

УДК 615.9:615.275+547.6

Н. А. Кутузова<sup>1</sup>, М. О. Шибінська<sup>2</sup>, С. А. Ляхов<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,  
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна<sup>2</sup> Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,  
Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна**СИНТЕЗ НОВИХ АМІНОЕТИЛІНДОЛОХІНОКСАЛІНІВ,  
ЇХ ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ТА SAR**

Синтезовані нові похідні 6-аміноетиліндолохіноксалину, досліджені їх гостра токсичність та зв'язок «структура — властивості». Представлені результати дослідження гострої токсичності та розрахованих значень ліпофільності нових сполук підтвердили встановлену раніше зворотно пропорційну залежність гострої токсичності сполук від їх ліпофільності.

**Ключові слова:** індолохіноксалини, протівірусні агенти, індуктори інтерферону, ліпофільність, гостра токсичність.

Раніше були синтезовані похідні 6-аміноетил-6Н-індоло[2,3-*b*]хіноксалину 1—12, які виявились ефективними протівірусними агентами та індукторами інтерферону [1]. Крім того показано [2], що їх гостра токсичність лінійно пов'язана (рис. 1) з ліпофільністю рівнянням

$$-\lg(\text{LD}_{50}) = 4.38 (\pm 0.5) - 0.37 (\pm 0.12) \times \text{ClogP},$$

причому між цими властивостями спостерігається значуща кореляція ( $r = -0.93$ ;  $F = 51.75$ ;  $P < 0.01$ ).

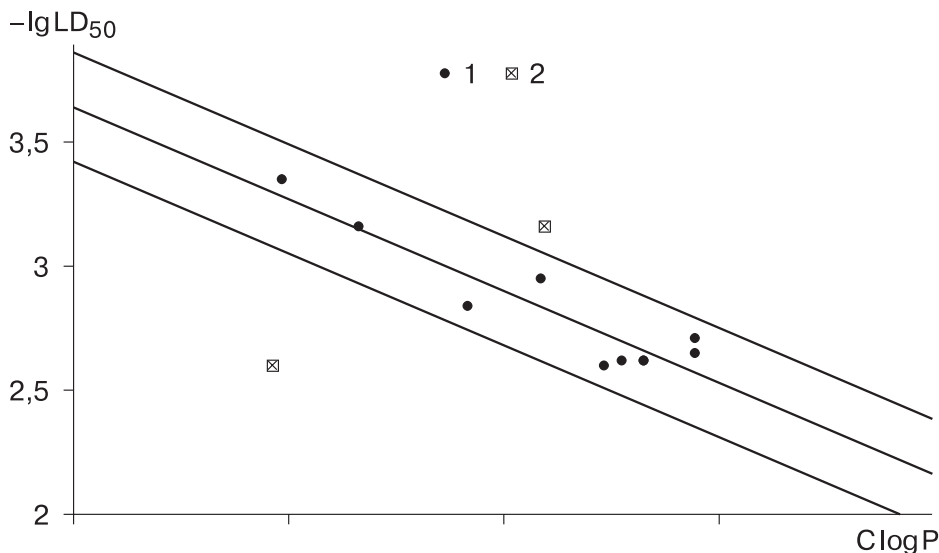
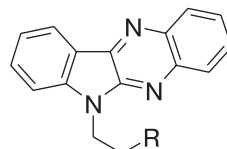


Рис. 1. Залежність гострої токсичності від ліпофільності синтезованих похідних 6-аміноетил-6Н-індоло[2,3-*b*]хіноксалину 1—12 [1] (1 — сполуки, за якими проводилася регресія; 2 — сполуки, які не ввійшли до регресії)

Але відносно невеликий розмір вибірки (12 сполук) та наявність двох сполук (7 та 12), що випадають з виявленої залежності (позначені пустими кружками), обумовили доцільність перевірки побудованої моделі. Таким чином, метою даної роботи став синтез нових похідних 6-аміноетиліндолохіноксаліну 13—19 (табл. 1), що розширюють та доповнюють досліджений раніше ряд сполук 1—12 за значенням ClogP [3, 4], дослідження їх гострої токсичності та зв'язку «структура-токсичність».



|         |      |      |      |      |      |      |
|---------|------|------|------|------|------|------|
| R =     |      |      |      |      |      |      |
| Сполука | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
| ClogP   | 3.33 | 4.17 | 4.89 | 4.47 | 4.89 | 3.83 |
| R =     |      |      |      |      |      |      |
| Сполука | 7    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   |
| ClogP   | 4.19 | 4.65 | 4.65 | 4.55 | 2.97 | 2.92 |

Таблиця 1

Структура та розрахункові значення ClogP нових похідних 6-аміноетиліндолохіноксаліну

|         |      |      |      |      |      |      |      |
|---------|------|------|------|------|------|------|------|
| R =     |      |      |      |      |      |      |      |
| Сполука | 13   | 14   | 15   | 16   | 17   | 18   | 19   |
| ClogP   | 3.09 | 2.38 | 2.62 | 1.91 | 2.95 | 4.70 | 4.94 |

### Синтез 6-аміноетил[2,3-*b*]індолохіноксалінів

Синтез цільових сполук здійснювали за відпрацьованим раніше методом [1].

Алкилуванням ізатину (20) 20-кратним надлишком дибромоетану у середовищі ДМФА при кімнатній температурі у присутності карбонату калію отримували бромоетилізатин (21) з виходом 80 %, подальша конденсація продукту 21 з *o*-фенілендіаміном при кип'ятінні в крижаній оцтовій кислоті призводила до 6-бромоетиліндолохіноксаліну (22) з виходом 78 % (рис. 2).

Цільові сполуки 14—18 отримували амінодебромуюванням 22 дією відповідних амінів при кип'ятінні в бензолі. На відміну від них, сполуку 13 отримували при кімнатній температурі у середовищі диметилформаміду. Виходи цільових продуктів складала 70—80 % (рис. 2).

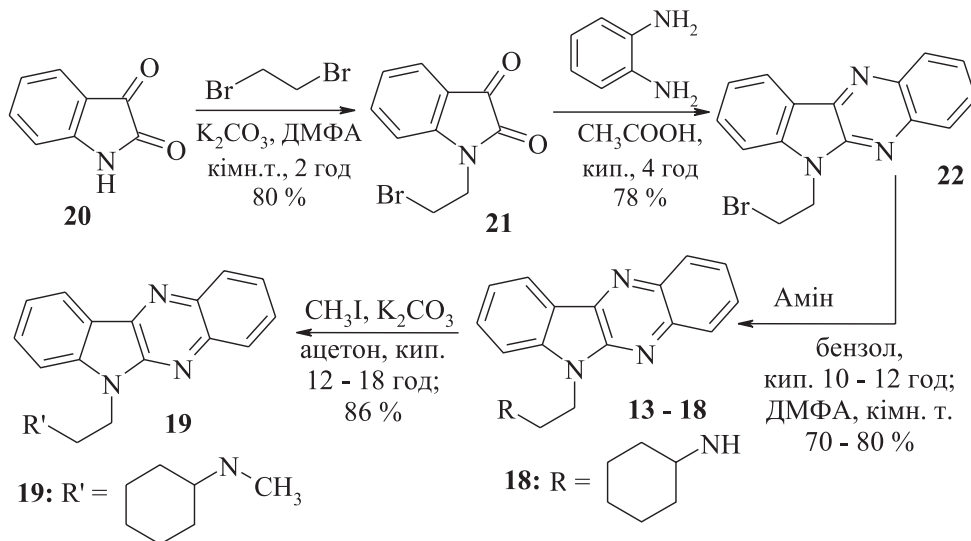


Рис. 2. Синтез 6-аміноетил[2,3-б]індолохіноксалінів

Сполуку 19 отримували алкілюванням сполуки 18 дією еквімолярної кількості йодистого метилу при кип'ятінні в ацетоні в присутності надлишку карбонату калію.

Чистоту всіх синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ в елюентах різного складу. Доказ структури сполук 13—22 здійснювали методами мас-спектрометрії та спектроскопії ПМР.

У мас-спектрах сполук 13—19 з іонізацією методом бомбардування швидкими атомами (БША) для всіх сполук присутні інтенсивні піки молекулярних іонів ( $\text{MH}^+$ ). Серед осколкових іонів присутні піки фрагментів  $[\text{R}=\text{CH}_2]^+$  та піки з  $m/z = 220$ ,  $m/z = 232$  та  $m/z = 246$ . У мас-спектрах сполук 21 та 22 присутні сигнали з  $m/z = \text{MH}^+ + 1$  та  $\text{MH}^+ - 1$  у співвідношенні 1:1, що підтверджує наявність бромів.

У спектрах ПМР синтезованих сполук 13—22 присутні сигнали протонів аліфатичної та ароматичної частин молекул. Форма сигналів та співвідношення інтегральних інтенсивностей відповідають приписуванім структурам.

### Дослідження гострої токсичності

Для експериментів використовували білих безпородних мишей, яких отримували з віварію при ОДМУ. Маса тварин складала 19,5—29,5 г. Гідрохлориди досліджених сполук 13—19 вводили внутрішньочеревно у вигляді суспензії у твіні, враховуючи їх низьку розчинність у воді.

Токсичність, як і на попередньому етапі [2], вивчали за методом Дічмана та Ле Бланка [5] — одного з тих, що рекомендовані для попередньої

оцінки токсичності на стадії скринінгових досліджень [6]. Отримані дані з токсичності на мишах для синтезованих сполук 13—19 та досліджених раніше сполук 1—12 [2] наведені у табл. 2. Значення параметру ClogP для синтезованих сполук розраховували за допомогою ресурсу, що надається безкоштовно сайтом [7] (табл. 2). В цілому, як за гострою токсичністю, так і за ліпофільністю нові сполуки 13—19 зіставні з раніше дослідженими 1—12 (різниця між групами за методом Мана—Уїтні є незначущою — за токсичністю  $P < 0.1$ , за ліпофільністю  $P < 0.20$ ).

Таблиця 2

**Гостра токсичність досліджених раніше (1—12) та синтезованих сполук (13—19)**

| Сполука | LD <sub>50</sub> , мг/кг * | LD <sub>50</sub> , μмоль/кг | -lg LD <sub>50</sub> , M | ClogP |
|---------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------|
| 1       | 250                        | 690                         | 3.16                     | 3.33  |
| 2       | 437                        | 1120                        | 2.95                     | 4.17  |
| 3       | 937                        | 2230                        | 2.65                     | 4.89  |
| 4       | > 1000                     | > 2470                      | 2.60                     | 4.47  |
| 5       | 812.5                      | 1940                        | 2.71                     | 4.89  |
| 6       | 562.5                      | 1450                        | 2.84                     | 3.83  |
| 7       | 687.5                      | 1700                        | 3.16                     | 4.19  |
| 8       | > 1000                     | > 2400                      | 2.62                     | 4.65  |
| 9       | > 1000                     | > 2400                      | 2.62                     | 4.65  |
| 10      | > 1000                     | > 2400                      | 2.62                     | 4.55  |
| 11      | 187.5                      | 450                         | 3.35                     | 2.97  |
| 12      | > 1000                     | > 2470                      | 2.60                     | 2.92  |
| 13      | 285.7                      | 817                         | 3.09                     | 3.09  |
| 14      | 238.8                      | 630                         | 3.20                     | 2.38  |
| 15      | 228.3                      | 580                         | 3.24                     | 2.62  |
| 16      | 456.3                      | 1077                        | 2.97                     | 1.91  |
| 17      | 464.3                      | 1028                        | 2.98                     | 2.95  |
| 18      | 461.5                      | 1105                        | 2.96                     | 4.70  |
| 19      | 1000                       | 2312                        | 2.64                     | 4.94  |

\* Довірчий інтервал складає ±30 мг/кг.

Як впливає з наведених даних після розширення вибірки з 1—12 (за винятком сполук 7 та 12) за рахунок сполук 13—19 (за винятком сполук 16 та 18) параметри апроксимації (вільний залишок  $a$  та нахил  $b$ ) у рівнянні

$$- \lg(\text{LD}_{50}) = 3.93 (\pm 0.3) - 0.27 (\pm 0.07) \times \text{ClogP}$$

змінилися (табл. 3) менше за довірчий інтервал ( $\epsilon$ ) для відповідних параметрів (причому кореляція залишилася майже незмінною  $r = -0.92$ ;

$F = 67.86$ ;  $P < 0.01$ ), що вказує на робастність та правомірність запропонованої раніше моделі. Таким чином, можна припустити, що гостра токсичність похідних 6-аміноетил-6Н-індоло[2,3-*b*]-хіноксалінів зменшується із збільшенням їх ліпофільності. Цей факт дозволяє припустити, що гостра токсичність аміноалкіліндолохіноксалінів не пов'язана з їх дією на ЦНС, або, принаймні, цей механізм не є значущим з урахуванням того, що збільшення ліпофільності сполук призводить до підвищення їх здатності проникати через ГЕБ [8, 9].

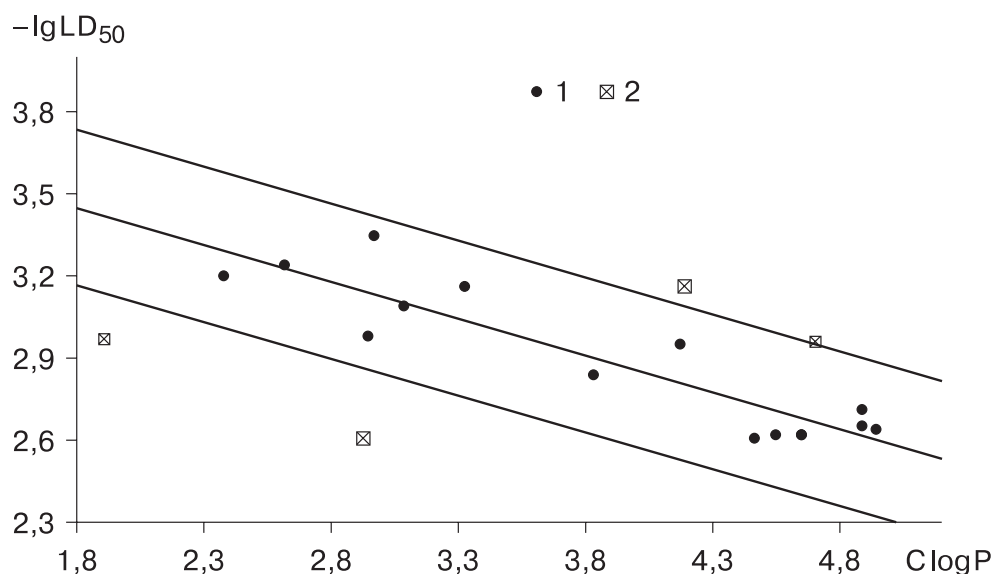


Рис. 3. Залежність гострої токсичності від ліпофільності за всією сукупністю досліджених похідних 6-аміноетил-6Н-індоло[2,3-*b*]хіноксаліну 1—12 та 13—19 (1 — сполуки, що ввійшли до регресії, 2 — сполуки, що не ввійшли до регресії)

Таблиця 3

**Порівняння параметрів лінійної апроксимації залежності гострої токсичності від ліпофільності сполук для «навчальної» та сукупної вибірок**

| Вибірка | $a$  | $ \Delta a $ | $\varepsilon$ | $b$   | $ \Delta b $ | $\varepsilon$ | $F$   | $P <$ |
|---------|------|--------------|---------------|-------|--------------|---------------|-------|-------|
| 1—12    | 4.38 | 0.45         | $\pm 0.5$     | -0.37 | 0.1          | $\pm 0.12$    | 51.75 | 0.01  |
| 1—19    | 3.93 |              | $\pm 0.3$     | -0.27 |              | $\pm 0.07$    | 67.86 | 0.01  |

Наявність пар значень, що випадають, не має розглядатися як недолік моделі, що позбавляє її значущості, а можливо, вказують на реалізацію у випадку сполук 7, 12, 16 та 18 іншого (додаткового) механізму дії [10].

**Експериментальна частина**

Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР реєстрували в розчинах  $\text{CDCl}_3$  відносно ТМС на приладах «Varian VXR-300» (300 МГц), мас-спектри з іонізацією методом БША на спектрометрі VG 70-70 EQ, іонізація здійснювалася пучком ато-

мів аргону з енергією 10 кV (речовини розчиняли у 3-нітробензиловому спирті).

Для контролю чистоти синтезованих речовин використовували метод ТШХ на пластинках «Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ».

**1-(2-Бромоетил)-1H-індол-2,3-діон (21).** До розчину 10 г (0.068 моль) індол-2,3-діону (20) в диметилформаміді додають 33.5 г (0.17 моль) карбонату калію та 117.2 см<sup>3</sup> (255.5 г, 1.36 моль) дибромоетану. Хід реакції контролюють за ТШХ. Після закінчення реакції неорганічний осад відфільтровують, на фільтрі промивають ДМФА 3 × 5 см<sup>3</sup>. Фільтрат випаровують, кубовий залишок промивають на фільтрі водою 5 × 50 см<sup>3</sup>. Отриманий неочищений продукт висушують та перекристалізують з етанолу. Вихід: 80 % (13.8 г). C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>2</sub>; M.W. 254.08. T<sub>пл.</sub> = 132.8 – 133.4 °C. R<sub>f</sub> 0.43 (бензол — триетиламін 10:1), R<sub>f</sub> 0.63 (хлороформ — ацетон 10:1). Мас-спектр — *m/z* (I, %): 256 (95), 254 (100) — МН<sup>+</sup>; 146 (100); 132 (40); 90 (7); 77 (10). Спектр ПМР: аліфатичні СН т. 2.651 м. ч., 6.4 Гц (2H, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); т. 3.802 м. ч., 6.4 Гц (2H, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); ароматичні СН т. 7.187 м. ч., 7.5 Гц (1H); д. 7.303 м. ч., 7.5 Гц (1H); т. 7.745 м. ч., 7.5 Гц, (1H); д. д. 7.618 м. ч., 7.5 Гц, 1.2 Гц (1H).

**6-Бромоетил-6H-індоло[2,3-b]хіноксалін (22).** Суміш 10.16 г (0.04 моль) 21 і 4.32 г (0.04 моль) о-фенілендіаміну розчиняють в оцтовій кислоті і кип'яють при перемішуванні протягом 4 год. Після охолодження реакційної суміші випадає осад продукту. Його відфільтровують, промивають на фільтрі оцтовою кислотою 3 × 10 см<sup>3</sup> та перекристалізують із оцтової кислоти. Вихід: 78 % (10.2 г). C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>; M.W. 326.20. T<sub>пл.</sub> = 169—170 °C. R<sub>f</sub> 0.60 (бензол — триетиламін 10:1), R<sub>f</sub> 0.84 (хлороформ — ацетон 10:1). Мас-спектр — *m/z* (I, %): 328 (100), 326 (96) — МН<sup>+</sup>; 220 (30); 90 (8); 60 (15); 45 (70); 43 (25). Спектр ПМР: аліфатичні СН тр. 3.863 м. ч., 7.2 Гц (2H, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); тр. 4.843 м. ч., 7.2 Гц (2H, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); ароматичні СН т. 7.386 м. ч., 7.5 Гц (1H); д. 7.523 м. ч., 8.1 Гц (1H); м. 7.662—7.791 м. ч. (3H); д. д. 8.132 м. ч., 8.4 Гц, 1.5 Гц (1H); д. д. 8.333 м. ч., 8.1 Гц, 1.5 Гц (1H); д. 8.503 м. ч., 7.5 Гц (1H).

**(2-Індоло[2,3-b]хіноксалін-6-іл-етил)метиламін (13).** До розчину 1 г (0.003 моль) 22 у диметилформаміді додають 1.2 см<sup>3</sup> 33%-го водного розчину (0.012 моль, 0.4 г) метиламіну. Отриману реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18—20 годин. Хід реакції контролюють за ТШХ. Після закінчення реакції реакційну суміш випаровують досуха, сухий залишок промивають на фільтрі водою 3 × 10 см<sup>3</sup> та висушують. Продукт очищують методом колонкової хроматографії: елюент — бензол-триетиламін (10:1), сорбент — силікагель. Вихід: 70 % (0.58 г). C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>; M.W. 276.34. T<sub>пл.</sub> = 126—127 °C. R<sub>f</sub> 0.15 (бензол — триетиламін 10:1); R<sub>f</sub> 0.35 (бензол — триетиламін — метанол 10:1:1). Мас-спектр — *m/z* (I, %): 277 (100) — МН<sup>+</sup>; 246 (27); 232 (52); 220 (54); 59 (15). Спектр ПМР: аліфатичні СН пошир. сигнал 1.550 м. ч. (1H, NHCH<sub>3</sub>); с. 2.475 м. ч. (3H, NHCH<sub>3</sub>); т. 3.162 м. ч., 6.8 Гц (2H, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>); т. 4.601 м. ч., 6.0 Гц (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>); ароматичні СН т. 7.357 м. ч., 7.5 Гц (1H); д. 7.519 м. ч., 8.4 Гц (1H); м. 7.634—7.682 м. д. (2H); м. 7.708—7.751 м. ч. (1H); д. д. 8.119 м. ч., 8.0 Гц, 1.2 Гц (1H); д. д. 8.282 м. ч., 8.0 Гц, 1.2 Гц (1H); д. 8.455 м. д., 7.6 Гц (1H).

**2-(2-Індоло[2,3-b]хіноксалін-6-іл-етиламіно)етанол (14).** До розчину 1 г (0.003 моль) 22 у бензолі додають 0.57 см<sup>3</sup> (0.58 г, 0.0096 моль) аміноетанолу. Отриману реакційну суміш кип'яють при перемішуванні протягом 10—12 годин. Хід реакції контролюють за ТШХ. Після закінчення реакції

відфільтровують осад, що утворився, промивають його на фільтрі бензолом  $3 \times 5 \text{ см}^3$ . Отриманий бензолний маточник екстрагують водою ( $5 \times 50 \text{ см}^3$ ), потім екстрагують 10%-вим водним розчином оцтової кислоти  $5 \times 20 \text{ см}^3$ . До отриманого оцтовокислого екстракту додають насичений розчин карбонату натрію до  $\text{pH} = 8-9$  та екстрагують хлороформом  $4 \times 15 \text{ см}^3$ . Хлороформні екстракти об'єднують, сушать безводним сульфатом натрію та випаровують досуха. Кубовий залишок очищують методом колонкової хроматографії: елюент — бензол-триетиламін (10:1), сорбент — силікагель. Вихід: 80 % (0.73 г).  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ ; M.W. 306.37.  $T_{\text{пл.}} = 164-166 \text{ }^\circ\text{C}$ .  $R_f$  0.07 (бензол — триетиламін 10:1);  $R_f$  0.19 (бензол — триетиламін — метанол 10:1:1). Мас-спектр —  $m/z$  (I, %): 307 (81) —  $\text{MH}^+$ ; 246 (7); 232 (8); 220 (9); 89 (16); 77 (15). Спектр ПМР: аліфатичні СН пошир. сигнал 2.210—2.505 м. ч. (2H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); т. 2.884 м. ч., 4.8 Гц (2H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); т. 3.236 м. ч., 6 Гц (2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); т. 3.626 м. ч., 4.8 Гц (2H,  $\text{N}_{\text{ар.}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ); т. 4.593 м. ч., 6 Гц (2H,  $\text{N}_{\text{ар.}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ); ароматичні СН т. 7.373 м. ч., 7.5 Гц (1H); д. 7.504 м. ч., 8.4 Гц (1H); м. 7.598—7.793 м. д. (3H); д. д. 8.117 м. ч., 8.7 Гц, 1.2 Гц (1H); д. д. 8.286 м. ч., 8.4 Гц, 1.2 Гц (1H); д. 8.467 м. д., 7.5 Гц (1H).

Аналогічно отримують сполуки 15—18.

**2-[(2-Індоло[2,3-*b*]хіноксалін-6-ілетил)-метиламіно]-етанол (15).** Вихід: 75 % (0.72 г).  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ ; M.W. 320.40.  $T_{\text{пл.}} = 111-113 \text{ }^\circ\text{C}$ .  $R_f$  0.12 (бензол — триетиламін 10:1);  $R_f$  0.45 (бензол — триетиламін — метанол 10:1:1). Мас-спектр —  $m/z$  (I, %): 321 (100) —  $\text{MH}^+$ ; 246 (16); 232 (8); 220 (8); 88 (28). Спектр ПМР: аліфатичні СН с. 2.306 м. ч. (3H,  $\text{NCH}_3$ ); т. 2.686 м. ч., 4.8 Гц, (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); т. 3.007 м. ч., 6.0 Гц (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); т. 3.569 м. ч., 4.8 Гц (2H,  $\text{N}_{\text{ар.}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); пошир. сигнал 3.727—3.980 м. ч. (1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); т. 4.564 м. ч., 6.3 Гц (2H,  $\text{N}_{\text{ар.}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); ароматичні СН т. 7.355 м. ч., 7.5 Гц (1H); д. 7.457 м. ч., 8.1 Гц (1H); м. 7.587—7.775 м. ч. (3H); д. д. 8.135 м. ч., 8.4 Гц, 1.2 Гц (1H), д. д. 8.278 м. ч., 8.4 Гц, 1.2 Гц (1H); д. 8.453 м. ч. 7.8 Гц (1H).

**2-[(2-Гідроксіетил)-(2-індоло[2,3-*b*]хіноксалін-6-ілетил)аміно]етанол (16).** Вихід: 78 % (0.82 г).  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ ; M.W. 350.42.  $T_{\text{пл.}} = 129-131 \text{ }^\circ\text{C}$ .  $R_f$  0.05 (бензол — триетиламін 10:1),  $R_f$  0.31 (бензол — триетиламін — метанол 10:1:1). Мас-спектр —  $m/z$  (I, %): 351 (100) —  $\text{MH}^+$ ; 246 (26); 232 (9); 220 (14); 118 (44). Спектр ПМР: аліфатичні СН т. 2.698 м. ч., 4.8 Гц (4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ); т. 3.087 м. ч., 5.1 Гц (2H,  $\text{N}_{\text{ар.}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); т. 3.356 м. ч., 4.8 Гц (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); т. 4.548 м. ч., 5.1 Гц (2H,  $\text{N}_{\text{ар.}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); ароматичні СН м. 7.322—7.459 м. ч. (2H); м. 7.593—7.814 м. ч. (3H); д. д. 8.179 м. ч., 8.1 Гц, 1.2 Гц (1H); д. д. 8.286 м. ч., 8.4 Гц, 0.9 Гц (1H); д. 8.487 м. ч., 7.2 Гц (1H).

**(2-Індоло[2,3-*b*]хіноксалін-6-ілетил)-біс-(2-метоксіетил)амін (17).** Вихід: 79 % (0.89 г).  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ ; M.W. 378.48.  $T_{\text{пл.}} = 138-141 \text{ }^\circ\text{C}$ .  $R_f$  0.43 (бензол — триетиламін 10:1),  $R_f$  0.71 (бензол — триетиламін — метанол 10:1:1). Мас-спектр —  $m/z$  (I, %): 379 (100) —  $\text{MH}^+$ ; 246 (10); 232 (8); 220 (7); 147 (12). Спектр ПМР: аліфатичні СН т. 2.868 м. ч., 6.0 Гц (4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ ); т. 3.117 м. ч., 6.9 Гц (2H,  $\text{N}_{\text{ар.}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); с. 3.238 м. ч. (6H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ ); т. 3.401 м. ч., 5.7 Гц (4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ ); т. 4.578 м. ч., 7.2 Гц (2H,  $\text{N}_{\text{ар.}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); ароматичні СН: т. 7.337 м. ч., 7.5 Гц (1H); д. 7.548 м. ч., 8.1 Гц (1H); м. 7.591—7.784 м. ч. (3H); д. д. 8.112 м. ч., 8.1 Гц, 1.5 Гц (1H); д. д. 8.284 м. ч., 7.8 Гц, 1.5 Гц (1H); д. 8.446 м. ч., 7.8 Гц (1H).

**Циклогексил(2-індоло[2,3-*b*]хіноксалін-6-ілетил)амін (18).** Вихід: 74 % (0.76 г).  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4$ ; M.W. 344.46.  $T_{\text{пл.}} = 108-109 \text{ }^\circ\text{C}$ .  $R_f$  0.36



(бензол — триетиламін 10:1),  $R_f$  0.66 (бензол — триетиламін — метанол 10:1:1). Мас-спектр —  $m/z$  (I, %): 345 (100) —  $MH^+$ ; 246 (12); 232 (17); 220 (20); 113 (24). Спектр ПМР: аліфатичні СН м. 0.933—1.321 м.ч. (6Н,  $NHCH(CH_2CH_2)_2CH_2$ ); м. 1.481—1.978 м.ч., (4Н,  $NHCH(CH_2CH_2)_2CH_2$ ); м. 2.508—2.605 м.ч. (1Н,  $NHCH(CH_2CH_2)_2CH_2$ ); т. 3.209 м.ч., 6.9 Гц (2Н,  $N_{ар}CH_2CH_2N$ ); т. 4.596 м.ч., 6.6 Гц (2Н,  $N_{ар}CH_2CH_2N$ ); ароматичні СН т. 7.366 м.ч., 7.5 Гц (1Н); д. 7.543 м.ч., 8.1 Гц (1Н); м. 7.608—7.798 м.ч. (3Н); д. д. 8.127 м.ч., 7.8 Гц, 1.5 Гц (1Н); д. д. 8.301 м.ч., 8.1 Гц, 1.2 Гц (1Н); д. 8.473 м.ч., 7.8 Гц (1Н).

**Циклогексил(2-індоло[2,3-*b*]хіноксалін-6-ілетил)метиламін (19).** До розчину 0.7 г (0.002 моль) 18 в ацетоні додають 0.42 г (0.003 моль) карбонату калію та 0.12 см<sup>3</sup> (0.28 г, 0.002 моль) йодистого метилу. Хід реакції контролюють за ТШХ. Після закінчення реакції неорганічний осад відфільтровують, на фільтрі промивають ацетоном 3 × 2 см<sup>3</sup>. Фільтрат випаровують, кубовий залишок розчиняють у бензолі (20 см<sup>3</sup>) та екстрагують водним розчином тіосульфату натрія (3 × 10 см<sup>3</sup>). Бензольний шар відокремлюють, сушать сульфатом натрію та випаровують. Кубовий залишок очищують методом колонкової хроматографії: елюент — бензол-триетиламін (10:1), сорбент — силікагель. Вихід: 86 % (0.61 г).  $C_{23}H_{26}N_4$ ; М.В. 358.49.  $T_{пл.} = 215—220$  °С.  $R_f$  0.55 (бензол — триетиламін 10:1),  $R_f$  0.79 (бензол — триетиламін — метанол 10:1:1). Мас-спектр —  $m/z$  (I, %): 359 (100) —  $MH^+$ ; 246 (8); 232 (6); 220 (8); 127 (12). Спектр ПМР: аліфатичні СН: м. 0.725—1.693 м.ч. (10Н,  $NHCH(CH_2CH_2)_2CH_2$ ); м. 2.309 м.ч. (1Н,  $NHCH(CH_2CH_2)_2CH_2$ ); с. 2.421 м.ч. (3Н,  $NCH_3$ ); т. 2.917 м.ч., 7.2 Гц (2Н,  $N_{ар}CH_2CH_2N$ ); т. 4.538 м.ч., 7.2 Гц (2Н,  $N_{ар}CH_2CH_2N$ ); ароматичні СН: т. 7.343 м.ч., 7.2 Гц (1Н); д. 7.492 м.ч., 7.6 Гц; м. 7.623—7.745 м.ч. (3Н); д. д. 8.125 м.ч., 8.4 Гц, 1.2 Гц (1Н); д. д. 8.281 м.ч., 8.4 Гц, 1.2 Гц (1Н); д. 8.453 м.ч., 7.6 Гц (1Н).

## Література

1. Патент України № 31885, С07D213/00, С07C209/00. 6-Аміноетил-6Н-індоло[2,3-*b*]хіноксаліни як протівірусні агенти та індуктори інтерферонів. Шибінська М. О., Ляхов С. А., Андронаті С. А., Жолобак Н. М., Співак М. Я. Заявка № u200714028 від 13.12.2007. Опубл. 25.04.2008, Бюл. № 8.
2. Acute toxicity of several 6-aminoethyl-6h-indolo[2,3-*b*]quinoxaline derivatives / N. M. Zholobak, G. V. Antonovych, Z. M. Olevinska, M. O. Shibinska, N. A. Kutuzova, S. A. Lyakhov, N. Ya. Spivak // Сучасні проблеми токсикології. — 2009. — Vol. 3—4. — P. 57—59.
3. Corwin H. Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology / H. Corwin, A. Leo // New York: John Wiley & Sons Ltd. — 1979. — P. 178.
4. Leo A. Exploring QSAR, Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants / A. Leo, DH. Hoekman, C. Hansch // Washington, DC: American Chemical Society. — 1995.
5. Deichmann W. B. Determination of the approximate lethal dose with about six animals / W. B. Deichmann, T. J. LeBlanc // J. Indust. Hygiene Toxicol. — 1943. — Vol. 25. — P. 415—417.
6. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження медичних засобів: Метод. реком. / О. В. Стефанов. — К.: Авіцена, 2001. — 365 с.
7. Calculate Approximate logP: <http://intro.bio.umb.edu/111-112/OLLM/111F98/jlogp/test.html>
8. Clark D. E. Rapid calculation of polar molecular surface area and its application to the prediction of transport phenomena. 2. Prediction of blood-brain barrier penetration / D. E. Clark // J. Pharm. Sci. — 1999. — V. 88, № 8. — P. 815—821.



9. Pajouhesh H. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs / H. Pajouhesh, G.R. Lenz // J. Am. Soc. Exp. NeuroTher. — 2005. — V. 2, № 4. — P. 541—553.

10. Verma R.P. An approach toward the problem of outliers in QSAR / R. P. Verma, C. Hansch // Bioorg. Med. Chem. — 2005. — V. 13, № 15. — P. 4597—4621.

**Н. А. Кугузова<sup>1</sup>, М. О. Шибинская<sup>2</sup>, С. А. Ляхов<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова,  
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

<sup>2</sup> Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины,  
Люстдорфская дорога, 86, Одесса, 65080, Украина

### **СИНТЕЗ НОВЫХ АМИНОЭТИЛИНДОЛОХИНОКСАЛИНОВ, ИХ ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И SAR**

#### **Резюме**

В статье показан синтез новых производных 6-аминоэтилиндолохиноксалина, изучение их острой токсичности и связи «структура — свойства». Представленные результаты исследования острой токсичности и рассчитанные значения липофильности новых соединений подтвердили установленную ранее обратно пропорциональную зависимость острой токсичности соединений от их липофильности.

**Ключевые слова:** индолохиноксалины, противовирусные агенты, индукторы интерферона, липофильность, острая токсичность.

**N. A. Kutuzova<sup>1</sup>, M. O. Shibinskaya<sup>2</sup>, S. A. Lyakhov<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> Odessa National I. I. Mechnikov University,  
2 Dvoryanskaya Street, Odessa 65026, Ukraine

<sup>2</sup> A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of NAS of Ukraine,  
Lyustdorfskaya Doroga 86, Odessa, 65080, Ukraine

### **SYNTHESIS OF NEW AMINOETHYLINDOLOQUINOXALINES, THEIR ACUTE TOXICITY AND SAR**

#### **Summary**

The article describes the synthesis of new derivatives of 6-aminoethylindoloquinoxalines, study of their acute toxicity and QSAR. Results of acute toxicity and the calculated values of the lipophilicity for new compounds confirmed previously supposed negatively proportional dependence of compounds' acute toxicity from their lipophilicity.

**Key words:** indoloquinoxalines, antiviral agents, inductors interferon, lipophilicity, acute toxicity.