

На правах рукописи



Скопцова Анна Александровна

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ
НА ОСНОВЕ ПИРРОЛО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-1,2-ДИОНОВ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

Воронеж – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Шихалиев Хидмет Сафарович

Официальные оппоненты: **Доценко Виктор Викторович**
доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет», факультет химии и высоких технологий, кафедра органической химии и технологий, заведующий

Жукова Наталья Анатольевна
доктор химических наук, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», лаборатория химии гетероциклических соединений, старший научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Институт физико-органической химии и углехимии им.Л.М.Литвиненко", г. Донецк

Защита состоится «25» декабря 2025 г. в 14 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета 24.2.288.07 при Воронежском государственном университете по адресу: 394018, Воронеж, Университетская площадь, 1, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной Научной библиотеке Воронежского государственного университета (394018, г. Воронеж, пл. Университетская, д. 1) и на сайте <http://www.science.vsu.ru>.

Автореферат разослан « » октября 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.288.07
кандидат химических наук, доцент



Столповская Н.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Непрерывающийся поиск новых подходов к синтезу высокоэффективных и безопасных лекарственных средств является одним из основных направлений развития современной органической химии. В настоящее время среди стратегий создания фармацевтически значимых молекул особенно выделяется концепция гибридных молекул, основанная на интегрировании различных фармакофорных фрагментов в структуру одной молекулы. Данный подход может стать инструментом в разработке и синтезе новых гетероциклических структур, обладающих высокой активностью и сниженной вероятностью проявления побочных эффектов, а также способных воздействовать на несколько целевых биологических мишеней.

В этом отношении особый интерес представляет такая трициклическая азотсодержащая система, как пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин, представленная в структурах веществ природного происхождения, обладающих биологическим действием, а также выступающих в качестве блок-синтонов для получения соединений с измененным профилем активности.

В последнее время в этом аспекте внимание химиков-синтетиков привлекает такое дикарбонильное производное пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина, как пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион, являющийся удобной гетерофункциональной матрицей, среди функциональных производных которой уже обнаружены соединения с противотромбозным и противолейкозным действием. Несмотря на возрастающий интерес к данным структурам, многие аспекты, связанные с разработкой методов синтеза новых фармакологически ориентированных гибридных молекул на их основе остается актуальной задачей.

Настоящая работа представляет собой часть плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского госуниверситета в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2025-2027 годы, проект № FZGU-2025-0001.

Целью настоящего исследования является разработка доступных методов направленного синтеза новых линейно связанных, в том числе связанных через линкер, гибридных молекул на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, изучение свойств, строения и возможности практического применения получаемых соединений.

Для реализации поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Обосновать выбор известных фармакофорных фрагментов для конструирования гибридных соединений на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов.
2. Разработать доступные методики для проведения реакций пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с рядом *N*- и *C*-нуклеофилов, предложить пути дальнейшей функционализации полученных соединений.
3. Изучить селективность реакции сульфохлорирования пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона и исследовать полученные 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлориды в реакциях с *N*-нуклеофилами.
4. Предложить вероятные схемы образования исследуемых веществ. Изучить свойства и установить строение полученных гетероциклических систем с использованием физико-химических методов анализа.
5. Установить направления практического применения синтезированных соединений и исследовать их в качестве антикоагулянтов крови, противовирусных препаратов и органических добавок для процесса химического никелирования.

Научная новизна.

1. На основе комплекса экспериментальных данных рационализированы методы функционализации β -карбонильной группы пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов в реакциях с *N*- и *C*-нуклеофилами.

2. Взаимодействием тиосемикарбазонов с α -бромоацетофенонами или диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты были получены новые 1-(2-(4-арилтиазол-2-ил)гидразинилиден)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны и метил 2-(2-(2-(2-оксо-(5,6-дигидро)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-илиден)гидразинил)-4-оксотиазол-5-илиден)ацетаты. Установлено пространственное строение полученных соединений с использованием, в том числе, метода рентгеноструктурного анализа.

3. Разработан эффективный трехкомпонентный одnoreакторный метод синтеза 1-(*N*-*R*-5-метил-2-фенил-1*H*-пиррол-3-ил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов. Предложена вероятная схема взаимодействия 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с *N*-*R*¹-3-оксобутанамидами и аминами.

4. Установлено, что взаимодействие 4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона с хлорсульфоновой кислотой приводит к образованию 4,4,6-триметил-1,2-диоксо-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлорида и 4,4,6-триметил-2-оксо-1,1-дихлор-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлорида.

5. Изучено взаимодействие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов с первичными и вторичными аминами. Установлены особенности реакций 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов с водным раствором аммиака и гидразингидратом. Исследованы нуклеофильные свойства полученного 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфоногидразида в реакциях с карбонильными соединениями.

6. Впервые обнаружена противовирусная активность в отношении SARS-CoV-2 ряда функциональных производных, полученных на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов; показана ингибирующая активность в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa; а также выявлено стабилизирующее и ускоряющее действие ряда синтезированных веществ в процессах химического никелирования.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны препаративно доступные способы модификации пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием β -карбонильной группы и бензольного цикла с получением новых линейно связанных, в том числе связанных через линкер, гибридных молекул. Предложены способы построения тиазольной, пиррольной и имидазолоновой гетероциклических систем, связанных с каркасом пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина. Найден подход к получению новых сульфонамидных производных. Показаны пути вторичной функционализации получаемых структур, открывающие широкие возможности для синтеза новых гетероциклических ансамблей. В ходе первичного скрининга *in vitro* обнаружены соединения, способные проявлять антикоагулянтные свойства за счет ингибирования факторов свертывания крови Ха и XIa, а также соединения, обладающие противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2. Выявлены мультитаргетные структуры, обладающие дуальной активностью. Установлено влияние ряда синтезированных соединений на стабильность растворов химического никелирования, а также на скорость осаждения и морфологию никель-фосфорных покрытий.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы использовались классические приемы органического синтеза. Для установления структуры полученных в ходе работы соединений были использованы современные

физико-химические методы исследования: ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектроскопия, с привлечением двумерных спектров гомоядерной ^1H - ^1H корреляции (^1H - ^1H NOESY), высокоэффективная хромато-масс-спектрометрия, а также рентгеноструктурный анализ. Оценка ингибирования факторов свертывания крови Ха и XIa полученными соединениями осуществлялась путем измерения кинетики гидролиза специфичных к каждому ферменту хромогенных субстратов. Относительная жизнеспособность клеток оценивалась методом МТТ при наличии и отсутствии вируса SARS-CoV-2 для определения противовирусной активности и цитотоксичности синтезированных веществ, соответственно.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Использование тиосемикарбазонов пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов в качестве *S,N*-бинуклеофилов в реакциях с α -бромоацетофенонами или диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты для синтеза 1-(2-(4-арилтиазол-2-ил)гидразинилиден)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов и метил 2-(2-(2-(2-оксо-(5,6-дигидро)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-илиден)гидразинил)-4-оксотиазол-5-илиден)ацетатов, соответственно.

2. Трехкомпонентный *one-pot* синтез новых линейно связанных 1-(*N*-*R*-5-метил-2-фенил-1*H*-пиррол-3-ил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов посредством взаимодействия 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с амино- и 1,3-дикарбонильной компонентой.

3. Метод построения линейно связанных 1-(имидазол-4-ил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов, заключающийся в реакции циклоконденсации 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с 1,3-диметилмочевинной.

4. Модификация пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием бензольного ядра, основанная на использовании пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов, полученных при взаимодействии 4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионона с хлорсульфоновой кислотой, в синтезе сульфонамидных и сульфоногидразидных производных.

5. Полученные гибридные соединения способны проявлять ингибирующую активность в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa, противовирусное действие в отношении SARS-CoV-2, а также выступать в качестве органических добавок в процессах химического никелирования, позволяющих стабилизировать применяемые растворы и регулировать скорость осаждения и морфологию никель-фосфорных покрытий.

Степень достоверности результатов. Достоверность методик синтеза новых соединений подтверждается их многократным воспроизведением. Состав и структура описанных соединений подтверждены данными ВЭЖХ-МС анализа, спектроскопии ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C , включая двумерные корреляционные гомоядерные эксперименты, а также данными рентгеноструктурного анализа.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на VIII Международной научно-методической конференции «Фармообразование 2022» (г. Воронеж, 2022 г.), XVIII Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии» (г. Астрахань, 2024 г.), X Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (г. Уфа, 2025 г.), XII Молодежной школе-конференции «Современные аспекты химии – 2025» (г. Пермь, 2025 г.).

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 11 научных работ, в том числе 7 статей в журналах из перечня ВАК РФ, 4 статьи, материалов и тезисов докладов конференций.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в научно-исследовательском процессе, включая поиск, анализ, систематизацию литературных данных по теме диссертации, разработку плана исследования. Лично автором осуществлены все синтетические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов, подготовку образцов для биологических испытаний; обобщены, обработаны и интерпретированы полученные данные. Принимала участие в обсуждении полученных результатов и подготовке публикаций по материалам исследования совместно с научным руководителем.

Объем и структура работы. Работа состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы (131 источник). Работа изложена на 161 странице, содержит 23 рисунка и 44 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

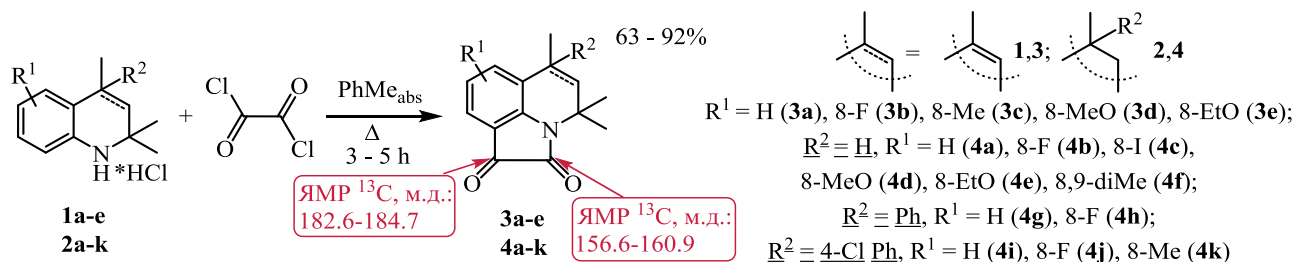
Во **Введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Глава 1 **Обзор литературы** включает обобщение литературных данных по методам синтеза и химическим свойствам различных биологически активных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов. В главе 2 **Обсуждение результатов** представлены результаты выполненного исследования и анализ строения новых веществ. В главе 3 **Экспериментальная часть** представлены данные по использованным материалам, оборудованию, методикам проведения экспериментов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

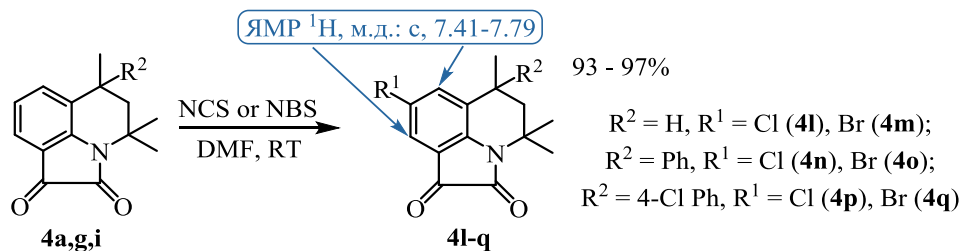
1 Получение исходных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов

Синтез исходных 8,9-*R*¹,6-*R*²-(5,6-дигидро)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов (далее ПХД) **3a-e**, **4a-k** осуществлялся действием оксалил хлорида на гидрохинолины **1** и **2** по типу реакции Штолле. Реакция, проводимая на основе гидрохлоридов гидрохинолинов **1** и **2** при кипячении в сухом толуоле, завершалась в течение 3–5 часов и приводила к образованию целевых пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **3a-e** и **4a-k**, включая ранее неописанные **3b,e** и **4b,c,e,f,i,k** (схема 1).

Схема 1



С целью расширения ряда исходных 8-*R*¹-замещенных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов было изучено селективное галогенирование 8-*H*-ПХД. Так, взаимодействием 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **4a,g,i** с *N*-хлорсукцинимидом и *N*-бромсукцинимидом были получены целевые 8-Cl- и 8-Br-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы **4l-q** с выходами более 93% (схема 2).



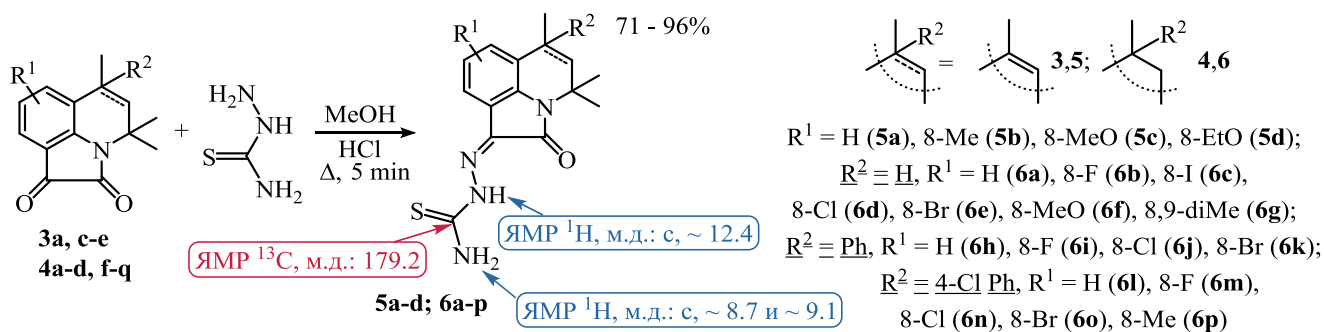
2 Реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием β -карбонильной группы

Наличие активной β -карбонильной группы ПХД **3** и **4** позволяет проводить реакции данных соединений с различными нуклеофильными агентами. При этом интересным представляется исследование в качестве атакующих агентов как молекул, позволяющих вводить в структуру пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов дополнительные реакционные центры с целью дальнейшей модификации получаемых соединений для создания комбинаторных библиотек для скрининговых исследований, так и молекул, уже несущих в своей структуре известные фармакофорные фрагменты.

2.1 Реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с *N*-нуклеофилами

В качестве *N*-нуклеофильного агента был выбран доступный тиосемикарбазид, представляющий синтетический интерес ввиду наличия в его структуре нескольких реакционных центров. В работе были оптимизированы ранее описанные условия проведения реакции, которые позволили получать 2-(4,4,6-триметил-2-оксо-(5,6-дигидро)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1(2*H*)-илиден)гидразин-1-карботиоамиды **5a-d**, **6a-p** с выходами до 96% в течение короткого времени. Так, при кипячении до полного растворения исходных **3** или **4** с тиосемикарбазидом (1:1,5) в метаноле с добавлением 1-2 мл HCl целевые продукты **5** и **6** выпадали в осадок в течение 5 минут (схема 3).

Схема 3



Структурной особенностью соединений **5** и **6** является наличие экзо-связи C=N, что приводит к возможности существования полученных тиосемикарбазонов в виде *E/Z*-изомеров. Согласно данным ВЭЖХ-МС анализа и ЯМР-спектроскопии, все полученные соединения были выделены в виде единственного изомера.

2.1.1 Взаимодействие тиосемикарбазонов с α -бромоацетофенонами

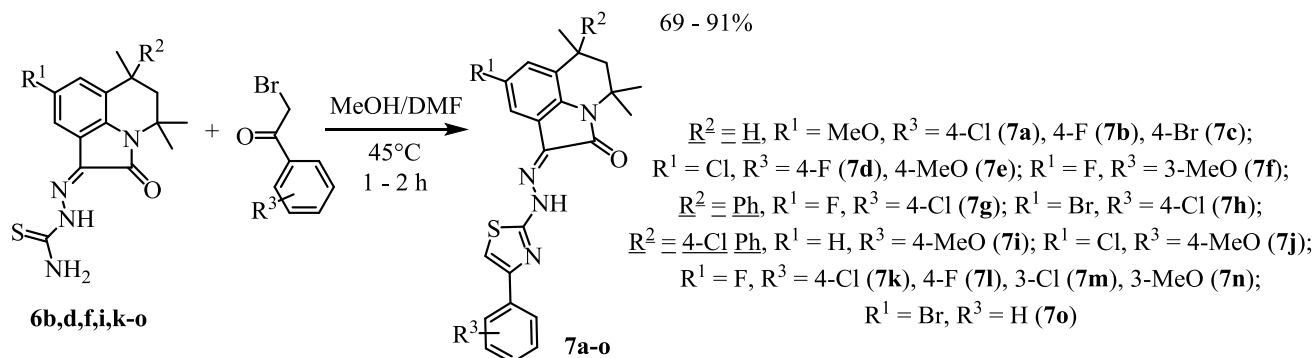
В свою очередь, полученные тиосемикарбазоны **5** и **6**, благодаря наличию в своей структуре гидразинкарботиоамидного фрагмента, могут быть использованы в качестве субстратов для образования различных *N*- и *S*-содержащих гетероциклов.

Взаимодействием тиосемикарбазонов с α -галогенкетонами в условиях реакции Ганча происходит построение тиазольного цикла, который является фармакофорным блоком многих биологически активных соединений, а также представлен в структуре Эдоксабана – препарата с выраженной ингибирующей активностью в отношении фактора свертывания крови Ха. В качестве α -галогенкетонных были использованы α -бромоацетофеноны с целью дополнительного введения арильного заместителя в

структуру молекулы для потенциально лучшего связывания получаемых молекул с активным центром белков-мишеней – факторов Ха и XIa.

Для проведения реакции в качестве растворителя был использован метанол, дополнительное применение ДМФА (*v/v* 5:1) и небольшое нагревание до 45°C позволили улучшить растворимость исходных компонентов и сократить время реакции. Целевые 1-(2-(4-арилтиазол-2-ил)гидразинилиден)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **7a-o** были получены с выходами до 91% (схема 4).

Схема 4



Аналогично исходным тиосемикарбазонам **6**, особенностью структуры молекул **7a-o** является возможность образования *E/Z*-изомеров при *экзо*-связи C=N. Согласно данным ВЭЖХ-МС анализа, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии полученные соединения представляют собой один из возможных изомеров. С целью однозначного определения пространственного строения структур **7a-o** был проведен рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения **7d** (рис. 1). На рисунке 1 показано, что в данных молекулах образуется внутримолекулярная водородная связь между NH-группой гидразона с C=O фрагментом пирролохинолинона (N...O 2.693(2) Å, ННО 137(3)°, которая, по-видимому, способствует дополнительной стабилизации наблюдаемой *Z*-конфигурации молекулы.

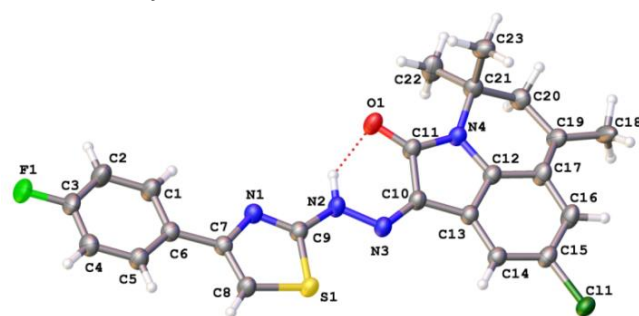
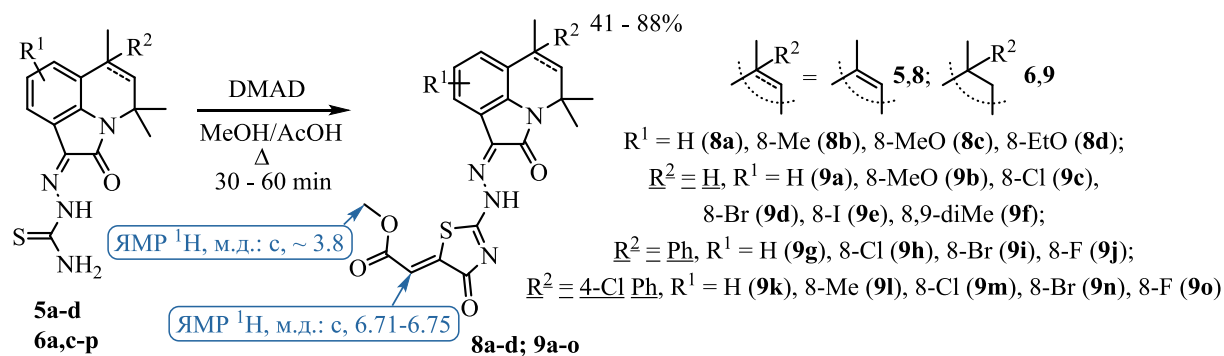


Рис. 1. Общий вид соединения **7d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний $p = 50\%$. Красная пунктирная линия обозначает водородную связь.

Таким образом, была получена серия новых 1-(2-(4-арилтиазол-2-ил)гидразинилиден)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **7a-o** реакцией тиосемикарбазонов с α -бromoацетофенонами. Было показано, что реакции, проводимые в системе MeOH/ДМФА, приводят к образованию изомерно чистых продуктов, окончательная пространственная структура которых была подтверждена на основе данных РСА.

2.1.2 Взаимодействие тиосемикарбазонов с ДМАД

С целью получения новых гибридных молекул, в которых ядро пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она связано с функционализированным тиазолидиноном, являющимся привилегированным *N,S*-содержащим гетероциклическим фрагментом с универсальными фармакологическими свойствами, была изучена реакция циклоконденсации тиосемикарбазонов **5** и **6** с диметилацетилен-дикарбоксилатом (ДМАД). Проведение реакции при кипячении в метаноле с добавлением уксусной кислоты в течение 30–60 минут позволило наработать серию новых гибридных метил 2-оксо-(5,6-дигидро)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-илиден)гидразинил)-4-оксотиазол-5-илиден)ацетатов **8a-d** и **9a-o** с выходами до 88% (схема 5).



В отличие от соединений **7**, выделенных в виде единственного изомера, на основе данных ВЭЖХ-МС анализа и ЯМР спектроскопии, обнаружено, что среди соединений **8** и **9** – структуры **8b,d** и **9a-d,f-k,m-n** представляют собой единственный изомер, а **8a,c** и **9e,l,o** были выделены в виде смеси двух изомеров. Как было показано на примере соединения **7d**, тиазол-2-илгидразинилидены имеют *Z*-конфигурацию связи C=N из-за возможности образования внутримолекулярной водородной связи между NH и C=O группой пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она. Предполагается, что соединения **8** и **9** также преимущественно имеют *Z*-конфигурацию *экзо*-связи C=N. Конфигурация *экзо*-связи C=C при тиазольном цикле была определена нами как *Z*-изомер на основе литературных данных для схожих систем, что согласуется с сообщенным механизмом *транс*-присоединения SH-группы к тройной связи в ДМАД. Таким образом, можно предположить, что единственным изомером в случае соединений **8b,d** и **9a-d,f-k,m-n** и преимущественным изомером для соединений **8a,c** и **9e,l,o** является *Z,Z*-форма.

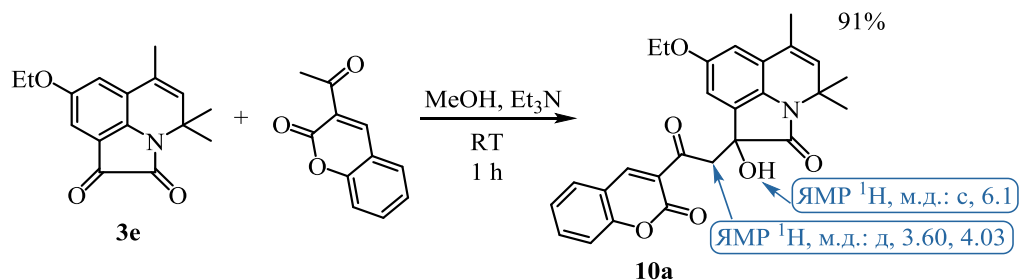
2.2 Реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с *C*-нуклеофилами

Также были изучены реакции ПХД с различными *C*-нуклеофилами, в качестве которых были выбраны ацетильные производные известных фармакофоров.

Кумарин является известной, широко распространенной в природе молекулой и представляет собой мощный фармакофор из-за наличия у его производных широкого спектра активности, в том числе ядро кумарина представлено в структурах коммерчески доступных непрямых антикоагулянтов.

Исследована модельная реакция 8-этоксипирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **3e** и 3-ацетилкумарина с целью определения наиболее подходящих условий. С помощью ВЭЖХ-МС мониторинга было изучено влияние различных систем на конверсию реагента **3e** и время протекания реакции. Наилучшие результаты были достигнуты при комнатной температуре в полярном протонном растворителе – метаноле – с добавлением Et₃N в качестве основного катализатора. В этих условиях полная конверсия **3e** достигалась в течение 1 часа и приводила к получению 1-гидрокси-1-(2-оксо-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)этил)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она **10a** с выходом 91% (схема 6).

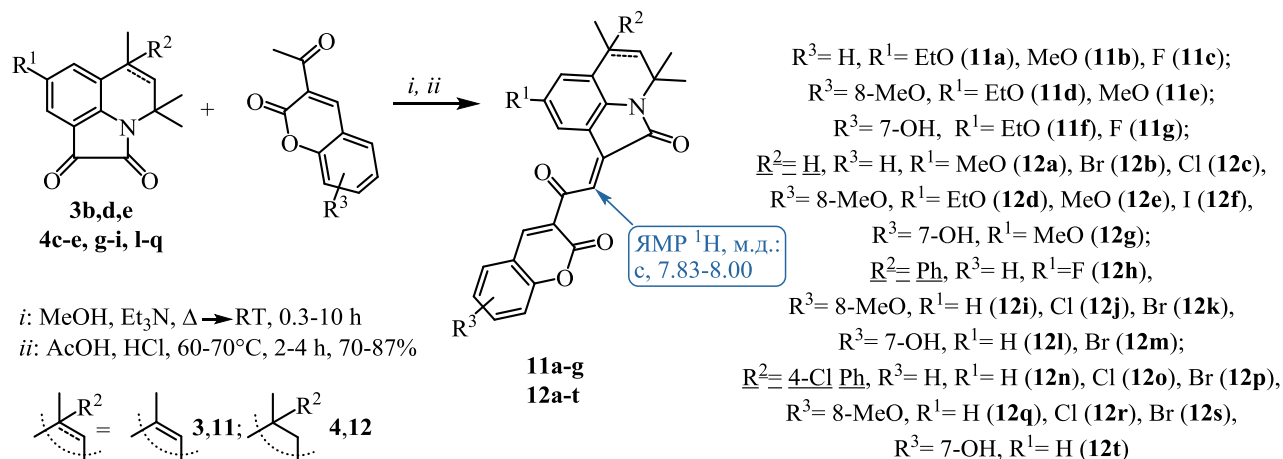
Схема 6



Полученные результаты были применены для синтеза серии кумаринсодержащих пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **11** и **12** на основе двухэтапного процесса.

Гидроксильные производные, образующиеся в результате протекания первой стадии реакции между ПХД **3**, **4** и 3-ацетилкумаринами, выпадали в осадок по мере прохождения реакции, по завершении которой отфильтровывались и вводились во вторую стадию без дополнительной очистки. Для этого к выделенному третичному спирту добавляли AcOH, HCl и перемешивали полученную смесь 2-4 часа при 60–70°C. Образующиеся при этом 1-(2-оксо-2-(R³-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)этилиден)-4,4,6-триметил-(5,6-дигидро)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **11a-g** и **12a-t** были выделены с 70-87% выходами в виде ярко окрашенных порошкообразных веществ (схема 7).

Схема 7



Наличие *экзо*-связи C=C у пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онового фрагмента приводит к возможности существования соединений **11** и **12** в виде *E,Z*-изомеров. Анализ данных ЯМР и ВЭЖХ-МС показал, что полученные нами соединения были выделены в виде единственного изомера. Для определения пространственной изомерии структур **11** и **12** был проанализирован двумерный спектр NOESY соединения **11e** (рис. 2), в котором не наблюдается кросс-пика при 7.77/7.88 м.д., что говорит об отсутствии пространственного сближения протона C⁹-H с протоном *экзо*-связи C=CH и свидетельствует о существовании данных структур в виде *E*-изомеров.

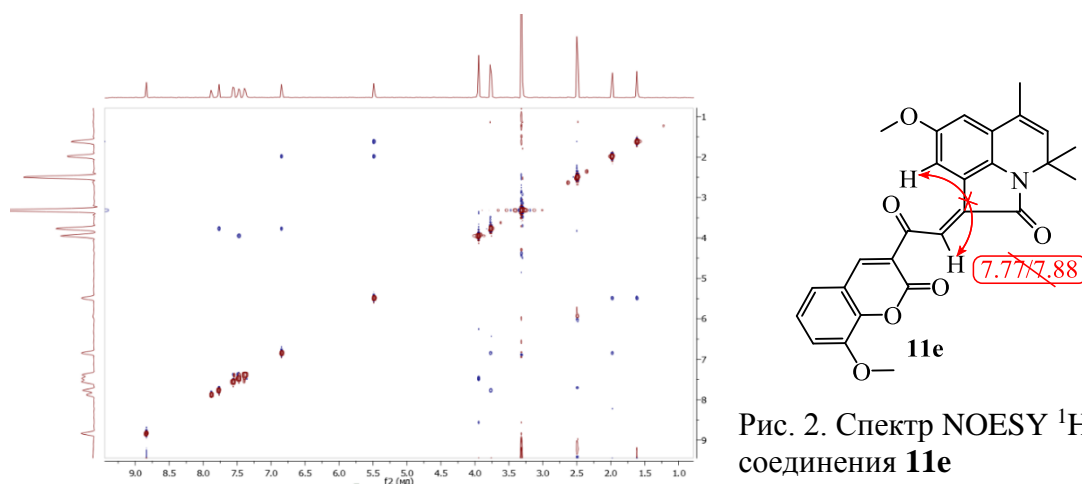


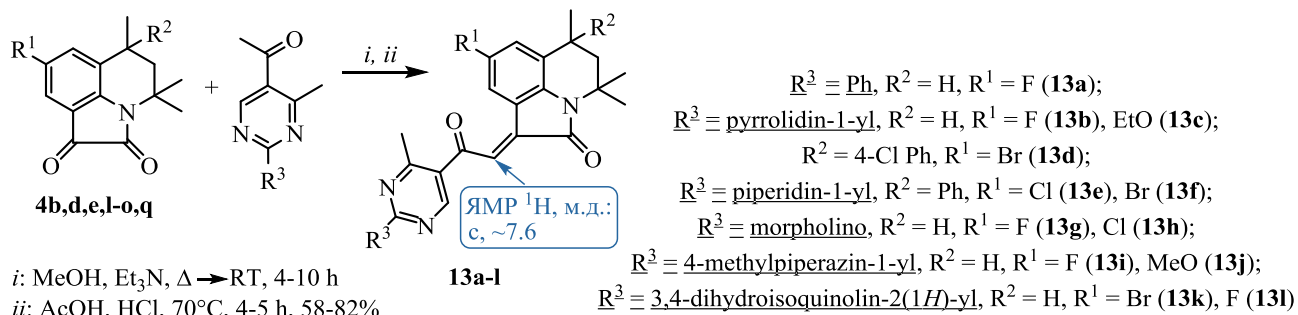
Рис. 2. Спектр NOESY ¹H-¹H соединения **11e**

Еще одним *C*-нуклеофилом, взаимодействие которого с пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионами было нами изучено, является 5-ацетилпиримидин. Цикл пиримидина широко представлен в природе, а также входит в структуру известных средств с ярко выраженными противовирусными, противопаразитарными, противоопухолевыми, противовоспалительными, успокоительными, и антигипертензивными свойствами.

Реакцию получения целевых 1-(2-(4-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоэтилиден)-(5,6-дигидро)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-онов **13a-l** также осуществляли в две

стадии. Смесь диона **4** и соответствующего ацетилпиримидина непродолжительное время кипятилась в метаноле до растворения исходных веществ и далее перемешивалась при комнатной температуре с добавлением Et₃N с образованием третичного спирта. Остаток реакционной массы после удаления растворителя вводился в стадию дегидратации, проводимую в уксусной кислоте с добавлением HCl при перемешивании при 70°C (схема 8). Очистка полученных соединений от примесей проводилась перекристаллизацией из этилацетата или при помощи колоночной хроматографии с использованием системы CHCl₃/MeOH (10:1) в качестве элюента.

Схема 8



Аналогично оксоилиденам **11** и **12** структурной особенностью полученных соединений **13** является возможность возникновения *E/Z*-изомерии. Единственный пик на хроматограммах ВЭЖХ, а также отсутствие дублирования ключевых сигналов в ЯМР спектрах соединений **13a-e,i-l**, свидетельствуют о существовании данных структур в условиях снятия спектров в форме единственного изомера. На спектрах ¹H ЯМР резонирование протона в 9 положении пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онового фрагмента наблюдается при более высоких значениях химического сдвига относительно протона в 7 положении, нежели в исходных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионах **4**, вероятно, ввиду влияния эффекта деэкранирования близкорасположенной карбонильной группы оксоилиденного фрагмента. Аналогичное явление также наблюдалось для ранее описанных молекул **11** и **12**. Таким образом, соединения **13a-e,i-l** также представляют собой *E*-изомер, а структура **13f** – смесь *E/Z*-изомеров с преобладанием *E*-формы.

2.3 Оксоилиденовые производные в синтезе новых линейно связанных систем

Получаемые оксоилиденовые системы являются привлекательными субстратами для осуществления вторичной модификации. В качестве исходных молекул для дальнейшей функционализации, содержащих оксоилиденовый фрагмент, были выбраны 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны.

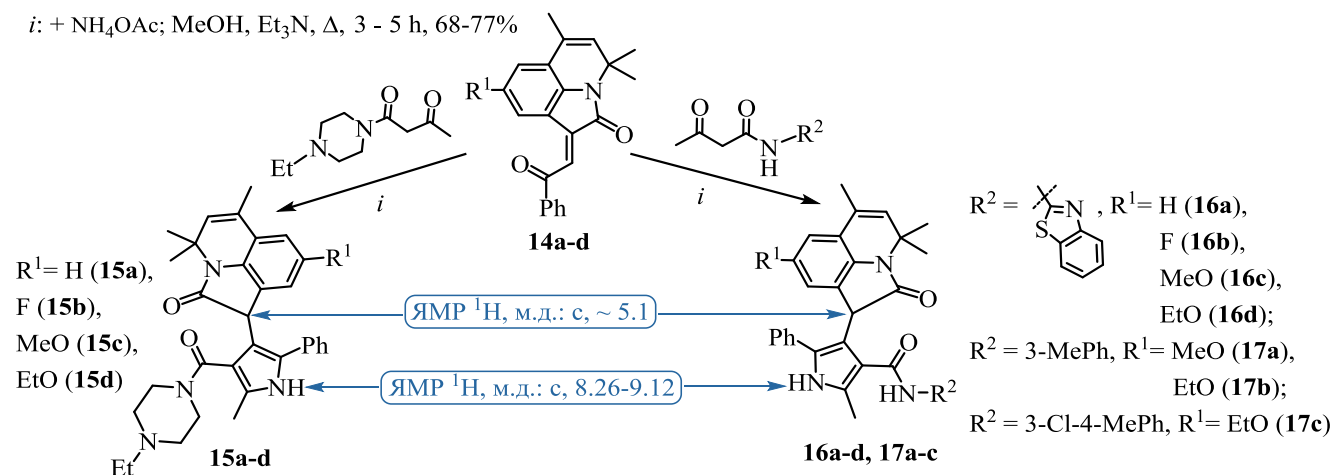
2.3.1 Трехкомпонентные реакции 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с образованием 1-пирролилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов

В рамках изучения реакционной способности 1-(2-оксоэтилиден)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов был предложен одnoreакторный трехкомпонентный подход к синтезу ранее не описанных 1-пирролилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов на основе взаимодействия 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов, 1,3-дикарбонильной компоненты и аммиака (в виде его синтетического эквивалента – ацетата аммония).

В качестве модельной была выбрана реакция 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она **14c** с 1-пиперазинилбутан-1,3-дионом и ацетатом аммония. Установлено, что использование кислотного катализа способствует протеканию побочных процессов. Определено, что подходящими условиями для трехкомпонентной реакции является кипячение реагентов в мольном соотношении 1:1,1:3 в метаноле с добавлением Et₃N. Используя данный подход, была наработана серия новых линейно связанных производных – 8-*R*¹-1-(4-(4-этилпиперазин-1-карбонил)-5-метил-2-фенил-1*H*-

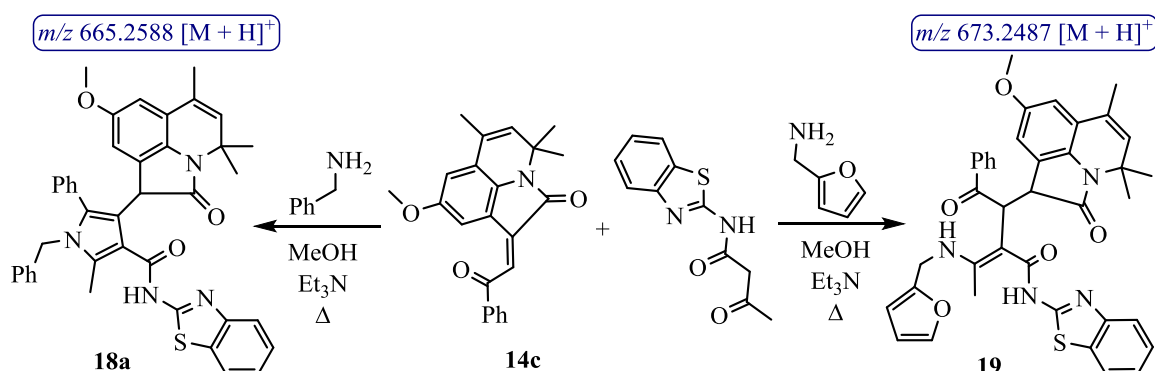
пиррол-3-ил)-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-онов **15a-d** и 2-метил-5-фенил-4-(8-*R*¹-4,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-ил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамидов **16a-d** и **17a-c** (схема 9).

Схема 9



В рамках достижения структурного разнообразия 1-пирролилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов в данную реакцию вместо ацетата аммония также вводились различные амины. Взаимодействие проводили в условиях, описанных ранее, однако в данном случае соотношение реагентов было следующим: оксолиден **14c** (1 eq), 3-оксобутанамид (1.1 eq) и амин (1.3 eq) (схема 10). По достижении полной конверсии исходного соединения **14c** (контроль методом ТСХ) белый порошкообразный осадок, образующийся по мере протекания реакции, отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси MeOH/CHCl₃.

Схема 10

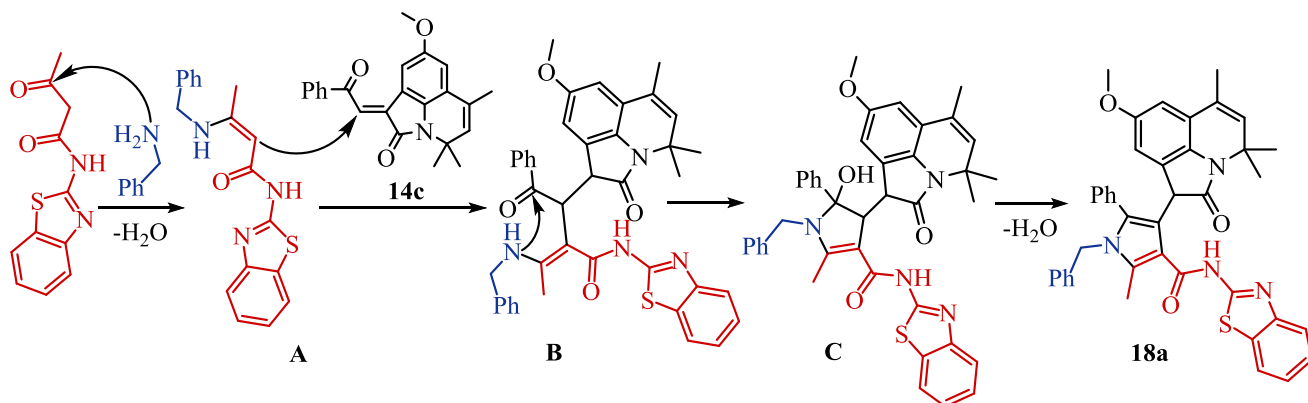


При исследовании выделенных продуктов реакции были получены следующие результаты. При использовании бензиламина в качестве NH₂-содержащей составляющей по данным ВЭЖХ-МС анализа было выделено целевое вещество циклического строения **18a** с 6% содержанием незациклизованного продукта. Тогда как при использовании фурфуриламина было выделено соединение линейного строения **19**, что является продуктом присоединения енаминона к илидену **14c**.

На основе данных ВЭЖХ-МС анализа, полученных для соединения **18a**, содержащего примесь линейного полупродукта, нами был предложен вероятный маршрут протекания катализируемого основанием трехкомпонентного *one-pot* взаимодействия 1-фенацилиденпирролохинолин-2-онов, аминов и 1,3-дикарбонильной компоненты, заключающийся в первоначальной атаке амина по активированной карбонильной группе 3-оксобутаномида с образованием енаминона **A**. Затем нуклеофильная атака енаминона **A** по оксолиденовому фрагменту соединения **14c** приводит к промежуточному продукту линейного строения **B**. Внутримолекулярная атака аминогруппы на атом углерода C=O с последующей циклизацией проходит с

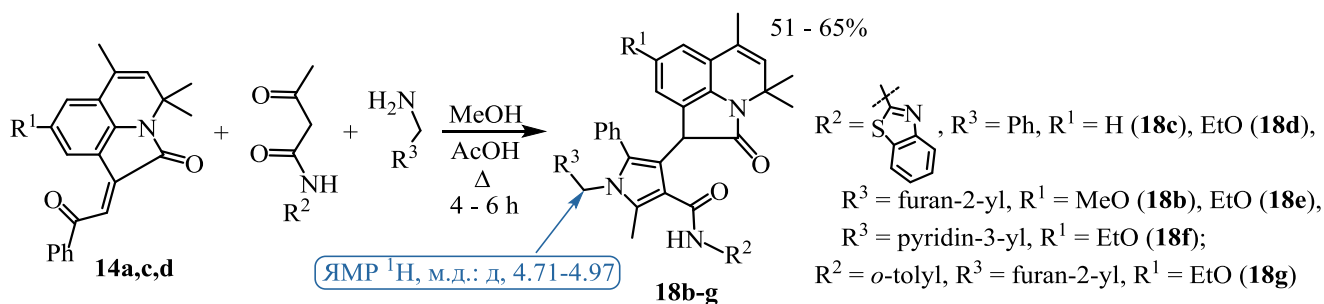
образованием структуры **C**, отщепление молекулы воды от которой приводит к целевому продукту **18a** (схема 11).

Схема 11



С целью получения в качестве основного продукта целевых линейно связанных азагетероциклических систем – 1-пирролилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов – был осуществлен подбор условий проведения реакции с использованием кислотного катализа. Выбор системы MeOH/AcOH позволил получить серию новых *N*-замещенных 1-пирролилпирроллохинолинов **18b-g** со средними выходами (51-65%) (схема 12).

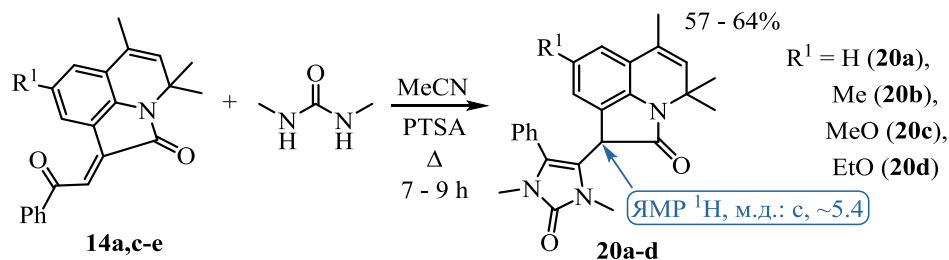
Схема 12



Таким образом, показан подход к синтезу новых гибридных 1-(5-метил-2-фенилпиррол-3-ил)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов посредством трехкомпонентных реакций, осуществляемых *one-pot*, 1-фенацилиденпирролохинолин-2-онов с 1-пиперазинилбутан-1,3-дионом/3-оксобутанамидами и ацетатом аммония/аминами. Было продемонстрировано применение основного и кислотного катализа в данных процессах. Проведение ВЭЖХ-МС анализа позволило предположить маршрут реакции.

2.3.2 Реакции 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с 1,3-диметилмочевинной с образованием 1-имидазолилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов

Известно, что имидазолонные производные являются активным веществом в составе лекарственных средств, обладающих гипотензивным, миорелаксантным, противомикробным и кардиотоническим действиями. Наличие в структуре исходных молекул **14** активного оксоэтилиденового фрагмента позволяет включать данные соединения в реакции с различными бинуклеофильными агентами с образованием линейно связанных систем. Простым путем получения новых имидазолонных производных на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов является действие на илиденны **14** *N,N'*-диметилмочевины. Установлено, что полная конверсия исходных реагентов **14** достигается при использовании десятикратного избытка *N,N'*-диметилмочевины при кипячении в ацетонитриле в присутствии PTSA за 7-9 часов и приводит к образованию 1-(1,3-диметил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-онов **20a-d** (схема 13).



На ЯМР ^1H спектрах полученных продуктов наблюдается дублирование сигналов ключевых протонов. Предполагается, что соединения **20a-d** в условиях снятия спектров подвергаются кето-енольной таутомеризации, на что указывает наличие синглета при 4.96 м.д., соответствующего протону ОН-группы енольной формы. Отнесение интегральных интенсивностей сигналов протонов позволяет определить содержание соответствующих таутомеров как 5:1 с преобладанием кето-формы.

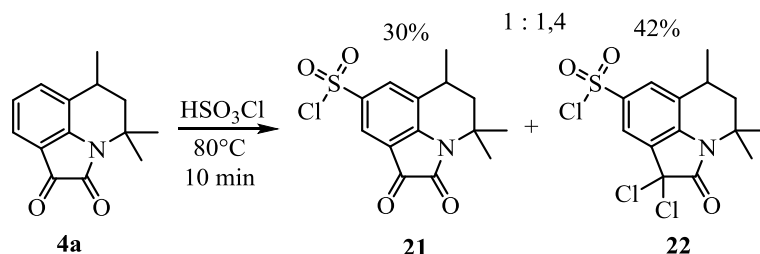
3 Реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием бензольного цикла

В литературе широко представлены современные исследования различных сульфонамидных производных в качестве биологически активных веществ с заданными свойствами. В том числе среди сульфонамидных производных изатина обнаружены молекулы, проявляющие ингибирующее действие в отношении коронавируса SARS-CoV. В рамках данного направления нами была изучена возможность интегрирования сульфонамидного фрагмента в структуру пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона с целью разработки и синтеза нового ряда веществ, потенциально обладающих противовирусным действием в отношении SARS-CoV-2.

3.1 Взаимодействие пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона с хлорсульфоновой кислотой

Изучена реакция сульфохлорирования 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **4a**, незамещенного по 8 положению. Установлено, что наиболее подходящими условиями проведения данной реакции является перемешивание исходного 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **4a** в HSO_3Cl при 80°C в течение 10 минут. В ходе взаимодействия наблюдается образование двух продуктов реакции ввиду наличия в пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионе **4a** активной β -карбонильной группы, способной в процессе реакции подвергаться хлорированию, что приводит к образованию гем-дихлорного заместителя. При этом реакция сульфохлорирования бензольного цикла проходит селективно по 8 положению ПХД **4a** (схема 14).

Схема 14



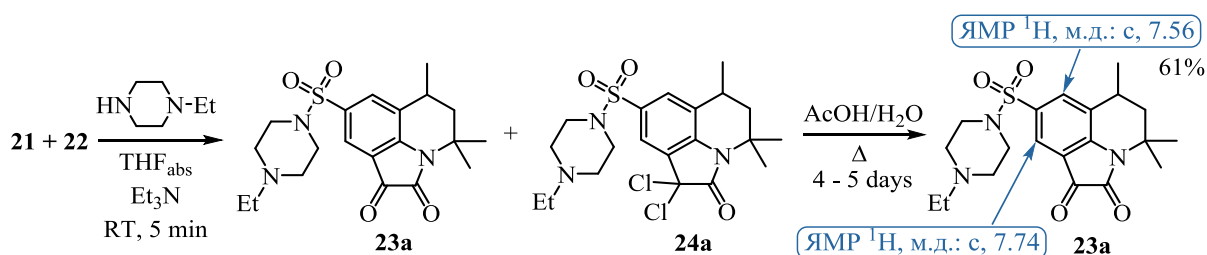
Таким образом, в результате реакции происходит образование смеси хлорсульфоновых производных **21** и **22** в мольном соотношении 1:1,4, разделение которых осуществлялось с использованием метода препаративной колоночной хроматографии (элюент – хлороформ). Варьирование температурного и временного режима существенно не сказывалось на соотношении и выходах продуктов реакции.

3.1.1 Реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов с первичными и вторичными аминами

Сульфонил хлориды **21** и **22** могут вступать в реакции с аминами с получением соответствующих сульфонамидов ПХД без разделения. Поэтому полученная ранее смесь **21** и **22** нами была использована для реакции с вторичным амином – *N*-этилпиперазином.

Было показано, что взаимодействие смеси хлорсульфонов **21** и **22** с *N*-этилпиперазином, проводимое при перемешивании при комнатной температуре в системе ТГФ_{абс}/Et₃N, завершается в течение 5 минут и приводит к образованию также смеси сульфонамидов **23а** и **24а** (схема 15). Полученная смесь **23а** и **24а** в ходе кислотного гидролиза *gem*-дихлорного фрагмента соединения **24а**, проводимого при кипячении в системе AcOH/H₂O (*v/v* 1:1), приводит к образованию 1,2-диоксо-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонамида **23а** в качестве основного продукта, который был выделен с выходом 61% в виде ярко-оранжевого вещества.

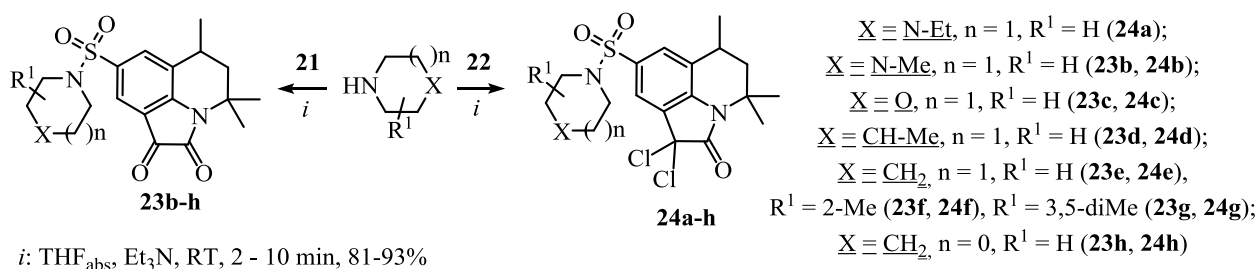
Схема 15



Стоит отметить, что стадия гидролиза является продолжительной и завершается в течение 4-5 дней кипячения. При этом по данным ТСХ, именно на стадии гидролиза происходит образование ряда побочных продуктов, что значительно снижает выход целевых продуктов. Поэтому далее сульфонил хлориды **21** и **22**, выделенные в виде отдельных веществ, вводились в реакции с аминами независимо друг от друга. Данный подход позволил исключить длительную стадию гидролиза, дополнительно приводящую к образованию побочных продуктов, а также расширить библиотеку веществ для проведения биологических скрининговых исследований.

При использовании системы ТГФ_{абс}/Et₃N, изученной ранее, была синтезирована серия сульфонамидных производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **23b-h** и **24a-h** действием на сульфонил хлориды **21** и **22** различных циклических аминов (схема 16). Выбранные условия позволили получать целевые молекулы **23** и **24** с выходом до 93%.

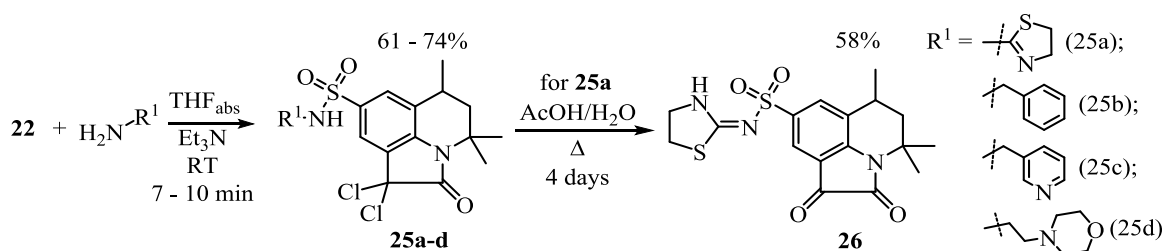
Схема 16



С целью расширения серии сульфонамидных производных 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она в реакции с сульфонил хлоридами были также введены соединения, содержащие первичную аминогруппу. Было установлено, что введение в реакцию с первичными аминами сульфохлорида **21** приводит к образованию смеси продуктов, вероятно, в виду возможности дополнительного нуклеофильного присоединения по β -карбонильной группе. Вследствие чего серия сульфонамидов с первичными аминами нами была получена на основе сульфонил хлорида **22** с 1,1-дихлорным заместителем.

Так, при взаимодействии сульфонил хлорида **22** с рядом первичных аминов, проводимом при комнатной температуре в системе ТГФ_{абс}/Et₃N, в течение нескольких минут происходило образование соответствующих пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонамидов **25a-d** с выходами 61-74%. Получение сульфонамидных производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионового строения может достигаться путем гидролиза соответствующих 1,1-дихлорсодержащих структур, что было показано на примере образования 1,2-диоксопирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонамида **26**, полученного в результате кислотного гидролиза соединения **25a** с выходом 58% (схема 17). По данным ¹H ЯМР спектроскопии соединение **26** в условиях снятия спектра представляет собой *N*-(тиазолидин-2-илиден)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонамид с *экзо*-связью C=N, о чем свидетельствует сигнал протона NH-группы в виде триплета при 8.08 м.д.

Схема 17

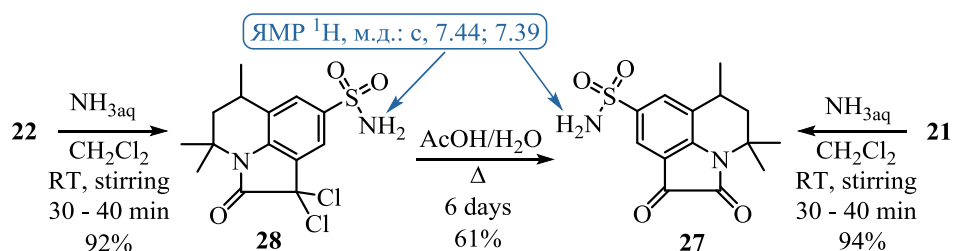


3.1.2 Взаимодействие пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов с аммиаком

Важным с точки зрения разработки биологически активных веществ является получение сульфонамидов с незамещенным атомом азота (–SO₂NH₂). Представленный фрагмент встречается в известных широкодоступных фармацевтических препаратах, таких как стрептоцид, фуросемид, гидрохлортиазид, индапамид, зонисамид, топирамат, ацетазоламид и других.

Поэтому нами была исследована возможность введения в структуру 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона фрагмента –SO₂NH₂. Было установлено, что целевые структуры **27** и **28** могут быть получены при взаимодействии сульфонил хлоридов **21** и **22** с водным раствором аммиака в дихлорметане в отсутствие дополнительного основания. Показано, что структура **27** также может быть получена в ходе кислотного гидролиза сульфонамида **28** при кипячении в смеси AcOH/H₂O (v/v 1:1) с выходом 61% (схема 18).

Схема 18

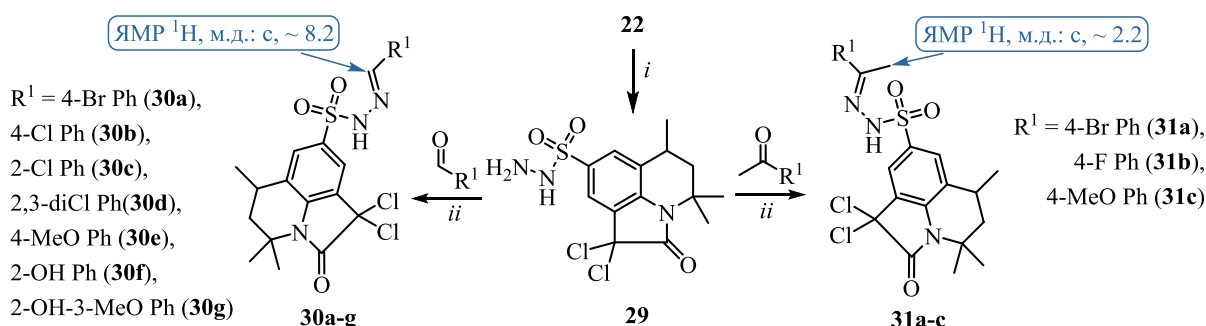


3.1.3 Взаимодействие пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов с гидразингидратом и дальнейшая функционализация полученных соединений

Помимо различных сульфонамидов на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов также могут быть получены сульфоногидразиды, представляющие собой ценный класс веществ, способных подвергаться дальнейшей функционализации за счет активной NH₂-группы. Среди разнообразных сульфоногидразидов обнаружена антибактериальная, противоастматическая, противоопухолевая, противовоспалительная активность, что делает этот класс органических соединений привлекательным в рамках разработки новых биологически активных молекул.

Сульфоногидразиды могут быть получены по аналогии с сульфонамидами **27** и **28** в случае выбора в качестве атакующего нуклеофильного агента – гидразингидрата. Было установлено, что в ходе реакции сульфонил хлорида **21** с гидразингидратом, осуществляемой при перемешивании в дихлорэтано, по данным ВЭЖХ-МС анализа происходит формирование продукта с массой молекулярного иона, соответствующего структуре димерного строения, в образовании которой, вероятно, задействована активная β -карбонильная группа. В случае взаимодействия хлорсульфонового производного **22** с гидразингидратом, проводимом в аналогичных условиях, в течение 2 минут образуется единственный продукт реакции – целевой 1,1-дихлор-4,4,6-триметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфоногидразид **29** с выходом 93%. Дальнейшая функционализация полученного сульфоногидразида **29** показана на примере реакций с различными арилсодержащими альдегидами и кетонами (схема 19). Реакции проводились в стандартных для данного типа взаимодействий условиях – кипячение исходных реагентов в метаноле в условиях кислотного катализа (с добавлением 1 мл AcOH) в течение 0.5–2 часов. В результате чего с высокими выходами были получены целевые структуры **30a-g** и **31a-c**.

Схема 19



i: $\text{NH}_2\text{-NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , RT, stirring, 2 - 5 min, 93%
ii: MeOH, AcOH, Δ , 0.5 - 2 h, 76-90%

Таким образом, было реализовано новое направление модификации 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона посредством введения сульфонамидного и сульфоногидразидного фрагментов в бензольный цикл. Продемонстрирован удобный подход к данным структурам и показаны препаративно-доступные условия процесса их получения.

4 Функционализация пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием β -карбонильной группы и бензольного кольца

Тромбоэмболические нарушения стали одним из наиболее серьезных клинических проявлений COVID-19, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2. Данные осложнения являлись результатом сложной воспалительной и тромботической реакции, приводящей к усилению и распространению дисбаланса между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами, включая активацию тромбоцитов и каскада свертывания крови. Поэтому разработка потенциальных кандидатов, обладающих дуальной активностью в отношении SARS-CoV-2 и факторов свертывания крови, находящихся на разных путях каскада коагуляции, может стать новым подходом в лечении тяжелых проявлений заболеваний, вызванных коронавирусом.

Современные подходы к созданию гибридных молекул, которые могли бы стать перспективными мультитаргетными средствами, основаны на стратегии комбинирования в рамках одной структуры нескольких фармакофорных фрагментов. В данном контексте

перспективным представляется функционализация 5,6-дигидропирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием как активной β -карбонильной группы, так и бензольного цикла.

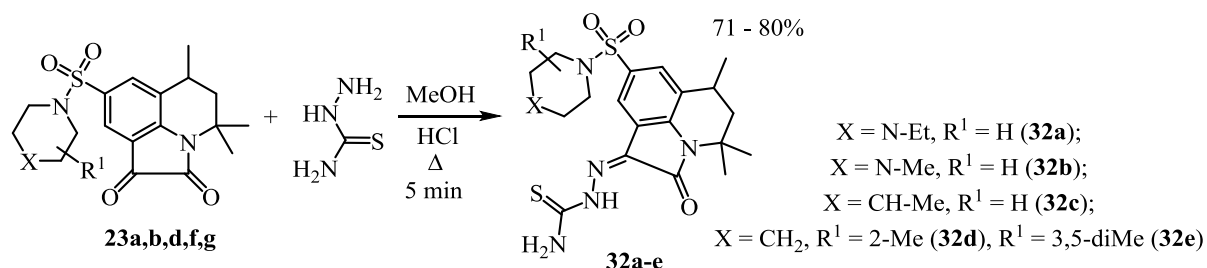
На основе подробного анализа проведенных биологических исследований синтезированных ранее структур нами в рамках молекулярной гибридизации с целью получения соединений с дуальной активностью была реализована следующая последовательность описанных в предыдущих разделах взаимодействий:

1. Введение в структуру пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона сульфонамидного фрагмента, построенного на основе циклических аминов;

2. Функционализация β -карбонильной группы полученных соединений с образованием тиосемикарбазонов и последующей циклоконденсацией, приводящей к целевым тиазол-содержащим структурам.

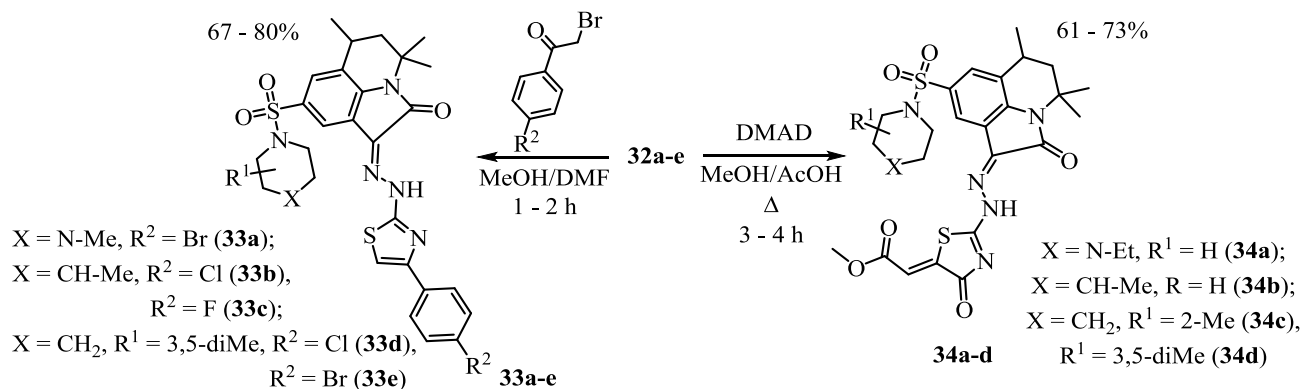
Для получения целевых гибридных молекул синтезированные нами ранее сульфонамиды **23**, содержащие β -карбонильную группу, вводились в изученную реакцию конденсации с тиосемикарбазидом. Показано, что применяемые ранее условия – кипячение реагентов в метаноле в мольном соотношении 1:1,5 до растворения с последующим добавлением 1-2 мл HCl – приводят к быстрому формированию в виде ярко окрашенного осадка желто-оранжевого цвета соединений **32a-e** (схема 20).

Схема 20



Полученные сульфонамиды **32a-e**, содержащие гидразинкарботиоамидный фрагмент, далее вводились в реакции циклоконденсации с α -бromoацетофенонами и ДМАД. Реакции **32** с α -bromoацетофенонами проводили аналогично получению структур **7** при нагревании в системе MeOH/DMF, в результате чего была синтезирована серия соединений **33a-e**. Для получения гибридных молекул **34** в реакцию с исходными тиоамидами **32** вводился ДМАД. Так, при кипячении исходных реагентов в системе MeOH/AcOH в течение 3-4 часов с выходами 61-73% были получены целевые структуры **34a-d** (схема 21).

Схема 21



Аналогично структурам **8a,c** и **9e,l,o**, полученные производные **34a-d** по данным ЯМР ¹H спектроскопии были выделены в виде смеси двух геометрических изомеров, о чем свидетельствует двойной набор сигналов протонов. Вероятно, в данных системах

реализуются те же закономерности, что и в случае соединений **8** и **9**, и наиболее предпочтительным изомером является *Z,Z*-форма.

Таким образом, показано, что пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион обладает значительным потенциалом структурных преобразований, затрагивающих как карбонильную функцию, так и бензольный цикл. В результате описанных экспериментов была создана библиотека новых гибридных молекул с фрагментом пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она для проведения, в том числе, скрининговых фармакологических исследований.

5 Направления практического применения полученных соединений

5.1 Результаты исследования антикоагулянтной активности в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa

Тромбоэмболические заболевания продолжают оставаться одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном мире. Создание антикоагулянтов, действие которых направлено на специфические сериновые протеазы, участвующие в каскаде свертывания крови, является одним из современных подходов противотромбозной терапии. В частности, особое внимание привлекают низкомолекулярные ингибиторы, воздействующие на фактор Ха – фермент, занимающий центральное положение на пересечении трех путей каскада свертывания крови, а также на фактор XIa, несомненным преимуществом которого является ограниченное влияние на нормальный гемостаз.

Большинство из полученных целевых соединений прошли испытания *in vitro* в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa с целью установления структур-лидеров и определения их относительной ингибирующей активности. Среди исследованной библиотеки полученных соединений антикоагулянтной активностью обладают молекулы, в которых ядро пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она связано через оксоэтилиденный линкер с фрагментом кумарина **11**, **12**, а также через гидразиновый линкер с тиазольным циклом **7–9**, **33**, **34**.

Среди соединений **11** и **12** наблюдается зависимость ингибирующих свойств веществ от заместителя в кумариновом фрагмента. Так, молекулы с незамещенным кумарином не проявляют антикоагулянтной активности (**11a-c**, **12a-c,h,n-p**), с C^8 -MeO заместителем проявляют активность исключительно в отношении фактора Ха (**11d**, **12e,j,k**), с C^7 -ОН заместителем выступают в качестве ингибиторов обоих факторов, при этом значения ингибирования FXIa являются более высокими (**11g**, **12l,m,t**). Обнаруженная особенность демонстрирует возможность дальнейшей оптимизации структур, которая может быть нацелена как на разработку селективных ингибиторов фактора Ха, так и веществ с дуальной активностью в отношении обеих мишеней.

Ряд соединений, содержащих тиазольный цикл **7–9** и **33–34**, является основной антикоагулянтной серией веществ. Большинство соединений представляют собой эффективные ингибиторы факторов свертывания крови Ха и XIa, ингибирующая активность которых достигает 100% при исследованной концентрации (30 μ M). Значения IC_{50} варьируются в диапазоне 1.17–5.76 μ M для FXa и 3.61–12.20 μ M для FXIa.

5.2 Результаты исследования противовирусной активности в отношении SARS-CoV-2

Пандемия COVID-19, вызванная распространением SARS-CoV-2, оказалась серьезной угрозой для общественного здравоохранения и экономики многих стран. В связи с этим расширение арсенала эффективных противовирусных препаратов, способных эффективно ингибировать SARS-CoV, приобрело особую актуальность.

С целью оценки противовирусного потенциала синтезированных веществ в отношении SARS-CoV-2 были проведены серии экспериментов по установлению противовирусной активности соединений и определению их цитотоксичности в условиях эксперимента *in vitro*. По результатам проведенного исследования было показано, что наиболее предпочтительными сериями веществ для дальнейших разработок являются 1-пирролилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **15-17**, а также различные производные, содержащие сульфонамидный фрагмент **24, 25, 29, 32, 33**, демонстрирующие сопоставимую с коммерческим препаратом «Ремдесивир» противовирусную активность. Соединение **13f** было рекомендовано в качестве препарата для оценки его эффективности *in vivo*.

Стоит отметить, что в результате проведенных исследований антикоагулянтной и противокоронавирусной активности несколько соединений проявили дуальную активность – **7h, 9f, 12j, 12k, 33d, 33e**.

Полученные данные могут быть использованы для дальнейшего изучения модификационного потенциала пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона в рамках структурно-ориентированного подхода к созданию биологически активных соединений.

5.3 Результаты исследования влияния органических добавок на стабильность раствора, скорость осаждения и морфологию никель-фосфорных покрытий

С целью исследования применимости в качестве органических добавок в процессах химического никелирования нами были выбраны серосодержащие производные **23b, 26, 32b**. Влияние добавок на скорость осаждения покрытий Ni-P изучалось в диапазоне концентраций $3.16 \cdot 10^{-7}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Соединения **26** и **32b** оказывали выраженный ускоряющий эффект, достигая максимума при $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л (14.9 мкм/ч) в случае **26** и при $3.16 \cdot 10^{-5}$ моль/л (15,5 мкм/ч) в случае **32b**.

Процесс осаждения никеля характеризуется способностью протекать как на поверхности изделия, так и в объеме раствора, что может вызывать его саморазложение. Для регулирования этих процессов объёмной реакции вводят стабилизирующие добавки. Показано, что максимальный стабилизирующий эффект добавок **26** или **32b** наблюдается при концентрации $3.16 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Также было проведено сравнительное исследование морфологии поверхности покрытий Ni-P, осажденных в присутствии соединений **23b, 26, 32b**. Анализ СЭМ-микрофотографий показал, что введение добавки **23b** приводит к значительному сглаживанию поверхности в сравнении с контрольным образцом. При концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ моль/л наблюдается уменьшение среднего размера узелков и увеличение плотности их упаковки, повышение концентрации до $3.16 \cdot 10^{-5}$ моль/л приводит к формированию однородной поверхности с минимальной шероховатостью.

Выявленные особенности открывают возможности для направленного регулирования морфологии и функциональных свойств покрытий Ni-P путем селективного подбора типа и концентрации модифицирующих органических добавок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что разработка методов направленного синтеза новых гибридных молекул, в которых фрагмент пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она линейно или через дополнительный линкер сочетается с известными гетероциклическими фармакофорными фрагментами, является перспективным направлением для получения веществ, способных проявлять разнообразную заданную биологическую активность.

По результатам работы можно сделать следующие **выводы**:

1. Найдено, что реакция циклоконденсации тиосемикарбазонов пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с α -бromoацетофенонами или ДМАД приводит к формированию

тиазольного цикла, связанного с фрагментом пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она через гидразиновый линкер. Пространственное строение продуктов доказано с помощью рентгеноструктурного анализа.

2. Изучена реакционная способность пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов в реакциях с рядом *C*-нуклеофилов. Показано, что реакция протекает исключительно по β -карбонильной группе в основных условиях через промежуточное образование третичного спирта, дегидратация которого в кислотных условиях приводит к новым оксоэтилиденовым производным пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов, которые по данным эксперимента NOESY представляют собой *E*-изомеры.

3. Показано, что в ходе трехкомпонентных взаимодействий оксоэтилиденовых производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с амино- и 1,3-дикарбонильной составляющей происходит конструирование пиррольного цикла, линейно связанного с фрагментом пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она. Предложена вероятная схема образования продуктов при использовании основного катализа, показано, что превращение протекает через первичное взаимодействие амино- и 1,3-дикарбонильной компонент.

4. Установлено, что образования имидазольного цикла, линейно связанного с фрагментом пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она, можно достичь в реакциях 1-(оксоэтилиден)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с 1,3-*N,N*-бинуклеофилами, проводимых при кипячении в ацетонитриле с использованием пара-толуолсульфокислоты.

5. Определена хемоселективность реакции сульфохлорирования пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона при взаимодействии с хлорсульфоновой кислотой. Показано, что на основе синтезированных сульфонил хлоридов в реакциях с различными аминоксодержащими агентами возможно получение различных сульфонамидных и сульфоногидразидных производных, представляющих интерес в качестве потенциальных физиологически активных веществ.

6. Выявлена способность ряда соединений ингибировать факторы свертывания крови X_a и X_{Ia} . Определены соединения, способные подавлять коронавирус SARS-CoV-2. Представлены новые гибридные структуры, обладающие дуальной биологической активностью. Установлено влияние ряда синтезированных соединений на стабильность используемых растворов химического никелирования, а также на скорость осаждения и морфологию никель-фосфорных покрытий.

Перспективы дальнейшей разработки темы могут быть связаны с поиском новых областей применения синтезированных соединений, в том числе в качестве биологически активных молекул, а также с использованием разработанных методик для получения новых гибридных молекул, содержащих пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиновый каркас, и изучением их практически значимых свойств.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертационной работы:

Статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Reaction of 1-phenacylidene pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones with cyclic/acyclic enamines and the anticoagulant activity of synthesized pyrrole-quinoline derivatives / **A. A. Skoptsova**, A. S. Shestakov, I. V. Ledenyova, N. V. Stolpovskaya, N. A. Podoplelova, M. A. Panteleev, B. V. Paponov, O. E. Sidorenko, Kh. S. Shikhaliev, N. P. Novichikhina // *ChemistrySelect*. – 2022. – Vol. 7, No. 46. – P. e202200730

2. Получение новых замещённых имидазолоновых производных на основе 1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов / **А. А. Скопцова**, Н. П. Новичихина, А. С. Шестаков, Х. С. Шихалиев // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология*. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 4–10

3. Новые гибридные соединения, содержащие фрагменты пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она и кумарина: синтез и оценка антикоагулянтных свойств / **А. А. Скопцова**, Н. П. Новичихина, Е. А.

Кошелева, М. Ю. Крысин, С. В. Баранин, Х. С. Шихалиев // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т. 72, № 12. – С. 2898–2907

4. Synthesis and study of new anticoagulant candidates based on 6-aryl-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-diones / **A. A. Skoptsova**, N. P. Novichikhina, E. A. Kosheleva, S. V. Baranin, N. A. Podoplelova, M. A. Panteleev, Kh. S. Shikhaliev // Russian Journal of General Chemistry. – 2023. – Vol. 93, Suppl. 1. – P. S115-S123

5. Design, synthesis, and evaluation of new hybrid derivatives of 5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2(1*H*)-one as potential dual inhibitors of blood coagulation factors Xa and XIa / **A. A. Skoptsova**, A. Geronikaki, N. P. Novichikhina, A. V. Sulimov, I. S. Ilin, V. B. Sulimov, G. A. Bykov, N. A. Podoplelova, O. V. Pyankov, Kh. S. Shikhaliev // Molecules. – 2024. – Vol. 29, No. 2. – P. 373

6. Синтез и антикоагулянтная активность метил-2-{2-[2-(4,4,6-триметил-2-оксо-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1(2*H*)-илиден)гидразенил]4-оксотиазол-5(4*H*)-илиден}ацетатов в отношении факторов свертываемости крови Xa, XIa и тромбина / А. Ю. Потапов, **А. А. Скопцова**, Н. П. Новичихина, Н. А. Подоплелова, М. А. Пантелеев, Х. С. Шихалиев // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2024. – Т. 73, № 9. – С. 2765–2771

7. Design, synthesis, and *in vitro* and *in silico* study of new hybrid 1-(2-(4-arylthiazol-2-yl)hydrazineylidene)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones as factor Xa and factor XIa inhibitors / **A. A. Skoptsova**, A. Geronikaki, A. Petrou, N. P. Novichikhina, N. A. Podoplelova, G. A. Bykov, A. A. Anis'kov, S. A. Soloveva, Kh. S. Shikhaliev // Molecules. – 2025. – Vol. 30, No. 17. – P. 3544

Другие публикации, включая статьи, материалы и тезисы докладов конференций:

8. Синтез новых гибридных молекул на основе 1-фенацилиден-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-онов / **А. А. Скопцова**, Н. П. Новичихина, И. В. Леденева, Х. С. Шихалиев // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств : сборник трудов 8-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2022». – Воронеж, 2022. – С. 480-484

9. Разработка новых ингибиторов фактора свертывания крови Xa на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она: синтез и исследование антикоагулянтной активности / **А. А. Скопцова**, О. Ндимурукундо, А. Ю. Потапов, Х. С. Шихалиев // Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии : материалы XVIII Международной научно-практической конференции. – Астрахань, 2024. – С. 102–104

10. Синтез новых 2-оксоэтилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов - потенциальных ингибиторов фактора свертывания крови Xa / **А. А. Скопцова**, О. Ндимурукундо, М. Ю. Крысин, А. С. Шестаков, В. Ф. Селеменев, О. Б. Рудаков, Х. С. Шихалиев // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2024. – № 3. – С. 22–29

11. Трехкомпонентный синтез новых 1-пирролилпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов / **А. А. Скопцова**, М. Г. Чаплыгина, И. С. Зотова, Х. С. Шихалиев // Достижения молодых ученых: химические науки : сборник тезисов X Всероссийской молодежной конференции. – Уфа, 2025. – С. 134–136

БЛАГОДАРНОСТИ

*Автор выражает искреннюю благодарность и признательность своему научному руководителю проф. Шихалиеву Хидмету Сафаровичу за помощь на всех этапах подготовки диссертации. Автор также благодарит: к.б.н. Надежду Александровну Подоплелову (ЦТП ФХФ РАН) за *in vitro* тестирование потенциальных ингибиторов факторов Xa и XIa; научную группу к.б.н. Олега Викторовича Пьянкова (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора) за экспериментальную оценку противовирусных свойств полученных веществ; сотрудников Лаборатории органических добавок для процессов химического и электрохимического осаждения металлов и сплавов, применяемых в электронной промышленности (ФГБОУ ВО «ВГУ») за исследование эффективности синтезированных соединений в качестве органических добавок в процессах химического никелирования; а также весь коллектив кафедры органической химии ВГУ за неизменную поддержку и атмосферу научного товарищества.*