.31, H 4.00, N 15.15. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ 278.0930, найдено 278.0919.

6-((2,2,2-Трифторэтокси)имино)индоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6H)-он (11f). Выход 98%. $T_{\text{пл}}$. 188 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), d, м.д.: 8.63 (1H, d, $J = 8.1$ Гц), 8.41 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Гц), 8.25 (1H, d, $J = 7.3$ Гц), 7.95 (1H, d, $J = 7.9$ Гц), 7.81 (1H, t, $J = 7.7$ Гц), 7.59 (2H, t, $J = 8.0$ Гц), 7.40 (1H, t, $J = 7.7$ Гц), 4.96 (q, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3), d, м.д.: 158.9, 147.5, 147.1 – 146.9, 140.7 147.1, 134.9, 134.1, 133.7, 129.1, 128.9, 128.5, 127.3, 127.2, 124.5, 122.3, 121.8, 118.5, 117.4, 73.2. ИК (KBr), cm^{-1} $\nu(\text{CH}_2)$ 2979; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1694, $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1649, 1587. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 346.0759, найдено 346.0798.

6-(((пентафторфенил)метокси)имино) индоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6H)-он (11g). Выход 90%. $T_{\text{пл}}$. 183 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), d, м.д.: 8.63 (1H, d, $J = 8.1$ Гц), 8.41 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Гц), 8.14 (1H, d, $J = 7.3$ Гц), 7.96 (1H, d, $J = 7.9$ Гц), 7.81 (1H, t, $J = 7.7$ Гц), 7.59 (2H, t, $J = 8.0$ Гц), 7.35 (1H, t, $J = 7.7$ Гц), 5.73 (s, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3), d, м.д.: 159.1, 147.7, 147.5 – 147.1 и 143.7–143.3 (2 \times m), 147.1, 146.3–145.9 и 143.7–143.2 (2 \times m), 146.0, 140.5, 134.9, 139.2–138.8 и 136.7–136.3 (2 \times m), 133.7, 129.1, 128.6, 128.4, 127.3, 127.0, 122.3, 118.8, 117.3, 66.1. Смесь *Z*- и *E*-изомеров дает дополнительные сигналы в спектре ЯМР ^1H : 5.64 (s, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$ 444.0771, найдено 444.0766.

6-(((4-нитробензил)окси)имино) индоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6H)-он (11h). Выход 95%. $T_{\text{пл}}$. 219 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), d, м.д.: 8.68 (1H, d, $J = 8.1$ Гц), 8.43 (1H, dd, $J = 7.9, 1.6$ Гц), 8.31–8.25 (3H, m), 7.95 (1H, d, $J = 7.9$ Гц), 7.81 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.6$ Гц), 7.68–7.56 (4H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.6$ Гц), 5.75 (2H, s). ^{13}C ЯМР (CDCl_3), d, м.д.: 159.1, 148.1, 147.8, 147.1, 146.0, 143.7, 140.5, 134.9, 133.7, 129.1, 128.7, 128.5, 128.4, 127.3, 127.1, 124.1, 122.3, 118.9, 117.5, 78.0. Смесь *Z*- и *E*-изомеров дает дополнительные сигналы в спектре ЯМР ^1H : 5.75 (2H, s). Найдено, %: C 66.59, H 3.42, N 14.24. $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Рассчитано, %: C 66.33, H 3.54, N 14.06. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. 399.1093, найдено 399.1116.

2.3.3. 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-(этилкарбоксиметил) оксим (**12a**) и общие методики алкилирования и ацилирования

Метод А: К суспензии **IQ-1** (1.0 ммоль) и КОН (2.0 ммоль) в 5 мл ДМСО по каплям добавляли раствор этилхлорацетата (1.5 ммоль, в 5 мл ДМСО). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и выливали в 150 мл воды. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из EtOH, получая **12a** (выход 84%) в виде бесцветных кристаллов.

Метод В: Аналогичен методу А, но вместо КОН использовали Na₂CO₃ (соотношение 1.2:1.0 М к IQ-1) и перемешивание продолжали в течение 10 часов. Выход 56% для **12a**.

11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-(этилкарбоксиметил) оксим (12a**).** T_{пл.} 193-195 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), d, м.д.: 1.34 (t, 3H, J = 7.2 Гц, CH₃), 4.31 (q, 2H, J = 7.2 Гц, CH₂CH₃), 5.18 (s, 2H, =N-O-CH₂), 7.59-7.69 (m, 2H, H-2, H-3), 7.70-7.80 (m, 2H, H-7, H-8), 8.14 (d, 1H, J = 8 Гц, H-9), 8.22 (d, 1H, J = 7.6 Гц, H-6), 8.27 (d, 1H, J = 8 Гц, H-4), 8.58 (d, 1H, J = 7.6 Гц, H-1). Смесь *Z*- и *E*-изомеров, полученная по методу А, дает дополнительные сигналы в спектре ЯМР ¹H: 1.27 (t, J = 7.2 Гц, CH₃), 3.74 (q, J = 7.2 Гц, CH₂CH₃), 5.31 (s, =N-O-CH₂). ¹³C ЯМР (CDCl₃), d, м.д.: 14.24, 61.34, 72.71, 122.30, 129.41, 129.65, 129.94, 130.35, 130.54, 132.16, 132.59, 133.07, 137.40, 141.88, 142.72, 149.32, 150.37, 153.60, 168.93. Найдено, %: С 68.78, Н 4.32, N 12.34. C₁₉H₁₅N₃O₃. Рассчитано, %: С 68.46, Н 4.54, N 12.61.

11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-изобутил оксим (12d**).** Соединение **12d** было синтезировано аналогично **12a** (метод А) по реакции **IQ-1** с изобутилбромидом. Выход 54%. T_{пл.} 143-146 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), d, м.д.: 1.09 (d, 6H, J = 7 Гц, CH₃), 2.29 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.41 (d, 2H, J = 5.5 Гц, CH₂), 7.5-8.5 (m, 8H, Har). Продукт содержал другой изомер, дающий дополнительные сигналы в спектре ЯМР ¹H: 1.13 (d, J = 7 Гц, CH₃), 2.59 (m, CH(CH₃)₂), 5.09 (d, J = 5.5 Гц, CH₂). Найдено, %: С 74.95, Н 5.38, N 13.54. C₁₉H₁₇N₃O. Рассчитано, %: С 75.23, Н 5.65, N 13.85. Соединения **12b**, **12c** были синтезированы аналогично **12a** (метод В) взаимодействием **IQ-1** с 2-хлорэтанолом или хлоруксусной кислотой, и получены следующие производные соответственно:

11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-карбоксиметил оксим (12b**).** Выход 52%. T_{пл.} 230-232 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), d, м.д.: 4.72 (s, 2H, CH₂), 7.66-7.76 (m, 2H, H-2, H-3), 7.79-7.87 (m, 2H, H-7, H-8), 8.13 (d, 1H, J = 6.8 Гц, H-9), 8.19 (d, 1H, J = 8 Гц, H-6), 8.53 (d, 1H, J = 7.8 Гц, H-4), 8.61 (d, 1H, J = 7.6 Гц, H-1). Найдено, %: С 67.04, Н 3.41, N 13.48. C₁₇H₁₁N₃O₃. Рассчитано, %: С 66.88, Н 3.63, N 13.76.

11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-(2-гидроксиэтил) оксим (12c**).** Выход 83%. T_{пл.} 194 °С, с разлож.. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), d, м.д.: 4.24 (t, 2H, J = 4.4 Гц, CH₂OH), 5.43 (t, 2H, J = 4.4 Гц, =N-O-CH₂), 7.54-7.59 (m, 2H, H-2, H-3), 7.64-7.73 (m, 2H, H-7, H-8), 8.01 (d, 1H, J = 8.4 Гц, H-9), 8.07 (d, 1H, J = 8 Гц, H-6), 8.12-8.18 (m, 2H, H-1, H-4). Найдено, %: С 70.38, Н 4.27, N 14.13. C₁₇H₁₃N₃O₂. Рассчитано, %: С 70.09, Н 4.50, N 14.42.

Диэтил 2-(((11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-илиден)амино)окси)малонат (12e).

Выход 76%. $T_{пл}$. 174-176 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.32 (t, 3H, $J = 7.2$ Гц, CH_3), 4.29 (q, 2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2CH_3), 5.16 (s, 2H, $=N-OCH_2$), 7.59-7.69 (m, 2H, H-2, H-3), 7.70-7.79 (m, 2H, H-7, H-8), 8.13 (d, 1H, $J = 8$ Гц, H-9), 8.22 (d, 1H, $J = 7.6$ Гц, H-6), 8.27 (d, 1H, $J = 8$ Гц, H-4), 8.58 (d, 1H, $J = 7.6$ Гц, H-1). ИК (KBr), cm^{-1} : $\nu(CH_3)$ 2978; $\nu(CH_2)$ 2934; $\nu(C=N)$ 1630, 1574; $\nu(C(O)-O)$ 1169. Найдено, %: C 65.01, H 4.58, N 10.07. $C_{22}H_{19}N_3O_5$. Рассчитано, %: C 65.18, H 4.72, N 10.37.

Методика получения 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он-*O*-изопропил оксима (12f).

IQ-1 (0.001 моль) растворяли в ацетонитриле (8 мл) в присутствии 1, 8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) (0.00173 моль). Затем по каплям добавляли бромистый изопропил (0,0015 моль) и перемешивали в течение 11 часов при комнатной температуре. Полученную реакционную массу высаживали в 100 мл воды, и получившийся осадок отфильтровывали. Соединение **12g** было синтезировано аналогично **12f** взаимодействием **IQ-1** с иодистым амиллом.

Выход 93%. $T_{пл}$ 171 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.61 (д, 6H, $J = 8$ Гц, CH_3), 6.89-6.99 (м, 1H, OCH), 7.60-7.67 (м, 2H, H-2, H-3), 7.72-7.82 (м, 2H, H-7, H-8), 8.13 (д, 1H, $J = 8$ Гц, H-9), 8.18 (д, 1H, $J = 8$ Гц, H-6), 8.26-8.32 (м, 1H, H-4), 8.95-9.00 (м, 1H, H-1). В спектре наблюдаются сигналы второго геометрического изомера при 1.53 (д, $J = 8$ Гц, CH_3) и 4.95 (м, OCH). Соотношение интегральных интенсивностей соответствующих сигналов двух изомеров составляет 3:1. Найдено, %: C 74.62, H 5.00, N 14.43. $C_{18}H_{15}N_3O$. Рассчитано, %: C 74.72, H 5.23, N 14.52.

11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он-*O*-пентил оксим (12g).

Выход 91%. $T_{пл}$. 158 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.94 (т, 3H, $J = 6$ Гц, CH_3), 1.43-1.57 (м, 4H, $\gamma-CH_2$, $\delta-CH_2$), 2.10-2.19 (м, 2H, $\beta-CH_2$), 5.25 (т, 2H, $J = 8$ Гц, $\alpha-CH_2$), 7.61-7.68 (м, 2H, H-2, H-3), 7.73-7.82 (м, 2H, H-7, H-8), 8.11 (д, 1H, $J = 8$ Гц, H-9), 8.22 (д, 1H, $J = 8$ Гц, H-6), 8.29-8.35 (м, 1H, H-4), 8.93-8.97 (м, 1H, H-1). Найдено, %: C 75.49, H 5.88, N 13.34. $C_{20}H_{19}N_3O$. Рассчитано, %: C 75.69, H 6.03, N 13.24.

Этил 2-(((12-оксоиндоло[2,1-*b*]хиназолин-6(12H)-илиден)амино)окси)ацетат (13a).

Соединение **13a** было синтезировано аналогично **12a** (метод А). Выход 69%. $T_{пл}$. 218 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.34 (t, 3H, $J = 3.6$ Гц, CH_3), 4.30 (q, 2H, $J = 3.6$ Гц, CH_2CH_3), 5.16 (s, 2H, $=N-O-CH_2$), 7.40 (td, 1H, $J = 3.8$ Гц, $J = 7.7$ Гц, H-8), 7.56-7.64 (m, 2H, H-2, H-9), 7.81 (td, 1H, $J = 3.6$ Гц, $J = 7.7$ Гц, H-3), 7.97 (d, 1H, $J = 2$ Гц, H-4), 8.42 (m, 2H, H-1, H-7), 8.65 (d, 1H, $J = 4$ Гц, H-10). ИК (KBr), cm^{-1} : $\nu(CH_3)$ 2982; $\nu(CH_2)$ 2954; $\nu(C=O)$ 1745, 1686; $\nu(C=N)$ 1645, 1585; $\nu(C(O)-O)$ 1154. Найдено, %: C 65.58, H 4.19, N 12.13 $C_{19}H_{15}N_3O_4$. Рассчитано, %: C 65.32, H 4.33, N 12.03.

Диэтил (((12-оксоиндоло[2,1-*b*]хиназолин-6(12H)-илиден)амино)окси)малонат (13b).

Выход 33%. $T_{пл}$. 211 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.34 (t, 3H, $J = 3.6$ Гц, CH_3), 4.31 (q, 2H, $J = 3.6$ Гц, CH_2CH_3), 5.17 (s, 2H, $=N-O-CH_2$), 7.42 (td, 1H, $J = 3.8$ Гц, $J = 7.7$ Hz, H-8), 7.58-7.67 (m, 2H, H-2, H-9), 7.82 (td, 1H, $J = 3.6$ Гц, $J = 7.7$ Гц, H-3), 7.98 (d, 1H, $J = 2$ Гц, H-4), 8.31 (m, 2H, H-1,

H-7), 8.68 (d, 1H, J = 4 Гц, H-10). ИК (KBr), cm^{-1} $\nu(\text{CH}_3)$ 2982; $\nu(\text{CH}_2)$ 2954; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1746, 1687; $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1645, 1585; $\nu(\text{C}(\text{O})-\text{O})$ 1154. Найдено, %: С 62.97, Н 4.32, N 10.18 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$. Рассчитано, %: С 62.70, Н 4.54, N 9.97.

Методика ацилирования триптантрин-6-оксима и оксима 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она. TRYP-OX или IQ-1 (0, 5 ммоль) растворяли при 0°C в 6 мл пиридина, добавляли хлорформиат (0,5 ммоль), перемешивали 5 минут и высаживали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали. Полученные соединения **14a**, **14c**, **15a**, **15c** перекристаллизовывали из метанола.

11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-он O-метоксикарбонил оксим (14a). Выход 51%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), d, мд: 4.07 (s, 2H, $(\text{CH}_3)_3$), 7.60–7.64 (m, 2H, H-2, H-3), 7.68–7.81 (m, 2H, H-7, H-8), 8.11 (d, 1H, J = 6 Гц, H-9), 8.19 (d, 1H, J = 4 Гц, H-6), 8.25 (d, 1H, J = 2 Гц, H-4), 8.50 (d, 1H, J = 4 Гц, H-1).

11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-он O-((проп-2-ин-1-илокси)карбонил) оксим (14c). Выход 36 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), d, мд: 2.64 (td, 1H, J = 1.3 Гц, J = 2.6 Гц, $-\text{C}\equiv\text{CH}$), 5.00 (d, 2H, J = 1 Гц, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$), 7.62–7.67 (m, 2H, H-2, H-3), 7.71–7.83 (m, 2H, H-7, H-8), 8.14 (d, 1H, J = 4 Гц, H-9), 8.22 (d, 1H, J = 4 Гц, H-6), 8.27 (d, 1H, J = 2 Гц, H-4), 8.52 (d, 1H, J = 8 Гц, H-1).

6-(((метоксикарбонил)окси)имино)индоло[2,1-b]хиназолин-12(6H)-он (15a). Выход 96%. $T_{\text{пл}}$ 197 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), d, мд: 3.77 (s, 2H, $(\text{CH}_3)_3$), 7.55 (td, 1H, J = 2.6 Гц, J = 5.3 Гц, H-8), 7.7 (td, 1H, J = 2.6 Гц, J = 5.3 Гц, H-2), 7.81 (td, 1H, J = 2.6 Гц, J = 5.3 Гц, H-3), 7.89-7.97 (m, 2H, H-4, H-7), 8.38 (dd, 1H, J = 4 Гц, J = 6 Гц, H-1), 8.65 (d, 1H, J = 2 Гц, H-10); В спектре наблюдаются сигналы второго геометрического изомера при 4.05 (s, 2H, $(\text{CH}_3)_3$). ИК (KBr), cm^{-1} : $\nu(\text{CH}_3)$ 2970; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1790, 1749, 1702; $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1649, 1589; $\nu(\text{C}(\text{O})-\text{O})$ 1187. HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. 322.0822, найдено 344.0642. Найдено, %: С 63.63, Н 3.35, N 12.92 $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$. Рассчитано, %: С 63.55, Н 3.45, N 13.08.

6-(((проп-2-ин-1-илокси)карбонил)окси)имино)индоло[2,1-b]хиназолин-12(6H)-он (15c). Выход 38%. $T_{\text{пл}}$ 210 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), d, мд: 2.64 (td, 2H, J = 1.3 Гц, J = 2.6 Гц, $-\text{C}\equiv\text{CH}$), 5.00 (d, 1H, J = 1 Гц, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$), 7.44 (td, 1H, J = 2.6 Гц, J = 5.3 Гц, H-8), 7.62 (td, 1H, J = 2.6 Гц, J = 5.3 Гц, H-2), 7.70 (td, 1H, J = 2.6 Гц, J = 5.3 Гц, H-3), 7.83 (td, 1H, J = 7.5 Гц, J = 1.5 Гц, H-4), 7.98 (d, 1H, J = 7 Гц, H-3), 8.39-8.44 (m, 2H, H-7, H-1), 8.65 (d, 1H, J = 8 Гц, H-10). ИК (KBr), cm^{-1} : $\nu(\text{CH})$ 3239; $\nu(\text{CH}_2)$ 2122; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1791, 1690, 1650; $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1589, 1560; $\nu(\text{C}(\text{O})-\text{O})$ 1189. HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. 346.0822, найдено 346.082. Найдено, %: С 66.37, Н 3.12, N 12.36 $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$. Рассчитано, %: С 66.09, Н 3.21, N 12.17.

Методика ацилирования триптантрин-6-оксима и оксима 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она. TRYP-OX или IQ-1 (0, 5 ммоль) растворяли при 0°C в 6 мл пиридина, добавляли пиперонилоил хлорид (0,5 ммоль), перемешивали 5 минут. Выпавший осадок растворяли при кипячении в хлористом метиле и охлаждали до -40°C. Выпавший из раствора

осадок фильтровали на охлаждённом фильтре и промывали охлаждённым хлористым метиленом с получением продуктов **16a**, **17a**.

11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбонил) оксим (16a). Выход 41%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), *d*, мд: 6.12 (s, 2H, -CH₂), 6.98 (d, 2H, J = 4 Гц, =CH-CH=), 7.63–7.67 (m, 2H, H-2, H-3), 7.70–7.81 (m, 2H, H-7, H-8), 7.83 (dd, 2H, J = 6 Гц, ⁴J = 2 Гц, -C₆H₃), 8.14 (d, 1H, J = 4 Гц, H-9), 8.22 (d, 1H, J = 4 Гц, H-6), 8.27 (d, 1H, J = 2 Гц, H-4), 8.46 (d, 1H, J = 8 Гц, H-1).

6-(((бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбонил)окси)имино)индоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6H)-он (17a). Выход 41%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), *d*, мд: 6.15 (s, 2H, -CH₂), 6.98 (d, 2H, J = 4 Гц, =CH-CH=), 7.47 (td, 1H, J = 2.6 Гц, J = 5.3 Гц, H-8), 7.63 (td, 1H, J = 2.6 Гц, J = 5.3 Гц, H-2), 7.71 (td, 1H, J = 2.6 Гц, J = 5.3 Гц, H-3), 7.83–7.86 (m, 2H, -C₆H₃, H-4), 8.00 (d, 1H, J = 7 Гц, H-3), 8.39–8.33 (dd, 1H, J = 8 Гц, J = 1.5 Гц, H-7), 8.44 (dd, 1H, J = 7.5 Гц, J = 0.5 Гц, H-1), 8.70 (d, 1H, J = 8 Гц, H-10). Найдено, %: C 67.33, H 3.04, N 10.50. C₂₃H₁₃N₃O₅. Рассчитано, %: C 67.15, H 3.19, N 10.21.

Методика ацилирования триптантрин-6-оксима. К раствору триптантрин-6-оксима (0,5 ммоль) в 5 мл пиридина добавляли хлорид циклопентанкарбоновой кислоты (0,5 ммоль) для получения соединения **17b** и этилглутарилхлорид (0,5 ммоль) для получения соединения **17c** при постоянном перемешивании при 0°C в течение 40 мин. Реакцию контролировали с помощью ТСХ (элюент: хлороформ). Реакционную смесь выливали в воду, осадок отфильтровывали и промывали водой.

6-(((Циклопентанкарбонил)окси)имино)-4a,12a-дигидроиндоло[2,1-*b*]хиназолин-12(6H)-он (17b). Выход 92%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), *d*, мд: 1.92 – 1.63 (m, 4H), 2.20 – 1.97 (m, 5H), 3.16 (p, J = 8.1 Гц, 1H), 7.31(td, 1H, J = 8 Гц, H-8), 7.60 (t, 1H, J = 7 Гц, H-9), 7.67 (t, 1H, J = 7 Гц, H-2), 7.81 (d, 1H, J = 8 Гц, H-10), 7.97 (t, 1H, J = 8 Гц, H-3), 8.31 (d, 1H, J = 8 Гц, H-4), 8.40 (d, 1H, J = 8 Гц, H-7), 8.66 (d, J = 8 Гц, H-1).

Этил 5-оксо-5-(((12-оксоиндол[2,1-*b*]хиназолин-6(12H)-илиден)амино)окси)пентаноат (17c). Выход 88%. T_{пл.} 124–125 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), *d*, мд: 1.23 (t, 3H, J = 8 Гц, CH₂CH₃), 2.10 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.53 (t, 2H, J = 8 Гц, CH₂CH₂CH₂COOEt), 2.93 (t, 2H, J = 6 Гц, CH₂CH₂CH₂COOEt), 4.13 (q, 2H, J = 8 Гц, CH₂CH₃), 7.49 (t, 1H, J = 8 Гц, H-8), 7.68 (t, 1H, J = 7 Гц, H-9), 7.76 (t, 1H, J = 7 Гц, H-2), 7.86 (d, 1H, J = 8 Гц, H-10), 7.92 (t, 1H, J = 8 Гц, H-3), 8.35 (d, 1H, J = 8 Гц, H-4), 8.44 (d, 1H, J = 8 Гц, H-7), 8.60 (d, J = 8 Гц, H-1) ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃), *δ*, мд.: 14.38; 20.03; 31.67; 33.07; 60.74; 117.72; 118.23; 122.62; 127.23; 127.36; 129.03; 129.55; 129.60; 135.11; 135.17; 141.57; 146.91; 147.15; 150.02; 158.95; 169.65; 172.94. ИК (KBr), см⁻¹: ν(CH₃) 2981; ν(CH₂) 2874; ν(C=O) 1784, 1728, 1680; ν(C=N) 1647, 1614; ν(C(O)-O) 1199. Найдено, % C, 65.37; H, 4.58; N, 10.31, C₂₂H₁₉N₃O₅ Рассчитано, %: C, 65.18; H, 4.72; N, 10.37.

Соединения **16b** и **17d** были синтезированы по методике [7].

Методика получения азина (21) на основе 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она. К раствору гидразона 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (0,3 ммоль) в 25 мл EtOH при постоянном перемешивании добавляли *n*-этилбензальдегид (0,3 ммоль). Затем реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 2 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ (элюент: хлороформ). После охлаждения осадок отфильтровывали и промывали EtOH. Ожидаемое соединение **21** было получено в виде желтых кристаллов.

11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он 2-(4-этилбензилиден)гидразон (21). Выход 89%. $T_{пл.}$ 195–196 °C. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. 1.23–1.34 (t, 3H, CH_2CH_3), 2.69–2.80 (q, 2H, CH_2CH_3), 7.49–7.68 (m, 2H, H-2, H-3), 7.73–7.86 (m, 2H, H-7, H-8), 8.09 (d, 1H, $J = 4$ Гц, H-9), 8.18 (d, 1H, $J = 6$ Гц, H-6), 8.25–8.34 (m, C_6H_4), 8.32 (d, 1H, $J = 4$ Гц, H-4), 8.74 (d, 1H, $J = 4$ Гц, H-1), 8.85 (s, 0.15 H, H-12), 8.91 (s, 0.85 H, H-12). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 15.34, 15.50, 29.16, 29.29, 122.59, 126.93, 128.14, 128.67, 128.79, 129.30, 129.49, 129.74, 129.77, 130.11, 130.46, 130.85, 130.93, 131.70, 132.18, 132.80, 134.47, 134.65, 138.32, 142.50, 142.70, 149.20, 150.83, 151.85, 151.96, 154.41, 155.77. ИК (KBr), cm^{-1} : $\nu(C=N)$ 1546, 1587. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано $C_{22}H_{14}N_4O_4$. 363.1604, найдено 363.1605.

2.3.4. Общая методика получения оксиматов 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и триптантрина

Смесь **TRYP-OX** (1,0 ммоль) или **IQ-1** (1,0 ммоль) и гидроксида щелочного металла (1,0 ммоль) в 10 мл EtOH перемешивали в течение 3 часов (мониторинг ТСХ, хлороформ) при 78°C. Затем смесь охлаждали и выливали в воду (100 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из EtOH.

Натриевая соль оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (IQ-1S) была синтезирована по методике [144].

Литиевая соль оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (IQ-1L). Выход 33%. $T_{пл.}$ 399 °C, с разлож. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.д.: 7.71–7.73 (m, 2H, H-2, H-3), 7.83–7.86 (m, 2H, H-7, H-8), 8.15 (d, 1H, $J = 1.5$ Гц, H-9), 8.17 (d, 1H, $J = 1$ Гц, H-6), 8.21 (dd, 1H, $J = 1.5$ Гц, $J = 4$ Гц, H-4), 8.58 (d, 1H, $J = 2.4$ Гц, H-1). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.д.: 122.49; 129.03; 129.63; 130.17; 130.75; 132.29; 132.76; 133.39; 136.34; 141.87; 142.18; 147.45; 151.11; 153.2. Найдено, %: C 70.93, H 3.18, N 16.37. $C_{15}H_8LiN_3O$. Рассчитано, %: C 71.16, H 3.18, N 16.60.

Калиевая соль оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (IQ-1K). Выход 70%. $T_{пл.}$ 321–322 °C, с разлож. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.д.: 7.55 (dt, 1H, $J = 8$ Гц, $J = 14$ Гц, H-2), 7.61 (dt, 1H, $J = 8$ Гц, $J = 14$ Hz, H-3), 7.74 – 7.77 (m, 2H, H-7, H-8), 8.10–8.14 (m, 2H, H-1, H-9), 8.20 (d, 1H, $J = 7.4$ Гц, H-6), 8.75 (d, 1H, $J = 7.6$ Гц, H-4). ИК, ν , cm^{-1} : 3088, 3022 (C-H stretch), 2000–1700 (Ar «overtones»), 1685, 1602 (C-C), 1559 (C=N stretch).

Рубидиевая соль оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (IQ-1Rb). Выход 98%. $T_{пл.}$ 303–304 °C, с разлож. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.д.: 7.60 – 7.66 (m, 2H, H-2, H-3), 7.77

– 7.79 (m, 2H, H-7, H-8), 8.11 – 8.15 (m, 2H, H-1, H-9), 8.20 (d, 1H, J = 7.2 Гц, H-6), 8.70 (d, 1H, J = 7.2 Гц, H-4). ИК, ν , cm^{-1} : 3089 (C-H stretch), 1975-1750 (Ar «overtones»), 1740, 1601 (C-C), 1558 (C=N stretch).

Цезиевая соль оксима 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она (IQ-1Cs). Выход 69%. Т._{пл.} 284-285 °С, с разлож. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), d, м.д.: 7.72 – 7.74 (m, 2H, H-2, H-3), 7.83 – 7.87 (m, 2H, H-7, H-8), 8.14 – 8.17 (m, 2H, H-1, H-9), 8.19 – 8.22 (m, 1H, H-6), 8.55 – 8.57 (m, 1H, H-4). ИК, ν , cm^{-1} : 3111, 2980 (C-H stretch), 1960-1700 (Ar «overtones»), 1670, 1624 (C-C), 1536 (C=N stretch).

Литиевая соль 6-(гидроксимино)индоло[2,1-b]хиназолин-12(6H)-она (TRYP-OxL). Выход 34%. Т._{пл.} 399 °С, с разлож. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), d, м.д.: 8.64–8.58 (2H, m), 8.25 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Гц), 7.74 (1H, ddd, J = 8.4, 6.9, 1.6 Гц), 7.67 (1H, dd, J = 8.3, 1.2 Гц), 7.35 (1H, ddd, J = 8.0, 6.8, 1.3 Гц), 7.31–7.24 (2H, m). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆), δ , м.д.: 159.7, 152.3, 149.5, 145.6, 133.7, 132.3, 126.5, 126.3, 126.2, 124.5, 122.9, 119.5, 119.5, 118.5, 115.4. Найдено, %: C 66.67, H 2.98, N 15.28. C₁₅H₈LiN₃O₂. Рассчитано, %: C 66.93, H 3.00, N 15.61.

Натриевая соль 6-(гидроксимино)индоло[2,1-b]хиназолин-12(6H)-она (TRYP-OxS). Выход 88%. Т._{пл.} 399 °С, с разлож. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), d, м.д.: 8.59 (1H, d, J = 8 Гц), 8.57 (1H, dd, J = 7.9, 1.4 Гц), 8.26 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Гц), 7.79 (1H, ddd, J = 8.3, 6.8, 1.6 Гц), 7.74 (1H, d, J = 7.4 Гц), 7.45–7.35 (2H, m), 7.32 (1H, ddd, J = 7.5, 7.5, 1.3 Гц). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆), δ , м.д.: 159.4, 151.3, 148.8, 145.0, 134.1, 134.0, 126.9, 126.4, 126.4, 124.1, 121.6, 121.6, 119.5, 119.5, 115.6. Найдено, %: C 63.42, H 2.68, N 14.70. C₁₅H₈NaN₃O₂. Рассчитано, %: C 63.16, H 2.83, N 14.73. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ рассчитано C₁₅H₈NaN₃O₂. 286.05925, найдено 286.0592.

Калиевая соль 6-(гидроксимино)индоло[2,1-b]хиназолин-12(6H)-она (TRYP-OxK). Выход 63%. Т._{пл.} 243-244 °С, с разлож. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), d, м.д.: 7.40 (t, 1H, J = 10 Гц, J₂ = 14.8 Гц, H-8), 7.51 – 7.56 (m, 2H, H-2, H-9), 7.77 (d, 1H, J = 8 Гц, H-3), 7.82-7.86 (m, 1H, H-4), 8.27 (d, 1H, J = 8 Гц, H-7), 8.45 (d, 1H, J = 7.6 Гц, H-1), 8.54 (d, 1H, J = 8 Гц, H-10). ИК, ν , cm^{-1} : 3105, 3014 (C-H stretch), 1665 (C=O stretch), 1591 (C=N stretch), 1450, 1328 (C-C).

Рубидиевая соль 6-(гидроксимино)индоло[2,1-b]хиназолин-12(6H)-она (TRYP-OxRb). Выход 70%. Т._{пл.} 283-284 °С, с разлож. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), d, м.д.: 7.36 (t, 1H, J = 12 Гц, J = 16 Гц, H-8), 7.44 – 7.49 (m, 2H, H-2, H-9), 7.74 (d, 1H, J = 8 Гц, H-3), 7.80-7.83 (m, 1H, H-4), 8.26 (d, 1H, J = 1.6 Гц, H-7), 8.51 (d, 1H, J = 7.6 Гц, H-1), 8.58 (d, 1H, J = 8 Гц, H-10). ИК, ν , cm^{-1} : 3105, 3013 (C-H stretch), 1667 (C=O stretch), 1591 (C=N stretch), 1463, 1329 (C-C).

Цезиевая соль 6-(гидроксимино)индоло[2,1-b]хиназолин-12(6H)-она (TRYP-OxCs). Выход 68%. Т._{пл.} 296-297 °С, с разлож. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), d, м.д.: 7.36 (t, 1H, J = 12 Гц, J = 16 Гц, H-8), 7.47 (q, 2H, J = 15.2 Гц, J = 8 Гц, H-2, H-9), 7.74 (d, 1H, J = 8 Гц, H-3), 7.82 (t, 1H, J = 16 Гц, J = 20 Гц, H-4), 8.50 (d, 1H, J = 8 Гц, H-1), 8.58 (d, 1H, J = 8 Гц, H-10). ИК, ν , cm^{-1} : 3107, 3013 (C-H stretch), 1668 (C=O stretch), 1590 (C=N stretch), 1463, 1329 (C-C).

2.4. Используемые методы квантовой химии и пакеты программ

При расчете характеристик флуоресценции методом TDDFT вначале осуществлялся выбор функционала и базиса, наилучшим образом описывающих экспериментальные спектры поглощения и флуоресценции триптантрина, содержащие длинноволновые максимумы при 394 и 513 нм соответственно [141]. Молекулярная геометрия незамещенного **TRYP** была полностью оптимизирована методом DFT в ацетонитриле. Семь популярных обменно-корреляционных функционалов (а именно: CAM-B3LYP [151], LC- ω HPBE [152-154], X3LYP [155], ω B97X[D] [156], M06-2X [157], NM12-SX [158] и M11 [159]) в сочетании с четырьмя различными базисными наборами (а именно 6-31G** [160-162], 6-311++G** [163], def2-SVP [164] и aug-cc-pVDZ [165, 166]) были протестированы для проверки точности предсказания длины волны поглощения и флуоресценции. Влияние растворителя учитывалось в рамках сольватационной модели IEFPCM [167]. Природа стационарной точки (энергетический минимум) в каждом случае подтверждалась путем анализа частот нормальных колебаний.

Спектр поглощения был смоделирован с использованием оптимизированной геометрии основного состояния с применением теории функционала плотности, зависящего от времени (TDDFT). Энергия возбуждения и сила осциллятора первых десяти синглетных и десяти триплетных вертикально возбужденных электронных состояний были рассчитаны с использованием той же комбинации функционала и базисного набора, что и для оптимизации основного состояния и расчетов частот колебаний. Геометрия первого синглетного возбужденного состояния была впоследствии оптимизирована в ацетонитриле (сольватационная модель IEFPCM), а частоты гармонических колебаний и нормальная мода были рассчитаны на том же уровне теории и сохранены. Затем рассчитывали энергию девозбуждения (флуоресценции) и силу осциллятора. Форма полос спектров поглощения $S_0 \rightarrow S_1$ и спектров флуоресценции $S_1 \rightarrow S_0$ моделировалась с учетом вибронных эффектов.

Расчетные длины волн поглощения и флуоресценции и формы полос сравнивались с экспериментальными; наилучшее совпадение было обнаружено при использовании функционала M06-2X в сочетании с базисным набором aug-cc-pVDZ. Поэтому данная комбинация была использована для расчетов производных **16a-g** и **17a-d** (как в *E*-, так и в *Z*-конфигурации), для которых была повторена описанная выше процедура.

Электростатические свойства были рассчитаны на уровне TDDFT CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ для оптимизированного основного состояния S_0 , вертикально возбужденного (по Франку-Кондону) S_1 , оптимизированного S_1 и вертикально девозбужденного (по Франку-Кондону) S_0 с использованием процедуры CHELPG [168]. Расчеты электронных спектров и параметров люминесценции выполнены с использованием пакета Gaussian 16 [1]169].

Исследования *Z,E*-изомеризации *O*-метилоксима триптантрина, азина **21**, соединений **7-9** методом DFT проводились с применением программ ORCA 5.0 и Gaussian 16. Детальные

подробности выполнения этих расчетов приведены при обсуждении соответствующих результатов в главах 3 (п. 3.1.5) и 4.

2.5. Биологические исследования

2.5.1. Исследование аффинности к киназам семейства JNK

Исследование аффинности проводилось в отношении панели из 97 протеинкиназ, по методикам KINOMEScan (Eurofins Pharma Discovery, San Diego, CA, USA) [170, 171]. Реакции связывания проводили при комнатной температуре в течение 1 часа, затем фракцию киназы, не связанную с тестируемым соединением, отделяли путем захвата иммобилизованным аффинным лигандом и количественно определяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Первичный скрининг при фиксированных концентрациях соединений проводили дважды. Для отобранных соединений были определены константы диссоциации (K_d) с использованием серии полулогарифмических разведений (максимальная концентрация 33 мкМ). Анализы были выполнены дважды для каждого соединения, и указаны их средние значения.

2.5.2. Культивирование клеток

Все клетки культивировали при 37°C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Клетки THP-1Blue, полученные от InvivoGen (Сан-Диего, Калифорния, США), культивировали в среде RPMI 1640 (Mediatech Inc., Херндон, Вирджиния, США) с добавлением 10 % (об./об.) эмбриональной бычьей сыворотки (FBS), 4,5 г/л глюкозы, 100 мкг/мл стрептомицина, 100 ЕД/мл пенициллина, 100 мкг/мл зеоцина и 10 мкг/мл бластицидина S. Клетки моноцитарной линии человека MonoMac-6 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Брауншвейг, Германия) выращивали в среде RPMI 1640 с добавлением 10% (об./об.) FBS, 10 мкг/мл бычьего инсулина, 100 мкг/мл стрептомицина и 100 ЕД/мл пенициллина.

2.5.3. Анализ активации AP-1/NF-κB

Активацию AP-1/NF-κB в трансфецированных моноцитарных клетках человека THP-1-Blue измеряли путем определения уровня продукции щелочной фосфатазы, - встроенного репортера, который находится под контролем промотора, индуцируемого транскрипционными факторами AP-1/NF-κB. Клетки THP-1Blue (2×10^5 клеток/лунку) предварительно обрабатывали тестируемым соединением или ДМСО (конечная концентрация 1%) в течение 30 минут с последующим добавлением 250 нг/мл ЛПС (из *Escherichia coli* K-235; Sigma Chemical Co., Сент-Луис, Миссури, США) в течение 24 ч, и активность щелочной фосфатазы измеряли в супернатантах клеток с использованием смеси QUANTI-Blue (InvivoGen) с поглощением при 655 нм и сравнивали с образцами положительного контроля липополисахарида (LPS). Рассчитывали концентрации соединения, вызывающие 50% ингибирование продукции щелочной фосфатазы (IC₅₀).

2.5.4. Цитокиновый анализ

Набор для ELISA человеческого IL-6 (BD Biosciences, Сан-Хосе, Калифорния, США) использовали для подтверждения ингибирующего действия выбранных соединений на продукцию IL-6. Моноцитарные клетки человека MonoMac-6 высевали в 96-луночные планшеты с плотностью 2×10^5 клеток/лунку в культуральной среде с добавлением 3% (об./об.) FBS, не содержащей эндотоксинов. Клетки предварительно обрабатывали тестируемым соединением или ДМСО (конечная концентрация 1%) в течение 30 минут с последующим добавлением 250 нг/мл LPS в течение 24 часов. Значения IC₅₀ для продукции IL-6 рассчитывали путем построения графика зависимости процентного ингибирования от логарифма концентрации ингибитора (не менее пяти точек). Мультиплексный набор ИФА для цитокинов человека от Anogen (Миссиссога, Онтарио, Канада) использовали для оценки различных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, GM-CSF, MCP-1, IFN γ и TNF) в супернатантах клеток линии MonoMac-6.

2.5.5. Анализ цитотоксичности

Цитотоксичность анализировали с помощью набора для анализа люминесцентной жизнеспособности клеток CellTiter-Glo от Promega (Мэдисон, Висконсин, США) в соответствии с протоколом производителя. Клетки обрабатывали исследуемым соединением и культивировали в течение 24 ч. После обработки клеткам давали уравниваться до комнатной температуры в течение 30 мин, добавляли субстрат и измеряли люминесценцию с помощью Fluoroscan Ascent FL (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США). Значения IC₅₀ для клеток рассчитывали путем построения графика процентного ингибирования в зависимости от логарифма концентрации ингибитора (не менее пяти точек).

Анализ цитотоксичности солей щелочных металлов включал следующее:

1. За сутки до начала эксперимента в лунки 96-планшета предварительно засеять 5000 клеток РС-3 (свежая культура в фазе роста) в 100 мкл среды DMEM той же по составу до полной для эксперимента. Через 24 часа, когда клетки нормально прикрепились ко дну лунки, меняли среду на среду с 25 мкМ раствором испытуемого вещества. Затем проводили серию 2-кратных разведений в диапазоне концентраций 25-0,35 мкМ и оставляли для инкубации.

2. Через 24 часа проводили оценку жизнеспособности культуры с помощью с помощью теста на метаболическую активность клеток (МТТ-теста) и микроскопии на микроскопе Zeiss Axio vert A1. Среду удаляли и заливали новой средой с конечным содержанием МТТ 0,5 мг/мл и инкубировали в течение 4 часов, после чего измеряли поглощение на длине волны 570 нм. Результаты пересчитывали в процентах от контроля.

2.5.6. Вестерн-блоттинг

Моноцитарные клетки MonoMac-6 (10^7 клеток) инкубировали с различными концентрациями тестируемых соединений (конечная концентрация ДМСО 0,5%) в течение 30

мин при 37°C, а затем обрабатывали LPS (250 нг/мл) или буфером еще в течение 30 мин при 37°C. Клетки дважды промывали ледяным раствором фосфатного буфера (pH 7,4) и готовили клеточные лизаты с использованием лизирующего буфера (Cell Signaling Technology, Danvers, MA, США). Клеточные лизаты разделяли на гелях ExpressPlus 10% PAGE (GenScript, Piscataway, NJ, United States) с использованием рабочего буфера TRIS-MOPS и переносили на нитроцеллюлозные мембраны. Блоты блокировали в течение ночи при 4°C в буфере TRIS (pH 7,4) + 0,1% Tween-20 (TBST) + 2,5% альбумина бычьей сыворотки и обрабатывали антителами против фосфо-c-Jun (Ser63) (Cell Signaling Technology), затем добавляли вторичное антитело, конъюгированное с пероксидазой хрена (Cell Signaling Technology), и блоты проявляли с использованием хемилюминесцентного субстрата Super-Signal West Femto (Thermo Fisher Scientific) и визуализировали с помощью системы визуализации FluorChem FC2 (Alpha Innotech Corporation, Сан-Леандро, Калифорния, США).). Для измерения общего сигнала нефосфорилированного c-Jun мы разделили и повторно исследовали те же самые вестерн-блоты, которые использовались для блотов с фосфо-c-Jun. Вкратце, мембраны промывали 4 раза по 5 мин TBST, инкубировали 30 мин при 50°C в TRIS-буфере (pH 6,3) + 2% додецилсульфат натрия + 0,63% β-меркаптоэтанол и затем промывали 6 раз по 5 мин каждый в TBST. Мембраны снова блокировали, и обрабатывали антителами против общего (нефосфорилированного) c-Jun, после чего вводили вторичное антитело, конъюгированное с пероксидазой хрена (оба реагента от Cell Signaling Technology), проявляли и визуализировали, как описано выше. Количественную оценку люминесцентных сигналов проводили с использованием программного обеспечения AlphaView.

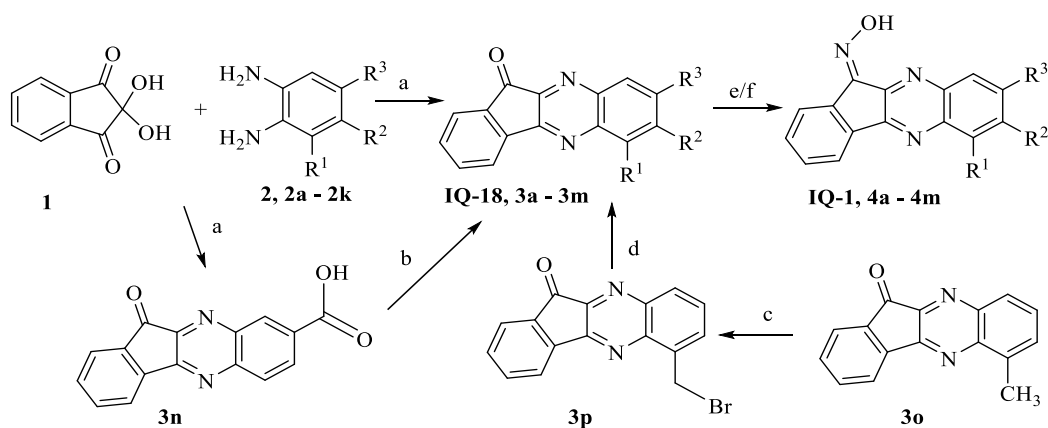
2.6. Предсказание физико-химических свойств и показателей биодоступности (прогнозирование характеристик ADME)

Физико-химические свойства выбранных соединений рассчитаны с помощью онлайн-сервиса SwissADME (<http://www.swissadme.ch>, по состоянию на 7 июля 2022 г.).

МЕТОДЫ СИНТЕЗА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИПТАНТРИНА И 11*H*-ИНДЕНО[1,2-*b*]ХИНОКСАЛИН-11-ОНА

3.1. Исследование региоселективности гетероциклизации при синтезе производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она¹

Наиболее простым способом синтеза 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (**IQ-18**; здесь и далее обозначения ключевых соединений соответствуют использованным в ряде опубликованных ранее работ) является конденсация нингидрина (**1**) с *o*-фенилендиамином (**2**) [173] (Схема 52). При циклоконденсации нингидрина с несимметрично замещенными *o*-фенилендиаминами возможно образование двух региоизомеров кетонов **3а-о**, но преимущественно образуется один из них, как показано на схеме 52. Содержание основного региоизомера в большинстве случаев составляло не менее 90 % [16].



Соединение	2, IQ-18, IQ-1	2a, 3a, 4a	2b, 3b, 4b	2c, 3c, 4c	2d, 3d, 4d	2e, 3e, 4e	2f, 3f, 4f	2g, 3g, 4g	2h, 3h, 4h	2i, 3i, 4i	2j, 3j, 4j	2k, 3k, 4k	3l, 4l	3m, 4m	2n, 3n
R¹	H	H	Cl	CH ₃	H	F	H	F	Br	Cl	CF ₃	H	H	CH ₂ -(MRF)	H
R²	H	F	H	H	<i>t</i> -Bu	H	F	F	H	H	H	F	H	H	H
R³	H	H	H	Br	H	F	F	H	CF ₃	CF ₃	CF ₃	Cl	COOMe	H	COOH

Схема 52². Реагенты и условия: (a) AcOH, 100 °C, 30 мин, 35-90 %; (b) CDI, MeONa, диметилформамид, 25 °C, 1 ч, 80 %; (c) NBS, CCl₄, 90 °C, 2 ч, 80 %; (d) R₂NH; ТГФ; 25 °C, 25-30 %; (e) NH₂OH·HCl, C₅H₅N, EtOH, 100 °C, 4 ч, 90-95 %; (f) NH₂OH·HCl, NaOH, 80 °C, 2 ч, 90-95 %. Сокращения: MRF – морфолин-1-ил.

Известно, что нуклеофильная атака группы NH₂ 1,2-диаминобензолов при циклизации преимущественно направлена на атом С-2 молекулы нингидрина. С этой точки зрения наблюдаемая региоселективность образования кетонов **3а-к**, **3н** по схеме 52 в целом согласуется с распределением заряда в замещенных молекулах 1,2-диаминобензола, рассчитанным нами

¹ Результаты исследований опубликованы в работах [16, 24].

² Соединения **3а-н**, **4а-н** были синтезированы по методикам, описанным в работе [16] и использованы для сравнительного изучения биологической активности (Глава 6).

методом DFT в приближении B3LYP/aug-cc-pVDZ. Полученные заряды по Малликену на атомах азота приведены в таблице 4.

Таблица 4. Заряды по Малликену на атомах азота соединений **2a-k, 2n**.

Диамин	Заряды по Малликену*	
	N ₁	N ₂
2a	-0.086	-0.072
2b	-0.117	-0.060
2c	-0.090	-0.097
2d	-0.033	-0.006
2e	-0.076	-0.118
2f	-0.077	-0.077
2g	-0.077	-0.092
2h	-0.107	0.015
2i	-0.100	-0.034
2j	-0.121	0.003
2k	-0.034	-0.084
2n	-0.101 ^a	0.041 ^b

*Нумерация атомов азота в замещенных бензолах соответствует правилам IUPAC; ^aзаряд на атоме азота в положении 3 3,4-диаминобензойной кислоты; ^bзаряд на атоме азота в положении 4 3,4-диаминобензойной кислоты.

Согласно зарядам на атомах азота, большинство исследованных нами диаминов должны реагировать с нингидрином с образованием кетонов, показанных на схеме 52, за исключением дифтордиаминов, используемых в синтезе соединений **3e** и **3g**. В этих случаях наблюдаемая региоселективность может быть обусловлена сильным орто-эффектом атома фтора рядом с одной из аминогрупп в диамине (например, из-за специфической сольватации атома фтора уксусной кислотой, используемой в качестве растворителя). В диаминобензоле **2c**, взятом для синтеза соединения **3c**, значения зарядов азота очень близки друг к другу. Очевидно, стерическое действие метильного заместителя рядом с одной из групп NH₂ приводит к образованию кетона **3c** как основного региоизомера.

Для одного из синтезированных кетонов **3b** мы подтвердили молекулярную структуру с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Кристаллическая структура **3b** образована двумя кристаллографически независимыми молекулами. Молекулярная геометрия соединения **3b** представлена на рисунке 4 (показана одна кристаллографически независимая молекула). Полученную кристаллическую структуру анализировали на наличие коротких контактов между несвязанными атомами с помощью программ PLATON [12] и MERCURY [173]. Длины связей и валентные углы очень близки для двух кристаллографически независимых

молекул и соответствуют средним статистическим [174]. По данным рентгеноструктурного анализа (РСА), молекулы **3b** в кристалле идеально плоские.

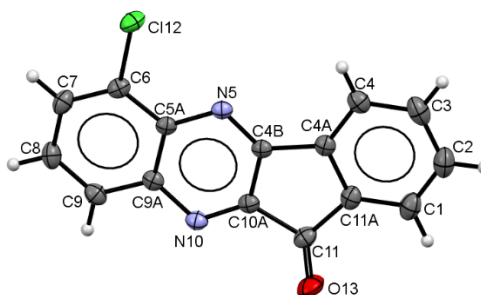


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **3b**, определенная методом рентгеноструктурного анализа.

Кристаллическая структура **3b** состоит из бесконечных π -стеков. Соседние молекулы расположены параллельно с нулевым наклоном с ориентацией «голова к голове». Разделение молекулярных плоскостей внутри стопок 3.44 и 3.47 Å характерно для π -стекинговых взаимодействий [12]. Стеки дополнительно связаны водородными связями типа С-Н...N и С-Н...O. В таблице 5 приведены значения параметров для Н-связей. Эти π -стеки и водородные связи приводят к образованию 3D-сеток в кристаллической упаковке соединения **3b**. На рисунке 5 показан фрагмент упаковки кристаллов вдоль оси *b*.

Таблица 5. Длины и углы Н-связей **3b** в кристаллах*

Н-связь	Расстояние, Å			Угол, °
	D–H	H...A	D...A	
C9–H...N10	0.93	2.58	3.497(3)	168
C7'–H...O13	0.93	2.55	3.451(4)	163
C9'–H...N10'	0.93	2.58	3.493(4)	168

*Результаты получены совместно с И.Ю. Багрянской.

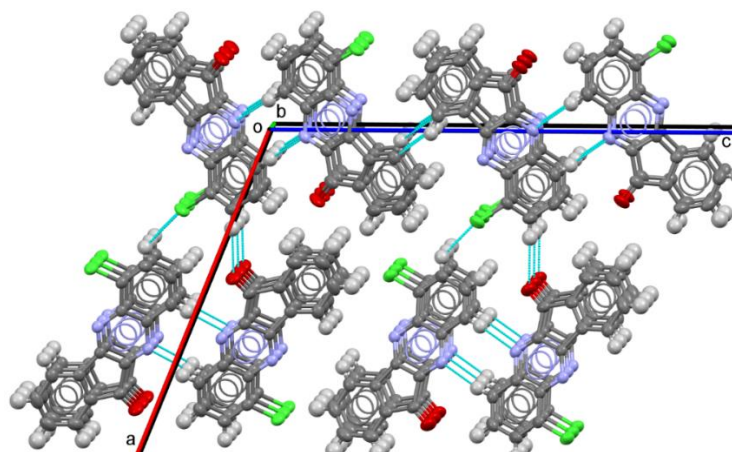


Рисунок 5. Кристаллическая упаковка соединения **3b** вдоль кристаллографической оси *b*. Атомы кислорода и хлора показаны красным и зеленым соответственно. Межмолекулярные водородные связи показаны тонкими синими линиями.

3.1.1. Синтез тетрафторзамещенного 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и его оксима

Замена атомов водорода органических соединений атомами фтора часто оказывает положительное влияние на фармакологические свойства, и в настоящее время четверть лекарств на глобальном рынке содержит фтор [175]. В связи с этим, целью нашего исследования является также получение неизвестных ранее фторированных производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она в качестве перспективных биологически активных соединений.

Нами синтезирован неизвестный ранее 6,7,8,9-тетрафтор-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он (**6**) – ключевой субстрат для дальнейшего получения его производных посредством реакций по кето-группе. Соединение было получено путем конденсации тетрафтордиамина (**5**) с нингидрином (**1**) в тетрагидрофуране (ТГФ) при кипячении³. В частности, взаимодействием **6** с гидрохлоридами гидросиламина получены новые фторированные соединения **7-9** (Схема 53) при кипячении в этаноле.

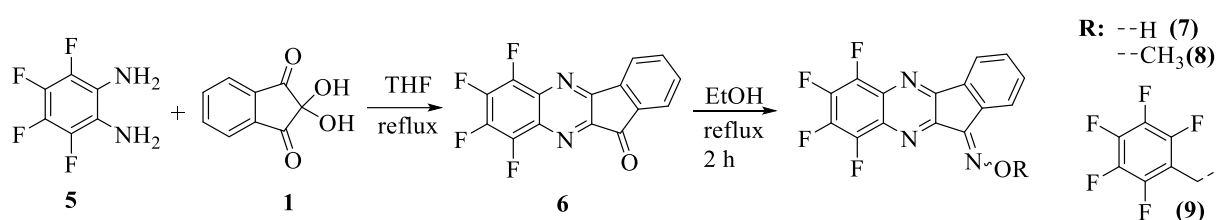


Схема 53. Синтез 6,7,8,9-тетрафтор-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она **6** (выход 69%) и его производных **7-9** (выход 32%, 77%, 75%, соответственно).

Реакции, контролируемые методом тонкослойной хроматографии (элюент гексан-этилацетат, 2:1), завершались в течение 2 ч без образования побочных продуктов. Строение соединений **6** и **8** подтверждено рентгеноструктурным анализом (Рисунок 6).



Рисунок 6. Строение соединений **6** (слева) и **8** (справа) по данным РСА. Цветовой код: С – серый, Н – светло-серый, N – голубой, О – красный, F – зеленый.⁴

По данным спектроскопии ЯМР, оксимы **7-9** существуют в растворе в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров относительно связи C=N. Соотношение интегральных интенсивностей сигналов ЯМР ¹H изомеров изменяется от 1:5 до 1:8 в растворе CDCl₃ для оксимов **8** и **9**, и в растворе DMSO-d₆

³ Автор благодарит д.х.н. А.В. Зибарева за предоставление образца 1,2-диамино-3,4,5,6-тетрафторбензола.

⁴ Результаты получены совместно с Е.А. Радюш.

для оксима **7** (Рисунок 7 и 8). Все соответствующие сигналы *Z*- и *E*-изомеров несущественно отличаются друг от друга (до 0.14 м.д.).

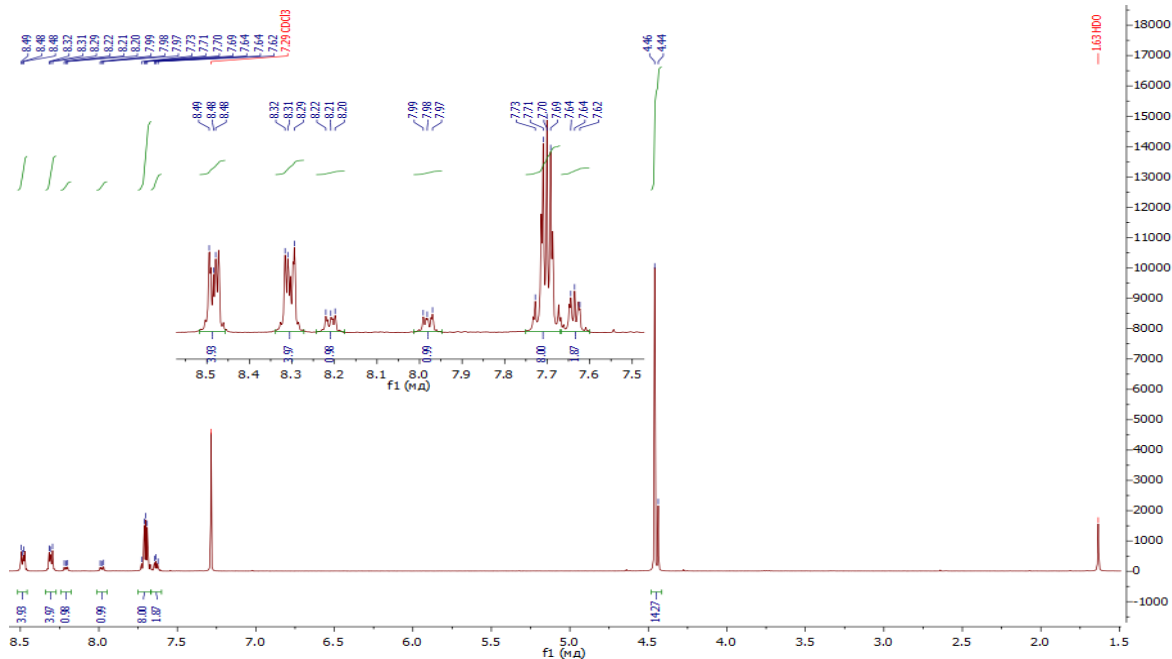


Рисунок 7. Данные ^1H ЯМР спектроскопии соединения **8**.

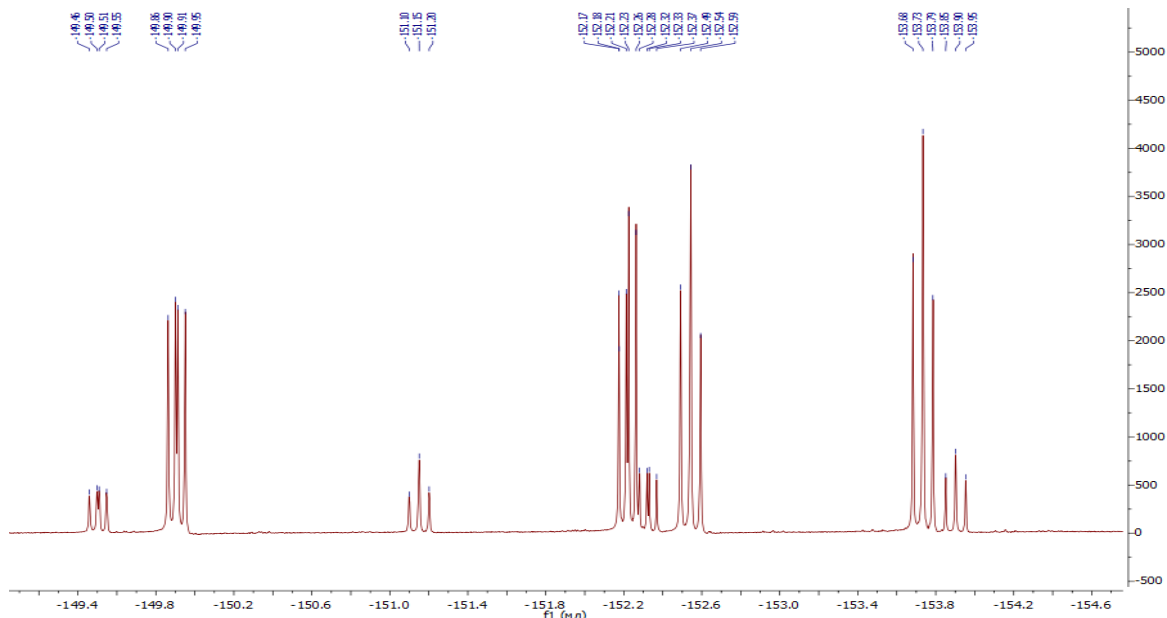


Рисунок 8. Данные ^{19}F ЯМР спектроскопии соединения **8**.

По данным квантово-химических расчетов методом DFT в приближении V3LYP/6-31+G(d,p) с учетом влияния растворителя (хлороформ, ДМСО) в рамках модели поляризуемого континуума (PCM), *E*-конфигурация оксимов термодинамически более выгодна. *Z*-изомер имеет вычисленную свободную энергию Гиббса для соединений **7-9**, которая выше, чем у *E* изомера, на 1.84, 2.23 и 1.84 кДж/моль соответственно. На основании этих результатов мы предполагаем, что синтезированные образцы соединений **7-9** содержат преимущественно более стабильные *E*-изомеры.

3.2. Оксимирование 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и триптантрина⁵

Удобным путем синтеза *O*-замещенных производных исследуемых оксимов является их получение из соответствующих кетонов 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (**IQ-18**) и триптантрина (**TRYP**) по реакции оксимирования *O*-*R*-гидроксиламинами (Схема 54). В настоящей работе проведено оксимирование **IQ-18** и **TRYP** гидрохлоридами *O*-метил-, *O*-этил-, *O*-бензил-, *O*-*трет*-бутил-, *O*-трифторэтил-, *O*-пентафторбензил-, *O*-*орто*-нитробензил- и *O*-аллилгидроксиламина. По данным спектроскопии ЯМР ¹H, продукты **10a-d** и **11a-d**, синтезированные по схеме 54, представляют собой изомерно чистые индивидуальные соединения.

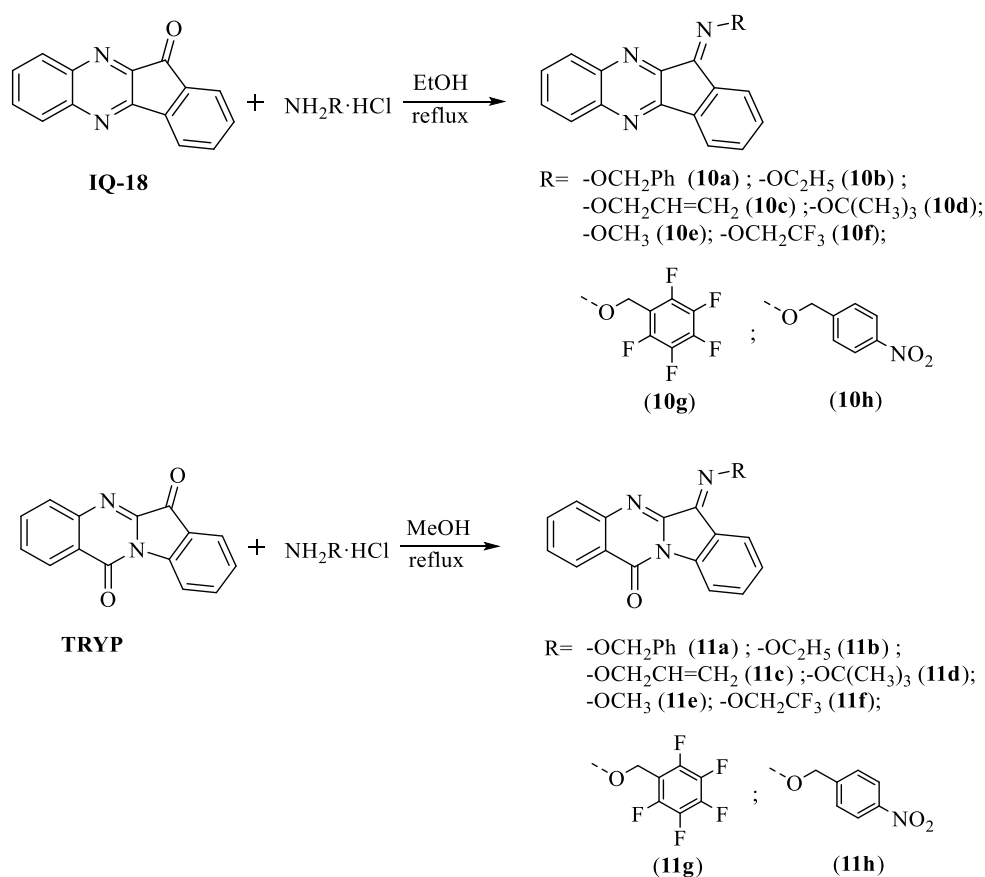


Схема 54. Оксимирование **IQ-18** и **TRYP** *O*-замещенными гидроксиламин гидрохлоридами.

Эта реакция, однако, ограничена в выборе реагентов, так как *O*-замещённые коммерчески доступные гидроксиламины имеют в основном неионогенные группировки, например, алкил - и галогенпроизводные [69]. Интересно, что при проведении тонкослойной хроматографии (элюент хлороформ) по завершении реакции конденсации триптантрина и замещенных гидроксиламинов, наблюдалось ярко-голубое свечение при УФ-облучении на 365 нм, что говорит о проявлении возможных люминисцентных свойств и возможности применения их для создания люминофоров

⁵ Результаты исследований опубликованы в работах [14, 20].

на их основе. Дальнейшие исследования люминисценции производных триптантрина приведены в четвертой главе.

3.3. Исследование реакций ацилирования и алкилирования оксимов 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и триптантрина⁶

Мы исследовали реакционную способность **IQ-1** и триптантрин-6-оксим (**TRYP-OX**) по отношению к алкилирующим реагентам. **IQ-1** и **TRYP-OX** имеют низкую растворимость в большинстве органических растворителей, поэтому алкилирование оценивали в диметилсульфоксиде (ДМСО); растворимость **IQ-1** и **TRYP-OX** в этом растворителе составляет около 0,01-0,02 М при комнатной температуре. Гидроксид калия (KOH) использовали в качестве основания. Являясь апротонным растворителем, ДМСО легко сольватирует катионы калия, а OH-анионы сольватируют слабо, что приводит к чрезвычайно высокой основности среды и активирует процесс алкилирования в системе ДМСО-KOH [176]. Мы также использовали карбонат натрия (Na₂CO₃) в качестве основания. *O*-алкилирование **IQ-1** и **TRYP-OX** в ДМСО проводили по схеме 55 при комнатной температуре и интенсивном перемешивании в присутствии двукратного молярного избытка основания (трехкратного при синтезе карбоновой кислоты **12b** из-за большого содержания воды в составе).

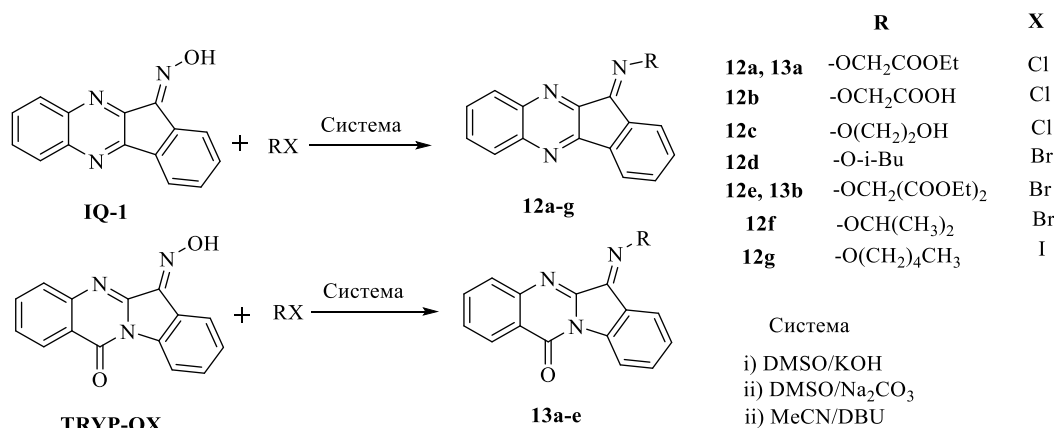


Схема 55. Алкилирование оксимов **IQ-1** и триптантрин-6-оксима (**TRYP-OX**) галогензамещенными алкилирующими агентами.

Следует отметить, что использование ДМСО-Na₂CO₃ вместо ДМСО-KOH (Схема 55) приводило к увеличению времени реакции: полное алкилирование достигалось за 9-10 ч. Однако при алкилировании этилхлорацетатом образуется изомерно чистый **12a**, в котором присутствуют лишь следы минорного изомера, в отличие от метода с использованием сверхосновной среды ДМСО-KOH. Соединения **12a-g** в растворе CCl₄ существуют в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров по отношению к экзоциклической связи C=N, поскольку в спектре ЯМР ¹H наблюдаются два набора сигналов протонов боковой цепи. Соотношение изомеров составляет примерно 1:2, что

⁶ Результаты исследований опубликованы в работах [17, 26, 25].

определяется по интегральным интенсивностям в каждой паре сигналов. Согласно расчетам DFT [B3LYP/6-31+G(d,p)] изомеров **12a**, *E*-изомер термодинамически более стабилен. Влияние растворителя (хлороформа) учитывалось в поляризуемом континууме-модель (PCM).

Мы определили, что для равновесия $12a(Z) \rightleftharpoons 12a(E)$ величина ΔG°_{298} составляет -5,23 кДж/моль. Результаты ЯМР ^1H для соединения **12c** показали два набора сигналов протонов боковых цепей изомеров с интегральной интенсивностью 1:3. Как и **12a**, инденохиноксалин **12c** в хлороформе имеет более стабильный *E*-изомер. Так, для процесса $12c(Z) \rightleftharpoons 12c(E)$ значение ΔG°_{298} , оцененное методом DFT, составляет -10,38 кДж/моль. Очевидно, при синтезе в этих условиях реакции образуется смесь *Z*- и *E*-изомеров. Сравнение спектров ЯМР ^1H смеси изомеров и индивидуального изомера **12c**, синтезированного в системах ДМСО-КОН и ДМСО- Na_2CO_3 соответственно, показало, что в последнем случае продукт состоит из изомера, преобладающего в среде ДМСО-КОН. Согласно представленным выше результатам наших расчетов DFT, этот изомер имеет *E*-конфигурацию. Такая же ситуация наблюдается и у производных триптантрина **13a-b**.

Для сравнения мы изучили возможность получения *O*-замещенных аналогов **IQ-1** и **TRYP-OX** в ацетонитриле (MeCN) с использованием 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в качестве ненуклеофильного основания. В этих условиях алкилирование протекает быстрее (приблизительно 5 мин), чем реакция в системе Na_2CO_3 -ДМСО и КОН-ДМСО. Примечательно, что использование DBU в качестве основания эффективно для получения продуктов алкилирования с высокими выходами, но при этом следует учитывать более высокую стоимость DBU.

Для получения ацилзамещенных оксимов 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и триптантрина, где в качестве ацилирующих агентов выступают различные хлорформиаты (Схема 56), мы исследовали классические условия для ацилирования: пиридин при низких температурах (0°C).

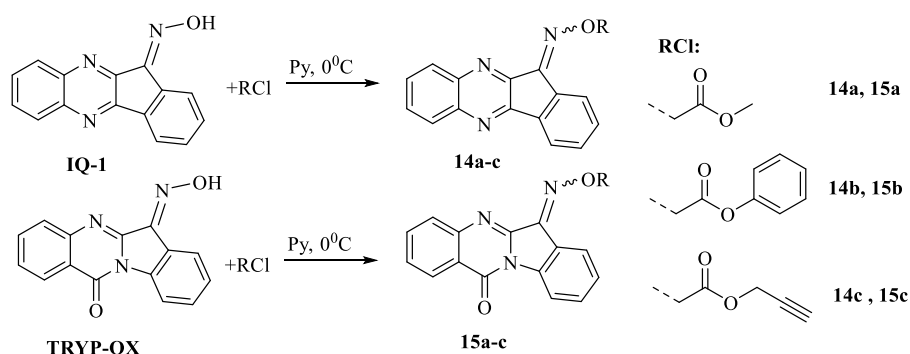


Схема 56. Ацилирование оксимов **IQ-1** и триптантрин-6-оксим (**TRYP-OX**) замещенными хлорформиатами.

В качестве ацилирующих агентов были также использованы пиперонилоил хлорид, хлорид цикlopентакарбоновой кислоты и хлорид этилглутарила, в которых, как и в

хлорформиатах, атом углерода, выступающий электрофилом, находится в sp^2 гибридизации. Следовательно, реакция аналогично должна протекать по механизму ацильного замещения.

Реакция с участием пиперонилхлорида прошла гладко, несмотря на наличие более объёмного заместителя по сравнению с фенилхлорформиатом и на близость заместителя к электрофилу. Однако пиперонилхлорид не обладает конформационной лабильностью и не способен перекрыть своим заместителем направление атаки нуклеофила.

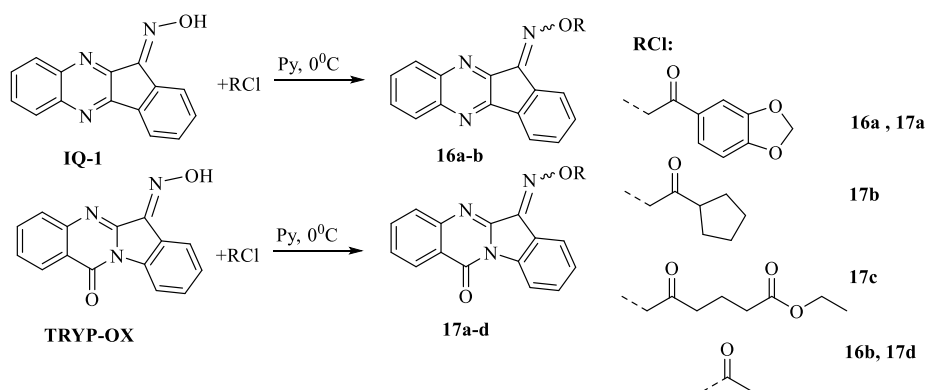


Схема 57. Ацилирование оксимов **IQ-1** и триптантрин-6-оксим (**TRYP-OX**) замещенными диоксобензолом и хлоридами карбоновых кислот.

Ранее не сообщалось об использовании дикарбоновых кислот в качестве ацилирующих агентов (Схема 57) в реакции с триптантином, в связи с этим производное **17c** является единственным представителем данного класса соединений. Следует отметить, что карбоксильная группа является важным фрагментом органических молекул, таких как аминокислоты и жирные кислоты, которые играют важную роль в биосинтезе и клеточном дыхании. Карбоксилатная функция делает соединение весьма растворимым в полярных растворителях. Эта полярность в сочетании с наличием карбоксилатного фрагмента на другом конце молекулы позволяет производным дикарбоновой кислоты образовывать прочную водородную связь, что приводит к эффективному закреплению молекул в местах связывания потенциальных биомишеней.

Для выявления зависимости реакционной способности оксимов от условий в реакциях ацильного замещения были сделаны попытки получения этих же соединений в суперосновной среде КОН/ДМСО, а также в системе DBU/ацетонитрил. В спектрах ЯМР ^1H всех выделенных соединений наблюдается сигнал исходных оксимов. Из этого следует, что оксимная группа не вступает в реакцию, и система КОН/ДМСО непригодна для проведения реакций ацильного замещения в данном ряду оксимов.

Примечательно, что в литературе не описаны механизмы протекания подобных реакций в зависимости от использованных субстратов и условий проведения для производных триптантрина и инденохиноксалинона. Синтез производных оксимов путем ацильного замещения в системе КОН/ДМСО провести не удалось. Предположительно, это связано с тем, что ДМСО, являясь апротонным растворителем, легко сольватирует катионы калия, в то время

как анионы сольватируются незначительно, что приводит к чрезвычайно высокой основности среды и снижению стабильности анионного интермедиата в реакции ацильного замещения.

Другой причиной, по которой не удалось осуществить реакции с хлорформиатами в системе KOH/DMCO, может быть основной гидролиз формиатов до солей органических кислот, а продуктов реакции – до исходных оксимов. В системе DBU/ацетонитрил реакция идёт с низким выходом продукта. Кроме того, стоит учитывать, что DBU менее коммерчески доступен, чем пиридин. В связи с этим, наиболее оптимальным способом ацилирования исследуемых оксимов является проведение реакции в пиридине при 0°C.

Атом кислорода при оксимной группе выступает в качестве атакующего нуклеофила в подобных реакциях. В зависимости от используемых субстратов, механизм может различаться. Если атом углерода, являющийся электрофилом, находится в состоянии sp^3 гибридизации, то реакция протекает по классическому механизму нуклеофильного замещения (S_N). Если же атакуемый атом углерода имеет sp^2 гибридизацию, как у описанных выше галогенформиатов, то механизм будет соответствовать ацильному замещению.

В качестве субстратов, имеющих sp^3 -гибридизованный реакционный центр, мы исследовали диметил- и диэтилацетали бромацетальдегида (Схема 58).

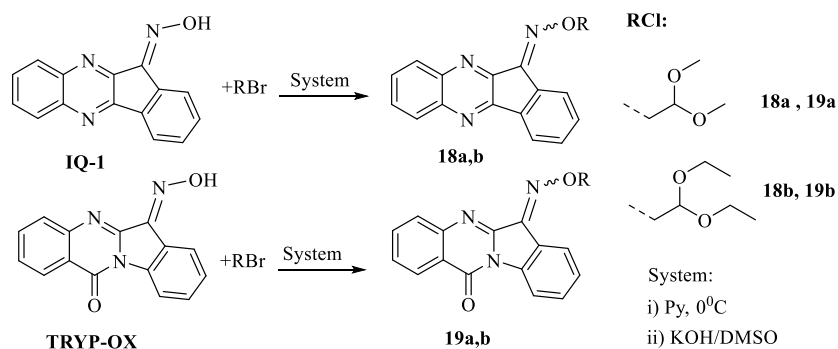


Схема 58. Алкилирование оксимов **IQ-1** и **TRYP-OX** ацетальдами бромацетальдегида

Так как на ТСХ реакционных смесей при проведении реакций в пиридине отсутствовали пятна целевых продуктов, можно сделать вывод о недостаточной основности пиридина для успешного протекания процесса по механизму S_N2 . Суперосновная система KOH/DMCO обеспечивает образование продуктов алкилирования с выходами 27-41%.

3.4. Синтез альдазина 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она⁷

В последнее время азины привлекают внимание исследователей благодаря своей разнообразной терапевтической активности [177]. Синтез азинов можно осуществить путем конденсации гидразина с двумя молями альдегида/кетона при кипячении с обратным холодильником [177]. Азины часто являются основными продуктами, получаемыми при термическом разложении диазосоединений [178]. Процесс является бимолекулярным и включает

⁷ Результаты получены совместно с Е.И. Самородовой и опубликованы в работах [18, 28].

нуклеофильную атаку атома углерода первого диазосоединения (которое дает карбен при удалении N_2) на концевой атом азота второго соединения. Zhao с соавт. исследовали образование симметричных азинов в результате катализируемого медью гомосочетания оксимов [179].

Nanjundaswamy с коллегами сообщили о катализируемом иодом синтезе симметричных азинов путем обработки $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ карбонильными соединениями при 0–10 °C [180].

В настоящее время особенности сопряжения через азиновую подструктуру $C=N-N=C$ и его модуляция в зависимости от заместителей практически не исследованы. Актуальным является изучение окислительно-восстановительных свойств и связанных с ними процессов электронного обмена, их влияния на характеристики химических связей в данных системах, особенно в азинах, содержащих гетероциклические фрагменты, важные для фармакологии. В настоящей работе нами синтезирован первый представитель азина с 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалиновым фрагментом, входящим в состав многочисленных биологически активных соединений, которые обладают противовоспалительным (см. Раздел 6), противомикробным, [181], противораковым действием [11] и ингибируют ферменты семейства JNK (см. Раздел 6). Биодоступность и электронное строение синтезированных соединений оценивали с помощью вычислительных методов.

Мы предварительно получили 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он (**IQ-18**) и его гидразон (**20**). Самый простой способ синтеза соединения **IQ-18** состоит в конденсации нингидрина (**1**) с *o*-фенилендиамином (**2**) [12] (Схема 59). Гидразон **20** был получен нами путем взаимодействия кетона **IQ-18** с гидразингидратом [63] Далее нами были получены новые функциональные соединения с азиновой группировкой (Схема 59).

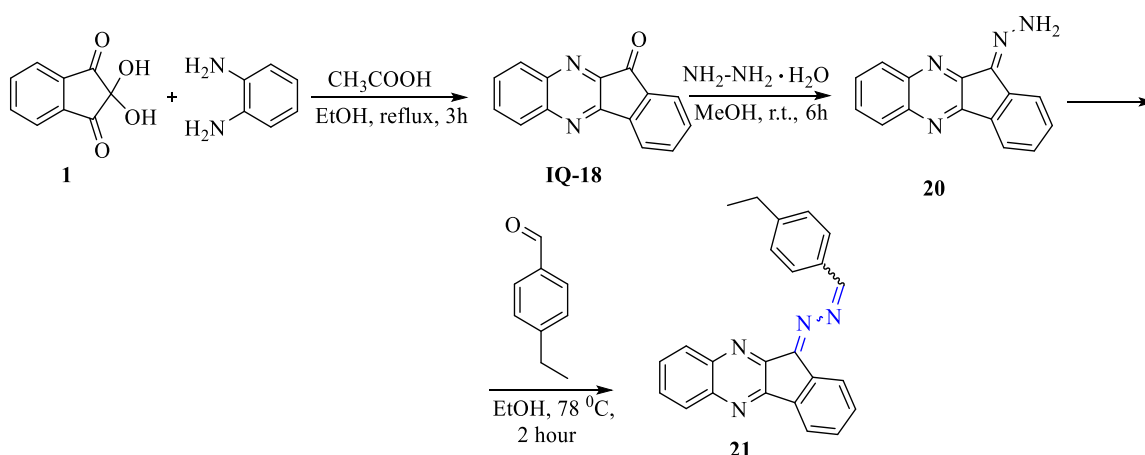


Схема 59. Синтез гидразона 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и нового азина **21** кетона **IQ-18**

Модификацию соединения **20** до целевого продукта **21** проводили действием замещенных бензальдегидов (Схема 60). Реакция протекает в течение 2 часов при кипячении с обратным холодильником в этаноле в отсутствие щелочей или кислот. По завершении реакции наблюдали полную конверсию (контроль ТСХ, элюент гексан:этилацетат (2:1)). Ожидаемые неочищенные

азины выделяли фильтрованием с высокими выходами. Соединения затем очищали перекристаллизацией из этанола.

Согласно данным ЯМР (CDCl_3), очищенное соединение **21** существует в виде *Z,E*-изомерной смеси. Спектр ЯМР ^1H соединения **21** содержит в слабом поле два различных сигнала иминного протона $\text{N}=\text{CH}$ при 8,91 и 8,85 м.д. с соотношением интегральных интенсивностей 0,35/0,65, а также типичные сигналы этильной группы при 1,30 м.д. (два триплета из разных изомеров) и 2,75 м.д. (мультиплет). Сигналы гетероцикла инденохиноксалина наблюдались в диапазоне от 7,5 до 8,5 м.д. (Рисунок 9).

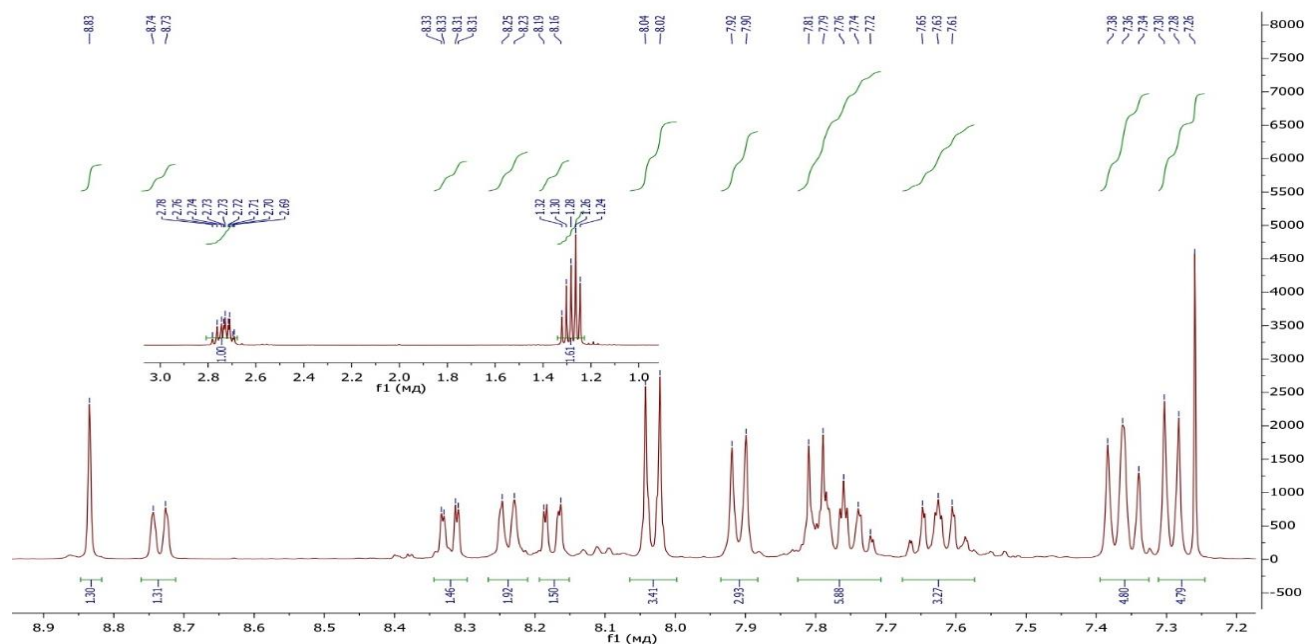


Рисунок 9. Данные ^1H ЯМР спектроскопии соединения **21**.

Разделить изомеры не удалось, видимо, из-за относительно низкого энергетического барьера для изомеризации относительно двойных связей углерод-азот, о чем свидетельствуют литературные данные (см., например, [182]) и наши результаты квантовохимических расчетов, описанные ниже.

Для азинов характерна *Z,E*-изомерия из-за наличия двух связей $\text{C}=\text{N}$. Для соединения **21** мы исследовали относительную стабильность четырех возможных геометрических изомеров в хлороформе методом DFT. Вначале были сгенерированы представительные наборы конформаций изомеров методом молекулярной механики с помощью программы VConf 2.0, входящей в пакет VegaChem. По десять полученных конформаций, имеющих низшие энергии, были далее оптимизированы методом DFT в приближении BLYP/def2-SVP с помощью программного пакета ORCA 5.0. Затем низшая по энергии конформация каждого изомера была дополнительно оптимизирована с применением функционала B3LYP/G и базисного набора ma-def2-SVP [183]. Этот базис включает диффузионные функции, необходимые для адекватного учета взаимодействий неподеленных электронных пар. В расчетах использована поправка D3BJ

[184] на дисперсионные взаимодействия. Влияние растворителя учитывалось в рамках модели СРСМ.

Характер стационарных точек (энергетические минимумы) на поверхности потенциальной энергии подтверждается вычисленными частотами нормальных колебаний. Оптимизированные структуры геометрических изомеров представлены на рисунке 10.

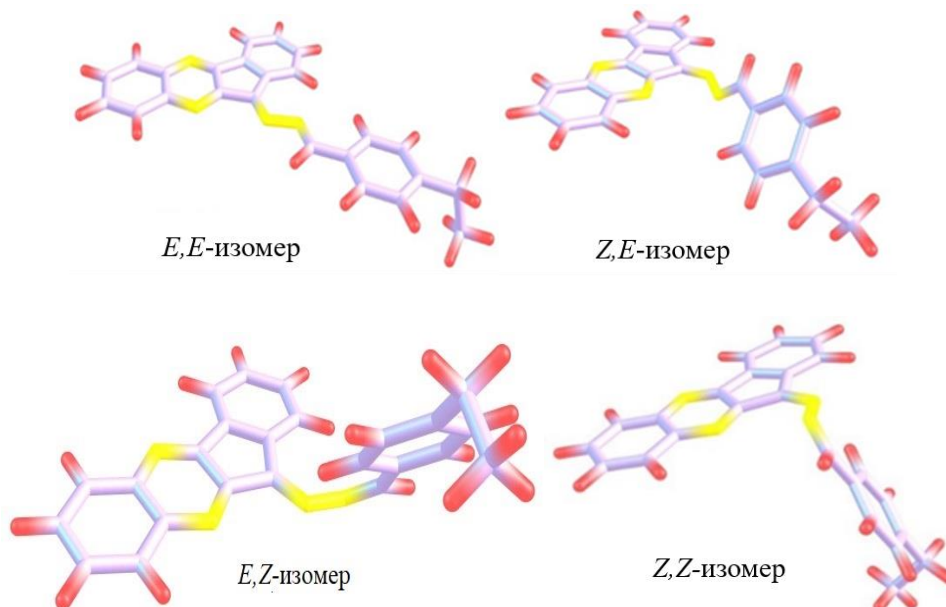


Рисунок 10. Оптимизированные структуры геометрических изомеров соединения **21**.

Наиболее термодинамически стабильным оказался *E,E*-изомер (здесь и далее первый символ в обозначении изомеров описывает конфигурацию азиновой связи C=N, сопряженной с инденохиноксалиновым фрагментом, а второй символ относится к связи C=N рядом с *n*-этилфенильным фрагментом). *Z,E*-, *E,Z*- и *Z,Z*-изомеры имеют вычисленную свободную энергию Гиббса, которая выше, чем у *E,E*-изомера, на 3.16, 4.91 и 7.13 кДж/моль соответственно. На основании этих результатов мы предполагаем, что синтезированное соединение **21** состоит из относительно более стабильных *E,E*- и *Z,E*-изомеров, так как два других изомера с *Z*-ориентацией *n*-этилфенильного заместителя характеризуются более высокими свободными энергиями Гиббса. Следует отметить, что только *E,E*-изомер имеет оптимизированную структуру с полностью копланарным расположением π,π -сопряженных молекулярных фрагментов (Рисунок 10).

Чтобы оценить энергетические барьеры для *Z,E*-изомеризации азиновых связей C=N, мы применили методологию Climbing Image Nudged Elastic Band (CI-NEB), эффективную для нахождения путей с минимальной энергией (minimum energy path, MEP) и седловых точек [185]. При этом применялось приближение метода DFT, использованное для окончательной оптимизации геометрии конформаций молекулы **21** (см. выше).

Структуры Climbing Image (CI), близкие к седловой точке, полученные для $E,E \rightleftharpoons Z,E$ и $E,E \rightleftharpoons E,Z$ изомеризации соединения **21**, можно рассматривать как хорошие приближения к соответствующим переходным состояниям. CI и другие промежуточные структуры на путях с

минимальной энергией показаны на рисунке 11, где представлены интерполированные энергетические диаграммы. Основываясь на рассчитанных энергиях CI, мы оценили барьеры изомеризации $E,E \rightleftharpoons Z,E$ и $E,E \rightleftharpoons E,Z$ величинами 89 и 84 кДж/моль соответственно. Полученные результаты показывают, что взаимное превращение в обоих парах изомеров происходит за счет плоскостной инверсии атома азота, как и в других подобных соединениях [182, 186], т.е. без вращения вокруг двойных связей C=N. Так, значения валентных углов N-N=C в структурах CI близки к 160° (Рисунок 11).

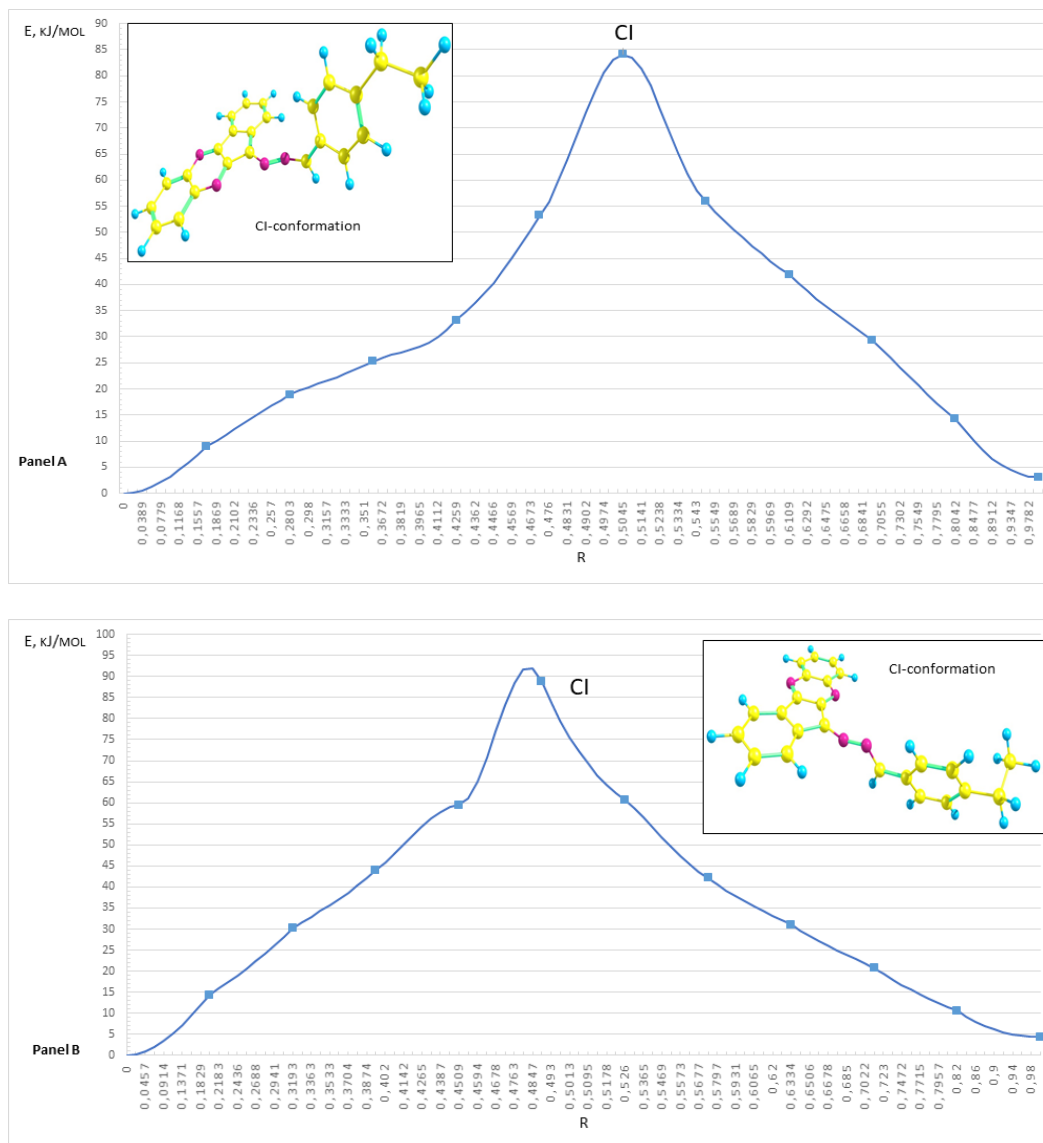


Рисунок 11. Интерполированные энергетические профили MER для $E,E \rightleftharpoons E,Z$ и $E,E \rightleftharpoons Z,E$ изомеризации соединения **21** (панели А и В соответственно). На вставках изображены геометрические структуры CI.

Рассчитанные барьеры изомеризации достаточно высоки, чтобы объяснить отчетливые сигналы изомеров в спектрах ЯМР ^1H соединения **21**. Однако по величине они близки, например, к вращательному барьеру вокруг связи C-N в ацетамиде [187]. Эти данные согласуются с

наблюдаемыми трудностями при выделении индивидуальных изомеров полученного соединения

21.

Азины на основе инденохиноксалина представляют интерес как потенциальные биологически активные соединения, которые могут найти применение в медицинской химии, органическом синтезе и для получения новых материалов.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИМА ТРИПТАНТРИНА⁸

4.1. Исследование люминесценции экспериментальным методом

Люминесцентные материалы находят полезное применение во многих областях, таких как флуоресцентные датчики, биологическая микроскопия и оптоэлектронные устройства. Высокоэмиссионные и чувствительные к стимулам возбужденные электронные состояния часто характеризуются внутримолекулярным переносом заряда (ICT), чему способствует присутствие в π -сопряженных структурах электроноакцепторных N-гетероциклов, таких как индолохинозалиновое кольцо, наряду с электронодонорными группами. Более того, наличие неподеленной пары атомов азота позволяет индолохинозалиновому кольцу действовать как эффективный и стабильный комплексообразующий агент или как основание; протонирование атома азота обычно связано с резкой модификацией электронной структуры с последующим резким изменением эмиссионных свойств. Данный раздел диссертации посвящен исследованию люминесценции синтезированных производных триптантрина.

Спектры поглощения и стационарной люминесценции для исследуемых соединений были сняты в пяти полярных растворителях (этанол, метанол, ацетон, ацетонитрил и диметилформамид). Исследования в режиме синхронного сканирования (зазор между длиной возбуждения и испускания находится в диапазоне 40-60 нм) (Рисунок 13) и сканирования по регистрации люминесценции (Рисунок 14) показали, что оксим триптантрина и его *O*-замещенные производные **11a-h**, **13a**, **13b**, **15a**, **15c**, **17a**, **17d** (Рисунок 12) люминесцируют во всех пяти растворителях, из которых наибольшая интенсивность люминесценции наблюдается в ацетонитриле.

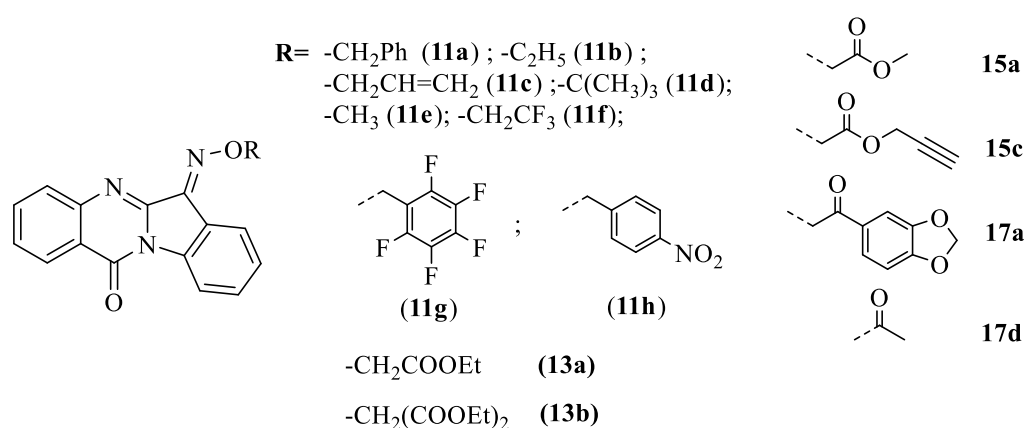


Рисунок 12. Структуры *O*-замещенных производных триптантрина.

⁸ Результаты получены совместно с Е.И. Коротковой и С.Е. Патласовой и опубликованы [22].

Максимумы флуоресценции всех исследованных соединений находятся в одной оптической области. Это связано с тем, что все заместители являются примерно одинаковыми по силе электронодонорными группами.

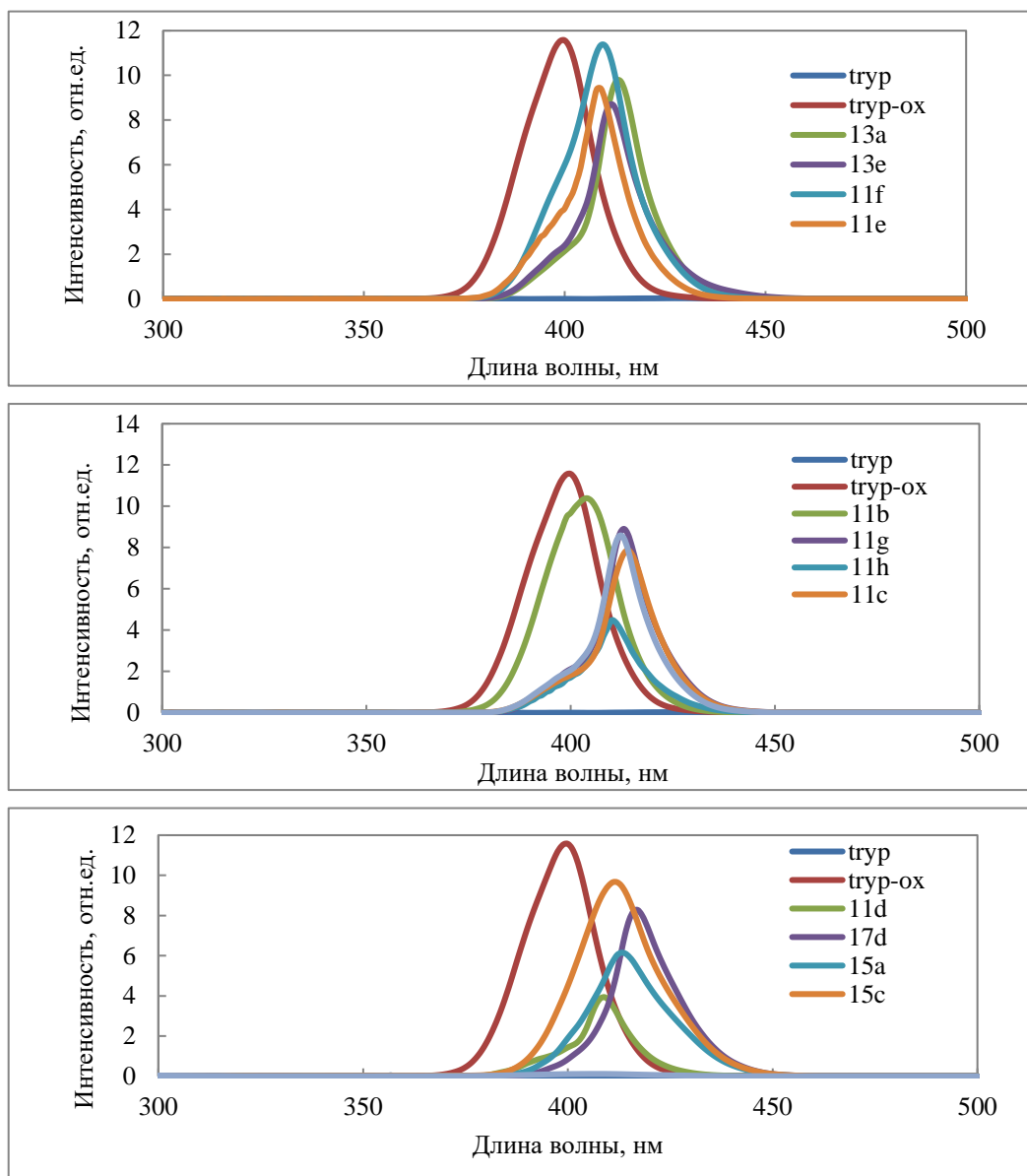


Рисунок 13. Спектры синхронного сканирования люминесценции исследованных производных оксима триптантрина при концентрации 1 мМ.

Однако можно заметить, что по отношению к исходному кетону – триптантрину – его оксимы обладают более ярко выраженными люминесцентными свойствами, за исключением соединения **17а**. В зависимости от введенного заместителя несколько меняются длины волн возбуждения и люминесценции при синхронном сканировании, а также наблюдаемая интенсивность. Длины волн возбуждения триптантрина и его производных находятся в диапазоне от 400 до 420 нм. Триптантрин имеет максимум люминесценции при 520 нм (интенсивность низкая), тогда как длины волн люминесценции изученных производных

триптантрина смещены в коротковолновую область и находятся в диапазоне от 440 до 480 нм. (Рисунок 14).

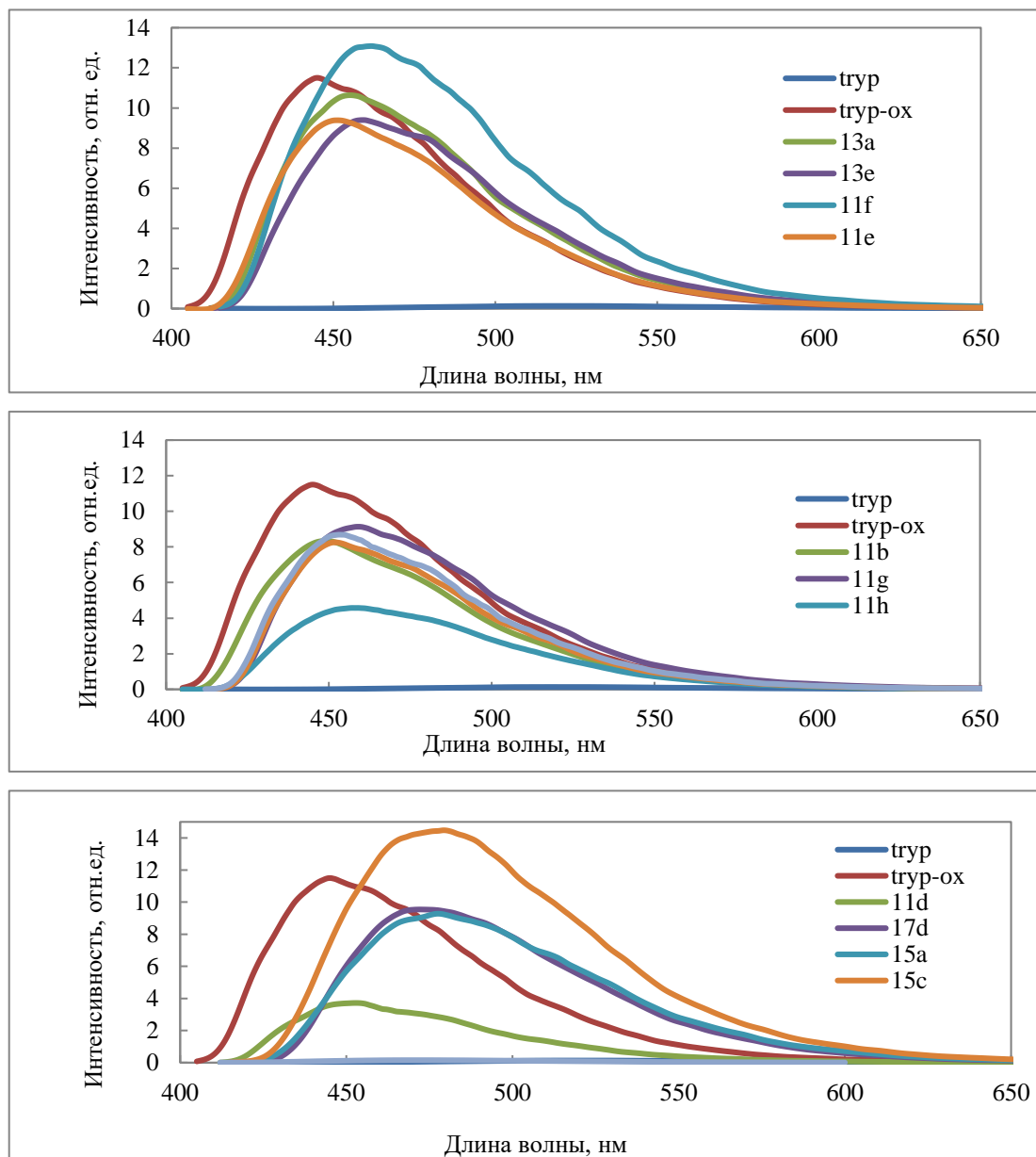


Рисунок 14. Спектры флуоресценции соединений в ацетонитриле (диапазон длин волн возбуждения 400-420 нм)

Квантовый выход люминесценции характеризует эффективность преобразования поглощенной энергии в излучаемую и равен отношению числа испускаемых квантов к числу квантов поглощенного возбуждающего излучения [188]. Квантовый выход является важным показателем для применения соединений в качестве флуоресцентных меток. *O*-замещенные триптантрины обладают более высокими квантовыми выходами по сравнению с триптантрином. Кроме того, большинство из них, за исключением соединения **17a**, имеют довольно высокие значения данного показателя. Для ряда производных триптантрина квантовые выходы находятся в диапазоне от 0.90 до 1.00 (**11a**, **11d**, **11f**, **13b**, **15c**, **17d**), что сравнимо с квантовым выходом

флуоресцеина и свидетельствует о хороших перспективах применения исследованных соединений в качестве люминофоров.

По полученным кривым кинетики затухания⁹ графическим способом (определением котангенса угла наклона) были определены приблизительные времена жизни возбужденного состояния (τ) триптантрина и его исследованных производных (Таблица 6). Пример графического определения τ для соединения **11h** в ацетонитриле представлен на рисунке 15.

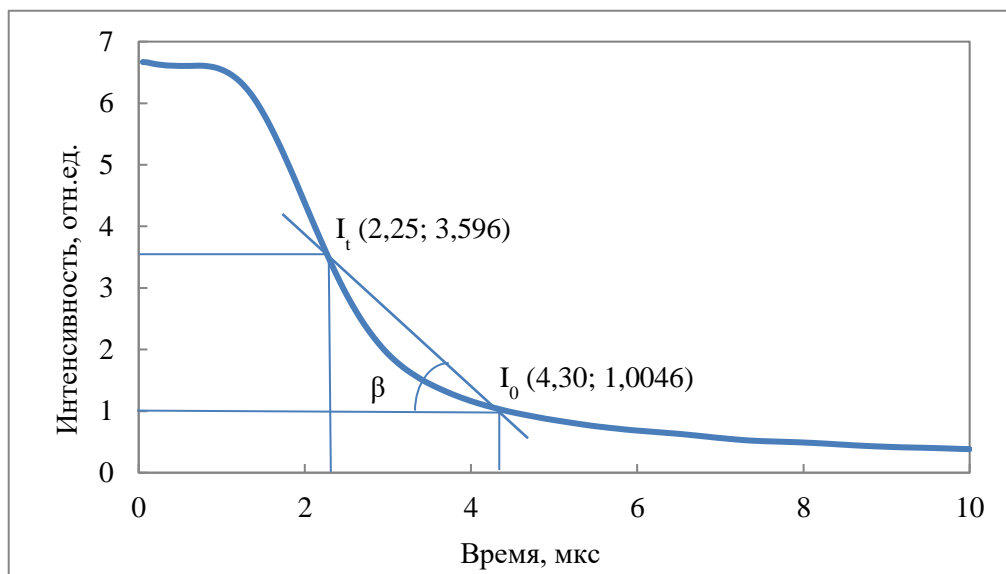


Рисунок 15. Кривая кинетики затухания раствора **11h** в ацетонитриле

По кривой кинетике затухания (Рисунок 15) был определен котангенс угла наклона, он составил:

$$\tau = \text{ctg}\beta = \frac{4,30 - 2,25}{3,596 - 1,046} = 0,803 \text{ мкс} = 8 \cdot 10^{-7} \text{ с.}$$

Экспериментально определенное время жизни возбужденного состояния составляет от $4,1 \cdot 10^{-7}$ до $9,6 \cdot 10^{-7}$ с, что характерно для излучательного перехода $S_1 \rightarrow S_0$, т.е. наблюдаемое люминесцентное излучение можно классифицировать как флуоресценцию. Все данные, рассчитанные эмпирическим путем, представлены в таблице 6.

Таблица 6. Фотофизические свойства (в растворе ацетонитрила, $C = 1 \text{ мМ}$)

Соединение	$\lambda_{\text{abs}} / \text{нм}$	$\lambda_{\text{f}} / \text{нм}$	Интенсивность/ относ.ед.	ϕ_{f}	$\Delta\tilde{\nu}_{\text{ss}} / \text{см-1}$	Время жизни (нс)
TRYP	415	520	0,132	0.01		140480
TRYP-OX	400	445	11,501	0.60		620
11a	412	453	8,688	0.93		640
11b	405	449	8,342	0.66		680
11c	413	452	8,256	0.89		690
11d	409	449	3,718	0.94		1290
11e	408	451	9.386	0.64		650

⁹ Методика для измерения кинетики затухания была взята из диссертации Николаевой А.А. «Определение хинина и индигокармина в продукции пищевой и фармацевтической промышленности методом флуориметрии» (Томск, 2020 г.).

11f	409	462	13,083	1.00	600
11g	412	459	9.135	0.90	790
11h	411	455	4.573	0.25	800
13a	413	458	10,636	0.64	830
13b	411	458	9,397	1.00	630
15a	413	478	9,277	0.60	450
15c	411	479	14,475	0.99	960
17a	407	467	0.155	0.04	8670
17d	417	469	9.543	0.98	410

4.2. Квантовохимическое исследование люминесценции¹⁰

Экспериментальные данные, такие как спектры поглощения и флуоресценции, спектроскопия флуоресценции с разрешением по времени и т. д., дают главным образом лишь косвенную информацию о некоторых фотохимических и фотофизических свойствах. Теория функционала плотности (DFT) и «зависящая от времени теория функционала плотности» (time-dependent density functional theory, TDDFT) могут прояснить фундаментальные аспекты, касающиеся различных электронных состояний и структур, возникающих в процессе ICT, и понять его механизм на уровне электронного строения молекул.

Авторы работы [189] исследовали *Z*- и *E*-изомеры соединений **V**, **VIa-c** (Рисунок 16) и вычислили характеристики граничных молекулярных орбиталей. НОМО для *Z*-изомеров соединений **VIa-c** делокализована как по фенильному, так и по тиазолидиновому фрагменту через π -сопряженную систему с большим вкладом метандиильной группы (Рисунок 17). С другой стороны, гетероцикл тиазолидина вносит большой вклад в орбиталь LUMO соединения **V**. Напротив, LUMO соединения **VIb** распределена по всему углеродному скелету молекулы. По аналогии с *Z*-изомерами орбитали НОМО и LUMO соединений **VIa-c** *E*-изомеров распределены по тиазолидиновой и фенильной группам с вкладом хиназолинового кольца, облегчающего ICT внутри молекул (Рисунок 17). Исключением является LUMO *E*-изомера **VIc**, в котором весь вклад в данную орбиталь осуществляется за счет фрагмента хиназолина. Согласно результатам расчета энергетических зазоров между орбиталями НОМО и LUMO, характеризующих химическую активность и кинетическую устойчивость молекул, узкая энергетическая щель для соединения **V** предполагает малые барьеры для переноса электрона между НОМО и LUMO, и происходит значительный внутримолекулярный перенос заряда в основном состоянии (ICT).

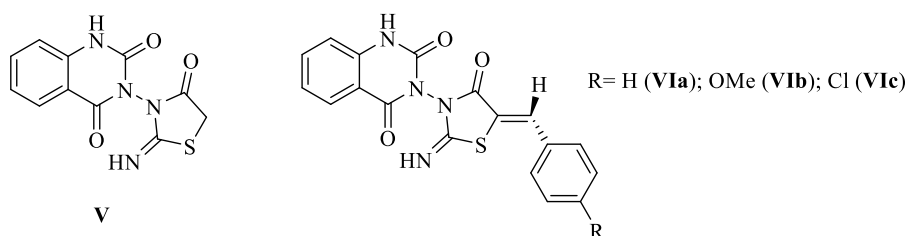


Рисунок 16. Структуры соединений **V**, **VIa-c**

¹⁰ Результаты получены совместно с Э.Бенасси.

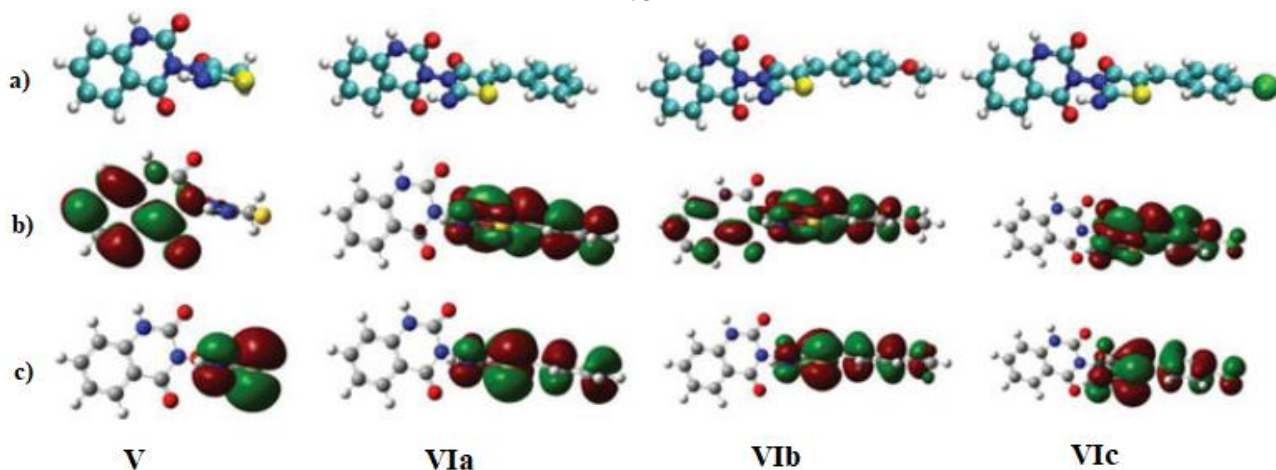


Рисунок 17. а) Оптимизированные структуры, б) низшая свободные молекулярные орбитали (LUMO) и с) высшие занятые орбитали (HOMO) соединений **V**, **VIa-c**, рассчитанные в приближении B3LYP/6-311++G(d,p) [189].

С целью исследования реакционных центров для электрофильной и/или нуклеофильной атаки в работе [189] был рассчитан молекулярный электростатический потенциал (МЭСП) для оптимизированных структур в приближении B3LYP/6-311++G(d,p). На рисунке 18 показаны изоповерхности МЭСП, на которых с локализацией отрицательного потенциала (красный цвет) на карбонильном атоме кислорода, а область положительного потенциала (синий цвет) локализована в окрестности хиназолинового кольца. Интересно, что метиленовая группа (-CH₂-) в соединении **V** характеризуется положительным потенциалом, что согласуется с легкостью енолизации и дальнейшей взаимодельнейшего взаимодействия с бензальдегидом, анисовым альдегидом или *n*-хлорбензальдегидом с образованием **VIa-c** соответственно.



Рисунок 18. Распределение МЭСП на изоповерхности электронной плотности в производных **V**, **VIa-c**, рассчитанное в приближении B3LYP/6-311++G(d,p). Отрицательный потенциал (-20,1 ккал/моль) соответствует красному цвету, положительный потенциал (+20,1 ккал/моль) – синему цвету [189].

Рассмотренный пример из литературы показывает перспективность применения квантовохимических методов для установления электронного и пространственного строения соединений с хиназолиновым гетероциклом, а также для вычисления индексов реакционной способности. Далее в настоящей главе обсуждаются результаты квантовохимических расчетов производных триптантрина, содержащих в своем составе хиназолиновый фрагмент.

4.2.1. Расчеты равновесия *Z,E*-изомеризации и геометрии основного состояния методом DFT

Поскольку заместители в исследованных триптантринах близки по электронным характеристикам, являясь слабыми электронодонорными группами, результаты вычислений, полученные для всех производных, в целом аналогичны друг другу. Поэтому в дальнейшем мы сосредоточимся главным образом на результатах, полученных для **TRYP** и *O*-метильного производного **11e** (Рисунок 19).

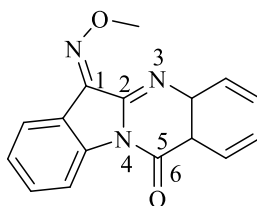


Рисунок 19. Структура соединения **11e**

Z,E-изомеризация соединения **11e** исследована методом DFT с функционалом M06-2X в сочетании с базисным набором aug-cc-pVDZ и моделью сольватации IEFPCM (растворитель – ацетонитрил). Для метилпроизводного **11e** *E*-изомер термодинамически более стабилен, чем *Z*-изомер ($\Delta H^\circ_{298} = 10.1$ кДж/моль; $\Delta G^\circ_{298} = 9.8$ кДж/моль для перехода *E*→*Z*); энергетический барьер составляет около 205 кДж/моль, что практически исключает возможную изомеризацию при обычных температурах. Согласно результатам расчетов, изомеризация относительно связи C=N происходит путем плоской инверсии атома азота, аналогично азину **21** (см. выше) и соединению **IQ-1** [13], что подтверждается данными, полученными с применением процедур QST3 и IRC в программе Gaussian 16. Исходя из заметно меньшей термодинамической стабильности *Z*-изомера, дальнейшие расчеты основного и возбужденного состояний, а также характеристик флуоресценции проводились для *E*-изомеров. Молекулярная геометрия как **TRYP**, так и производных **11a-h**, **13a**, **13b**, **15a**, **15c**, **17a**, **17d** является планарной. Межъядерное расстояние C1-X (Таблица 7) в молекуле **TRYP** (связь C=O) ожидаемо короче, чем у его производных (C=N).

Таблица 7. Длины некоторых химических связей (Å) в оптимизированных структурах **TRYP** (X = O) и производного **11e** (*E*) (X = N) в их основном (S_{0r}) и возбужденном состоянии (S_{1r}).

Нумерация атомов соответствует рисунку 15. Уровень теории: TDDFT M06-2X/aug-cc-pVDZ (IEFPCM(UFF)).

	TRYP		11e(E)	
	S_{0r}	S_{1r}	S_{0r}	S_{1r}
C1-X	1.208	1.258	1.282	1.331
C2-N3	1.389	1.400	1.394	1.402
C2-N4	1.277	1.286	1.282	1.323
N4-C5	1.400	1.387	1.391	1.355
C5-O6	1.220	1.220	1.222	1.214

4.2.2. Электростатические свойства молекул в основном состоянии

Модуль электрического дипольного момента как **TRYP**, так и производного **11e (E)** составляет относительно небольшую величину (Таблица 8). Обе молекулы обладают двумя центрами отрицательного электростатического потенциала (Рисунок 20), которые геометрически противоположны друг другу молекулах и, таким образом, уменьшают значение полного электрического дипольного момента. Полученные распределения МЭСП указывают на определенный квадрупольный характер.

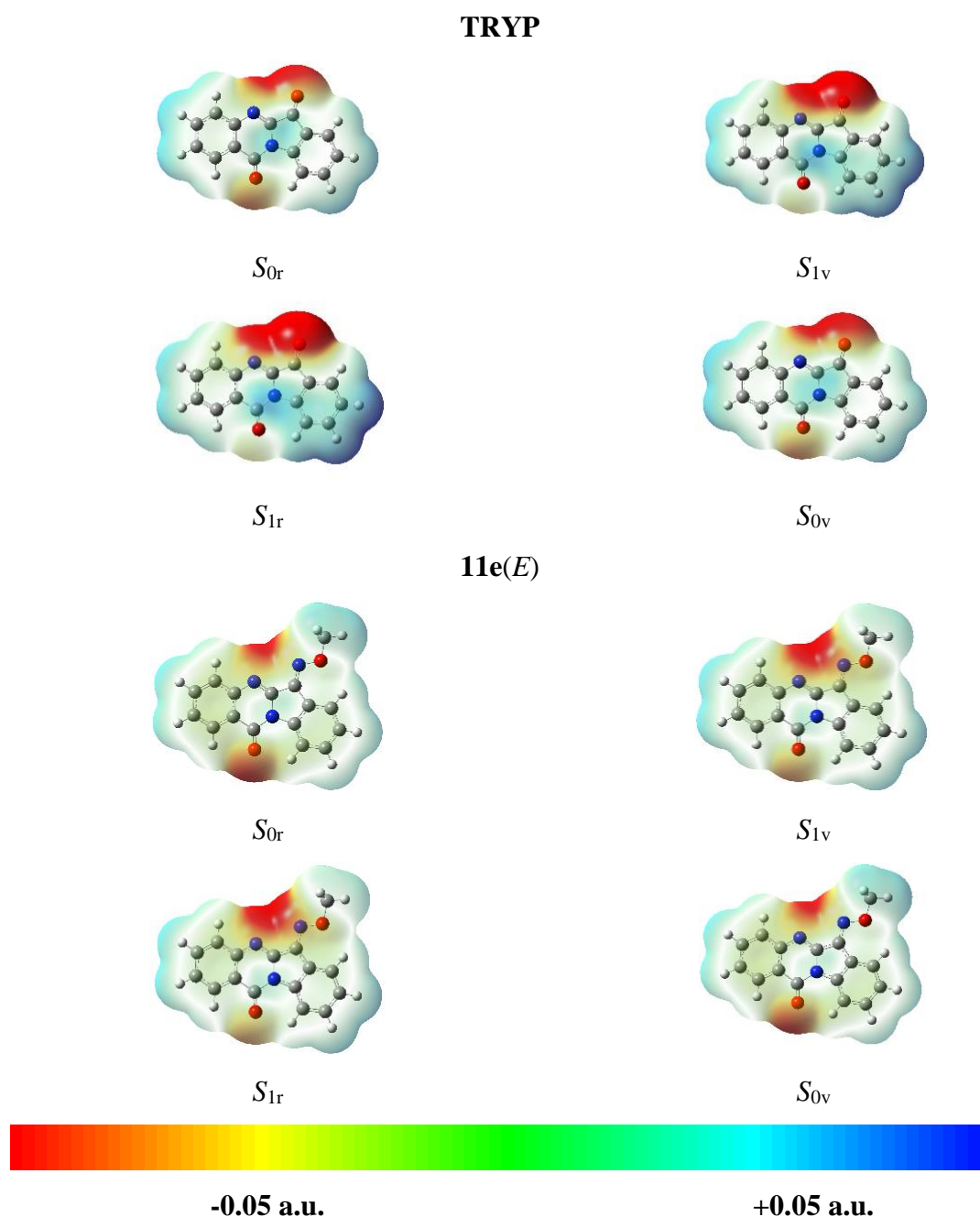


Рисунок 20. Распределение молекулярного электростатического потенциала (МЭСП) **TRYP** и производного **11e (E)**, на изоповерхности электронной плотности ($|\text{Isovalue}| = 0,0004 \text{ a.u.}$) в диапазоне потенциалов $[-0,05, +0,05] \text{ a.u.}$, для S_{0r} , S_{1v} , S_{1r} и S_{0v} . Уровень теории: TDDFT CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (IEFPCM(UFF)).

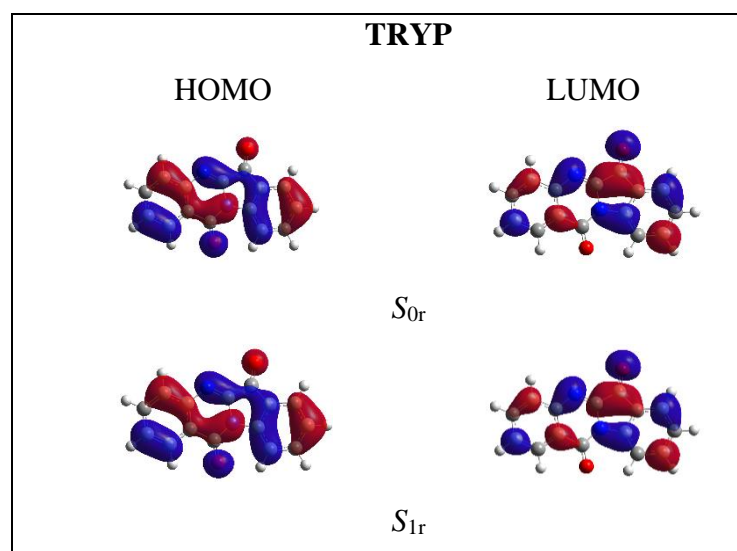
4.2.3. Граничные молекулярные орбитали (FMO) молекул в основном состоянии

Введение группы $-\text{NOCH}_3$ вместо $=\text{O}$ вызывает возмущение распределения электронов, что отражается на форме изоповерхностей FMO (Таблица 8, Рисунок 21). В частности, изоповерхность HOMO изменяет свою форму вблизи метильного заместителя. Неподделенная электронная пара атома кислорода амидной карбонильной группы (C5-O6) хорошо видна в HOMO, тогда как LUMO показывает наличие узловой плоскости в окрестности этой группировки. С другой стороны, область изоповерхности, локализованная на кетогруппе триптантрина или на оксимном фрагменте молекулы **11e** (*E*), становится шире при переходе от HOMO к LUMO.

Таблица 8. Модуль электрического дипольного момента (μ) **TRYP** и производного **11e** (*E*), рассчитанный для состояний S_{0r} , S_{1v} , S_{1r} и S_{0v} ; также приведен угол, образованный между направлениями векторов, рассчитанных для двух состояний (θ). Уровень теории: TDDFT CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (IEFPCM(UFF)).

Характеристика*	TRYP	11e(<i>E</i>)
$\mu(S_{0r})/D$	2.9	2.8
$\mu(S_{1v})/D$	7.0	1.4
$\mu(S_{1r})/D$	7.8	1.9
$\mu(S_{0v})/D$	3.4	2.9
$\Theta(S_{0r}-S_{1v})/^\circ$	3.9	73.7
$\Theta(S_{1v}-S_{1r})/^\circ$	3.0	4.0
$\Theta(S_{1r}-S_{0v})/^\circ$	18.0	76.7

* Дипольные моменты приведены в дебаях, углы – в градусах.



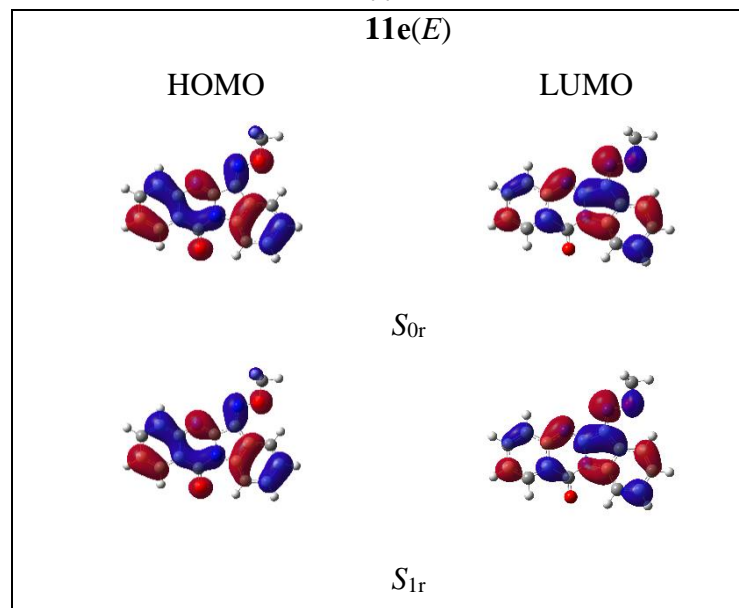


Рисунок 21. Исоповерхности граничных молекулярных орбиталей (HOMO и LUMO) соединения **TRYP** и производного **11e(E)** в их основном (S_{0r}) и возбужденном (S_{1r}) состояниях. ($|\text{Isovalue}| = 0,02$ a.e.). Уровень теории: TDDFT M06-2X/aug-cc-pVDZ (IEFPCM(UFF)).

4.2.4. Фотофизические свойства

Результаты квантовохимических расчетов подтверждают, что поглощательный переход $S_{0r} \rightarrow S_{1v}$ имеет природу HOMO \rightarrow LUMO, ICT. Однако молекулы **TRYP** и **11e(E)** имеют разные характеристики. Так, характер HOMO \rightarrow LUMO более выражен для метильного производного, чем для **TRYP**; действительно, соответствующий коэффициент $C_{HL} = 0.64358$ (0.67671), а сила осциллятора $f = 0.1322$ (0.3064) для **TRYP** (**11e(E)**). ICT в значительной мере происходит между двумя областями, а именно от неподеленной пары Об к неподеленной паре X (X = O или N для **TRYP** и производного **11e(E)** соответственно; Рисунок 22). Однако при фотовозбуждении модуль электрического дипольного момента для **TRYP** увеличивается, тогда как для *O*-метилоксиа **11e(E)** он уменьшается (Таблица 8). Для первой из этих молекул в основном состоянии и в возбужденном состоянии FC векторы дипольного момента почти параллельны, тогда как для второй из молекул $\mu(S_{1v})$ поворачивается на $73,7^\circ$ относительно направления $\mu(S_{0r})$. Поскольку растворитель (ацетонитрил) обладает высокой полярностью, стабилизация S_{1v} для **TRYP** и дестабилизация S_{1v} для производного **11e(E)** согласуются с наблюдаемым гипсохромным сдвигом полос поглощения.

TRYP





Рисунок 22. Различия в электронной плотности при вертикальном возбуждении (поглощение) и де-возбуждении (флуоресценция) **TRYP** и *O*-метилоксима **11e(E)**. Цвета: $\Delta\rho < 0$ (синий) или $\Delta\rho > 0$ (розовый). Уровень теории: TDDFT M06-2X/aug-cc-pVDZ (IEFPCM(UFF)).

При релаксации возбужденного состояния молекулярная геометрия претерпевает резкое изменение, в частности связь C1-X удлиняется (Таблица 7). Геометрия S_{1r} по-прежнему плоская для обеих рассчитанных молекул. Электрический дипольный момент увеличивается (Таблица 8). Однако FMO S_{1r} по форме довольно похожи на FMO S_{0r} .

Аналогично поглощению, излучение (флуоресценция) по своей природе тоже может рассматриваться как LUMO \rightarrow HOMO ICT (Рисунок 21). При испускании фотона электрический дипольный момент обеих молекул возвращается к значению, аналогичному оптимизированному основному состоянию (Таблица 8).

Рассчитанные вибрационно разрешенные спектры поглощения и флуоресценции соединений **TRYP** и **11e** (*E*-изомеры) показаны на рисунке 23. Перекрытие между полосами поглощения и флуоресценции более выражено для **11e**, чем для **TRYP**, что указывает на более высокую вероятность переноса электронной энергии (ЕЕТ) для первого из этих соединений, чем для второго, в соответствии с наблюдаемыми интенсивностями флуоресценции.

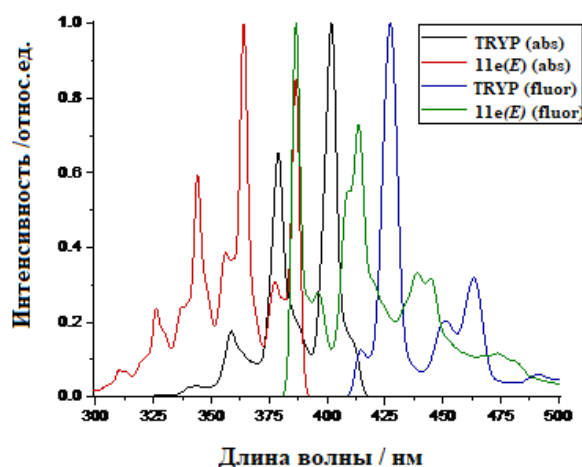


Рисунок 23. Вибрационно-разрешенные спектры поглощения и флуоресценции **TRYP** и производного **11e(E)**, рассчитанным на уровне TDDFT M06-2X/aug-cc-pVDZ в ацетонитриле.

Результаты расчетов показывают, что для исследованных соединений поглощение и флуоресценция сопровождаются внутримолекулярным переносом заряда и характеризуются гипсохромным сдвигом спектральных максимумов производных триптантрина по сравнению с **TRYP**, что согласуется с экспериментальными данными. Показанная нами возможность удовлетворительной оценки параметров флуоресценции производных триптантрина с помощью квантовохимических расчетов позволяет в дальнейшем осуществлять целенаправленное конструирование соединений с желаемыми фотофизическими свойствами.

Наши предварительные результаты демонстрируют хорошие перспективы использования оксимов триптантрина для анализа клеточных и тканевых функций, адресной доставки лекарств, изучения механизмов действия лекарств, а также для разработки люминесцентных материалов, полезных для биомиметизма, хемофизической сенсорики и для создания органических светодиодов (OLED).

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СОЛЕЙ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ ОКСИМОВ ТРИПТАНТРИНА И 11*H*-ИНДЕНО[1,2-*b*]ХИНОКСАЛИН-11-ОНА

5.1. Щелочные металлы и их соли: физико-химические свойства, применение

Ионы щелочных металлов образуют большое разнообразие соединений со всеми распространенными анионами. На примере этих соединений хорошо прослеживаются групповое сходство и тенденции изменения свойств. Соли натрия и калия известны с древних времен, и оба элемента необходимы для жизнедеятельности организмов. Они также широко применяются в химической промышленности для получения различных продуктов. В последние два десятилетия все больший интерес вызывает использование солей цезия в многочисленных вариантах синтетических превращений, в том числе в промышленном производстве. Например, для проведения катализируемых палладием реакций кросс-сочетания, таких как реакция Сузуки или аминирование по Бухвальду, могут использоваться соли цезия. Эти соли применяются также в реакциях прямого нуклеофильного замещения, поскольку они заменяют стандартные основания. Соли рубидия оказывают несколько видов фармакологических эффектов на центральную нервную систему; большинство из них действуют на нейротрансмиттеры, особенно на норадреналин [190]. В этой связи соли рубидия можно использовать как противошоковое средство, антидепрессант, для лечения эпилепсии и заболеваний щитовидной железы. В последнее время одним из наиболее интересных аспектов фармакологии рубидия является влияние его соединений на гематологические клетки. Соли рубидия исследовались в экспериментах на лейкоцитах с использованием хемотаксиса агарозы и теста восстановления нитро-синего тетразолия (NBT), и было обнаружено, что соли рубидия усиливают некоторые функции лейкоцитов [191].

Наконец, расплав солей рубидия рассматривался в качестве кандидата на роль теплоносителя в реакторах. Однако в этом отношении рубидию всегда придется конкурировать со своими более легкими аналогами – литием, натрием и калием [192]. Более тяжелые щелочные металлы важны из-за их повышенной реакционной способности по сравнению с литиевыми аналогами, а также разнообразия их твердотельных структур [193].

Ранее наша научная группа показала, что специфический ингибитор *c-Jun* N-терминальной киназы (JNK), оксим 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (**IQ-1**) и некоторые его аналоги проявляют высокое сродство к изоформе JNK3 по сравнению с их сродством к JNK1/JNK2. [144]. Ферменты семейства JNK являются важными митоген-активируемыми протеинкиназами, играющими большую роль при различных повреждениях головного мозга, вызванных реперфузионно-индуцированным окислительным стрессом [194-197].

Было также показано, что **IQ-1** и его натриевая соль (**IQ-1S**, Рисунок 24) проявляют иммуномодулирующее и противовоспалительное действие в культурах клеток и в моделях

воспаления у животных [144, 198], а также противовирусную активность против SARS-CoV-2 [199]. Недавно обнаружено, что **IQ-1S** проявляет нейропротекторную активность в моделях фокальной церебральной ишемии (FCI) у мышей и крыс [145], а также в модели глобальной церебральной ишемии у крыс [200].

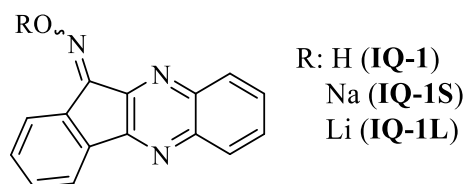


Рисунок 24. Структура оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (**IQ-1**) и его солей (**IQ-1S**, **IQ-1L**).

Оксимы, в том числе производные 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, могут образовывать комплексы с ионами различных металлов, а ион-хелатирующие свойства лигандов могут влиять на их биологическую активность [201-203]. В связи с этим мы исследовали литиевую соль **IQ-1** (**IQ-1L**, Рисунок 24), поскольку литиевые соли с крупными неполяризуемыми анионами гораздо лучше растворимы, чем соли других щелочных металлов, по-видимому, из-за высокой энергии сольватации иона Li^+ . Следует отметить, что Li^+ в составе различных солей является многообещающим кандидатом для лечения ишемического инсульта [204-206]. Кроме того, Li^+ используется в качестве препарата первой линии при лечении биполярного расстройства [207], уменьшает воспаление и стимулирует нейрорегенерацию в экспериментальных моделях болезни Паркинсона, черепно-мозговой травмы и болезни Альцгеймера [208].

Мы предположили, что соли **IQ-1** с другими щелочными металлами могут иметь свои особенности терапевтического потенциала, и получили ряд солей (оксиматов) на основе **IQ-1** и триптантрина.

5.2. Синтез солей¹¹

В качестве исходного реагента был использован **IQ-1**, синтез которого описан в разделе 3.1.1. Соли щелочных металлов на каркасе **IQ-1** были получены путем конденсации гидроксидов щелочных металлов (LiOH , KOH , NaOH , CsOH , RbOH) в кипящем этиловом спире. По окончании процесса наблюдали полную конверсию (контроль по ТСХ, элюент хлороформ). В спектрах ЯМР ^1H (DMSO-d_6) полученных продуктов сигнал -ОН оксимной группы не наблюдается. Химические сдвиги протонов в составе солей отличаются примерно на 0.1 и 0.2 м.д. от положений соответствующих сигналов **IQ-1** и **IQ-18** (спектр литиевой соли триптантрина (**TRYP-OxL**) приведен на рисунке 25).

¹¹ Результаты получены совместно с П.И. Кокориной и опубликованы в работе [15].

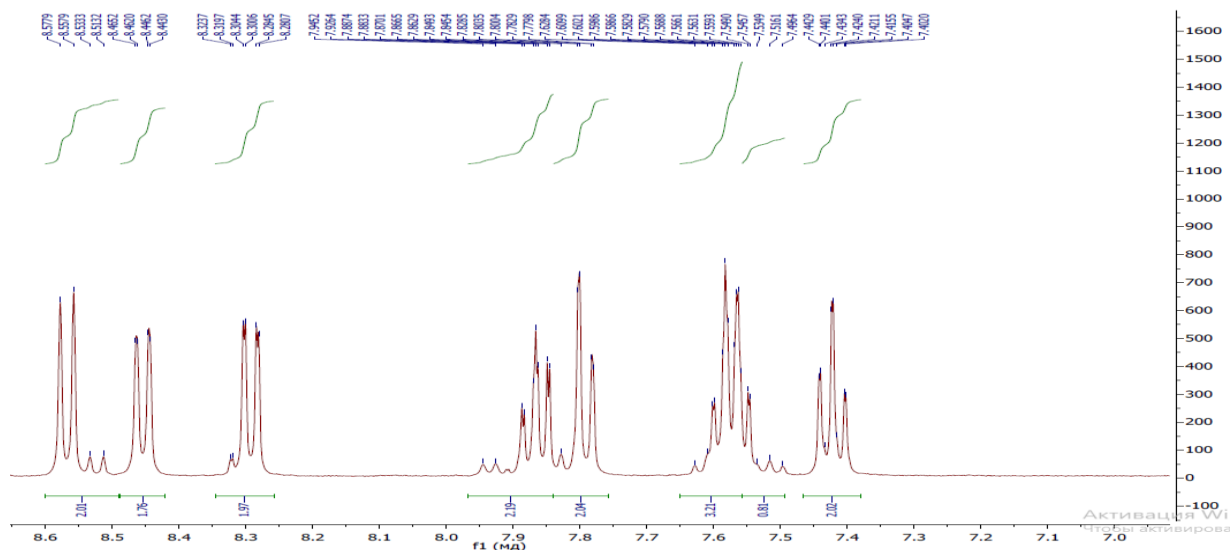


Рисунок 25. Данные ^1H ЯМР спектроскопии соединения **TRYP-OxL**.

Кроме того, соли характеризуются высокой температурой плавления (>300 °C, разл.), которая заметно отличается от температур плавления исходных реагентов (195-200 °C для **IQ-18**, 274-276 °C для **IQ-1**).

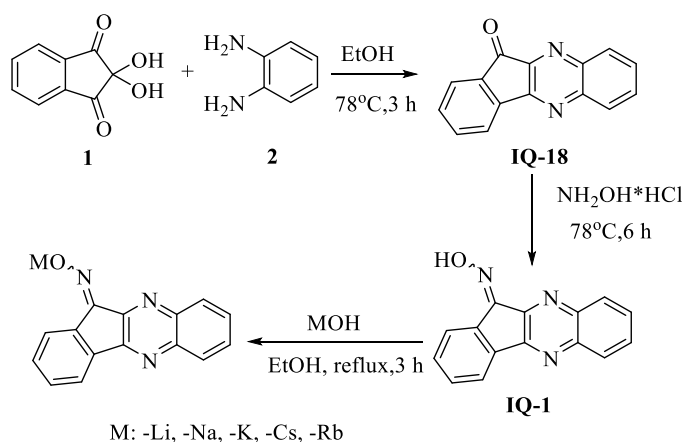


Схема 60. Общий путь синтеза солей 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксима (**IQ-1L**, **IQ-1S**, **IQ-1K**, **IQ-1Cs**, **IQ-1Rb**)

Также нами были получены соли оксима трипантрина (Схема 61), которые перспективны в качестве биологических активных соединений (см. Раздел 5.1). Был использован коммерчески доступный трипантрин (**TRYP**) для синтеза трипантрин-6-оксима (**TRYP-OX**) путем оксимирования **TRYP** гидросиламин гидрохлоридом в пиридине. Дальнейшая модификация оксима осуществлялась путем обмена атома водорода на ион металла (Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ , Rb^+) под действием соответствующих гидроксидов. В качестве растворителя был использован метанол, поскольку растворимость трипантрина в нем лучше, чем в этаноле, и реакция протекает с бóльшим выходом продукта.

По окончании процесса наблюдали полную конверсию **TRYP-OX** (контроль по ТСХ, элюент хлороформ). В спектре ЯМР ^1H (DMSO-d_6) продукта сигнал -ОН исходного оксима не наблюдается. По аналогии с солями **IQ-1**, соли оксима трипантрина характеризуются высокими

температурами плавления (>300 °C), которая отличается от температур плавления исходных реагентов (258°C для **TRYP**, 280-282 °C для **TRYP-OX**).

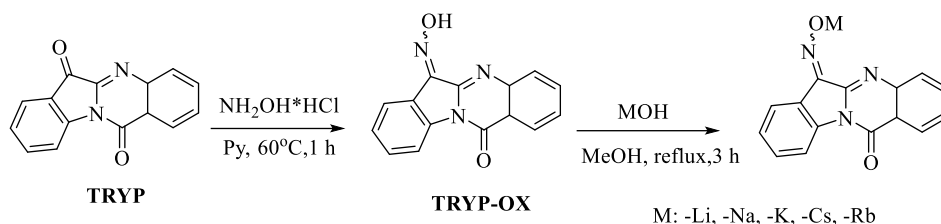


Схема 61. Общий путь синтеза солей триптантрин-6-оксима (**TRYP-OxL**, **TRYP-OxS**, **TRYP-OxK**, **TRYP-OxCs**, **TRYP-OxRb**).

5.3. Определение растворимости синтезированных солей в воде

Растворимость в воде определяли на УФ-спектрофотометре методом турбидиметрического титрования при 401 нм. Для измерения готовили концентрированный раствор в ДМСО. Дистиллированную воду (3 мл) добавляли в две кюветы (1 см). Одна из них являлась кюветой сравнения. В рабочую кювету добавляли раствор каждой соли в ДМСО порциями по 1 мкл (общий объем титранта не более 10 мкл). После каждой порции измеряли коэффициент пропускания полученного образца. Добавление раствора соли в кювету продолжали до образования видимого осадка. Затем строили кривую турбидиметрического титрования в виде графика зависимости коэффициента пропускания от добавленного объема титранта. Абсциссу пересечения двух линий тренда принимали за объем титранта, соответствующий насыщенному раствору в воде.

Таблица 9. Условия определения растворимости солей оксимов **IQ-1** и **TRYP-OX**.

Соединение	V ^a р-ра, л	C ^b , мМ/л	V ^c , мкл	Растворимость, мг/л
IQ-1	0,008	0,0023	2,9	0,543
IQ-1L	0,001	0,0025	4,4	0,937
IQ-1S	0,0035	0,0016	5,7	0,813
IQ-1K	0,005	0,0019	2,6	0,468
IQ-1Rb	0,0035	0,0013	5,6	0,799
IQ-1Cs	0,0035	0,0113	3,8	0,79
TRYP-OX	0,001	0,0017	3,6	0,539
TRYP-OxL	0,001	0,0502	4,5	20,220
TRYP-OxS	0,008	0,0059	3,6	2,023
TRYP-OxK	0,001	0,0050	4,4	2,197
TRYP-OxRb	0,001	0,0043	5,5	2,745
TRYP-OxCs	0,001	0,0038	3,5	1,748

^aОбъем раствора соли (титранта), добавленного в кювету до начала выпадения осадка.

^bКонцентрация титранта.

^cОбщий объем добавленного раствора соли (титранта) в кювету.

Из данных о растворимости известных солей [144, 198] и синтезированных нами (Таблица 9) видно, что соли имеют более высокую растворимость в воде, чем исходные оксими **IQ-1** и **TRYP-OX**. Это позволяет сделать вывод о большей биодоступности солей по сравнению с оксимами.

5.4. Исследование цитотоксичности¹²

Цитотоксичность полученных солей в различных концентрациях до 25 мкМ в клетках РС-3 (рак предстательной железы) изучали при 24-часовой инкубации с исследуемым соединением. Вначале готовили 0,0025 М раствор вещества в 20 мл ДМСО. Затем 10 мкл раствора добавляли к 990 мкл среды Eagle, модифицированной Дульбекко (DMEM, Gibco (Thermo Scientific)) с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки и антибиотиков (смесь пенициллин/стрептомицин), получая исходную концентрацию испытуемого соединения $C_1 = 25$ мкМ.

Предварительно установлено, что в концентрациях 25.0, 12.5 и 6.25 мкМ исследуемые образцы оказывают слабое цитотоксическое действие, так как наблюдается торможение роста клеток без гибели клеток. Морфологически клетки сохраняли свою форму, а количество погибших клеток было близко к контрольной группе. Поскольку нам не удалось достичь более высокой концентрации раствора соли в ДМСО из-за плохой растворимости, полный расчет ингибирующей полумаксимальной концентрации (IC_{50}) на данном этапе исследований невозможен. На основании полученных данных строили графики зависимости жизнеспособности от концентрации. Примеры для соединений **IQ-1L** и **TRYP-OxL** приведены на рисунке 26.

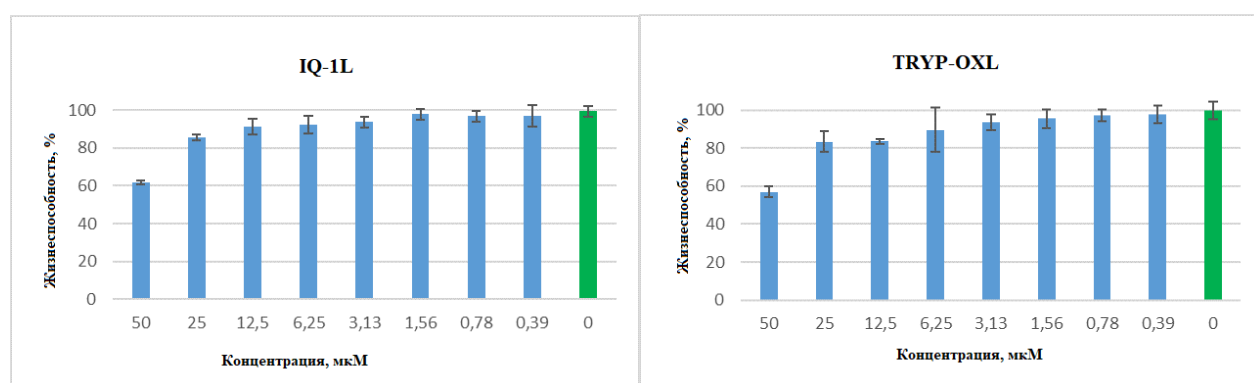


Рисунок 26. График зависимости жизнеспособности клеток от концентрации исследуемых соединений при культивировании в течение 24 часов (по результатам МТТ-теста).

Мы обнаружили, что соли имеют более высокую растворимость, чем исходные оксиды **IQ-1** и **TRYP-OX**. Это говорит потенциально о их более высокой биодоступности, что, в свою очередь, расширяет возможности создания различных дозировок, включая инъекционные.

¹² Результаты получены совместно с Е.В. Плотниковым.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛУЧЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИПТАНТРИНА И 11*H*-ИНДЕНО[1,2-*b*]ХИНОКСАЛИН-11-ОНА

6.1. Исследование гипополидемической активности IQ-1¹³

Известно, что **IQ-1** обладает свойствами специфического ингибитора с-Jun N-терминальной киназы (JNK) и противовоспалительной активностью на модели коллаген-индуцированного артрита [144]. **IQ-1** улучшает исход инсульта у мышей в условиях модели фокальной ишемии головного мозга с реперфузией и может быть донатором оксида азота (NO) в ходе ферментативного метаболизма в микросомах печени [145]. Исследование гипополидемических свойств соединения в литературе ранее не было описано. Дислипидемия приводит к развитию атеросклероза (хронического заболевания артерий), возникающего вследствие нарушения жирового обмена. Основными способами лечения является терапия ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы (статины), активаторами липопротеинлипазы (никотиновая кислота, фибраты), средствами, тормозящими всасывание холестерина в кишечнике (эзетимиб) [211, 212]. В патогенезе дислипидемий и состояний, ассоциированных с нарушением липидного состава сыворотки крови, значительную роль играет JNK [213-216]. Известен способ коррекции метаболических нарушений (включая нарушения липидного обмена) с использованием высокоселективных ингибиторов JNK [217-219], но возможности влияния таких ингибиторов на липидный профиль крови еще не было изучено. Агрессивная терапия, снижающая уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), особенно статины, по-видимому, является наиболее эффективным из терапевтических подходов [211, 212], но даже при их использовании частота сердечно-сосудистых заболеваний остается относительно высокой, что подкрепляет поиск новых методов лечения.

Совместно с коллегами из ФГБОУ ВО «СибГМУ» нами выполнены экспериментальные исследования гипополидемической активности соединения **IQ-1**¹⁴. Для изучения гипополидемической активности новых веществ широкое применение находит способ моделирования гиперлипидемии с помощью длительного (5-6 недель) кормления экспериментальных животных (лабораторных крыс) высокожировой диетой, богатой холестерином, с последующей инъекцией низкой дозы диabetогена стрептозотоцина [220]. Для изучения данного вида активности широкое применение находит способ моделирования гиперлипидемии с помощью длительного (5-6 недель) кормления экспериментальных животных (лабораторных крыс) высокожировой диетой, богатой холестерином, с последующей инъекцией низкой дозы стрептозотоцина. Кормление крыс высокожировой диетой в течение 28 дней

¹³ Результаты получены совместно с научной группой В.В. Иванова.

¹⁴ Результаты исследования представлены в патенте [21].

приводит к развитию значительной гиперхолестеремии: уровень общего холестерина в плазме крови крыс составил 13,59 ммоль/л; к увеличению содержания холестерина в липопротеинах низкой плотности (ХС-ЛНП) до 5,55 ммоль/л; к увеличению индекса атерогенности (ИА) до 14,0; к увеличению уровня триацилглицеролов до 5,08 ммоль/л и не приводит к изменению содержания холестерина в липопротеинах высокой плотности (ХС-ЛВП). Ежедневное интраперитонеальное введение водной суспензии **IQ-1** в дозе 20 мг/кг в течение 14 дней приводит к снижению всех описанных показателей приблизительно в 2 раза.

Таблица 10. Влияние высокожировой диеты и ежедневного интраперитонеального введения водной суспензии **IQ-1** (20 мг/кг) в течение 14 суток на содержание в сыворотке крови крыс общего холестерина.

Экспериментальные группы	Общий холестерол, ммоль/л
1. Контроль (n=8)	1,80 (1,60-2,60)
2. Модель дислипидемии (n=8)	13,59 (8,29-17,34) p 2-1<0,05 (0,001)
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (n=8)	5,75 (3,58-7,88) p 3-1<0,05 (0,002) p 3-2<0,05 (0,005)

*Примечание: n – количество животных в группе; p – уровень статистической значимости различий между группами

Таблица 11. Влияние высокожировой диеты и ежедневного интраперитонеального введения водной суспензии **IQ-1** (20 мг/кг) в течение 14 суток на содержание в сыворотке крови крыс холестерина в липопротеинах низкой плотности (ХС-ЛНП).

Экспериментальные группы	ХЛ-ЛНП, ммоль/л
1. Контроль (n=8)	0,59 (0,41-0,66)
2. Модель дислипидемии (n=8)	5,55 (3,76-7,59) p 2-1<0,05 (0,001)
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (n=8)	1,83 (1,05-4,14) p 3-1<0,05 (0,002) p 3-2<0,05 (0,021)

Таблица 12. Влияние высокожировой диеты и ежедневного интраперитонеального введения водной суспензии **IQ-1** (20 мг/кг) в течение 14 суток на индекс атерогенности (ИА) сыворотки крови крыс.

Экспериментальные группы	ИА
1. Контроль (n=8)	1,04 (0,62-1,53)
2. Модель дислипидемии (n=8)	14,0 (8,86-16,62) p 2-1<0,05 (0,001)
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (n=8)	4,93 (3,75-7,12) p 3-1<0,05 (0,003) p 3-2<0,05 (0,006)

Таблица 13. Влияние высокожировой диеты и ежедневного интраперитонеального введения водной суспензии **IQ-1** (20 мг/кг) в течение 14 суток на содержание в сыворотке крови крыс триацилглицеролов.

Экспериментальные группы	Триацилглицеролы, ммоль/л
1. Контроль (n=8)	1,21 (0,73-1,41)
2. Модель дислипидемии (n=8)	5,08 (2,92-7,03) p 2-1<0,05 (0,001)
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (n=8)	1,85 (1,33-3,11) p 3-1<0,05 (0,036) p 3-2<0,05 (0,016)

Таблица 14. Влияние высокожировой диеты и ежедневного интраперитонеального введения водной суспензии **IQ-1** (20 мг/кг) в течение 14 суток на содержание в сыворотке крови крыс холестерина в липопротеинах высокой плотности (ХС-ЛВП).

Экспериментальные группы	ХЛ-ЛВП, ммоль/л
1. Контроль (n=8)	0,96 (0,83-1,19)
2. Модель дислипидемии (n=8)	0,99 (0,77-1,12) p 2-1=0,752
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (n=8)	1,06 (0,83-1,113) p 3-1 = 0,958 p 3-2 = 0,753

Таким образом, соединение 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксим (**IQ-1**) обладает гиполипидемической активностью и эффективно нормализует показатели липидного профиля крови лабораторных крыс в условиях экспериментальной дислипидемии.

6.2. Исследование сродства новых соединений к JNK1-3¹⁵

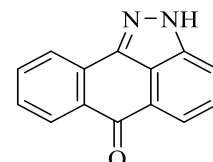
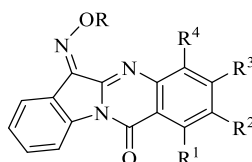
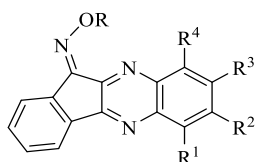
Синтезированные соединения оценивали на их способность связываться с изоформами JNK1-3 и сравнивали с соединениями **IQ-1** и **TRYP-OX** (Таблица 15). В наших исследованиях использован анализ сайт-зависимого связывания АТР, который отражает биологически значимое поведение киназ [170, 171]. Путь JNK может быть активирован через Toll-подобный рецептор 4 (TLR4), что приводит к активации факторов транскрипции NF-κB и AP-1 [221-223]. Четыре тетрациклически замещенных соединения (**4a**, **4b**, **4e** и **4l**) обладают высоким сродством к JNK со значениями K_d в субмикромольном диапазоне для всех трех изоформ JNK, тогда как соединение **4f** является более селективным и обладает высоким сродством к JNK1 и JNK3, но не связывается с JNK2 (Таблица 15). Введение *t*-Bu в качестве заместителя R₂ дает соединение **4d**, которое имеет относительно низкое сродство к JNK. С другой стороны, введение атома фтора в качестве R² или хлора в R¹ приводит к соединениям **4a** и **4b** соответственно, которые имеют субмикромольные значения K_d для всех изоформ JNK. Введение морфолинометильного заместителя в качестве R¹ привело к соединению **4m**, обладающему высокой растворимостью в воде и относительно высокой аффинностью связывания со всеми JNK. Повышенная

¹⁵ Результаты получены совместно с И.А. Щепеткинским и Л.Н. Кирпотинной.

растворимость производного **4m** явно связана с присутствием морфолиновой части, которая должна легко протонироваться в водном растворе. Остальные синтезированные оксими имели низкую растворимость в воде. Для повышения их биодоступности с целью потенциального фармацевтического применения необходимо будет применять специальные методики (например, см. [224]). Ранее сообщалось, что соединение **4m** является потенциальным противовирусным агентом и интеркалятором ДНК [225]. Одновременная замена функциональных групп в R³ (Br или CF₃) и R¹ (CH₃, CF₃, Cl или Br) приводила к неактивным соединениям **4c**, **4h**, **4i** и **4j** в отношении всех исследованных изоформ JNK¹⁶. Одновременное замещение двумя атомами фтора в качестве R³ и R² привело к соединению **4f** с более высокой селективностью в отношении JNK1/3 по сравнению с JNK2.

Одновременное введение двух атомов фтора как заместителей R¹ и R³ дает соединение **4e**, которое также обладает высокой аффинностью связывания (субмикромольная величина K_d) с JNK1 и JNK3. Однако, по данным ЯМР ¹H, промежуточный кетон (предшественник этого соединения) представляет собой смесь двух региоизомеров **3e** в соотношении 63:37. Не было никаких оснований предполагать, что соответствующий оксим отличается изомерным составом, поэтому реальное сродство активного изомера может быть в 1,5–3 раза выше найденного нами. Отметим, что *Z*- и *E*-изомеры оксимов могут медленно переходить друг в друга [226], следовательно, возможна изомеризация и при взаимодействии с сайтом связывания киназы. Выполненный нами расчет методом DFT (B3LYP/aug-cc-pVDZ) дает оценочное значение ΔG^o₂₉₈, равное 2,26 кДж/моль, для *Z,E*-изомеризации оксима **4f** (т.е. *E*-изомер лишь немного менее термодинамически стабилен, чем *Z*-изомер), и молекула может перейти в *E*-конфигурацию при взаимодействии с сайтами связывания JNK1-3.

Таблица 15. Химические структуры синтезированных производных оксимов **IQ-1** и **TRYP-OX** и их сродство связывания с JNK1-3.











IQ-1, 4a - 4m, 7-9, 10a-h, 12a-g, 14a-c, 16a-b, 18a,b TRYP-OX, 11a-h, 13a-b, 15a-c, 17a-d, 19a,b

SP600125

Соединение	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	JNK1	JNK2	JNK3
						K _d , мкМ		
SP600125	-	-	-	-	-	0.10 ± 0.043	0.084 ± 0.023	0.022 ± 0.009
IQ-1^a	H	H	H	H	H	0.24	0.36	0.10
TRYP-OX	H	H	H	H	H	0.15 ± 0.081	1.0 ± 0.14	0.275 ± 0.21
4a	H	H	F	H	H	0.28 ± 0.07	0.62 ± 0.01	0.19 ± 0.01
4b	H	Cl	H	H	H	0.17 ± 0.04	0.22 ± 0.06	0.14 ± 0.03
4c	H	CH ₃	H	Br	H	N.B.	N.B.	N.B.
4d	H	H	t-Bu	H	H	3.1 ± 0.1	1.6 ± 0.6	3.1 ± 0.2
4e	H	F	H	F	H	0.92 ± 0.05	1.6 ± 0.01	0.4 ± 0.1
4f	H	H	F	F	H	0.17 ± 0.04	N.B.	0.52 ± 0.3
4g	H	F	F	H	H	0.52 ± 0.09	0.91 ± 0.06	1.1 ± 0.1

¹⁶ Соединения **4c**, **4h**, **4i** и **4j** были синтезированы по методике, описанной в работе [16].

	H	Br	H	CF₃	H	N.B.	N.B.	N.B.
4h	H	Br	H	CF₃	H	N.B.	N.B.	N.B.
4i	H	Cl	H	CF ₃	H	N.B.	N.B.	N.B.
4j	H	CF ₃	H	CF ₃	H	N.B.	N.B.	N.B.
4k	H	H	F	Cl	H	N.B.	N.B.	24.5 ± 2.1
4l	H	H	H	COOCH ₃	H	0.91 ± 0.16	2.4 ± 0.2	0.71 ± 0.05
4m	H	CH ₂ MRF	H	H	H	1.1 ± 0.1	0.88 ± 0.10	0.10 ± 0.05
7	H	F	F	F	F	N.A.	N.A.	N.A.
10a						N.A.	N.A.	N.A.
11a	CH ₂ Ph	H	H	H	H	n.d.	n.d.	N.B.
10b						N.A.	N.A.	N.A.
11b	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	3.2 ± 1.2	5.4 ± 0.6	1.2 ± 0.4
10c						N.A.	N.A.	N.A.
11c	CH ₂ CH=CH ₂	H	H	H	H	3.6 ± 0.7	4.1 ± 0.1	0.85 ± 0.01
10d						N.A.	N.A.	N.A.
11d	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	9.3 ± 0.5	12.0 ± 1.4	2.3 ± 0.3
10e						N.A.	N.A.	N.A.
11e	CH ₃	H	H	H	H	3.1 ± 0.8	5.6 ± 0.4	1.4 ± 0.2
10g						N.A.	N.A.	N.A.
11g	CH ₂ (PhF ₅)	H	H	H	H	n.d.	n.d.	N.B.
10h						N.A.	N.A.	N.A.
11h	CH ₂ (PhNO ₂)	H	H	H	H			
						Низкая растворимость		
12a	CH ₂ COOEt	H	H	H	H	0.022 ± 0.006	0.735 ± 0.19	0.076 ± 0.006
13a						n.d.	n.d.	n.d.
12b	CH ₂ COOH	H	H	H	H	23.5 ± 12.0	16.5 ± 0.7	28.5 ± 0.7
12c	(CH ₂) ₂ OH	H	H	H	H	1.15 ± 0.071	1.25 ± 0.071	0.31 ± 0.042
12d	i-Bu	H	H	H	H	N.A.	N.A.	N.A.
12e						N.A.	N.A.	N.A.
13b	CH ₂ (COOEt)	H	H	H	H	n.d.	n.d.	n.d.
14a		H	H	H	H	n.d.	n.d.	n.d.
15a		H	H	H	H	1.7 ± 0.4	2.8 ± 0.5	0.70 ± 0.12
14c		H	H	H	H	n.d.	n.d.	n.d.
15c		H	H	H	H	0.95 ± 0.03	1.6 ± 0.1	0.32 ± 0.06
16a		H	H	H	H	n.d.	n.d.	n.d.
17a		H	H	H	H	0.47 ± 0.08	1.5 ± 0.6	0.27 ± 0.01
16b		H	H	H	H	n.d.	n.d.	0.09
17d		H	H	H	H	0.34 ± 0.04	0.49 ± 0.01	0.18 ± 0.04

^aДанные для **IQ-1** взяты из [227]. N.B., аффинность связывания отсутствует при концентрациях <30 мкМ. Сокращения: MRF, морфолин. N.T. – отсутствие токсичности до предельной экранирующей концентрации 50 мкМ; N.A. – не активен; n.d.- нет данных.

Результаты, представленные в таблице 15, показывают, что ядро 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она является подходящим каркасом для разработки новых ингибиторов JNK. Для инденохиноксалина **12a** получены значения K_d в наномолярном диапазоне для всех трех изоформ JNK. Это соединение имеет еще более низкие значения K_d для JNK1 и JNK3 по сравнению со значениями **IQ-1**, полученными ранее. Более того, **12a** обладал гораздо более высокой специфичностью в отношении JNK1 и JNK3 (значения K_d 22 нМ и 76 нМ соответственно) по сравнению с JNK2 (K_d 735 нМ). Чтобы дополнительно оценить относительную активность **12a**, мы сравнили его аффинность связывания с аффинностью связывания коммерчески доступного ингибитора JNK, **SP600125**. Как показано в таблице 15, величина K_d для **12a** в отношении JNK1 была даже ниже, чем у **SP600125**. Таким образом, в согласии с ранее полученными данными, мы обнаружили, что заместитель R в боковой цепи оксима имеет решающее значение для связывания с JNK и для биологической активности.

Наблюдаемое отсутствие активности у производных оксима **10a-e**, которые имеют боковые углеводородные цепи, позволяет предположить, что заместитель R в оксимной группе участвует в донорно-акцепторных взаимодействиях и образует водородные связи с JNK. Эти взаимодействия происходят, возможно, за счет наличия дополнительных атомов кислорода в карбоксильных, сложноэфирных или OH-группах молекул **12a-b**, которые могут удерживаться внутри сайта связывания в благоприятной конформации, как показано ниже для **12a**.

Хотя оксимные группы могут участвовать в важных взаимодействиях в сайте связывания JNK, тетрациклическое ядро, по-видимому, отвечает за правильное позиционирование лиганда.

Природный алкалоид трипантрин имеет индолохиназолиновое ядро, аналогичное каркасу 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, что говорит о том, что трипантрин является аналогом **IQ-1**. Действительно, распределения зарядов в молекулах **IQ-1** и трипантрин-6-оксима очень похожи (Рисунок 27), хотя последняя имеет очень полярную карбонильную группу, что приводит к более низкой гидрофобности (значения LogP составляют 4,04 и 2,92 для **IQ-1** и трипантрин-6-оксима, соответственно).

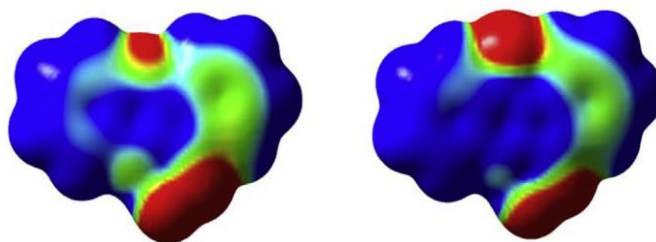


Рисунок 27. Карты электростатического потенциала в молекулах **IQ-1** (11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксим) (слева) и трипантрин-6-оксима (справа). Различные цвета соответствуют значениям потенциала от -0,020 (красный) до +0,002 (синий).

Мы оценили также аффинность к JNK для трипантрин-6-оксима и его производных. Хотя трипантрин был неактивен в отношении JNK2/JNK3 и имел очень низкую аффинность к JNK1 ($K_d \sim 23,0$ мкМ), трипантрин-6-оксим проявлял высокую способность к связыванию с JNK1 и JNK3 (Таблица 15). При *O*-замещении биологический профиль молекул изменяется с увеличением селективности к JNK3, хотя и со снижением аффинности. Алкильные группы (соединения **11b-e**) придают умеренную селективность к JNK3 с более высоким связыванием в 2-4 раза по сравнению с JNK1 и в 4-6 раз по сравнению с JNK2 (Таблица 15). Однако *O*-ацильные группы обеспечивают аффинность к JNK, очень сходную с незамещенным оксимом, а бензиловые эфиры оксимов (соединения **11a, 11g-h**) были неактивны. Ацетилированный оксим **17d** обладает активностью, сравнимой с **TRYP-OX**, аналогично *O*-ацетилированному производному **IQ-1** в сравнении с незамещенным оксимом **IQ-1**. При сравнении экспериментальных данных о связывании с JNK для рядов производных **TRYP-OX** и **IQ-1** наблюдается четкое различие. В частности, *O*-замещение в меньшей мере снижали активность в

ряду триптантринов; при этом алкильные группы по-прежнему обеспечивали умеренное JNK-связывание и селективность, хотя алкильные группы в гетероцикле были неактивны.

6.3. Исследование биологической активности на клеточных культурах¹⁷

Цитотоксичность новых производных оксимов 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и триптантрина была изучена на клетках лейкоцитарной лейкемии человека THP-1Blue и MonoMac-6 при 24-часовой инкубации с исследуемыми соединениями в различных концентрациях до 50 мкМ. Производные **4c**, **4j** и **4l** проявляли цитотоксическую активность на клетках THP1-Blue, а соединения **4c**, **4g** и **4h** – на клетках MonoMac-6 (Таблица 16). Таким образом, все эти шесть соединений были исключены из дальнейшей биологической оценки. Остальные нецитотоксичные производные оксимов оценивали в отношении их способности ингибировать липополисахарид (LPS)-индуцированную репортерную активность NF- κ B/AP-1 и продукцию интерлейкина-6 (IL-6) в клетках THP-1Blue и MonoMac-6, соответственно. Как показано в таблице 16, большинство исследованных соединений ингибируют экспрессию репортера NF- κ B/AP-1 с активностью, превышающей активность **IQ-1**, включая несколько соединений, которые не обладали аффинностью (**4h** и **4i**) или имели очень низкую сродство (**4k**) к JNK (Таблица 15). Точно так же все соединения ингибировали продукцию IL-6 в клетках MonoMac-6 (Таблица 16), включая несколько соединений, которые не обладали аффинностью (**4i** и **4j**) или имели весьма низкую аффинность (**4k**) к JNK (Таблица 15). В качестве примера на рисунке 28 показано дозозависимое ингибирование индуцированной LPS продукции IL-6 соединениями **4f** и **4m**. Ингибирующая активность соединений **4h–k** может быть обусловлена взаимодействием в этих клетках с мишенями, отличными от JNK.

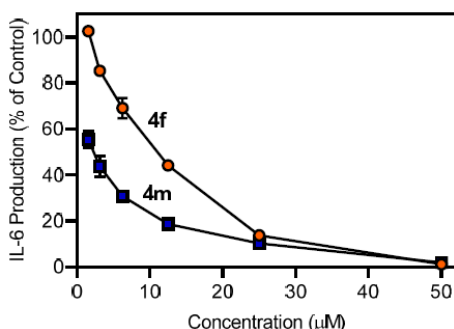


Рисунок 28. Влияние соединений **4f** и **4m** на продукцию IL-6 клетками MonoMac-6 человека.

Клетки MonoMac-6 предварительно обрабатывали указанными соединениями или ДМСО (отрицательный контроль) в течение 30 мин с последующим добавлением 250 нг/мл LPS или инкубацией в течение 24 ч. Продукцию IL-6 в супернатантах оценивали с помощью ELISA.

Для подтверждения того, что активные соединения ингибируют активность JNK, мы выбрали два соединения (**4f** и **4m**) и оценили их влияние на JNK-зависимое фосфорилирование

¹⁷ Результаты получены совместно с И.А. Щепеткинским и Л.Н. Кирпотинной.

фактора транскрипции c-Jun, который играет важную роль в регуляции различными внеклеточными стимулами, которые включают пептидные факторы роста, провоспалительные цитокины, окислительный и другие формы клеточного стресса и УФ-облучение. Клетки лейкоцитарной лейкемии человека MonoMac-6 предварительно обрабатывали исследуемыми соединениями, стимулировали LPS и определяли уровень фосфо-c-Jun (Ser63). Как и ожидалось, оба соединения ингибировали фосфорилирование c-Jun в клетках, обработанных LPS (Рисунок 29). Тем самым подтверждается, что активные соединения действительно ингибируют фосфорилирование c-Jun в том же диапазоне концентраций, в котором проявляется их ингибирующее действие на продукцию IL-6 в клетках MonoMac-6.

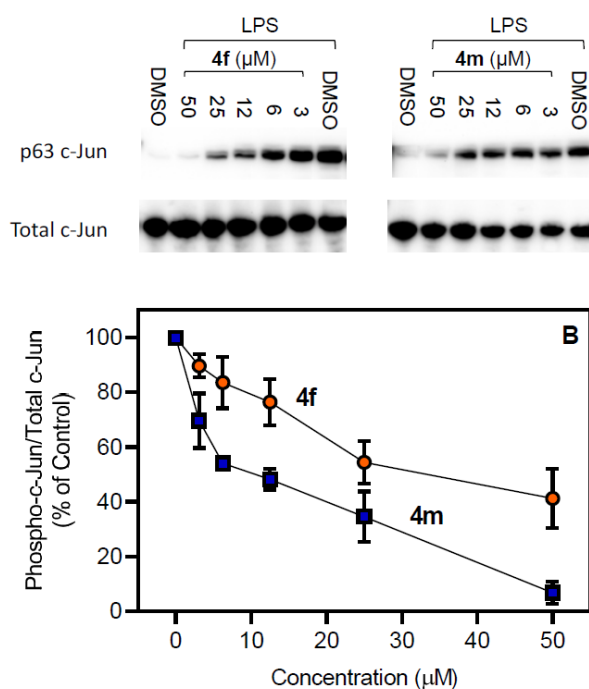
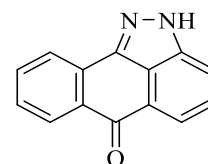
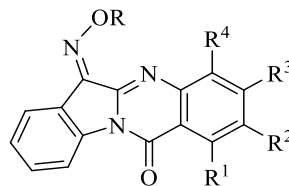
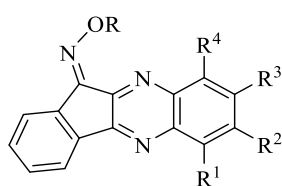


Рисунок 29. Влияние **4f** и **4m** на LPS-индуцированное фосфорилирование c-Jun (Ser63). в Клетки лейкоцитарной лейкемии человека MonoMac-6 предварительно обрабатывали указанными концентрациями **4f** или **4m** в течение 30 минут с последующей обработкой LPS (250 нг/мл) или контрольным носителем (0,5% ДМСО) в течение еще 30 минут. Клетки лизировали, и лизаты анализировали вестерн-блоттингом. Общий JNK (нефосфорилированный) использовали в качестве контроля загрузки лизатов.

Таблица 16. Химические структуры синтезированных производных оксима **IQ-1** и **TRYP-OX** и результаты их исследования на клеточных культурах.



IQ-1, 4a - 4m, 7-9, 10a-h, 12a-g, 14a-c, 16a-b, 18a,b TRYP-OX, 11a-h, 13a-b, 15a-c, 17a-d, 19a,b

SP600125

Соединение	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	THP-1Blue Cell NF- κ B/AP-1	MonoMac-6 Cell IL-6
						IC50, мкМ	
SP600125	-	-	-	-	-	3.4 ± 0.5	5.2 ± 1.2
IQ-1	H	H	H	H	H	2.3 ± 0.8	3.4 ± 0.8
TRYP-OX ^a	H	H	H	H	H	3.8 ± 1.1	3.2 ± 1.2
4a	H	H	F	H	H	0.3 ± 0.1	3.0 ± 0.6
4b	H	Cl	H	H	H	0.9 ± 0.3	1.2 ± 0.4
4c	H	CH ₃	H	Br	H	n.d.	n.d.
4d	H	H	t-Bu	H	H	0.4 ± 0.1	1.0 ± 0.2
4e	H	F	H	F	H	0.4 ± 0.1	2.2 ± 0.2
4f	H	H	F	F	H	1.1 ± 0.4	14.0 ± 2.8
4g	H	F	F	H	H	2.1 ± 0.4	n.d.
4h	H	Br	H	CF ₃	H	2.5 ± 0.6	n.d.
4i	H	Cl	H	CF ₃	H	2.9 ± 0.9	6.2 ± 0.2
4j	H	CF ₃	H	CF ₃	H	n.d.	4.8 ± 0.5
4k	H	H	F	Cl	H	0.6 ± 0.2	2.3 ± 0.4
4l	H	H	H	COOCH ₃	H	n.d.	N.A.
4m	H	CH ₂ MRF	H	H	H	0.1 ± 0.05	0.8 ± 0.1
7	H	F	F	F	F	75.8	4.2
10a	CH ₂ Ph	H	H	H	H	N.A.	N.A.
11a	CH ₂ Ph	H	H	H	H	N.A.	N.A.
10b	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	N.A.	N.A.
11b	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	N.A.	N.A.
10c	CH ₂ CH=CH ₂	H	H	H	H	N.A.	N.A.
11c	CH ₂ CH=CH ₂	H	H	H	H	18.9 ± 1.8	N.A.
10d	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	N.A.	N.A.
11d	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	N.A.	N.A.
10e	CH ₃	H	H	H	H	N.A.	N.A.
11e	CH ₃	H	H	H	H	20.8 ± 5.3	23.5 ± 1.8
10f	CH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N.A.	N.A.
11f	CH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N.A.	N.A.
10g	CH ₂ (PhF ₃)	H	H	H	H	n.d.	n.d.
11g	CH ₂ (PhF ₃)	H	H	H	H	N.A.	N.A.
10h	CH ₂ (PhNO ₂)	H	H	H	H	N.A.	N.A.
11h	CH ₂ (PhNO ₂)	H	H	H	H	N.A.	N.A.
12a	CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	2.5 ± 0.8	3.3 ± 0.7
13a	CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	N.A.	N.A.
12b	CH ₂ COOH	H	H	H	H	N.A.	N.A.
12c	(CH ₂) ₂ OH	H	H	H	H	4.5 ± 1.8	5.9 ± 1.8
12e	CH ₂ (COOEt) ₂	H	H	H	H	N.T.	N.A.
13b	CH ₂ (COOEt) ₂	H	H	H	H	N.A.	N.A.
14a		H	H	H	H	1.1	N.A.
15a		H	H	H	H	14.9	N.A.
14c		H	H	H	H	4.4	N.A.
15c		H	H	H	H	9.1	N.A.
16a		H	H	H	H	n.d.	n.d.
17a		H	H	H	H	8.6	N.A.

16b		H	H	H	H	n.d.	n.d.
17d		H	H	H	H	0.8 ± 0.2	1.7 ± 0.1
18a		H	H	H	H	1.4	N.A.
19a		H	H	H	H	n.d.	n.d.
18b		H	H	H	H	0.6	N.A.
19b		H	H	H	H	n.d.	n.d.

^aNA – отсутствие ингибирования при концентрациях <40 мкМ; NT – соединение нетоксично при концентрациях <40 мкМ; N.A. – не активен; n.d.- нет данных.

Замещенный оксим **12a** обладает наилучшим ингибирующим эффектом в отношении LPS-индуцированной активности NF-κB/AP-1 и продукции IL-6. На рисунке 30 показан дозозависимый ингибирующий эффект **12a** и триптантрин-6-оксима на активность NF-κB/AP-1 и продукцию IL-6. Хотя соединение **12a** обладало более высокой аффинностью к JNK1/3, чем триптантрин-6-оксим, они оба ингибировали фосфорилирование c-Jun, активность NF κB/AP-1 и продукцию IL-6 в аналогичном диапазоне концентраций (Рисунки 30 и 31). Это может быть обусловлено более высокой клеточной проницаемостью триптантрин-6-оксима. Также возможно, что JNK2 играет большую роль в этих клеточных ответах и имеет разный характер связывания с двумя ингибиторами. Соединения **4b**, **4f**, **4m**, **12a** и **17d** имеют значения IC₅₀, близкие к значениям IC₅₀ соединения **SP600125** для ингибирования LPS-индуцированного NF-κB/AP-1 и продукцию IL-6 в биологических клетках (Таблица 15). В соответствии с результатами связывания с JNK соединения **10a-e** и **12b** не ингибируют активность NF-κB/AP-1 или продукцию IL-6 (Таблица 15; примеры показаны на рисунке 30), что подтверждает специфичность использованных нами методик. В отличие от активных оксимов, производные кетонов (данные не представлены), а также триптантрин не ингибировали LPS-индуцированную активность NF-κB/AP-1 или IL-6, даже при концентрациях до 50 мкМ. Все указанные в таблице 15 производные триптантрина не влияли на жизнеспособность клеток в концентрациях до 50 мкМ (данные не представлены), что аналогично отсутствию токсичности, наблюдаемому для исходных соединений [228].

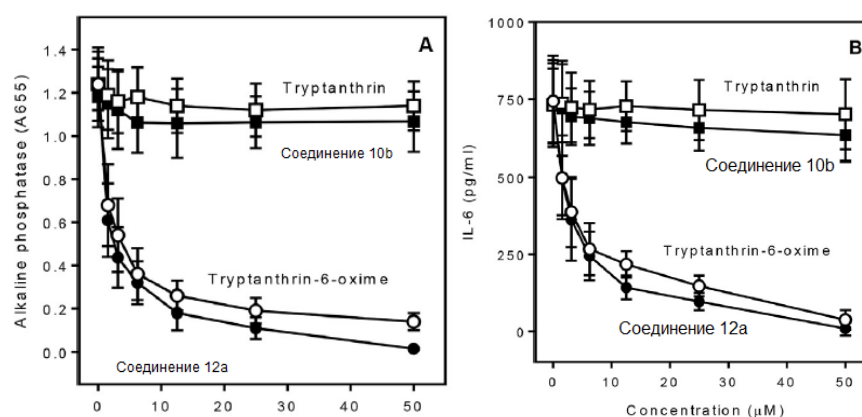


Рисунок 30. Влияние исследуемых соединений на активацию NF-κB/AP-1 и продукцию IL-6.

А. Клетки THP-1Blue В. Клетки MonoMac-6.

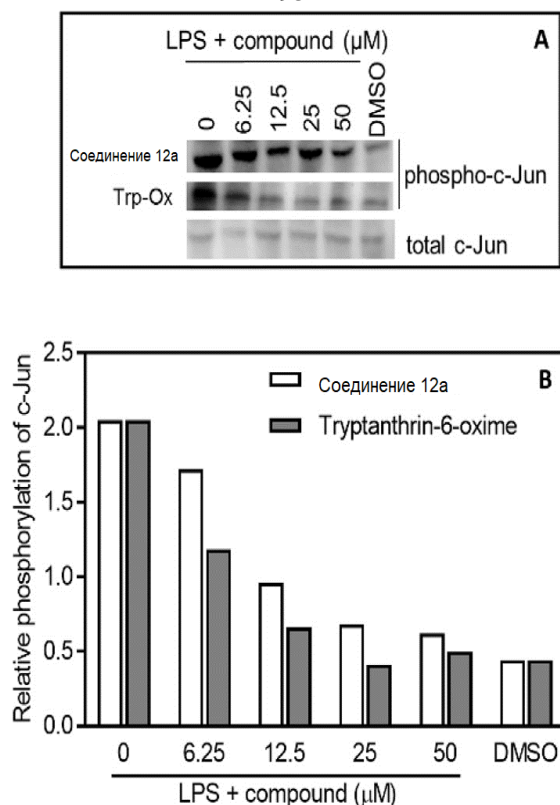


Рисунок 31. Фармакологическое ингибирование фосфорилирования c-Jun (Ser73) исследуемыми соединениями.

Для оценки противовоспалительной активности исследуемых производных триптантрина, соединения **11e**, **11a-d** и **11g-h** также тестировали на их способность ингибировать LPS-индуцированную репортерную активность NF-κB/AP-1 и продукцию IL-6 в клетках лейкоцитарной лейкемии человека THP-1Blue и MonoMac-6 соответственно. В частности, *O*-алкилзамещенные оксими практически не обладают аффинностью к JNK (Таблица 14) и не ингибируют клеточные противовоспалительные ответы (Таблица 15). Однако *O*-ацильные группы обеспечивают очень сходную с исходным оксимом аффинность к JNK с повышенной клеточной противовоспалительной активностью. Это свидетельствует о том, что сложноэфирная связь С-О в ацильных производных распадалась, что приводило к увеличению поглощения клетками. Цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния модификации оксимной группы оксима триптантрина как на связывание с JNK (см. Раздел 6.2.), так и на активность в отношении клеток.

Важно отметить, что результаты таких экспериментов позволяют определить, имеют ли две структуры общий связывающий эпитоп, и какие ключевые различия в соотношениях структура-активность (SAR) существуют между двумя сериями, если таковые имеются. Базовым соединением для изучения биологической активности в этом ряду являлся незамещенный оксим (**TRYP-OX**), который имеет сродство к JNK с селективностью к JNK-1/3 относительно JNK2 (Таблица 15). Кроме того, **TRYP-OX** ингибирует продукцию цитокинов в стимулированных LPS клетках THP-1Blue и MonoMac-6 со значениями IC₅₀ 3.8 и 3.2 мкМ соответственно (Таблица 16).

Соединения с алкильной группой (**11e**, **11b-d**) проявляют слабую активность (или неактивны) на клетках, что предполагает их низкую проницаемость клеток и/или микросомальную нестабильность внутри клеток. Аналогично соответствующим соединениям в ряду производных **IQ-1**, ацилированный оксим **17d** обладал повышенной противовоспалительной активностью, в сравнении с незамещенным оксимом **TRYP-OX**.

Чтобы выяснить, является ли повышенная противовоспалительная активность, наблюдаемая для **17d**, результатом ингибирования JNK, мы оценили влияние этого соединения на фосфорилирование c-Jun в клетках лейкоцитарной лейкемии человека MonoMac-6. Эти клетки предварительно обрабатывали соединением, стимулировали LPS (250 нг/мл) и определяли уровень фосфо-c-Jun (S63) (рисунок 32A). Хотя фосфорилирование может происходить в S63/73 и T91/93 [229, 230], активация S63 происходит во всех случаях. Поэтому было выбрано антитело против фосфо-S63, и проведено сравнение с общим количеством c-Jun. Действительно, мы наблюдали дозозависимое ингибирование фосфорилирования (Рисунок 32B), что дает дополнительные доказательства повышенной проницаемости клеток для соединения **17d**.

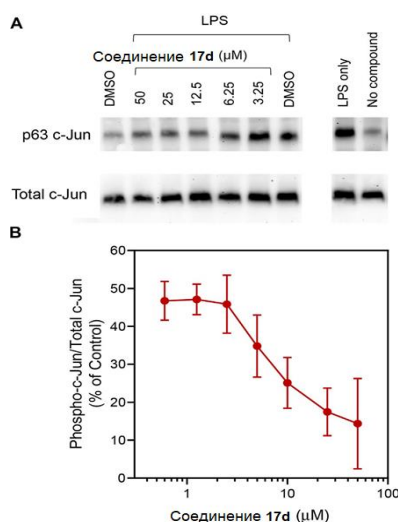


Рисунок 32. Влияние соединения **17d** на LPS-индуцированное фосфорилирование c-Jun (Ser63).

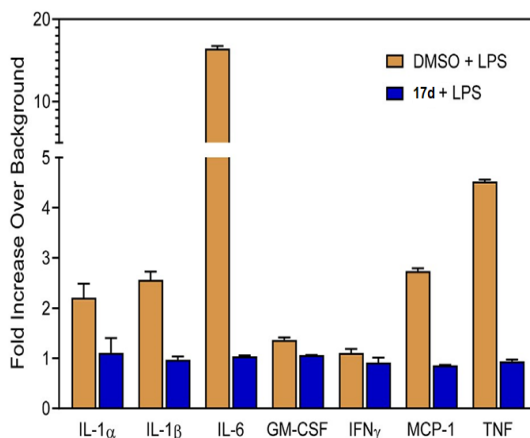


Рисунок 33. Влияние соединения **17d** на продукцию провоспалительных цитокинов в клетках MonoMac-6.

Влияние соединения **17d** на продукцию провоспалительных цитокинов исследовали с использованием набора ELISA для цитокинов человека Multiplex против семи различных цитокинов и хемокинов. Соединение **17d** в концентрации 10 мкМ полностью ингибирует секрецию IL-1 α , IL-1 β , IL-6, фактора некроза опухоли (TNF), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) в клетках лейкоцитарной лейкемии человека MonoMac-6, стимулированных LPS, по сравнению с контрольными клетками, обработанными диметилсульфоксидом (ДМСО). Влияние на продукцию интерферона- γ (IFN- γ) было неубедительным из-за низкой продукции этого цитокина после обработки LPS клеток MonoMac-6 (Рисунок 33). Эти данные дополнительно демонстрируют противовоспалительную активность **17d**.

Таким образом, соединения **4b**, **4f**, **4m**, **12a** и **17d** являются перспективными биологически активными соединениями для разработки противовоспалительных препаратов на их основе.

6.4. Прогноз биодоступности и характеристик ADME *in silico*

Свойства ADME, определяющие либо доступ потенциального лекарства к мишени, либо его элиминацию организмом, необходимы на начальных этапах разработки лекарства [231]. Программа SwissADME реализована в виде онлайн-сервиса (<http://www.swissadme.ch/>), выполняющего анализ структуры химического соединения и оценивающего ряд значений, в том числе физико-химические свойства, показатели липофильности (коэффициент распределения октанол-вода), растворимость в воде и некоторые фармакокинетические параметры (связывание с ферментами печени и др.) [232]. Программа также проверяет соединение на соответствие критериям биодоступности, включая правила Липинского [233-236].

Мы оценили характеристики ADME тетрациклических соединений **4b**, **4f** и **4m**, имеющих наибольшую биологическую активность, с помощью онлайн-инструмента SwissADME. Согласно результатам, представленным в таблице 16, параметры ADME предсказывают возможность проникновения этих трех соединений через гематоэнцефалический барьер, что важно, поскольку JNK3 в основном экспрессируется в центральной нервной системе.

Мы получили радарные графики биодоступности, которые отображают оценку лекарственного сходства (drug-likeness) соединений. Были рассмотрены шесть важных физико-химических свойств, включая липофильность, размер молекулы, полярность, растворимость, конформационная гибкость и ненасыщенность [232]. Обнаружено, что исследованные гетероциклические оксимы в целом обладают удовлетворительными свойствами ADME, а графики свидетельствуют о высокой биодоступности (Рисунок 34). Единственным неблагоприятным свойством была высокая степень ненасыщенности соединений **4b** и **4f**, характерная, впрочем, для большинства производных 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она. Примечательно, что известный эффективный ингибитор JNK, антрапиразолон **SP600125** [237], также имеет высокую ненасыщенность и радар биодоступности, очень похожий на таковой для

соединений **4b** и **4f**. Производное морфолина **4m** содержит больше алифатических групп CH_2 и, таким образом, имеет «лучший» радар биодоступности (Рисунок 30) и более низкую липофильность (Таблица 17). Кроме того, морфолиновая часть легко может быть N-протонирована с образованием соли, что обычно улучшает транспортные характеристики лекарственного средства.

Свойства ADME одного из представителей класса азинов, соединение **21a**, были также исследованы с помощью программы SwissADME, поскольку азин не был исследован на биологическую активность. Показано, что азин **21a** в целом имеет удовлетворительные свойства ADME, как видно из радарного представления биодоступности, показанного на рисунке 34. Единственным неблагоприятным свойством, так же, как и для указанных выше соединений, является высокий показатель ненасыщенности. По сравнению с **SP600125** соединение **21a** имеет более высокую прогнозируемую липофильность, что обычно коррелирует со сниженной растворимостью в воде, повышенным метаболизмом и более медленным выведением. Следует отметить, что более высокая липофильность повышает возможность данного азина проникать через кожу.

Таблица 17. Параметры ADME и биодоступности некоторых производных инденохиноксалина и триптантрина

Свойство	IQ-1	TRYP-OX	21a	4b	4f	4m	17d
Формула	$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$	$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$	$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4$	$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$	$\text{C}_{15}\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$
Молярная масса (г/моль)	247.25	263.25	362.43	281.70	283.23	346.38	305.29
Тяжелые атомы	19	20	28	20	21	26	23
Доля Csp³	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00	0.25	0.06
Ротационные связи	0	0	3	0	0	2	2
Акцепторы Н-связей	4	4	4	4	6	6	5
Доноры Н-связей	1	1	0	1	1	1	0
Молярная рефракция	72.40	74.77	114.42	77.41	72.32	102.38	84.93
Площадь топологической полярной поверхности (tPSA), Å²	58.37	67.48	50.50	58.37	58.37	70.84	73.55
Липофильность (Консенсус Log P_{o/w})	2.56	2.01	4.84	3.08	3.16	2.39	2.46
Проникновение через гематоэнцефалический барьер	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Синтетическая доступность	2.75	2.74	-	2.76	2.84	3.17	3.04
Оценка биодоступности	0.55	0.55	-	0.55	0.55	0.55	0.55

Введение ацильной группы значительно улучшает показатели ADME соединения **17d** по сравнению с его предшественником триптантрин-6-оксимом и известным ингибитором JNK **SP600125**. Сравнительно с триптантрин-6-оксимом и **SP600125**, молекула **17d** обладает более высокой гибкостью и полярностью, что дает возможности для взаимодействия с более широким кругом биомишеней.

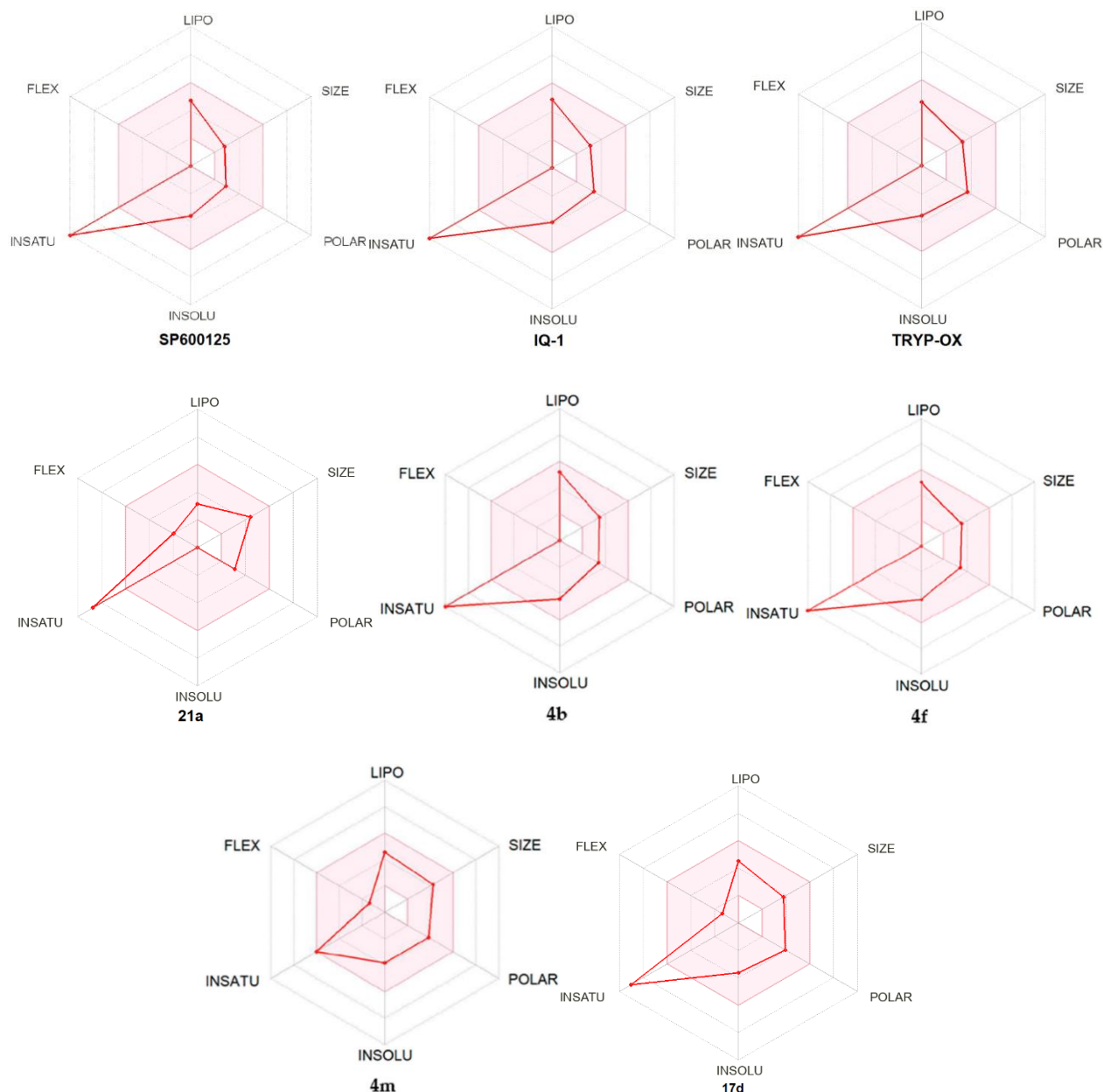


Рисунок 34. Радарные диаграммы биодоступности для соединений **IQ-1**, **TRYP-OX**, **21a**, **17d**, **4b**, **4f**, **4m** и **SP600125**. На графиках показаны параметры LIPO (липофильность), SIZE (молекулярная масса), POLAR (полярность), INSOLU (нерастворимость), INSATU (ненасыщенность) и FLEX (конформационная гибкость).

Согласно рассчитанным параметрам ADME (Таблица 17) и радарам биодоступности (Рисунок 34), ожидается, что указанные соединения будут обладать хорошей биодоступностью.

6.5. Разработка биоматериалов на основе ингибиторов JNK¹⁸

Регенеративная медицина опирается на использование каркасов тканевой инженерии (TES), которые способствуют росту и дифференцировке клеток, позволяя формировать новую ткань с соответствующей структурой и функцией [238]. Однако биоразлагаемые полимерные

¹⁸ Результаты получены совместно с К.С. Станкевич и опубликованы в работе [19].

TES являются инородными объектами, которые могут вызывать воспалительные реакции при имплантации [239]. Воспалительные реакции лейкоцитов на TES можно предотвратить, манипулируя сигналами микросреды, представленными биоматериалом [240]. Прямой подход к модулированию ответов иммунных клеток заключается во включении противовоспалительных агентов в объем или на поверхность биоматериала [241]. Мы предположили, что наши недавно разработанные ингибиторы JNK (**IQ-1** и **12a**) представляют собой перспективные соединения, которые могут быть включены в биоматериалы для модуляции иммунных и воспалительных реакций.

Мы изготовили каркасы для тканевой инженерии на основе поликапролактона (PCL), модифицированные ингибиторами JNK, посредством электропрядения с использованием 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанола в качестве растворителя. Оптимизированные параметры электроформования позволили получить гладкие волокна микронного размера с унимодальным распределением по диаметру. Мы обнаружили, что допирование PCL ингибиторами JNK не ухудшает механические свойства матриц. Наши результаты показывают, что встроенные соединения предположительно связаны с полимерной матрицей за счет гидрофобных взаимодействий и что во время изготовления материала не происходит химического связывания. Соединения высвобождались из изготовленных нами каркасов в два этапа: первоначальное быстрое высвобождение в течение 2 часов с последующим более устойчивым высвобождением в течение остального периода исследования. Чтобы оценить механизм высвобождения, полученные данные были проанализированы с помощью различных кинетических моделей, причем наиболее подходящей оказалась модель Хигучи [242]. Мы обнаружили, что высвобождение соединения в основном контролировалось диффузией Фика [243]. Изготовленные каркасы, допированные активными соединениями **IQ-1** и **12a**, успешно ингибировали воспалительные реакции фагоцитов. Например, активация нейтрофилов человека подавлялась исследуемыми биоматериалами, на что указывало снижение продукции АФК и мобилизации Ca^{2+} . Кроме того, полученные биоматериалы ингибировали LPS-индуцированную репортерную активность NF- κ B/AP-1 в клетках THP-1Blue и продукцию IL-6 клетками MonoMac-6, не влияя на жизнеспособность клеток. Эти эффекты могут быть связаны с высвобождаемыми соединениями, а не с взаимодействием клеток с поверхностью. Таким образом, наши результаты показывают, что допирование TES новыми ингибиторами киназ представляет собой мощный инструмент для предотвращения неблагоприятных иммунных реакций на биоматериалы, а также может рассматриваться как способ доставки лекарств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе впервые синтезирован и исследован ряд из 49 новых производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалина и триптантрина, изучены их физико-химические и биологические свойства. Разработанные методики синтеза этих соединений позволяют получать их с высокими выходами без использования дорогостоящих реагентов и сложных синтетических процедур. Впервые экспериментальным и квантово-химическим методами была изучена люминесценция производных триптантрина, модифицированных по оксимной группе. Некоторые производные триптантрина и 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалина обладают высокими показателями ингибирующей активности в отношении ферментов семейства JNK и противовоспалительной активности, что позволяет говорить о фармакологическом потенциале этих соединений. В настоящей работе описан первый пример синтеза альдазина на основе системы 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалина. Полученные данные свидетельствуют о способности некоторых синтезированных в работе соединений проявлять умеренную цитотоксичность в отношении раковых клеточных линий РС-3 и клеток лейкемии человека МоноМас-6 и ТНР-1.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны удобные методы синтеза неизвестных ранее производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, триптантрина и их оксимов. Обнаружена высокая ингибирующая активность ряда полученных соединений в отношении ферментов семейства JNK, а также противовоспалительная активность на моноцитарных клетках человека.

2. Методом рентгеноструктурного анализа впервые установлена кристаллическая и пространственная структура 6,7,8,9-тетрафтор-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, 6,7,8,9-тетрафтор-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-метил оксима и 6-хлор-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она. Подтверждена региоселективность и определено направление взаимодействия 1,2-диамино-3-хлорбензола с нингидрином. Установлено, что распределение электронной плотности в замещенных 1,2-диаминобензолах во многом определяет региоселективность их гетероциклизации с нингидрином.

3. Синтезирован первый пример азина на основе 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, что открывает возможности для исследования и применения этого класса азинов в органической, координационной и медицинской химии. Методом ЯМР и с помощью квантовохимических расчетов изучена *Z,E*-изомеризация полученного 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он 2-(4-этилбензилиден)гидразона, определен энергетический барьер изомеризации, которая протекает путем плоской инверсии атома азота.

4. Впервые экспериментальными и квантовохимическими методами исследованы люминесцентные свойства *O*-замещенных оксимов триптантрина. Показаны перспективы использования этого ряда соединений для создания флуоресцентных биомаркеров, фотоэлектрических преобразователей и люминофоров.

5. Получены новые представители оксиматов щелочных металлов на основе оксимов триптантрина и 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, которые проявляют умеренную цитотоксичность на раковых клетках простаты РС-3 и клеток лейкемии человека MonoMac-6 и ТНР-1. Синтезированные оксиматы имеют повышенную водорастворимость в сравнении с соответствующими оксимами, что дает возможность их использования для создания новых лекарственных форм с улучшенной биодоступностью.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю д.х.н. А.И. Хлебникову за всестороннюю поддержку в проведении исследований. Также автор благодарит сотрудников Кафедры физической химии ТПУ и Энрико Бенасси (НГУ, Новосибирск) за характеризацию люминисцентных свойств соединений. Отдельно автор выражает благодарность д.м.н. И.А. Щепеткину и всему научному коллективу под руководством профессора М.Т. Квинна (университет штата Монтаны, Кафедра микробиологии и иммунологии, США), к.б.н. Д.Н. Аточину (Сердечно-сосудистый исследовательский центр, отделение кардиологии, Массачусетский госпиталь общего профиля, Чарлстаун, США), М.Б. Плотникову (Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Гольдберга, Томск), В.В. Иванову (ФГБОУ ВО «СибГМУ», Томск) и Е.В. Плотникову (Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, ТПУ, Томск) за помощь в проведении исследований биологической активности. В заключение автор выражает благодарность научному коллективу под руководством С.А. Ляхова (Физико-химический институт им. А.В. Богатского, Национальная академия наук Украины) за плодотворное сотрудничество.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- IQ-18 - 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он
- IQ-1 - 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксим
- TRYP-OX - индоло[2,1-*b*]хиназолин-6,12-диола оксим (триптантрин-6-оксим)
- JNK - с-Jun N-терминальная киназа
- ТГФ - тетрагидрофуран
- DBU - 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
- DMAP - 4-диметиламинопиридин
- DMF - диметилформамид
- ICT - внутримолекулярный перенос заряда
- NLO - нелинейно-оптические процессы
- FMO - граничная молекулярная орбиталь
- НОМО - -высшая занятая молекулярная орбиталь
- LUMO - низшая свободная молекулярная орбиталь
- РСА - рентгеноструктурный анализ
- T_{пл.} – температура плавления
- DMCO - диметилсульфоксид
- DFT - теория функционала плотности
- TDDFT - теория функционала плотности, зависящая от времени
- UFF - универсальное силовое поле
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования
- FBS – эмбриональная бычья сыворотка
- LPS - липополисахарид
- МТТ-тест - тест на метаболическую активность клеток
- МRF - морфолин
- МЭСП - молекулярный электростатический потенциал
- ЛПНП - липопротеины низкой плотности
- ЛПВП - липопротеины высокой плотности
- IL-6 - интерлейкин-6
- TNF - фактор некроза опухоли
- ADME - всасывание, распределение, метаболизм и выведение (absorption, distribution, metabolism, and excretion)
- РС-3 – клетки карциномы предстательной железы
- PCL - поликапролактон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guda R. Novel substituted hydrazono indolo[2,1-*b*]quinazoline-6,12-dione analogues as cytostatic agents: Synthesis, crystal structure, biological evaluation and molecular docking studies / S.Narsimha, R. Babu, S. Muthadi, H. Lingabathula, R. Palabindela, N. R. Yellu, G. Kumar, M. Kasula // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2016. – Vol. 26. – No. 22. – P. 5517-5523.
2. El Remaily M. A. Carbocation Catalysis: Oxa-Diels–Alder Reactions of Unactivated Aldehydes and Simple Dienes / Naidu, V. R., Ni, S., Franzén, J. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – Vol. 2015. – No. 30. – P. 6610-6614.
3. Hou H. Carbon anode materials for advanced sodium-ion batteries / Wei, W., Zhang, Y., & Ji, X. // *Advanced energy materials*. – 2017. – Vol. 7. – No. 24. – P. 1602898.
4. Kawakami J. Antibacterial and antifungal activities of tryptanthrin derivatives / Matsushima, N., Ogawa, Y., Kakinami, H., Nakane, A., Kitahara, H. Nagaki, M., Ito S. // *Transactions of the Materials Research Society of Japan*. – 2011. – Vol. 36. – No. 4. – P. 603-606.
5. Kawakami J. Structure–activity relationship analysis for Antimicrobial activities of Tryptanthrin derivatives using quantum chemical calculations / Matsushima, N., Ogawa, Y., Kakinami, H., Nakane, A., Kitahara, H. Nagaki, M., Ito S. // *Journal of Computer Chemistry, Japan*. – 2013. – Vol. 12. – No. 2. – P. 109-112.
6. Moskovkina T. V. Synthesis of substituted tryptanthrins via oxidation of isatin and its derivatives / Denisenko, M. V., Kalinovskii, A. I., Stonik, V. A. // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – Vol. 49. – P. 1740-1743.
7. Krivogorsky B. Tryptanthrin derivatives as *Toxoplasma gondii* inhibitors—structure–activity-relationship of the 6-position / Nelson, A. C., Douglas, K. A., Grundt, P. // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2013. – Vol. 23. – No. 4. – P. 1032-1035.
8. Gouda R. Application of mathematical models in drug release kinetics of carbidopa and levodopa ER tablets / Baishya H., Qing Z. // *J. Dev. Drugs*. – 2017. – Vol. 6. – No. 02. – P. 1-8.
9. Deryabin P. I. Synthesis and antimicrobial activity of tryptanthrin adducts with ketones / Moskovkina, T. V., Shevchenko, L. S., Kalinovskii, A. I. // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 53. – P. 418-422.
10. Sharma V. M. et al. Novel indolo[2,1-*b*]quinazoline analogues as cytostatic agents: synthesis, biological evaluation and structure–activity relationship / Prasanna, P., Seshu, K. A., Renuka, B., Rao, C. L., Kumar, G. S, C.Seshagiri Rao, N.V.S.Rao Mamidi, Dhanvanthri S. Deevi, R. Ajaykumar, R. Rajagopalan // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2002. – Vol. 12. – No. 17. – P. 2303-2307.
11. Tseng C. H. Discovery of indeno[1,2-*b*]quinoxaline derivatives as potential anticancer agents / Chen, Y. R., Tzeng, C. C., Liu, W., Chou, C. K., Chiu, C. C., Chen, Y. L. // *European journal of medicinal chemistry*. – 2016. – Vol. 108. – P. 258-273.

12. Pearson, B.D. Indenoquinolines. III. Derivatives of 11*H*-Indeno[1,2-*b*]quinoxaline and Related Indenoquinolines / B.D. Pearson, R.A. Mitsch, N.H. Cromwell // *J. Org. Chem.* - 1962. - Vol. 27. - No. 5. - P. 1674–1678.
13. A.P Lakeev. Quantification of a promising JNK inhibitor and nitrovasodilator IQ-1 and its major metabolite in rat plasma by LC–MS/MS / G.A Frelikh, E.A Yanovskaya , A.R Kovrizhina, V.V Udut // *Bioanalysis.* – 2023. – Vol. 14. – No.22. – P. 1423-1441.
14. I.A. Schepetkin. Design, synthesis and biological evaluation of novel *O*-substituted tryptanthrin oxime derivatives as c-Jun N-terminal kinase inhibitors / A.R. Kovrizhina, K.S. Stankevich, A.I. Khlebnikov, L.N. Kirpotina, M.T. Quinn, M.J. Cook // *Frontiers in Pharmacology.* – 2022. – No. 13:958687.
15. I.A. Schepetkin. Neuroprotective Effects of the Lithium Salt of a Novel JNK Inhibitor in an Animal Model of Cerebral Ischemia-Reperfusion / G.A. Chernysheva, O.I. Aliev, L.N. Kirpotina, V.I. Smol'yakova, A.N. Osipenko, M.B. Plotnikov, A.R. Kovrizhina, A.I. Khlebnikov, E.V. Plotnikov, M.T. Quinn // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10. – No. 9. – P. 2119.
16. S.A. Liakhov. Novel c-Jun N-Terminal Kinase (JNK) Inhibitors with an 11*H*-Indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one Scaffold / I.A. Schepetkin, O.S. Karpenko, H.I. Duma, N.M. Haidarzhy, L.N. Kirpotina, A.R. Kovrizhina, A.I. Khlebnikov, I.Y. Bagryanskaya, M.T. Quinn // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26. – No. 18. – P. 5688.
17. A.R. Kovrizhina. Ethyl 5-Oxo-5-(((12-oxoindolo[2,1-*b*]quinazolin-6(12*H*)-ylidene)amino)oxy) pentanoate / A.A. Kolpakova, A.A. Kuznetsov, A.I. Khlebnikov // *Molbank.* – 2022. – Vol. 2022. – No. 4. – P. M1451.
18. A.R. Kovrizhina. 11*H*-Indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one-2-(4-ethylbenzylidene)hydrazine / E.I. Samorodova, A.I. Khlebnikov // *Molbank.* – 2021. – Vol. 2021. – No. 4. – P. M1299.
19. K.S. Stankevich. Poly (ϵ -caprolactone) Scaffolds doped with c-Jun N-terminal kinase inhibitors modulate phagocyte activation / I.A. Schepetkin, S.I. Goreninskii, A.K. Lavrinenko, E.N. Bolbasov, A.R. Kovrizhina, L.N. Kirpotina, V.D. Filimonov, A.I. Khlebnikov, S.I. Tverdokhlebov, M.T. Quinn // *ACS Biomaterials Science & Engineering.* – 2019. – Vol. 5. – No. 11. – P. 5990-5999.
20. I.A. Schepetkin. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of 11*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one derivatives and tryptanthrin-6-oxime as c-Jun N-terminal kinase inhibitors / A.I. Khlebnikov, A.S. Potapov, A.R. Kovrizhina, V.V. Matveevskaya, M.L. Belyanin, D.N. Atochin, S.O. Zanoza, N.M. Gaidarzhy, S.A. Lyakhov, L.N. Kirpotina, M.T. Quinn. // *European journal of medicinal chemistry.* – 2019. – Vol. 161. – P. 179-191.
21. Кайдаш О.А. Средство, обладающее гипополипидемической активностью / Хлебников А.И., Щепёткин И.А., Иванов В.В., Коврижина А.Р., Буйко Е.Е., Перица Е.А. Патент на изобретение RU 2732503 C1, 18.09.2020. Заявка № 2020104977 от 04.02.2020.

22. А.Р. Коврижина. Исследование люминесценции производных триптантрин-6-оксима / М.М. Алексеева, Е.И. Короткова, А.И. Хлебников, Э. Бенасси // Актуальные проблемы органической химии. – Шерегеш, 2022. – С. 79-79.
23. A.R. Kovrizhina. New analogs of tryptanthrin-6-oxime as perspective JNK inhibitors / A.I. Khlebnikov, I.A. Schepetkin // Сборник тезисов XII Международной конференции молодых ученых. – Санкт-Петербург, 2021. - P.579.
24. А.Р. Коврижина. Синтез первых полифторированных производных 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она // Перспективы развития фундаментальных наук: сборник научных трудов XVIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых - Томск, 2021. – Т. 2. – С. 116-118.
25. А.Р. Коврижина. Методы модификации кето-группы и оксимного фрагмента оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и триптантрина / А.А. Кузнецов, Е.И. Самородова, А.И. Хлебников // Сборник тезисов Всероссийского конгресса по химии гетероциклическим соединениям «KOST2021». - Сочи, 2021.- С.217.
26. А.А. Кузнецов. Метод получения новых о-ацилоксимов триптантрина / А.Р. Коврижина // Перспективы развития фундаментальных наук: сборник научных трудов XVIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Томск, 2021. – Т. 2. – С. 134-136.
27. А.А. Кузнецов. Синтез новых *O*-ацилоксимов на основе гетероциклической системы 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она / А.Р. Коврижина, А. И. Хлебников // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков ЛП Кулёва и НМ Кижнера, посвященной 125-летию со дня основания Томского политехнического университета. – Томск, 2021. – Т. 1. – С. 201-202.
28. Е. И. Самородова. Синтез новых альдазинов 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она / А.Р. Коврижина // Сборник научных трудов XVIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых.- Томск, 2021.- С. 229-231.
29. А.Р. Коврижина. Синтез *O*-*R*-замещенных аналогов оксима 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она как потенциальных ингибиторов JNK3 / А.И. Хлебников, И.А. Щепёткин // Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней (WSOC 2020): сборник тезисов Всероссийской научной конференции. –Красновидово, 2020. -С.126.
30. Yashwantrao G. Recent advances in the synthesis and reactivity of quinoxaline / Saha S. // Organic Chemistry Frontiers. – 2021. – Vol. 8. – No. 11. – P. 2820-2862.
31. Ruhemann, S. Cyclic di- and tri-ketones // J. Chem. Soc. Trans. - 1910. - Vol. 97. - P. 1438–1449.

32. Wu, P. /Su, Y., Liu, X., Yang, B., He, Q., Hu, Y. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol.20. – P.23.
33. Leslie W. Synthesis of some 11*H*- indeno[1,2-*b*]quinoxaline-11-ones / D. J. Desneves, A.C. Ross. // *Tetrahedron.* – 1993. – Vol.49. – No.43. - P.9823-9828.
34. Haswell S. J. Microwave-enhanced chemistry: fundamentals, sample preparation, and applications / Kingston H. M. // American Chemical Society. -1997.
35. Loupy A. Microwaves in organic synthesis / de la Hoz A. // John Wiley & Sons. - 2013.
36. Brittany L. Microwave synthesis: Chemistry at the speed of light / Hayes D. // *Cem. Publ. USA.* – 2002.
37. Varma R. S. Advances in green chemistry: Chemical synthesis using microwave irradiation // Astra Zeneca Research Foundation. - 2002.
38. CO K. Stadler A. Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry // Wiley. – 2005.
39. Azizian J. Microwave-assisted one-pot synthesis of some dicyano-methylene derivatives of indenoquinoxaline and tryptanthrin under solvent free conditions / Mohammadizadeh, M. R., Zomorodbakhsh, S., Mohammadi, A. A., Karimi, A. R. // *Arkivoc.* – 2007. – Vol. 15. – P. 24-30.
40. Israel M. 6*H*-indeno[1,2-*b*]pyrido[3,2-*e*]pyrazines. A new heterocyclic ring system // *J. Heterocycl. Chem.* - 1972. - Vol. 9. – No. 2. - P. 255–262.
41. Schunk E. Zur Kenntniss der rothen Isomeren des Indigotins und über einige Derivate des Isatins / Marchlewski L. // *Chemische Berichte.* – 1895. – Vol. 28. – P. 2525-2531.
42. Shibinskaya M. O. et al. Synthesis and biological activity of 7*H*-benzo [4,5]indolo[2,3-*b*]quinoxaline derivatives / Karpenko, A. S., Lyakhov, S. A., Andronati, S. A., Zholobak, N. M., Spivak, N. Y., N.A. Samochina, L. M. Shafran, M.Ju. Zubritsky, V. F. Galat // *European journal of medicinal chemistry.* – 2011. – Vol. 46. – No. 2. – P. 794-798.
43. L.M. Gornostaev. On the reactivity of benzo[*a*]phenazine-5,6-dione 7-oxides with methanolic alkali and pyrrolidine. / T.A. Rukovets, E. V. Arnold, T.I. Lavrikova, J.G. Khalyavina, I.S. Kryukovskaya // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – Vol.51. – P.166–169.
44. Yadav J. S. Dy (OTf) 3 as a versatile catalyst for the synthesis of 3-pyrrolyl-indolinones and pyrrolyl-indeno[1,2-*b*]quinoxalines / Reddy, B. S., Jain, R., Reddy, C. S. // *Tetrahedron letters.* – 2007. – Vol. 48. –No. 18. – P. 3295-3298.
45. Azizian J. Silica sulfuric acid-catalyzed reaction of 4-hydroxy proline with 11*H*-indeno[1,2-*b*] quinoxalin-11-one and isatin derivatives: A novel synthesis of new pyrrole compounds / Karimi, A. R., Kazemizadeh, Z., Mohammadi, A. A., Mohammadizadeh, M. R. // *Synthesis.* – 2005. – Vol. 2005. –No. 07. – P. 1095-1098.
46. Eldeken G. A. Synthesis, Biological Activities and Molecular Docking analysis of a Novel Series of 11*H*-Indeno [1,2-*b*]quinoxalin-11-one Derivatives / El-Samahy, F. A., Zayed, E. M., Osman, F. H., & Elgemeie, G. E. // *Journal of Molecular Structure.* – 2022. – Vol. 1261. – P. 132929.

47. Laloi-Diard M. Enhanced reactivity of an α -nucleophile in water-dimethyl sulfoxide mixtures. A transition state effect / Verchere, J. F., Gosselin, P., Terrier, F. // *Tetrahedron letters*. – 1984. – Vol. 25. – No. 12. – P. 1267-1268.
48. Bordwell F. G. Equilibrium acidities and homolytic bond dissociation energies of the HO bonds in oximes and amidoximes / Ji G. Z. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1992. – Vol. 57. – No. 11. – P. 3019-3025.
49. Bordwell F. G. Equilibrium acidities and homolytic bond dissociation enthalpies of m- and p-substituted benzaldoximes and phenyl methyl ketoximes / Zhao Y., Cheng J. P. // *Journal of physical organic chemistry*. – 1998. – Vol. 11. – No. 1. – P. 10-14.
50. Ensley H. E. Kinetic and thermodynamic syn deprotonation of o-tetrahydropropyranil oximes / Lohr R. // *Tetrahedron Letters*. – 1978. – Vol. 19. – No. 16. – P. 1415-1418.
51. Jung M. E. Reactions of oxime dianions: Stereospecificity in alkylation / Blair P. A., Lowe J. A. // *Tetrahedron Letters*. – 1976. – Vol. 17. – No. 18. – P. 1439-1442.
52. Edwards J. O. The factors determining nucleophilic reactivities / Pearson R. G. // *Journal of the American chemical society*. – 1962. – Vol. 84. – No. 1. – P. 16-24.
53. Aubort J. D. Enhanced reactivity of nucleophiles: the “ α -effect” in reactions of benzyl bromide / Hudson R. F. // *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*. – 1970. – Vol. 20. – P. 1378-1379.
54. Uchiyama K. Synthesis of dihydropyrroles and tetrahydropyridines by the intramolecular cyclization of O-methylsulfonyloximes having an active methine group / Yoshida, M., Hayashi, Y., Narasaka, K. // *Chemistry letters*. – 1998. – Vol. 27. – No. 7. – P. 607-608.
55. Yoshida M. Synthesis of 3,4-Dihydro-2H-pyrroles from γ,δ -Unsaturated Ketone O-Acetyloximes / Kitamura M., Narasaka K. // *Chemistry letters*. – 2002. – Vol. 31. – No. 2. – P. 144-145.
56. Olah G. A. *Synthetic Methods and Reactions*; 64.1 Preparation of Nitrites from Amides and Aldoximes with Chlorosulfonyl Isocyanate, an Effective and Mild Dehydrating Agent / Vankar Y. D., Garcia-Luna A. // *Synthesis*. – 1979. – Vol. 1979. – No. 03. – P. 227-228.
57. Carotti A. An easy, high-yield conversion of aldoximes to nitriles / Campagna F., Ballini R. // *Synthesis*. – 1979. – Vol. 1979. – No. 01. – P. 56-58.
58. Buron C. A new straightforward formation of aminoisoxazoles from isocyanides / El Kaïm L., Uslu A. // *Tetrahedron letters*. – 1997. – Vol. 38. – No. 46. – P. 8027-8030.
59. Reißig H. U. On the mechanism of diels-alder reactions of nitroso alkenes: exo/endo selectivity, stereospecificity, E/Z selectivity, and relative reactivity of various olefins / Hippeli C., Arnold T. // *Chemische Berichte*. – 1990. – Vol. 123. – No. 12. – P. 2403-2411.
60. Wang S., Liu S., Zhang J., Zhang W., Jiang G., Fan X., Xie Y., Li S., Zhou G., Qin X.S. // Patent Agency, National Patent and Trademark Office, Ltd. 13112 Patent No. 201310248361. 3, Jun.20,2013.

61. Lewis M. The supramolecular architecture of 4-aminoacetophenone(1-(4-fluorophenyl)ethylidene)hydrazone hydrate. Double T-contacts and extremely low-density water layers in a mixed azine / Barnes C. L., Glaser R. // *Canadian journal of chemistry*. – 1998. – Vol. 76. – No. 10. – P. 1371-1378.
62. Shah S. N. Thermolysis of semicarbazones to the corresponding azines through reactive N-substituted isocyanate intermediates / Chudgar N. K. // *Molecules*. – 2000. – Vol. 5. – No. 4. – P. 657-664.
63. Gopal B. Quinoxaline based redox relay receptor for iodide ions and its application towards real sample analysis and logic gate function / Velmathi S. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2018. – Vol. 256. – P. 126-134.
64. Goma M. A. M. Synthesis and characterization of N'-(11 H-indeno[1,2-b]quinoxalin-11-ylidene) benzohydrazone amides as potential antimicrobial agents / El-Katatny M. H., Ali H. A. // *Synthetic Communications*. – 2020. – Vol. 50. – No. 18. – P. 2819-2829.
65. Hartzler H. D. Reaction of acetone azine and p-toluenesulfonyl azide // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1971. – Vol. 36. – No. 23. – P. 3629-3630.
66. Tantawy E. S. Synthesis, characterization of some pyrazine derivatives as anti-cancer agents: In vitro and in Silico approaches / Amer, A. M., Mohamed, E. K., Abd Alla, M. M., Nafie, M. S. // *Journal of Molecular Structure*. – 2020. – Vol. 1210. – P. 128013.
67. Abd El Salam H. A. Synthesis, Molecular Modeling and Biological Evaluation of Indeno [1,2-*b*]quinoxaline Derivatives as Antifungal and Antibacterial Agents / H. A., El-Bendary, M. A., Ibrahim, M., El-Samahy, F. A. // *Egyptian Journal of Chemistry*. – 2020. – Vol. 63. – No. 7. – P. 2577-2590.
68. von Sommaruga E. Über die Moleculargröße des Indigos // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1879. – Vol. 195. – No. 3. – P. 302-313.
69. Tucker A. M. The chemistry of tryptanthrin and its derivatives / Grundt P. // *Arkivoc*. – 2012. – Vol. 1. – P. 546-569.
70. Perkin A. G. An oxidation product of indigotin // *Proceedings of the Chemical Society London*. – 1906. – Vol. 22. – P. 198-199.
71. Schindler F. Tryptanthrin, ein von Tryptophan abzuleitendes Antibioticum aus *Candida lipolytica* / Zähner H. // *Arch. Mikrobiol*. – 1971. – Vol. 79. – P. 187.
72. Honda, G.; Tosirisuk, V.; Tabata, M. // *Planta Med*. -1980.- No.38. – P.275.
73. Li Q. Studies on the antifungal constituent of Qing Dai (*Isatis indigotica*) / Jin, J., Chong, M., Song, Z. // *Chin. Tradit. Herb. Drugs*. – 1983. – Vol. 14. – P. 440-441.
74. Wu X. Chemical constituents of *Isatis indigotica* / Liu, Y., Sheng, W., Sun, J., Qin, G. // *Planta medica*. – 1997. – Vol. 63. – No. 01. – P. 55-57.
75. Li B. et al. *Yaoxue Xuebao*. - 2000. – Vol. 35. – P. 508.

76. Danz H. Inhibitory activity of tryptanthrin on prostaglandin and leukotriene synthesis / Stoyanova, S., Thomet, O. A., Simon, H. U., Dannhardt, G., Ulbrich, H., Hamburger, M. // *Planta Medica*. – 2002. – Vol. 68. – No. 10. – P. 875-880.
77. Ruan J. Studies on chemical constituents in leaf of *Isatis indigotica* / Zou J., Cai Y. // *China Journal of Chinese Materia Medica*. – 2005. – P. 1525-1526.
78. Mitscher L. A. A search for novel chemotherapy against tuberculosis amongst natural products / Baker W. R. // *Pure and Applied Chemistry*. – 1998. – Vol. 70. – No. 2. – P. 365-371.
79. Lin Y. K. Anti-inflammatory effects of the extract of *indigo naturalis* in human neutrophils / Leu, Y. L., Huang, T. H., Wu, Y. H., Chung, P. J., Pang, J. H. S., Hwang, T. L. // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2009. – Vol. 125. – No. 1. – P. 51-58.
80. George V. Tryptanthrin from *Wrightia tinctoria* / Koshy, A. S., Singh, O. V., NAYAR, M. S., Pushpagan, P. // *Fitoterapia (Milano)*. – 1996. – Vol. 67. – No. 6. – P. 553-554.
81. Sen A. K. Couroupitine A, a new alkaloid from *Couroupita guianensis* / Mahato S. B., Dutta N. L. // *Tetrahedron Letters*. – 1974.
82. Bergman J. The structure of some indolic constituents in *Couroupita Guaianensis* Aubl. / JO, L. // *Tetrahedron Lett* – 1977. – P. 2625.
83. Garcellano R. C. Isolation of tryptanthrin and reassessment of evidence for its isobaric isostere wrightiadione in plants of the *Wrightia* Genus / Moinuddin, S. G., Young, R. P., Zhou, M., Bowden, M. E., Renslow, R. S, Yasemin Y., Dennis G. T., Sean M. C., Christopher D. C., Gabe N., Isaac K. A., Yehia M. I., Rui M., Scott G. F. , Norman G. L., Alicia M. A., John R. C. // *Journal of natural products*. – 2018. – Vol. 82. – No. 3. – P. 440-448.
84. Jao C. W. Isolation, structure elucidation, and synthesis of cytotoxic tryptanthrin analogues from *Phaius mishmensis* / Lin, W. C., Wu, Y. T., Wu, P. L. // *Journal of natural products*. – 2008. – Vol. 71. – No. 7. – P. 1275-1279.
85. Witt A. Recent developments in the field of quinazoline chemistry / Bergman J. // *Current Organic Chemistry*. – 2003. – Vol. 7. – No. 7. – P. 659-677.
86. Wang C. Progress in the synthesis of natural product tryptanthrin and its derivatives / Jianli L., Xiaoli S. // *Chemistry Online*. – 2007. – Vol. 70. – P. 89-95.
87. Kaur R. Recent synthetic and medicinal perspectives of tryptanthrin / Manjal, S. K., Rawal, R. K., Kumar, K. // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2017. – Vol. 25. – No. 17. – P. 4533-4552.
88. German Patent belongs to *Farbwerke vonmalls Meister, Lucius and Bruning*. - 1913. Oxidation product. DE 276. –No.808.
89. Lee S. K. Identification of a tryptanthrin metabolite in rat liver microsomes by liquid chromatography/electrospray ionization-tandem mass spectrometry / Kim, G. H., Kim, D. H., Kim, D. H., Jahng, Y., Jeong, T. C. // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2007. – Vol. 30. – No. 10. – P. 1991-1995.

90. Gilman R. E. Scanning tunneling microscopy of 8-fluoroindolo[2,1-b]quinazolin-6,12-dione (8-fluorotryptanthrin) at the graphite– solution interface: fully resolved molecular orbitals / Novak, M. J., Baum, J. C., Olson, J. A. // *The Journal of Physical Chemistry C*. – 2008. – Vol. 112. – No. 37. – P. 14545-14548.
91. Grandolini G. Synthesis and antimicrobial activity of some new derivatives of 6,12-dihydroindolo[2,1-b]quinazolin-6,12-dione / Ambrogi, V., Perioli, L., Giannangeli, M., Jovicevic, L., Rossi, V. // *Il Farmaco (Pavia)*. – 1997. – Vol. 52. – No. 11. – P. 679-683.
92. Liu, J.; Wang, C.; Liu, Z. *Chin. Pat. CN101177428A*. - 2008.
93. Friedländer P. Über ein Oxydationsprodukt des Indigblaus / Roschdestwensky N. // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1915. – Vol. 48. – No. 2. – P. 1841-1847.
94. Jahng K. C. One-pot synthesis of simple alkaloids: 2,3-polymethylene-4(3H)-quinazolinones, luotonin A, tryptanthrin, and rutaecarpine / Kim, S. I., Kim, D. H., Seo, C. S., Son, J. K., Lee, S. H., Lee, E.S., Jahng, Y. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2008. – Vol. 56. – No. 4. – P. 607-609.
95. Kumar, A. β -Cyclodextrin catalysed synthesis of tryptanthrin in water // *Green Chem.* - 2011. - Vol. 13. -No.1. - P. 51–54.
96. Son J. K. A simple synthesis of tryptanthrin / Park J. G., Jahng Y. // *Heterocyclic Communications*. – 2003. – Vol. 9. – No. 6. – P. 621-624.
97. Wang, C. Cu-catalyzed synthesis of tryptanthrin derivatives from substituted indoles // *Org. Lett.* - 2013. - Vol. 15. – No.12. - P. 2982–2985.
98. Potewar, T.M. Synthesis of tryptanthrin and deoxyvasicinone by a regioselective lithiation-intramolecular electrophilic reaction approach // *Arkivoc.* - 2008. - P. 100–108.
99. Pattarawarapan M. Divergent Synthesis of Methylisatoid and Tryptanthrin Derivatives by Ph₃P–I₂-Mediated Reaction of Isatins with and without Alcohols / Wiriya, N., Hongsibsong, S., Phakhodee, W. // *The Journal of organic chemistry*. – 2020. – Vol. 85. – No. 23. – P. 15743-15751.
100. Kawaguchi, H.; Mizuta, Y.; Sugai, F.; Saito, S.; Matsumoto, S.; Fukami, T.; Yamazato, I.; Uegaito, H.; Tanaka, Y., et al. *Eur. Pat. Appl. EP0718298A1*. – 1996.
101. Du J. Novel tryptanthrin derivatives with benzenesulfonamide substituents: Design, synthesis, and anti-inflammatory evaluation / Liu, P., Zhu, Y., Wang, G., Xing, S., Liu, T., Xia, J. Dong, S. Lv, N. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2023. – Vol. 246. – P. 114956.
102. Baker, W. R.; Mitscher, L. A. *PCT Int. Appl. WO9513807A1*. – 1995.
103. Beyrati M. One-pot, three-component synthesis of spiroindoloquinazoline derivatives under solvent-free conditions using ammonium acetate as a dual activating catalyst / Hasaninejad A. // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – Vol. 58. – No. 20. – P. 1947-1951.

104. Brandão P. Petasis adducts of tryptanthrin–synthesis, biological activity evaluation and druglikeness assessment / Marques, C., Pinto, E., Pineiro, M., Burke, A. J. // *New Journal of Chemistry*. – 2021. – Vol. 45. – No. 32. – P. 14633-14649.
105. Butler K. Cyclic amidines. Part XIV. Derivatives of 7H-5,6a,12-triazabenz[a]anthracene / Partridge M. W., Waite J. A // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1960. – P. 4970-4976.
106. Bergman J. Reduction and stereochemical studies through nmr and X-ray techniques of indolo[2,1-b]quinazolines / Tilstam U., Törnroos K. W. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1987. – P. 519-527.
107. Baiocchi L. Synthesis and antimicrobial activity of some new indolo[2,1-b]quinazolin-6(12H)ones / Giannangeli, M., Rossi, V., Ambrogi, V., Grandolini, G., Perioli, L. // *Farmaco (Societa Chimica Italiana: 1989)*. – 1993. – Vol. 48. – No. 4. – P. 487-501.
108. O'Neill C. Products from indigo-blue // *Chem. News*. – 1892. – Vol. 65. – P. 124.
109. Zou J. C. Research of several trace components in Indigo Naturalis: isolation, identification and synthesis of tryptanthrin and qingdainone / Huang L. // *Acta Pharm. Sin.* – 1985. – Vol. 20. – No. 1. – P. 45-51.
110. Zeide O. A. The action of chloropyridine on anthranilic acid / Chelintsev G. V. // *Journal of General Chemistry*. – 1937. – Vol. 7. – P. 2318-2323.
111. Lee S. K. Identification of a tryptanthrin metabolite in rat liver microsomes by liquid chromatography/electrospray ionization-tandem mass spectrometry / Kim, G. H., Kim, D. H., Kim, D. H., Jahng, Y., Jeong, T. C. // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2007. – Vol. 30. – No. 10. – P. 1991-1995.
112. Nelson A. C. Formation of tryptanthrin compounds upon Oxone-induced dimerization of indole-3-carbaldehydes / Kalinowski, E. S., Jacobson, T. L., Grundt, P. // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – Vol. 54. – No. 50. – P. 6804-6806.
113. Moskovkina T. V. Synthesis of substituted tryptanthrins via oxidation of isatin and its derivatives / Denisenko, M. V., Kalinovskii, A. I., Stonik, V. A. // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – Vol. 49. – P. 1740-1743.
114. Guentner, A.; Seybold, G.; Wagenblast, G. Ger. Offen. DE4114990A11992.
115. Kikumoto R. The reactions of oxindoles and isatin with nitrobenzyl chlorides: Formation of 2'-hydroxy-spiro[2H-indole-2, 3'-3'H-indole] / Kobayashi T. // *Tetrahedron*. – 1966. – Vol. 22. – No. 10. – P. 3337-3343.
116. Azizian J. Synthesis of some new 6-substituted quinazolino[4,3-b]quinazolin-8-ones under solvent-free conditions / Mohammadi, A. A., Karimi, A. R., Mohammadizadeh, M. R. // *Journal of Chemical Research*. – 2004. – Vol. 2004. – No 6. – P. 435-437.

117. Cornforth J. Isatin chloride: A phantom. Reactions of 2-(2,2-dichloro-2,3-dihydro-3-oxoindol-1-yl)-3H-indol-3-one / Hitchcock P. B., Rozos P. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1996. – No. 23. – P. 2787-2792.
118. Rodstein M. E. rac-(6S)-6-Hydroxy-6-{2-[2-(propan-2-ylidene)hydrazinylidene]propyl}indolo[2,1-b]quinazolin-12(6H)-one / Steffen, P. D., Krivogorsky, B., Grundt, P. // *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*. – 2011. – Vol. 67. – No. 10. – P. 2695-2696.
119. Guda R. Design, synthesis and biological evaluation of 8-substituted-6-hydrazonoindolo[2,1-b]quinazolin-12 (6H)-one scaffolds as potential cytotoxic agents: IDO-1 targeting molecular docking studies / Korra, R., Balaji, S., Palabindela, R., Eerla, R., Lingabathula, H., Narsimha R.Y., Girijesh K., Mamatha K. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2017. – Vol. 27. – No. 20. – P. 4741-4748.
120. Palabindela R. Novel tryptanthrin hybrids bearing aminothiazoles as potential EGFR inhibitors: Design, synthesis, biological screening, molecular docking studies, and ADME/T predictions / Guda, R., Ramesh, G., Myadaraveni, P., Banothu, D., Ravi, G., Korra, R., Mekala, H., Kasula, M. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2022.
121. Bureš F. Fundamental aspects of property tuning in push–pull molecules // *Rsc Advances*. – 2014. – Vol. 4. – No. 102. – P. 58826-58851.
122. Ohmori Y. Development of organic light-emitting diodes for electro-optical integrated devices // *Laser & Photonics Reviews*. – 2010. – Vol. 4. – No. 2. – P. 300-310.
123. Makitra R. G. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry / Reichardt, C. // *Russian journal of general chemistry*. – 2005. – Vol. 75. – No. 4. – P. 664-664.
124. Y. Lin, Y. Li, X. Zhan // *Chem. Soc. Rev.*-2012.-No 41.-P. 42-45.
125. Coe B. J. Molecular materials possessing switchable quadratic nonlinear optical properties / Clays, K., Persoons, A., Ward, M. D., McCleverty, J. // *Chemistry—A European Journal*. – 1999. – Vol. 5. – No. 9. – P. 2464-2471.
126. Asselberghs I. Switching of molecular second-order polarisability in solution // *Journal of Materials Chemistry*. – 2004. – Vol. 14. – No. 19. – P. 2831-2839.
127. Nozik A. J. Introduction to solar photon conversion / Miller J. // *Chemical reviews*. – 2010. – Vol. 110. – No. 11. – P. 6443-6445.
128. Wu Y. Organic sensitizers from D– π –A to D–A– π –A: effect of the internal electron-withdrawing units on molecular absorption, energy levels and photovoltaic performances / Zhu W. // *Chemical Society Reviews*. – 2013. – Vol. 42. – No. 5. – P. 2039-2058.
129. Duan C. Recent advances in water/alcohol-soluble π -conjugated materials: new materials and growing applications in solar cells / Zhang, K., Zhong, C., Huang, F., Cao, Y. // *Chemical Society Reviews*. – 2013. – Vol. 42. – No. 23. – P. 9071-9104.

130. Batail P. Introduction: molecular conductors // *Chemical Reviews*. – 2004. – Vol. 104. – No. 11. – P. 4887-4890.
131. Forrest S. R. Introduction: organic electronics and optoelectronics / Thompson M. E. // *Chemical Reviews*. – 2007. – Vol. 107. – No. 4. – P. 923-925.
132. Su S. J. Three-carbazole-armed host materials with various cores for RGB phosphorescent organic light-emitting diodes / Cai C., Kido J. // *Journal of Materials Chemistry*. – 2012. – Vol. 22. – No. 8. – P. 3447-3456.
133. Wong K. T. Control of the arrangement of dipolar orientation of pyrimidine inside the conjugated backbone / Hsu C. C. // *Organic Letters*. – 2001. – Vol. 3. – No. 2. – P. 173-175.
134. Sumra S. H. Synthesis, characterization, and biological screening of metal complexes of novel sulfonamide derivatives: Experimental and theoretical analysis of sulfonamide crystal / Hassan, A. U., Imran, M., Khalid, M., Mughal, E. U., Zafar, M. N., Tahir, M.N., Raza, M.A., Braga, A. A.C // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2020. – Vol. 34. – No. 7. – P. 5623.
135. Achelle S. Synthesis and photophysical studies of a series of quinazoline chromophores / Rodríguez-López J., Robin-le Guen F. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – Vol. 79. – No. 16. – P. 7564-7571.
136. Yuan J. Insights into the photobehavior of fluorescent oxazinone, quinazoline, and difluoroboron derivatives: molecular design based on the structure–property relationships / Yuan, Y., Tian, X., Liu, Y., Sun, J // *The Journal of Physical Chemistry C*. – 2017. – Vol. 121. – No. 14. – P. 8091-8108.
137. Nosova E. V. Functionalized benzazines as luminescent materials and components for optoelectronics / Achelle, S., Lipunova, G. N., Charushin, V. N., Chupakhin, O. N. // *Russian Chemical Reviews*. – 2019. – Vol. 88. – No. 11. – P. 1128.
138. Nosova E. V. Synthesis and Photophysical Studies of 2-(Thiophen-2-yl)-4-(morpholin-4-yl) quinazoline Derivatives / Moshkina, T. N., Lipunova, G. N., Kopchuk, D. S., Slepukhin, P. A., Baklanova, I. V., Charushin, V. N. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Vol. 2016. – No. 16. – P. 2876-2881.
139. Lipunova G. N. Functionalized quinazolines and pyrimidines for optoelectronic materials / Nosova, E. V., Charushin, V. N., Chupakhin, O. N. // *Current Organic Synthesis*. – 2018. – Vol. 15. – No. 6. – P. 793-814.
140. Zheng M. Facile synthesis of extended TPA-quinazolinone derivatives and the nonlinear optical properties / Zhang, J., Wang, W., Gao, J., Jia, J. // *Dyes and Pigments*. – 2019. – Vol. 162. – P. 837-844.
141. Pinheiro D. Tryptanthrin from indigo: synthesis, excited state deactivation routes and efficient singlet oxygen sensitization / Pineiro, M., Pina, J., Brandão, P., Galvão, A. M., de Melo, J. S. // *Dyes and Pigments*. – 2020. – Vol. 175. –P. 108125.

142. Wang E. High-efficiency red and green light-emitting polymers based on a novel wide bandgap poly(2,7-silafluorene) / Li, C., Zhuang, W., Peng, J., Cao, Y. // *Journal of Materials Chemistry*. – 2008. – Vol. 18. – No. 7. – P. 797-801.
143. Pusztai E. Synthesis and photophysical properties of asymmetric substituted silafluorenes / Touloukhanova, I. S., Temple, N., Albright, H., Zakai, U. I., Guo, S., Guzei, I.A., Hu, R. // *Organometallics*. – 2013. – Vol. 32. – No. 9. – P. 2529-2535.
144. Schepetkin I. A. et al. Anti-inflammatory effects and joint protection in collagen-induced arthritis after treatment with IQ-1S, a selective c-Jun N-terminal kinase inhibitor / Kirpotina, L. N., Hammaker, D., Kochetkova, I., Khlebnikov, A. I., Lyakhov, S. A., Firestein, G. S. Quinn, M. T. // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2015. – Vol. 353. – No. 3. – P. 505-516.
145. Atochin D. N. A novel dual NO-donating oxime and c-Jun N-terminal kinase inhibitor protects against cerebral ischemia–reperfusion injury in mice / Schepetkin, I. A., Khlebnikov, A. I., Seledtsov, V. I., Swanson, H., Quinn, M. T., Huang, P. L. // *Neuroscience letters*. – 2016. – Vol. 618. – P. 45-49.
146. Bandekar P. P. Antimicrobial activity of tryptanthrins in *Escherichia coli* / Roopnarine, K. A., Parekh, V. J., Mitchell, T. R., Novak, M. J., Sinden, R. R. // *Journal of medicinal chemistry*. – 2010. – Vol. 53. – No. 9. – P. 3558-3565.
147. Bhattacharjee A. K. Analysis of stereoelectronic properties, mechanism of action and pharmacophore of synthetic indolo[2,1-*b*]quinazoline-6, 12-dione derivatives in relation to antileishmanial activity using quantum chemical, cyclic voltammetry and 3-D-QSAR CATALYST procedures / Skanchy, D. J., Jennings, B., Hudson, T. H., Brendle, J. J., Werbovetz, K. A. // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2002. – Vol. 10. – No. 6. – P. 1979-1989.
148. Pedras M. S. C. Ecological Roles of Tryptanthrin, Indirubin and N-Formylanthranilic Acid in *Isatis indigotica*: Phytoalexins or Phytoanticipins? / Abdoli, A., To, Q. H., Thapa, C. // *Chemistry & Biodiversity*. – 2019. – Vol. 16. – No. 3. – P. 1800579.
149. Hao Y. Discovery of tryptanthrins as novel antiviral and anti-phytopathogenic-fungus agents / Guo, J., Wang, Z., Liu, Y., Li, Y., Ma, D., Wang, Q. // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2020. – Vol. 68. – No. 20. – P. 5586-5595.
150. Deady L. W., Desneves J., Ross A. C. Synthesis of some 11H-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-ones // *Tetrahedron*. – 1993. – Vol. 49. – No. 43. – P. 9823-9828.
151. Yanai T. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP) / Tew D. P., Handy N. C. // *Chemical physics letters*. – 2004. – Vol. 393. – No. 1-3. – P. 51-57.
152. Vydrov O. A. Assessment of a long-range corrected hybrid functional / Scuseria G. E. // *The Journal of chemical physics*. – 2006. – Vol. 125. – No. 23. – P. 234109.

153. Vydrov O. A. Importance of short-range versus long-range Hartree-Fock exchange for the performance of hybrid density functionals / Heyd, J., Krukau, A. V., Scuseria, G. E. // *The Journal of chemical physics*. – 2006. – Vol. 125. – No. 7. – P. 074106.
154. Henderson T. M. Can short-range hybrids describe long-range-dependent properties? / Izmaylov, A. F., Scalmani, G., Scuseria, G. E. // *The Journal of chemical physics*. – 2009. – Vol. 131. – No. 4. – P. 044108.
155. Xu X. The X3LYP extended density functional for accurate descriptions of nonbond interactions, spin states, and thermochemical properties / Goddard III W. A. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2004. – Vol. 101. – No. 9. – P. 2673-2677.
156. Chai J. D. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections / Head-Gordon M. // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2008. – Vol. 10. – No. 44. – P. 6615-6620.
157. Zhao Y. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals / Truhlar D. G. // *Theoretical chemistry accounts*. – 2008. – Vol. 120. – P. 215-241.
158. Peverati R. Screened-exchange density functionals with broad accuracy for chemistry and solid-state physics / Truhlar D. G. // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2012. – Vol. 14. – No. 47. – P. 16187-16191.
159. Peverati R. Improving the accuracy of hybrid meta-GGA density functionals by range separation / Truhlar D. G. // *The Journal of Physical Chemistry Letters*. – 2011. – Vol. 2. – No. 21. – P. 2810-2817.
160. Ditchfield R. Hehre WJ and Pople J A // *J. Chem. Phys.* – 1971. – Vol. 1971. – P. 54.
161. Hariharan P. C. The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies / Pople J. A. // *Theoretica chimica acta*. – 1973. – Vol. 28. – P. 213-222.
162. Rassolov V. A. et al. 6-31G* basis set for third-row atoms // *Journal of Computational Chemistry*. – 2001. – Vol. 22. – No. 9. – P. 976-984.
163. McLean A. D. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z= 11–18 / Chandler G. S. // *The Journal of chemical physics*. – 1980. – Vol. 72. – No. 10. – P. 5639-5648.
164. Weigend F. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy / Ahlrichs R. // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2005. – Vol. 7. – No. 18. – P. 3297-3305.
165. Dunning Jr T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen // *The Journal of chemical physics*. – 1989. – Vol. 90. – No. 2. – P. 1007-1023.

166. Papajak E. et al. Perspectives on basis sets beautiful: Seasonal plantings of diffuse basis functions / Zheng, J., Xu, X., Leverentz, H. R., Truhlar, D. G. // *Journal of chemical theory and computation*. – 2011. – Vol. 7. – No. 10. – P. 3027-3034.
167. Tomasi J. Quantum mechanical continuum solvation models / Mennucci B., Cammi R. // *Chemical reviews*. – 2005. – Vol. 105. – No. 8. – P. 2999-3094.
168. Cioslowski J. A new population analysis based on atomic polar tensors // *Journal of the American Chemical Society*. – 1989. – Vol. 111. – No. 22. – P. 8333-8336.
169. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, "Gaussian 16 vers. A03", Gaussian Inc., Wallingford CT. - 2016.
170. M.A. Fabian, W.H. Biggs, D.K. Treiber, C.E. Atteridge, M.D. Azimioara, M.G. Benedetti, T.A. Carter, P. Ciceri, P.T. Edeen, M. Floyd, J.M. Ford, M. Galvin, J.L. Gerlach, R.M. Grotzfeld, S. Herrgard, D.E. Insko, M.A. Insko, A.G. Lai, J.M. Lélías, S.A. Mehta, Z.V. Milanov, A.M. Velasco, L.M. Wodicka, H.K. Patel, P.P. Zarrinkar, D.J. Lockhart // *Nat. Biotechnol.* - 2005. - Vol. 23. – No. 3. - P. 329–336.
171. M.W. Karaman, S. Herrgard, D.K. Treiber, P. Gallant, C.E. Atteridge, B.T. Campbell, K.W. Chan, P. Ciceri, M.I. Davis, P.T. Edeen, R. Faraoni, M. Floyd, J.P. Hunt, D.J. Lockhart, Z.V. Milanov, M.J. Morrison, G. Pallares, H.K. Patel, S. Pritchard, L.M. Wodicka, P.P. Zarrinkar // *Nat. Biotechnol.* - 2008. - Vol. 26. – No. 1. - P. 127–132.
172. Chambers J. W. Small molecule c-jun-N-terminal kinase inhibitors protect dopaminergic neurons in a model of Parkinson's disease / Pachori, A., Howard, S., Ganno, M., Hansen Jr, D., Kamenecka, T., Kamenecka, T., Song, X., Duckett, D., W. Chen, Ling, Y. Y., Cherry, L., Cameron, M.D., Lin, L., Ruiz, C. H., LoGrasso, P. // *ACS chemical neuroscience*. – 2011. – Vol. 2. – No. 4. – P. 198-206.
173. Obot I. B. Indeno-1-one[2,3-b]quinoxaline as an effective inhibitor for the corrosion of mild steel in 0.5 M H₂SO₄ solution / Obi-Egbedi N. O. // *Materials Chemistry and Physics*. – 2010. – Vol. 122. – No. 2-3. – P. 325-328.

174. Wu X. Discovery of nonquinone substrates for NAD (P) H: Quinone oxidoreductase 1 (NQO1) as effective intracellular ROS generators for the treatment of drug-resistant non-small-cell lung cancer / Li, X., Li, Z., Yu, Y., You, Q., Zhang, X. // *Journal of medicinal chemistry*. – 2018. – Vol. 61. – No. 24. – P. 11280-11297.
175. Zhou Y. Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase II–III clinical trials of major pharmaceutical companies: New structural trends and therapeutic areas / Wang J.; Gu Z.; Wang S.; Acena J.L.; Soloshonok V.A.; Izawa K.; Liu H. // *Chem. Rev.* – 2016. – Vol. 116. – P. 422–518.
176. Trofimov B. A. Reactions of acetylenes in superbasic media. Recent advances / Schmidt E. Y. // *Russian Chemical Reviews*. – 2014. – Vol. 83. – No. 7. – P. 600.
177. Outirite M. New one step synthesis of 3, 5-disubstituted pyrazoles under microwave irradiation and classical heating / Lebrini, M., Lagrenee, M., Bentiss, F. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2008. – Vol. 45. – No. 2. – P. 503-505.
178. Regitz M. Diazo Compounds. Part 67. Electrophilic Diazoalkane Substitution with Donor-substituted Cations / Weise, G., Lenz, B., Foerster, U., Urgast, K., Maas, G. // *Chemischer Informationsdienst*. – 1986. – Vol. 17. – No. 6.
179. Zhao M. N. Copper-Catalyzed N–N Bond Formation by Homocoupling of Ketoximes via N–O Bond Cleavage: Facile, Mild, and Efficient Synthesis of Azines / Liang, H., Ren, Z. H., Guan, Z. H. // *Synthesis*. – 2012. – Vol. 44. – No. 10. – P. 1501-1506.
180. Nanjundaswamy H. M. Rapid, chemoselective and facile synthesis of azines by hydrazine/I₂ / Pasha M. A. // *Synthetic Communications*. – 2007. – Vol. 37. – No. 19. – P. 3417-3420.
181. Kotharkar S. A. Synthesis of antimicrobial 2,9,10-trisubstituted-6-oxo-7,12-dihydro-chromeno[3,4-b]quinoxalines / Shinde D. B. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2006. – Vol. 16. – No. 24. – P. 6181-6184.
182. Weiss K. Cis-trans isomerization about the carbon-nitrogen double bond. Structures of the isomers of N-benzylideneaniline / Warren C. H., Wettermark G. // *Journal of the American Chemical Society*. – 1971. – Vol. 93. – No. 19. – P. 4658-4663.
183. Zheng J. Minimally augmented Karlsruhe basis sets / Xu X., Truhlar D. G. // *Theoretical Chemistry Accounts*. – 2011. – Vol. 128. – P. 295-305.
184. Steffen C. Effect of the Damping Function in Dispersion Corrected Density Functional Theory / Thomas, K., Huniar, U., Hellweg, A., Rubner, O., Schroer, A. // *J. Comput. Chem.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2967-2970.
185. Ásgeirsson V. Nudged elastic band method for molecular reactions using energy-weighted springs combined with eigenvector following / Birgisson, B. O., Bjornsson, R., Becker, U., Neese, F., Riplinger, C., Jónsson, H. // *Journal of chemical theory and computation*. – 2021. – Vol. 17. – No. 8. – P. 4929-4945.

186. Blanco F. Barriers about double carbon-nitrogen bond in imine derivatives (aldimines, oximes, hydrazones, azines) / Alkorta I., Elguero J. // *Croatica Chemica Acta.* – 2009. – Vol. 82. – No. 1. – P. 173-183.
187. Gasparro F. P. NMR determination of the rotational barrier in N, N-dimethylacetamide. A physical chemistry experiment / Kolodny N. H. // *Journal of Chemical Education.* – 1977. – Vol. 54. – No. 4. – P. 258.
188. Илларионова Е.А. Метод флуориметрии. Применение в фармацевтическом анализе: учебное пособие // Е. А. Илларионова, И. П. Сыроватский; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра фармацевтической и токсикологической химии. – Иркутск: ИГМУ. - 2017. – P.41.
189. El-Sheshtawy H. S. Synthesis, structural, and theoretical studies of quinazoline-2,4-dione derivatives / Abdelmonsef, A. H., Abboudy, S. M., Younes, A. M. M., Taha, M. M., Hassan, M. A. // *Polycyclic Aromatic Compounds.* – 2017.
190. Stolk J. M. Brain norepinephrine: enhanced turnover after rubidium treatment / Nowack, W. J., Barchas, J. D., Platman, S. R. // *Science.* – 1970. – Vol. 168. – No. 3930. – P. 501-503.
191. Vaglini F. New Pharmacological Aspects of Rubidium Salts / Petrini M., Corsini G. U. // *Recurrent Mood Disorders.* - 1993. – P. 198-203.
192. Williams D. F. Assessment of Candidate Molten Salt Coolants for the Advanced High Temperature Reactor (AHTR) / Toth, L. M., & Clarno, K. T // United States. Department of Energy. – 2006. – P. 1-69.
193. Rabe G. W. Unterschiede in den Kristallstrukturen des Rubidium-und des Caesiumsalzes von 2,6-Dimesitylphenylphosphan / Kheradmandan, S., Liable-Sands, L. M., Guzei, I. A., Rheingold, A. L. // *Angewandte Chemie.* – 1998. – Vol. 110. – No. 10. – P. 1495-1497.
194. Mehta S. L. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics / Manhas N., Raghubir R. // *Brain research reviews.* – 2007. – Vol. 54. – No. 1. – P. 34-66.
195. Gao Y. Neuroprotection against focal ischemic brain injury by inhibition of c-Jun N-terminal kinase and attenuation of the mitochondrial apoptosis-signaling pathway / Signore, A. P., Yin, W., Cao, G., Yin, X. M., Sun, F., . Luo, Y. , Graham, S. H., Chen, J. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* – 2005. – Vol. 25. – No. 6. – P. 694-712.
196. Murata Y. Delayed inhibition of c-Jun N-terminal kinase worsens outcomes after focal cerebral ischemia / Fujiwara, N., Seo, J. H., Yan, F., Liu, X., Terasaki, Y., Luo, Y., Arai, K., Ji, X., Lo, E. H. // *Journal of Neuroscience.* – 2012. – Vol. 32. – No. 24. – P. 8112-8115.
197. Kuan C. Y. Targeting the JNK signaling pathway for stroke and Parkinson's diseases therapy / Burke R. E. // *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders.* – 2005. – Vol. 4. – No. 1. – P. 63-67.

198. Nie Z. JNK selective inhibitor, IQ-1S, protects the mice against lipopolysaccharides-induced sepsis / Xia, X., Zhao, Y., Zhang, S., Zhang, Y., Wang, J. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 30. – No. 115945.
199. Jin W. Deep learning identifies synergistic drug combinations for treating COVID-19 / Stokes, J. M., Eastman, R. T., Itkin, Z., Zakharov, A. V., Collins, J. J., Jaakkola, T. S., Barzilay, R. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2021. – Vol. 118. – No. 39. – P.2105070118.
200. Plotnikov M. B. Protective effects of a new C-Jun N-terminal kinase inhibitor in the model of global cerebral ischemia in rats / Chernysheva, G. A., Aliev, O. I., Smol'iakova, V. I., Fomina, T. I., Osipenko, A. N., Rydchenko, V. S., Anfinogenova, Y. J., Khlebnikov, A. I., Schepetkin, I.A., Atochin, D. N. // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – No. 9. – P. 1722.
201. Özbolat G. Effects of curcumin on iron overload in rats / Yegani A. A. // *Sudan Journal of Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 16. – No. 4. – P. 464-475.
202. Ren B. Imidazolylacetophenone oxime-based multifunctional neuroprotective agents: Discovery and structure-activity relationships / Guo, C., Liu, R. Z., Bian, Z. Y., Liu, R. C., Huang, L. F., Tang, J. J. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2022. – Vol. 228. – No. 114031.
203. Nonaka S. Neuroprotective effects of chronic lithium on focal cerebral ischemia in rats / Chuang D. M. // *Neuroreport*. – 1998. – Vol. 9. – No. 9. – P. 2081-2084.
204. Chuang D. M. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases / Chen, R. W., Chalecka-Franaszek, E., Ren, M., Hashimoto, R., Senatorov, V., Kanai, H., Hough, C., Hiroi, T., Leeds, P. // *Bipolar disorders*. – 2002. – Vol. 4. – No. 2. – P. 129-136.
205. Mohammadianinejad S. E. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial / Majdinasab, N., Sajedi, S. A., Abdollahi, F., Moqaddam, M. M., Sadr, F. // *Clinical neuropharmacology*. – 2014. – Vol. 37. – No. 3. – P. 73-78.
206. Xu J. Chronic treatment with a low dose of lithium protects the brain against ischemic injury by reducing apoptotic death / Culman, J., Blume, A., Brecht, S., Gohlke, P. // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – No. 5. – P. 1287-1292.
207. Manji H. K. H. LITHIUM: A MOLECULAR TRANSDUCER OF MOOD-STABILIZATION IN THE TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER / Lenox R. // *Neuropsychopharmacology*. – 1998. – Vol. 19. – No. 3. – P. 161-166.
208. Haupt M. Lithium beyond psychiatric indications: the reincarnation of a new old drug / Bähr M., Doeppner T. R. // *Neural Regeneration Research*. – 2021. – Vol. 16. – No. 12. – P. 2383.
209. Rowe M. K., Chuang D. M. Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications // *Expert reviews in molecular medicine*. – 2004. – Vol. 6. – No. 21. – P. 1-18.
210. Хлебников А.И. Поиск нейропротекторов с мультитаргетными свойствами в ряду производных инденохиноксалина / Аточин, Д. Н., Щепеткин, И. А., Потапов, А. С., Соболев, В. И., Чернышева, Г. А., Смольякова, В.И., Алиев, О.И., Анищенко, А.М., Сидехменова, А.В.,

Шаманев, А.Ю. Плотников, М. Б // Сборник тезисов докладов Третьего Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике 2017. – 2017. – С. 55.

211. Ю. А. Карпов. Липидснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожными коронарными вмешательствами / О. С. Булкина // Медицинский совет. - 2016. – No. 17. - P. 18-23.

212. J. Fulcher, R. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 random-ized trials / O'Connell, M. Voysey, Emberson, J., Blackwell, L., Mihaylova, B., Keech, A. // Lancet. - 2015. - Vol. 385. – No. 9976. - P. 1397-1405.

213. RU 2432959 C1 «Средство, обладающее антиоксидантным, кардиопротекторным, противодиабетическим, противовоспалительным, гепатопротекторным, противоопухолевым и противовирусным действием».

214. RU 2696310 C1 «Бициклические гетероциклические соединения и их применение в терапии».

215. RU 2696269 C1 «Замещенные 3-азабицикло[3.1.0]гексаны в качестве ингибиторов кетогексокиназы».

216. -WO 2006130297 «Solid forms of a JNK inhibitor».

217. US 2016185818 «Bidentate-binding modulators of Irfk2 and JNK kinases», US 2005148624 «JNK inhibitor».

218. US 2006019910 «Methods for treating and preventing insulin resistance and related disorders».

219. US 2007207137 «Inhibition of Jun Kinase».

220. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. - М. Гриф и К. - 2013. – P.944.

221. Aggarwal R. Stabilization activities by underwriters after initial public offerings // The Journal of Finance. – 2000. – Vol. 55. – No. 3. – P. 1075-1103.

222. Guha M. LPS induction of gene expression in human monocytes / Mackman N. // Cellular signalling. – 2001. – Vol. 13. – No. 2. – P. 85-94.

223. Takeuchi A. Quantitative evaluation of critical cooling rate for metallic glasses / Inoue A. // Materials Science and Engineering: A. – 2001. – Vol. 304. – P. 446-451.

224. Haimhoffer Á. Cyclodextrins in drug delivery systems and their effects on biological barriers / Rusznyák, Á., Réti-Nagy, K., Vasvári, G., Váradi, J., Vecsernyés, M., Bácskay, I., Fehér, P., Ujhelyi, Z., Fenyvesi, F. // Scientia Pharmaceutica. – 2019. – Vol. 87. – No. 4. – P. 33.

225. Duma H. I. 6-And 7-aminomethyl-11*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxaline-11-ones—synthesis, DNA affinity and toxicity / Sazonov, K. D., Liakhov, L. S., Toporov, S. V., Liakhov, S. A // Вісник Одеського національного університету. Хімія. – 2020. – Vol. 25. – No.1. – P. 65-75.

226. Karabatsos G. J. Structural studies by nuclear magnetic resonance—XV: Conformations and configurations of oximes / Taller R. A. // Tetrahedron. – 1968. – Vol. 24. – No. 8. – P. 3347-3360.

227. An D. JNK1 mediates lipopolysaccharide-induced CD14 and SR-AI expression and macrophage foam cell formation / Hao, F., Hu, C., Kong, W., Xu, X., Cui, M. Z. // Frontiers in Physiology. – 2018. – Vol. 8. – P. 1075.

228. Kirpotina L. N. Therapeutic effects of tryptanthrin and tryptanthrin-6-oxime in models of rheumatoid arthritis / Schepetkin, I. A., Hammaker, D., Kuhs, A., Khlebnikov, A. I., Quinn, M. T. // Frontiers in Pharmacology. – 2020. – Vol. 11. – No. 1145.

229. Morton D. C. Atomic data for resonance absorption lines. III. Wavelengths longward of the Lyman limit for the elements hydrogen to gallium // The Astrophysical Journal Supplement Series. – 2003. – Vol. 149. – No. 1. – P. 205.

230. Madeo F. Can autophagy promote longevity? / Tavernarakis N., Kroemer G. // Nature cell biology. – 2010. – Vol. 12. – No. 9. – P. 842-846.

231. Doogue M. P. The ABCD of clinical pharmacokinetics / Polasek T. M. // Therapeutic advances in drug safety. – 2013. – Vol. 4. – No. 1. – P. 5-7.

232. Daina A. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / Michielin O., Zoete V. // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7. – No. 1. – P. 42717.

233. Lipinski C. A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J. // Advanced drug delivery reviews. – 1997. – Vol. 23. – No. 1-3. – P. 3-25.

234. Lipinski C. A. Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution // Drug discovery today: Technologies. – 2004. – Vol. 1. – No. 4. – P. 337-341.

235. Oprea T. I. Is there a difference between leads and drugs? A historical perspective / Davis, A. M., Teague, S. J., Leeson, P. D. // Journal of chemical information and computer sciences. – 2001. – Vol. 41. – No. 5. – P. 1308-1315.

236. Leeson P. D. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry / Springthorpe B. // Nature reviews Drug discovery. – 2007. – Vol. 6. – No. 11. – P. 881-890.

237. Bennett B. L. SP600125, an anthracycline inhibitor of Jun N-terminal kinase / Sasaki, D. T., Murray, B. W., O'Leary, E. C., Sakata, S. T., Xu, W., Leisten, J.C., Motiwala, A., Pierce, S., Satoh, Y., Bhagwat, S. S., Manning, A.M., Anderson, D.W., Anderson, D. W. // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2001. – Vol. 98. – No. 24. – P. 13681-13686.

238. Iqbal N. Recent concepts in biodegradable polymers for tissue engineering paradigms: A critical review / Khan, A. S., Asif, A., Yar, M., Haycock, J. W., Rehman, I. U. // *International Materials Reviews*. – 2019. – Vol. 64. – No. 2. – P. 91-126.
239. Anderson J. M. Foreign body reaction to biomaterials / Rodriguez A., Chang D. T. // *Seminars in immunology*. – Academic Press, 2008. – Vol. 20. – No. 2. – P. 86-100.
240. Jhunjhunwala S. Neutrophils at the biological–material interface // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. – 2017. – Vol. 4. – No. 4. – P. 1128-1136.
241. Zhou G. Host responses to biomaterials and anti-inflammatory design—a brief review / Groth T. // *Macromolecular Bioscience*. – 2018. – Vol. 18. – No. 8. – P. 1800112.
242. Bruschi M. L. Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems. – Woodhead Publishing, - 2015.
243. Siepmann J. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) / Peppas N. A. // *Advanced drug delivery reviews*. – 2012. – Vol. 64. – P. 163-174.