Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»
Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых
антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»

На правах рукописи

Буравченко Галина Игоревна

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОКСАЛИН 1,4-ДИОКСИДА

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н., проф. РАН Щекотихин Андрей Егорович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

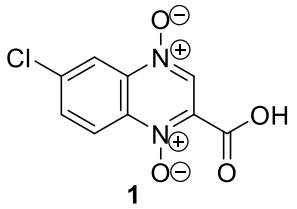
ВВЕДЕНИЕ 4
1.1. Методы синтеза хиноксалин 1,4-диоксидов 12
1.2. Методы модификации хиноксалин 1,4-диоксидов 28
1.2.1. Методы восстановления хиноксалин 1,4-диоксидов 28
1.2.2. Методы модификации функциональных групп производных хиноксалин 1,4-диоксида 38
1.2.3. Реакции циклизации хиноксалин 1,4-диоксидов 55
1.2.4. Фотохимические реакции хиноксалин 1,4-диоксидов 56
1.3. Биологическая активность хиноксалин 1,4-диоксидов 59
1.3.1. Антибактериальная и противогрибковая активность хиноксалин 1,4-диоксидов 60
1.3.2. Антимикобактериальная активность хиноксалин 1,4-диоксидов 61
1.3.3. Противопаразитарная активность хиноксалин 1,4-диоксидов 63
1.3.4. Противоопухолевые свойства производных хиноксалин 1,4-диоксидов 66
1.3.5. Фотозащитный эффект хиноксалин 1,4-диоксидов 70
1.3.6. Гербицидная активность хиноксалин 1,4-диоксидов 70
1.3.7. Антиоксидантная активность хиноксалин 1,4-диоксидов 70
1.3.8. Противовоспалительная активность хиноксалин 1,4-диоксидов 71
1.3.9. Токсические свойства хиноксалин 1,4-диоксидов 72
1.4. Заключение 74
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 75
2.1. Синтез производных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида 75
2.2. Модификация галогенозамещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов и исследование их химических свойств 83
2.3 Синтез 7-аминопроизводных 6-галогенохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов 91
2.4. Синтез галогенозамещенных 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов. 100
2.5. Синтез 7-аминопроизводных 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксдов... 104
2.6. Биологические свойства производных хиноксалин 1,4-диоксида 111

2.6.1. Антипролиферативная активность производных хиноксалин 1,4-диоксида 111
2.6.1.1. Антипролиферативная активность галогенопроизводных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов 111
2.6.1.2. Антипролиферативная активность аминозамещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов 116
2.6.1.3. Изучение способности аминопроизводными 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида ингибировать активность сигнальных путей, активируемых в условиях гипоксии 123
2.6.1.5. Иследование действия 7-амино-6-галогенохиноксалин 1,4-диоксидов на мишени опухолевых клеток 130
2.6.1.6. Антипролиферативная активность 2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диокисдов 131
2.6.2. Противомикробные свойства производных хиноксалин 1,4-диоксида 135
2.6.2.1. Противомикробные свойства производных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида..... 136
2.6.2.2. Противомикробные свойства производных 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида..... 140
2.6.2.3. Определение механизма антибактериального действия производных 3-тритформетилхиноксалин 1,4-диокисда 144
2.6.3. Противопаразитарное действие некоторых хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов 146
2.7. Заключение 150
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 152
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 242
ВЫВОДЫ 242
Список сокращений и условных обозначений 244
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 246

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Химия *N*-оксидов гетероциклических соединений – одно из динамично развивающихся направлений органического синтеза. Так, многие хиноксалин 1,4-диоксиды проявляют высокую биологическую активность. Достаточно отметить, что соединения **1-7** (Рисунок 2, 3) используются в качестве антибактериальных препаратов и стимуляторов роста животных. Для соединений этого ряда выявлен широкий спектр биологической активности (антибактериальная, противоопухолевая, противогрибковая, инсектицидная, гербицидная, противопаразитарная). Синтетический потенциал хиноксалин 1,4-диоксидов определяет перспективы их использования для целенаправленного конструирования соединений с практически ценными свойствами, а также обусловливает актуальность их исследования.

Более того, интерес к гетероциклическим *N*-оксидам объясняется наличием таких структур в некоторых биологически активных соединениях природного происхождения. Примером природного соединения на основе хиноксалин 1,4-диоксида служит 6-хлор-2-хиноксалин 1,4-диоксид карбоновая кислота (**1**), продуцируемая *Streptomyces ambofaciens*. Представленное производное обладает антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий. Отмечено, что эфиры и амиды этой кислоты также продемонстрировали перспективную антибактериальную активность [1].



1

Рисунок 1 – Производное хиноксалин 1,4-диоксида **1**, продуцируемое штаммом *S. ambofaciens.*

С середины двадцатого века известна высокая антибактериальная активность хиноксалин 1,4-диоксидов. Некоторые производные запатентованы в

качестве синтетических противомикробных препаратов. Хиндоксин (**2**, QUIN; хиноксалин 1,4-диоксид [2]), Олаквиндокс (**3**, OLAQ; 2-(*N*-2'-гидроксиэтил-карбамоил)-3-метилхиноксалин 1,4-диоксид [3], BAY-O-NOX®, Bayer), Карбадокс (**4**, CARB; гидразин метилкарбоксилат (2-хиноксалинил-метилиден) 1,4-диоксид [4], MECADOX®, Pfizer) и Циадокс (**5**, CYAD; 2-карбонитрил-*N'*-[(*E*)-(1,4-диоксид хиноксалин-2-ил)метилиден]ацетогидразид [5] Chemapol Benelux) (Рисунок 2) более сорока лет используются в сельском хозяйстве в качестве бактерицидов и промоторов, способствующих увеличению привеса животных [6].

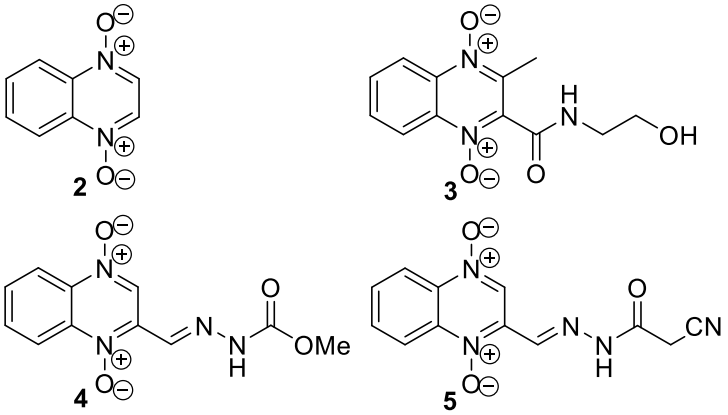


Рисунок 2 – Антибактериальные промотеры роста животных на основе хиноксалин 1,4-диоксида: Хиндоксин (**2**), Олаквиндокс (**3**), Карбадокс (**4**) и Циадокс (**5**).

Отечественные лекарственные препараты Диоксидин (DIOX, **6**) (2,3-бис(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-диоксид) и Хиноксидин (**7**) (2,3-бис(ацетоксиметил)хиноксалина 1,4-диоксид) нашли применение в клинической практике как эффективные антибактериальные средства широкого спектра действия, используемые для лечения тяжелых форм инфекционных заболеваний (Рисунок 3) [7].

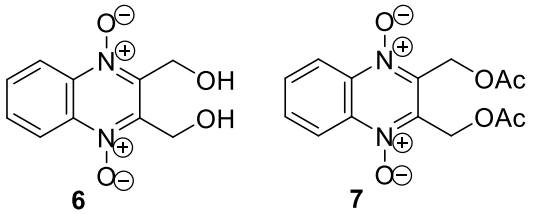


Рисунок 3 – Примеры антибактериальных препаратов на основе хиноксалин 1,4-диоксида.

Дальнейшие исследования показали, что хиноксалин 1,4-диоксиды являются многообещающей платформой для создания новых лекарственных средств для лечения туберкулеза и паразитарных инфекций, таких как малярия, трипаносомоз, лейшманиоз, амёбиаз и трихомоноз [8]. Так, примером производного с перспективной противотуберкулезной активностью является производное **8** [9], в то время как соединения **9** и **10** обладают фунгицидным [10] и противовирусным [11] действием соответственно (Рисунок 4). Следует также отметить, что некоторые производные хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида, например соединение **11** (Рисунок 4), продемонстрировали селективную цитотоксичность в отношении клеток со́лидных опухолей в условиях гипоксии [12].

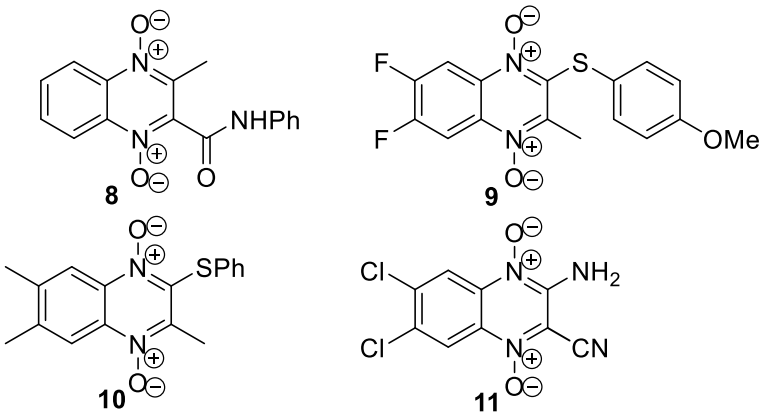


Рисунок 4 – Производные хиноксалин 1,4-диоксида с различной биологической активностью.

Кроме того, производные хиноксалин 1,4-диоксида нашли применение в химии полимерных материалов. Полимеры, мономером которых является хиноксалин 1,4-диоксиды, могут найти применение для изготовления волокон, пленок, электрохромных элементов, электродов, полупроводников, а также растворов электролитов для аккумуляторных батарей [13].

Несмотря на наличие у хиноксалин 1,4-диоксидов высокой биологической активности, существует ряд недостатков, связанных с растворимостью, мутагенностью [14], проявлением фотоаллергических реакций [15, 16] и развитием резистентности у бактерий [17]. Таким образом, дальнейшее

исследование химических свойств этого класса соединений и изучение роли структурных фрагментов в биологических свойствах таких производных целесообразно для создания новых лекарственных препаратов с улучшенными фармакологическими свойствами.

Степень разработанности темы. Несмотря на то что хиноксалин 1,4-диоксиды являются сравнительно хорошо изученным классом соединений, методология получения их водорастворимых производных не была разработана ранее, что не позволило оценить их биологические свойства и, в частности, противоопухолевый потенциал этого перспективного хемотипа противоопухолевых веществ.

Цель работы – разработка новых направлений химической модификации хиноксалин 1,4-диоксидов, перспективных для получения биологически активных производных этого класса.

Для достижения поставленной цели запланировано решение следующих **задач**:

1) изучение региоселективности реакции Бейрута между монозамещенными бензофуроксанами и СН-кислотами;
2) исследование реакций галогенопроизводных хиноксалин 1,4-диоксида с аминами;
3) разработка схем получения серий хиноксалин 1,4-диоксидов, содержащих заместители в положениях 2, 3, 6 и 7 гетероцикла, и синтез производных, обладающих приемлемой растворимостью в водных средах;
4) оценка биологических свойств полученных хиноксалин 1,4-диоксидов и выявление роли структурных фрагментов в их способности индуцировать гибель опухолевых, бактериальных или клеток протистов.

Научная новизна.

1. Выявлено, что региоселективность реакции Бейрута определяется электронными эффектами заместителей в бензофуроксане: электронодонорные группы приводят к образованию 7-замещенных продуктов, в то время как в случае сильных элетроноакцепторов преобладают 6-изомеры. Получен и

охарактеризован ряд ранее неизвестных 6-замещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов.

2. Разработан оригинальный подход к синтезу 7-амино-6-галогенохиноксалин 1,4-диоксидов, для реализации которого предложена препаративная схема синтеза ранее неизвестных 5-аминобензофуроксанов. Выявлена региоселективность гетероциклизации 5-аминопроизводных бензофуроксана с бензоилацетонитрилом и 1-ацил-3,3,3-трифторацетонами, приводящая к 7-аминохиноксалин 1,4-диоксидам.
3. Обнаружена высокая региоселективность нуклеофильного ароматического замещения атомов галогенов аминами в положении 6 и/или 7 6,7-дигалогенозамещенных хиноксалин 1,4-диоксидов, определяемая электроноакцепторными свойствами заместителей в положении 2 и 3 гетероцикла.
4. Синтезирована серия 6(7)-аминопроизводных хиноксалин 1,4-диоксида с вариацией заместителей в положении 2, 3, 6 и 7 гетероциклического кольца, обладающих высокой растворимостью в водных средах.
5. Получено более 100 производных, подавляющих рост опухолевых и бактериальных клеток. Выявлены производные, преодолевающие множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) опухолевых клеток, связанную с экспрессией трансмембранного эффлюксного транспортера P-gp. Изучена роль структурных фрагментов и их расположения в хиноксалиновом ядре в биологических свойствах полученных производных, варьирование которых позволяет модулировать спектр биологической активности и их действие на гипоксичекие сигнальные пути в опухолевых клетках.
6. Выявлена селективная гипоксическая цитотоксичность ряда соединений, обусловленная способностью ингибировать экспрессию и активность гипоксия-индуцируемого фактора HIF-1α, а также индуцировать апоптоз опухолевых клеток в условиях гипоксии.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в разработке схем синтеза серии новых биологически активных производных

хиноксалин 1,4-диоксида, в получении данных о региоселективности реакций гетероциклизации бензофуроксанов, описании химических свойств хиноксалин 1,4-диоксидов, новых способов их химической модификации и идентификации методом ^{13}C ЯМР спектроскопии. Выявленные в работе связи «структура–активность», а также структурные особенности функциональных групп, важные для проявления биологической активности, будут способствовать дальнейшему развитию направленного синтеза химиотерапевтических средств. Найден ряд соединений, обладающих селективной цитотоксичностью в отношении злокачественных клеток в условиях гипоксии, а также высокой активностью в отношении опухолевых линий с МЛУ. Отобраны соединения-лидеры с улучшенными фармакологическими свойствами для дальнейшего углубленного доклинического изучения.

Методология и методы исследования. Методы, использованные в диссертационной работе, представлены в экспериментальной части и позволяют воспроизвести разработанные методики синтеза; физико-химические и спектральные характеристики новых производных приведены в полном объеме.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Соотношение изомерных продуктов в реакции Бейрута между монозамещенными бензофуроксанами с бензоилацетонитрилом и 1-ацил-3,3,3-трифторацетонами зависит от электронных эффектов заместителей в ядре бензофуроксана; доказательство строения полученных изомеров;
- Региоселективное замещение атомов галогенов аминами в положении 6 и/или 7 в 6,7-дигалогенозамещенных хиноксалин 1,4-диоксидах определяется электроноакцепторными эффектами заместителей в положении 2 и 3 гетероциклического ядра; результаты исследования физико-химических и спектральных характеристик таких производных;
- Метод синтеза ранее неизвестных 7-амино-6-галогенохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов.
- Данные о связи структура-активность для серии новых производных хиноксалин 1,4-диоксида и их действии на внутриклеточные мишени.

Степень достоверности результатов. Структура всех соединений подтверждена методами физико-химического анализа: ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-ионизация), ИК- и УФ-спектроскопии. Чистота соединений, переданных для биологических испытаний, подтверждена методом ВЭЖХ и составляла >95%. Полученные экспериментальные данные о региоселективности нуклеофильного замещения подтверждены квантово-химическими расчетами, выполненными с использованием функционала B3LYP в базисе 6-31G(d). Положение заместителей в региоизомерных хиноксалин 1,4-диоксидах было доказано методами РСА, а также двумерной ЯМР спектроскопии HSQC и CIGAR.

Апробация работы. Результаты научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на ряде конференций, включая: Зимнюю конференцию молодых ученых по органической химии «WSOC-2017» (Красновидово, 2017); Научно-практические конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекционных и онкологических заболеваний» (Москва, 2017-2019); 3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry (Казань, 2017); XXV Международную научную конференцию студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2018» (Москва, 2018); V Всероссийскую конференцию по органической химии (Владикавказ, 2018); International molecular medicine symposium by the Bosphorus (Istanbul, Turkey, 2019); The IV and V International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2017 и 2019); VIII EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (Афины, Греция, 2019); VI Междисциплинарную конференцию «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Нижний Новгород, 2020); II Научную конференцию молодых ученых «Актуальные исследования в фармакологии» (Москва, 2021).

Публикации. Результаты диссертационной работы представлены в 6 научных статьях, индексируемых в международных изданиях и рекомендованных ВАК и 30 докладах конференций, включая 10 тезисов, опубликованных в

журналах Annals of oncology, ESMO Open, FEBS OpenBio (WoS, Scopus), а также в Российском биотерапевтическом журнале и Успехах молекулярной онкологии (РИНЦ, RSCI). По результатам работы получено 2 патента РФ.

Личный вклад автора состоял в анализе литературных данных, синтезе целевых соединений и установлении их строения; анализе и обработке полученных результатов, а также обсуждении и интерпретации результатов тестирования биологической активности; подготовке публикаций по теме исследования; формулировании выводов работы.

Благодарности. Автор выражает глубокую признательность сотрудникам, принимавшим участие в исследовании физико-химических и биологических свойств полученных соединений: д.х.н. Королеву А.М., к.х.н. Лузикову Ю.Н., к.х.н. Быкову Е.Е., к.х.н. Соловьевой С.Е., к.х.н. Деженковой Л.Г., к.б.н. Грамматиковой Н.Э., к.х.н. Иванову И.В., Малютиной Н.М., Борунову А.М. (ФГБНУ «НИИНА»), к.б.н. Щербакову А.М. (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»), д.х.н. Корлюкову А.А. (ИНЭОС РАН), к.б.н. Маслову Д.А. (ИОГен РАН), проф. Monzote L. (Institute of Tropical Medicine ‘Pedro Kouri’, Cuba, Havana), проф. Zhang T. (Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health, China).

Отдельные этапы работы выполнены при финансовой поддержке грантов РФФИ № 19-33-90186, № 18-53-34005 и грантов РНФ № 20-13-00402, 21-45-00018.

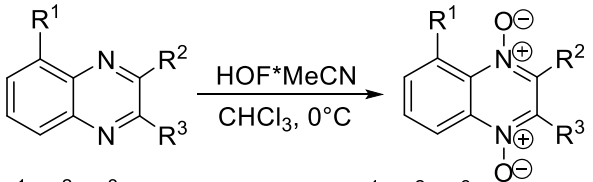
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ[1]

1.1. Методы синтеза хиноксалин 1,4-диоксидов

Анализ литературы показал, что до 1965 года основным способом синтеза хиноксалин 1,4-диоксидов было прямое окисление производных хиноксалина. Однако, в настоящее время, более популярным методом получения производных хиноксалинового ряда стала гетероциклизация бензофуроксанов с енолами по реакции Бейрута, разработанная в 1965 году M.J. Haddadin и C.H. Issidorides [18].

Прямое окисление хиноксалинов надкислотами или пероксидом водорода не позволяет достичь нужной селективности, а также препаративных выходов хиноксалин 1,4-диоксидов, что обусловлено дезактивацией хиноксалинового ядра в результате образования *N*-оксидного фрагмента при окислении одного из атомов азота для дальнейшей электрофильной атаки [19]. С целью увеличения селективности и выхода целевых продуктов M. Carmeli и S. Rozen в 2006 году разработали метод, основанный на использовании комплекса фторноватистой кислоты с ацетонитрилом. Интересно отметить, что электронодефицитные моно- и полигалогенированные, а также стерически затрудненные производные хиноксалина, не подвергающиеся окислению до *N*,*N*′-диоксидов действием обычных окислителей, легко вступают в окисление представленным комплексом с количественным выходом целевых продуктов. Так, в результате прибавления избытка окислителя из хиноксалинов **12-17** получен ряд хиноксалин 1,4-диоксидов **2**, **18-22** с высоким выходом (Схема 1) [19, 20].

Схема 1



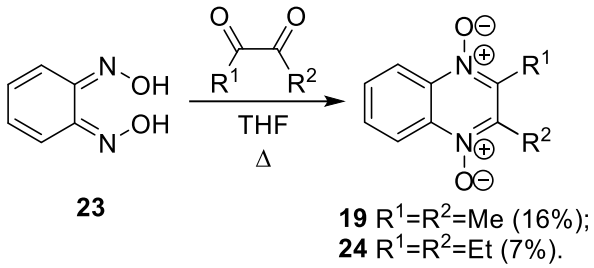
12 $R^1=R^2=R^3=H$;
13 $R^1=R^2=H$, $R^3=Me$;
14 $R^1=H$, $R^2=R^3=Me$;
15 $R^1=Me$, $R^2=R^3=H$;
16 $R^1=H$, $R^2=R^3=Ph$;
17 $R^1=H$, $R^2=R^3=CH_2Br$.

2 $R^1=R^2=R^3=H$ (95%);
18 $R^1=R^2=H$, $R^3=Me$ (90%);
19 $R^1=H$, $R^2=R^3=Me$ (95%);
20 $R^1=Me$, $R^2=R^3=H$ (40%);
21 $R^1=H$, $R^2=R^3=Ph$ (65%);
22 $R^1=H$, $R^2=R^3=CH_2Br$ (90%).

[1] Обзор литературы и обсуждение результатов имеют независимую нумерацию химических соединений, рисунков и схем

В 1970 году E. Abushanab описал синтез хиноксалин 1,4-диоксидов, основанный на циклоприсоединении диоксима *о*-бензохинона с 1,2-диэлектрофилами [21]. Так, взаимодействие 1,2-дикетонов с диоксимом *о*-бензохинона (**23**) приводило к образованию 2,3-дизамещенных производных **2**, **18**, **19**, **24** и **25**, но с низкими выходами (Схема 2).

Схема 2

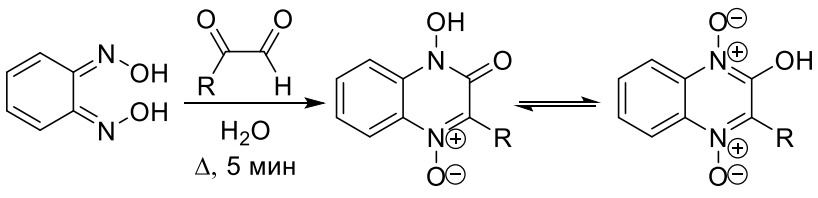


23

19 $R^1=R^2$=Me (16%);
24 $R^1=R^2$=Et (7%).

Однако, при использовании для этой конденсации α-кетоальдегидов в реакции наблюдалось образование гидроксамовых кислот **25**, **26** в качестве основных продуктов с хорошими выходами (Схема 3) [21]. В работе [21] высказано предположение, что образование хиноксалин 1,4-диоксидов **19**, **24** (Схема 2) из диоксима **23** и 1,2-дикетонов объясняется окислительно-восстановительным взаимодействием, протекающим через формирование бензофуроксана и α-гидроксикетонов соответственно, что не происходит в случае α-кетоальдегидов. Вследствие труднодоступности исходных реагентов и низкой эффективности представленного метода, использование этой реакции для препаративного получения целевых хиноксалин 1,4-диоксидов затруднено.

Схема 3



23

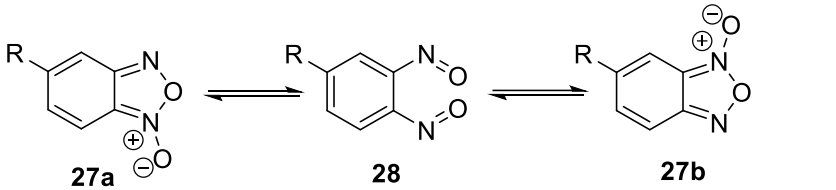
25 R=H (65%);
26 R=Me (50%).

Как было отмечено выше, наиболее эффективным способом получения производных хиноксалин 1,4-диоксида является реакция Бейрута, исходными для

которой служат замещенные бензофуроксаны. Первоначально M.J. Haddadin и C.H. Issidorides разработали метод получения хиноксалин 1,4-диоксидов, основанный на циклоприсоединении замещенных бензофуроксанов с енаминами и енолят-ионами при катализе различными основаниями в протонных или апротонных растворителях.

Выявлено, что в результате гетероциклизации *5*(*6*)-монозамещенных бензофуроксанов **27** с енолизующимися СН-кислотами в основной среде образуется смесь двух региоизомерных хиноксалин 1,4-диоксидов, объясняемая таутомерным равновесием между бензофуроксаном и его динитрозобензольной формой **28** (Схема 4). Низкая энергия активации перехода этих таутомеров при комнатной температуре приводит к существованию в реакционной среде смеси трех взаимопревращающихся изомеров. Стабильность таутомеров **27a** и **27b** зависит от электронных и стерических эффектов заместителя в положении *5*(*6*) бензольного кольца фуроксана. В случае электроноакцепторных заместителей (R=NO_2, COH, CO_2Et, CN) 6-таутомер **27b** преобладает над 5-таутомером **27a**, в то время как при R=Hal, OMe, Me, OAc основным изомером в таутомерной смеси является 5-замещенный бензофуроксан **27a**. Однако, при R=NHAc устойчивость обеих таутомерных форм близка [22, 23].

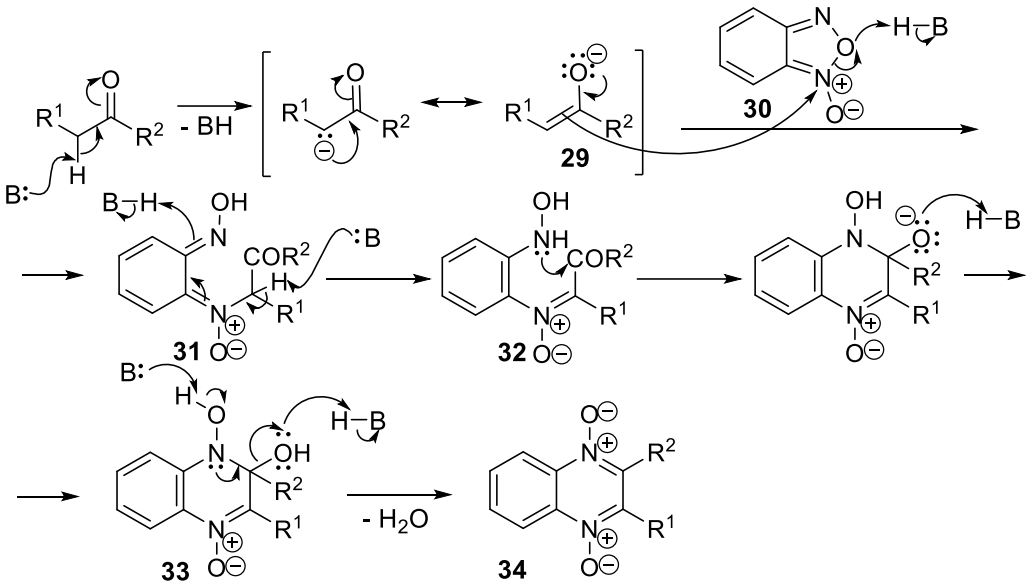
Схема 4



Описано несколько возможных вариантов механизма реакции Бейрута [24 - 26]. Первая стадия механизма включает нуклеофильную атаку образующегося енолят иона **29** по электрофильному атому азота бензофуроксана **30**, приводя к интермедиату **31** [26]. До конца не ясно, какой из электрофильных атомов азота бензофуроксана является местом нуклеофильной атаки, однако последние работы показали, что наиболее реакционноспособным соединением является динитрозо

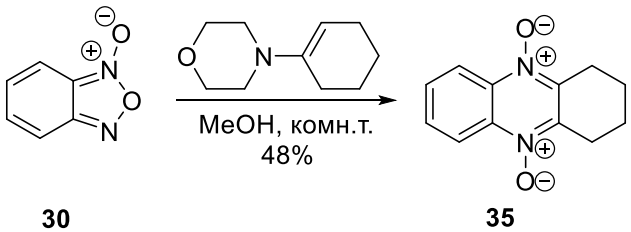
таутомер **28**. Исходя из механизма реакции Бейрута (Схема 5), раскрытие бензофуроксана **30** в одном из переходных состояний сопровождается атакой оксимного атома азота по электрофильной карбонильной группе интермедиата **32**, обусловливающей образование дигидросихиноксалина **33**. Дальнейшее элиминирование воды от полупродукта **33** приводит к формированию хиноксалин 1,4-диоксидного цилка **34**.

Схема 5



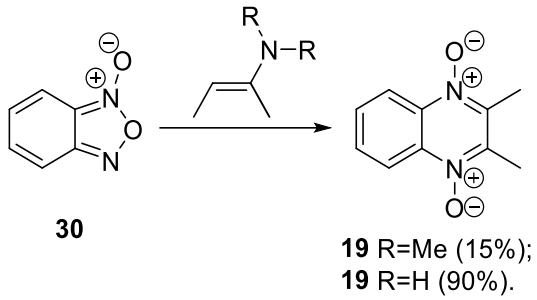
Впервые в 1965 году для получения хиноксалин 1,4-диоксидов из бензофуроксанов M.J. Haddadin и C.H. Issidorides в качестве исходных реагентов использовали енамины. В результате конденсации незамещенного бензофуроксана (**30**) с морфолинциклогексеном в метаноле в мягких условиях с умеренным выходом был получен 2,3-тетраметиленхиноксалин 1,4-диоксид (**35**) (Схема 6) [27].

Схема 6



Интересно, что гетероциклизация бензофуроксана с нециклическими енаминами давала меньшие выходы целевых хиноксалин 1,4-диоксидов по сравнению с их аннелированными аналогами, что, по-видимому, объясняется меньшей реакционной способностью ациклических енаминов. Так, реакцией бензофуроксана (**30**) с (*E*)-2-*N*,*N*-диметиламинобут-2-еном в хлороформе при небольшом нагревании получен 2,3-диметилхиноксалин 1,4-диоксид (**19**) с выходом 15% (Схема 7) [28]. Однако с енамином бутанона (R=H) в метаноле этот продукт образуется с выходом 90% [29].

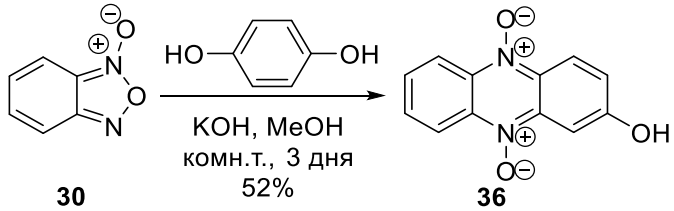
Схема 7



Впоследствии реакции Бейрута были расширены за счет использования широкого ряда исходных субстратов, а также разработкой методов модификации полученных на их основе продуктов.

В 1971 году M.J. Haddadin и C.H. Issidorides, изучая возможности применения реакции Бейрута для синтеза феназин 5,10-диоксидов, предложили метод синтеза аналогов анитиботка Иодинина. Авторами найдено, что циклизация бензофуроксана (**30**) с гидрохиноном в присутствии гидроксида калия в метаноле с хорошим выходом дает 2-гидроксифеназин 5,10-диоксид (**36**) (Схема 8) [30].

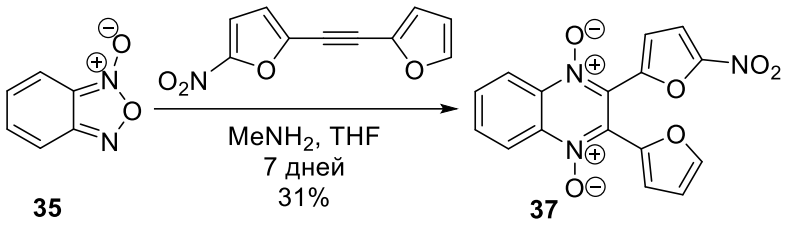
Схема 8



В том же году A. Tanaka и T. Usui с сотр. показали возможность

использования алкинов в качестве исходных реагентов для синтеза 2,3-дизамещенных хиноксалин 1,4-диоксидов. Циклоприсоединением бензофуроксана (**30**) с 2-(фуран-2-илэтинил)-5-нитрофураном в присутствии метиламина в тетрагидрофуране получено производное **37** (Схема 9) [31]. Низкий выход целевого соединения **37** может быть связан с нестабильностью нитрофуранового ядра исходного алкина в основных условиях реакции. Авторами было предположено, что отталкивающее взаимодействие *N*-оксидного фрагмента фуроксана и/или двух фурановых циклов алкина при образовании хиноксалинового ядра могут также влиять на выход реакции.

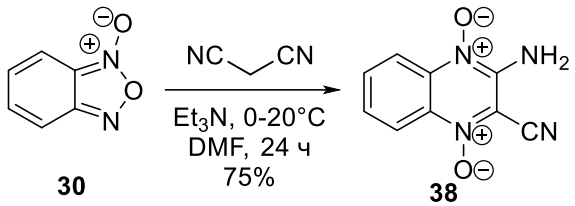
Схема 9



35 **37**

В 1995 году A. Monge и сотр. были выявлены перспективные биологические свойства производных хиноксалин 1,4-диоксида. При разработке противопаразитарных агентов испанскими исследователями предложен метод синтеза 3-аминохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида **38**, в качестве исходного для получения которого был использован малонодинитрил (Схема 10) [32].

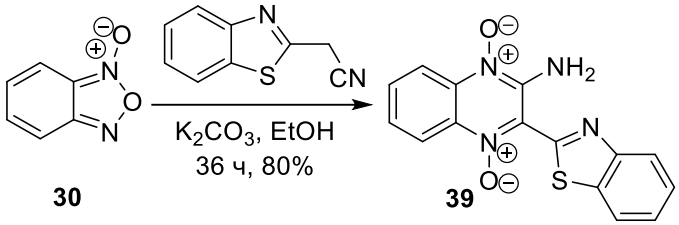
Схема 10



30 **38**

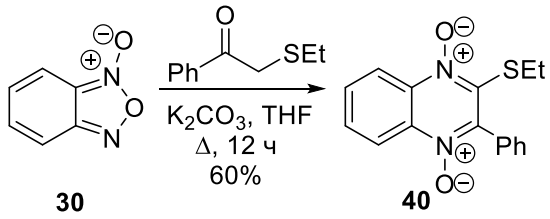
Несколько ранее H.N. Borah и J.S. Sandhu получили 3-аминопроизводное хиноксалин 1,4-диоксида **39**, исходными для которого послужили гетероциклическое производное ацетонитрила и фуроксан **30** (Схема 11) [33].

Схема 11



С целью изучения возможностей модификации производных хиноксалина Q. Weng и сотр. исследовали схему синтеза хиноксалин 1,4-диоксидов с заместителями в положении *2* гетероцикла, пригодными для дальнейших трансформаций. За основу синтеза таких производных был выбран кетон с уходящей тиоэфирной группой. Посредством конденсации бензофуроксана (**30**) с 1-фенил-2-(этилтио)этан-1-оном при кипячении в присутствии поташа в тетрагидрофуране был получен целевой продукт **40** с хорошим выходом (Схема 12) [34].

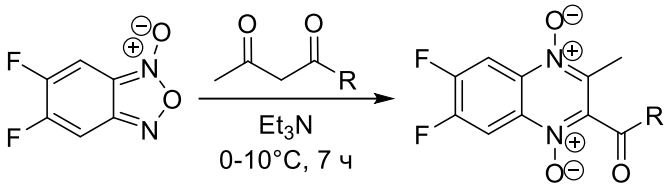
Схема 12



Для получения карбонилсодержащих производных хиноксалин 1,4-диоксида академиком О.Н. Чупахиным и сотр. была применена циклизация 5,6-дифторбензофуроксана (**41**) с 1,3-дикетонами, β-кетоэфирами или β-кетоамидами. Выявлено, что основным фактором, влияющим на выход ключевых производных, являются условия гетероциклизации. Показано, что проведение реакции в условиях, аналогичных синтезу ранее полученных хиноксалин 1,4-диоксидов, ключевые соединения образуются с низкими выходами. Более высокие выходы целевых соединений были достигнуты в среде триэтиламина. Так, взаимодействие между 5,6-дифторбензофуроксаном (**41**) и ацетилацетоном, ацетоуксусным эфиром или *N*-фенилацетамидом в триэтиламине при 0-10 °С протекало с

выходами 65-83%, давая 6,7-дифторхиноксалин 1,4-диоксиды **42-44** соответственно (Схема 13) [35].

Схема 13

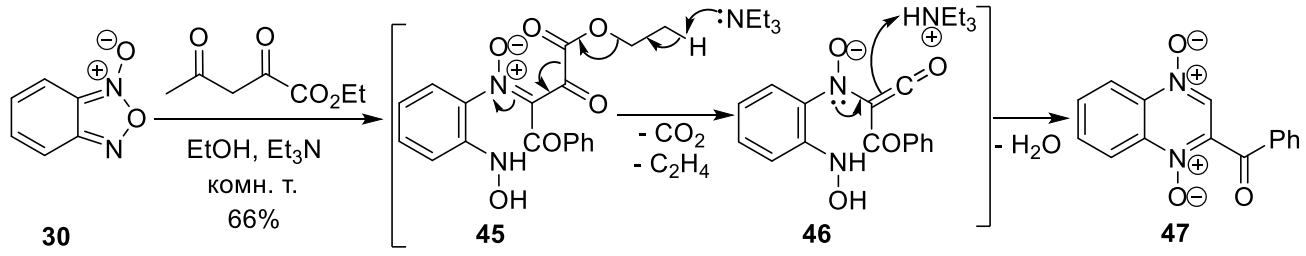


41

42 R=Me (83%);
43 R=OMe (72%);
44 R=NHPh (65%).

Ввиду труднодоступности β-кетоальдегидов, а также низких выходов в реакции Бейрута 3-незамещенных 2-ацилхиноксалин 1,4-диоксидов [36], продемонстрировавших высокую антибактериальную активность [37], для их получения A. Atfah и J. Hill предложен метод, основанный на циклизации бензофуроксана (**30**) с этил 2,4-диоксо-4-фенилбутаноатом в присутствии триэтиламина (Схема 14) [25]. Авторами предположено, что образование продукта **47** в этих условиях происходит путем декарбоксилирования аддукта **45**. Протонирование кетена **46** дает производное альдегида, последующая циклизация которого приводит к формированию хиноксалина **47** (Схема 14).

Схема 14

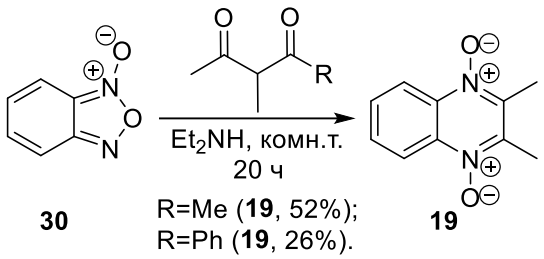


30 **45** **46** **47**

Исследуя синтетические возможности реакции Бейрута, J.A. Usta и сотр. опробировали 2-алкилзамещенные 1,3-дикарбонильные соединения в качестве исходных реагентов для гетероцикизации. Оказалось, что в случае 2-замещенных 1,3-дикетонов гетероциклизация Бейрута приводит к 2,3-диалкилхиноксалин 1,4-диоксидам [37, 38]. Авторами показано, что при конденсации бензофуроксана **30** с такими исходными образующийся на первом этапе аддукт подвергается

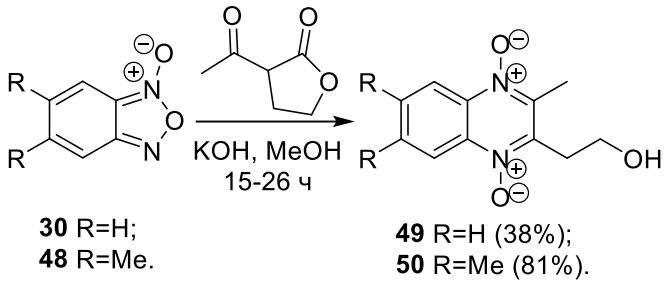
нуклеофильной атаке основания по карбонильной группе с отщеплением одной из ацильных групп в результате ретро-альдольной конденсации Кляйзена с последующим формированием продукта **19** (Схема 15).

Схема 15



Замена 2-метилзамещенных 1,3-дикетонов на их циклический аналог позволяет получать недоступные ранее функционализированные по положению *2* хиноксалин 1,4-диоксиды (Схема 16). Так, взаимодействие бензофуроксанов **30**, **48** с 2-ацетил-γ-бутиролактоном в метанольном растворе гидроксида калия сопровождается атакой образующегося метилата карбонильной группы лактона с последующим декарбокислированием и дает 2-(2-гидроксиэтил)-3-метилхиноксалин 1,4-диоксиды **49**, **50** (Схема 16) [38].

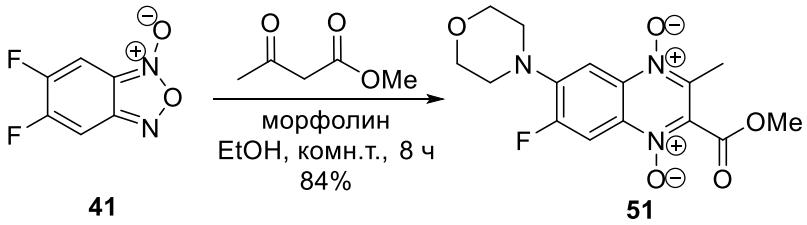
Схема 16



В случае взаимодействия 5,6-дифторбензофуроксана (**41**) с ацетоуксусным эфиром показано, что замена триэтиламина на вторичные амины (такие как морфолин, метилпиперазин и пирролидин) сопровождается селективным замещением атома фтора в положении *6* гетероцикла на остаток амина. Таким образом, циклоприсоединение между бензофуроксаном **41** и ацетоуксусным эфиром в безводном этаноле в присутсвии морфолина при комнатной температуре приводило к образованию продукта замещения **51** с хорошим

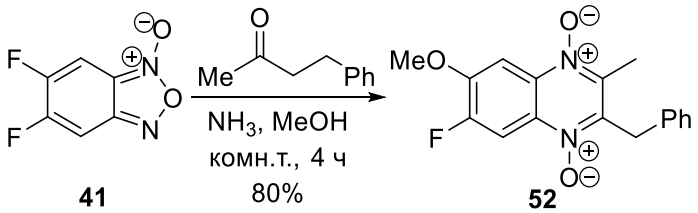
выходом (Схема 17) [35]. Положение остатка морфолина в производном **51** доказано посредством двумерной спектроскопии ^{1}H-^{13}C ЯМР с использованием импульсной последовательности COLOC, позволяющей обнаружить дальние КССВ.

Схема 17



Подобное замещение атома фтора в бензольном кольце хиноксалин 1,4-диоксидов наблюдалось и испанскими исследователями при проведении реакции 5,6-дифторбензофуроксана (**41**) с генерируемыми *in situ* енолят-анионами карбонильных соединений в присутствии аммиака. Интересно, что при проведении гетероциклизации фуроксана **41** с бензилацетоном в насыщенном растворе аммиака в метаноле также наблюдалось замещение атома фтора на фрагмент растворителя, приводящее с высокой региоселективностью к 6-метоксипроизводному **52** (Схема 18) [39]. Положение метоксигруппы производного **52** доказано с помощью двумерной ^{1}H ЯМР спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера (NOESY).

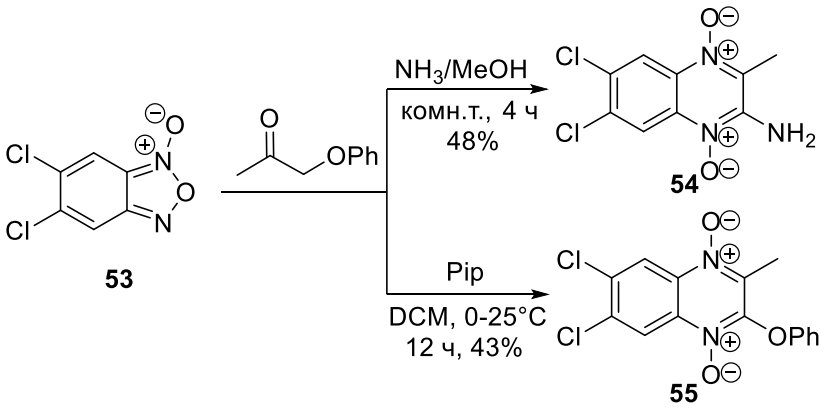
Схема 18



Продолжая разработку противотуберкулезных средств на основе хиноксалин 1,4-диоксидов E. Vicente и сотр. для получения биоизостерных аналогов производного **52** (Схема 18) предложен синтез 2-феноксипроизводных 3-метилхиноксилин 1,4-диоксида. Обнаружено, что в результате взаимодействия

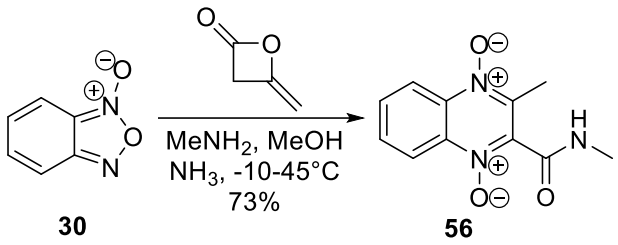
5,6-дихлорбензофуроксана (**53**) с феноксиацетоном в условиях, аналогичных синтезу соединения **52**, основным продуктом реакции является 2-амино-3-метил-6,7-дихлорхиноксалин 1,4-диоксид (**54**) (Схема 19). Образование неожиданного продукта **54** объясняется подвижностью фенокси-группы, связанной с гетероциклическим кольцом, при действии нуклеофилов [39]. Подбор условий для проведения циклизации позволил получить целевые продукты в реакции Бейрута с хорошими выходами. Использование каталитических количеств пиперидина в дихлорметане для гетероциклизации бензофуроксана **53** с феноксиацетоном приводило к ключевому 2-фенокси-3-метилхиноксилин 1,4-диоксиду **55** с выходом 43% (Схема 19).

Схема 19



Для получения замещенных амидов 1,4-диоксид хиноксалин-2-карбоновой кислоты K. Ley и сотр. предложили способ гетероциклизации, в основе которого лежит циклоприсоединение между бензофуроксаном и генерируемыми *in situ* ацетоацетамидами [40]. При взаимодействии бензофуроксана (**30**) с *N*-метилацетоацетамидом, образующемся в реакции из дикетена и метиламина, в метаноле в избытке аммиака с хорошим выходом получен 2-метилхиноксалин-3-метилкарбамоксамидохиноксалин 1,4-диоксид (**56**) (Схема 20). Полученные по этому методу амиды 1,4-диоксид 3-метилхиноксалин-2-карбоновых кислот запатентованы в качестве потенциальных антибактериальных агентов, способных в микромолярных концентрациях подавлять рост грамотрицательных бактерий *in vitro* и обладающих достоверной противомикробной эффективностью *in vivo*.

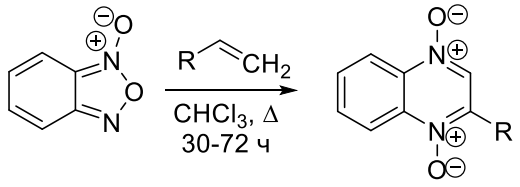
Схема 20



30 **56**

Для синтеза ряда 2-замещенных хиноксалин 1,4-диоксидов J. Li и соавт. предложили оригинальный метод гетероциклизации, основанный на циклоприсоединении бензофуроксана с арил- и гетероарилэтиленами. Так, трансформация бензофуроксана (**30**) в целевые 2-арилзамещенные производные **57-62** протекала в относительно мягких условиях при кипячении в хлороформе в отсутствие основания (Схема 21) [41].

Схема 21



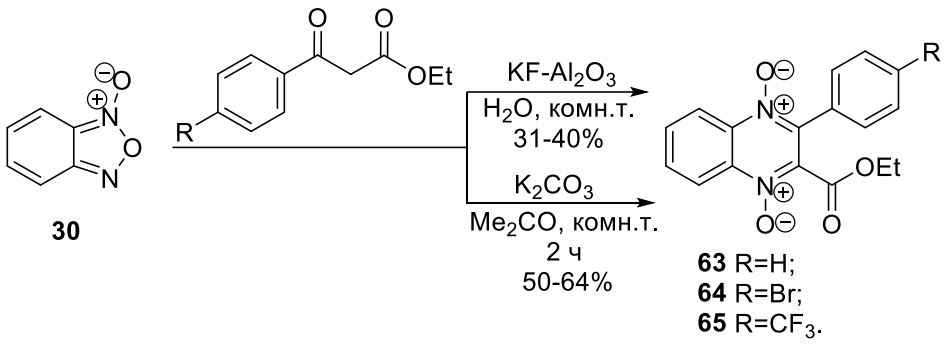
30

57 R=Ph (43%);
58 R=*п*-ClC_6H_4 (35%);
59 R=4-пиридинил (58%);
60 R=*п*-$NO_2C_6H_4$ (52%);
61 R=*п*-$MeOC_6H_4$ (30%);
62 R=2-тиазолил (62%).

T. Lima и сотр. в 2005 году на примере конденсации незамещенного бензофуроксана (**30**) с бензоилуксусными эфирами исследовали влияние кислотно-основного катализа на выход 2-карбоэтоксипроизводных хиноксалин 1,4-диоксида в реакции Бейрута. Авторами отмечено, что агрегатное состояние β-кетоэфира может оказывать влияние на конверсию целевого продукта [42]. Найдено, что при применении органических оснований, таких как триэтиламин, морфолин или пиперидин в полярных растворителях, желаемые хинокслин 1,4-диоксиды были выделены с выходами менее 7%. В случае кислотного катализа конденсация протекала в жестких условиях, давая целевые продукты с несколько большим выходом (~13%). В тоже время, катализ фторидом калия на оксиде

алюминия в отсутствие органического растворителя приводил к спонтанному образованию целевых продуктов с удовлетворительными выходами (Схема 22). Более высокие выходы (50-64%) эфиров 1,4-диоксид 3-фенилхиноксалин-2-карбоновых кислот **63-65** были достигнуты взаимодействием бензофуроксана (**30**) с бензоилуксусными эфирами при использовании поташа в качестве катализатора в ацетоне или *N,N*-диметилформамиде (Схема 22).

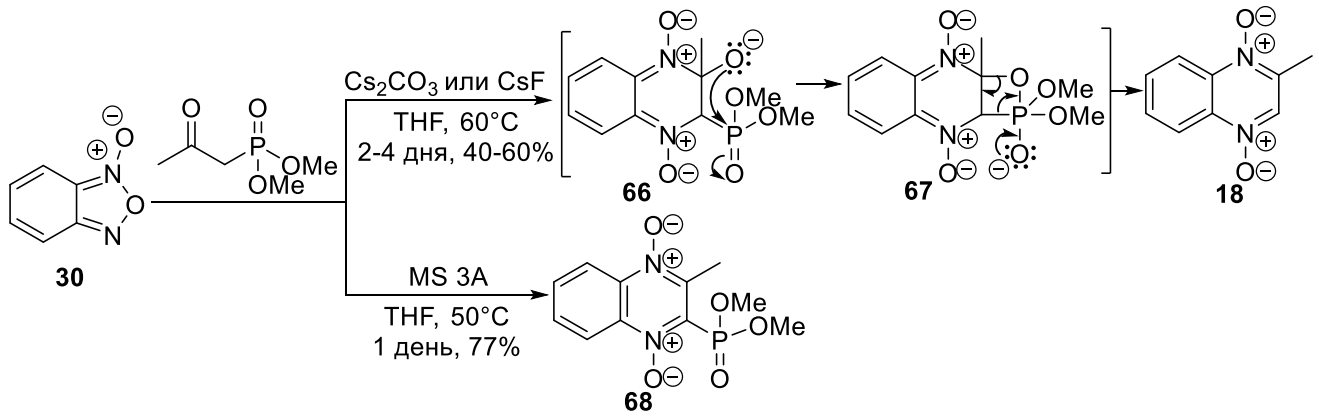
Схема 22



В ходе поиска биологически активных соединений S. Dahbi и сотр. в 2010 году исследовали синтез 2-фосфонилпроизводных хиноксалин 1,4-диоксида. Выявлено, что проведение реакции Бейрута между бензофуроксаном и β-кетофосфонатом в классических основных условиях оказалось неудачным. Попытки подбора условий циклизации посредством варьирования оснований (K_2CO_3, Cs_2CO_3, CsF, $Ca(OH)_2$, EtONa), растворителя (метанол, MeCN, толуол, диоксан, ТГФ), а также варьированием температуры реакции также не приводили к целевым 2-фосфонилированным хиноксалин 1,4-диоксидам. Так, циклизация фуроксана **30** с диметил 2-оксопропилфосфонатом при использовании солей цезия в ТГФ дает продукт дефосфорилирования **18** с хорошим выходом (Схема 23). Этот результат может быть объяснен образованием четырехчленного оксофосфетанового интермедиата **67** из фосфонилированного алкоголята **66** и последующего элиминирования диметил фосфоната, приводящего к производному **18** (Схема 23). Таким образом, эти данные позволили сделать вывод о существенной роли основания для гетероциклизации со стерически затрудненными субстратами. Провести реакцию между фуроксаном **30** и диметил-

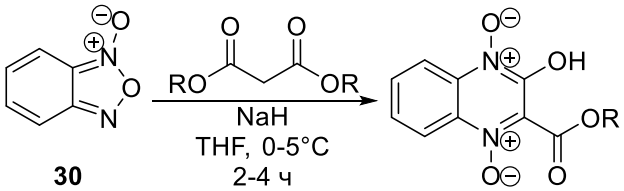
2-оксопропилфосфонатом с количественным выходом целевого продукта **68** удалось лишь в присутствии молекулярных сит 3Å, выполняющих каталитическую и адсорбционную функции (Схема 23) [43].

Схема 23



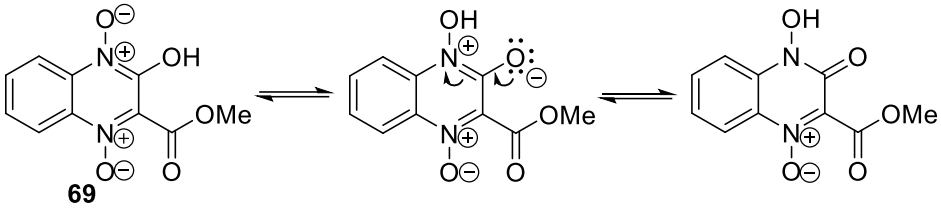
С целью изучения связи структура-активность в ряду производных этого хемотипа X. Yingjun и сотр. получена серия 2-гидроксизамещенных эфиров хиноксалин-2-карбоновой кислоты. Варьирование оснований (K_2CO_3, Et_3N, пирролидин) и растворителей (ДМФА, ДМСО, ТГФ, диоксан) позволили найти оптимальные условия, сократить время реакции и повысить выходы ключевых эфиров 1,4-диоксид хиноксалин-2-карбоновой кислоты при использовании гидрида натрия в безводном ТГФ. Так, циклизация между бензофуроксаном **30** и малоновыми эфирами при катализе гидридом натрия в ТГФ с высокими выходами дает 2-гидроксихиноксалин 1,4-диоксиды **69**-**70** (Схема 24) [44].

Схема 24



Строение метилового эфира **69** подтверждено методом рентгеноструктурного анализа, выявившего наличие таутомерии у 2-гидроксихиноксалин 1,4-диоксидов (Схема 25) [44].

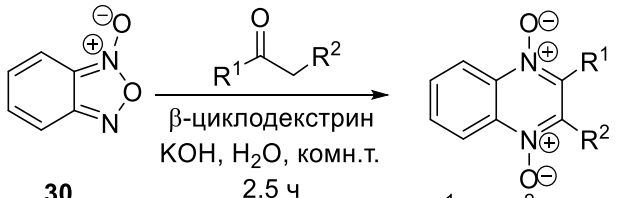
Схема 25



69

Синтетические возможности классического метода получения 2,3-замещенных хиноксалин 1,4-диоксидов были расширены использованием супрамолекулярного катализа для проведения реакции Бейрута, соответствующего принципам зеленой химии. Так, T. Sun и сотр. впервые проведена гетероциклизация без использования органических растворителей с полной регенерацией катализатора. Предполагаемый механизм циклизации протекает через образование комплекса включения β-циклодекстрина с бензофуроксаном, формирование которого было подтверждено методом ^{1}H ЯМР спектроскопии. Циклизация бензофуроксана **30** с кетонами в хиноксалин 1,4-диоксиды **18**, **71-73** протекала с высокими выходами в водном растворе в присутсвии β-циклодекстрина при катализе гидроксидом калия (Схема 26) [45].

Схема 26



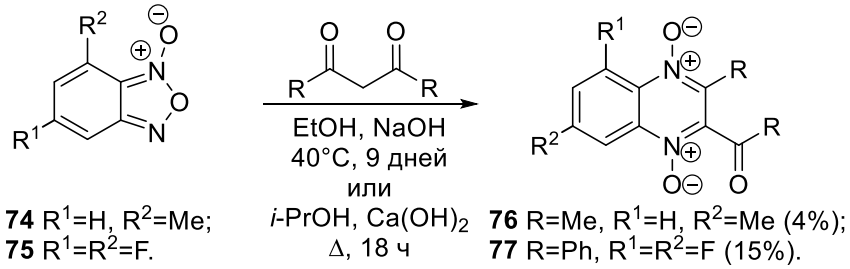
30

18 R^1=H, R^2=Me (92%);
71 R^1=H, R^2=Et (93%);
72 R^1=Me, R^2=Bu (85%);
73 R^1=Me, R^2=Ac (87%).

Несмотря на то, что реакция Бейрута имеет очевидные достоинства (доступность исходных соединений и одностадийность синтеза), известен ряд трудностей при синтезе 5- и/или 8-замещенных хиноксалин 1,4-диоксидов этим способом. В результате существования таутомерии исходных бензофуроксанов (Схема 4), образуется смесь изомеров, как правило, трудно разделяемых хроматографическими методами [46, 47]. Ещё одним недостатком метода

является низкая реакционная способность бензофуроксанов, замещенных в положениях 4- и/или 7 гетероцикла, что делает труднодоступными соответствующие 5(8)-моно или дизамещенные хиноксалин 1,4-диоксиды. Низкий выход целевых производных, вероятно, обусловлен отталкиванием между 1,4-диоксидным фрагментом и заместителями при C(8) и/или C(5) атомах углерода в генерируемой хиноксалиновой системе. Тем не менее, циклизацию бензофуроксанов **74**, **75** удалось провести с ацетилацетоном и бензоилацетофеноном в жёстких условиях при длительном кипячении в спирте в присутствии гироксидов натрия или кальция, однако желаемые продукты **76**, **77** были выделены в следовых количествах (Схема 27) [48]. Авторами отмечено, что варьирование условий не давало возможности получать целевые хиноксалин 1,4-диоксиды, в то время как аналогичная конденсация 4(7)-замещенных бензофуроксанов с 1,3-дикетонами сопровождается значительным осмолением и образованием продуктов моно- и полного восстановления хиноксалин 1,4-диоксидного цикла.

Схема 27



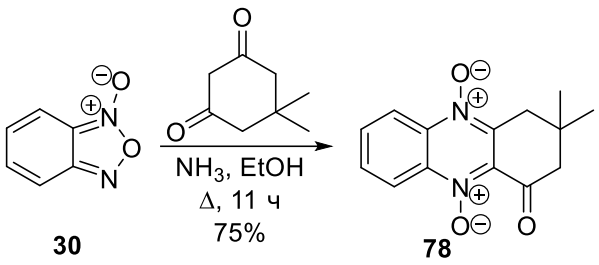
74 R^1=H, R^2=Me;
75 R^1=R^2=F.

76 R=Me, R^1=H, R^2=Me (4%);
77 R=Ph, R^1=R^2=F (15%).

Несмотря на высокий синтетический потенциал реакции Бейрута, L. Turker и сотр. выявили ряд ограничений при синтезе хиноксалин 1,4-диоксидов, конденсированных с различными карбоциклами. Авторами показано, что гетероциклизация бензофуроксана с циклическими CH-кислотами не позволяет получать целевые конденсированные системы на основе хиноксалин 1,4-диоксида [49]. Так, кипячение незамещенного бензофуроксана с димедоном в этаноле в присутствии триэтиламина приводило к формированию продукта димеризации димедона [49]. Однако позднее, египетским исследователям удалось подобрать

условия для получения соответствующего производного хиноксалин 1,4-диоксида, основанные на схожем способе гетероциклизации (Схема 28) [50].

Схема 28



Продемонстрировано, что бензофуроксан **30** при барботировании аммиака через кипящий раствор в этаноле взаимодействует с димедоном, давая трициклическое производное **78** с приемлемым выходом (Схема 28).

1.2. Методы модификации хиноксалин 1,4-диоксидов

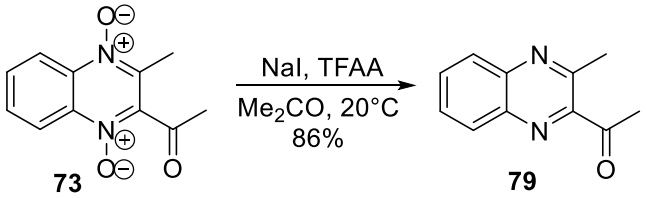
Реакционная способность хиноксалин 1,4-диоксидов в целом подобна свойствам гетероароматических *N*-оксидов. Вследствие этого большинство описанных в литературе реакций хиноксалин 1,4-диоксидов включают модификацию *N*-оксидного фрагмента или связаны с трансформацией функциональных групп боковых цепей и бензольного кольца хиноксалина. Наличие электроноакцепторных *N*-оксидных фрагментов в молекуле хиноксалина позволяет проводить нуклеофильное замещение уходящих групп в положениях *2*, *3* и *6*, *7* гетероциклического ядра в сравнительно мягких условиях.

1.2.1. Методы восстановления хиноксалин 1,4-диоксидов

Поскольку *N*-оксидный фрагмент в молекуле хиноксалин 1,4-диоксида облегчает протекание многих реакций, его восстановление имеет важное синтетическое значение для получения менее реакционноспособных производных хиноксалина. Дезоксигенация гетероароматических *N*-оксидов может протекать под действием различных восстановителей, таких как гипофосфит натрия, хлорид титана (III), водород в каталитических условиях, растворяющиеся металлы, комплексные гидриды металлов, аскорбиновая кислота, соединения

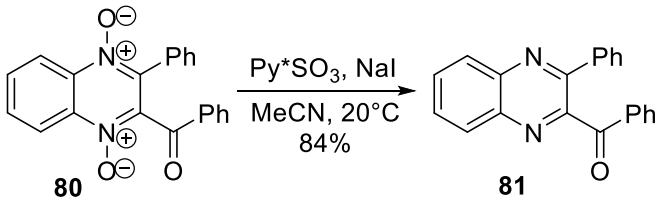
трехвалентного фосфора, а также ряд серосодержащих соединений [5]. Тем не менее, не все реагенты пригодны для препаративного восстановления хиноксалин 1,4-диоксидов в хиноксалины вследствие склонности этих субстратов подвергаться дезоксигенированию до моно-*N*-оксидов или образовнию дигидро- и тетрагидрохиноксалинов [51]. Так, F.R. Homaidan и C.H. Issidorides предложили удобный метод селективного дезоксигенирования 2,3-дизамещенных хиноксалин 1,4-диоксидов в соответствующие хиноксалины в мягких условиях гексахлордисиланом, иодотриметилсиланом, а также комплексами иодида натрия с трифторуксусным ангидридом и четыреххлористого титана с цинковой пылью. Авторами показано, что наиболее эффективно дезоксигенация хиноксалин 1,4-диоксидов протекает при использовании комплекса иодида натрия с трифторуксусным ангидридом, в то время как комплекс четыреххлористого титана и цинковой пыли оказался наименее селективным и в ряде случаев приводил к трудноразделимой смеси продуктов моно- и полного восстановления. В частности, обработка 2-ацетил-3-метилхиноксалин 1,4-диоксида (**73**) иодидом натрия в трифторуксусном ангидриде дает 2-ацетил-3-метилхиноксалин (**79**) с высоким выходом (Схема 29) [51].

Схема 29



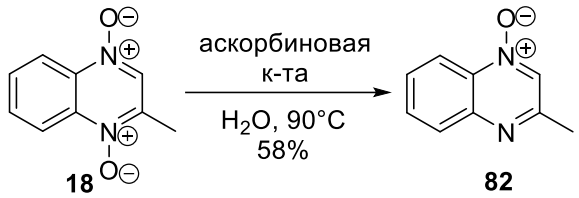
Для восстановления 2-бензоил-3-фенилхиноксалин 1,4-диоксида (**80**) в 2-бензоил-3-фенилхиноксалин (**81**) предложена смесь комплекса иодида натрия с комплексом пиридина с триоксидом серы (Схема 30) [52].

Схема 30



Провести селективное восстановление одной *N*-оксидной группы оказалось возможным при использовании триметилфосфита или аскорбиновой кислоты. Нагреванием 2-метилхиноксалин 1,4-диоксида (**18**) с водным раствором аскорбиновой кислоты получен 2-метилхиноксалин 4-*N*-оксид с умеренным выходом (**82**) (Схема 31) [53]. Обнаружено, что ряд аминокислот может также восстанавливать хиноксалин 1,4-диоксиды [28].

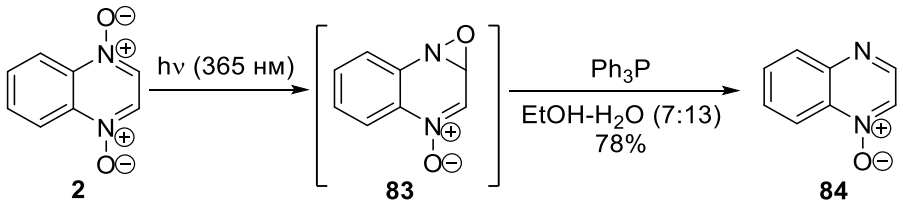
Схема 31



Следует отметить, что хиноксалин 1,4-диоксид является нестабильным соединением и при освещении в водном растворе трансформируется в хиноксалин-2-он 4-*N*-оксид [54]. В то же время, в случае облучения хиноксалин 1,4-диоксида в соляной кислоте образуется исключительно 2-хлорхиноксалин 1-*N*-оксид [55].

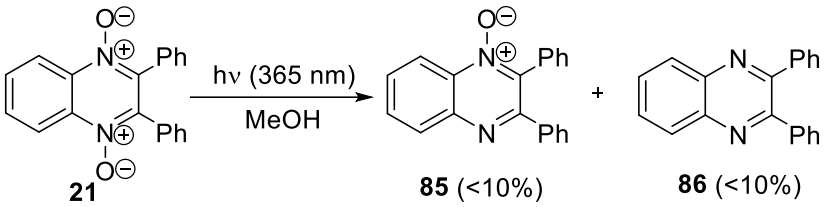
Найдено, что восстановление двух *N*-оксидных групп происходит быстрее в условиях фотолиза. Так, фотолиз раствора хиноксалин 1,4-диоксида (**2**) протекает через фотоиндуцируемый интермедиат **83**, обработка которого трифенилфосфином дает продукт монодезоксигенации **84** с хорошим выходом (Схема 32) [56].

Схема 32



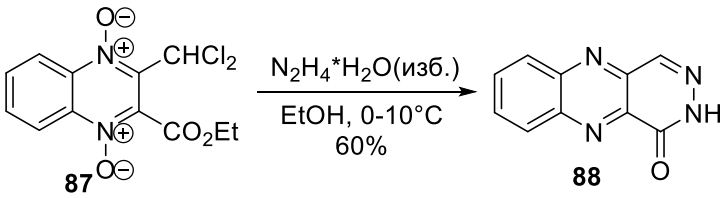
Облучение светом с длиной волны 365 нм раствора 2,3-дифенилхиноксалин 1,4-диоксида (**21**) в метаноле также приводит к образованию продуктов моно- и полного восстановления **85** и **86** соответственно (Схема 33) [57].

Схема 33



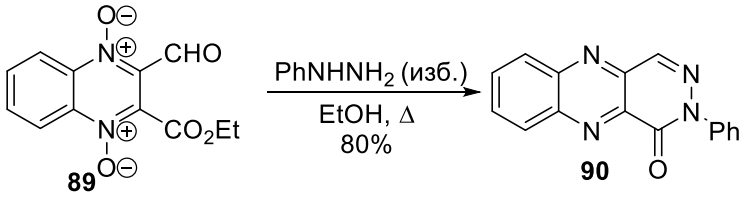
Кроме того, восстановление двух *N*-оксидных фрагментов наблюдалось при действии производных гидразина на хиноксалин 1,4-диоксиды с заместителями, пригодными для дальнейшей трансформации. Так, обработка этилового эфира 1,4-диоксид 3-дихлорметилхиноксалин-2-карбоновой кислоты (**87**) гидразином в мягких условиях сопровождается восстановлением продукта внутримолекулярной циклизации и дает пиридазин[4,5-*b*]хиноксалин-1(2*H*)-он (**88**) (Схема 34) [58].

Схема 34



Аналогично этиловый эфир 1,4-диоксид 3-формилхиноксалин-2-карбоновой кислоты (**89**) при кипячении с избытком фенилгидразина в этаноле давал 2-фенилпиридазин[4,5-*b*]хиноксалин-1(2*H*)-он (**90**) (Схема 35) [59]. Показано, что избыток гидроксиламина, метиламина, этаноламина, метилгидразина приводит к смеси продуктов моно- и полного восстановления хиноксалин 1,4-диоксидного цикла [59].

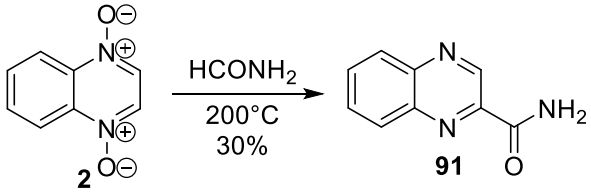
Схема 35



Схожие результаты наблюдались при попытках карбомоилирования

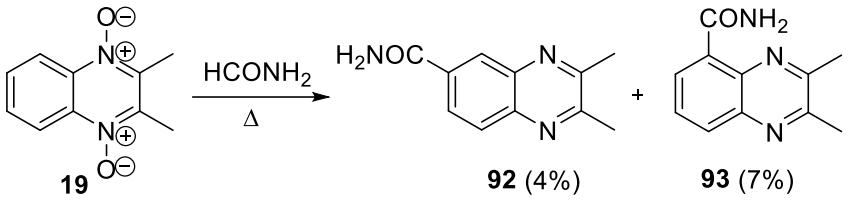
хиноксалин 1,4-диоксида, которое протекает по пиразиновому ядру, однако сопровождается отщеплением двух *N*-оксидных групп. Так, кипячением соединения **2** в среде формамида был получен 2-хиноксалинкарбоксамид (**91**) с низким выходом (Схема 36) [60, 61]. Стоит отметить, что выходы замещенных хиноксалинкарбоксамидов в аналогичных условиях не превышали 10%.

Схема 36



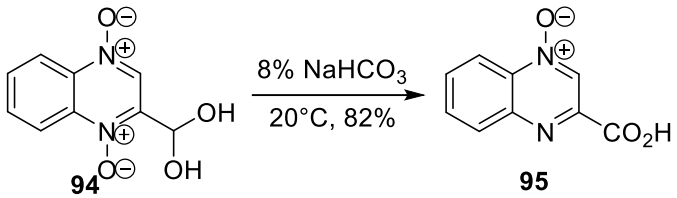
Более того, при наличии заместителей в положении *2* и *3* гетероцикла карбомоилирование идет в положения *5* и *6* бензольного ядра. Тем не менее, данный метод, как и в случае незамещенного аналога **2** (Схема 36), не дает возможности препаративного получения карбоксамидов хиноксалина. В частности, при кипячении хиноксалина **19** с формамидом были выделены карбоксамиды **92**, **93** в следовых количествах (Схема 37) [60].

Схема 37



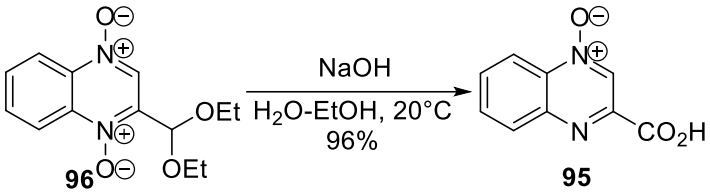
Найдено, что *N*-оксиды α-дигидроксиметилзамещенных диазинов в щелочной среде подвергаются атаке гидроксид-ионами, приводящей к окислительно-восстановительной трансформации *гем*-диольной группы. Авторами отмечено, что в зависимости от pH среды гидрат 2-формилхиноксалин 1,4-диоксида (**94**) способен претерпевать такую трансформацию с образованием различных продуктов. Установлено, что после выдерживания *гем*-диола **94** в растворе бикарбоната натрия при pH=8.3 и последующего подкисления дает продукт окислительной дезоксигенации **95** с высоким выходом (Схема 38) [62].

Схема 38



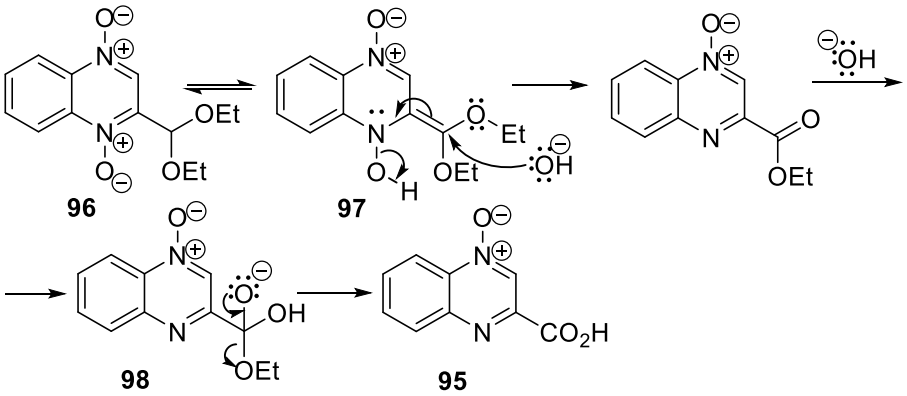
Схожим образом диэтилацеталь 2-формилхиноксалин 1,4-диоксида (**96**) действием гидроксида натрия в этаноле в мягких условиях окисляется в 4-*N*-оксид 2-хиноксалинкарбоновой кислоты (**95**) с высоким выходом (Схема 39) [62].

Схема 39



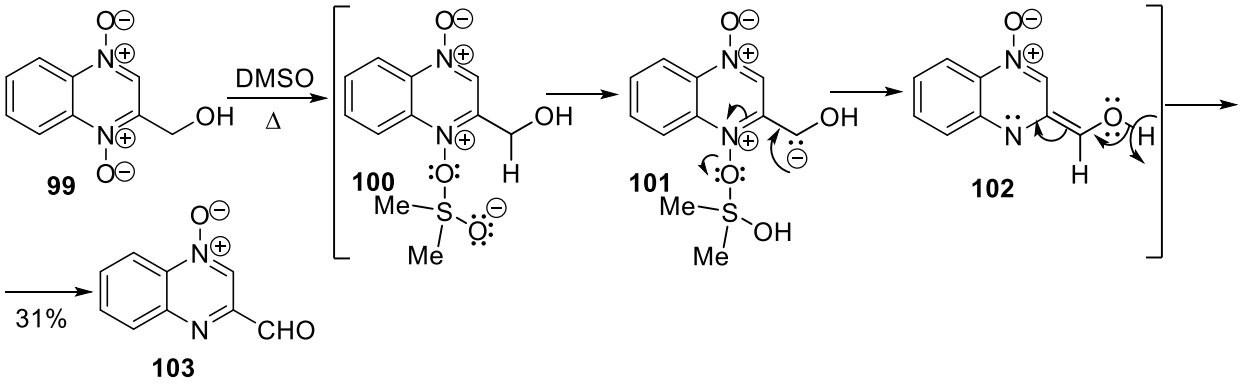
Способность производного **96** в щелочных условиях подвергаться окислительно-восстановительной трансформации связана с возможным отщеплением протона от *N*-гидроксильной группы образуемого в реакционной среде таутомера **97** и последующей атакой гидроксид-иона диэтоксиметилиденового фрагмента **97**, сопровождающейся элиминированием гидроксид-иона от атома азота хиноксалина. На заключительной стадии происходит гидролиз интермедиата **98**, приводящий к образованию карбоновой кислоты **95** (Схема 40) [62].

Схема 40



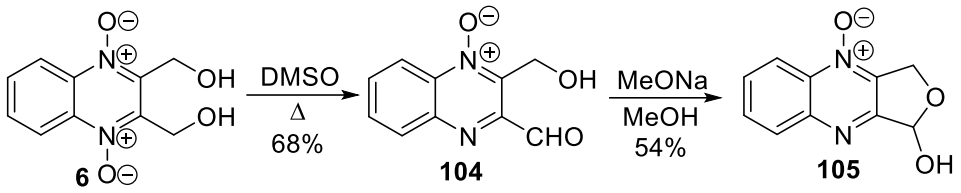
Известно, что ДМСО широко используется в органическом синтезе в качестве мягкого окислителя, являясь основой ряда селективных методов трансформации гидроксигрупп или атомов галогенов в соответствующие альдегиды или кетоны посредством генерирования ионов сульфония [63]. Выявлено, что взаимодействие α-гидроксиметильных производных хиноксалин 1,4-диоксида с диметилсульфоксидом приводит к окислению α-гидроксиметильной группы, однако сопровождается восстановлением сопряженной с ней *N*-оксидной группы пиразинового кольца. Так, кипячением 2-гидроксиметилхиноксалин 1,4-диоксида (**99**) с диметилсульфоксидом получен 2-формилхиноксалин 4-*N*-оксида (**103**) с умеренным выходом (Схема 41) [64]. Реакция, в данном случае, протекает, по-видимому, через образование комлекса **100**, отщепление кислого протона от которого дает анион **101** (Схема 41) [64]. Дальнейшее распределение электронов и элиминирование уходящей группы в интермедиате **101** приводит к енолу **102**, отрыв протона от которого сопровождается ароматизацией пиразинового кольца в продукт **103**.

Схема 41



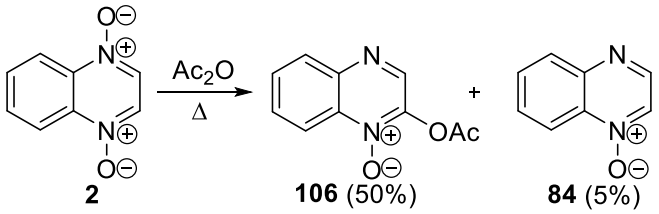
В аналогичных условиях 2,3-бис(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-диоксид (Диоксидин, **6**, Рисунок 3) дает 3-формил-2-гидроксиметилхиноксалин 1-*N*-оксид (**104**), дальнейшей обработкой которого метоксидом натрия в метаноле с хорошим выходом получен внутренний гемиацеталь **105** (Схема 42) [64].

Схема 42



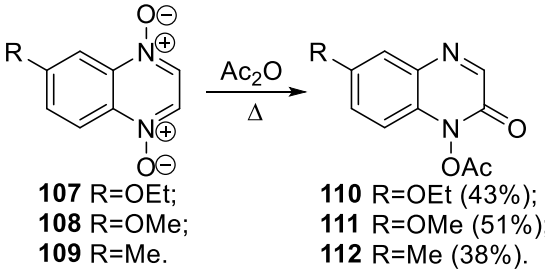
Реакция хиноксалин 1,4-диоксидов с ацилирующими агентами сопровождается рядом перегруппировок, приводящих к восстановлению диоксидных групп. В частности, в результате кипячения хиноксалин 1,4-диоксида (**2**) с уксусным ангидридом в качестве основного продукта был выделен 2-ацетоксихиноксалин 1-*N*-оксид (**106**), а также следовые количества хиноксалин 1-*N*-оксида **84** (<5%) (Схема 43) [65].

Схема 43



Перегруппировка 6(7)-монозамещенных хиноксалин 1,4-диоксидов протекает иначе [65]. Так, обработка производных **107**-**109** уксусным ангидридом при кипячении дает 1-ацетокси-2(1*H*)-хиноксалиноны **110**-**112** (Схема 44). Однако в работе [65] авторами не было представлено доказательство уточнения структуры конечных соединений **110**-**112**.

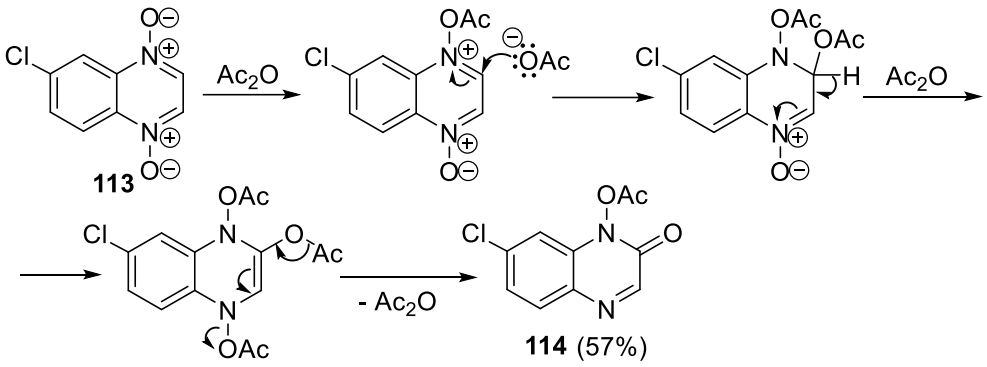
Схема 44



Интересно, что в случае хлорпроизводного **113** атака ацетат-ионом

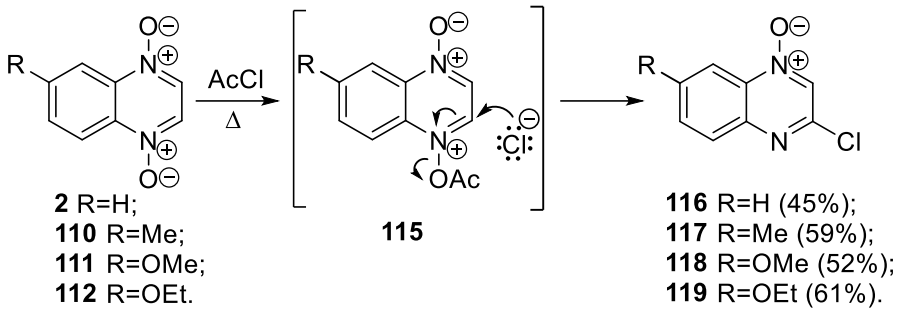
протекает по второму атому кислорода *N*-оксидного фрагмента с образованием производного 1-(ацетокси)-7-хлорхиноксалин-2-(1*H*)-она (**114**) (Схема 45) [65]. Предположительно механизм может протекать с образованием последовательных интермедиатов, как показано на Схеме 45. По мнению авторов, электронодонорные заместители в бензольном кольце хиноксалина (соединения **107-109**, Схема 44) повышают электронную плотность на атоме кислорода *N*-оксидного фрагмента, расположенного в *пара*-положении к ним, в результате чего ацетилирование на первой стадии протекает более предпочительно по этой *N*-оксидной группе, что объясняет противоположные результаты исследования (производное **114**, Схема 45).

Схема 45



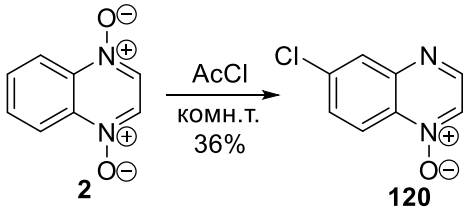
Также показано, что при нагревании хиноксалина **2** с ацетилхлоридом образуется смесь продуктов, основным компонентом (45%) которой оказался 2-хлорхиноксалин 4-*N*-оксид (**116**, Схема 45). Как и в предыдущем случае, атака хлорид-иона происходит по положению *2* пиразинового кольца через образование промежуточного хиноксалина **115**, последующая ароматизация которого приводит к продукту присоединения **116** с умеренным выходом (Схема 46). Аналогично производному **2** из 6-метил, 6-метокси- и 6-этоксихиноксалин 1,4-диоксидов **110-112** образуются соответствующие хлорхиноксалин 1-*N*-оксиды **117-119** (Схема 46) [65, 66].

Схема 46



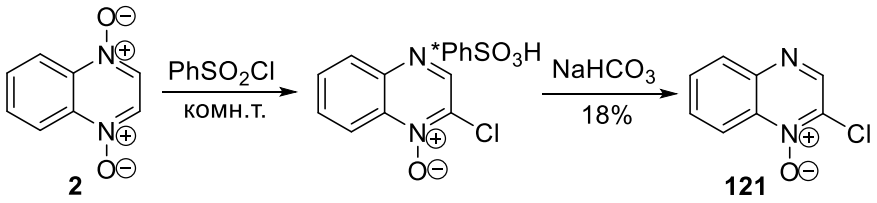
Незамещенный хиноксалин 1,4-диоксид (**2**) реагирует с ацетилхлоридом при комнатной температуре с образованием 6-хлорхиноксалин 1-*N*-оксида (**120**) (Схема 47) [66].

Схема 47



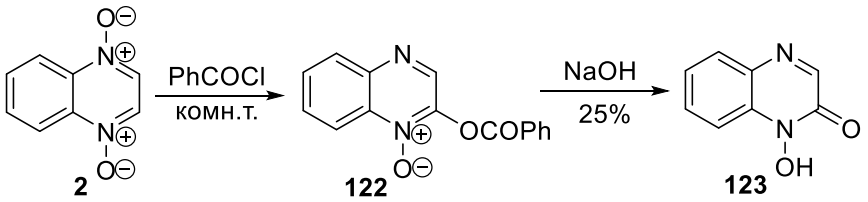
При взаимодействии хиноксалин 1,4-диоксида (**2**) с бензолсульфохлоридом при комнатной температуре образуется соль бензолсульфоновой кислоты, последующее подщелачивание которой дает соответствующее свободное основание 2-хлорхиноксалин 1-*N*-оксида (**121**) (Схема 48) [67], однако в работе не представлено подтверждения его структуры.

Схема 48



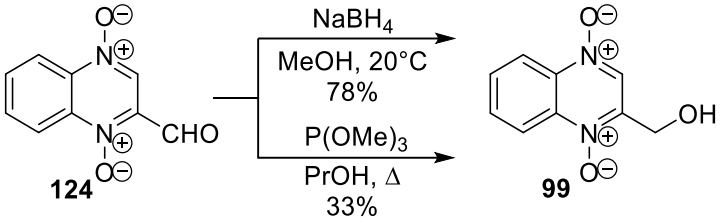
Напротив, действие на хиноксалин 1,4-диоксид (**2**) бензоилхлорида при комнатной температуре с последующей обработкой щелочью промежуточного продукта **122** дает 1-гидроксихиноксалин-2(1*H*)-он (**123**) (Схема 49) [67].

Схема 49



Группой американских исследователей были изучены возможности восстановления карбонильной группы 2-формилхиноксалин 1,4-диоксида (**124**) [68]. Выявлено, что альдегид **124** может быть селективно восстановлен действием боргидрида натрия в метаноле при комнатной температуре до соответствующего 2-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-диоксида (**99**, Схема 50) с хорошим выходом, причем дезоксиганации *N*-оксидных фрагментов не наблюдалось.

Схема 50



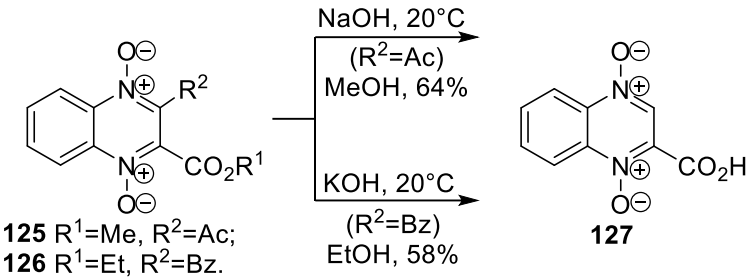
Кроме того, при взаимодействии альдегида **124** с триметилфосфитом в *н*-пропаноле также был получен продукт восстановления формильной группы – карбинол **99** (Схема 50). Однако, низкий выход целевого спирта **99** в данном случае, по-видимому, обусловлен лабильностью *N*-оксидных групп гетероцикла.

1.2.2. Методы модификации функциональных групп производных хиноксалин 1,4-диоксида

Наличие ди-*N*,*N*′-оксидного фрагмента в хиноксалиновом ядре повышает реакционную способность хиноксалинов в реакциях нуклеофильного замещения. Поэтому важнейшие из представленных в литературе методов диверсификации хиноксалин 1,4-диоксидов основаны на модификации атомов галогенов, алкоксигрупп или гидроксигрупп в активированных положениях гетероцикла.

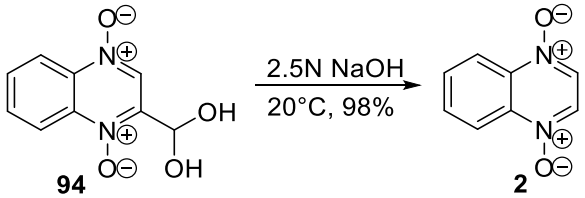
Найдено, что в условиях щелочного гидролиза эфиров 1,4-диоксид 3-ацил-хиноксалин-2-карбоновых кислот **125** и **126** уже при комнатной температуре происходит деацилирование образующихся 3-ацилпроизводных, приводящее к 1,4-диоксиду хиноксалин-2-карбоновой кислоты (**127**) (Схема 51) [69]. Авторами отмечено, что сложноэфирную группу хиноксалинов **125** и **126** не удалось трансформировать в соответствующие карбоновые кислоты путем кислотного гидролиза.

Схема 51



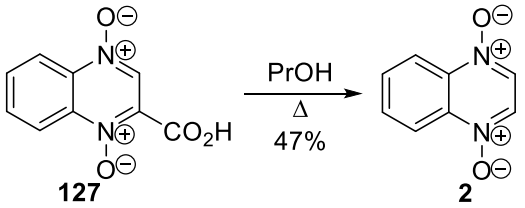
Аналогично обработка 2-(дигидроксиметил)хиноксалин 1,4-диоксида (**94**) щелочью с высоким выходом дает продукт декарбонилирования – хиноксалин 1,4-диоксид (**2**) (Схема 52) [65].

Схема 52



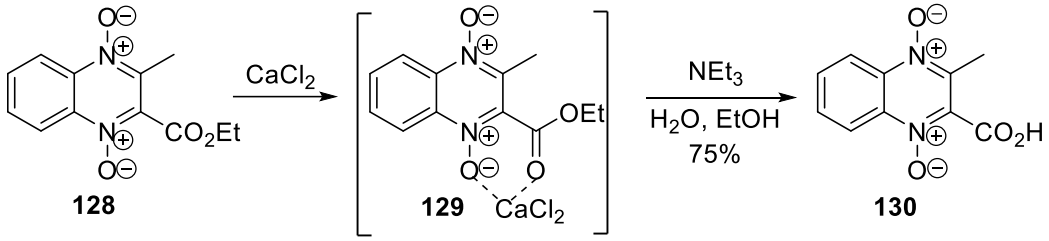
Показано, что 1,4-диоксид хиноксалин-2-карбоновой кислоты (**127**) легко подвергается декарбоксилированию при кипячении в пропаноле с образованием хиноксалин 1,4-диоксида (**2**) с умеренным выходом (Схема 53) [70].

Схема 53



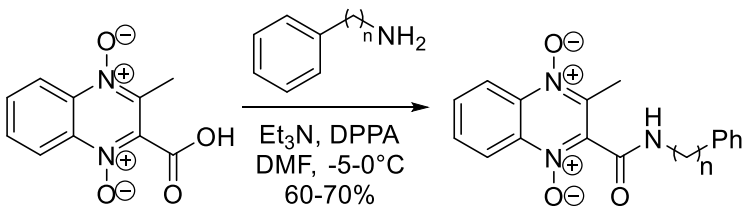
Гидролиз карбоэтоксигруппы эфира **128** до кислоты **130** удалось осуществить в мягких условиях нагреванием в водном растворе этанола в присутствии триэтиламина и каталитических количеств хлорида кальция (Схема 53). Авторами показано, что ионы кальция ускоряют гидролиз эфиров 1,4-диоксидов хиноксалинкарбоновых кислот, что предположительно связано с увеличением электрофильности атома углерода сложноэфирной группы вследствие образования комплекса **129** (Схема 54) [71].

Схема 54



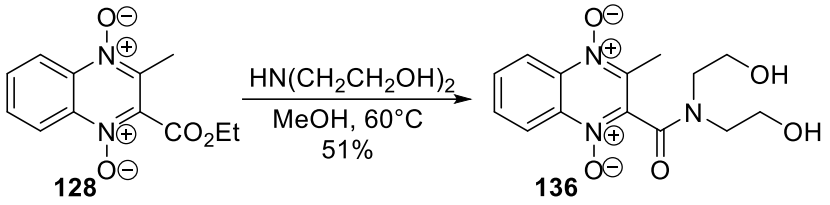
Очевидно, что гидролиз эфиров карбоновых кислот приводит к ключевым полупродуктам, пригодным для синтеза широкого ряда производных хиноксалин 1,4-диоксида. Так, S.S. Salim и сотр. синтезировали амиды хиноксалин-2-карбоновой кислоты **130** с использованием в качестве активирующего агента дифенилфосфарилазида (DPPA). Конденсацией кислоты **130** с первичными аминами в присутствии DPPA и триэтиламина в ДМФА с хорошими выходами получены карбоксамиды **131-135** (Схема 55) [72]. Однако авторы не дают объяснения выбора конденсирующего агента в сравнении с применением более удобных методов активации, например, через хлорангидриды.

Схема 55



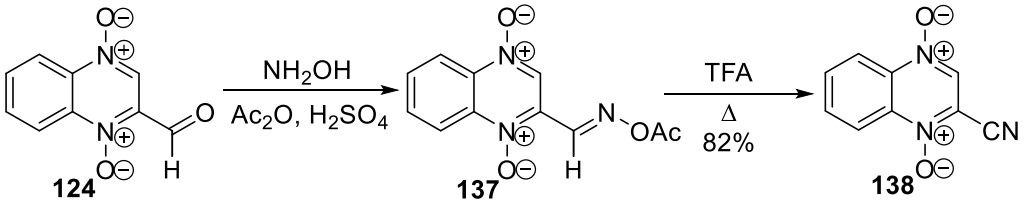
Удобным способом получения амидов этого ряда стало использование в качестве ацилирующих агентов сложных эфиров карбоновых кислот. Так, обработка этилового эфира 1,4-диоксид 3-метилхиноксалин-2-карбоновой кислоты (**128**) диэтаноламином с приемлемым выходом дает *N*,*N*-бис(2-гидроксиэтил)-3-метил-2-хиноксалинкарбоксамид 1,4-диоксид (**136**) (Схема 56) [73].

Схема 56



B.B. Michniak и соавт. описали способ ситнеза нитрилов, основанный на деацетоксилирование *O*-ацилоксимов. Авторами показано, что 2-ацетоксииминометилхиноксалин 1,4-диоксид (**137**), полученный конденсацией 2-формилхиноксалин 1,4-диоксида (**124**) с гидроксиламином в присутствии уксусного ангидрида и серной кислоты, при кипячении в трифторуксусной кислоте с хорошим выходом приводит к карбонитрилу **138** (Схема 57) [74].

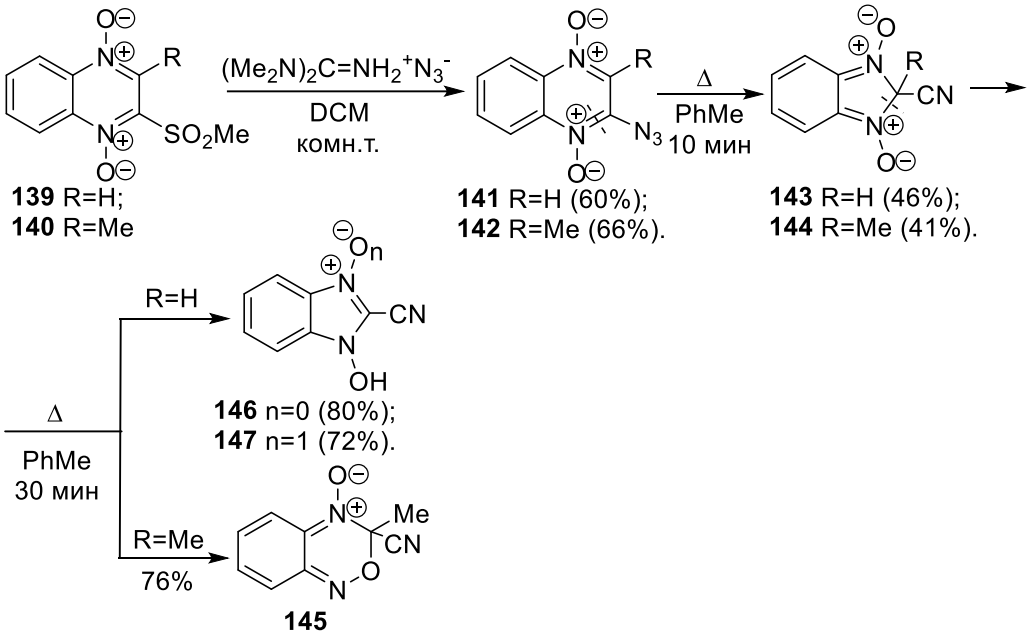
Схема 57



Как уже отмечалось, уходящие группы в ядре хиноксалин 1,4-диоксида могут замещаться при действии *O*- и *N*-нуклеофилов. Так, в работе [75] показано, что метилсульфонильная группа хиноксалин 1,4-диоксидов **139**, **140** в положении *2* хиноксалиновой системы активирована для нуклеофильного замещения за счет акцепторного влияния пиразин 1,4-диоксидного фрагмента. Таким образом, действием азида тетраметилгуанидиния в сухом дихлорметане при комнатной температуре получены 2-азидохиноксалин 1,4-диоксиды **141**, **142** с

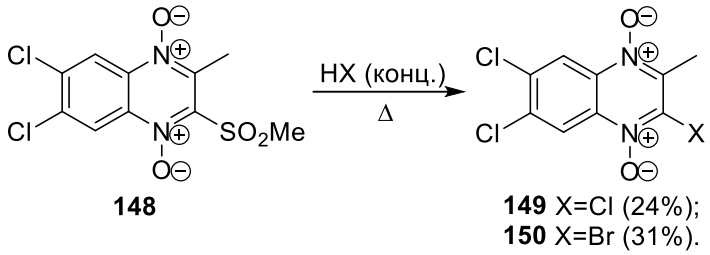
удовлетворительным выходом. Оказалось, что соединения **141**, **142** в зависимости от условий вступают в перегруппировку с образованием производных бензоксадиазина (**145**) и бензимидазола (**146**, **147**). При кратковременном кипячении азидов **141** и **142** в толуоле получены 2-метил-3*H*-бензимидазол-2-карбонитрил 1,3-диоксид (**143**) и его 2-метилзамещенный аналог **144**. Установлено, что при увеличении продолжительности реакции бензимидазол 1,3-диоксид **144** претерпевает раскрытие гетероциклической системы с последующим замыканием в бензоксадиазиновый цикл **145** с высоким выходом. В то же время, длительный термолиз 3-незамещённого 2-азидохиноксалин 1,4-диоксида **141** в тех же условиях даёт смесь двух продуктов – 1-гидрокси-2-циано-1*H*-бензимидазола (**146**) и 1-гидрокси-2-циано-1*H*-бензимидазол 3-*N*-оксида (**147**) (Схема 58).

Схема 58



Нуклеофильным замещением метилсульфонильной группы 3-метил-2-(метилсульфонил)-6,7-дихлорхиноксалин 1,4-диоксида (**148**) при обработке концентрированной соляной или бромоводородной кислотами синтезированы 3-метил-2,6,7-трихлорхиноксалин 1,4-диоксид (**149**) и 2-бром-6,7-дихлор-3-метилхиноксалин 1,4-диоксид (**150**) соответственно (Схема 59) [76]. Низкие выходы конечных соединений могут быть связаны с разрушением хиноксалин 1,4-диоксидного цикла в условиях реакции.

Схема 59

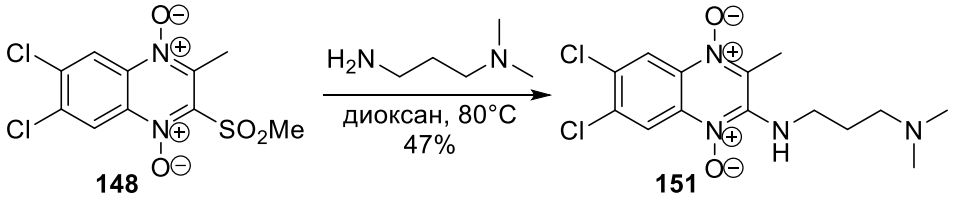


148

149 X=Cl (24%);
150 X=Br (31%).

Также, модификация уходящих групп в положении *2* пиразинового кольца была использована для синтеза ряда хиноксалин 1,4-диоксидов, позволившая получить новые производные с противоопухолевой активностью и улучшенными фармакологическими характеристиками, такими как растворимость в водных средах. Так, замещением метилсульфонильной группы в производном **148** 3-(диметиламино)пропиламином получен 3-метил-2-[3-(*N*,*N*-диметиламино)-пропил]амино-6,7-дихлорхиноксалин 1,4-диоксид (**151**) с выходом 47% (Схема 60) [76]. Стоит отметить, что при проведении реакции с *N*-моно- и незамещенными диаминами в этих условиях в качестве основных компонентов были выделены соответствующие бис(хиноксалин-2-ил)диаминоалканы.

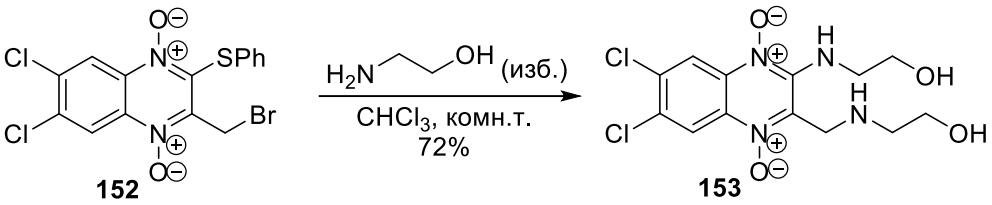
Схема 60



148 **151**

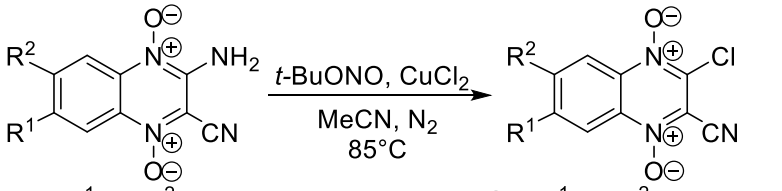
Найдено, что замена метилсульфонильной группы на арилтиольную значительно повышает выходы целевых продуктов ароматического нуклеофильного замещения в положении *2* хиноксалина. Действием избытка 2-аминоэтанола на 2-бромметил-3-фенилтио-6,7-дихлорхиноксалин 1,4-диоксид **152** в хлороформе при комнатной температуре получен продукт дизамещения **153** с хорошим выходом (Схема 61) [38].

Схема 61



Интересно, что 3-аминохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды **154-156** вследствие низкой основности 2-аминогруппы и низкой растворимости не вступают в реакцию диазотирования по классическому методу Зандмейера. Генерировать ион диазония удалось *трет*-бутилнитритом при нагревании в ацетонитриле в присутствии $CuCl_2$ в инертной атмосфере. Таким образом, в результате оптимизации условий была получена серия 3-хлорпроизводных **157-159** (Схема 62) [77]. Низкий выход конечных соединений **157-159**, по-видимому, обусловлен протеканием побочного радикального моно-*N*-нитрозирования 3-аминохиноксалин 1,4-диоксидов, в результате которого образуются конденсированные производные 1,2,3-оксадиазола.

Схема 62

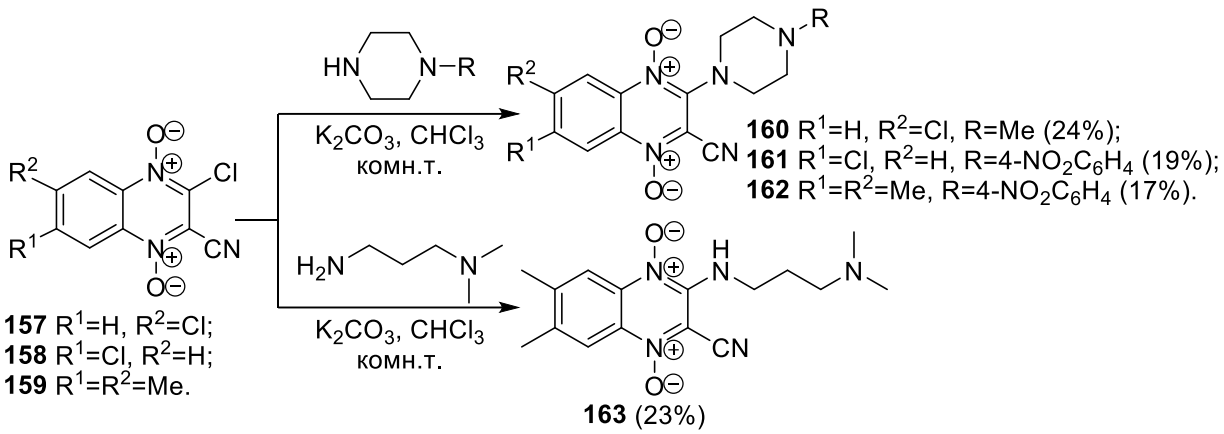


154 R^1=H, R^2=Cl;
155 R^1=Cl, R^2=H;
156 R^1=R^2=Me.

157 R^1=H, R^2=Cl (21%);
158 R^1=Cl, R^2=H (18%);
159 R^1=R^2=Me (16%).

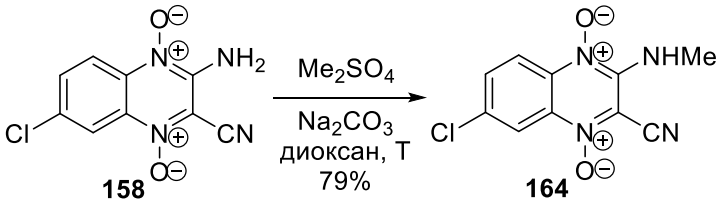
Дальнейшее нуклеофильное замещение атома хлора в соединениях **157-159** диаминами в хлороформе в присутствии поташа позволило получить 3-аминопроизводные **160-162** и **163** с выходами 17-24% (Схема 63). Однако, авторы не объясняют низкий выход целевых продуктов. Отмечено, что провести аналогичную реакцию с использованием ароматических аминов в качестве *N*-нуклеофилов не удалось [77].

Схема 63



M.A. Ortega и соавт. показали, что аминогруппа в положении *3* хиноксалин 1,4-диоксида может быть превращена в соответствующие алкиламинопроизводные, причём эффективность трансформации зависит от выбора алкилирующего агента и условий проведения реакции. Например, аликилирование 3-аминохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида **158** диметилсульфатом в диоксане в присутсвии карбоната натрия приводит к *N*-метильному производному **164** с хорошим выходом с сохранением *N*-оксидных фрагментов пиразинового ядра (Схема 64) [78].

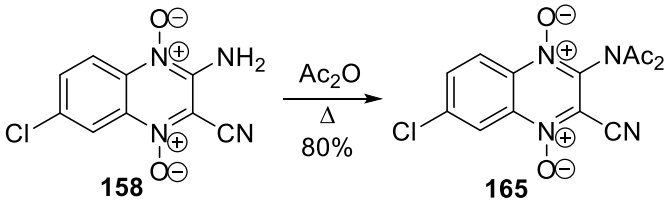
Схема 64



Кипячением производного **158** в уксусном ангидриде получен продукт *N*-диацетилирования **165** с высоким выходом (Схема 65) [78]. В литературе также описаны методы ацилирования 3-аминогруппы хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов действием различных хлорангидридов карбоновых кислот. Стоит отметить, что в случае 3-аминохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов не наблюдалось восстановления *N*-оксидных групп хиноксалина в отличие от ранее описанных примеров реакций 2,3-незамещенных производных с ацилирующими

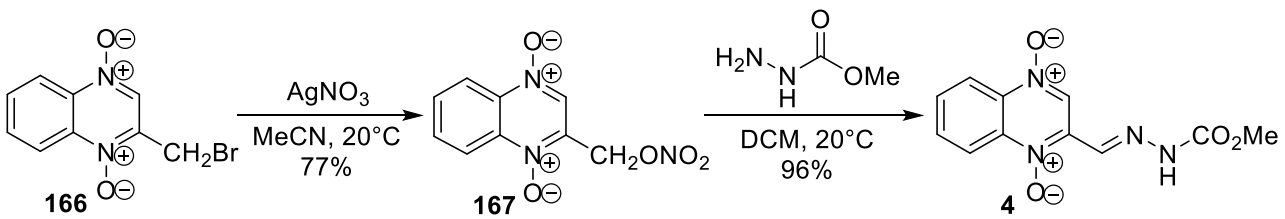
реагентами (Схема 44-49). 2-Ациламинохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды описаны как перспективные противопаразитарные агенты [78, 79].

Схема 65



Замещение атома галогена 2-галогенометилхиноксалин 1,4-диоксидов было применено для синтеза широко используемого в животноводстве антимикробного агента под торговым названием Карбадокс (соединение **4**, Рисунок 2). Так, замещение атома брома бромметильного производного **166** нитратом серебра в ацетонитриле протекает уже при комнатной температуре, давая 2-[(нитроокси)метил]хиноксалин 1,4-диоксид (**167**) с хорошим выходом. Оказалось, что обработка нитроэфира **167** метилкарбазатом в дихлорметане при комнатной температуре и отсутствии сильного основания легко приводит к карбазону **4** (Схема 66) [80]. Авторами предположено, что образование этого продукта протекает через окислительное элиминирование азотистой кислоты от нитроэфира, приводящее к 2-формилпроизводному хиноксалин 1,4-диоксида, дальнейшее присоединение нуклеофила к которому дает конечный продукт реакции. Также отмечено, что катализ триэтиламином повышает эффективность отщепления молекулы азотистой кислоты от нитроэфиров более сложного строения.

Схема 66

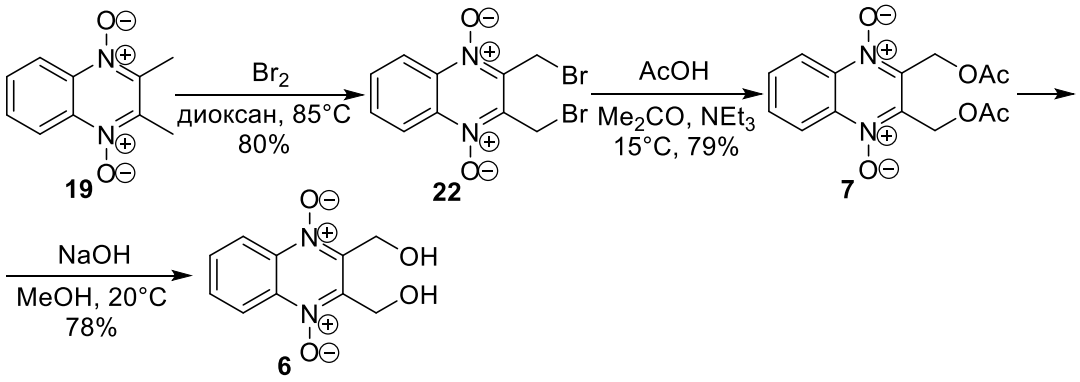


Соединение **4** (Карбадокс), получаемое конденсацией 2-формилхиноксалин 1,4-диоксида с метилкарбазатом, было запатентовано ранее

Pfizer [81]. Это производное эффективно подавляет рост патогенных микроорганизмов кишечной микрофлоры и увеличивает привес животных. Следует отметить, что в отличие от производного **4** его аналог – Циадокс (соединение **5**, Рисунок 2) обладает более широким спектром антибактериальной активности, высокой безопастностью и низкой токсичностью, что позволило ему вытеснить Карбадокс (**4**) на мировом рынке [82].

Синтез оригинальных антибактериальных препаратов Диоксидина и Хиноксидина (соединения **6** и **7**, Рисунок 3), основанный на замещении активированного атома брома метиленовой группы гетероцикла, был разработан в 1970-х годах во ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе. Для их получения использовался 2,3-диметилхиноксалин 1,4-диоксид (**19**), из которого бромированием в диоксане был синтезирован ключевой 2,3-бис(бромметил)хиноксалин 1,4-диоксид (**22**). Обработка соединения **22** ледяной уксусной кислотой в присутствии триэтиламина в ацетоне даёт продукт замещения **7** с хорошим выходом (Схема 67). Последующий щелочной гидролиз Хиноксидина (**7**) в водном метаноле при комнатной температуре приводит к Диоксидину (**6**) с выходом 78% (Схема 67) [83].

Схема 67

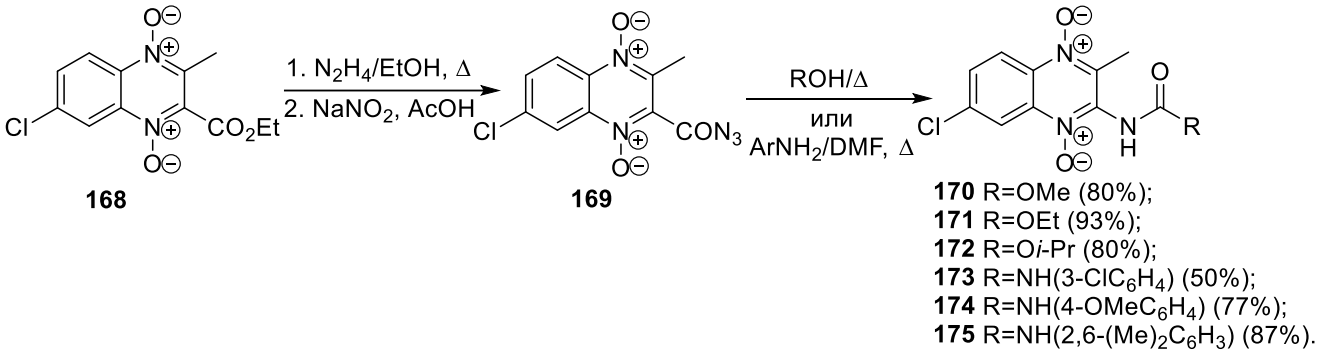


Таким образом, галогенметильные производные являются удобными полупродуктами для синтеза функционализированных по положению *2* хиноксалин 1,4-диоксидов с потенциальной антибактериальной активностью.

Показано, что для получения некоторых производных 3-аминохиноксалин 1,4-диоксида могут быть использованы азиды 1,4-диоксидов хиноксалин-2-

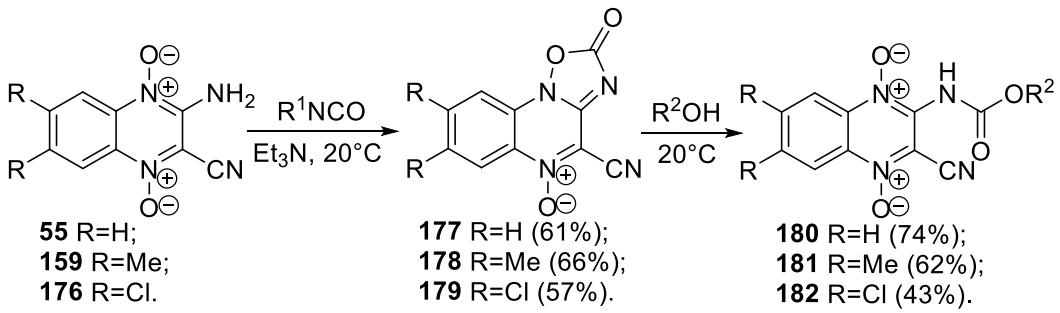
карбоновых кислот, вступающие в перегруппировку Курциуса. Исходным для их синтеза является эфир **168**, гидразинолиз которого дает промежуточный гидразид. Дальнейшее взаимодействие образующегося гидразида с нитритом натрия в уксусной кислоте позволяет получать желаемый азид 3-метилхиноксалин-2-карбоновой кислоты **169**. Азид **169** при кипячении в растворе спирта или амина перегруппировывается в 2-алкилкарбаматы **170-172** или замещенные мочевины **173-175** соответственно (Схема 68) [84].

Схема 68



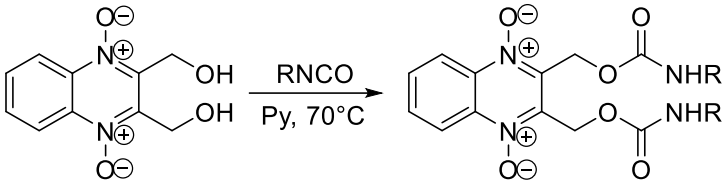
Выявлено, что обработка 2-аминохиноксалин 1,4-диоксидов **56**, **159** и **176** изоцианатами сопровождается внутримолекулярным присоединением *N*-оксидного аниона по карбонильной группе образуемого карбамата и приводит к промежуточным продуктам **177-179** с хорошими выходами (Схема 69). В реакциях со слабыми *O*-нуклеофилами, авторами обнаружена высокая реакционная способность выделенных интермедиатов **177-179**. Так, при действии на производные [1,2,4]оксадиазол[2,3-*a*]хиноксалина **177-179** избытка первичного спирта получены 2-алкилкарбаматы хиноксалинов 1,4-диоксидов **180-182** (Схема 69), которые, по мнению авторов, могут быть использованы в синтезе полимеров [85].

Схема 69



Нагревание 2,3-бис(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-диоксида (**6**) с *N*-акил и *N*-арилзамещенными изоцианатами в пиридине с приемлемыми выходами дает карбаматы **183**, **184** (Схема 70) [86].

Схема 70

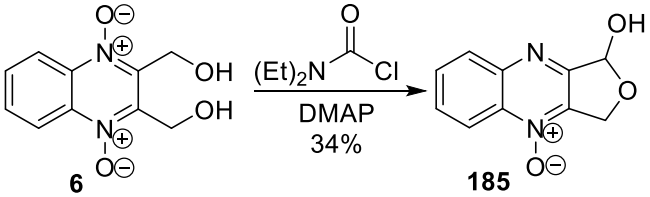


6

183 R=Me (44%);
184 R=Ph (69%).

Однако, попытка провести карбамоилирование хиноксалин 1,4-диоксида **6** *N*,*N*-диэтилкарбамоил хлоридом оказалась неудачной. Так, при взаимодействии 2,3-бис(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-диоксида (**6**) с *N*,*N*-диэтилкарбамоил хлоридом в присутствии DMAP образуется смесь трудноразделимых веществ, основным компонентом которой оказался моновосстановленный гемиацеталь **185** (Схема 71) [86].

Схема 71

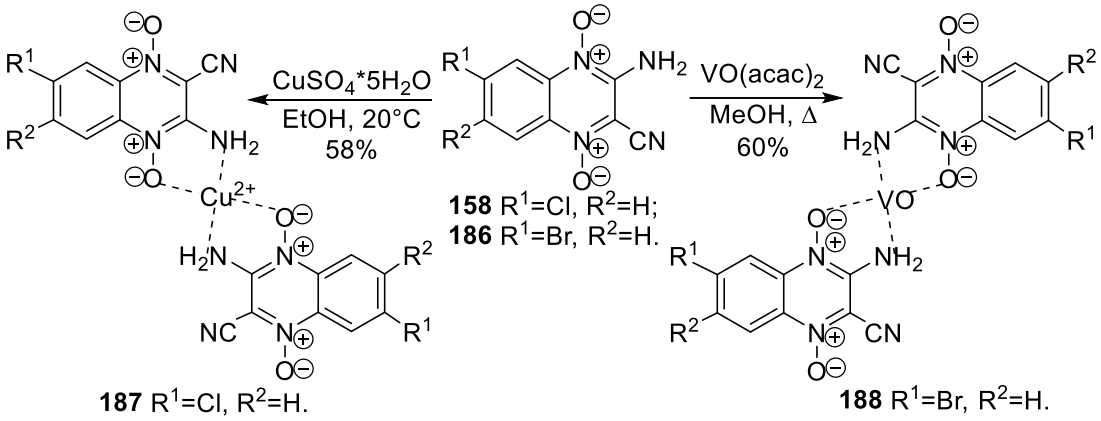


6 **185**

С середины 20 века интенсивно исследовались хелатные комплексы хиноксалин 1,4-диоксидов с переходными металлами [87]. Найдено, что при наличии в хиноксалиновой системе заместителей, способных к координации, *N*-оксидный фрагмент гетероцикла может выступать в качестве моно- или бидентантного лиганда. Показано, что в этом случае координационными ионами могут быть Cr(III), Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Ce(III), Nd(III), V(IV). Так, Ce(III) и Nd(III) координацией с 2,3-бис(дифенилфосфино)хиноксалин 1,4-диоксидом (L) дают соответственно комплексы $CeL_2(NO_3)_3 \cdot H_2O$, $NdL_2(NO_3)_3 \cdot 3H_2O$ и $[NdL_2(NO_3)_2(H_2O)]NO_3 \cdot 1.5H_2O$. Строение представленных

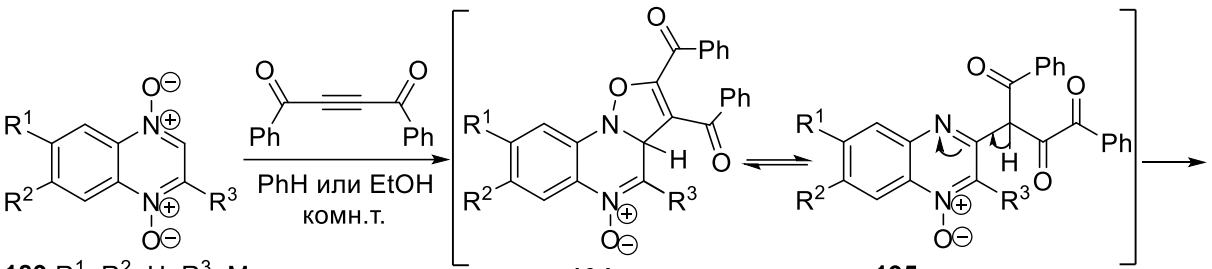
комплексов подтверждено рентгеноструктурным анализом. Другим примером такой координации служат комплексы производных 3-аминохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида **158**, **186** с Cu(II) (производное **187**) и V(IV) (производное **188**) соответственно (Схема 72). Прибавлением 5% водного раствора сульфата меди (II) к раствору соединения **158** в 95% этаноле получен аквакомплекс Cu(II) **187**. Оксованадиевый комплекс **188** был получен кипячением **186** с ацетилацетонатом ванадила в метаноле [88]. Стоит отметить, что производное **188** рассматривается в качестве потенциального инсулиномиметика за счет оказываемого им стойкого гипогликемического и антигиперлипидемического действия.

Схема 72



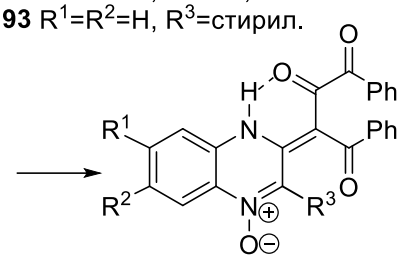
Обнаружено, что хиноксалин 1,4-диоксиды способны вступать в реакции [2+3] циклоприсоединения с участием *N*-оксидного фрагмента. Установлено, что тройная связь дибензоилацетилена вступает во взаимодейтсвие с активированным положением *3* 2-алкил или 2-арилхиноксалин 1,4-диоксидов **189-193** в бензоле или этаноле при комнатной температуре с образованием продуктов перегруппировки **196-200** с хорошими выходами (Схема 73) [89]. Предложенный авторами механизм включает образование промежуточного интермедиата **194** и равновесного таутомера **195** (Схема 73).

Схема 73



189 $R^1=R^2=H$, $R^3=Me$;
190 $R^1=OMe$, $R^2=H$, $R^3=Me$;
191 $R^1=R^2=R^3=Me$;
192 $R^1=R^2=H$, $R^3=Ph$;
193 $R^1=R^2=H$, $R^3=$стирил.

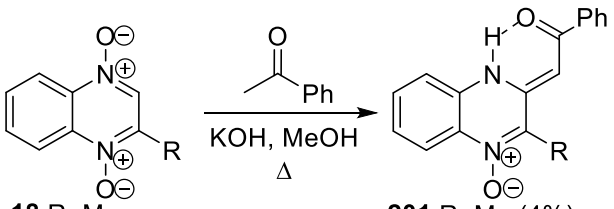
194 **195**



196 $R^1=R^2=H$, $R^3=Me$ (60%);
197 $R^1=OMe$, $R^2=H$, $R^3=Me$ (80%);
198 $R^1=R^2=R^3=Me$ (85%);
199 $R^1=R^2=H$, $R^3=Ph$ (70%);
200 $R^1=R^2=H$, $R^3=$стирил (65%).

Оказалось, что 3-незамещенные 2-алкил- или арилхиноксалин 1,4-диоксиды аналогичным способом реагируют и с енолизуемыми СН-кислотами [89]. Так, при кипячении производных **18**, **57** с ацетофеноном в спиртовом растворе гидроксида калия образуются продукты нуклеофильного присоединения енолята с последующим элиминированием воды **201**, **202** с выходами 4% и 45% соответственно (Схема 74) [89].

Схема 74



18 R=Me;
57 R=Ph.

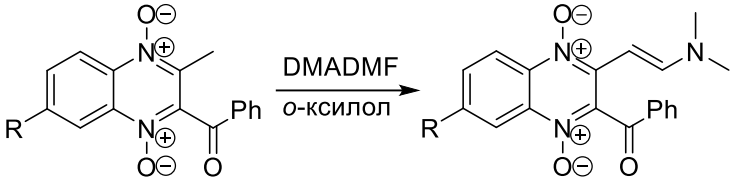
201 R=Me (4%);
202 R=Ph (45%).

Таким образом, соседний с *N*-оксидной группой атом углерода хиноксалин 1,4-диоксидов проявляет электрофильные свойства.

Протоны в α-положениях алкильных заместителей в пиразиновом кольце

хиноксалин 1,4-диоксидов обладают высокой подвижностью, что объясняет легкость протекания реакций 2-алкилхиноксалин 1,4-диоксидов с электрофилами в мягких условиях. В частности, конденсация 2-бензоил-3-метилхиноксалин 1,4-диоксидов **203** и **204** с диметилацеталем *N*,*N*-диметилформамида в *о*-ксилоле с высоким выходом дает енамины **205**, **206** соответственно (Схема 75) [90].

Схема 75

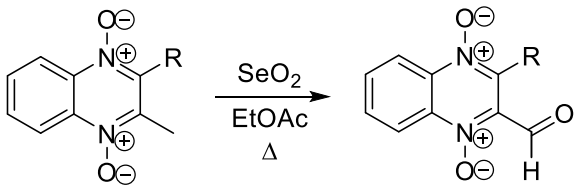


203 R=Cl;
204 R=OMe.

205 R=Cl (83%);
206 R=OMe (65%).

Получение 2-формилхиноксалин 1,4-диоксидов, являющихся перспективными полупродуктами для дальнейших модификаций хиноксалинового ядра, по реакции Бейрута ограничено из-за труднодоступности исходных реагентов. Поэтому для синтеза 2-формилхиноксалин 1,4-диоксидов H.K. Kim и сотр. предложено окисление 2-метилхиноксалин 1,4-диоксидов действием диоксида селена [91]. Авторами показано, что кипячение 2-метилхиноксалин 1,4-диоксидов **18**, **19** с диоксидом селена в этилацетате дает 2-формилхиноксалин 1,4-диоксиды **207**, **208** с умеренным выходом (Схема 76).

Схема 76



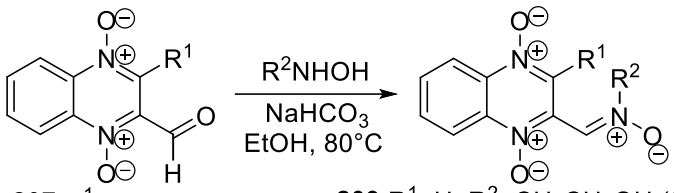
18 R=H;
19 R=Me.

207 R=H (55%);
208 R=Me (51%).

Дальнейшей функционализацией 2-формилхиноксалин 1,4-диоксидов посредством конденсации соединений **207** и **208** с различными *N*-замещенными гидроксиламинами при нагревании в этаноле и присутсвии гидрокарбоната натрия получена серия 2-хиноксалинилнитронов **209-214** (Схема 77) [91]. Выявлено, что наличие дополнительного *N*-оксидного фрагмента в

хиноксалиновом ядре критично для проявления селективной антибактериальной активности производными этого хемотипа в отношении грамотрицательных бактерий, включая резистентные штаммы как *in vitro*, так и *in vivo*.

Схема 77

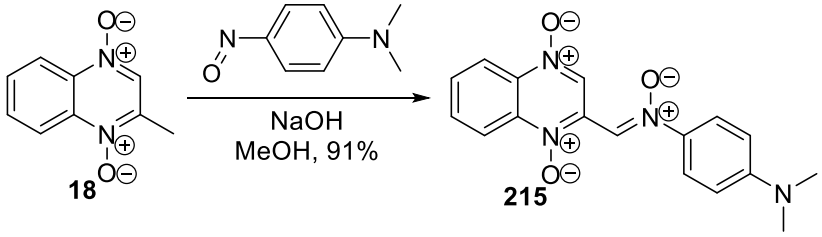


207 R^1=H;
208 R^1=Me.

209 R^1=H, R^2=CH_2CH_2OH (67%);
210 R^1=H, R^2=$CH_2CH(CH_3)OH$ (72%);
211 R^1=H, R^2=CH_2CH_2Cl (70%);
212 R^1=H, R^2=Me (65%);
213 R^1=Me, R^2=Me (59%);
214 R^1=Me, R^2=*п*-ClC_6H_4 (85%).

В качестве альтернативы двухступенчатому синтезу хиноксалинилнитронов (Схема 76, 77) была разработана методология, основанная на конденсации 2-метилхиноксалин 1,4-диоксидов с *п*-нитрозопроизводными анилина, позволяющаяя «*in one pot*» получать целевые соединения с высоким выходом. Так, в результате взаимодействия 2-метилхиноксалин 1,4-диоксида (**18**) с *п*-нитрозодиметиланилином в спиртовом растворе гидроксида натрия получен нитрон **215** с высоким выходом (Схема 78) [92].

Схема 78

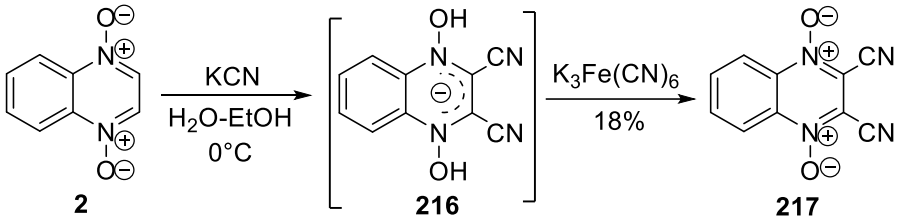


18 **215**

Обнаружено, что хиноксалин 1,4-диоксиды вступают в реакцию окислительного нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в положениях *2* и *3* пиразинового ядра с цианидом калия в качестве нуклеофила и красной кровяной соли в качестве окислителя. Например, взаимодействие хиноксалин 1,4-диоксида (**2**) с цианидом калия в водно-этанольном растворе протекает через образование промежуточного анионного комплекса **216**, дальнейшая обработка которого

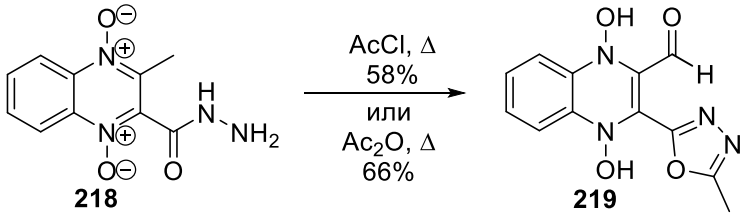
гексацианоферратом(III) калия приводит к хиноксалин-2,3-дикарбонитрил 1,4-диоксиду (**217**) с низким выходом (Схема 79). Ароматизация интермедиата **216**, вероятно, может происходить по окислительному пути благодаря активации двумя *N*-оксидными группами π-дефицитного азагетероцикла (Схема 79) [93].

Схема 79



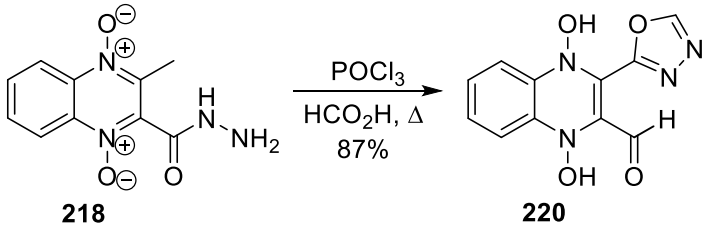
Описана гетероциклизация гидразидов 1,4-диоксидов хиноксалин-2-карбоновых кислот в 1,3,4-оксадиазольные производные, сопровождающаяся окислительно-восстановительным превращением 1,4-диоксидного фрагмента. Так, обработка гидразида **218** избытком ацетилхлорида или уксусного ангидрида при кипячении приводит к образованию 1,4-дигидрокси-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-формил-1,4-гидрохиноксалина (**219**) с хорошими выходами (Схема 80) [94].

Схема 80



Аналогичная окислительная циклизация наблюдалась и при обработке гидразида **218** хлорокисью фосфора в муравьиной кислоте, приводящей к образованию 2-(1,3,4-оксадиазолил)хиноксалин 1,4-диоксида (**220**) (Схема 81) [94].

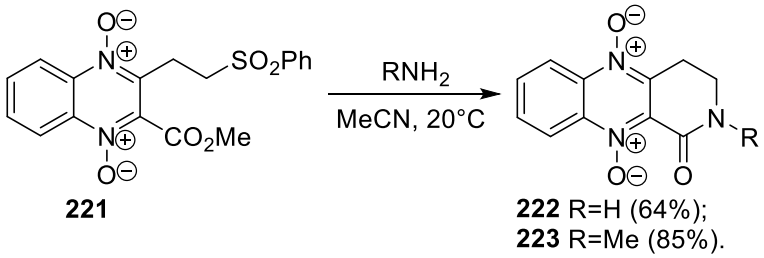
Схема 81



1.2.3. Реакции циклизации хиноксалин 1,4-диоксидов

Отмечено, что нуклеофильное замещение производных хиноксалин 1,4-диоксида, содержащих уходящие группы в боковой цепи и смежные с ними сложноэфирные группы, сопровождается спонтанной внутримолекулярной циклизацией промежуточного продукта замещения в лактам. Например, наличие в молекуле метилового эфира 1,4-диоксида хиноксалин-2-карбоновой кислоты **221** фенилсульфонильной группы, способной к элиминированию, позволяет провести нуклеофильное замещение действием аммиака или первичного амина, сопровождающееся аннелированием лактамного цикла с образованием 3,4-дигидропиридо[3,4-*b*]хиноксалин-1(2*H*)-он 5,10-диоксида (**222**) и его *N*-метилзамещенного аналога **223** соответственно (Схема 82) [95].

Схема 82

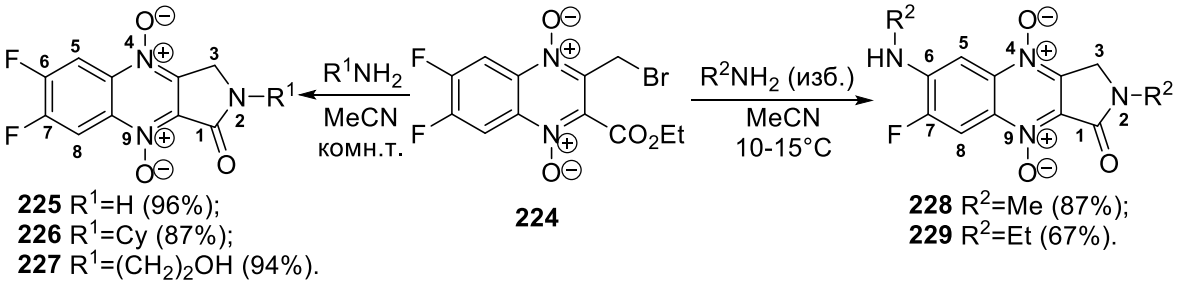


221

222 R=H (64%);
223 R=Me (85%).

Схожие результаты были получены в реакции 2-бромметилхиноксалина **224** с первичными аминами. Так, обработка производного **224** аммиаком, циклогексиламином или моноэтаноламином приводит к 6,7-дифтор-1-оксо-1,3-дигидропирроло[3,4-*b*]хиноксалин 4,9-диоксидам **225-227** (Схема 83) [37]. Следует отметить, что образование лактама в этих случаях происходит довольно быстро и не сопровождается нуклеофильным ароматическим замещением атома фтора бензольного кольца. Однако, при проведении циклизации **224** с избытком метиламина и этиламина формирование лактама сопровождалось замещением атома фтора с образованием 6-аминозамещенных **228**, **229** (Схема 83). Легкость замещения атома фтора при С(6) атоме углерода объясняется активирующим влиянием электроноакцепторной карбоксамидной группы в положении *2* хиноксалина, уменьшающим электронную плотность на сопряженном с ним С(6) атоме углерода.

Схема 83



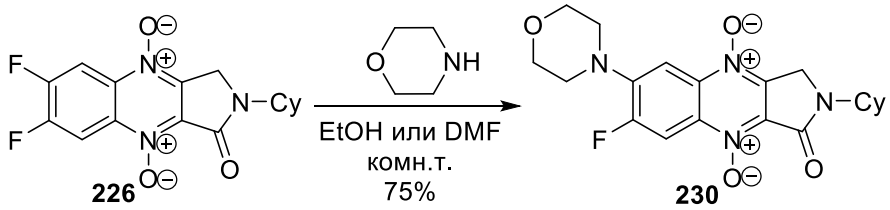
225 R^1=H (96%);
226 R^1=Cy (87%);
227 R^1=$(CH_2)_2OH$ (94%).

224

228 R^2=Me (87%);
229 R^2=Et (67%).

Способность атома фтора в положении *6* фторированных пирроло[3,4-*b*]хиноксалин-4,9-ди-*N*,*N*′-оксидов к нуклеофильному замещению дополнительно проиллюстрировано на примере реакции соединения **226** с морфолином в этаноле или ДМФА, приводящей при комнатной температуре к образованию 2-циклогексил-6-морфолино-7-фтор-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[3,4-*b*]хиноксалин-4,9-ди-*N*,*N*′-оксида **230** с выходом 75% (Схема 84) [38].

Схема 84



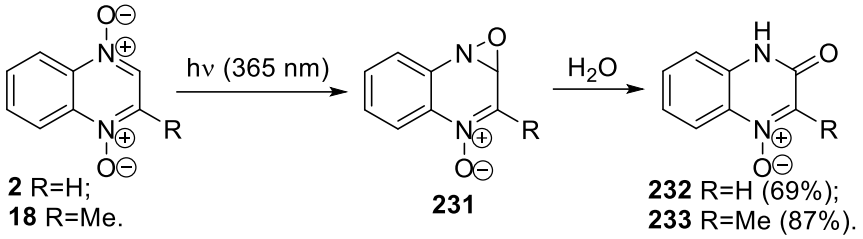
226 **230**

1.2.4. Фотохимические реакции хиноксалин 1,4-диоксидов

Хиноксалин 1,4-диоксиды лабильны к УФ-облучению и в результате фотоиндуцируемой перегруппировки, могут давать различные продукты, структура которых зависит от строения исходного соединения.

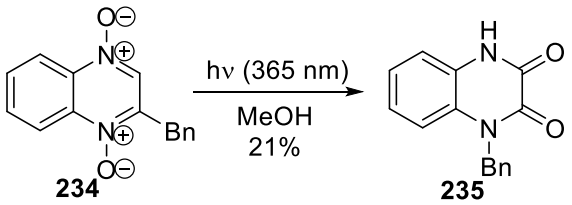
В частности, в условиях фотолиза водных растворов 2-замещенных хиноксалин 1,4-диоксидов **2**, **18**, предположительно протекающих через промежуточные оксазиридины **231**, с высоким выходом получены 3-метил-2(1*H*)-хиноксалин 4-*N*-оксид (**232**) и 3(4*H*)-хиноксалин 1-*N*-оксид (**233**) соответственно (Схема 85) [96].

Схема 85



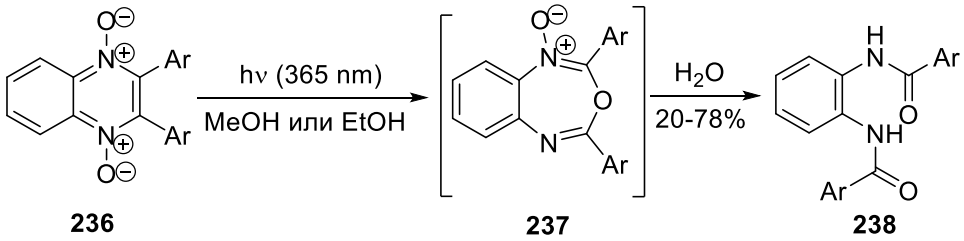
Напротив, при облучении метанольного раствора 2-бензилхиноксалин 1,4-диоксида (**234**) светом с длиной волны 365 нм образуется продукт перегруппировки с участием обоих *N*-оксидных фрагментов исходного хиноксалина **234** – 1-бензил-2,3(1*H*,4*H*)-хиноксалиндион (**235**) с низким выходом (Схема 86) [96].

Схема 86



Облучение спиртовых растворов 2,3-диарилхиноксалин 1,4-диоксидов **236** протекает через генерирование промежуточных продуктов **237**, последующая обработка которых водой приводит к разрушению бензооксадиазепинового цикла и образованию ацилированных *о*-фенилендиаминов **238** с варьируемыми выходами (Схема 87) [97].

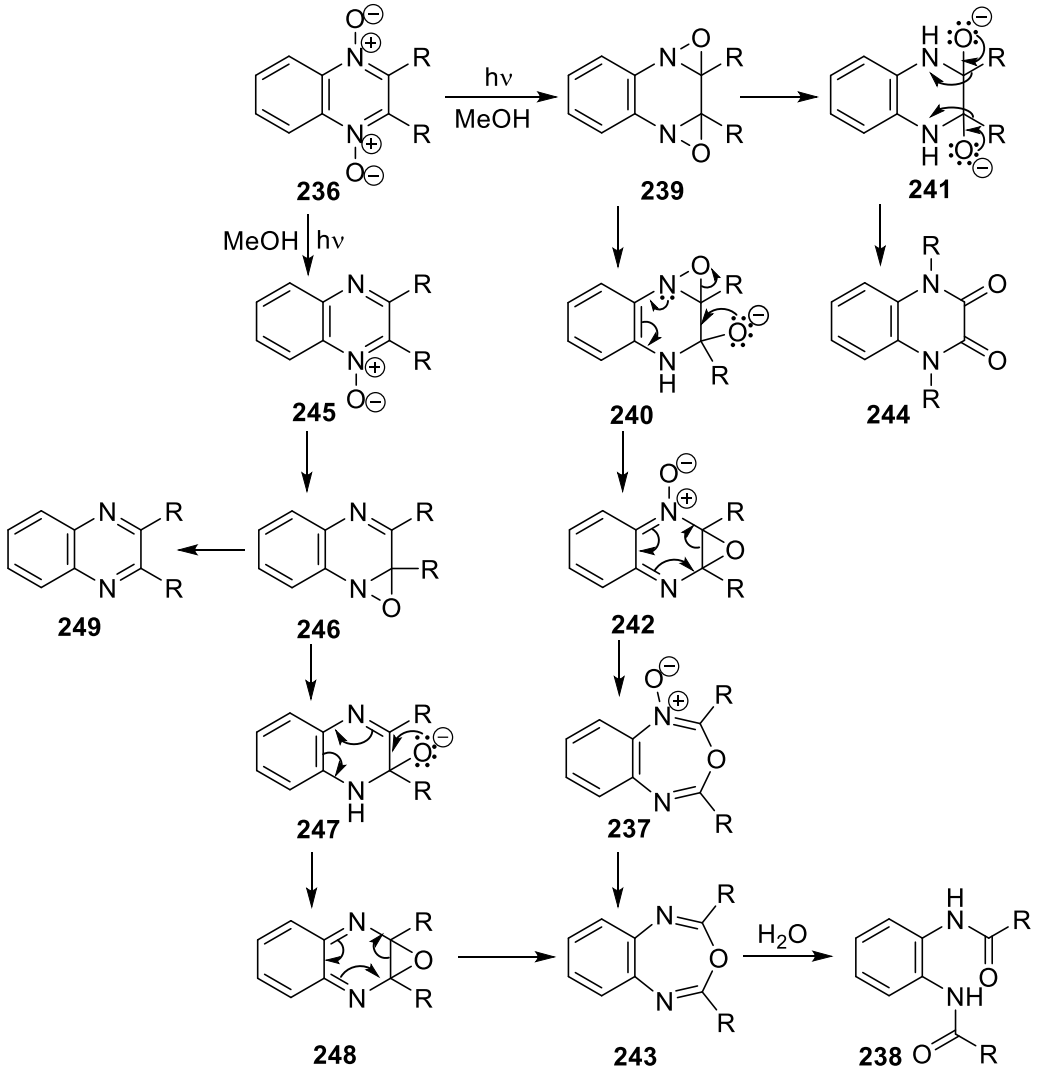
Схема 87



Фотолиз с приемлимыми выходами протекает при использовании метанола в качестве растворителя. Также на выход и структуру продукта перегруппировки влияет природа заместителей пиразинового ядра хиноксалина [98]. Так, фотолиз

производных 2,3-диарилхиноксалин 1,4-диоксида **236** (где R=Ph, *n*-$CH_3C_6H_4$, *n*-$CH_3OC_6H_4$, *м*-$NO_2C_6H_4$) включает несколько возможных путей их трансформации. Один из механизмов включает образование диоксазиридинового интермедиата **239**. В результате фото- или термоиндуцируемого гетеролитического разрыва N-O связей диоксазиридиновый интермедиат **239** трансформируется в цвиттер-ионные интермедиаты **240** и **241**, приводящие к оксадиазепиновому производному **243** или продукту карбостирильного типа **244** (Схема 88).

Схема 88

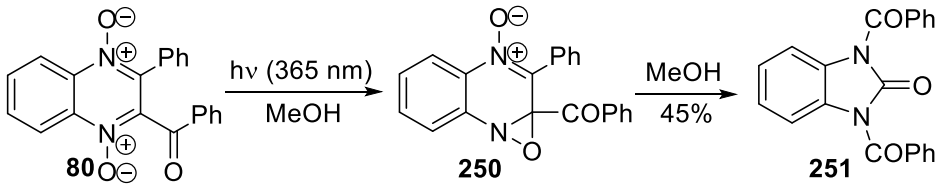


Аналогично описанному в работе [98] (Схема 87), гидролиз полупродукта **243** приводит к ацилированным *о*-фенилендиаминам **238**. Вторым возможным путем образования конечных продуктов **238** является дезоксигенация исходных хиноксалин 1,4-диоксидов **236** в моноксид **245**, также приводящий к

бензооксадиазепиновому полупродукту **243** через ряд последовательных интермедиатов **246-248**. Последующей дезоксигенацией соединения **242** может быть получен продукт полного восстановления **249**. Авторами показано, что оба механизма трансформации 2,3-диарилхиноксалин 1,4-диоксидов могут протекать спонтанно и давать конечный продукт гидролиза **238**, а также ряд других промежуточных соединений **244** и **249** (Схема 88) [99].

2-Бензоил-3-фенилхиноксалин 1,4-диоксид (**80**) также вступает в фотоиндуцируемую перегруппировку при облучении в метаноле. Показано, что фотохимическое превращение протекает через оксазиридиновый интермедиат **250**, в результате последующей реакции которого с метанолом образуется бензимидазолон **251** (Схема 89) [99].

Схема 89



Механизм трансформации хиноксалина в соотвествующий бензимидазолон может включать последовательный перенос атома углерода карбонильной группы на электроноакцепторный атом азота *N*-оксидного фрагмента, ведущий к образованию обнаруженного продукта.

1.3. Биологическая активность хиноксалин 1,4-диоксидов

Более восьмидесяти лет производные хиноксалин 1,4-диоксида привлекают пристальное внимание благодаря открытию у них широкого спектра биологической активности. Ряд производных хиноксалина запатентованы и используются в клинической практике в качестве антибактериальных препаратов (соединения **6**, **7**; Рисунок 3) [5]. Производные **2-5** (Рисунок 2) используются в сельском хозяйстве в качестве промоторов, способных увеличивать привес животных [100]. Следует отметить, что алифатические и ароматические *N*-оксиды известны в качестве пролекарств благодаря их способности к восстанавлению

различными оксидоредуктазами, экспрессированными в бактериальных и опухолевых клетках. Более того, большое внимание к гетероциклическим *N*-оксидам, а также производным хиноксалина, можно объяснить наличием этого каркаса в некоторых природных биологически активных соединениях, например: Иодинине, его аналога Миксине, Эхиномицине и аспергилловой кислоте [101, 102].

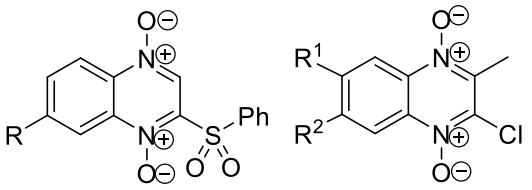
1.3.1. Антибактериальная и противогрибковая активность хиноксалин 1,4-диоксидов

Открытие у хиноксалин 1,4-диоксидов антибактериальной активности началось с изучения биологических свойств Хиндоксина (**2**, Рисунок 2). Найдено, что механизм действия хиноксалин 1,4-диоксидов связан со способностью *N*-оксидов к активации под действием оксидоредуктаз с генерированием АФК, приводящих к разрывам ДНК и ингибированию синтеза ДНК и РНК бактерий (см. Схема 90) [103]. Кроме того, считается, что отечественный препарат Диоксидин (соединение **6**, Рисунок 3) и его ди-*O*-ацетильный аналог – Хиноксидин (соединение **7**, Рисунок 3) способны вызывать разрыхление клеточной стенки и агломерацию фибрилл ДНК *Staphylococcus aureus* [104].

В результате дальнейшего поиска производных хиноксалин 1,4-диоксида с антибактериальной и противогрибковой активностью было показано, что 2-фенилсульфонилзамещенные хиноксалин 1,4-диоксиды являются перспективным хемотипом для поиска противомикробных средств нового поколения. Наиболее активными из синтезированной серии в отношении штаммов *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* оказались производные **252**, **253** (Рисунок 5) с МПК в диапазоне 0.4-1.9 мкг/мл [5]. P.H. Gund и сотр. были описаны хиноксалинилнитроны **209-214** (Схема 77) с ED_{50}<50 мг/кг, продемонстрировавшие высокую антибактериальную эффективность *in vivo* на моделях инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, включая антибиотикорезистентный штамм *Klebsiella pneumoniae* [5].

A. Carta и сотр. найдены перспективные производные с высокой анти-

кандидозной активностью в отношении *Candida spp*. Авторами показано, что наиболее высокая противогрибковая активность наблюдалась для 2-хлорпроизводных **254**, **255** (МПК=0.39-0.78 мкг/мл, Рисунок 5) [105].



252 R=F;
253 R=Cl.

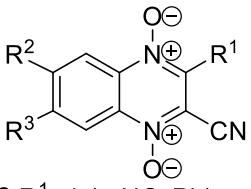
254 R^1=F, R^2=OEt;
255 R^1=H, R^2=Cl.

Рисунок 5 – Примеры структуры хиноксалин 1,4-диоксидов с антибактериальной и противогрибковой активностью.

1.3.2. Антимикобактериальная активность хиноксалин 1,4-диоксидов

Ранее на основании структурного подобия хиноксалинового цикла с витамином К, играющим важную роль в метаболизме *Micobacterium tuberculosis*, A. Monge и сотр. была протестирована серия производных в отношении некоторых клинических изолятов с МЛУ-ТБ, для синтеза которой в качестве строительных блоков были использованы 3-аминохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды (**160-165**, **256-257**, Рисунок 6, Схема 63-65) [106]. Результаты скрининга антимикобактериальных свойств показали высокую активность некоторых производных этого класса (например, соединения **162**, **256-257**, Рисунок 6) для штамма *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$, а также ключевую роль *N*-оксидных фрагментов в их способности ингибировать рост микроорганизмов [107 - 109]. Более того, соединение **162** продемонстрировало высокий индекс селективности (SI) ($SI=IC_{50,VERO}$/МПК>124). Найдено, что замена фармакофорного нитрильного фрагмента в положении *2* хиноксалина на карбоксамидную, ацильную или карбоксильную группы вызывает повышение ингибирующей способности и, что более важно, на порядок снижает цитотоксичность таких производных (**258-270**, Рисунок 7) [110, 111]. Показано, что среди 2-карбоксамидных производных наиболее активными оказались соединения **258-260** (Рисунок 7) со значениями МПК=0.89, 0.42 и 0.14 мкг/мл соответственно. В серии 2-ацилпроизводных самые наилучшие результаты показали 2-ацетилхиноксалин 1,4-диоксиды **261-264**

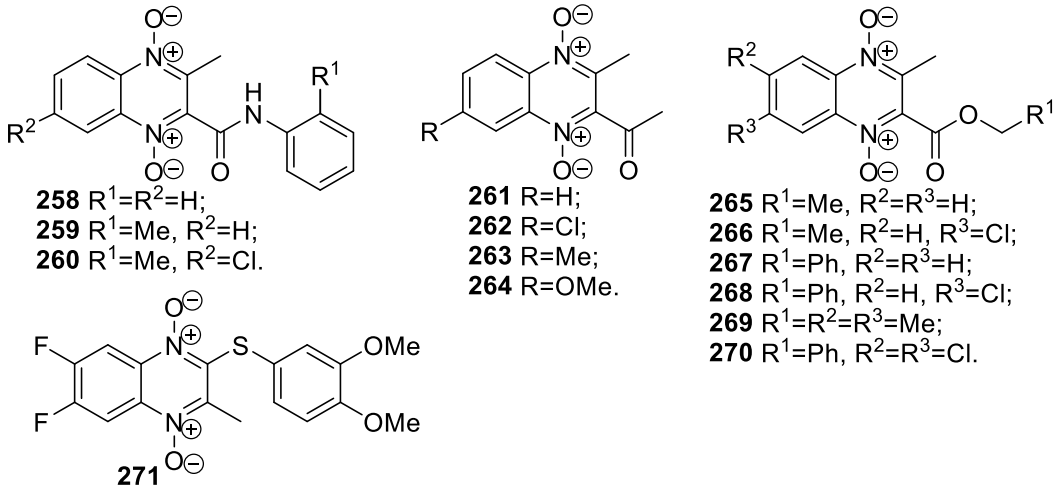
(Рисунок 7), однако такие производные обладали несколько большими МПК (0.87, 3.13, 0.8 и 4.29 мкг/мл соответственно), чем их аналоги с карбоксамидной (соединения **258-260**) и сложноэфирной (соединения **265-270**) группами. Наибольшую активность для *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ в ряду всех протестированных производных продемонстрировали хиноксалин-2-карбоксилаты **265-270** со значениями МПК=0.56, 2.30, 1.50 и 0.01 мкг/мл, превосходящие по активности препарат сравнения Рифампицин (RIF). Следует отметить, что соединения **269**, **270** оказались активными в отношении большинства протестированных штаммов *M. tuberculosis* с МЛУ.



162 R^1=4-(*п*-NO_2Ph)пиперазин-1-ил), R^2=R^3=Me;
256 R^1=NHAc, R^2=R^3=Cl;
257 R^1=NHPh, R^2=R^3=Cl.

Рисунок 6 – Производные хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида с антимикобактериальной активностью.

Недавние исследования показали, что 3-алкилхиноксалин 1,4-диоксиды с карбоксамидным, ацильным или тиоарильным заместителем в положении 2 (Рисунок 7) также обладают высокой противотуберкулезной активностью [112].



258 R^1=R^2=H;
259 R^1=Me, R^2=H;
260 R^1=Me, R^2=Cl.

261 R=H;
262 R=Cl;
263 R=Me;
264 R=OMe.

265 R^1=Me, R^2=R^3=H;
266 R^1=Me, R^2=H, R^3=Cl;
267 R^1=Ph, R^2=R^3=H;
268 R^1=Ph, R^2=H, R^3=Cl;
269 R^1=R^2=R^3=Me;
270 R^1=Ph, R^2=R^3=Cl.

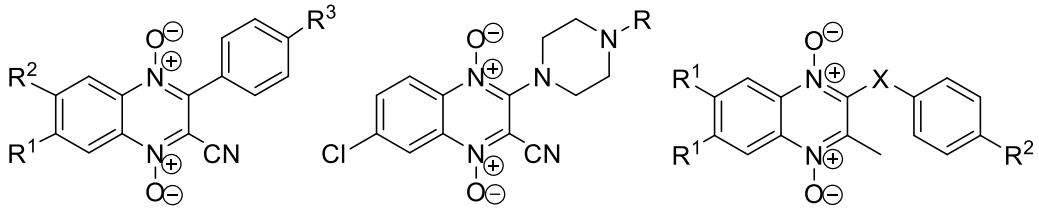
271

Рисунок 7 – Примеры производных с антимикобактериальной активностью.

Так, производное **271** продемонстрировало умеренные величины МПК (30-60 мкг/мл), однако в бактериостатических концентрациях оно действует синергично с Изониазидом. Установлено, что в такой комбинации активность Изониазида повышается более чем в 100 раз [113].

1.3.3. Противопаразитарная активность хиноксалин 1,4-диоксидов

Резистентность паразитов рода *Plasmodium* к существующим лекарственным препаратам, включая Хлорохин, Мефлохин и комбинированной терапии на основе Артемизина, является серьезной проблемой лечения и контроля заболеваемости малярией. Так, A. Monge и сотр. была получена серия хиноксалин 1,4-диоксидов, активных как *in vitro*, так и *in vivo* в отношении возбудителя малярии *Plasmodium falciparum* [114]. На основании SAR-анализа соединений этого ряда авторами была получена библиотека производных, из которых соединения **272-279** (Рисунок 8) оказались наиболее активными в отношении хлорохин-резистентных штаммов FcB1 [115]. Наибольшая активность в отношении плазмодия из протестированной серии наблюдалась у 2-карбонитрильных производных **272** и **273** (Рисунок 8), подавляющих рост *P. falciparum* со значениями IC_{50}=5-6 мкМ.



272 $R^1=R^2=R^3=H$;
273 $R^1=R^2=H$, $R^3=Cl$.

274 R=*o*-$MeOC_6H_4$;
275 R=3-$CF_3C_6H_4$.

276 $R^1=Cl$, X=S, $R^2=H$;
277 $R^1=Cl$, X=CO, $R^2=H$;
278 $R^1=F$, X=S, $R^2=H$;
279 $R^1=F$, X=S, $R^2=OMe$.

Рисунок 8 – Примеры хиноксалин 1,4-диоксидов, активных в отношении *P. falciparum*.

Изучение механизма противомалярийного действия показало, что производные хиноксалин 1,4-диоксида являются необратимыми ингибиторами пероксиредоксина-2 и проявляют высокую литическую активность в отношении плазмодия [116].

Противолейшманиозные свойства у производных хиноксалин 1,4-диоксида обнаружились недавно и остаются малоизученными. Barea C. с соавторами синтезирована серия ацилированных по аминогруппе в положении *3* гетероциклического ядра хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов, из которой соединения **280-281** (Рисунок 9) оказались наиболее активными в отношении амастиготных и промастиготных форм *Leishmania amazonensis*, а также сравнительно низкой цитотоксичностью для клеток млекопитающих [117, 118]. В результате исследований *in vitro* и *in silico* отмечены некоторые закономерности связи «структура-активность». Так, прежде всего, было показано, что критичным для проявления противолейшманиозной активности является наличие атома галогена в положении *7* хиноксалина. Также оказалось, что введение электронодонорных заместителей на порядок снижает инигибирующую способность таких производных.

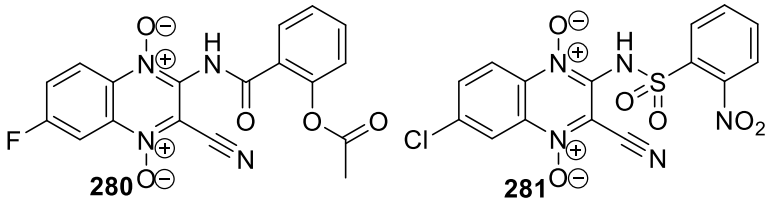


Рисунок 9 – Хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды, подавляющие рост *L. amazonensis*.

В дальнейших исследованиях у производных хиноксалин 1,4-диоксида была обнаружена высокая активность в отношении возбудителя амёбиаза *Entamoeba histolytica* [119, 120]. Так, группой B.E. Duque-Montano был выполнен дизайн и синтез библиотеки производных 3-метилхиноксалин 1,4-диоксида и его биоизостерных аналогов. Примечательно, что в ряду полученных призводных наиболее высоким противоамебным потенциалом обладали соединения, содержащие тиенильный фрагмент в положении *2*, а также электроноакцепторные группы в бензольном кольце хиноксалина. Наиболее активным оказался 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксид **282** (Рисунок 10) со значением IC_{50}=0.35 мкМ, однако он обладал относительно низкой селективностью для клеток млекопитающих (SI=16.7 [$IC_{50(VEROcells)}/IC_{50(E.histolytica)}$]). Его биозостерные 3-

метилзамещенные аналоги (соединение **283**, Рисунок 10) обладали в 4 раза меньшей активностью, чем 3-трифторметильное производное **282** (IC_{50}=1.4 мкМ, *E. histolytica*), однако более высоким индексом селективности (SI)>60

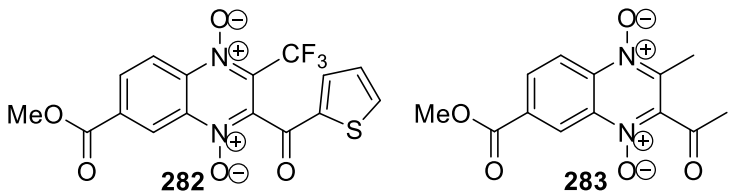


Рисунок 10 – Производные хиноксалин 1,4-диоксида с перспективной активностью в отношении возбудителя амёбиаза *E. histolytica*.

Кроме того, A. Carta и сотр. проведен синтез и скрининг антитрихомонадной активности ряда 3-метил-6,7-дифторхиноксалин 1,4-диоксидов (например, соединения **284-285**, Рисунок 11) [112, 121]. Выявлено, что 2-фенилтиопроизводные 3-метилхиноксалин 1,4-диоксида оказывают в 20-30 раз большую ингибирующую активность, чем препарат сравнения Метронидазол, в отношении протиста *Trichomonas vaginalis* SS22. Так, производное **284** в субмикромолярных концентрациях (IC_{50}=0.4 мкМ) подавляло рост простейшего. Интересно, что сульфон **285** (Рисунок 11) со значением IC_{50}=1.6 мкМ в 4 раза уступал по активности его неокисленному аналогу **284**, однако более эффективно блокировал рост штамма *T. vaginalis* в сравнении с эталонным препаратом Метронидазолом (IC_{50}=12.5 мкМ).

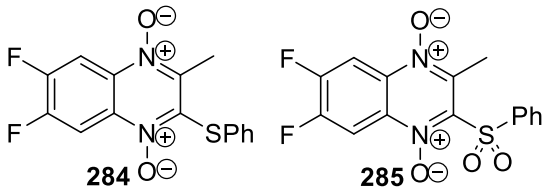


Рисунок 11 – Хиноксалин 1,4-диоксиды, ингибирующие рост *T. vaginalis* SS22.

Также на основании предыдущих работ группа A. Monge с соавторами получили библиотеку хиноксалин 1,4-диоксидов, обладающих перспективной активностью для возбудителя трипаносомоза (болезни Шагаса), содержащих в положении *2*, помимо карбонитрильного фрагмента, карбоксильную и

сложноэфирную группы [122, 123]. Оценка биологических свойств синтезированных соединений позволила выявить интересные хемотипы (например, соединения **286**, **287**, Рисунок 12) с высокой активностью в отношении протиста *Trypanosoma cruzi*. Показано, что производные **286**, **287** (Рисунок 12) продемонстрировали значения IC_{50} того же порядка, что и препарат сравнения Нифуртимокс, селективно индуцируя гибель простейшего с индексом селективности SI>10. Более того, авторами был выполнен SAR-анализ, выявиший ряд закономерностей: наличие электроноакцепторных заместителей в положение *3* и, что более критично, в положение *6* и/или *7* хиноксалина играет ключевую роль в ингибирующей способности таких производных; напротив, введение гидрофильных групп в гетероциклическое ядро приводит к снижению трипаносомицидной активности хиноксалин 1,4-диоксидов. На примере соединений-лидеров **286**, **287** (Рисунок 12) было установлено, что в основе механизма антитрипаносомной активности таких производных лежит ингибирование митохондриальных дегидрогеназ в клетке *T. cruzi*.

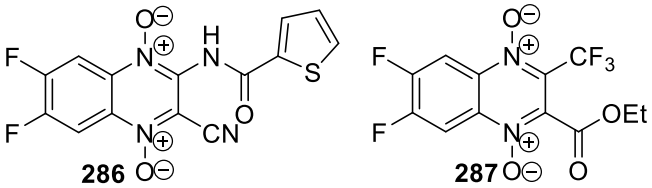
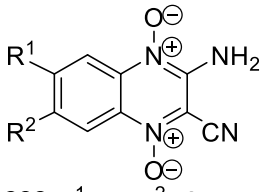


Рисунок 12 – Перспективные производные хиноксалин 1,4-диоксида с антитрипаносомной активностью для протиста *T. cruzi*.

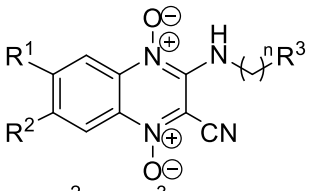
1.3.4. Противоопухолевые свойства производных хиноксалин 1,4-диоксидов

Известно, что хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды обладают высокой антипролиферативной активностью в отношении клеточных линий различного гистогенеза и способны селективно ингибировать рост опухолевых клеток, находящихся в условиях гипоксии. Вольтамперометрическое исследование электрохимических свойств этого класса производных показало, что введение электроноакцепторных групп (R^2) в бензольное кольцо хиноксалина сопровождается значительным смещением окислительно-восстановительного потенциала в положительную область, повышая цитотоксичность таких

соединений в условиях гипоксии. Принимая во внимание результаты электрохимических исследований, A. Monge и сотр. были синтезированы 3-аминохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды **288-291** (Рисунок 13), обладающие селективностью действия на злокачественные клетки, находящиеся в условиях гипоксии, а также низкой цитотоксичностью в отношении неопухолевых клеток [124]. Дальнейшая оптимизация структуры хиноксалинов **288-291** посредством введения аминоалкиламиногрупп с различной длиной алифатического спейсера в положение *3* хиноксалина (соединения **292-295**, Рисунок 13) позволила повысить водорастворимость таких производных с сохранением высокой противоопухолевой активности соединений [125]. Следует также отметить, что координационные комплексы 3-аминохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **187**, **188** с металлами (Схема 72) обладали высокой антипролиферативной активностью в отношении со́лидных опухолевых клеток с улучшенной биодоступностью и токсикологическими параметрами [78]. Выявлено, что при взаимодействии производных **187**, **188** с редуктазами опухолевых клеток реализуется механизм, связанный с биовосстановлением соединений **187**, **188** и способностью генерировать активные формы кислорода [126].



288 R^1=H, R^2=CF_3;
289 R^1=R^2=Cl;
290 R^1=R^2=H;
291 R^1=H, R^2=Cl.



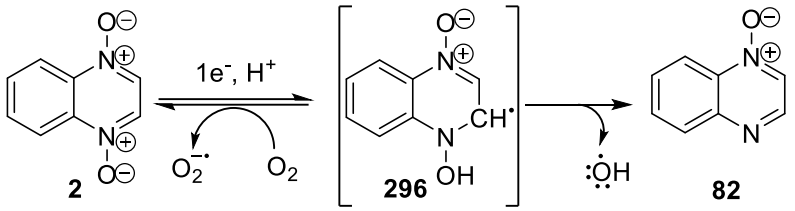
292 R^1=H, R^2=Cl, R^3=NMe_2, n=2;
293 R^1=H, R^2=Cl, R^3=NMe_2, n=3;
294 R^1=H, R^2=H, R^3=NMe_2, n=3;
295 R^1=H, R^2=CF_3, R^3=NMe_2, n=3.

Рисунок 13 – Гипоксия-селективные цитотоксины на основе хиноксалин 1,4-диоксида.

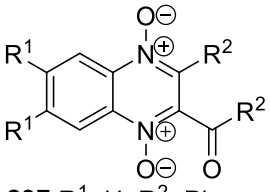
В 2005 году A.L. Cerain и сотр. показали, что хиноксалин 1,4-диоксиды, аналогично нитросоединениям, в условиях гипоксии индуцируют образование активных форм кислорода (АФК) и действуют как ДНК-разрушающие агенты. Так, ферментативное одноэлектронное восстановление NADPH-зависимыми монооксигеназами (P450) хиноксалин 1,4-диоксида (**2**) приводит к образованию

кислород-чувствительного промежуточного радикала **296**, генерирующего реакционноспособный гидроксильный радикал и метаболит **82** (Схема 90) [127].

Схема 90. Одноэлектронное внутриклеточное восстановление хиноксалин 1,4-диоксида под действием редуктаз.



Недавние исследования H.U. Gali-Muhtasib и сотр. [128] показали, что соединения **297-299** (Рисунок 14) в микромолярных концентрациях подавляют рост клеточной линии карциномы толстой кишки Т-84, а также ингибируют клеточный цикл в условиях нормоксии и гипоксии, индуцируя апоптоз опухолевых клеток. Найдено, что соединения **297-299** увеличивают уровни транскриптов трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1) и уменьшают уровень мРНК TGF-α, не изменяя экспрессии TGF-β2. Кроме того, производные **297-299** подавляют экспрессию гена Bcl-2α и приводят к росту уровня экспрессии белков p53 и p21 – ключевых медиаторов, вызывающих апоптоз и блокирование клеточного цикла.



297 R^1=H, R^2=Ph;
298 R^1=Cl, R^2=Ph;
299 R^1=Cl, R^2=Me.

Рисунок 14 – Производные хиноксалин 1,4-диоксида с перспективной антипролиферативной активностью.

H.U. Gali-Muhtasib и сотр. было изучено влияние хиноксалин 1,4-диоксидов изменять экспрессию мРНК транскрипционного фактора HIF-1α в Т-клеточной лейкемии [129]. Известно, что субъединица 1α гетеродимерного транскрипционного фактора HIF регулирует метаболическую адаптацию к

дефициту кислорода и играет важную роль в транскрипционной активации генов, участвующих в процессе ангиогенеза. Результаты скрининга показали, что соединения **298** и **299** (Рисунок 14) эффективно снижают экспрессию мРНК HIF-1α, в то время как их нехлорированный аналог **297** не влияет на экспрессию гена HIF-1α [130]. Также установлено, что соединение **298** индуцирует остановку перехода G2/M-фаз клеточного цикла и ингибирует экспрессию циклина B, вызывая апоптоз опухолевых клеток. Производное **298** уменьшает уровень экспрессии Bcl-2α-гена, кодирующего антиапоптотический белок bcl-2α, и увеличивает экспрессию BAX-гена с проапоптотическими функциями [131].

В работе [132] показано, что производные **300**-**303** (Рисунок 15) имеют на порядок большую активность и селективность в условиях гипоксии, чем экспериментальный противоопухолевый гипоксический цитотоксин Тирапазамин (TPZ). Более того, производное гидроксамовой кислоты **300**, а также соединения **297**-**299** (Рисунок 14) имеют свойства радиосенсибилизаторов.

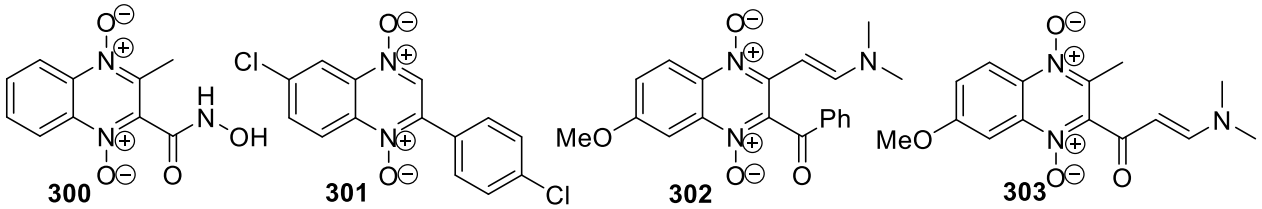


Рисунок 15 – Цитотоксические производные хиноксалин 1,4-диоксида.

В результате последних исследований, включающих виртуальный скрининг, синтез полизамещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов и изучение их биологической активности, был выявлен 3-фенил-6,7-дифторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (**304**, Рисунок 16) [133], существенно превосходящий по цитотоксичности все описанные к настоящему времени в литературе хиноксалин 1,4-диоксиды [134].

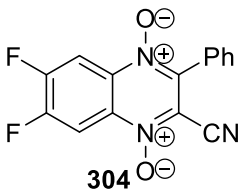


Рисунок 16 – Высокоактивное производное в отношении клеток с МЛУ.

Показано, что соединение **304** (Рисунок 16) в субмикромолярных концентрациях индуцирует апоптоз опухолевых клеток человека различного гистогенеза, включая ряд сублиний с МЛУ. Более того, производное **304** обладает низкой цитотоксичностью для неопухолевых клеток.

1.3.5. Фотозащитный эффект хиноксалин 1,4-диоксидов

В 1993 году M.J. Haddadin и сотр. была доказана фотолабильность хиноксалин 1,4-диоксидов в УФ области видимого спектра. Доказано, что производные **47** (Схема 14) и **297-299** (Рисунок 14) образуют фотоиндуцируемые интермедиаты, способные ингибировать УФ В-зависимую орнитин декарбоксилазу, синтез ДНК, а также синтез биохимических маркёров, связанных с активацией плоскоклеточного рака кожи [135]. Представленные результаты позволяют рассматривать хиноксалин 1,4-диоксиды как потенциальные фотопротекторы УФВ-зависимых поражений кожи.

1.3.6. Гербицидная активность хиноксалин 1,4-диоксидов

Найдено, что производные **305**, **306** (Рисунок 17) обладают гербицидной активностью в отношении двудольных и злаковых растений, нарушая функционирование фотосистемы I [136]. Благодаря наличию двух *N*-оксидных групп соединения **305**, **306** конкурируют с $NADP^+$ в активном центре ферредоксин-$NADP^+$-оксидоредуктазы, что ведет к запуску окислительных превращений в растительной клетке, вызывая их гибель.

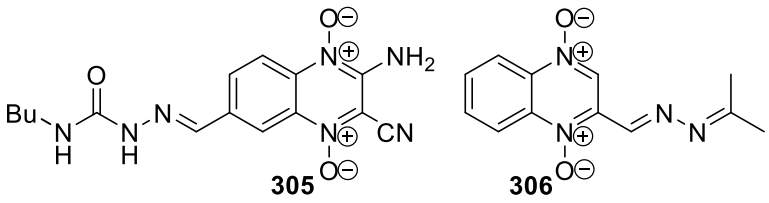
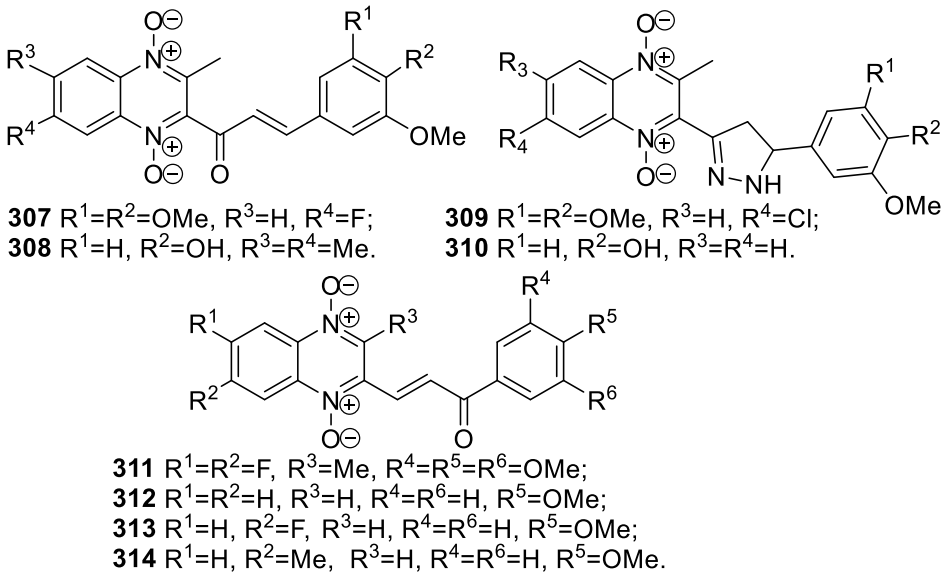


Рисунок 17 – Хиноксалин 1,4-диоксиды с гербицидной активностью.

1.3.7. Антиоксидантная активность хиноксалин 1,4-диоксидов

Выявлено, что халконы на основе хиноксалин 1,4-диоксида проявляют

супероксид-поглощающую способность в тестах *in vitro*. Антиоксидантная активность такой серии производных (соединения **307**-**314**, Рисунок 18) была определена с помощью модифицированного DPPH теста [137]. Результаты исследования показали, что соединения **307**-**314** имели близкий показатель антиоксидантной активности (70-72%) к препарату сравнения – нордигидрогваяретовой кислоте (83%). Присутствие двух *N*-оксидных групп в производных **307**-**314** увеличивает кислотность водорода соседней функциональной группы, делая его более подвижным и, тем самым, увеличивая способность поглощения супероксид-радикала такими соединениями.



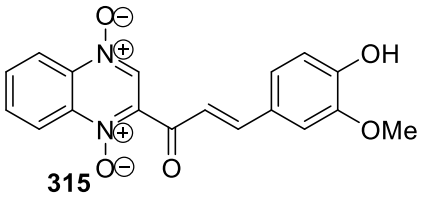
307 R^1=R^2=OMe, R^3=H, R^4=F;
308 R^1=H, R^2=OH, R^3=R^4=Me.
309 R^1=R^2=OMe, R^3=H, R^4=Cl;
310 R^1=H, R^2=OH, R^3=R^4=H.

311 R^1=R^2=F, R^3=Me, R^4=R^5=R^6=OMe;
312 R^1=R^2=H, R^3=H, R^4=R^6=H, R^5=OMe;
313 R^1=H, R^2=F, R^3=H, R^4=R^6=H, R^5=OMe;
314 R^1=H, R^2=Me, R^3=H, R^4=R^6=H, R^5=OMe.

Рисунок 18 – Хиноксалин 1,4-диоксиды с антиоксидантной активностью.

1.3.8. Противовоспалительная активность хиноксалин 1,4-диоксидов

Оказалось, что замещенные 2-акрилоилхиноксалин 1,4-диоксиды и их восстановленные аналоги обладают высокой противовоспалительной активностью. Так, соединение **315** (Рисунок 19) показало более высокий противовоспалительный эффект (56.1%) по сравнению с препаратом сравнения Индометацином на модели каррагинан-индуцированного отека. Также, в исследованиях *in vitro* продемонстрирована способность производного **315** ингибировать липоксигеназу со значением IC_{50}<1 мкМ [138].



315

Рисунок 19 – Производное хиноксалин 1,4-диоксида, обладающее противовоспалительной активностью.

1.3.9. Токсические свойства хиноксалин 1,4-диоксидов

Очевидно, что способность хиноксалин 1,4-диоксидов в биологических системах генерировать АФК, индуцируя тем самым одно- или двуцепочечные разрывы ДНК, лежит в основе и их мутагенного действия. Так, T. Negishi и сотр. в экспериментах *in vitro* на клетках штаммов *Salmonella typhimurium* TA 98 и TA 100 была доказана мутагенность соединений **2-4** и **6** (Рисунок 2, 3), а также ряда других производных хиноксалин 1,4-диоксида [139]. Показано, что мутагенность хиноксалин 1,4-диоксидов связана с наличием двух *N*-оксидных групп, поскольку в тех же условиях хиноксалин и хиноксалин 1-*N*-оксид не оказывали мутагенной активности. Кроме того, в экспериментах *in vivo* (микроядерный тест у мышей) была дополнительно подтверждена кластогенность хиноксалин 1,4-диоксидов. Так, Олаквиндокс (соединение **3**, Рисунок 2) индуцирует хромосомные абберации при введении перорально в дозе 100 мг/кг, в то время как Карбадокс (соединение **4**, Рисунок 2) проявляет тот же эффект в дозе 800 мг/кг [140]. Тем не менее, в отличие от производных **3** и **4** сельскохозяйственный препарат Циадокс (соединение **5**, Рисунок 2) не показал разрушающего действия на хромосомы даже в дозе 1200 мг/кг. В опытах на крысах установлено, что производное **4** оказывает тератогенный эффект и приводит к внутриутробному пороку развития плода и смерти эмбриона [141].

В работе [86] доказана фототоксичность некоторых производных хиноксалин 1,4-диоксида, что свидетельствует о способности хиноксалин 1,4-диоксидов, используемых в медицинской практике, вызывать фотоаллегические реакции у животных. Обнаружено, что генерируемые под действием УФ-облучения реакционноспособные оксазиридиновые интермедиаты **231**, **239** и **246**

(Схема 85, 88) вступают в химическое взаимодействие с белками. В частности, облучение длинноволновым диапазоном видимого спектра 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида (**273**, Рисунок 8) приводит к селективному разрыву щелочно-лабильных связей в *2'*-положении дезоксигуанозина [142]. При дальнейшем участии NADPH-зависимых ферментов в анаэробных условиях происходит усиление фотоиндуцируемого разрушения связей в pBR322 плазмидной ДНК, вызываемое соединением **273**. Примечательно, что в противополжность производному **273**, повреждение ДНК, вызванное хиноксалин 1,4-диоксидом (**2**, Рисунок 2), не зависело от участия NADPH-зависимых ферментов.

1.4. Заключение

1. Анализ данных литературы показал, что для некоторых хиноксалин 1,4-диоксидов были исследованы химические свойства и найдены методы модификации заместителей, расположенных как в пиразиновом, так и бензольном ядре хиноксалина, важнейшими из которых являются трансформации галогенов, гидроксильных и аминогрупп. Это делает производные хиноксалина перспективной платформой для получения соединений с заданными свойствами. Благодаря наличию у хиноксалин 1,4-диоксидов высокой биологической активности в отношении микроорганизмов, простейших и опухолевых клеток различного генеза синтез ранее неизвестных полизамещённых производных хиноксалин 1,4-диоксида, а также исследование связи структура – активность, целесообразно для развития этой области медицинской химии.

2. Реакция Бейрута является на сегодняшний день основным препаративным методом получения широкого ряда производных хиноксалин 1,4-диоксида.

3. Имеющиеся в обзоре данные свидетельствуют о малой изученности реакций нуклеофильного замещения хиноксалин 1,4-диоксидов и их применения для синтеза полифункциональных производных, поэтому исследование их синтетических возможностей представляет собой актуальное направление для поиска новых лекарственных препаратов.

4. Выявлено, что структура хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида перспективна для разработки новых противоопухолевых агентов с высокой селективностью действия на опухолевые клетки в условиях гипоксии и их способностью преодолевать МЛУ. Однако, описанные в литературе производные хиноксалин 1,4-диоксида характеризуются низкой биодоступностью. Поэтому диверсификация фрагментов его структуры, а именно заместителей в положении *6* и/или *7* хиноксалин 1,4-диоксидов, является одним из перспективных способов модулирования его фармакологических свойств.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Широкий спектр биологической активности производных говорит о перспективах поиска новых лекарственных препаратов с улучшенными свойствами в ряду хиноксалин 1,4-диоксида. Обзор литературы выявил, что известные на сегодняшний день методы модификации хиноксалин 1,4-диоксидов ограничены для синтеза расширенной серии соединений этого ряда. Кроме того, анализ полученных данных позволил определить дальнейшие перспективные направления для синтетических работ, важнейшим из которых ставилась стратегия введения заместителей, содержащих солеобразующие аминогруппы, в структуру хиноксалин 1,4-диоксида с вариацией функциональных групп в положениях *2, 3* и *6*(*7*) гетероцикла.

На начальном этапе исследования был выбран и оптимизирован способ получения хиноксалин 1,4-диоксидов. Как было отмечено ранее, конденсация бензофуроксанов со способными к енолизации карбонильными соединениями по реакции Бейрута является одним из наиболее удобных путей генерации хиноксалин 1,4-диоксидов. Поэтому для получения ключевых полупродуктов использован этот метод синтеза хиноксалин 1,4-диоксидов и проведена оптимизация методики конденсации.

2.1. Синтез производных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида

Ранее были описаны галогенопроизводные 3-арилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида [134, 143], ингибирующие рост опухолевых клеток в условиях нормоксии и гипоксии. Показано, что дигалогенопроизводные хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида обладают большей цитотоксичностью, но меньшим индексом гипоксической селективности, чем их моногалогенозамещенные аналоги [143, 149]. Однако, такие производные обладают низкой растворимостью в фармакологически приемлемых водных средах, что существенно ограничивает их дальнейшее практическое применение. Поэтому ключевой задачей настоящей диссертационной работы был поставлен синтез производных хиноксалин 1,4-диоксида, обладающих повышенной

растворимостью в водных средах. Ввиду этого первым этапом исследования стала наработка хиноксалин 1,4-диоксидов с заместителями в гетероциклическом ядре, пригодными для дальнейшей функционализации.

В качестве исходных для синтеза искомой гетероциклической системы по методу Бейрута выступают бензофуроксаны. Из данных литературы, касающихся синтеза бензофуроксанов, известен ряд методов, которые могут быть применены для их получения [144-147]. Среди них наиболее эффективными оказались термическое разложение 2-нитроарилазидов и окислительная циклизация 2-нитроанилинов. Однако основными лимитирующими факторами для синтеза бензофуроксанов из 2-нитроарилазидов явились двухстадийность метода и взрывоопасность используемых азидов. Таким образом, для получения исходных бензофуроксанов применена одностадийная методика окислительной циклизации 2-нитроанилинов, которая протекает в мягких условиях и не требует применения опасных реагентов. Для получения бензофуроксанов апробирована одностадийная окислительная циклизациия 2-нитроанилинов **1a-k** (Схема 1) [148]. В ходе оптимизации условий окисления 2-нитроанилинов **1a-k** были опробованы различные окислители (NaClO, $Ca(ClO)_2$), растворители (MeOH, EtOH, ТГФ и ДМФА) и основания (NaOH и KOH).

Схема 1

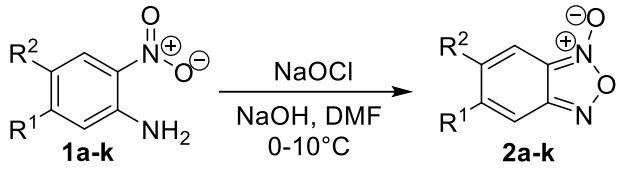


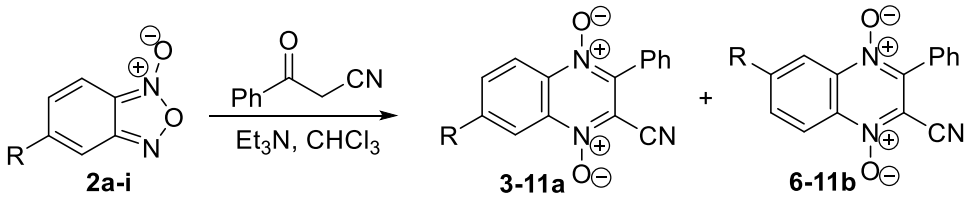
Таблица 1 – Структура и выходы бензофуроксанов **2a-k** (Схема 1).

Соединение	R^1	R^2	Выход, %
2a	H	H	92
2b	MeO	H	95
2c	Me	H	79
2d	F	H	61
2e	Cl	H	94
2f	Br	H	90
2g	CO_2Me	H	70
2h	CF_3	H	84
2i	SO_2NH_2	H	72
2j	F	F	68
2k	Cl	Cl	83

Установлено, что наиболее эффективно окисление 2-нитроанилинов **1a-k** в бензофуроксаны протекает при действии гипохлорита натрия в присутствии KOH в ДМФА, давая бензофуроксаны **2a-k** с высокими выходами (Схема 1; Таблица 1) [143, 149].

Известно, что в ряде случаев реакция Бейрута между монозамещенными бензофуроксанами и СН-кислотами приводит к смеси 7- и 6-замещенных хиноксалин 1,4-диоксидов [26, 37, 70, 150], что объясняется наличием таутомерного равновесия у бензофуроксанов в растворе (Обзор литературы, Схема 4) [150, 151, 152]. Поэтому далее было изучено влияние заместителей на региоселективность реакции Бейрута между монозамещенными бензофуроксанами и бензоилацетонитрилом (Схема 2, Таблица 2). Гетероциклизацию между бензофуроксанами **1a-i** и бензоилацетонитрилом проводили в хлороформе с триэтиламином в качестве основания, позволившую получить искомые хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды **3-11** с высокими выходами (Схема 2; Таблица 2) [143].

Схема 2



2a-i **3-11a** **6-11b**

Таблица 2 – Выходы монозамещенных 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **3-11** (Схема 2).

Соединение	**R**	**$\sigma_п$[а]**	**Продукты**	**Выходы продуктов, %**	
				7-изомер **3-11a**	6-изомер **6-11b**
2a	H	0.00	**3a**	45[б]	
2b	MeO	-0.14	**4a**	91	0[в]
2c	Me	-0.28	**5a**	80	0[в]
2d	F	0.15	**6a, 6b**	70	2
2e	Cl	0.24	**7a, 7b**	75	6
2f	Br	0.26	**8a, 8b**	74	16
2g	CO_2Me	0.39	**9a, 9b**	13	25
2h	CF_3	0.53	**10a, 10b**	22	34
2i	SO_2NH_2	0.57	**11a, 11b**	28	37

[а] $\sigma_п$ – константа Гаммета, $\sigma<0$, ЭД; $\sigma>0$, ЭА;
[б] 45% – лит. [153];
[в] 0 – продуктов обнаружено не было.

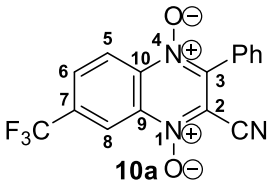
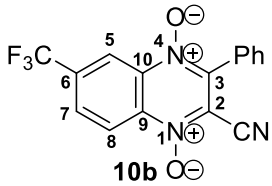
Обнаружено, что наряду с описанными в литературе 7-изомерами **6-11a** в реакции наблюдается образование неизвестных ранее их 6-замещенных аналогов **6-11b**. Выявлено, что в случае электронодонорных заместителей (метильной и метокси-групп, производные **4a** и **5a**) минорные 6-изомеры не образуются. Выход 6-изомера в значительной степени зависит от силы электроноакцепторных свойств заместителя и не зависит от условий проведения конденсации, а для метоксикарбонильной, трифторметильной и сульфонамидной групп производные **9-11b** являются основными продуктами реакции. Стоит отметить, что полученные результаты хорошо коррелируют с константой Гаммета (Таблица 2). Несмотря на то что 7-замещенные 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды относительно хорошо изучены, 7-метоксикарбонильное и 7-сульфонамидное производные **9a** и **11a** не были описаны в литературе ранее.

Все полученные региоизомеры **6-11a** и **6-11b** имели практически идентичные характеристики (за исключением ^{13}C ЯМР спектров) и не разрешались на ВЭЖХ. Анализ спектральных свойств полученных соединений выявил, что спектроскопия на ядрах ^{13}C позволяет достоверно определять положение заместителей при C6 и C7 атомах углерода хиноксалина. Так, анализ спектров ЯМР ^{13}C производных **4-11a** и **6-11b** показал, что заместители вызывают существенные смещения сигналов бензольной части гетероцикла, в то время как сигналы пиразинового ядра, нитрильной группы и фенильного радикала смещаются незначительно. Сравнение химических сдвигов сигналов бензольного ядра родоначального 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида (**3a**) с соответствующими сигналами его производных **4-11a** и **6-11b**, модифицированных по положениям *6* или *7*, выявило, что смещение сигналов соответствует (как по величине, так и по знаку) инкрементам заместителей, характерным для производных бензола и полиароматических соединений [154, 155]. Более того, корреляция между литературными значениями инкрементов заместителей и наблюдаемые смещения сигналов узловых атомов углерода в положениях *9* и *10* хиноксалина **3a** при сравнении с соответствующими парами изомеров однозначно указывает на то, что в производных **4-11a** заместители

располагаются в положении *7*, а производные **6-11b** являются 6-замещенными аналогами, свидетельствуя о корректности структур, приписываемых соединениям **4-11a** и **6-11b** соответственно.

В частности, сравнение спектров ЯМР ^{13}C трифторметильных производных **10a** и **10b** и незамещенного по бензольному ядру – 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида (**3a**) показывает, что смещения сигналов в положении *9* и *10* для 6- и 7-изомера соответствуют инкрементам заместителей в этих положениях, характерных для производных бензола и полиароматических соединений (Таблица 3) [154, 155].

Таблица 3 – Химические сдвиги ^{1}H (δ_H, м.д.; *J*, Гц) и ^{13}C (δ_C, м.д.; *J*, Гц), а также характеристические инкременты (I^C) для химических сдвигов ^{13}C (относительно 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида (**3a**)) для трифторметильной группы в производных **10a** и **10b**.

№	 **10a**			 **10b**		
	δ_H (*J*, Гц)	**δ_C (*J*, Гц)**	**I^C**	**δ_H (*J*, Гц)**	**δ_C (*J*, Гц)**	**I^C**
2-C	–	121.4	+1.0	–	121.9	+1.5
3-C	–	144.4	+1.4	–	143.9	+1.2
5-CH	8.75 (д, *J*=8.9)	122.9	+2.4	8.80 (уш.с)	118.4 (кв, *J*=3.8)	-2.1
6-C	8.44 (дд, *J*=9.2, 1.6)	129.9 (кв, *J*=3.5)	-4.9	–	133.5 (кв, *J*=33.7)	-1.3
7-C	–	132.2 (кв, *J*=36.0)	-1.0	8.40 (дд, *J*=8.9, 1.9)	128.5 (кв, *J*=3.1)	-4.7
8-CH	8.79 (уш.с)	118.1 (кв, *J*=4.6)	-2.8	8.73 (д, *J*=8.9)	122.5	+1.6
9-C	–	136.9	-0.5	–	**138.7**	**+1.3**
10-C	–	**140.8**	**+1.4**	–	138.9	-0.5
1’-C	–	127.3	-0.5	–	127.2	-0.6
2×2’-CH	7.77-7.75 (м)	130.0	-0.2	7.76-7.74 (м)	130.0	-0.2
2×3’-CH	7.66 (м)	128.7	+0.2	7.66-7.65 (м)	128.7	+0.2
4’-CH	7.65-7.64 (уш.м)	131.4	+0.5	7.64-7.63 (уш.м)	131.4	+0.5
CN	–	110.8	-0.5	–	110.8	-0.5
CF_3	–	122.9(кв, *J*=272.9)	–	–	122.9 (кв, *J*=272.9)	–

Более того, положение заместителя в соединениях **10a**, **10b** дополнительно подтверждено методом двумерной ЯМР спектроскопии HSQC и CIGAR. Так, наличие ключевой корреляции через четыре связи в спектрах CIGAR между сигналами H-8 и C-2 служит прямым доказательством структуры производного **10a** (Рисунок 1A). Напротив, корреляция между сигналами H-5 и C-3 подтверждает приписываемую структуру его региоизомера **10b** (Рисунок 1B).

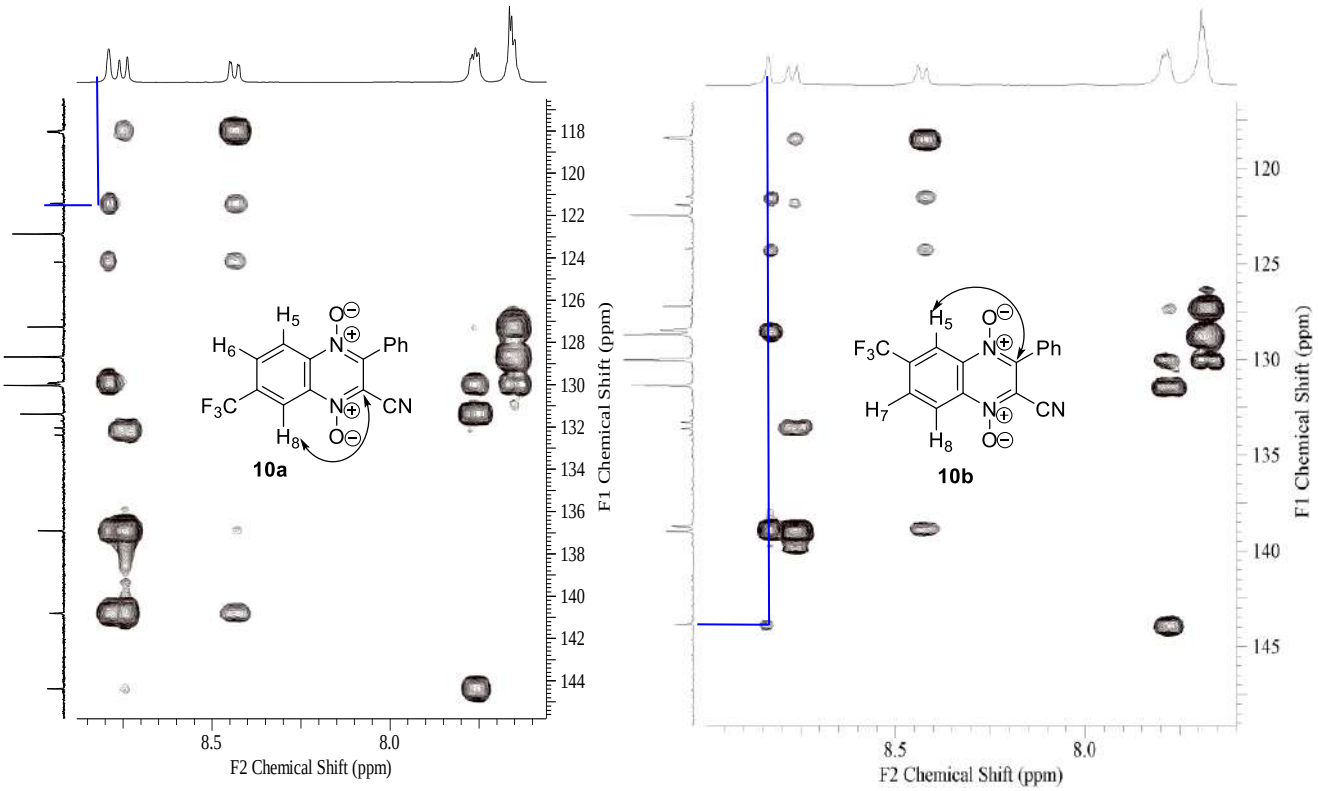


Рисунок 1 – ^{1}H-^{13}C CIGAR-HMBC спектры и наблюдаемые ключевые корреляции для соединений **10a** (A) и **10b** (B).

Для пары изомеров **7a** и **7b** структура окончательно подтверждена методом РСА (Рисунок 2)[2]. Примечательно, что несмотря на сходство физико-химических и спектральных характеристик, полученные структурные изомеры **6-11a** и **6-11b** имеют принципиальные различия в антипролиферативной активности и гипоксической селективности (см. п. 2.6.1.).

[2] Автор выражает глубокую благодарность Корлюкову А.А. (ИНЭОС РАН) за проведение РСА соединений.

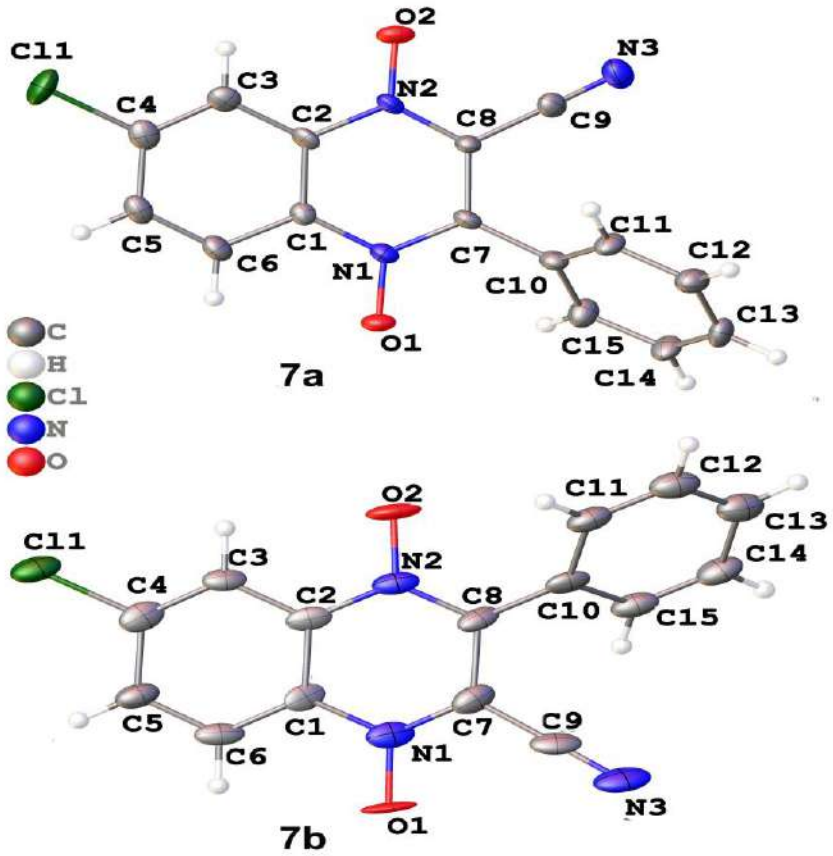


Рисунок 2 – Рентгеноструктурный анализ монохлорпроизводных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида **7a** и **7b**.

С целью изучения роли отдельных структурных элементов в биологических свойствах хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов аналогично получена серия 3-арильных производных с вариацией заместителей в бензольном кольце при С3 атоме углерода гетероцикла. Конденсацией бензофуроксанов **1d**,**j**,**k** с ароилацетонитрилами **15a-m** (Схема 4) в присутствии триэтиламина с хорошими выходами получены соответствующие галогенозамещенные хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды **6**, **12-13** (Схема 3; Таблица 4) [156].

Схема 3

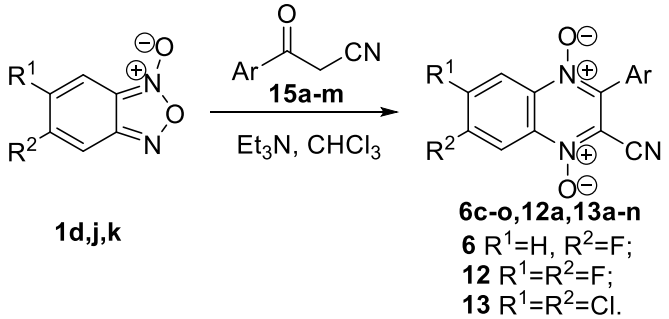
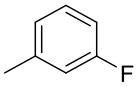
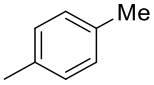
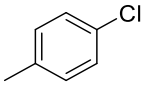
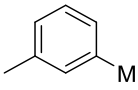
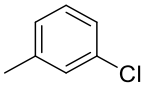
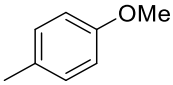
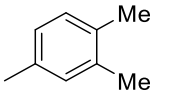
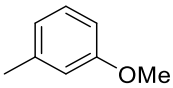
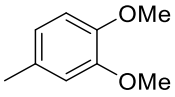
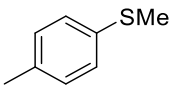
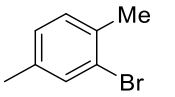
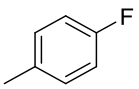
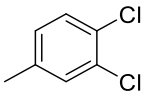
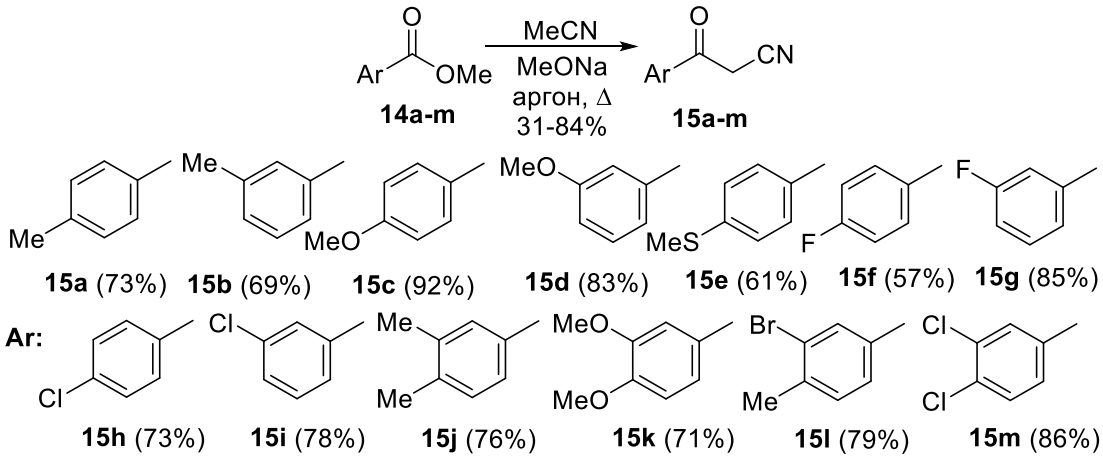


Таблица 4 – Структура и выходы 3-арилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **6**, **12-13** (Схема 3).

№	R^1, R^2	Ar	Выход, %	№	R^1, R^2	Ar	Выход, %
12a, 13a	R^1=R^2=F		67	**6i, 13h**	R^1=H,R^2=F		43
	R^1=R^2=Cl		73		R^1=R^2=Cl		57
6c, 13b	R^1=H,R^2=F		58	**6j, 13i**	R^1=H,R^2=F		65
	R^1=R^2=Cl		74		R^1=R^2=Cl		86
6d, 13c	R^1=H,R^2=F		81	**6k, 6j**	R^1=H,R^2=F		54
	R^1=R^2=Cl		77		R^1=R^2=Cl		71
6e, 6d	R^1=H,R^2=F		70	**6l, 13k**	R^1=H,R^2=F		73
	R^1=R^2=Cl		75		R^1=R^2=Cl		91
6f, 13e	R^1=H,R^2=F		82	**6m, 13l**	R^1=H,R^2=F		76
	R^1=R^2=Cl		90		R^1=R^2=Cl		79
6g, 13f	R^1=H,R^2=F		69	**6n, 13m**	R^1=H,R^2=F		68
	R^1=R^2=Cl		80		R^1=R^2=Cl		63
6h, 13g	R^1=H,R^2=F		77	**6o, 13n**	R^1=H,R^2=F		56
	R^1=R^2=Cl		59		R^1=R^2=Cl		64

Исходные ароилацетонитрилы **15a-m** для гетероциклизации (Схема 3) получены конденсацией метиловых эфиров соответствующих арилкарбоновых кислот **14a-m** с ацетонитрилом при кипячении в присутствии метоксида натрия в инертной атмосфере (Схема 4) [153].

Схема 4



Таким образом, на первом этапе работы были впервые выделены,

охарактеризованы и изучены химические свойства 6-замещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов, что позволило провести исследование их биологической активности. Выявленные существенные различия в антипролиферативной активности структурных изомеров хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида, а также найденный способ идентификации региоизомеров были использованы на следующих этапах исследования. Строение всех синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР-спектроскопии (^{1}H, ^{13}C)[3] и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS-ESI)[4], УФ-спектроскопии. Индивидуальность и чистота целевых производных **6-11** (>95%) подтверждена методом ВЭЖХ[5].

2.2. Модификация галогенозамещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов и исследование их химических свойств

Скрининг противоопухолевых свойств серии хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **3-13** (Схема 2, 3) показал, что введение электронодонорных заместителей в бензольное ядро хиноксалин 1,4-диоксида повышает гипоксическую селективность таких соединений. Поэтому было предположено, что введение солеобразующих аминогрупп позволит не только повысить растворимость соединений, но и улучшить их биологический потенциал [140]. Кроме того, поскольку в ряду производных хиноксалина за счет электроноакцепторного влияния пиразин 1,4-диоксидного ядра реакционная способность галогенов в реакциях нуклеофильного замещения существенно повышена, для выявления влияния введения аминогруппы в бензольное кольцо хиноксалин 1,4-диоксидов на их биологические свойства была апробирована методология модификации, основанная на реакции галогенозамещенных хиноксалин 1,4-диоксидов с *N*-нуклеофилами [157]. Таким образом, одной из

[3] Автор выражает глубокую благодарность к.х.н. Лузикову Ю.Н. и к.х.н. Иванову И.В. (ФГБНУ НИИНА им. Г.Ф. Гаузе) за регистрацию спектров и помощь в соотнесении сигналов.

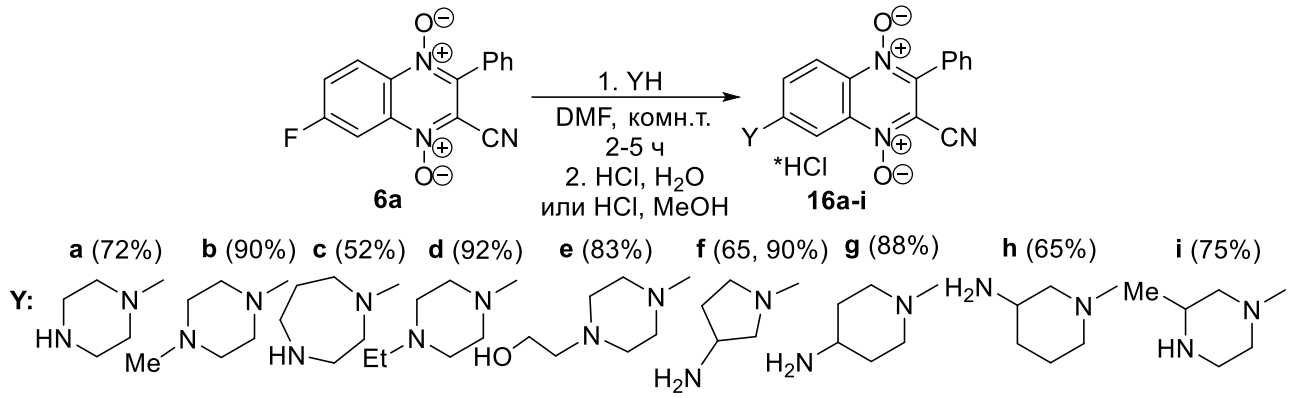
[4] Автор выражает глубокую благодарность за регистрацию масс-спектров полученных соединений д.х.н. Королеву А.М. (ФГБНУ НИИНА им. Г.Ф. Гаузе).

[5] Автор выражает глубокую благодарность Малютиной Н.М. (ФГБНУ НИИНА им. Г.Ф. Гаузе) за ВЭЖХ анализ полученных соединений.

задач второго этапа работы стал синтез расширенной серии аминопроизводных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида для проведения дальнейшего SAR-анализа.

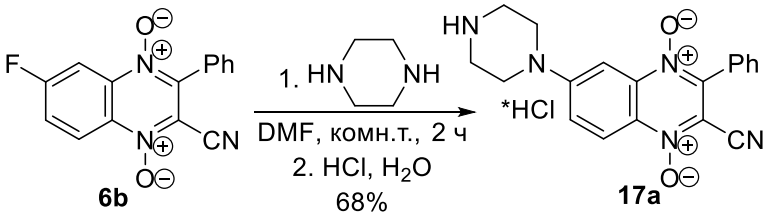
Для оценки возможностей диверсификации хиноксалин 1,4-диоксида была применена реакция замещения атома галогена на остатки диаминов различного строения, в качестве исходного для которой был выбран хиноксалин **6a** с уходящей группой в положении *7* гетероцикла (Схема 5). Найдено, что при использовании пятикратного избытка циклического диамина в мягких условиях происходит замещение атома фтора хиноксалина **6a** с полной конверсией исходного вещества. Следует отметить, что избыток амина и мягкие условия реакции позволили избежать описанных в литературе побочных процессов, таких как образование бис(диаминил)-замещенных хиноксалин 1,4-диоксидов и дезоксигенация хиноксалин 1,4-диоксидной системы [58, 76]. Так, действием циклическими диаминами **a-i** на 7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (**6a**) получена серия 7-амино-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **16a-i** с высокими выходами (Схема 5). В случае диаминов **f-i** были использованы их *N*-Boc-производные, что способствовало упрощению хроматографической очистки и исключало возможность замещения по первичной аминогруппе субстрата. Дальнейшей обработкой раствором соляной кислоты полученные соединений **16a-e** со свободной аминогруппой были превращены в водорастворимые гидрохлориды, в то время как удаление Boc-защитной группы соответсвующих производных **16f-i** было проведено безводным раствором хлороводорода в метаноле с образованием целевых 7-аминохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов, выделенных в виде гидрохлоридов (Схема 5). Все конечные производные **16a-i** были дополнительно очищены переосаждением их гидрохлоридов. Важно, что полученные солевые формы аминопроизводных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида **16a-i** обладают высокой растворимостью в фармакологически приемлемых водных средах, а также стабильностью при хранении как в кристаллическом виде, так и в растворах.

Схема 5



С целью анализа влияния положения диамина на биологическую активность в соединениях этого хемотипа синтезирован региоизомерный аналог 7-(пиперазин-1-ил)-замещенного производного **16a**. Аналогично замещением атома фтора в положении *6* соединения **6b** пиперазином в ДМФА при комнатной температуре с выходом 68% получено производное 6-аминохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида **17a** (Схема 6). Действием раствора HCl в воде очищенный свободный амин **17a** был трансформирован в целевой гидрохлорид.

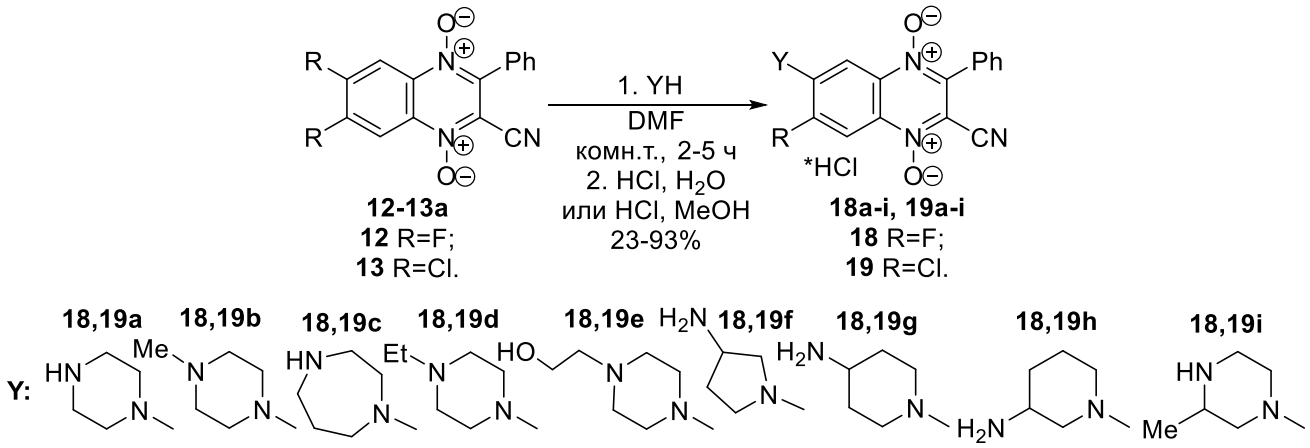
Схема 6



Для исследования влияния галогенов на биологические свойства аминохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов подобная методология была использована для синтеза галогенозамещенных аминохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов. Действием на 6,7-дигалогено-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды **12-13a** циклических диаминов получена серия 6-амино-7-галогенопроизводных **18a-i** и **19a-i** (Схема 7). Также для получения производных **18f-i** и **19f-i** использовались моно-Boc-защищенные диамины. Расщепление Boc-групп полученных полупродуктов проведено действием раствора HCl в метаноле. Обработка раствором соляной кислоты свободных оснований аминопроизводных

18a-e и **19a-e** привела к образованию их водорастворимых гидрохлоридов. Нуклеофильное замещение атома галогена в дигалогенопроизводных протекает селективно, позволяя получать 6-аминозамещенные 7-галогено-3-фенилхиноксалин 1,4-диоксиды. Таким образом, галогены в положении *6* гетероциклического ядра производных **12a** и **13a** оказались более активными для замещения, поэтому далее было проведено детальное изучение региоселективности этой реакции.

Схема 7



Для объяснения полученных экспериментальных результатов и уточнения более предпочтительного места атаки *N*-нуклеофила в дигаленопроизводных **12-13** был выполнен квантово-химический расчет реакции на примере взаимодействия 3-фенил-6,7-дифторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида (**12a**) с пиперазином (Схема 7) посредством расчетов в базисе 6-31G(d) с использованием функционала B3LYP (Рисунок 3, 4; Таблица 5, 6)[6].

Результаты расчетов показывают, что сопряжение с нитрильной группой приводит к увеличению значения положительного заряда, индексов Фукуи и коэффициента НСМО в положении *6* хиноксалинового ядра в сравнении с таковыми у соседнего атома углерода С7 в 6,7-дифторпроизводном **12a**, что определяет его более высокую реакционную способность в реакциях нуклеофильного замещения (Рисунок 3; Таблица 5).

[6] Автор выражает глубокую благодарность к.х.н. Быкову Е.Е. (ФГБНУ НИИНА им. Г.Ф. Гаузе) за проведение квантово-химических расчетов.

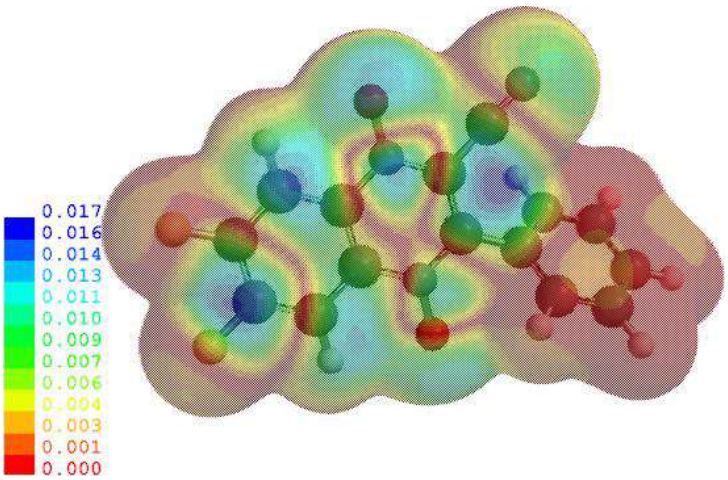


Рисунок 3 – НСМО 3-фенил-6,7-дифторхиноксалин 1,4-диоксида (**12a**) (в базисе 6-31G(d)).

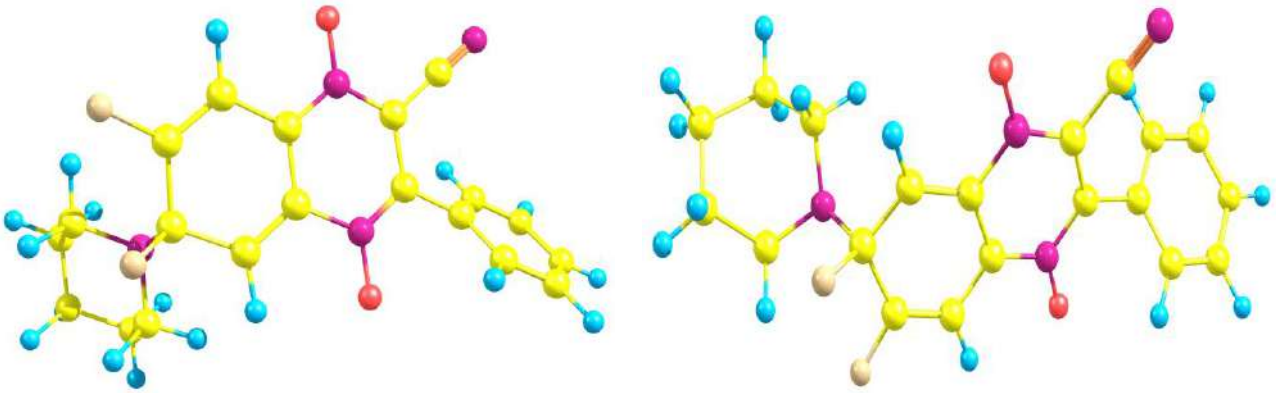
Таблица 5 – Частичные заряды и индексы локальной электрофильности атомов C_6 и C_7, рассчитанные в базисе 6-31G(d).

Индексы реакционной способности	**C_6**	**C_7**
Частичный заряд Q	0.245	0.233
Индекс Фукуи для НСМО (f+)	0.068	0.031

Кроме того, образующийся в результате нуклеофильной атаки комплекс Мезенгеймера КМ1 (Рисунок 4А; Таблица 6) в положение *6* хиноксалина **12a** является термодинамически более предпочтительным (на ~10 ккал/моль, по данным расчетов в базисе 6-31G(d) с использованием функционала B3LYP) по сравнению с КМ2, образующемся при атаке по соседнему С7 атому углерода (Рисунок 4Б; Таблица 6). Таким образом, наблюдаемые различия в скоростях нуклеофильного замещения галогенов в положениях *6* и *7* хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **12a** и **13a** в значительной степени вызваны электроноакцепторным эффектом CN группы в положении *2* гетероцикла.

Строение продуктов нуклеофильного замещения дигалогенопроизводных **18-19** доказано методом РСА. Поскольку целевые гидрохлориды **18-19a-i** являются аморфными твердыми веществами и непригодны для кристаллографических исследований, для проведения анализа методом РСА было выбрано Boc-защищенное производное **13a**, хорошо кристаллизующееся из органических растворителей. Рентгеноструктурный анализ кристаллов Boc-**13a**,

полученных кристаллизацией из смеси дихлорметан–гексан, однозначно показывает, что остаток диамина в Boc-**13a** расположен в положении *6* гетероцикла (Рисунок 5)[7].



(**А**) (**Б**)

Рисунок 4 – Рассчитанные структуры комплексов Мезенгеймера для нуклеофильного замещения галогенов в 3-фенил-6,7-дифторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиде (**12a**) пиперазином. (**А**) Комплекс Мезенгеймера при атаке нуклеофила C_7 (КМ1); (**Б**) Комплекс Мезенгеймера при атаке нуклеофила C_6 (КМ2).

Таблица 6 – Рассчитанные энергетические параметры для комплексов Мезенгеймера (КМ1 и КМ2, Рисунок 4А и 4Б соответственно).

Базис	**$\Delta G_{КМ1}$ (ккал/моль)**	**$\Delta G_{КМ2}$ (ккал/моль)**
B3LYP/3-21G	-89.6	-103.4
B3LYP/6-31G(d)	-66.2	-75.7

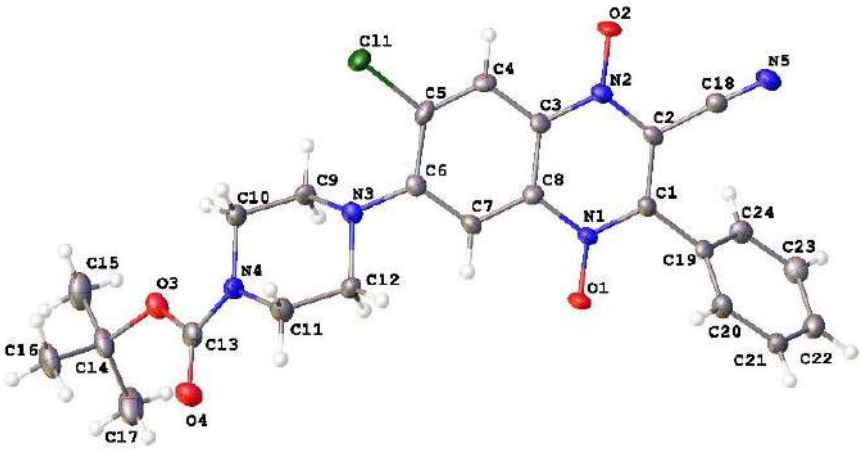
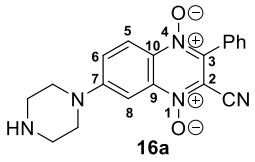
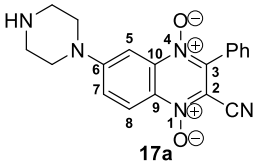
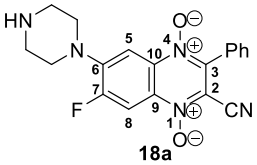
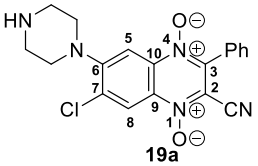


Рисунок 5 – Молекулярная структура Boc-**13a**, полученная по данным РСА.

[7] Автор выражает глубокую благодарность д.х.н. Корлюкову А.А. (ИНЭОС РАН) за данные РСА.

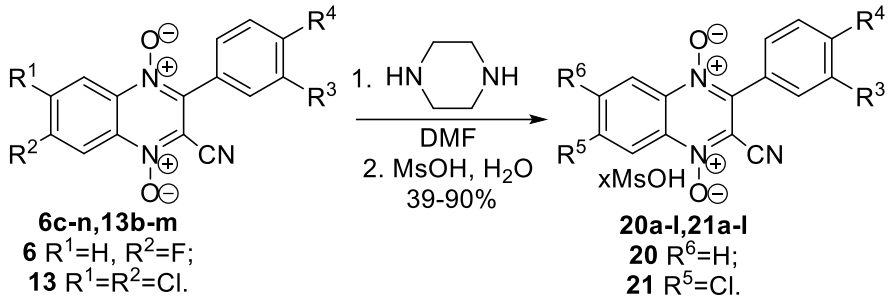
Положение заместителей в соединениях **18a-i** и **19a-i** было дополнительно подтверждено исследованием их спектральных свойств. Сравнение ^{13}C ЯМР спектров 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрила 1,4-диоксида (**3a**, Схема 2) и 6-аминопроизводных **18a** и **19a** показывает, что изменения химических сдвигов сигналов согласуются (по величине и знаку) с инкрементами (I^C) третичной аминогруппы в спектрах ^{13}C ЯМР бензола и полиароматических соединений [154, 155]. Более того, химические сдвиги сигналов и значения инкрементов (I^C) для характеристических атомов углерода в положениях *2* и *9* хиноксалинового ядра для соединений **18a** и **19a** (в сравнении с 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидом) соответствовали таковым для незамещенного 6-аминопроизводного **17a** (Таблица 7).

Таблица 7 – Химические сдвиги ^{13}C (δ_C, м.д.; *J*, Гц) и характеристические инкременты (I^C) для разностей химических сдвигов ^{13}C (относительно 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида (**3a**)) для пиперазиновой группы в производных **16-18a**.

№	 **16a**		 **17a**		 **18a**		 **19a**	
	δ_C	***I*^{C}**	**δ_C**	***I*^{C}**	**δ_C (*J*, Гц)**	***I*^{C}**	**δ_C**	***I*^{C}**
C-2	120.1	-0.3	116.5	-3.9	118.8	-1.6	119.4	-1.0
C-3	139.9	-2.8	142.9	+0.2	142.9	+0.2	143.3	+0.6
C-9	138.0	+0.6	130.0	-7.4	131.9 (*J*=10.7)	-5.5	133.4	-4.0
C-10	132.3	-7.1	140.4	+1.0	136.9	-2.5	138.6	-0.8

Для более глубокого анализа связи «структура–активность» в ряду хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов представлялось интересным изучить влияние заместетелей в бензольном кольце при С3 атоме углерода на антипролиферативную активность. Поэтому разработанная методология была использована для синтеза ряда 6-аминопроизводных с вариацией арильного радикала в положении *3* хиноксалина (Схема 8, Таблица 8).

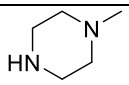
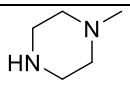
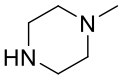
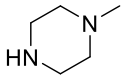
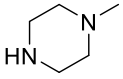
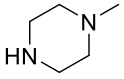
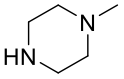
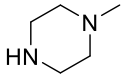
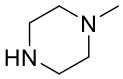
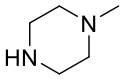
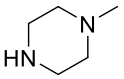
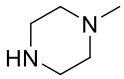
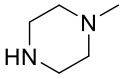
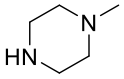
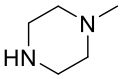
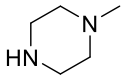
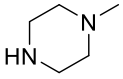
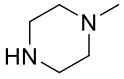
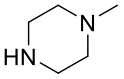
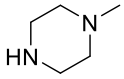
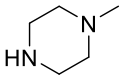
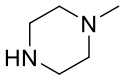
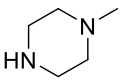
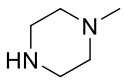
Схема 8



6c-n,13b-m
6 R^1=H, R^2=F;
13 R^1=R^2=Cl.

20a-l,21a-l
20 R^6=H;
21 R^5=Cl.

Таблица 8 – Структура и выходы 3-арилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **20-21a-c** (Схема 8).

№	R^3, R^4	R^5	R^6	Выход (%)	№	R^3, R^4	R^5	R^6	Выход (%)
20a	R^3=H		H	65	**20g**	R^3=H		H	60
21a	R^4=Me	Cl		77	**21g**	R^4=Cl	Cl		86
20b	R^3=Me		H	83	**20h**	R^3=Cl		H	65
21b	R^4=H	Cl		80	**21h**	R^4=H	Cl		71
20c	R^3=H		H	59	**20i**	R^3=Me		H	70
21c	R^4=OMe	Cl		66	**21i**	R^4=Me	Cl		83
20d	R^3=OMe		H	72	**20j**	R^3=OMe		H	67
21d	R^4=H	Cl		90	**21j**	R^4=OMe	Cl		74
20e	R^3=H		H	88	**20k**	R^3=Br		H	48
21e	R^4=SMe	Cl		82	**21k**	R^4=Me	Cl		81
20f	R^3=F		H	39	**20l**	R^3=Cl		H	45
21f	R^4=H	Cl		57	**21l**	R^4=Cl	Cl		78

Атомы галогенов в соединениях **6c-n** и **13b-m** легко замещаются действием пиперазина в *N*,*N*-диметилформамиде, давая с высокими выходами соответствующие 6-(пиперазин-1-ил)-хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды

20-21a-l (Схема 8; Таблица 8). В связи с высокой липофильностью полученных производных **20-21a-l** в сравнении с их 3-фенилзамещенными аналогами **16**, **19** и, вследствие этого, низкой растворимостью гидрохлоридов производных **20-21** в воде целевые продукты были выделены в виде в метансульфонатов обработкой конечных соединений **20-21** метансульфоновой кислотой.

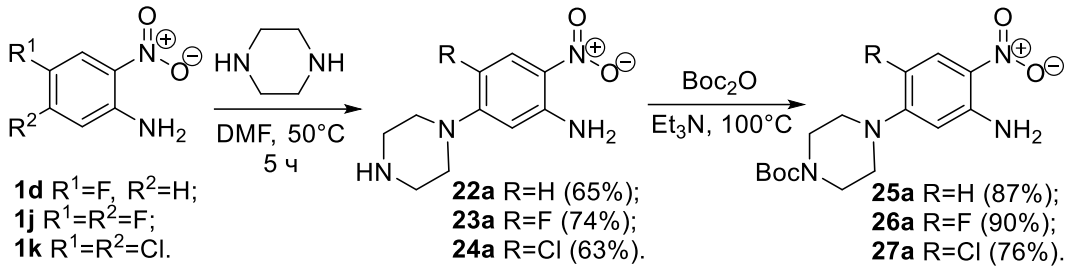
Таким образом, для синтеза целевых водорастворимых производных хиноксалин 1,4-диоксида (соединения **16-21**) были разработаны оригинальные схемы химических превращений. Найдено, что благодаря электроноакцепторному влиянию хинокалин 1,4-диоксидного ядра атомы галогенов в бензольном кольце хиноксалина активированы для атаки *N*-нуклеофилами. Обнаружено, что замещение атома галогена в 6,7-дигалогенохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидах диаминами протекает региоспецифично, приводя преимущественно к 6-аминопроизводным хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида, что дополнительно подтверждено квантово-химическими расчетами. Селективность замещения атома галогена в положении *6* хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов определяется образованием термодинамически более предпочтительного комплекса Мезенгеймера в сравнении с таковым в положении *7*, а также электроноакцепторным эффектом CN группы при атоме C2 гетероцикла.

2.3 Синтез 7-аминопроизводных 6-галогенохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов

Скрининг цитотоксической активности аминопроизводных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида показал, что как структура циклического диамина, так и его положение оказывают влияние на активность, особенно в условии гипоксии, что свидетельствовало о перспективности дальнейшего поиска и расширения библиотеки производных этого хемотипа. Поэтому на следующем этапе работы была разработана новая стратегия синтеза хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов, содержащих функциональные группы в положениях *6* и *7* гетероцикла.

Принимая во внимание тот факт, что при конденсации между монозамещенными бензофуроксанами с сильными электронодонорными заместителями (например, метильной и метоксигрупп) и бензоилацетонитрилом образуются исключительно 7-изомеры (Схема 2, Таблица 2), можно предположить, что гетероциклизация аминозамещенных бензофуроксанов с бензоилацетонитрилом по реакции Бейрута будет приводить к 7-аминопроизводным хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида. В связи с этим для синтеза 7-аминопроизводных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида была разработана оригинальная четырехстадийная схема (Схема 10, 11), в качестве исходных для которой использованы замещенные 2-нитроанилины. Нуклеофильным замещением активированного атома галогена в положении 5 2-нитроанилинов **1d**,**j**,**k** на остаток пиперазина были получены фенилендиамины **22-24a** с приемлемыми выходами (Схема 9).

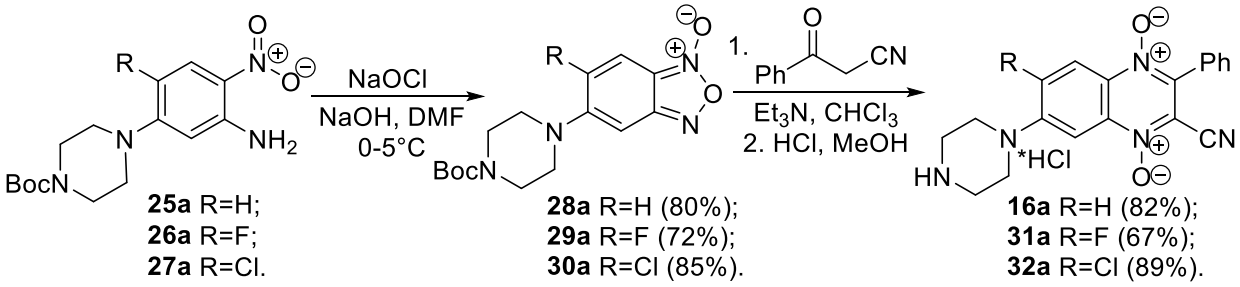
Схема 9



Для получения соответствующих аминобензофуроксанов была использована оптимизированная ранее одностадийная методика окислительной циклизации 2-нитроанилинов (Схема 2). Вследствие легкости окисления терминальной иминогруппы пиперазина соединения **22-24a** действием Boc_2O были трансформированы в *трет*-бутоксикарбонильные производные **25-27a**. Окислением гипохлоритом натрия в присутствии KOH в ДМФА *трет*-бутоксикарбонильные производные **25-27a** были переведены в ключевые 5-(пиперазин-1-ил)бензофуроксаны **28-30a** с высокими выходами (Схема 10). С учетом высокой эффективности отработанного ранее метода синтеза хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов (Схема 2, 3) разработанная методика была успешно

применена для конденсации аминобензофуроксанов **28-30a** с бензоилацетонитрилом. Так, взаимодействие между бензофуроксанами **28-30a** и бензоилацетонитрилом в присутствии триэтиламина в хлороформе приводило к 7-аминозамещенным 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидам **16a**, **31a**, **32a** с хорошими выходами, причем образования их региоизомеров не наблюдалось (Схема 10). Действием раствора HCl в метаноле очищенные полупродукты были выделены в виде гидрохлоридов целевых производных **16a**, **31a**, **32a**. Следует отметить, что хиноксалин 1,4-диоксид **16a**, образующийся из бензофуроксана **28a** (Схема 10), по физико-химическим и спектральным характеристикам оказался идентичным производному **16a**, полученному ранее нуклеофильным замещением атома фтора хиноксалин 1,4-диоксида **6a** (Схема 5). Таким образом, идентичные результаты встречного синтеза (Схема 10, Схема 5), дополнительно доказывающие расположение аминогруппы в положении *7* гетероцикла, подтверждают ранее сделанное предположение о том, что наличие электронодонорных групп в бензофуроксанах способствует преимущественному образованию *7*-изомеров в реакции Бейрута [149].

Схема 10



25a R=H;
26a R=F;
27a R=Cl.

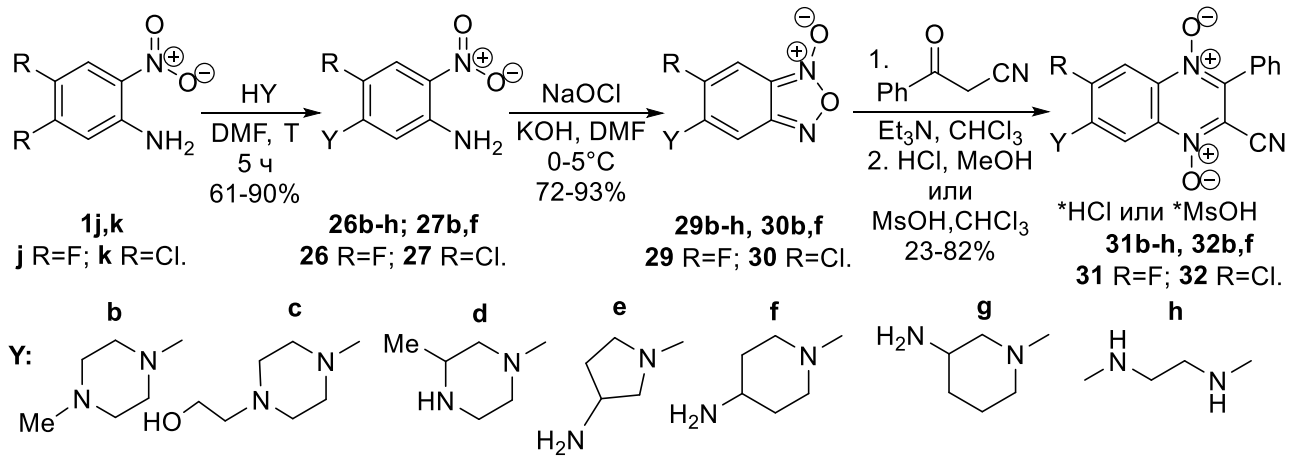
28a R=H (80%);
29a R=F (72%);
30a R=Cl (85%).

16a R=H (82%);
31a R=F (67%);
32a R=Cl (89%).

Поскольку разработанный метод оказался пригодным для получения ранее неизвестных 7-аминопроизводных 6-галогенохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов, он был использован для синтеза расширенной серии аналогов [158]. Из нитроанилинов **1j** и **1k** замещением атома галогена в положении *5* диаминами **b-h** получены фенилендиамины **31b-h** и **32b**,**f** с хорошими выходами (Схема 11). Как и в случае региоизомеров **16**, **18** и **19f-j** (Схема 5, 7), для замещения использовались Boc-защищенные диамины **d-h**. С целью изучения влияния

строения аминогруппы на биологические свойства 3-фенилхинокалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов для замещения был использован линейный Boc-защищенный диамин **h**. Разработанная методика окислительной циклизации (Схема 2, 10) была опробована для синтеза аминобензофуроксанов **29b-h** и **30b**,**f**. Так, окисление фенилендиаминов **26b-h** и **27b**,**f** гипохлоритом натрия в щелочной среде с высоким выходом дает ключевые аминобензофуроксаны **29b-h**, **30b**,**f** (Схема 11). Последующей гетероциклизацией аминобензофуроксанов **29b-h**, **30b**,**f** с бензоилацетонитрилом в присутствии триэтиламина в хлороформе получена серия 7-амино-6-галогенохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **31b-h**, **32b**,**f** (Схема 11). Boc-защита фторзамещенных полупродуктов **31b-h** была удалена действием раствора HCl в метаноле, в результате чего были получены гидрохлориды искомых 6-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **31b-h**. Гидрохлориды фторпроизводных **32b**,**f** получали действием раствора соляной кислоты. Стоит отметить, что перемещение аминогруппы из положения *6* (соединения **18-19a-i** соответственно) в положение *7* хиноксалина приводит к снижению растворимости таких производных в водных средах. Более того, обработка раствором хлороводорода в метаноле хлорзамещенных аналогов **32b**,**f** приводила к малорастворимым в воде гидрохлоридам. Поэтому промежуточные продукты Boc-**32b**,**f** были трансформированы в метансульфонаты, обладающие лучшей растворимостью в водных средах. Очистку конечных производных **31b-h** и **32b**,**f** проводили переосаждением их солевых форм.

Схема 11

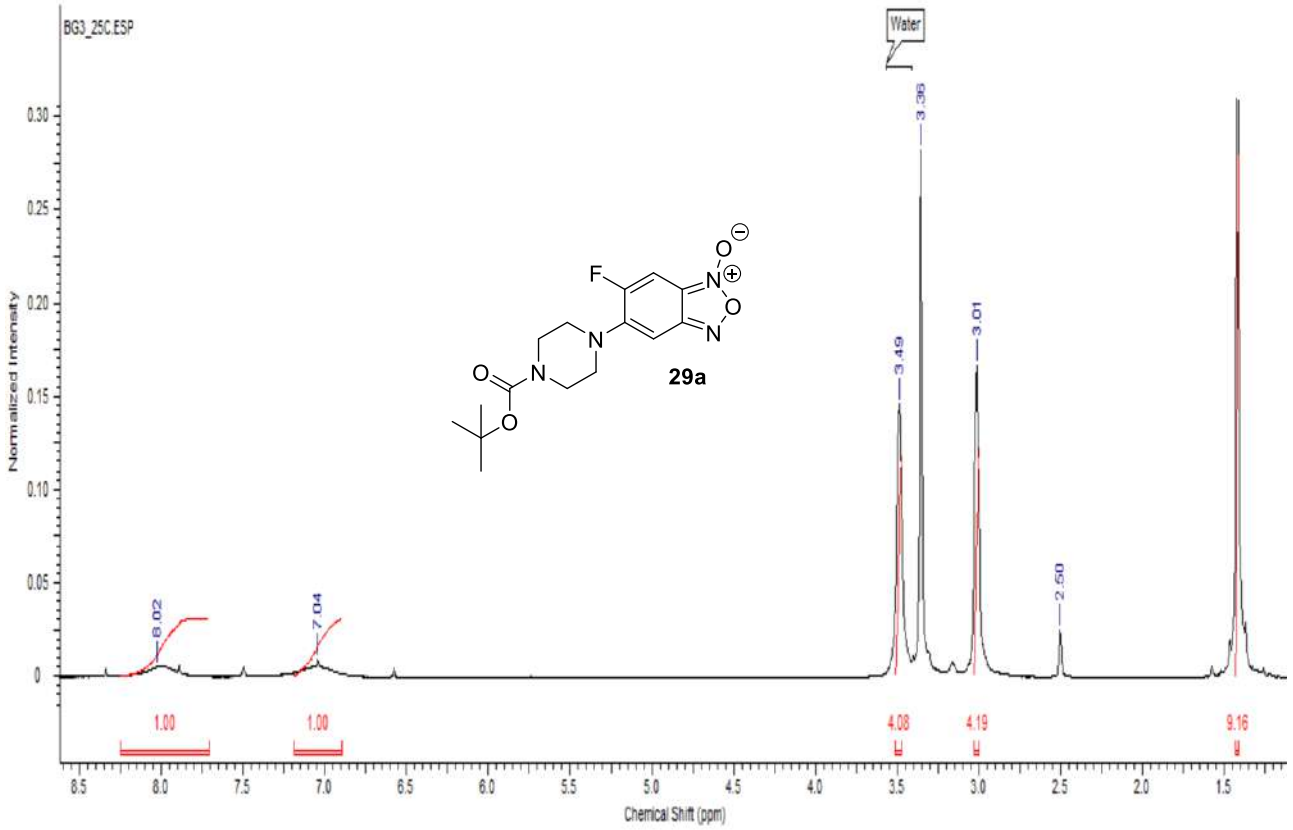


Сравнение растворимости производного **16a** с гидрохлоридами **18a**, **19a** и **31a** показало, что введение атома галогена в бензольное кольцо хиноксалин 1,4-диоксидов значительно снижает их растворимость в воде (Таблица 9). Гидрохлориды хлорзамещенных производных **32a**,**b**,**f** плохо растворимы в воде, тогда как метансульфонаты обладают заметно большей растворимостью (Таблица 9). Поэтому исследования биологических и физико-химических свойств соединений **32a**,**b**,**f** проводились для их мезилатов.

Таблица 9 – Растворимости в воде (pH=7) производных **18-19a**, **31a** и **32a** при 23°C.

Соединение	**Растворимость (мг/мл)**
16a*HCl	14.3±0.3
18a*HCl	1.2±0.1
19a*HCl	0.17±0.02
31a*HCl	0.9±0.1
32a*HCl	0.03±0.05
32a*MsOH	0.6±0.1

Структура неописанных бензофуроксанов **28a**, **29a-h** и **30a**,**b**,**f** доказана спектральными методами. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C этих соединений при комнатной температуре в ароматической области имеют сильно уширенные сигналы, однако при 75 °C ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектры производных **28a**, **29a-h** и **30a**,**b**,**f** в ДМСО-d_6 наблюдаются в виде четких узких пиков, за исключением сигналов, относящихся к четвертичным атомам углерода C-8 и C-9. Так, наблюдаемые при комнатной температуре (25 °C) уширенные сигналы в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C бензофуроксанов **28a**, **29a-h** и **30a**,**b**,**f** обусловлены существованием таутомерного равновесия (Обзор литературы, Схема 4). В тоже время при 75 °C наблюдается коалесценция сигналов, что согласуется с ранее описанными спектральными свойствами бензофуроксанов [47]. В частности, на Рисунке 6А и 6Б представлены ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектры бензофуроксана **29a**, зарегистрированные при 25 °C и 75 °C соответственно.



A

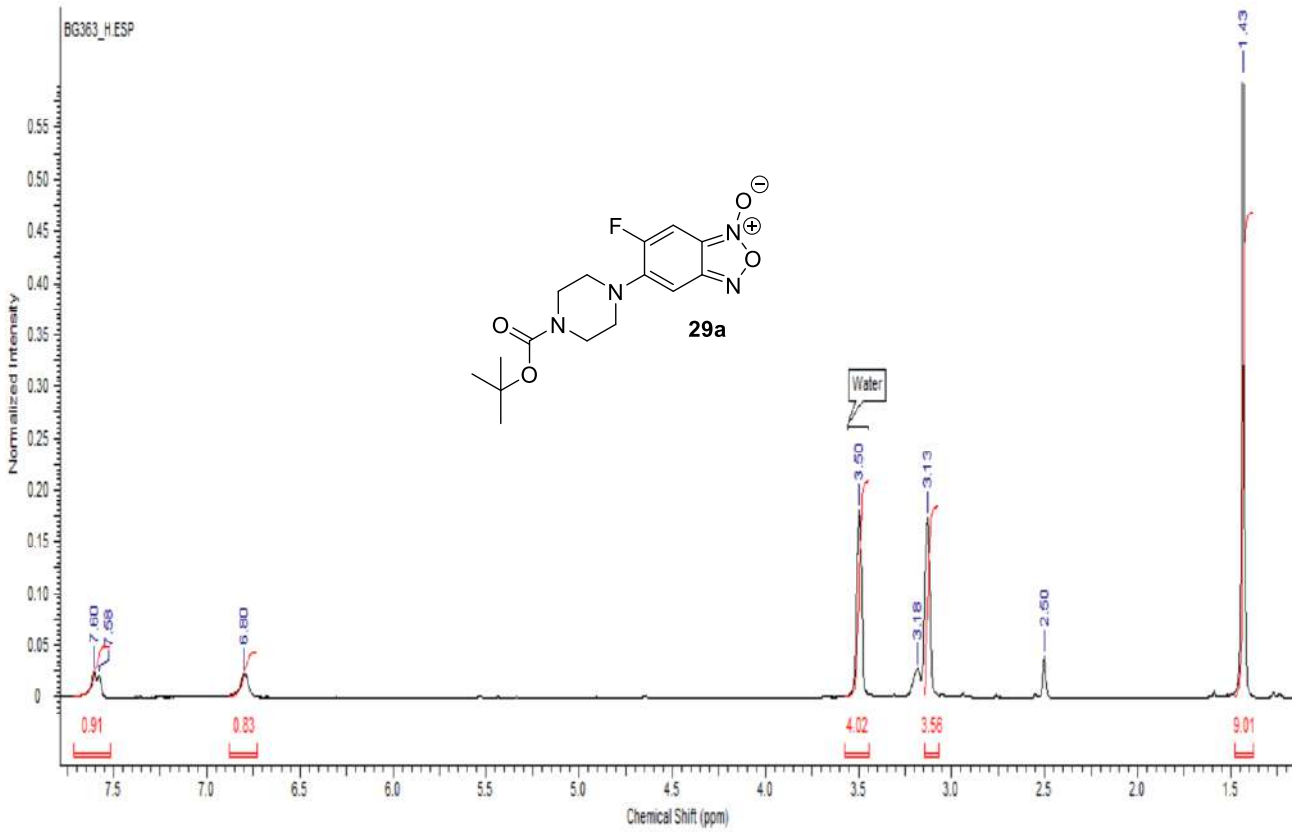
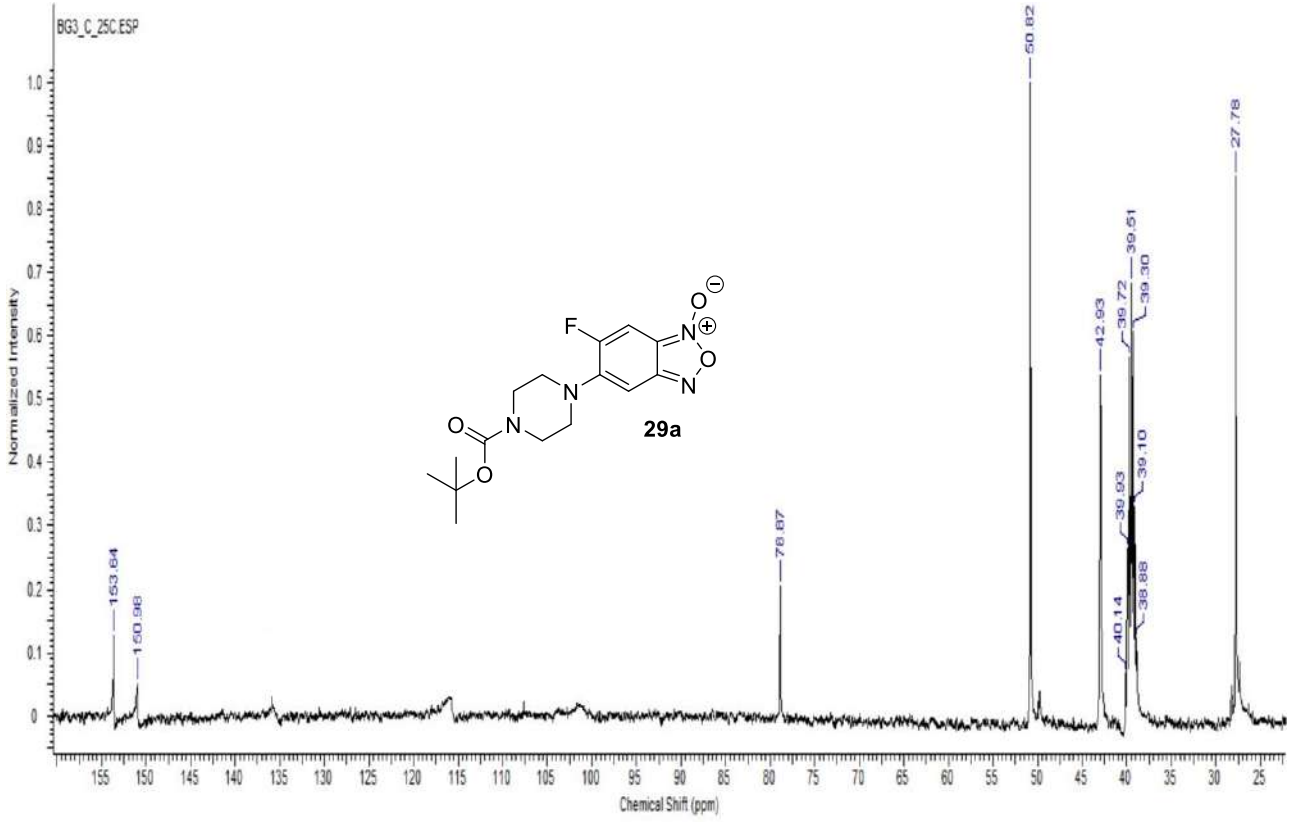


Рисунок 6А – ^{1}H ЯМР спектры бензофуроксана **29a** при 25 и 75 °С соответственно.



Б

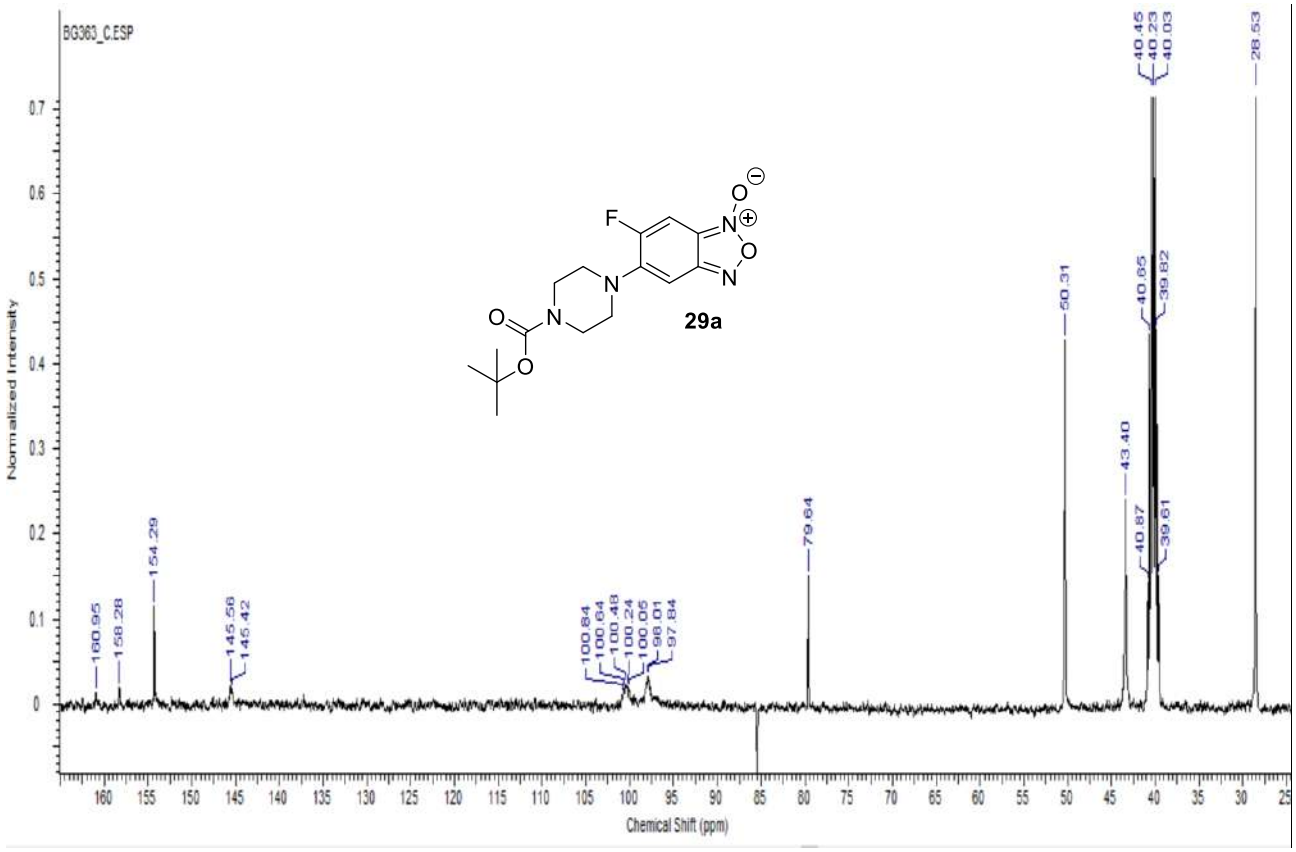
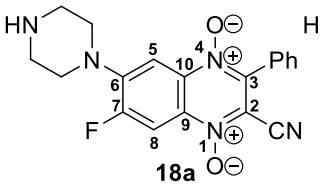
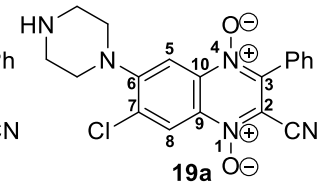
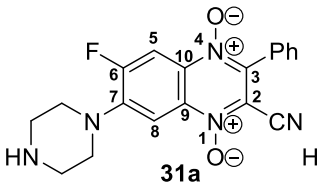
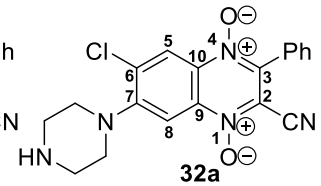


Рисунок 6Б – ^{13}C ЯМР спектры бензофуроксана **29a** при 25 и 75 °C соответственно.

Строение 7-амино-6-галогенохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **31-32** (Схема 10, 11) было подтверждено данными ЯМР, масс-спектров и ВЭЖХ-

анализа. Отмечено, что в отличие от изомерных 7(6)-монозамещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **4-11** (Схема 2), 7-амино-6-галогенопроизводные **31b-h** и **32b**,**f** (Схема 11) и их ранее полученные региоизомеры **18-19a-i** (Схема 7) отличаются по подвижности на ТСХ, а также по времени удерживания (R_t) на ВЭЖХ. Как и в случае соединений **4-11**, аминозамещенные региоизомеры **18-19** и **31-32** соответственно имеют одинаковые спектры ЯМР ^{1}H, однако различные спектры ЯМР ^{13}C, что позволяет надежно отличить изомеры друг от друга. Сравнение химических сдвигов сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрила 1,4-диоксида **3a** с соответствующими сигналами 7- и 6-аминопроизводных **18-19** и **31-32** показало, что изменения в химических сдвигах сигналов соответствуют (по величине и знаку) инкрементам третичной аминогруппы в спектрах ЯМР ^{13}C бензола и полиароматических соединений (Таблица 10) [154, 155]. Следовательно, введение пиперазиновой группы в положение *7* (для соединений **31a** и **32a**) приводит к значительному сдвигу сигналов в *пара*-положении бензольного кольца (C-10) и пиразинового фрагмента (C-3).

Таблица 10 – Химические сдвиги ^{13}C (δ_C, м.д.) и характеристические инкременты (I^C) химических сдвигов в спектрах ЯМР ^{13}C (относительно 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида (**3a**)) для соединений **18-19a** и **31-32a**.

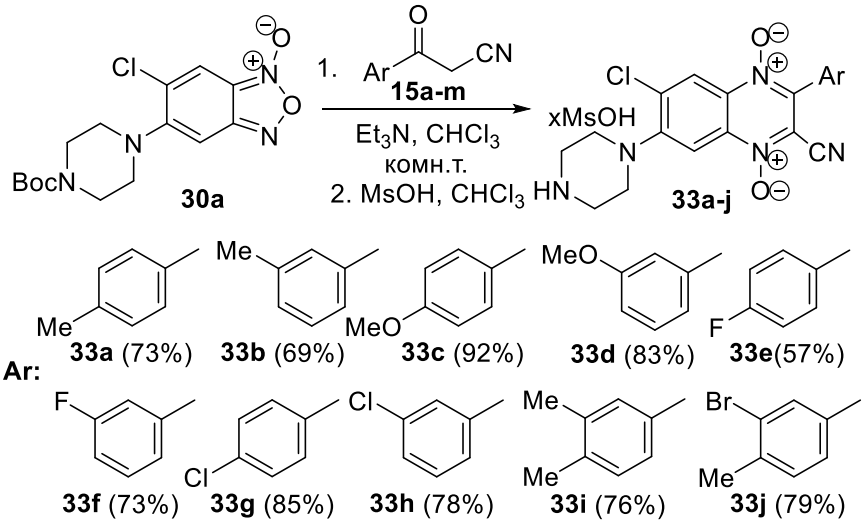
№	 **18a**		 **19a**		 **31a**		 **32a**	
	δ_C (*J*, Гц)	I^C	δ_C	I^C	δ_C (*J*, Гц)	I^C	δ_C	I^C
C-2	118.8	-1.6	119.4	−1.0	120.5	+0.1	120.6	+0.2
C-3	142.9	+0.2	143.3	+0.6	142.3	−0.4	142.4	−0.3
C-9	131.9 (*J*=10.7)	−5.5	133.4	−4.0	135.1	−2.3	136.4	−1.0
C-10	136.9	−2.5	138.6	−0.8	130.8 (*J*=13.8)	−8.6	135.3	−4.1

Тем самым, выдвинутая ранее гипотеза дополнительно подтверждается и на примере 6,7-дизамещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов. Таким

образом, анализ спектров ЯМР ^{13}C и значений инкрементов для разностей химических сдвигов ^{13}C позволяет надежно идентифицировать положения заместителей в бензольном кольце хиноксалин 1,4-диоксидов.

Для проведения SAR-анализа аналогичная циклизация Бейрута была применена для синтеза серии 3-арилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов (Схема 12). Как и в предыдущем случае, бензофуроксан **30a** конденсируется по оптимизированной методике с ароилацетонитрилами в хлороформе в присутствии триэтиламина, позволяя получать с высокими выходами соответствующие 7-*N*-Boc-аминопроизводные **33a-j** (Схема 12). Boc-защита в остатке пиперазина хиноксалинов **33a-j** была удалена обработкой метансульфокислотой, приводящей к образованию метансульфонатов, обладающих умеренной растворимостью в водных средах.

Схема 12



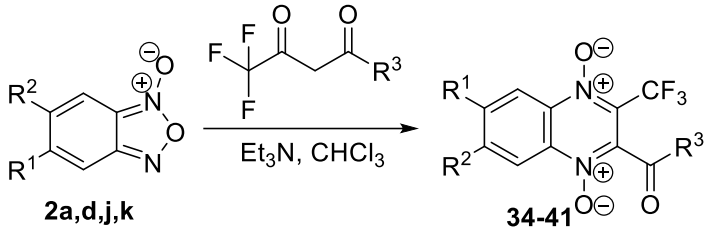
Таким образом, в ходе выполнения диссертационной работы разработана оригинальная схема получения хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов, содержащих аминогруппу в положении *7* гетероцикла, для реализации которой получена серия ранее неизвестных 5-аминобензофуроксанов. Показана высокая региоселективность реакции Бейрута между дизамещенными бензофуроксанами, содержащими остаток диамина, и ароилацетонитрилами, приводящая к образованию 7-аминозамещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов.

2.4. Синтез галогенозамещенных 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов

На следующем этапе диссертационной работы было проведено исследование роли заместителя в положении *2* и *3* хиноксалина в биологических свойствах соединений этого класса. Для реализации поставленой задачи был выполнен синтез и наработка хиноксалин 1,4-диоксидов с варьированием заместителей в положении *2* и *3* гетероцикла, пригодных для дальнейшего введения фармакофорных групп. Известно, что трифторметильная группа благодаря ряду уникальных свойств, таких как высокая физиологическая стабильность, высокая электроноотрицательность, молекулярный объем, липофильность и способность к формированию водородных связей, часто используется для модулирования стерических и электронных эффектов, а также растворимости соединений [159]. Логично предположить, что введение трифторметильной группы в структуру хиноксалин 1,4-диоксида может оказать существенное влияние как на связывание с клеточными биомишенями, так и на транспорт таких производных в клетке. Кроме того, анализ литературы показал, что наличие 3-трифторметильной группы в производных хиноксалин 1,4-диоксида приводит к росту биологической активности [160], исходя из чего можно сделать вывод о перспективности исследования их химических и фармакологических свойств. Очевидно, что использование реакции Бейрута для синтеза желаемых производных позволит провести одновременное введение трифторметильной группы и варьирование ацильной группы в гетероциклическом ядре хиноксалин 1,4-диоксида. Поэтому первоначально была изучена гетероциклизация между галогенозамещенными бензофуроксанами **2d**,**j**,**k** и 1-ацил-3,3,3-трифторацетонами (Схема 13). На основании полученных ранее данных, а также с учетом доступности исходных реагентов гетероциклизация бензофуроксанов **2a**,**d**,**j**,**k** с 1-ацил-3,3,3-трифторацетонами проводилась в хлороформе в присутствии триэтиламина в качестве основания. Обнаружено, что в этих условиях циклизация протекает с низкими выходами. Однако при использовании пятикратного избытка 1-ацил-3,3,3-трифторацетонов удалось повысить выходы искомых 2-ацетил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов

34-41 до 50-90% (Схема 13; Таблица 11).

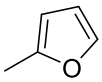
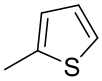
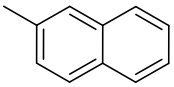
Схема 13



a R^1=R^2=H;
d R^1=H, R^2=F;
j R^1=R^2=F;
k R^1=R^2=Cl.

a R^1=H, R^2=F;
b R^1=R^2=F;
c R^1=R^2=Cl;
d R^1=R^2=H.

Таблица 11 – Структура и выходы галогенозмещенных 2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **34-41** (Схема 13).

Соединение	**R^3**	**Выход, %**		
		R^1=H, R^2=F (a)	**R^1=R^2=F (b)**	**R^1=R^2=Cl (c)**
34a-c	OEt	71	57	84
35a-c	Me	85	68	89
36a-c	CF_3	6	3	9
37a-d	Et	92	79	90
38a-c	Ph	68	54	63
39a-c		67	45	65
40a-c		82	48	61
41a-c		90	84	76

Несмотря на приемлемую синтетическую эффективность этого способа получения 2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов, все попытки провести конденсацию бензофуроксанов **2d**,**j**,**k** с 1,1,1,5,5,5-гексафторацетилацетоном в тех же условиях оказались неудачными. Попытки оптимизации условий циклизации бензофуроксанов **2d**,**j**,**k** с 1,1,1,5,5,5-гексафторацетилацетоном посредством подбора основания (K_2CO_3, Cs_2CO_3, NaH, DBU), растворителя (ТГФ, ацетон, диоксан, ДМФА), а также варьирования температуры реакции не приводили к целевым 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидам **36a-c**. Найдено, что взаимодействие бензофуроксанов **2d**,**j**,**k** с 1,1,1,5,5,5-гексафторацетилацетоном можно осуществить при использовании триэтиламина в качестве основания и растворителя, однако целевые 2-

трифторацетил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксиды **36a-c** в этих условиях образуются с выходами менее 10% (Схема 13; Таблица 11). Низкие выходы целевых продуктов **36a-c** говорят о сниженной реакционной способности 1,1,1,5,5,5-гексафторацетилацетона в реакции Бейрута, а также необходимости дальнейшей оптимизации условий для его гетероциклизации с бензофуроксанами, успешных примеров проведения которой до настоящего времени в литературе не было описано.

Таким образом, реакция Бейрута между бензофуроксанами и 1-ацил-3,3,3-трифторацетонами проходит с высокой хемоселективностью и приводит исключительно к 2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидам **34-41**. Образование одного из двух возможных изомеров, а именно 2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **34-41**, подтверждается отсутствием в спектрах ^{13}C ЯМР целевых соединений сигнала трифторацетильной группы. Структура полученных производных **34-41** подтверждается присутствием в их ^{13}C ЯМР спектрах двух квадруплетных сигналов с химическими сдвигами при δ=124-130 м.д. (*J*=32-36 Гц) и δ=118-121 м.д. (*J*=272-278 Гц) атома углерода в положении *3* гетероцикла и связанной с ним трифторметильной группы соответственно (соединения **34-41**, Рисунок 7).

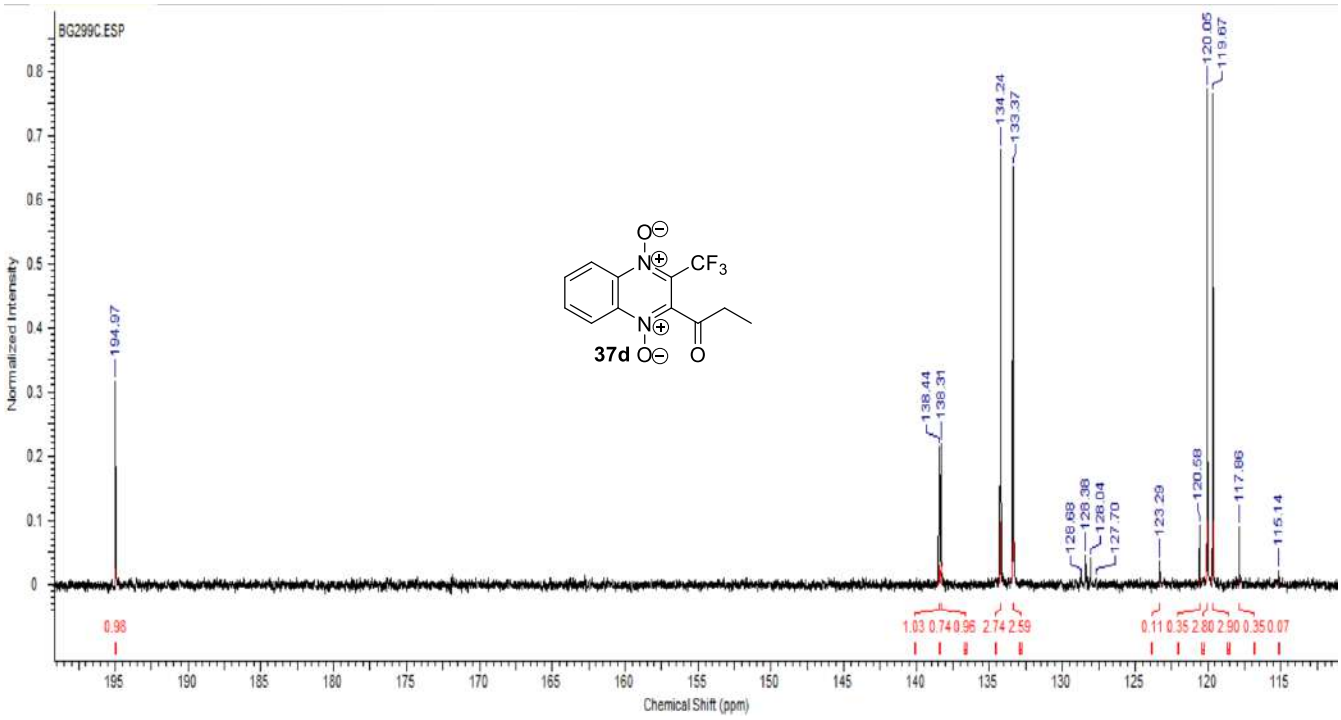
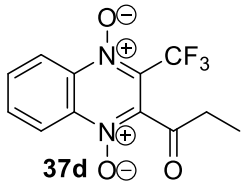
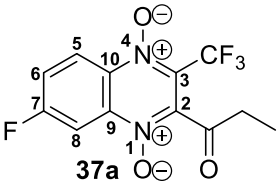


Рисунок 7 – Спектр ^{13}C ЯМР 2-пронионил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида **37d**.

Движущей силой, способствующей однозначному протеканию гетероциклизации с образованием 2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **34-41**, является более высокий положительный заряд на карбонильной группе трифторацетильного фрагмента в исходном 1,3-дикарбонильном соединении. Исходя из механизма реакции Бейрута (Обзор литературы, Схема 5), раскрытие бензофуроксана (соединение **30**, Обзор литературы, Схема 5) в одном из переходных состояний сопровождается атакой образовавшегося оксимного атома азота по более электрофильной трифторацетильной группе в интермедиате **32** (R_2=CF_3), приводящей к образованию дигидроксихиноксалина **33** (Обзор литературы, Схема 5). Дальнейшее элиминирование воды от полупродукта **33** дает конечные 2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксиды **34-41**.

Изучение региоселективности реакции Бейрута между монозамещенными бензофуроксанами и бензоилацетонитрилом показало, что вследствие наличия таутомерного равновесия у монозамещенных бензофуроксанов, в качестве основных продуктов гетероциклизации образуются 7-замещенные 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды (соединения **4-11a**; Схема 2), в то время как выход их минорных 6-региоизомеров (соединение **4-11b**; Схема 2) варьировался от 0 до 34% в зависимости от электроноакцепторного характера заместителя. Принимая во внимание полученные результаты, было целесообразно изучить строение продуктов циклизации моно-фторбензофуроксана **2d** с 1-ацил-3,3,3-трифторацетонами. Сравнение химических сдвигов сигналов бензольного ядра в спектрах ^{13}C ЯМР показывает корреляцию между литературными значениями инкрементов заместителей и наблюдаемыми смещениями сигналов узловых атомов углерода в положениях *9* и *10* хиноксалина **37d** при сравнении с его фторпроизводным **37a**, что подтверждает расположение атома фтора в соединении **37a** в положении *7* хиноксалина (Таблица 12). Таким образом, установленная структура производных **34-41a** (Схема 13) говорит о высокой региоселективности реакции Бейрута и в случае несимметричных 1-ацил-3,3,3-трифторацетонов с монозамещенными бензофуроксанами.

Таблица 12 – Химические сдвиги ^{13}C (δ_C, м.д.) и характеристические инкременты (I^C) для разностей химических сдвигов ^{13}C (относительно 2-пропионил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида (**37d**)) в производном **37a**.

№	 **37d**	 **37a**	
	δ_C	**δ_C (J, Гц)**	**I^C**
C-2	138.4	139.1	+0.7
C-3	128.2	127.9	−0.3
C-9	138.4	139.8 (J=12.2)	+1.4
C-10	138.3	135.9	−2.4

Таким образом, в рамках выполнения этого этапа работы была проведена оптимизация условий синтеза и наработка серии галогенозамещенных 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов с вариацией заместителей в положении *2*. Установлена и доказана региоселективность реакции Бейрута между 5-фторбензофуроксаном и 1-ацил-3,3,3-трифторацетонами, приводящая к образованию 2-ацил-7-фтор-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов.

2.5. Синтез 7-аминопроизводных 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксдов

Заключительным направлением синтетических работ стала модификация структуры 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов с целью получения новых производных, имеющих перспективный профиль физико-химических и биологических свойств, а также анализа роли заместителей в положениях *2*, *7* и CF_3-группы в активности таких соединений.

Ранее было показано, что хиноксалин 1,4-диоксиды с атомами галогенов в бензольном кольце могут быть легко трансформированы в аминопроизводные, что позволяет получить водорастворимые производные с сохранением их высокой антипролиферативной активности и гипоксической селективности. В связи с этим было интересно изучить возможности аналогичного подхода для получения серии 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов, содержащих в бензольном кольце гетероцикла остаток циклического диамина. Таким образом, ранее разработанный

метод модификации хиноксалин 1,4-диоксидов, базирующийся на нуклеофильном замещении атомов галогенов, был апробирован для получения новых 3-трифторметильных производных. Поскольку пиперазиновое кольцо является структурным фрагментом многих препаратов, активно применяемых в медицине и ветеринарии, а также играет важную роль в антимикробных свойствах фторхинолоновых антибиотиков, таких как Ципрофлоксацин и его аналоги, этот циклический диамин был использован в качестве *N*-нуклеофила для получения серии 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов [161].

Однако, попытки проведения нуклеофильного замещения атома галогена в производных **34-41a-c** пиперазином в условиях, использованных для синтеза **16a-i** и **18-19a-i** (Схема 5, 7), оказались малоэффективными для получения их 3-трифторметильных аналогов. Так, при проведении реакции замещения галогенопроизводных 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида **34-41a-c** пиперазином в ДМФА в качестве основных продуктов образуется смесь дезоксигенированных аналогов **42** (Схема 14). Кроме того, свободные основания, образующихся в этой реакции аминопроизводных, обладали большей растворимостью в воде, чем ранее полученные аминозамещенные хиноксалин 1,4-диоксиды **16a-i** и **18-19a-i**, что существенно осложняло их выделение и очистку. Поэтому для выделения продуктов **43-49** при проведении замещения галогенов в 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидах **34-41a-c** использован моно-Boc-защищенный пиперазин. Применение менее реакционноспособного Boc-пиперазина способствовало снижению побочных реакций и упрощало хроматографическую очистку конечных продуктов. В результате подбора растворителя и соотношения реагентов удалось значительно повысить выходы (на 20-40%) Boc-производных целевых аминов **43-49a-c**. Обработка производных **34-41a-c** трёхкратным избытком Boc-пиперазина в ТГФ при комнатной температуре позволила получить с хорошими выходами Boc-производные **43-49a-c** с вариацией заместителей в положениях *2* и *6* гетероцикла (Схема 14; Таблица 13) [162]. Несмотря на то, что в литературе представлены методы получения амидов из сложных эфиров хиноксалин-2-карбоновых кислот, образование

соответствующих амидов в случае карбоэтоксипроизводного **43a-c** не наблюдалось даже при нагревании с пиперазином. Удаление защитной Boc-группы полупродуктов **43-49a-c** действием раствора HCl в диэтиловом эфире дает водорастворимую форму их гидрохлоридов. В связи с низкими выходами галогенопроизводных 2-трифторацетил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **36a-c** исследовать их реакционные свойства в реакциях нуклеофильного замещения и получить их аминопроизводные не удалось. Следует отметить, что замена карбонитрильной и фенильной групп в положении *2* и *3* хиноксалина на трифторметильный и ацильный фрагменты способствует значительному улучшению растворимости соединений **43-49** по сравнению с прозводными **16-19**.

Схема 14

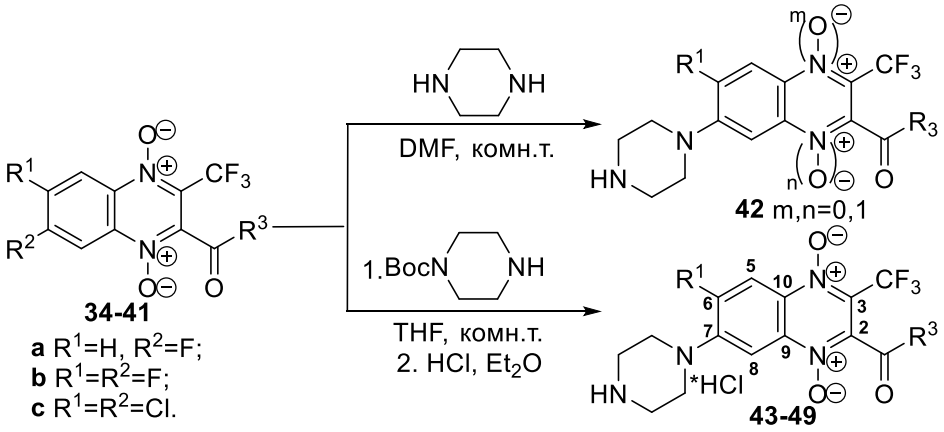
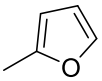
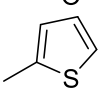
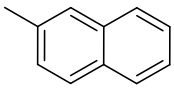
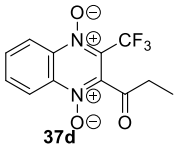
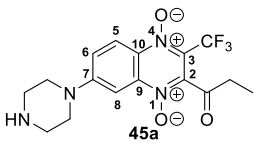
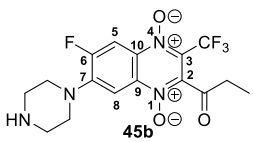
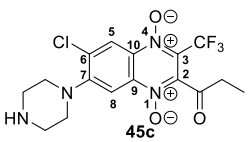


Таблица 13 – Структура и выходы 7-(пиперазин-1-ил)-2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **43-49a-c**.

Соединение	**R³**	**Выход, %**		
		R¹=H (a)	**R¹=F (b)**	**R¹=Cl (c)**
43a-c	OEt	69	62	71
44a-c	Me	83	73	88
45a-c	Et	87	75	90
46a-c	Ph	79	64	81
47a-c		65	47	66
48a-c		90	63	84
49a-c		92	58	80

Выявлено, что обработка соединений **34-41b-c** *N*-Boc-пиперазином протекает с образованием преимущественно 7-аминопроизводных **43-49b-c**. Положение аминогруппы в хиноксалиновом кольце подтверждено анализом спектров ^{13}C ЯМР на примере соединений **45b-c**. Аминогруппа в бензольном кольце хиноксалина оказывает значительное влияние на химические сдвиги сигналов в спектрах ^{13}C ЯМР, в то время как сигналы заместителей в положениях *2* и *3* смещаются незначительно. С учетом полученных ранее данных проведен анализ значений химических сдвигов сигналов в спектрах ^{13}C ЯМР новых аминопроизводных 2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида. Сравнение спектров ^{13}C ЯМР незамещенного по бензольному ядру 2-пропионил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида (**37d**) с соответствующими сигналами аминопроизводных **45a-c** показало, что, как и для ранее синтезированных аналогов, из-за сопряжения с аминогруппой, наибольшие изменения величин химических сдвигов сигналов атомов углерода производных **45a-c** наблюдались в положениях *3* и *10* хиноксалинового ядра (Таблица 14). Эти изменения согласуются (по величине и знаку) с инкрементами (I^C) для третичной аминогруппы в спектрах ^{13}C ЯМР бензола и полиароматических соединений [154, 155].

Таблица 14 – Химические сдвиги ^{13}C (δ_C, м.д.) и характеристические инкременты (I^C) для разностей химических сдвигов ^{13}C (относительно 3-трифторметил-2-пропионил-хиноксалин 1,4-диоксида (**37d**)) для пиперазиновой группы в производных **45a-c**.

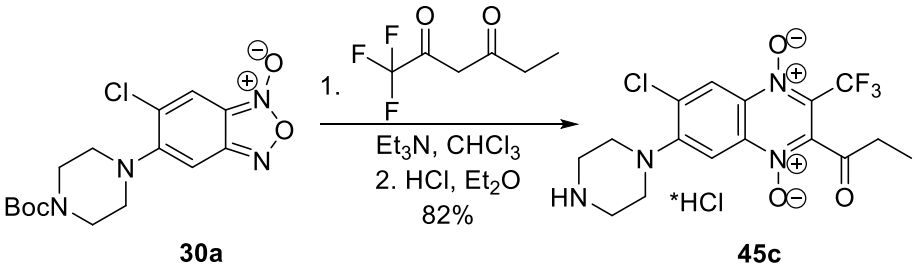
№	 **37d**	 **45a**	 **45b**	 **45c**			
	δ_C	**δ_C**	**I^C**	**δ_C (*J*, Гц)**	**I^C**	**δ_C**	**I^C**
C-2	138.44	138.7	+0.3	136.2	−2.2	138.0	+0.3
C-3	128.2	124.4	−3.8	126.5	−1.7	127.3	−3.8
C-9	138.41	139.6	+1.2	138.4	−0.03	138.9	+1.2
C-10	138.3	131.4	−6.9	133.5 (*J*=11.5)	−4.8	134.3	−6.9

Таким образом, величины химических сдвигов в спектрах ^{13}C ЯМР на примере соединений **45a-c** полностью согласуются с приписываемыми

структурами продуктов реакции нукеофильного замещения. Структура полученных 2-пропионилпроизводных **45b-c** свидетельствует, о том, что атомы галогенов в положении *6* и *7* исходных дигалогенопроизводных **34-41b-c** существенно различаются по реакционной способности. Предположено, что высокая региоселективность замещения атома галогена в положении *7* 6,7-дигалогено-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **34-41b-c** связана с более сильным электроноакцепторным характером трифторметильной группы в положении *3*, чем кетогруппы в положении *2* гетероцикла. Атака нуклеофила по С7 атому углерода приводит к образованию более устойчивого комплекса Мезенгеймера, чем при атаке соседнего атома С6 в 6,7-дигалогено-3-трифторметилпроизводных **34-35b-c** и **37-41b-c**.

Принимая во внимание полученные результаты, было предположено, что встречный синтез может дополнительно подтвердить положение аминогруппы в 3-трифторметильных производных **43-49b-c**, полученных нуклеофильным замещением. Для проверки этого предположения была проведена конденсация 5-аминобензофуроксана **30a** с 1,1,1-трифторгексан-2,4-дионом в условиях, аналогичных получению 7-аминопроизводных **31-32** (Схема 10, 11). В результате был получен хиноксалин 1,4-диоксид **45c** (Схема 15), по физико-химическим и спектральным характеристикам идентичный производному **45c**, синтезированному ранее замещением атома хлора хиноксалин 1,4-диоксида **37c** (Схема 14). Идентичность образцов 7-(пиперазин-1-ил)-2-пропионил-3-трифторметил-6-хлорхиноксалин 1,4-диоксида (**45c**), полученного различными способами, однозначно подтверждена спектральными методами анализа (ЯМР спектроскопией, масс-спектрометрией высокого разрешения) и данными ВЭЖХ.

Схема 15



30a **45c**

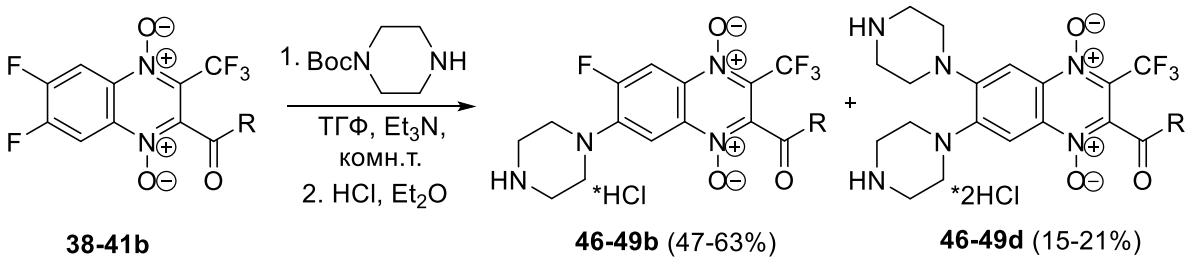
Исследование реакционной способности атомов галогенов 6,7-дигалогенопроизводных хиноксалин 1,4-диоксидов показало, что фторпроизводные существенно превосходили хлораналоги как по скорости реакции, так и по выходу целевых аминопроизводных. Однако обнаружено, что в случае 6,7-дифтор-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **38-41b**, содержащих ароматический и гетероароматический фрагмент в положении *2*, атом фтора в положении *6* гетероцикла также подвергался реакции нуклеофильного ароматического замещения. Так, при обработке 6,7-дифторпроизводных **38-41b** избытком *N*-Boc-пиперазина в ТГФ целевые монозамещенные Boc-полупродукты **46-49b** образовывались наряду с побочными продуктами дизамещения **46-49d** (Схема 16). Промежуточные Boc-производные **46-49d** были также преобразованы в соответствующие дигидрохлориды целевых соединений **46-49d** путем обработки насыщенным раствором HCl в эфире. Подвижность атома галогена в положении *6* 6,7-дифтор-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **38-41b** в реакции замещения может быть объяснена бóльшим электроноакцепторным влиянием заместителя в положении *2* хиноксалина за счет дополнительного акцепторного эффекта ароматического/гетероароматического ядра в сравнении с их алкил- и алкокси-аналогами **34-35**, **37**. Более того, полученные аминопроизводные **46-49b** оказались наименее устойчивыми из полученной серии 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **43-49**. Примечательно, что при проведении реакции замещения в тех же условиях в ряду ранее описанных 6,7-дифторпроизводных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида (например, производные **18-19**, Схема 7) получить продукты дизамещения не удалось.

Следует также отметить, что наряду с большей реакционной способностью 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов в реакции с *N*-нуклеофилами, их аминопроизводные лабильны в условиях реакции, а также выделения и очистки в сравнении с хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидами (производные **16-33**). Характерное для этих соединений свойство может быть объяснено наличием сильных электроноакцепторных заместителей в положении *2* и *3* гетероцикла.

Строение всех синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР-

спектроскопии (^{1}H, ^{13}C), УФ-спектроскопии. Индивидуальность и чистота целевых соединений (>95%) подтверждена методом ВЭЖХ и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS-ESI).

Схема 16



38-41b **46-49b** (47-63%) **46-49d** (15-21%)

Таким образом, в ходе выполнения заключительного этапа диссертационного исследования была изучена реакционная способность галогенопроизводных 2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов в реакции нуклеофильного замещения пиперазином. Выявлена высокая региоселективность замещения атома галогена в 6,7-дигалогенозамещенных 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидах, приводящая к соответствующим 7-аминопроизводным. Анализ реакции нуклеофильного замещения показал, что диоксидный фрагмент в производных 3-трифтометилхиноксалин 1,4-диоксида более лабилен и легко восстанавливается при действии аминов в противоположность хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидам (соединения **16-19**, Схема 5-8). Продемонстрирована региоселективность реакции Бейрута между 5-амино-6-хлорпроизводными бензофуроксана и 1-ацил-3,3,3-трифторацетонами, приводящая к образованию 7-замещенных 2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов.

2.6. Биологические свойства производных хиноксалин 1,4-диоксида

Исследование биологических свойств ранее описанных хиноксалин 1,4-диоксидов выявило корреляции между антимикробной активностью и липофильностью, а также цитотоксичностью и наличием карбонитрильного фрагмента в положении *2* гетероцикла [149]. Ввиду этого были синтезированы новые производные хиноксалин 1,4-диоксида для исследования влияния структурных особенностей на биологические свойства и расширения сведений о мишенях и путях индуцируемой клеточной гибели соединениями этого ряда.

2.6.1. Антипролиферативная активность производных хиноксалин 1,4-диоксида

Скрининг антипролиферативной активности новых производных хиноксалин 1,4-диоксида был проведён методом МТТ-теста в отношении аденокарцином молочной железы (MCF-7, MDA-MB231) в условиях нормоксии (21% O_2) и гипоксии (1% O_2) в сравнении с Доксорубицином (DOX), Цисплатином (CisPt) и Тирапазамином (TPZ) в лаборатории онкопротеомики НИИ канцерогенеза Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (зав. лабораторией онкопротеомики, к.б.н. Щербаков А.М.). Антипролферативная активность соединений на клетках промиелоцитарного лейкоза человека К562 и карциномы толстой кишки HCT116 и их сублиний с МЛУ (К562/4 и HCT116p53KO) была изучена в ФГБНУ НИИНА им. Г.Ф. Гаузе (к.х.н. Деженкова Л.Г.).

2.6.1.1. Антипролиферативная активность галогенопроизводных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов

Ранее было показано, что 3-фенил-6,7-дифторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (**12a**) активно ингибирует рост опухолевой линии промиелоцитарного лейкоза человека (К562) и ее резистентную сублинию К562/4. Тем не менее, замещение атомов фтора в положении *6* и *7* гетероциклического ядра на водород характеризуется снижением IC_{50} почти в 30 раз в отношении клеток К562 [143,

153]. Эти данные показывают, что атом галогена оказывает сильное влияние на антипролиферативную активность производных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида. Поэтому следующим этапом в проведении SAR-анализа стало исследование влияния заместителей в бензольном кольце гетероцикла в цитотоксичности хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **3-13** (Таблица 15).

Установлено, что введение двух атомов галогена в структуру хиноксалина (соединения **12a**, **13a**) приводит к увеличению цитотоксичности таких производных, но снижает их индекс гипоксической селективности в отношении опухолевых клеток аденокарцином молочной железы (MCF-7, MDA-MB-231), в то время как монозамещенные производные **3-11** проявляют меньшую цитотоксичность, но большую селективность в условии гипоксии. Оказалось, что варьирование как положения, так и природы заместителя в 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиде приводит к принципиальному изменению способности ингибировать рост опухолевых клеток такими соединениями.

В частности, наблюдалось снижение цитотоксичности (в 3-5 раз) и гипоксической селективности (в 2-2.5 раза) для 6-галогенозамещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **6-8b** в сравнении с их региоизомерными аналогами **6-8a**. В тоже время, в случае метоксикарбонильной- и сульфонамидопроизводных **9a**, **9b** и **11a**, **11b** соответственно наблюдался существенный рост активности (в 1.5-3 раза) 6-изомеров в условиях нормоксии в отличие от их галогенозамещенных аналогов **6-8a** и **6-8b**. Тем не менее, не было обнаружено различий в цитотоксичности трифторметильных производных **10a** и **10b**. Следует отметить, что наличие CF_3-группы в бензольном кольце хиноксалина увеличивает цитотоксические свойства соединений **10a** и **10b** в условиях гипоксии и нормоксии. Так, наиболее активными в ряду производных **4-13** оказались трифторметилзамещенные изомеры **10a** и **10b**. Важно, что введение электронодонорных групп (например, метильной или метокси) в положение *7* хиноксалинового ядра (соединения **5a** и **6a**) приводит к существенному снижению антипролиферативной активности в нормоксии, однако повышает селективность этих производных в условиях гипоксии. Таким образом, наиболее гипоксия-

селективным в отношении обеих линий аденокарцином молочной железы среди соединений **4-13** оказалось 7-метокси-производное **5a**. В целом, все синтезированные производные **4-13** продемонстрировали в 8-10 раз большую ингибирующую способность в условиях нормоксии для протестированных опухолевых линий по сравнению с эталонным препаратом TPZ.

Отличительной чертой большинства полученных производных является высокая активность в отношении клеточных линий, находящихся в условии гипоксии. Установлено, что гибель опухолевых клеток MCF-7 и MDA-MB-231 в условиях гипоксии связана с генерацией активных форм кислорода и ингибированием сигнального пути HIF-1α, приводящем к снижению транскрипции VEGF-A [143, 149].

Таблица 15 – Антипролиферативная активность (МТТ-тест) хиноксалин 1,4-диоксидов **3-11** и **12-13a**, а также препарата сравнения Тирапазамина (TPZ) в отношении клеток MCF-7, MDA-MB-231 в условиях нормоксии и гипоксии (72 ч инкубации).

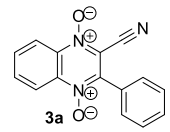
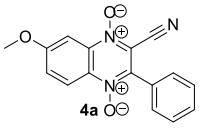
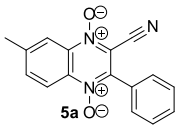
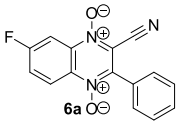
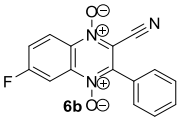
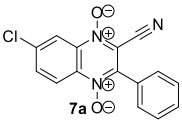
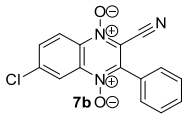
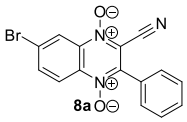
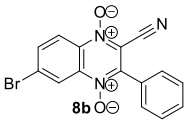
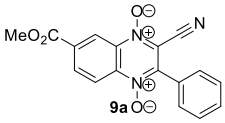
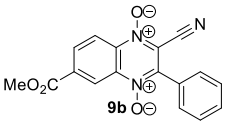
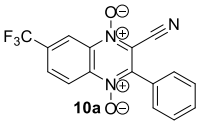
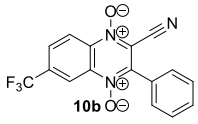
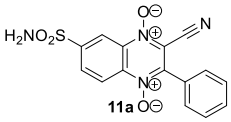
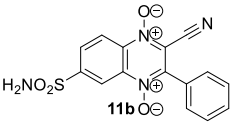
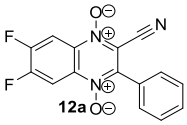
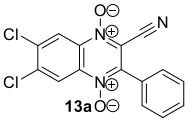
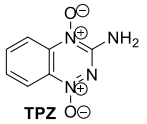
Соединение	**IC_{50}, мкМ**					
	MCF-7			**MDA-MB-231**		
	Н[б]	Г[в]	**HCR[a]**	Н[б]	Г[в]	**HCR[a]**
 **3a**	9.3±0.5	1.7±0.3	5.5	н.д.	н.д.	–
 **4a**	19.0±0.9	3.1±0.2	6.1	11.5±0.6	2.8±0.1	4.1
 **5a**	>25±1.3	8.1±0.4	>6	5.3±0.3	1.8±0.09	2.9
 **6a**	2.8±0.14	0.8±0.04	3.5	5.3±0.3	3.1±0.2	1.7
 **6b**	13.2±0.7	5.4±0.3	2.5	5.0±0.3	3.8±0.2	1.3
 **7a**	3.0±0.2	0.6±0.03	5.2	4.6±0.2	3.0±0.2	1.5

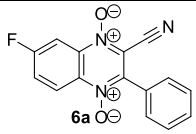
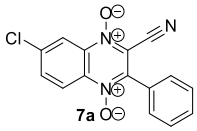
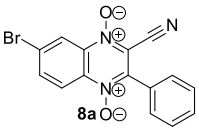
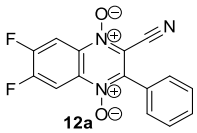
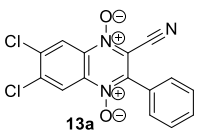
Таблица 15 – Продолжение.

Соединение	IC_{50}, мкМ					
	MCF-7			MDA-MB-231		
	Н[б]	Г[в]	HCR[a]	Н[б]	Г[в]	HCR[a]
 7b	14.6±0.7	7.0±0.4	2.1	6.0±0.3	4.0±0.2	1.5
 8a	2.4±0.1	0.6±0.03	3.8	4.2±0.2	3.3±0.2	1.3
 8b	8.0±0.4	5.6±0.2	1.4	5.9±0.3	3.6±0.2	1.6
 9a	10.5±0.7	2.4±0.2	4.4	н.д.	н.д.	–
 9b	3.5±0.2	2.3±0.2	1.5	н.д.	н.д.	–
 10a	0.8±0.1	0.3±0.1	2.9	н.д.	н.д.	–
 10b	0.8±0.1	0.3±0.1	2.9	н.д.	н.д.	–
 11a	4.8±0.2	1.3±0.3	3.7	н.д.	н.д.	–
 11b	3.5±0.2	0.9±0.3	3.9	н.д.	н.д.	–
 12a	1.0±0.2	0.9±0.08	1.1	0.4±0.05	0.3±0.04	1.3
 13a	2.7±0.3	0.6±0.05	4.6	0.9±0.1	0.6±0.07	1.5
 TPZ	24.2±2.0	4.5±0.5	5.4	39.5±4.1	22.0±2.4	1.8

[a]Индекс гипоксической селективности, HCR=(IC_{50}, нормоксия)/(IC_{50}, гипоксия);
[б]Нормоксия: 21% кислорода;
[в]Гипоксия: 1% кислорода.

Поскольку развитие МЛУ в опухолевых клетках часто ограничивает ответ злокачественных новообразований на химиотерапию, была исследована способность полученных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов обходить механизмы МЛУ. Соединения-лидеры **6-8a** и **12-13a** в микромолярных концентрациях (IC_{50}=0.8-1.1 мкМ) ингибируют рост клеток аденокарциномы толстой кишки HCT116, а также ее сублинии с МЛУ, вызванной делецией гена супрессора опухолей p53 HCT-116p53KO. В отличие от препарата сравнения Доксорубицина (DOX, RI=5) производные **6-8a** и **12-13a** имеют близкие значения цитотоксичности в отношении обеих клеточных линий с индексом резистентности (RI) близким к 1 (Таблица 16). С помощью p53-зависимого люциферазного теста было доказано, что апоптоз опухолевых клеток индуцируется по p53-независимому механизму [143].

Таблица 16 – Антипролиферативная активность (IC_{50}, мкМ) некоторых галогенозамещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов для опухолевых клеток HCT-116 и ее резистентной сублинии HCT-116p53KO, а также клеток K562 и сублинии с P-gp опосредованной МЛУ K562/4.

Соединение	**IC_{50} (мкМ)**					
	HCT-116	**HCT-116p53KO**	**RI[a]**	**K562**	**K562/4**	**RI[a]**
 **6a**	25.0±2.5	26.0±2.9	1.0	н.д.	н.д.	–
 **7a**	50.0±6.0	>50.0	>1	1.5±0.2	3.1±0.3	2.0
 **8a**	9.0±1.0	10.0±1.1	1.1	н.д.	н.д.	–
 **12a**	1.8±0.2	1.6±0.2	0.9	0.3±0.1	0.4±0.1	1.3
 **13a**	2.8±0.4	2.4±0.3	0.9	1.2±0.2	1.6±0.2	1.3
DOX	0.4±0.05	2.0±0.2	5.0	0.2±0.1	5.0±0.5	25.0

[a]RI – индекс резистентности; RI=(IC_{50}, HCT-116p53KO))/(IC_{50}, HCT-116).

Сверхэкспрессия трансмембранных АТФ-зависимых транспортеров является одним из наиболее распространенных механизмов МЛУ опухолевых клеток [163]. Производные **6-8a** и **12-13a** также преодолевают МЛУ клеток К562/4 с экспрессией трансмембранного транспортера P-gp (Таблица 16). Соединения **12-13a** продемонстрировали высокую цитотоксичность для клеток К562 и К562/4 (RI~1), в то время как активность препарата сравнения доксорубицина оказалась значительно ниже в отношении резистентной сублинии (DOX, RI=25).

Таким образом, результаты скрининга показывают решающую роль заместителей и их положения в бензольном кольце хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов в их цитотоксических свойствах, что следует учитывать при их дальнейшей оптимизации.

2.6.1.2. Антипролиферативная активность аминозамещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов

Изучение серии аминозамещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **16-19** (Схема 5-7) показало, что как структура, так и положение аминогруппы существенно влияют на уровень антипролиферативной активности и растворимость таких соединений.

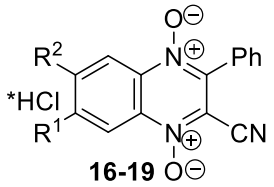
Производные этого хемотипа блокируют рост опухолевых клеток аденокарцином молочной железы (MCF-7, MDA-MB-231) в микромолярных концентрациях (Таблица 17) [157, 164]. Более того, цитотоксичность большинства синтезированных соединений в отношении обеих клеточных линий возрастала в 5-40 раз в условиях гипоксии. Обнаружено, что положение аминогруппы в структуре 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида играет важную роль в биологической активности. Так, десятикратное снижение цитотоксичности в отношении клеток MCF-7 в условиях нормоксии и гипоксии, а также гипоксической селективности (в 2.3 раза) наблюдалось для 6-моноаминопроизводного **17a** в сравнении с его региоизомером **16a**. Более выраженное падение активности 6-моноаминопроизводного **17a** отмечено для клеток MDA-MB-231 как в нормоксии (18.5 раза), так и гипоксии (27.5 раза), а

также снижение гипоксической селективности (в 3.3 раза) относительно его 7-замещенного аналога **16a**. Следует отметить, что подобные различия в противоопухолевых свойствах наблюдались и для исходных изомерных 7(6)-фторпроизводных **6a** и **6b** [149].

Наибольшую активность и гипоксическую селективность среди синтезированной серии **16-19** проявило производное (*R*)-3-аминопирролидина **(*R*)-16f**, которое оказалось в 7 раз более селективным, чем референсный гипоксический цитотоксин TPZ в отношении клеточной линии MCF-7 и в 11 раз более активным для клеток MDA-MB-231 со значением HCR=20.3. Его стереоизомер (*S*)-**16f** имел близкий профиль противоопухолевой активности. Тем не менее, 6-(*S*)-аминопирролидин-7-хлорпроизводное **(*S*)-19f** со значением HCR=11.6 оказалось значительно более селективным по сравнению с его антиподом **(*R*)-19f** (HCR=1.0). В ряду галогенозамещенных 6-аминопроизводных **18-19a-i** наибольшую гипоксическую селективность продемонстрировали производные **18e** и **19e**, которые соответственно в 9 и 13 раз более активно подавляли рост опухолевых клеток MCF-7 в условиях гипоксии, чем TPZ, а также в 9 и 17 раз были более активными в отношении линии MDA-MB231.

Выявлены корреляции между структурой диаминового фрагмента и цитотоксичностью, а также гипоксической селективностью серии производных **16-19** в условиях гипоксии. Так, строение концевой аминогруппы 3-фенил-хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов существенно влияет на их активность. В большинстве случаев введение дистальных алкильных групп в остаток пиперазина несколько увеличивает селективность в условиях гипоксии, однако негативно сказывается на цитотоксичности (в 2-5 раз ниже) соединений **16-19** с диаминами **b**, **d** и **e** (за исключением производных **16d**, **18b** и **19b**). Обнаружено, что первичные аминогруппы в структуре циклического диамина (соединения **16f-h** и **18-19f-h**) способствуют повышению растворимости таких производных в водных средах. Следует отметить, что 7-аминозамещенные 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды **16a-i** оказались наиболее гипоксия-селективными цитотоксинами (HCR=10-41) среди полученной серии аминопроизводных **16-19**.

Таблица 17 – Структуры и цитотоксичность (IC_{50}) 7(6)-амино-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **16-19** в условиях нормоксии и гипоксии для клеток рака молочной железы (MCF-7, MDA-MB-231).



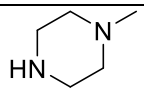
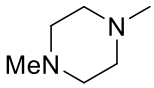
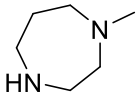
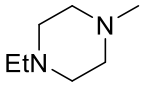
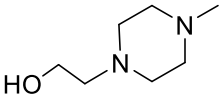
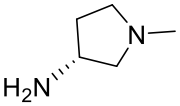
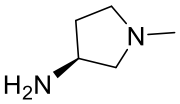
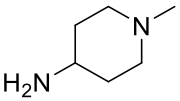
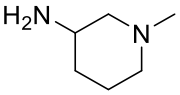
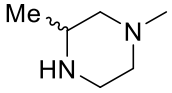
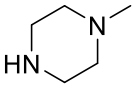
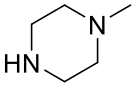
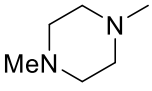
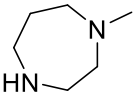
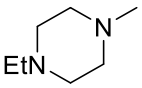
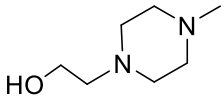
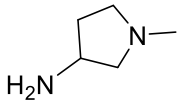
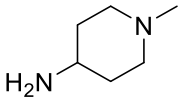
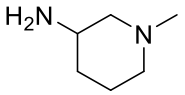
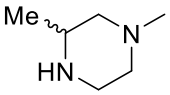
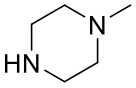
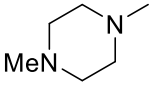
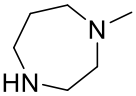
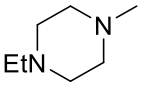
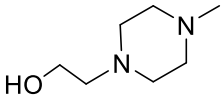
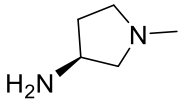
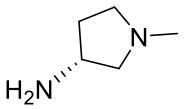
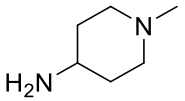
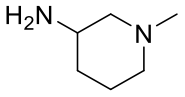
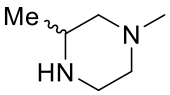
№	R^1	R^2	IC_{50} (мкМ)					
			MCF-7		HCR[a]	MDA-MB-231		HCR[a]
			Н[б]	Г[в]		Н[б]	Г[в]	
16a		H	1.8±0.3	0.2±0.1	10.6	2.5±0.1	0.2±0.1	14.8
16b		H	5.2±1.0	0.3±0.1	17.3	8.2±1.6	0.4±0.1	21.0
16c		H	3.3±0.6	0.2±0.1	13.6	5.0±1.0	0.3±0.1	18.7
16d		H	10.1±2.0	1.3±0.3	7.8	8.7±1.7	1.6±0.3	5.4
16e		H	10.5±2.1	0.8±0.2	12.9	16.4±3.3	0.9±0.2	17.1
(*R*)-16f		H	4.7±0.9	0.1±0.03	36.3	9.9±1.8	0.5±0.07	20.3
(*S*)-16f		H	3.1±0.6	0.1±0.06	30.8	7.6±1.5	0.3±0.1	22.4
16g		H	5.4±1.0	0.1±0.03	41.2	9.9±2.0	0.5±0.1	19.5
16h		H	8.1±1.6	0.8±0.1	9.8	8.6±1.7	1.2±0.2	7.2
16i		H	1.9±0.4	0.2±0.1	9.9	4.5±0.9	0.2±0.1	18.8
17a	H		17.5±1.1	3.7±0.2	4.7	24.0±2.1	5.3±1.3	4.5
18a	F		2.0±0.1	0.4±0.03	4.7	1.5±0.1	0.4±0.01	4.3
18b	F		2.8±0.1	2.1±0.1	1.3	4.5±0.5	0.6±0.1	7.4
18c	F		4.3±1.6	2.3±0.2	1.9	4.7±1.5	1.9±1.0	2.4
18d	F		3.4±0.3	0.7±0.04	4.9	3.2±0.2	0.5±0.01	6.4

Таблица 17 – Продолжение.

№	R^1	R^2	IC_{50} (мкМ)					
			MCF-7		HCR[а]	MDA-MB-231		HCR[а]
			Н[б]	Г[в]		Н[б]	Г[в]	
18e	F		7.9±1.8	0.9±0.04	8.8	10.5±2.3	1.2±0.2	9.1
18f	F		2.7±1.1	1.6±1.0	1.7	6.2±3.1	1.3±0.1	4.8
18g	F		1.9±0.1	0.4±0.03	4.5	1.4±0.1	0.3±0.01	4.4
18h	F		2.6±0.1	0.4±0.05	6.5	1.8±0.5	0.4±0.02	4.5
18i	F		1.8±0.1	0.6±0.03	3.1	1.5±0.1	0.3±0.02	5.0
19a	Cl		0.8±0.05	0.2±0.02	3.6	0.9±0.05	0.3±0.02	3.1
19b	Cl		2.6±0.1	0.9±0.1	2.7	1.5±0.1	0.4±0.1	4.2
19c	Cl		2.3±0.6	1.0±0.1	2.2	0.5±0.1	0.7±0.1	0.7
19d	Cl		2.1±0.1	0.5±0.05	4.2	1.2±0.1	0.3±0.03	4.0
19e	Cl		3.4±0.3	0.9±0.04	12.9	16.4±3.3	0.9±0.2	17.1
(*S*)-19f	Cl		1.9±0.1	0.2±0.02	11.6	1.7±0.1	0.5±0.05	3.8
(*R*)-19f	Cl		1.3±0.1	1.1±0.1	1.0	0.9±0.1	0.6±0.05	2.0
19g	Cl		0.7±0.01	0.3±0.01	2.6	0.6±0.01	0.3±0.01	2.0
19h	Cl		3.5±1.0	0.6±0.05	6.1	4.7±1.5	0.7±0.02	6.7
19i	Cl		0.6±0.08	0.2±0.03	2.8	0.5±0.07	0.2±0.02	2.3
	TPZ		24.2±3.3	4.5±1.1	5.4	39.5±5.4	22.0±2.1	1.8
	DOX		0.3±0.03	0.4±0.03	0.7	0.3±0.1	0.2±0.07	1.5
	CisPt		8.3±1.7	11.4±2.3	0.7	13.0±2.6	16.0±3.2	0.8

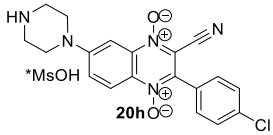
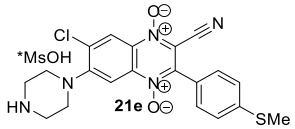
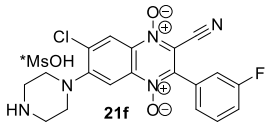
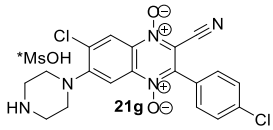
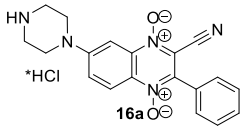
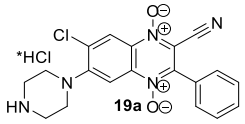
[а]Индекс гипоксической селективности, HCR=(IC_{50}, нормоксия)/(IC_{50}, гипоксия);
[б]Нормоксия: 21% кислорода;
[в]Гипосия: 1% кислорода.

Таким образом, большинство аминопроизводных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида имеют более высокую цитотоксичность в отношении клеток, находящихся в условиях гипоксии, в то время как активность препаратов сравнения, применяемых для лечения рака молочной железы (DOX и CisPt), слабо зависит от уровня кислорода в злокачественных клетках.

В целом, введение атома галогена в положение *7* хиноксалина (соединения **18-19**) приводит к существенному росту цитотоксической активности в отношении обеих клеточных линий, однако снижает гипоксическую селективность по сравнению с их 7-аминозамещенными аналогами **16a-i**. Так, 7-галогенопроизводные **18-19a-i** продемонстрировали в 8–16 раз большую цитотоксичность в отношении клеток MCF-7 и MDA-MB-231 как в условиях нормоксии, так и гипоксии, чем их негалогенированные аналоги **16a-i** соответственно. Примечательно, что атом хлора в положении *7* хиноксалина (соединения **19a-i**) приводит к росту противоопухолевого потенциала для обеих клеточных линий, однако снижает гипоксическую селективность и растворимость этих производных по сравнению с их 7-фторзамещенными аналогами **18a-i**.

Следующим этапом в изучении взаимосвязи структура–активность стало исследование роли фенильного фрагмента в положении *3* хиноксалин-2-каронитрил 1,4-диоксида. Сравнение антипролиферативной активности 3-арил-хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **20h**, **21e-g** и их аналогов **16a** и **19a** в отношении клеток рака молочной железы (MCF-7, MDA-MB231) показало, что заместители в *мета*- и *пара*-положении фенильного радикала, снижают как цитотоксичность в условиях нормоксии и гипоксии, так и растворимость в водных средах (Таблица 18). Интересно, что клетки MCF-7 более чувствительны к 3-арилзамещенным производным хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида. Обнаружено, что введение тиометильной группы (соединение **21e**) негативно сказалось на гипоксической цитотоксичности (HCR<1) в отношении клеток MDA-MB-231. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что заместители в фенильном кольце в положении *3* гетероцикла также играют важную роль в антипролиферативных свойствах хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов.

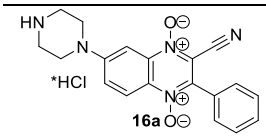
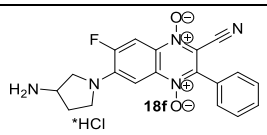
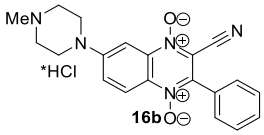
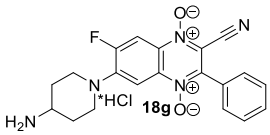
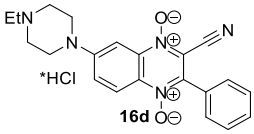
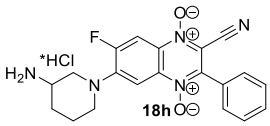
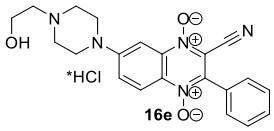
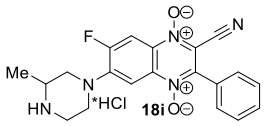
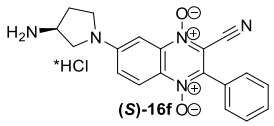
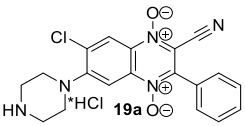
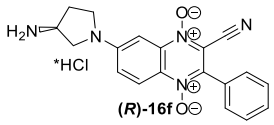
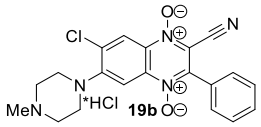
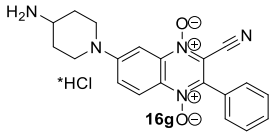
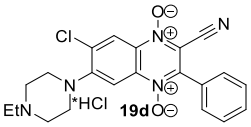
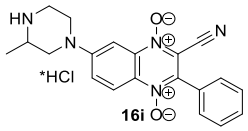
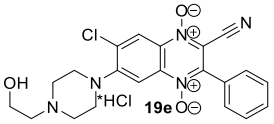
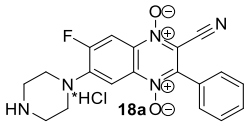
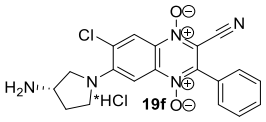
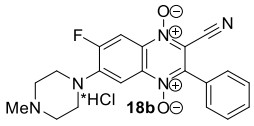
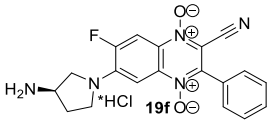
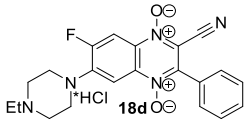
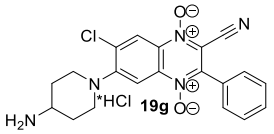
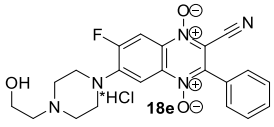
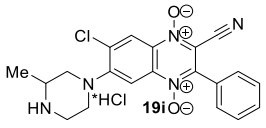
Таблица 18 – Антипролиферативная активность (IC_{50}, мкМ) некоторых 3-арилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов в отношении клеток рака молочной железы MCF-7, MDA-MB231.

Соединение	MCF-7, IC_{50}, мкМ		HCR[а]	MDA-MB-231, IC_{50}, мкМ		HCR[а]
	N[б]	H[в]		N[б]	H[в]	
 20h	5.0±0.5	3.9±0.4	1.3	7.6±0.8	2.2±0.2	3
 21e	1.9±0.2	0.8±0.1	2.4	0.4±0.1	0.8±0.1	0.6
 21f	3.3±0.3	0.7±0.08	5	4.5±0.3	0.8±0.08	6
 21g	1.0±0.1	0.6±0.06	1.6	3.1±0.3	0.8±0.08	4
 16a	1.8±0.3	0.2±0.1	10.6	2.5±0.1	0.2±0.1	14.8
 19a	0.8±0.05	0.2±0.02	3.6	0.9±0.05	0.3±0.02	3.1

[а]Индекс гипоксической селективности, HCR=(IC_{50}, нормоксия)/(IC_{50}, гипоксия);
[б]Нормоксия: 21% кислорода;
[в]Гипосия: 1% кислорода.

Стоит также отметить, что клеточная линия K562/4 с экспрессией P-gp оказалась более чем на порядок менее чувствительной к DOX, чем линия клеток дикого типа K562 (DOX, RI~12, Таблица 19). Характерной чертой серии аминопроизводных **16-19** является более высокая активность в отношении клеточной линии с МЛУ K562/4 в сравнении с DOX (Таблица 19). Большинство 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **16-19** в микромолярных концентрациях подавляют пролиферацию клеток линии дикого типа K562 и ее резистентной сублинии K562/4. Наиболее активными для протестированных клеток оказались хлорпроизводные **19a**, **19f**, **19g** и **19i**, способные ингибировать рост клеток в низких микромолярных концентрациях.

Таблица 19 – Антипролиферативная активность (МТТ-тест) хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **16-19** в отношении линии K562 и сублинии K562/4 с экспрессией P-gp.

Соединение	IC_{50} (мкМ)			Соединение	IC_{50} (мкМ)		
	K562	K562/4	RI[a]		K562	K562/4	RI[a]
 **16a**	4.8±0.6	14.3±2.1	2.9	 **18f**	4.2±0.5	2.8±0.3	0.6
 **16b**	9.4±1.3	14.5±2.0	1.5	 **18g**	5.2±0.4	12.0±1.2	2.3
 **16d**	13.5±1.3	22.0±2.2	1.6	 **18h**	5.0±0.5	6.4±0.6	1.2
 **16e**	26.0±2.5	44.0±4.2	1.7	 **18i**	8.1±0.8	5.0±0.7	0.6
 **(*S*)-16f**	15.5±2.3	19.0±2.7	1.2	 **19a**	2.0±0.3	1.5±0.2	0.8
 **(*R*)-16f**	14.4±1.7	>50	>3.5	 **19b**	4.2±0.5	4.0±0.4	0.9
 **16g**	8.0±1.0	18.8±2.3	2.4	 **19d**	6.2±0.6	4.8±0.7	0.7
 **16i**	6.5±0.7	6.2±0.6	0.9	 **19e**	13.3±1.3	8.8±1.3	0.6
 **18a**	4.2±0.5	4.0±0.6	0.9	 **19f**	4.0±0.4	4.1±0.5	1.0
 **18b**	7.0±0.6	4.8±0.7	0.7	 **19f**	2.8±0.2	4.3±0.4	1.5
 **18d**	6.0±0.9	4.8±0.7	0.8	 **19g**	2.3±0.2	4.3±0.4	1.8
 **18e**	11.8±1.1	10.5±1.6	0.9	 **19i**	2.0±0.2	1.5±0.3	0.7
DOX	0.3±0.04	3.5±0.5	11.7				

[a]RI – индекс резистентности; RI=(IC_{50}, K562/4)/(IC_{50}, K562).

Таким образом, в результате проведенных исследований были найдены соединения-лидеры **(*R*)-16f**, **18a** (Схема 5, 7), спосособные в низких субмикромолярных концентрациях ингибировать рост злокачественных клеток, находящихся в условиях гипоксии, а также показавшие высокую активность в отношении опухолевых линий с МЛУ [157]. Отличительной особенностью таких производных является высокая избирательность в отношении опухолевых клеток в условиях гипоксии с индексом гипоксической селективности в интервале 20-36.

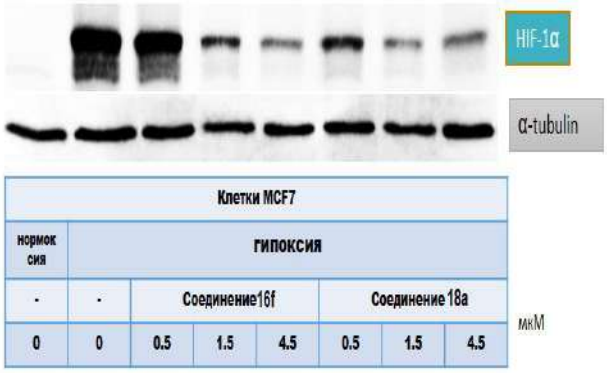
2.6.1.3. Изучение способности аминопроизводными 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида ингибировать активность сигнальных путей, активируемых в условиях гипоксии

Считается, что производные хиноксалина являются активными индукторами апоптоза опухолевых клеток [165, 166]. Например, 2-бензоил-3-фенил-6,7-дихлорхиноксалин 1,4-диоксид вызывает значительное накопление АФК в опухолевых клетках, что приводит к их гибели [167]. С целью выявления клеточных мишеней хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов для соединений-лидеров **(*R*)-16f** и **18a** было изучено их действие на гипоксия-индуцируемый фактор (HIF-1α), а также белки, вовлеченные в апоптоз и пролиферацию злокачественных клеток[8].

Как видно из Рисунка 8А, гипоксия вызывала значительное увеличение экспрессии HIF-1α в клетках MCF-7, в то время как соединения **(*R*)-16f** и **18a** снижали его экспрессию дозозависимым образом. Для анализа влияния соединений на активность HIF-1α использовали плазмиду, содержащую репортерный ген люциферазы под промотором, чувствительным к гипоксии (HRE). Контрольные клетки MCF-7 инкубировали в нормоксии для анализа базовой экспрессии репортерной плазмиды. Выявлено, что оба соединения-лидера значительно ингибируют активность HIF-1α в клетках MCF-7 (Рисунок 8Б).

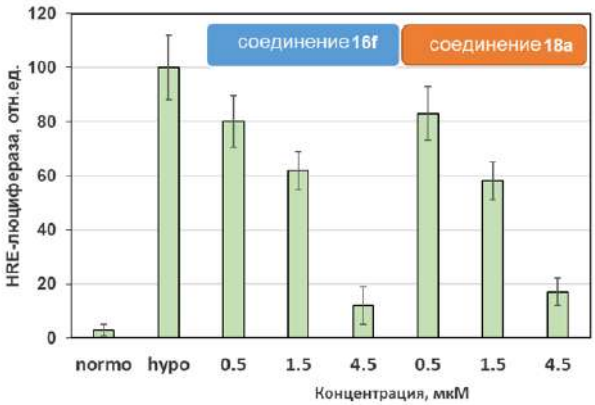
---

[8] Автор выражает глубокую благодарность к.б.н. Щербакову А.М. за исследование влияния соединений на внутриклеточные мишени (разделы 2.6.1.3., 2.6.1.5-2.6.1.6.) (РОНЦ им. Н.Н. Блохина).



Клетки MCF7							
нормоксия	гипоксия						
-	-	Соединение16f			Соединение18a		
0	0	0.5	1.5	4.5	0.5	1.5	4.5

мкМ



А Б

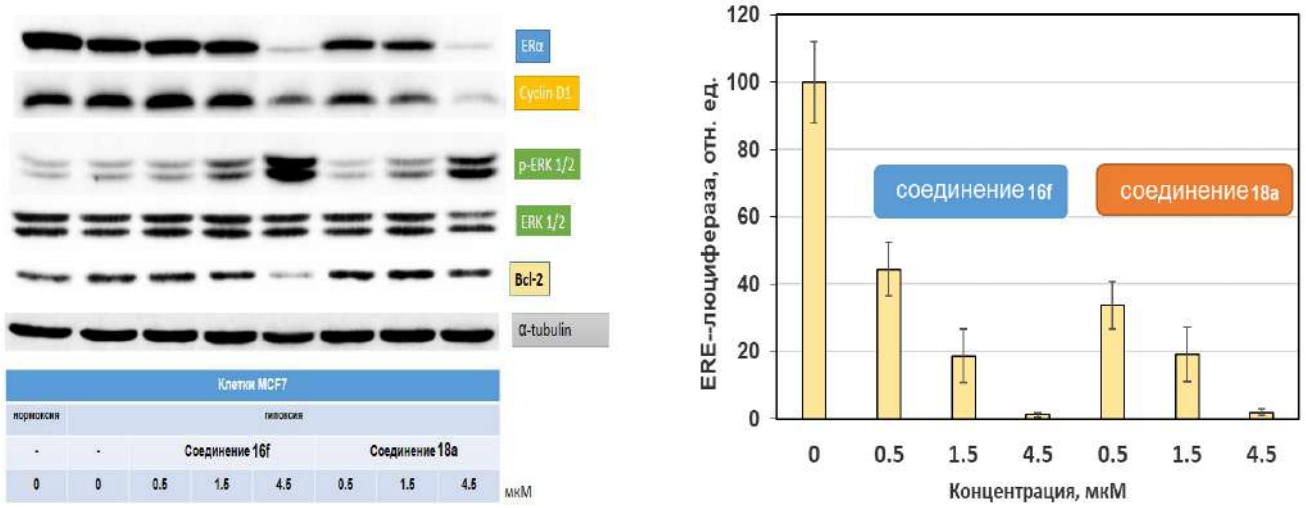
Рисунок 8А, Б – Экспрессия (А) и активность (Б) HIF-1α в клетках MCF7 после обработки соединениями **(*R*)-16f** и **18a** в условиях гипоксии (А) – 6 ч инкубации клеток с соединениями, (Б) – normo - 24 ч нормоксии (контроль), hypo - 24 ч гипоксии, HRE-люцифераза – плазмида, содержащая репортерный ген люциферазы под контролем промотора, чувствительного к гипоксии.

Известно, что производные хиноксалина проявляют антиэстрогенные эффекты в отношении гормонозависимого рака молочной железы MCF-7 [168]. Поэтому была предположена возможность модулирования стероидных сигнальных путей в клетках рака молочной железы MCF-7 новыми производными 3-фенилхиноксалин 1,4-диоксида. С 1970-х годов разработано множество антиэстрогенов (например, Тамоксифен), блокирующих активность ERα в клетках MCF-7, пролиферация которых связана с высокой активностью эстрогенового рецептора α (ERα/ESR1), и подавляющих рост эстрогенозависимых опухолей.

Инкубация клеток MCF-7 с соединениями **(*R*)-16f** и **18a** в условиях гипоксии приводит к значительному снижению экспрессии ERα. Эффект подавления ERα для соединения **18a** был более выражен, чем для **(*R*)-16f**. Циклин D1 является одним из важнейших маркеров клеточного цикла, уровень которого регулируется эстрогенами [169]. Обнаружено, что производные **(*R*)-16f** и **18a** снижают экспрессию Циклина D1 в клетках MCF-7 (Рисунок 9А).

Анализ активности экспрессии рецептора эстрогена с использованием плазмид, содержащих ген люциферазы, под контролем промотора с эстроген-чувствительными элементами (ERE-люцифераза) показывает, что активность

люциферазы, индуцированной 17β-эстрадиолом, снижалась после обработки хиноксалинами **(*R*)-16f** и **18a** (Рисунок 9Б). Таким образом, соединения-лидеры **(*R*)-16f** и **18a** ингибируют экспрессию и активность ERα в условиях гипоксии.



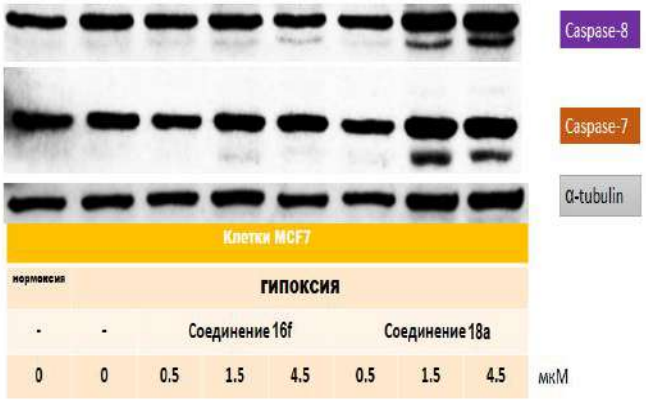
А Б

Рисунок 9А, Б – (А) – Иммуноблоттинг с антителами к ERα, Циклину D1, Bcl-2 и (p-) ERK 1/2 образцов клеток MCF7, инкубированных с **(*R*)-16f** и **18a**. (Б) – Активность ERα в клетках MCF-7 после инкубации с **(*R*)-16f** и **18a**.

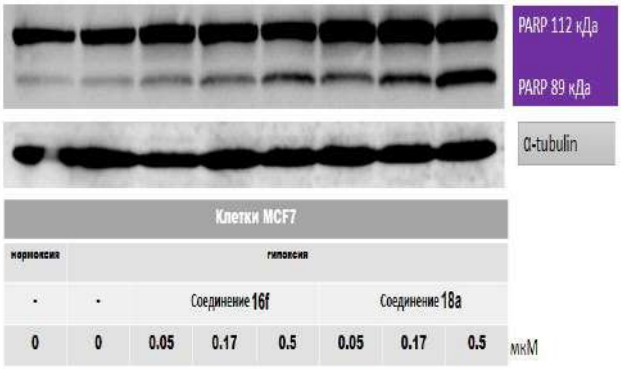
Сигнальный путь киназ ERK вовлечен в контроль пролиферации и гибели клеток по механизмам апоптоза и аутофагии [170-172]. Цитотоксические агенты и стимулы, повреждающие ДНК, а также соединения с гормональной активностью активируют протеинкиназы ERK 1/2 в некоторых клетках [173, 174]. Анализ уровня ERK 1/2 в клетках MCF-7, проведенный с помощью иммуноблоттинга, показывает, что соединения **(*R*)-16f** и **18a** активируют ERK 1/2 (Рисунок 9), однако **(*R*)-16f** оказалось значительно активнее производного **18a**.

Также выявлено снижение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 в клетках MCF-7, обработанных производным **(*R*)-16f** (Рисунок 9А). Известно, что активация ERK 1/2 способствует инициации апоптоза с участием каспазы-8 [174]. Обработка клеток MCF-7 соединением-лидером **(*R*)-16f** вызвала увеличение уровня расщепленной каспазы-7 и каспазы-8 (Рисунок 10А, нижние минорные полосы). Кроме того, апоптоз характеризуется расщеплением поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP) на фрагменты размером 89 и 24 кДа [175]. Обработка клеток MCF-7 хиноксалинами **(*R*)-16f** и **18a** вызывает дозозависимое накопление

расщепленного PAPR (89 кДа), более выраженное для фторпроизводного **18a** (Рисунок 10Б). Таким образом, механизм действия соединения-лидера **(*R*)-16f** связан с индукцией апоптоза в опухолевых клетках.



А



Б

Рисунок 10А, Б – (А) – Иммуноблоттинг-анализ каспазы-7, каспазы-8, и (Б) – PARP в клетках MCF7 при обработке соединениями **(*R*)-16f** и **18a**. (А – 48 ч, Б – 72 ч). Уровни α-тубулина в образцах показаны в качестве контроля загрузки проб в гель.

Таким образом, соединения-лидеры **(*R*)-16f** и **18a** действуют на сигнальные пути рецептора эстрогенов, поддерживающих рост гормонозависимых опухолевых клеток MCF-7. Расщепление каспаз 7 и 8, а также PARP указывает на то, что соединения **(*R*)-16f** и **18a** индуцируют апоптоз. Кроме того, выявлено модулирующее действие полученных соединений на ERK 1/2 и HIF-1α [157]. Ввиду этого, хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды являются перспективной платформой для разработки антиэстрогенов, действующих в условиях гипоксии.

2.6.1.4. Антипролиферативная активность 7-амино-6-галогенохноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов

Следующим этапом исследования стало изучение влияния положения фармакофорной аминогруппы в бензольном кольце хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов на способность инигибировать рост опухолевых клеток. Сравнение активности 7-амино-6-галогенохиноксалин 1,4-диоксидов **31-32** и их 6-аминозамещенных аналогов **18-19** показало, что соединения **31-32** подавляют деление клеток MCF-7 и MDA-MB-231 в интервале от низких микромолярных до

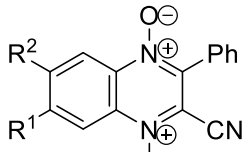
субмикромолярных концентраций (Таблица 20). Как и в случае производных **18-19**, ингибирующая способность 7-аминохиноксалин 1,4-диоксидов **31-32** возрастает в условиях гипоксии. Наиболее гипоксия-селективным в полученной серии **31-32** оказался 7-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-фенил-6-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (**32b**) со значениями HCR=39.8 и 23.3 для MCF-7 и MDA-MB-231 соответственно, что превосходит в 7.4 и 12.9 раза TPZ (HCR=5.4 и 1.8). Оказалось, что положение фрагмента диамина является важным фактором в биологической активности и галогенопроизводных этого хемотипа.

Перемещение аминогруппы из положения *6* в положение *7* хиноксалина приводит к увеличению цитотоксичности производных **31-32** в условиях нормоксии (в 2-5 раз) в сравнении с их региоизомерами **18-19**. Наибольшее влияние оказывает структура и характер заместителя в положении *6* и *7* хиноксалинового ядра. Так, производное **13h** с остатком линейного диамина оказалось неактивным в отношении опухолевых клеток. Аналогично 6-аминопроизводным **18-19** сильное влияние на цитотоксичность серии 7-аминозамещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **31-32** оказывает введение атома хлора. Однако в отличие от производных **18-19** замена атома фтора в положении *6* гетероцикла (например, соединения **31a**,**b**,**f**) на хлор снижала цитотоксичность соответствующих соединений **32a**,**b**,**f** в нормоксии, но повышала их активность и селективность в условиях гипоксии.

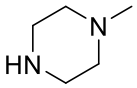
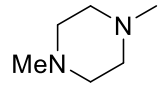
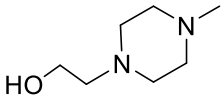
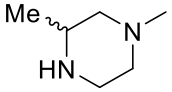
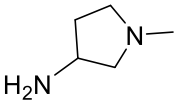
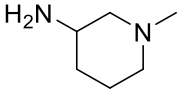
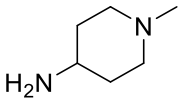
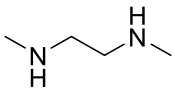
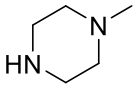
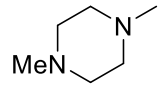
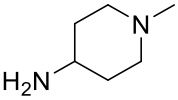
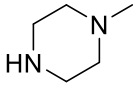
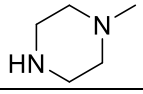
Важно отметить, что полученные 7-аминопроизводные хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида **31-32** в низких микромолярных концентрациях подавляют пролиферацию опухолевых клеток лейкоза человека K562 и, что более важно, сублинию с МЛУ K562/4, обусловленной экспрессией P-gp (Таблица 21).

Выявлено, что большинство 7-амино-6-галогено-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов менее чувствительны к выведению из опухолевых клеток P-gp-опосредованным путём, чем DOX и, как и их региоизомерные аналоги **18-19**, имеют близкую цитотоксичность в отношении клеток линии дикого типа K562 и ее резистентной сублинии K562/4. В противоположность этому DOX продемонстрировал индекс резистентности RI=11.7.

Таблица 20 – Антипролиферативная активность (МТТ, 72 ч) хиноксалин 1,4-диоксидов **31-32** для клеток MCF-7, MDA-MB-231 в условиях нормоксии и гипоксии инкубации).

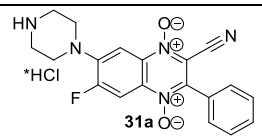
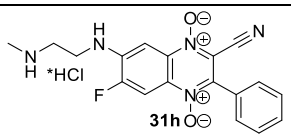
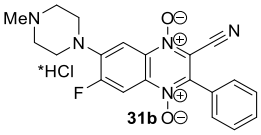
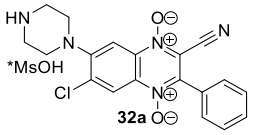
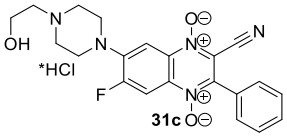
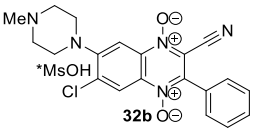
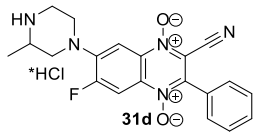
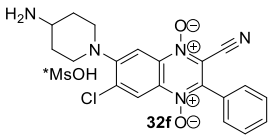
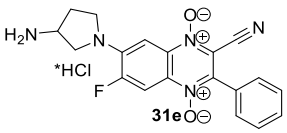
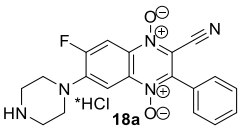
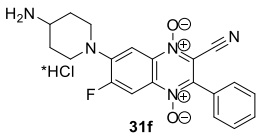
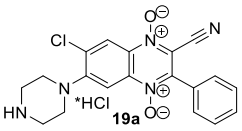
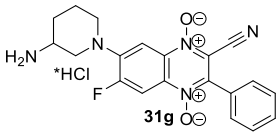


31-32

№	R^1	R^2	IC_{50} (мкМ)					
			MCF-7		HCR[a]	MDA-MB-231		HCR[a]
			N[б]	H[в]		N[б]	H[в]	
31a		F	0.7±0.2	0.6±0.2	1.2	1.4±0.6	0.6±0.2	2.3
31b		F	1.1±0.6	1.2±0.6	0.9	1.7±0.6	0.9±0.3	1.9
31c		F	1.6±0.7	0.8±0.2	2.0	3.8±1.3	1.7±0.2	2.2
31d		F	0.9±0.4	0.6±0.2	1.5	0.8±0.3	0.5±0.1	1.8
31e		F	1.9±0.9	2.1±0.9	0.9	3.1±1.5	1.6±0.9	1.9
31f		F	1.6±0.6	0.8±0.2	2.0	2.0±1.0	1.0±0.8	2.0
31g		F	0.7±0.2	0.6±0.1	1.2	1.2±0.4	0.6±0.2	2.1
31h		F	21.8±4.5	22.8±4.8	1.0	18.0±3.6	19.0±3.8	0.9
32a		Cl	0.9±0.3	0.2±0.1	4.2	1.0±0.6	0.4±0.1	2.5
32b		Cl	5.8±1.0	0.1±0.1	39.8	7.0±1.6	0.3±0.1	23.3
32c		Cl	5.0±1.0	3.8±1.1	1.3	7.6±2.0	2.2±1.1	3.5
18a	F		2.0±0.1	0.4±0.03	4.7	1.5±0.1	0.4±0.01	4.3
19a	Cl		0.8±0.05	0.2±0.02	3.6	0.9±0.05	0.3±0.02	3.1
TPZ	–	–	24.2±3.3	4.5±1.1	5.4	39.5±5.4	22.0±2.1	1.8
DOX	–	–	0.3±0.03	0.4±0.03	0.7	0.3±0.1	0.2±0.07	1.5
CisPt	–	–	8.3±1.7	11.4±2.3	0.7	13.0±2.6	16.0±3.2	0.8

[a]Индекс гипоксической селективности, HCR=(IC_{50}, нормоксия)/(IC_{50}, гипоксия);
[б]N: нормоксия, 21% кислорода;
[в]H: гипоксия, 1% кислорода.

Таблица 21 – Антипролиферативная активность (МТТ тест, IC_{50}, мкМ) 7-аминопроизводных хиноксалин 1,4-диоксида **31-32** в отношении линии клеток лейкоза человека К562 и сублинии К562/4 с гиперэкспрессией Р-гликопротеина.

Соединение	IC_{50}, мкМ			Соединение	IC_{50}, мкМ		
	K562	**K562/4**	**RI[a]**		**K562**	**K562/4**	**RI[a]**
 **31a**	1.0±0.7	1.2±0.7	1.2	 **31h**	>50±10	>50±10	>1
 **31b**	0.6±0.2	1.1±0.7	1.8	 **32a**	3.0±0.3	3.5±0.5	1.1
 **31c**	2.5±1.1	1.6±0.9	0.6	 **32b**	3.0±0.3	4.0±0.5	1.3
 **31d**	1.8±0.9	1.2±0.6	0.7	 **32f**	5.5±0.7	6.0±0.8	1.1
 **31e**	1.0±0.5	1.3±0.5	1.3	 **18a**	2.0±0.1	0.4±0.03	4.7
 **31f**	1.1±0.4	1.3±0.8	1.2	 **19a**	0.8±0.05	0.2±0.02	3.6
 **31g**	1.0±0.3	0.4±0.1	0.4	**DOX**	0.3±0.05	3.5±0.7	11.7

[a]RI, индекс резистентености, RI=IC_{50}(K562/4)/IC_{50}(K562).

Наличие атома галогена в положение *6* хиноксалина, как и в случае региоизомеров **17a** и **18-19a**, приводит к увеличению цитотоксичности производных **31a** и **32a** по сравнению с их изомером **16a**. Интересно, что как вариация атома галогена, так и положение аминогруппы в этих производных не оказывают существенного влияния на способность блокировать рост клеток лейкемии. Также введение в структуру хиноксалин 1,4-диоксида линейного диамина привело к полной потере активности производным **31h** для клеток лифолейкоза. В целом, 7-аминопроизводные 6-галогенхиноксалин-2-карбонитрила 1,4-диоксида **31-32** имеют более высокую активность (в 2-5 раз) в

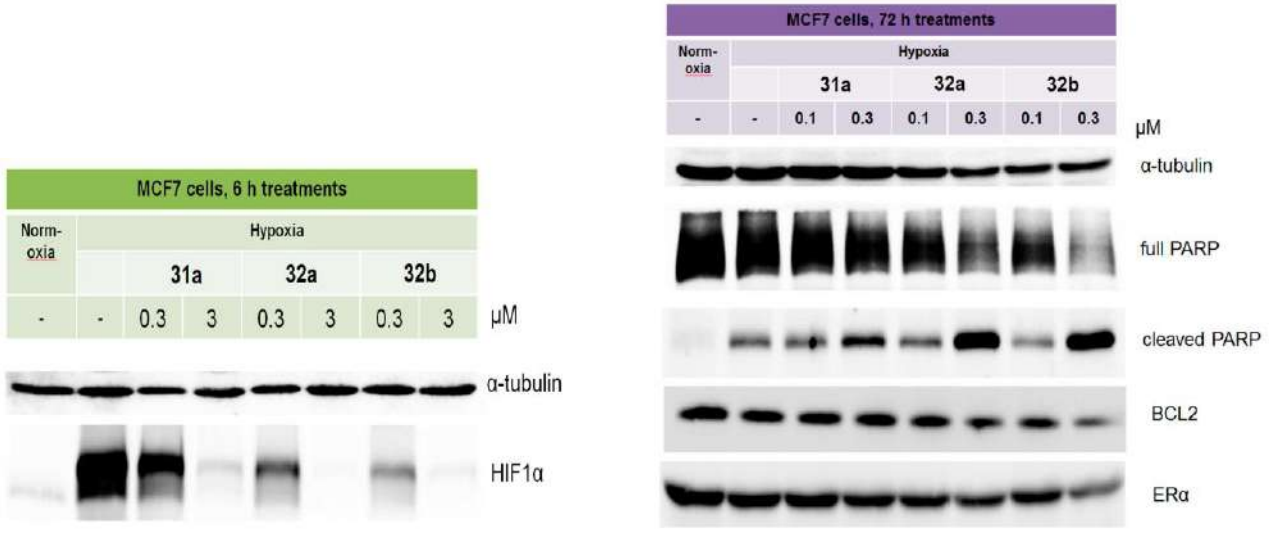
отношении обеих клеточных линий лимфолейкоза (K562, K562/4) в сравнении с их ранее полученной серией изомерных аналогов **18-19**.

Таким образом, скрининг антипролиферативной активности позволил определить ключевую роль отдельных функциональных групп производных хиноксалина в противоопухолевом потенциале соединений этого хемотипа. Выявлено, что расположение заместителей является важным фактором в способности соединений подавлять деление опухолевых клеток. Так, ранее полученные 6-аминопроизводные **18-19** уступают в цитотоксичности их региоизомерам **31-32** для всех протестированных клеточных линий.

2.6.1.5. Иследование действия 7-амино-6-галогенохиноксалин 1,4-диоксидов на мишени опухолевых клеток

Блокирование ангиогенеза (роста сосудов) является одним из перспективных подходов к лечению со́лидных новообразований [176]. Как было показано выше, производные хиноксалина подавляют экспрессию транскрипционного фактора HIF, и поэтому могут потенциально воздействовать на ангиогенез [157]. Ввиду этого из серии 7-аминопроизводных **31-32** для дальнейшего углубленного изучения были отобраны соединения **31a**, **32a** и **32b**, подавляющие в низких концентрациях эстрогенозависимые клетки MCF-7 в условиях гипоксии [158]. Как показано на Рисунке 11А, гипоксия индуцирует значительное накопление HIF-1α в клетках MCF7. Выявлено, что уже в концентрации 0.3 мкМ соединения **31a**, **32a**, **32b** снижают индуцированную гипоксией экспрессию HIF-1α, причем эффекты производных **32a** и **32b** были более выраженными. Более эффективное ингибирование HIF-1α выявлено у соединения **32b**, для которого характерен высокий индекс гипоксической селективности (HCR=39.8, Таблица 20). Все три отобранных соединения увеличивали накопление расщепленного PARP (Рисунок 11Б). Так, хиноксалин **31a** вызывает умеренное накопление расщепленного PARP, тогда как 6-хлорпроизводные **32a** и **32b** индуцируют значительное расщепление PARP. Найдено, что производное **32a** слабо влияет на экспрессию белка регулятора

апоптоза BCL2, тогда как соединение **32b** оказывает выраженное подавление. Учитывая, что ERα является основным фактором роста эстрогенозависимых опухолей, была проанализирована его экспрессия в клетках MCF-7. На Рисунке 11Б показано, что соединение-лидер **32b** в субмикромолярных концентрациях снижает экспрессию ERα.



А Б

Рисунок 11А, Б – (А) – Иммуноблоттинг белка HIF-1α в клетках MCF-7, обработанных соединениями-лидерами **31a**, **32a** и **32b**. (Б) – Иммуноблотинг PARP, BCL2 и ERα в клетках MCF-7, обработанных соединениями-лидерами **31a**, **32a** и **32b**.

Таким образом, отобранные 7-аминопроизводные **31a**, **32a** и **32b** в субмикромолярных концентрациях комплексно влияют на сигнальные пути в клетках аденокарциномы MCF-7: блокируют HIF1α и индуцируют апоптоз. Кроме того, соединение-лидер **32b** ингибирует экспрессию BCL2 и ERα.

2.6.1.6. Антипролиферативная активность 2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диокисдов

Скрининг антипролиферативной активности 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **43-46** проведен на клеточной линии MCF-7 в условиях нормоксии (21% O_2) и гипоксии (1% O_2). Для наиболее активных соединений изучена цитотоксичность на культурах клеток аденокарциномы поджелудочной железы Capan-1, хронической миелоидной лейкемии Hap-1, аденокарциномы толстой

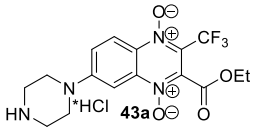
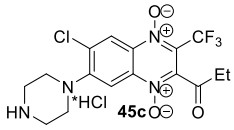
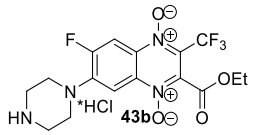
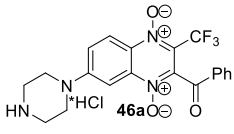
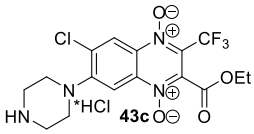
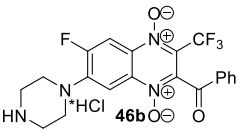
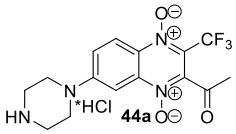
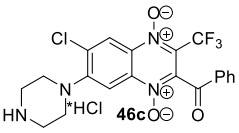
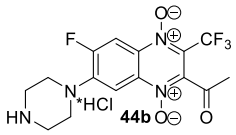
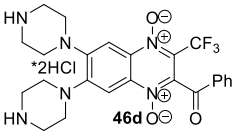
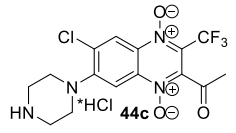
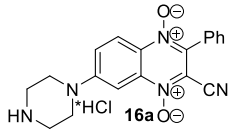
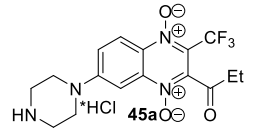
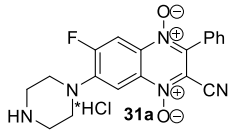
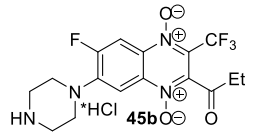
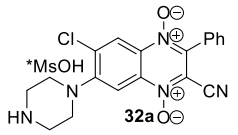
кишки HCT-116, немелкоклеточной карциномы легкого NCI-H460, промиелоцитарного лейкоза человека HL-60 и лимфолейкоза человека K562 в Институте медицинских исследований (проф. D. Schols) Лёвенского Католического Университета (г. Лёвен, Бельгия).

Результаты оценки противоопухолевых свойств серии 7-амино-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **43-46** в отношении рака молочной железы MCF-7 показали, что большинство соединений блокируют пролиферацию клеток в субмикромолярных концентрациях (Таблица 22) [177]. Активность производных **43-46a-c** в ряде случаев была близка или превосходила препараты сравнения CisPt и DOX как в условиях гипоксии, так и нормоксии. Также 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксиды **43-46a-c** более активно ингибируют пролиферацию клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7 в условиях нормоксии и гипоксии, чем препарат сравнения TPZ.

Стоит отметить, что сопоставление антипролиферативной активности 7-амино-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диокисдов **43-46** с аминозамещенными хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидами (соединения **16-19** и **31-32**) выявило увеличение цитотоксичности 3-трифторметилпроизводных **43-46** в условиях нормоксии и гипоксии для клеток MCF-7, однако оно сопровождается снижением их гипоксической селективности. Обнаружено, что не менее важен для активности производных 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида и заместитель в положении *2* гетероцикла. Введение бензоильной группы при C2 атоме углерода несколько увеличивает ингибирующую активность соединений **46a-c** (Таблица 22). Атом галогена в положении *6* бензольного кольца хиноксалина также увеличивает антипролиферативную активность соединений **43-46**.

Важно, что наиболее принципиальным для цитотоксичности этих производных оказалось введение атома хлора (соединения **43-46c**). В отличие от аминозамещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов хлорпроизводные **43-46c** продемонстрировали в 2-5.3 раз большую цитотоксичность в отношении клеток MCF-7 как в условиях нормоксии, так и гипоксии, в сравнении с их негалогенированными аналогами **43-46a**.

Таблица 22 – Антипролиферативная активность 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **43-46** в отношении линии клеток MCF-7 в условиях нормоксии (21% O_2) и гипоксии (1% O_2, 72 ч инкубации).

Структура	MCF-7, IC_{50}, мкМ		HCR[а]	Структура	MCF-7, IC_{50}, мкМ		HCR[а]
	Н[б]	Г[в]			Н[б]	Г[в]	
 **43a**	1.4±0.07	0.5±0.1	2.9	 **45c**	0.7±0.3	0.54±0.2	1.3
 **43b**	0.9±0.05	0.3±0.01	3.0	 **46a**	0.91±0.43	0.82±0.5	1.1
 **43c**	<0.75	<0.75	–	 **46b**	0.27±0.14	0.12±0.06	2.2
 **44a**	1.91±0.6	0.88±0.3	2.2	 **46c**	0.32±0.1	0.26±0.09	1.2
 **44b**	1.44±1.1	0.23±0.1	6.3	 **46d**	5.6±0.3	6.3±0.4	0.9
 **44c**	0.36±0.1	0.34±0.2	1.1	 **16a**	1.8±0.3	0.2±0.01	10.6
 **45a**	1.81±0.7	0.83±0.3	2.2	 **31a**	0.78±0.08	0.65±0.07	1.2
 **45b**	0.95±0.4	0.57±0.12	1.7	 **32a**	0.92±0.08	0.22±0.03	4.7
CisPt	8.3±1.1	11.4±1.8	0.7				
DOX	1.0±0.1	1.6±0.2	0.6				
TPZ	24.2±3.3	4.5±1.1	5.4				

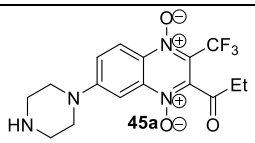
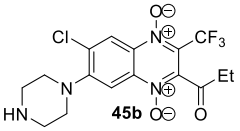
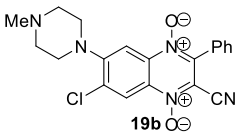
[а]Индекс гипоксической селективности, HCR=(IC_{50}, нормоксия)/(IC_{50}, гипоксия);
[б]Н: нормоксия, 21% кислорода;
[в]Г: гипоксия, 1% кислорода.

Найдено, что также ключевую роль оказывает и характер заместителей в положениях *6* и *7* хиноксалинового ядра. Так, введение двух остатков диаминов приводит к существенному снижению активности и негативно сказывается на гипоксическом индексе производного **46d**.

Спектр цитотоксической активности отобранных 3-трифторметильных

производных **45a** и **45b**, а также ранее полученного хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида **19b** исследован на широкой панели опухолевых клеток различного гистогенеза (Таблица 23). Тестирование антипролиферативных свойств соединения-лидера **45b** показало, что производное **45b** ингибирует рост всех протестированных опухолевых клеток в субмикромолярных концентрациях (за исключением рака толстой кишки HCT116). Важно отметить, что соединение **45b** имело сопоставимую с DOX ингибирующую способность в отношении панели опухолевых клеток, а также значительно большую активность (~2-12 раз) в сравнении с ранее полученным соединением **19b** (Таблица 23). Как и в предыдущем случае, введение атома хлора в структуру 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида на порядок увеличивает цитотоксичность хит-соединения **45b** для всех клеточных линий относительно его негалогенированного аналога **45a**.

Таблица 23 – Спектр антипролиферативной активности (IC_{50}, мкМ) производных **45a** и **45b**, а также 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-хлор-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида (**19b**).

Структура	**IC_{50} (мкМ)**					
	Capan-1	**Hap-1**	**HCT-116**	**NCI-H460**	**HL-60**	**K562**
 **45a**	1.7±0.2	4.3±0.5	19.0±2.3	17.4±1.1	1.4±0.3	1.5±0.3
 **45b**	0.2±0.1	0.5±0.2	3.9±1.0	0.8±0.3	0.2±0.1	0.4±0.2
 **19b**	2.3±0.4	3.6±0.5	7.6±0.9	10.4±1.0	0.4±0.3	1.4±0.4
DOX	1.7±0.1	0.7±0.2	0.4±0.3	0.4±0.2	0.2±0.3	0.6±0.2

Таким образом, сравнение результатов скрининга цитотоксичности аминопроизводных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида **16-32** (Таблица 17, 20) с серией 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **43-46** в отношении клеток рака молочной железы (MCF-7) позволили идентифицировать не только ряд

соединений-лидеров, перспективных для дальнейшей разработки новых химиотерпевтических средств, но и определить некоторые ключевые закономерности взаимосвязи «структура–активность». Так, выявлена важная роль трифторметильной группы в положении *3* гетероциклического ядра в противоопухолевых свойствах таких соединений, введение которой привело к значительному росту цитотоксичности как в условиях нормоксии, так и в условиях гипоксии. Ввиду этого, полученные 3-трифторметильные производные хиноксалин 1,4-диоксида перспективны для дальнейшей модификации и разработки лекарственных средств нового поколения.

2.6.2. Противомикробные свойства производных хиноксалин 1,4-диоксида

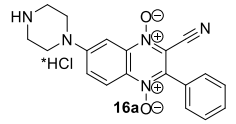
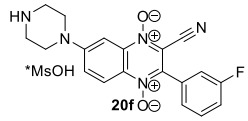
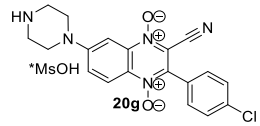
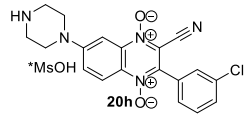
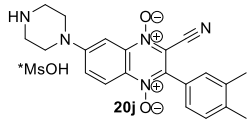
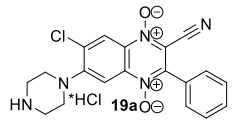
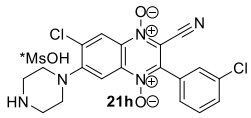
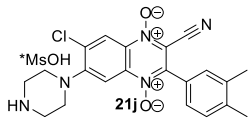
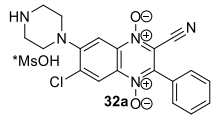
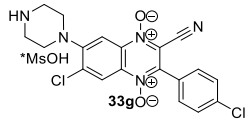
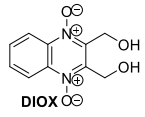
Оценка антибактериальных свойств хиноксалин 1,4-диоксидов на широкой панели штаммов микроорганизмов, включая грамположительные (*S Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) и грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* 1951, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), а также исследование противогрибковой активности для дрожжевых грибков рода *Candida* (*Candida albicans* ATCC 10231) и дерматофитов (*Microsporum canis* B-200) проводилась в ФГБНУ НИИНА им. Г.Ф. Гаузе (к.б.н. Грамматикова Н.Э.). Изучение антибактериальной активности серии хиноксалин 1,4-диоксидов различных хемотипов в отношении микобактерий *Mycobacterium smegmatis* mc^2 155 проводилось в лаборатории бактериальной генетики Института общей генетики им. Н.И.Вавилова РАН (к.б.н. Маслов Д.А.), а в отношении *Mycobacterium tuberculosis* AlRa и *Mycobacterium tuberculosis* UAlRv в лаборатории респираторных заболеваний Института биомедицины и здравоохранения (проф. Zhang T., г. Гуанчжоу, Китай). В качестве препаратов сравнения использовались Диоксидин (DIOX, производное хиноксалин-1,4-диоксида, применяемое в клинике). Амфотерицин B (AMPH), Рифампицин (RIF) и Ципрофлоксацин (CIP).

2.6.2.1. Противомикробные свойства производных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида

Тестирование противомикробных свойств серии аминопроизводных 3-арилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов в отношении широкого спектра микроорганизмов показало, что полученные производные имеют более высокую активность, чем DIOX (Таблица 24). Введение атома хлора в положение *7* гетероцикла приводит к незначительному снижению противомикробной активности соединений **19a**, **21f**, **21h**, **21i** по сравнению с 6-незамещенными производными **16a**, **20f**, **20h**, **20g**, **20i** соответственно. Примечательно, что 7-(пиперазин-1-ил)-3-фенил-6-хлор-2-хиноксалинкарбонитрил 1,4-диоксид **32a** проявил бóльшую активность, чем 6-изомер **19a** и его незамещенный аналог **16a**. Также наличие заместителей в бензольном кольце в положении *3* хиноксалина (соединения **20f-i**, **21f**, **21h**, **21i**) положительно сказывается как на антибактериальной, так и на противогрибковой активности относительно их незамещенных по фенилу производных **16a** и **18a**. Выявлено, что расположение галогена в бензольном кольце в положении *3* гетероцикла слабо влияет на ингибирование роста микроорганизмов, в то время как вариация атома галогена вносит существенный вклад в активность полученных производных. Так, замена атома фтора (соединения **20f** и **21f**) на хлор (соединения **20h** и **21h**) приводит к двукратному росту антибактериальной активности производных. Наибольшую активность показало производное **33g**, сочетающее в своей структуре атомы хлора в положении *6* хиноксалина и в *napa*-положении бензольного ядра при С3 атоме углерода.

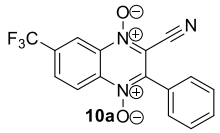
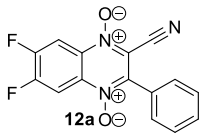
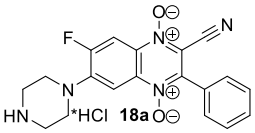
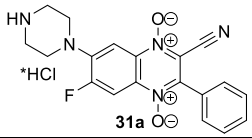
Стоит отметить, что грамотрицательные *E. coli* ATCC 25922 и *K. pneumoniae* 1951 были нечувствительны ко всем полученным аминозамещенным хиноксалин-2-карбонитирил 1,4-диоксидам в отличие от DIOX. Кроме того, полученные производные продемонстрировали слабую антикандидозную активность, а также оказались не активны для возбудителя микроспории *M. canis* B-200. Грамположительные бактерии *S. epidermidis* ATCC 14990 оказались наиболее чувтсвительными для большинства протестированных соединений.

Таблица 24 – Антимикробная активность хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов.

Соединение	*S. aureus* ATCC 29213	*S. epidermidis* ATCC 14990	*E. faecalis* ATCC 29212	*E. coli* ATCC 25922	*K. pneumoniae* 1951	*C. albicans* ATCC 10231 24 ч	*C. albicans* ATCC 10231 48 ч	*M. canis* B-200
	МПК, мкг/мл							
 **16a**	96	12	>128	128	128	64	>128	128
 **20f**	64	32	128	128	>128	>128	64	н.д.
 **20g**	32	8	32	128	128	>128	8	н.д.
 **20h**	32	16	48	128	>128	>128	16	н.д.
 **20j**	64	16	96	>128	>128	>128	16	н.д.
 **19a**	>128	12	>128	>128	>128	128	>128	128
21f	32	8	96	>128	>128	128	16	н.д.
 **21h**	64	4	128	>128	>128	>128	8	н.д.
 **21j**	64	64	>128	>128	>128	>128	16	н.д.
 **32a**	128	6	>128	>128	>128	12	64	128
 **33g**	16	12	32	>128	128	8	32	128
 **DIOX**	128	128	>128	16	32	128	128	128

Изучение антимикобактериальных свойств некоторых хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов в отношении штаммов *M. smegmatis* mc^2 155, *M. tuberculosis* AlRa и *M. tuberculosis* UAlRv показало, что производные **10a**, **12a**, **18a** и **31a** способны в микромолярных концентрациях подавлять рост микобактерий, в то время как DIOX обладает в 2-8 раз меньшей ингибирующей активностью для исследуемых штаммов (Таблица 25).

Таблица 25 – Антимикобактериальная активность (МПК, мкг/мл) некоторых хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов.

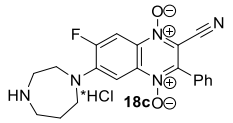
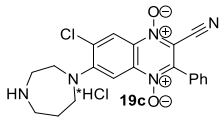
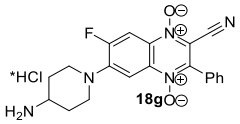
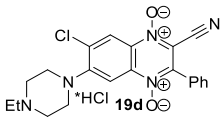
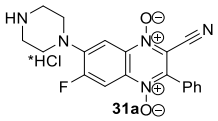
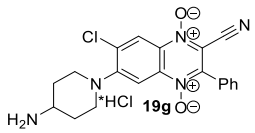
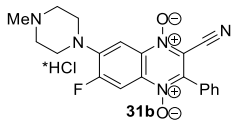
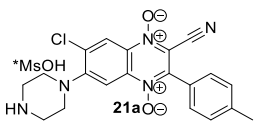
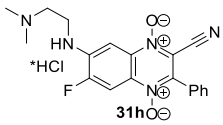
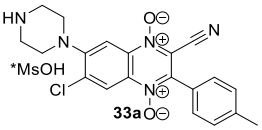
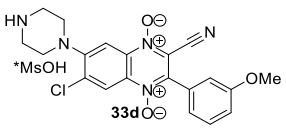
Соединение	*M. smegmatis* mc^2 155	*M. tuberculosis* AlRa	*M. tuberculosis* UAlRv
	МПК, мкг/мл		
 **10a**	32	1.25	6
 **12a**	16	2.5	7
 **18a**	16	20	15
 **31a**	8	10	15
DIOX	32	10	20
RIF	4	0.03	0.03

Наиболее активными из протестированных производных в отношении *M. tuberculosis* AlRa и *M. tuberculosis* UAlRv оказались хиноксалин 1,4-диоксиды **10a**, **12a** с атомами галогена и трифторметильной группой в бензольном кольце гетероцикла. Установлено, что замещение атома фтора на пиперазиновый фрагмент (производные **18a** и **31a**) характеризуется снижением МПК в 2-10 раз в отношении *M. tuberculosis* AlRa и *M. tuberculosis* UAlRv, однако незначительно сказывается для штамма *M. smegmatis* mc^2 155 (Таблица 25). Из полученных

результатов можно сделать вывод, что повышение гидрофобности производных этого класса, по-видимому, увеличивает их активность в отношении микобактерий. Стоит также отметить, что соединение **31a** с остатком пиперазина в положении *7* имело в 2 раза большую антимикобактериальную активность для штаммов *M. smegmatis* mc^2 155 и *M. tuberculosis* AlRa, чем его региоизомер **18a**.

Скрининг противогрибковой активности в отношении дрожжевого грибка *C. albicans* показал, что некоторые аминозамещенные хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды (соединения **18c**, **18g**, **31a**, **31b**, **19c**, **19d**, **19g**, **21a**, **33a**, **33d**) способны подавлять рост исследуемой тест-культуры в микромолярных концентрациях (Таблица 26). Найдено, что структура диамина принципиальна для проявления антикандидозной активности такими соединениями. Так, введение линейного диамина в бензольное кольцо гетероцикла приводит к потере противогрибковых свойств производного **31h**.

Таблица 26 – Противогрибковая активность (IC_{50}, мкМ) производных хиноксалин 1,4-диоксидов для дрожжевого грибка *C. albicans*.

Соединение	**IC_{50} (мкМ)**	**Соединение**	**IC_{50} (мкМ)**
 **18c**	33.2±1.7	 **19c**	18.4±0.9
 **18g**	21.9±1.2	 **19d**	7.0±0.4
 **31a**	43.1±2.2	 **19g**	11.5±0.6
 **31b**	9.5±0.5	 **21a**	6.6±0.3
 **31h**	>64	 **33a**	7.0±0.4
		 **33d**	19.7±1.0

Наибольший ингибирующий эффект выявлен у производных, содержащих алифатические группы при атоме азота пиперазинового цикла в положении *6*(*7*) хиноксалина (соединения **31b**, **19d**), в то время как аналоги с другими циклическими диаминами в этих положениях (соединения **18c**, **18g**, **19c**, **19g**) оказались в 2-5 раз менее активными. Тем не менее, расположение заместителей в бензольном фрагменте хиноксалина не играет существенной роли в антикандидозной активности соединений. Следует отметить, что исключительно важное влияние на противогрибковые свойства оказывает ароматическое кольцо в положении *3* гетероциклического ядра. Установлено, что введение в *пара*-положение фенильного радикала электронодонорного заместителя обусловливает значительный рост активности соединений **21a** и **33a** в отношении дрожжеподобного грибка *C. albicans*. Интересно, что перемещение электронодонорной группы из *пара*-положения бензольного цикла в *мета*-положение в 3 раза снижает противогрибковую активность производного **33d**, по сравнению с его аналогом **33a**.

Таким образом, полученные данные позволили проанализировать роль отдельных заместителей в антимикробных свойствах хиноксалин 1,4-диоксида, которые следует учитывать при выборе дальнейших направлений оптимизации его структуры.

2.6.2.2. Противомикробные свойства производных 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида

Далее был исследован противомикробный профиль серии 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **34b**, **37b**, **39b** и **43-49** [162]. Сопоставление результатов, полученных при изучении противомикробного действия 2-карбонитрильных производных, показал ключевую роль трифторметильной группы в положении *3* хиноксалина. Так, ингибирующий эффект 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов для большинства протестированных штаммов был более выражен, чем у 3-арилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов. Более того, некоторые 3-трифторметилсодержащие

производные (например, соединения **44c**, **46c**, **47c** и **49b**) проявили противомикробную активность на уровне эталонных антибиотиков CIP и RIF, а также значительно превосходили по активности их аналог DIOX (Таблица 27).

Наиболее активные 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксиды **37c**, **38b**, **38c**, **39c**, **40c**, **41b** и **43c**, **44c** имеют величины МПК в ~2-128 раз ниже для большинства протестированных микроорганизмов, чем у исходного антибактериального препарата DIOX. Как и в случае 2-карбонитрилзамещенных производных, большинство соединений **43-49** проявили многообещающую активность в отношении грамположительных штаммов, но были менее эффективны в отношении грамотрицательных бактерий и грибов. Более низкая активность на грамотрицательные штаммы может быть вызвана особенностями липополисахаридных компонентов их мембран, более низкой проницаемостью внешней мембраны или некоторыми метаболическими различиями между этими двумя филогенетическими группами. Исключением стали соединения **43a**, **44a-c** и **45b**, продемонстрировавшие приемлемую активность в отношении *E. coli* ATCC 25922 и *K. pneumoniae* 1951. Однако, высокорезистетный к большинству известных антибиотиков штамм *P. aeruginosa* ATCC 27853 оказался также наименее чувствительным и к большинству 3-трифторметилпроизводных. Соединения **43c**, **46b**, **49b**, **49c** и **49d** также продемонстрировали значительную противогрибковую активность, сравнимую с AMPH для грибковых культур *C. albicans* ATCC 10231 и *M. canis* B-200. Аналогично аминопроизводным хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида штамм *M. canis* B-200 был устойчив к действию 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов.

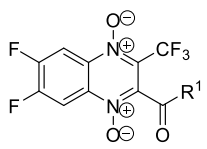
Анализ закономерностей между структурой соединений и их биологической активностью в ряду 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диокида выявил, что введение дополнительного остатка пиперазина негативно сказывается на бактерицидных и фунгицидных свойствах этих производных. Например, МПК диаминопроизводных **46-48d** были в 2-8 раз выше, чем у их моноаминозмещенных аналогов **46-48a**. Учитывая влияние заместителя в положении *2* хиноксалина, стоит отметить, что производные с ацил- и

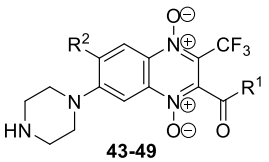
алкоксикарбонильными группами (соединения **43-45**) имеют немного бóльшие значения МПК, чем их аналоги с ароильными и гетероароильными группами (производные **46-49**). Таким образом, заместители в положении *2* хиноксалинового ядра не имеют принципиального значения в антимикробной активности 3-трифторметильных производных хиноксалин 1,4-диоксида. Исключительно важным структурным требованием для проявления бактерицидных и фунгицидных свойств этим хемотипом является наличие атома галогена в положении *6* хиноксалинового ядра. Так, наибольшую активность для всех протестированных штаммов показали производные с атомом хлора в положении *6* хиноксалинового кольца (соединения **43-49c**). Самым активным из серии 3-трифторметилпроизводных в отношении большинства тест-культур оказался 2-ацетил-3-трифторметил-6-хлорхиноксалин 1,4-диоксид **44c**, для которого значения МПК составляют 0.25-10 мкг/мл.

Примечательно, что большинство 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов имеет высокую антимикобактериальную активность в отношении *M. smegmatis* mc^2 155 (МПК=2-8 мкг/мл) и превосходит их аналог DIOX (МПК=32 мкг/мл). Следует также отметить, что соединения **43-45**, **49a** обладали схожей активностью с препаратом сравнения RIF (МПК=4 мкг/мл). В тоже время, 6,7-дифтор-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксиды **34b**, **37b** и **39b** проявили в 2-4 раза большую активность для штаммов *M. tuberculosis* AlRa и *M. tuberculosis* UAlRv, чем их 7-аминозамещенные аналоги **43b**, **45b** и **47b** соответственно. Важно, что в отличие от возбудителей ТБ штамм *M. smegmatis* mc^2 155 оказался более чувствительным к аминопроизводным 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида **43-49**, что может свидетельствовать о различном механизме действия хиноксалин 1,4-диоксидов на штаммы микобактерий с разными фенотипами.

Таким образом, тестирование хиноксалин 1,4-диоксидов различных хемотипов на широкой панели бактериальных клеток и грибковых культур показало, что полученные соединения обладают перспективной противомикробной активностью.

Таблица 27 – Противомикробная активность 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **43-49** и **34b, 37b, 39b** на широкой панели патогенных микроорганизмов.





№	R^1	R^2	*M. smegmatis* mc^2 155	*M. tuberculosis* AlRa	*M. tuberculosis* UAlRv	*S. aureus* ATCC 29213	*S. epidermidis* ATCC 14990	*E. faecalis* ATCC 29212	*E. coli* ATCC 25922	*K. pneumoniae* 1951	*P. aeruginosa* ATCC 27853	*C. albicans ATCC* 10231	*M. canis* B-200
			Минимальная подавляющая концентрация (МПК), мкг/мл										
34b	OEt	-	16	2.5	8	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
37b	Et	-	16	2.5	10	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
39b	2-Фурил	-	32	5	7	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
43a	OEt	H	4	20	20	4	2	8	4	16	>32	>32	>32
43b	OEt	F	8	–	–	8	4	8	32	>32	>32	16	32
43c	OEt	Cl	4	>20	10	2	0.5	2	32	>32	>32	8	16
44a	Me	H	4	20	20	4	2	4	2	8	>32	>32	>32
44b	Me	F	4	10	5	1	1	1	1	8	>32	8	>32
44c	Me	Cl	4	10	5	1	0.25	0.5	2	8	32	2	32
45a	Et	H	2	20	20	2	2	4	8	32	>32	>32	>32
45b	Et	F	8	20	20	2	1	2	4	16	>32	16	>32
45c	Et	Cl	8	>20	10	2	1	2	8	>32	>32	4	>32
46a	Ph	H	8	–	–	8	4	4	32	>32	>32	>32	32
46b	Ph	F	8	10	5	2	0.5	1	16	>32	>32	4	8
46c	Ph	Cl	8	10	5	2	0.25	1	32	>32	>32	32	8
46d	Ph		8	>20	>20	16	8	16	>32	>32	16	32	>32
47a	2-Фурил	H	>32	>20	>20	4	2	4	8	32	>32	>32	>32
47b	2-Фурил	F	8	20	10	2	0.5	1	8	32	>32	32	32
47c	2-Фурил	Cl	4	20	10	1	0.5	1	8	>32	>32	>32	16
47d	2-Фурил		16	>20	>20	>32	>32	>32	>32	>32	32	32	>32
48a	2-Тиенил	H	8	н.д.	н.д.	16	4	16	>32	>32	>32	32	>32
48b	2-Тиенил	F	16	н.д.	н.д.	2	1	1	>32	>32	>32	8	>32
48c	2-Тиенил	Cl	8	н.д.	н.д.	2	0.5	1	>32	>32	>32	2	32
48d	2-Тиенил		16	н.д.	н.д.	>32	32	32	>32	>32	>32	16	>32
49a	2-Нафтил	H	4	н.д.	н.д.	16	4	8	>32	>32	>32	8	32
49b	2-Нафтил	F	8	н.д.	н.д.	2	0.5	2	>32	>32	>32	2	8
49c	2-Нафтил	Cl	32	н.д.	н.д.	8	4	4	>32	>32	>32	4	16
49d	2-Нафтил		8	н.д.	н.д.	16	4	8	16	32	32	4	16
	DIOX		32	10	20	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
	CIP		–	–	–	0.125	0.125	0.5	0.006	0.25	0.125	–	–
	AMPH		–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.75	2
	RIF		4	0.03	0.03	0.008	0.004	0.5	8	–	–	–	–

Выявлено, что полученные производные хиноксалин 1,4-диоксида более активны для грамположительных бактерий и превосходят антибактериальный препарат DIOX. Наибольший противомикробный потенциал выявлен у серии 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов **46-52**, которые продемонстрировали значительную подавляющую способность для большинства потестированных бактериальных и грибковых культур.

2.6.2.3. Определение механизма антибактериального действия производных 3-тритформетилхиноксалин 1,4-диокисда

Поскольку ранее было показано, что DIOX индуцирует SOS-ответ в бактериальных клетках [178], механизм антибактериальной активности новых 3-трифторметилхиноксалин-1,4-диоксидов был проанализирован с помощью системы pDualrep2[9] [179]. В этой репортерной системе ген turboRFP регулируется промотором sulA и активируется в присутствии индукторов SOS-ответа (ингибиторов топоизомеразы, ДНК-интеркаляторов и т.д.), тогда как ген Katushka2S экспрессируется в присутствии ингибиторов трансляции за счет остановки рибосом на модифицированном лидерном пептиде TrpL, что приводит к антитерминации транскрипции.

Полученные данные, представленные на Рисунке 12, показывают, что большинство производных 3-трифторметилхиноксалина 1,4-диоксида **43-49**, как и DIOX, вызывают повреждение ДНК и индуцируют SOS-ответ у штамма *E. coli.* BW25513, что согласуется с ранее описанными выводами о ДНК-повреждающем механизме действия хиноксалин 1,4-диоксидов [180]. Сравнение ответов на повреждение ДНК между DIOX и новыми хиноксалин-1,4-диоксидами выявило, что индукция бактериального SOS-ответа для DIOX была более выраженной, чем для соединений **43a**, **43c**, **44-46a-c**, **47b**, **47c**, **48a-c** и **49b**,**d**, в то время как большинство его аналогов обладали более высокой антибактериальной активностью.

---

[9] Автор выражает глубокую признательность д.х.н. Остерману И.А. (МГУ им. М.В. Ломоносова) за исследование механизма антибактериального действия хиноксалин 1,4-диокисдов.

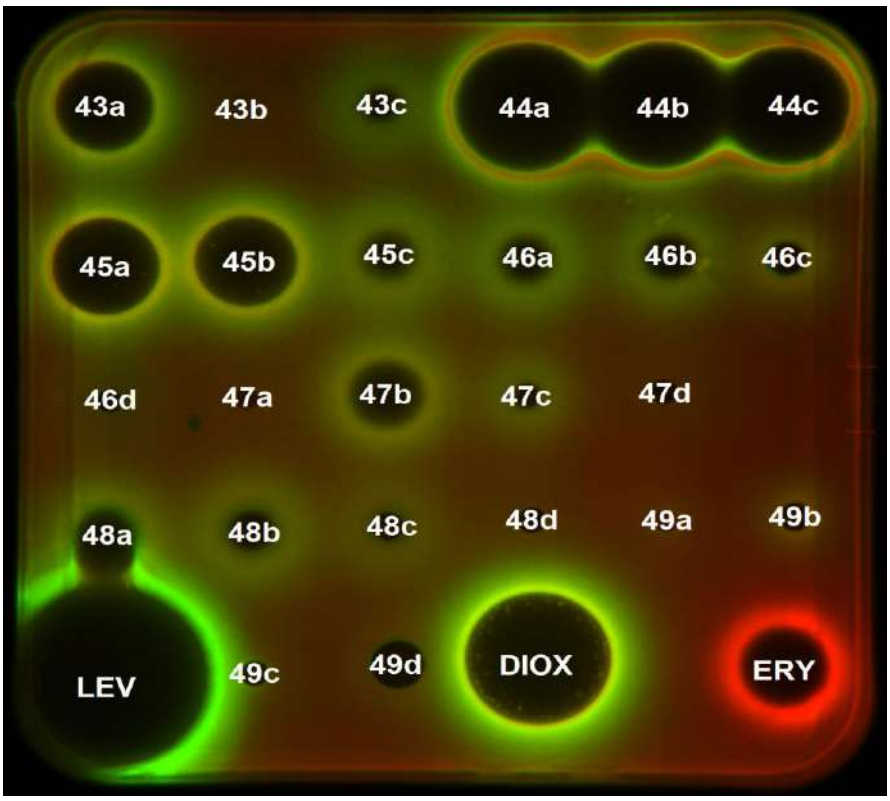


Рисунок 12 – Действие хиноксалин 1,4-диоксидов на репортерный штамм *E. coli* BW25513, трансформированный плазмидой pDualrep2. На планшет нанесено по 1 мкл 20 мкг/мл раствора всех испытуемых соединений, за исключением Левофлоксацина (LEV) – 50 мкг/мл и Эритромицина (ERY, 50 мкг/мл). Флуоресценция turboRFP и Katushka2S показана зеленым и красным оттенками соответственно.

Кроме того, как видно из Рисунка 12, производные **44a-c** экспрессируют флуоресцентные белки как turboRFP, так и Katushka2S и могут иметь двойной механизм действия посредством повреждения ДНК и блокирования синтеза белка в бактериальных клетках. Интересно отметить, что некоторые соединения (например, **43b**, **46d** и **49d**), обладающие высокой антибактериальной активностью, не вызывали SOS-ответа или ингибирования синтеза белка, и поэтому могут действовать на бактерии через независимые механизмы и иметь альтернативную бактериальную мишень.

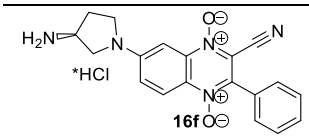
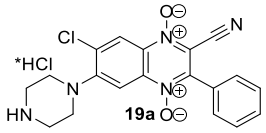
Таким образом, первичный анализ с помощью репортерной тест-системы и pDualrep2 показали, что действие 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов на бактериальные клетки не ограничивается действием на ДНК и может носить мультитаргетный характер.

2.6.3. Противопаразитарное действие некоторых хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов

Противопаразитарная активность производных в отношении простейших *Leishmania amazonensis, Leishmania infantum, Trypanosoma cruzi, Trypanosoma brucei* и *Trypanosoma rhodesiense* была исследована на кафедре паразитологии Института тропической медицины им. П. Кури (проф. L.Monzote, г. Гавана, Куба).

Оценка действия соединений **16f** и **19a** на *L. Amazonensis* на стадии промастигот – протиста, ответственного за протекание слизисто-кожной формы лейшманиоза, показала, что производные **16f** и **19a** в микромолярных концентрациях обладают противопаразитарной активностью (Таблица 28). Наиболее активным в отношении протестированного простейшего оказалось производное **19a**, однако оно характеризуется низкой специфичностью, оказывая токсическое действие на макрофаги.

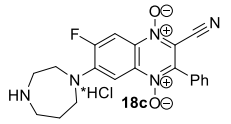
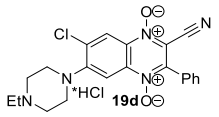
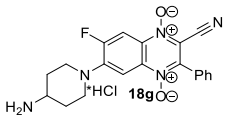
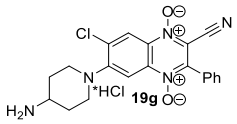
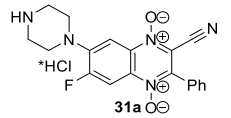
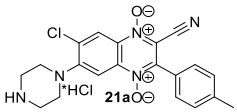
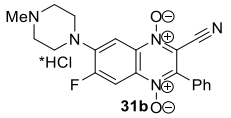
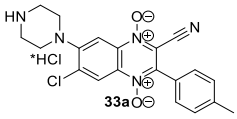
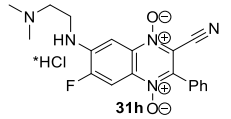
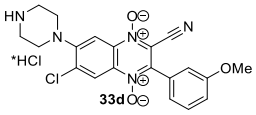
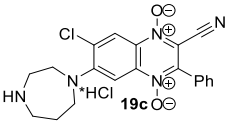
Таблица 28 – Антилейшманиозное действие некоторых производных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида в отношении *L. amazonensis* на стадии промастигот.

Соеднение	Промастиготы	Макрофаги	SI
	IC_{50}±SD (мкг/мл)	CC_{50}±SD (мкг/мл)	
 **16f**	15.1±2.0	8.7±0.4	–
 **19a**	5.3±0.2	<2.6	–

Тестирование хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **18c**, **18g**, **31a**, **31b**, **31h**, **19c**, **19d**, **19g**, **21a**, **33a**, **33d** на противолейшманиозную активность в отношении штамма *L. infantum*, ответственного за наиболее тяжелую форму лейшманиоза – зоонозного висцерального лейшманиоза, выявило, что большинство производных способны в микромолярных концентрациях подавлять рост протиста (Таблица 29). Результаты скрининга противопаразитарных свойств расширенной серии хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов в отношении *L. infantum* позволили идентифицировать не только ряд соединений-лидеров, но и

определить ключевую роль структурных фрагментов хиноксалин 1,4-диоксидов, необходимых для оптимального соотношения «активность-цитотоксичность».

Таблица 29 – Лейшманицидная активность (IC_{50}) и индекс селективности (SI) производных хиноксалин 1,4-диоксидов в отношении *L. infantum*.

Соединение	*L. infantum*		Соединение	*L. infantum*	
	IC_{50} (мкМ)	SI		IC_{50} (мкМ)	SI
 **18c**	6.8±0.3	1	 **19d**	2.0±0.1	1
 **18g**	8.1±0.4	1	 **19g**	2.0±0.1	1
 **31a**	2.0±0.1	1	 **21a**	0.3±0.01	1
 **31b**	2.2±0.1	4	 **33a**	0.5±0.02	1
 **31h**	46.5±2.3	>1	 **33d**	0.3±0.01	1
 **19c**	2.0±0.1	1			

Прежде всего выявлено важное значение модификации арильного ядра в положении *3* гетероцикла в антилейшманиозных свойствах хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов. Ввведение электронодноpных групп в бензольное кольцо при С3 атоме угерода хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов в 4-8 раз повышает активность производных **21a**, **33a**, **33d** относительно их фенил-незамещенных аналогов. Расположение аминогруппы в бензольном кольце гетероцикла не играет решающей роли в способности хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидами ингибировать рост протиста. Важно, что наиболее принципиальным для противопротозойной активности таких соединений оказалось введение атома хлора. Так, замена атома фтора на хлор в структуре

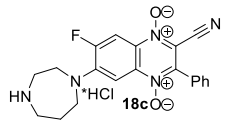
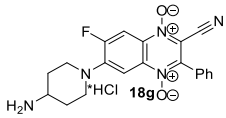
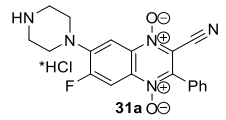
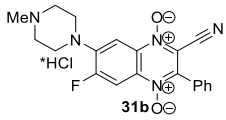
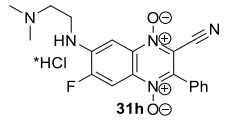
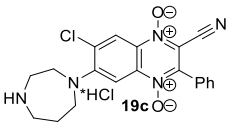
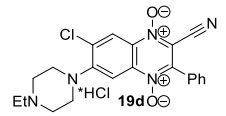
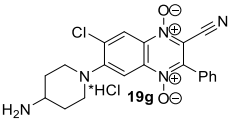
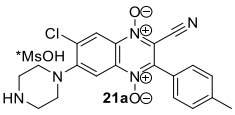
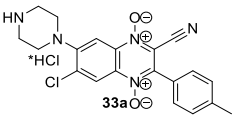
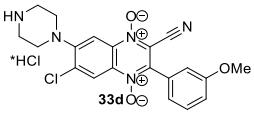
хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида приводит к существенному росту (в 4 раза) способности соединений подавлять рост изолята *Leishmania*.

Более того, для производных **18c**, **18g**, **31a**, **31b**, **31h**, **19c**, **19d**, **19g**, **21a**, **33a**, **33d** была дополнительно изучена трипаносомицидная активность в отношении панели трипаносом, включающей *T. cruzi*, *T. brucei* и *T. rhodesiense*, вызывающих трипаносомоз (Таблица 30). Выявлено, что некоторые производные (например, соединения **31a**, **31b**, **19c**, **19d**, **19g**, **33a**, **33d**) характеризуются высоким противопротозойным потенциалом и, что более важно, имеют низкую цитотоксичность в отношении фибробластов легкого человека.

Выявлено, что, как и в случае изолята *Leishmania*, наиболее значимо для трипаносомицидной активности производных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида присутствие заместителей в бензольном ядре в положении *3* гетероцикла. При этом в ряде примеров модификации арильного радикала, например, введение метильной- или метокси-группы (соединения **21a**, **33a**, **33d**) приводит к существенному увеличению активности для всех протестированных штаммов трипаносом. Интересно, что наличие пиперазинового фрагмента в бензольном кольце хиноксалина необходимо для ингибирующего действия производных этого хемотипа (например, соединения **31a**, **21a**, **33a**, **33d**). Введение алкильных заместителей к свободной аминогруппе пиперазинового цикла (например, производные **31b**, **19d**) или его замена на остаток других циклических диаминов (соединения **18c**, **18g**, **19c**, **19g**) в большинстве случаев приводит к снижению способности соединений подавлять рост протистов.

Наибольшую противопротозойную активность и специфичность среди протестированных хиноксалин 1,4-диоксидов показали региоизомеры **21a** и **33a**, содержащие метильную группу в *napa*-положении фенильного кольца при С3 атоме углерода со значениями IC_{50}=0.5 и 0.9 мкг/мл и индексом селективности SI=13 и 10 соответственно. Наиболее важно для трипаносомицидной активности таких соединений являлось введение атома хлора. Наиболее чувствительным к протестированным соединениям оказался изолят *T. rhodesiense*, ответственный за острую форму протекания сонной болезни.

Таблица 30 – Цитотоксическая концентрация для линии диплоидных клеток человека, полученных из легкого эмбриона (MRC-5), и трипаносомицидная активность некоторых хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов в отношении панели простейших *T. cruzi*, *T. brucei* и *T. rhodesiense*.

Соединение	MRC-5	*T. cruzi*		*T. brucei*		*T.*	
	CC_{50} (мкМ)	IC_{50} (мкМ)	SI	IC_{50} (мкМ)	SI	IC_{50} (мкМ)	SI
 **18c**	30.3±1.5	8.4±0.4	4	7.7±0.4	4	5.1±0.3	6
 **18g**	30.4±1.5	8.4±0.4	4	7.9±0.4	1	3.4±0.2	2
 **31a**	2.2±0.1	2.0±0.1	1	2.3±0.1	4	2.5±0.1	3
 **31b**	8.1±0.4	2.1±0.1	4	8.1±0.4	1	4.4±0.2	2
 **31h**	>64	>64	–	33.2±1.7	0	7.1±0.4	1
 **19c**	9.5±0.5	2.7±0.1	3	2.1±0.1	4	1.2±0.1	7
 **19d**	8.1±0.4	7.2±0.4	1	2.1±0.1	4	1.4±0.1	6
 **19g**	8.8±0.4	2.1±0.1	4	2.1±0.1	4	0.8±0.1	10
 **21a**	1.6±0.1	0.9±0.04	2	0.3±0.01	33	0.8±0.04	10
 **33a**	2.1±0.1	0.5±0.02	4	0.3±0.01	32	0.6±0.03	13
 **33d**	1.2±0.1	0.3±0.01	5	0.3±0.01	31	1.0±0.05	8

Полученные данные свидетельствуют о решающей роли заместителей в арильном ядре в положении *3*, а также структуры циклического диамина и наличия атома хлора в бензольном фрагменте хиноксалина в способности соединений подавлять размножение простейших, что согласуется с результатами скрининга антимикробной активности этих производных.

2.7. Заключение

Таким образом, в ходе диссертационного исследования разработаны методы химической модификации производных хиноксалин 1,4-диоксида, позволяющие проводить диверсификацию гетероцикла по положениям *6* и *7*. Одна из задач синтетических работ была сфокусирована на получении производных, обладающих приемлемой растворимостью в водных средах. Для этого была применена стратегия введения заместителей, содержащих солеобразующие аминогруппы, а также найдены оригинальные направления целенаправленной химической модификации структуры хиноксалина. Благодаря тщательному подбору условий синтеза, выделения в индивидуальном виде и доказательству структуры были получены изомерные производные хиноксалин 1,4-диоксида. Установлена зависимость соотношения выхода 6- и 7-изомеров в реакции Бейрута от электронных эффектов заместителей в исходных монозамещенных бензофуроксанах. Показано, что увеличение электроноакцепторного характера заместителя в бензофуроксане приводит к росту выхода 6-изомера в реакции гетероциклизации с бензоилацетонитрилом. Разработаны подходы к доказательству структуры и положения заместителей при С6 и С7 атоме углерода хиноксалинового кольца. Предложен оригинальный метод получения 7-аминопроизводных хиноксалин 1,4-диоксида на основе региоселективной реакции Бейрута, для реализации которого найдена препаративная схема синтеза 5-аминобензофуроксанов. При изучении химических свойств хиноксалин 1,4-диоксидов охвачены важнейшие элементы их структуры, что позволило выявить роль отдельных функциональных групп и их

расположения в биологических свойствах полученных соединений. Найденные закономерности необходимы для поиска новых высокоспецифичных противоопухолевых и антимикробных средств. Кроме того, оценка сигнальных путей, вовлеченных в ответ на действие отобранных лидерных соединений, а также исследование молекулярных основ механизма антибактериальной активности позволили дополнить и расширить имеющиеся знания о множественном эффекте хиноксалин 1,4-диоксидов на злокачественные клетки и патогенные микроорганизмы. Полученные результаты демонстрируют высокий потенциал этих соединений для создания новых лекарственных препаратов с различными типами фармакологической активности.

Наиболее важным преимуществом полученных хиноксалин 1,4-диоксидов является селективное ингибирование роста опухолевых клеток в условиях гипоксии, а также способность преодолевать резистентность опухолевых клеток с экспрессией АТФ-связывающего трансмембранного транспортера P-gp. Найдены производные, способные ингибировать пролиферацию опухолевых клеток в низких микромолярных и субмикромолярных концентрациях в условиях нормоксии и гипоксии. Обнаружен ряд хиноксалин 1,4-диоксидов, высокоактивно подавляющих рост широкой панели клеток микроорганизмов и простейших. Выявлено, что структура заместителей в гетероциклическом кольце оказывают значительное влияние на биологические свойства хиноксалин 1,4-диоксидов, тем самым позволяя модулировать их активность.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-400 в $CDCl_3$, ДМСО-d_6 или D_2O, внутренний стандарт ТМС. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C проводились с помощью метода APT (Attached Proton Test). Масс-спектры высокого разрешения ESI зарегистрированы на спектрометре micrOTOF-Q II (Bruker Daltonics GmbH). Точность измерений 0.25-0.38 ppm в интервале масс 118.086255-2721.894829. Растворы образцов (0.1 мг/мл) в смеси ацетонитрил – HCOOH (2000:1) прямо вводили в ESI-источник. Положительно и отрицательно заряженные ионы детектировали в следующих условиях: напряжение на капилляре 4 kV, давление азота в небулайзере 0.4 Бар, скорость потока осушающего газа 4 л/мин и температура источника 180 °C. ЭСП записаны на спектрометре Hitachi-U2000 в этаноле. ИК-спектры получены на спектрометре Nicolet-iS10 Fourier transform (Thermo scientific, USA) с DTGS-детектором, сплиттером из KBr и модулем Smart Performer с ZnSe-кристаллом (ATR). Запись велась в интервале 3000-650 $см^{-1}$. Для обработки использовался программный пакет OMNIC-7.0. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводили методом ТСХ на пластинах Silufol и Silica Gel 60 F254 (Merck). Препаративную хроматографию соединений проводили на силикагеле марки Merck 60 (SiO_2). Анализ методом ВЭЖХ проводили на хроматографе Shimadzu LC-20 AD, колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 колонка (4.6×250 мм), LW=260 нм, используя систему 1 (элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40/70%, 30 мин) или систему 2 (элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20/70% (30 мин). Экстракты сушили над безводным Na_2SO_4.

Цитотоксичность соединений определяли в МТТ-тесте на линиях клеток миелоидного лейкоза человека K562 и сублинии с МЛУ K562/4, обусловленной экспрессией P-gp, гормоноположительного рака молочной железы MCF-7, гормононезависимого рака молочной железы MDA-MB-231, карциномы толстой кишки HCT116 и ее резистентной сублинии HCT116p53KO с инактивацией проапоптотического белка p53. Для моделирования условий гипоксии клетки

культивировали в двухгазовом CO_2 инкубаторе «Binder» с поддержанием концентрации O_2 в пределах 1%. Определение транскрипционной активности гипоксия-индуцируемого фактора HIF-1α выполнено методом репортерного анализа. Уровень содержания HIF-1α в образцах опухолевых клеток в нормоксии и гипоксии оценивается методом иммуноблоттинга. Уровень фосфорилирования киназы Akt, поддерживающей рост опухоли в гипоксических условиях, оценено методом иммуноблоттинга. Содержание активных форм кислорода проанализировано методами проточной цитометрии. Также, методом проточной цитофлуорометрии проанализировано накопление соединений опухолевыми клетками при снижении уровня кислорода (гипоксии). Анализ воздействия лидерных соединений на экспрессию PARP, (p-)ERK 1/2, циклина D1, Bcl-2, каспазы-7 и ERα выполнялся с помощью репортерного анализа по стандартному протоколу (Luciferase Assay System, Promega, USA) [181]. Уровень апоптоза определялся с помощью метода проточной цитофлуориметрии после окраски йодистым пропидием (Sigma). Процент апоптотических клеток оценивали, как пре-G1 пик на ДНК-гистограмме.

Антимикробное действие соединений оценивали в тестах *in vitro* по значениям минимальной подавляющей рост микроорганизмов концентрации (МПК). Исследования МПК осуществляли в соответствии с рекомендациями «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (МУК 4.2 1890 – 04) в диапазоне концентраций 128-0.06 мкг/мл [182]. Количество выживших паразитов рода *Leishmania* и *Trypanosoma* определяли методом МТТ.

Общая методика синтеза бензофуроксанов 2a-k. К 10.0 г 2-нитроанилина (**1a-k**) в *N*,*N*-диметилформамиде (100 мл) прибавляли водный раствор гидроксида калия (0.1 мл, 50%-ный). Смесь охлаждали до 0-5 °С и при интенсивном перемешивании по каплям прибавляли раствор гипохлорита натрия (50 мл, 13%) так, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 5 °С, поддерживая pH=10-12 прибавлением дополнительного количества раствора гидроксида калия. После

завершения реакции (контроль методом ТСХ) реакционную массу выливали в ледяную воду (100 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (100 мл), сушили на воздухе. Продукт перекристаллизовывали из толуола. Выход 61-95%, светло-желтый порошок [29, 83].

Общая методика синтеза галогенопроизводных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида 3a-13n. Перемешиваемую смесь соответствующих бензофуроксанов (**2a-i**, 1 ммоль) в хлороформе (5 мл) охлаждали до 0 ºС и прибавляли триэтиламин (200 мкл, 1.4 ммоль). К полученной смеси прибавляли раствор бензоилацетонитрила (2.5 ммоль) в хлороформе (5 мл) так, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 5 ºС и перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали хлороформом (3 мл). Перекристаллизовывали из смеси этанол–толуол (3:1).

3-Фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (3a). Соединение **3a** получено из бензофуроксана **2a** и бензоилацетонитрила в соответствии с общей методикой. Выход 45%, желтые кристаллы. Т. пл. 210-211 °С (208-210 °С, [153]). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм С-18 4.6×250 мм, LW=240 нм, элюент: А – H_3PO_4 (0.01 М) pH=2.6, В – MeCN; градиент В 40→70% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=10.7 мин, чистота 99.5%. УФ-спектр, нм (EtOH): 243, 270, 293, 372, 419. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.55-8.51 (2H, м, H-8, H-5); 8.14-8.05 (2H, м, H-7, H-6); 7.76-7.74 (2H, м, H_{Ar}); 7.63-7.62 (3H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 142.7 (3-C); 138.9 (10-C); 136.9 (9-C); 134.4 (6-CH); 132.8 (7-CH); 131.0 (4'-CH); 130.2 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.8 (1'-C); 120.4 (5-CH); 120.4 (2-C); 120.0 (8-CH); 111.2 (CN).

7-Метокси-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (4a). Соединение **4a** получено из бензофуроксана **2b** и бензоилацетонитрила в соответствии с общей методикой. Выход 93%, светло-желтые кристаллы. Т. пл. 253-255 ºС (223-225 ºС, [183]). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм С-18 4.6×250 мм, LW=300 нм,

элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→70% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=22.1 мин, чистота 95.4%. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм, lg(ε): 268 (5.2), 372 (4.7), 445 (4.5). ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3357, 2976, 2916, 2849, 1738, 1653, 1609, 1515, 1496, 1455, 1419, 1390, 1357, 1330, 1312, 1281, 1247, 1210, 1199, 1188, 1138, 1126, 1090, 1046, 1015, 1001, 991, 945, 920, 879, 846, 798, 753, 731, 698, 674. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.43 (1H, д, *J*=9.3, H-6); 8.77-8.62 (7H, м, H_{Ar}, H-5, H-8); 4.03 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д.: 162.4 (7-C); 141.2 (3-C); 138.2 (9-C); 134.1 (10-C); 130.8 (4'-CH); 130.2 (2×2'-CH); 128.4 (2×3'-CH); 127.7 (1'-C); 125.4 (6-CH); 122.1 (5-CH); 120.4 (2-C); 111.1 (CN); 98.9 (8-CH); 56.8 (OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{12}N_3O_3^+$ $[M+H]^+$: 294.0899; найдено: 294.0873.

7-Метил-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (5a). Соединение **5a** получено из бензофуроксана **2c** и бензоилацетонитрила в соответсвии с общей методикой. Выход 80%, светло-желтые кристаллы. Т. пл. 239-241 ºC (188-190 ºC, [184]). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→70% (32 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=18.6 мин, чистота 98.4%. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм, lg(ε): 246 (5.3), 276 (5.0), 295 (5.0), 377 (4.6), 433 (4.6). ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3347, 3081, 2974, 2888, 1608, 1511, 1496, 1451, 1409, 1378, 1355, 1330, 1312, 1276, 1222, 1196, 1184, 1127, 1093, 1044, 980, 941, 926. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.43 (1H, д, *J*=8.6, H-6); 8.32 (1H, с, H-8); 7.94 (1H, д, *J*=8.6, H-5); 7.75-7.74 (2H, м, H_{Ar}); 7.63-7.61 (3H, м, H_{Ar}); 2.62 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д.: 143.9 (7-C); 142.1 (3-C); 137.3 (9-C); 136.7 (10-C); 136.0 (8-CH); 130.9 (4'-CH); 130.2 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.8 (1'-C); 120.2 (6-CH); 118.8 (5-CH); 120.3 (2-C); 111.3 (CN); 21.2 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{12}N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 278.0924; найдено: 278.0930.

3-Фенил-6(7)-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6a, 6b). Соединения **6a**, **6b** получены из 5-фторбензофуроксана (**2d**) и

бензоилацетонитрила в соответствии с общей методикой.

3-Фенил-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6a). Неочищенный продукт дважды перекристаллизовывали из смеси этанол–толуол (3:1) с получением чистого 7-изомера **6a**. Выход 87%, желтые кристаллы. Т. пл. 243-245 ºС. *Rf*=0.5, элюент HexH-EtOAc, 3:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→70% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.99 мин, чистота 98.3%. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм, lg(ε): 241 (5.2), 272 (4.9), 298 (4.8), 374 (4.5), 440 (4.5). ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3357, 3094, 3055, 2974, 2880, 1924, 1600, 1513, 1495, 1451, 1442, 1412, 1381, 1357, 1340, 1312, 1280, 1265, 1236, 1184, 1128, 1116, 1085, 1045, 994, 919. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.62 (1H, дд, J^3=9.4, J^4=5.0, H-8); 8.33 (1H, д, J^3=8.7, J^4=2.5, H-6); 8.10-8.00 (1H, м, H-5); 7.79-7.69 (2H, м, H_{Ar}); 7.64 (3H, д, *J*=2.2, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 163.7 (д, *J*=254.8, 7-CF); 142.5 (3-C); 138.1 (д, *J*=11.5, 9-C); 136.3 (10-C); 131.3 (4'-CH); 130.3 (2×2'-CH); 128.6 (2×3'-CH); 127.5 (1'-C); 124.0 (д, *J*=9.6, 5-CH); 123.64 (д, *J*=25.9, 6-CH); 121.2 (2-C); 110.9 (CN); 105.2 (д, *J*=28.3, 8-CH). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_9FN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 282.0700; найдено: 282.0613.

3-Фенил-6-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6b). Фильтрат от реакционной смеси и маточные растворы после кристаллизации продукта **6a** объединили и сконцентрировали на роторном испарителе. Полученную смесь изомеров разделяли колоночной хроматографией (толуол–гексан–диэтиловый эфир 10:5:2→7:2:1). Продукт переосаждали из смеси гексан–дихлорметан (10:1). Выход 2%, желтые кристаллы. Т. пл. 230-232 ºС. *Rf*=0.57, элюент HexH-EtOAc, 3:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→70% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=13.12 мин, чистота 95.8%. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм, lg(ε): 241 (5.3), 277 (5.0), 300 (5.1), 402 (4.7). ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3360, 2977, 2894, 1650, 1454, 1382, 1349, 1274, 1222, 1087, 1044, 979, 902, 878, 826, 748, 686. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.62 (1H, дд, J^3=9.5, J^4=3.8, H-8); 8.31 (1H, дд, J^3=9.5, J^4=3.8, H-5); 8.01 (1H, тд, J^3=8.1, J^4=2.3, H-7); 7.74-7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.64-7.62 (3H,

м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 164.9 (д, *J*=256.11, 6-CF); 143.5 (3-C); 140.4 (д, *J*=10.7, 10-C); 134.3 (9-C); 131.2 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.6 (2×3'-CH); 127.5 (1'-C); 123.7 (д, *J*=9.9, 5-CH); 122.3 (д, *J*=26.1, 7-CH); 120.1 (2-C); 110.9 (CN); 106.1 (д, *J*=28.4, 8-CH). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_9FN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 282.0700; найдено: 282.0719.

3-Фенил-6(7)-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (7a, 7b). Соединения **7a**, **7b** получены из 5-хлорбензофуроксана (**2e**) и бензоилацетонитрила аналогично соединениям **6a**, **6b**.

3-Фенил-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (7a). Выход 75%, светло-желтые кристаллы. Т. пл. 246-248 ºС (221-223 ºС, [153]). *Rf*=0.48, элюент HexH-EtOAc, 3:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→70% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=16.69 мин, чистота 96.9%. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм, lg(ε): 244 (5.1), 306 (4.9), 439 (4.4). ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3096, 2917, 2849, 1598, 1541, 1507, 1490, 1442, 1400, 1333, 1312, 1279, 1264, 1255, 1216, 1187, 1161, 1092, 1071, 1032, 985, 935, 911, 879, 842, 770, 731, 692. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.65 (1H, с, H-8); 8.64-8.61 (1H, м, H-5); 7.92 (1H, дд, J^3=9.1, J^4=2.1, H-6); 7.76-7.61 (5H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 143.1 (3-C); 137.9 (9-C); 137.9 (10-C); 137.4 (7-CCl); 134.6 (6-CH); 131.2 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.6 (2×3'-CH); 127.4 (1'-C); 122.8 (8-CH); 121.1 (2-C); 119.2 (5-CH); 110.9 (CN). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_8ClN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 298.0378; найдено: 298.0380.

3-Фенил-6-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (7b). Выход 6%, желтые кристаллы. Т. пл. 215-217 ºС. *Rf*=0.54, элюент HexH-EtOAc, 3:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→70% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=16.64 мин, чистота 91.4%. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм, lg(ε): 248 (5.2), 276 (4.9), 304 (4.9), 382 (4.5), 438 (4.4). ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3367, 2977, 2916, 1649, 1454, 1381, 1325, 1274, 1087, 1045, 879. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц):

8.55 (1H, с, H-8); 8.52 (1H, с, H-5); 8.12 (1H, д, *J*=9.1, H-6); 7.74-7.61 (2H, м, H_{Ar}); 7.64-7.63 (3H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 143.6 (3-C); 139.6 (10-C); 139.5 (9-C); 135.9 (6-CCl); 133.2 (5-CH); 131.2 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.6 (2×3'-CH); 127.4 (1'-C); 122.4 (7-CH); 120.6 (2-C); 119.6 (5-CH); 110.9 (CN). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_8ClN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 298.0378; найдено: 298.0402.

6(7)-Бром-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (8a, 8b). Соединения **8a**, **8b** получены из 5-бромбензофуроксана (**2f**) и бензоилацетонитрила аналогично соединениям **6a**, **6b**.

7-Бром-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (8a). Выход 74%, желтые кристаллы. Т. пл. 238-240 ºС (216-218 ºС, [183]). *Rf*=0.5, элюент HexH-EtOAc, 3:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→70% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=14.24 мин, чистота 97.1%. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм, lg(ε): 250 (5.2), 279 (4.9), 305 (4.9), 384 (4.5), 439 (4.4). ИК спектр, ν_{max}, см$^{-1}$: 3855, 3359, 2978, 2918, 2894, 1655, 1592, 1541, 1490, 1398, 1331, 1316, 1260, 1217, 1187, 1092, 1045, 980, 905, 877, 841, 827, 765, 724, 691. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.67 (1H, с, H-8); 8.45 (1H, д, *J*=9.2, H-5); 8.26 (1H, д, *J*=9.2, H-6); 7.75-7.73 (2H, м, H_{Ar}); 7.64-7.63 (3H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 143.1 (3-C); 138.2 (9-C); 137.5 (10-C); 137.3 (8-CH); 131.2 (4'-CH); 130.1 (2×2'CH); 128.6 (2×3'CH); 127.5 (1'-C); 126.4 (7-CBr); 122.6 (6-CH); 122.1 (5-CH); 121.0 (2-C); 110.9 (CN). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_8BrN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 341.9873 (100%) и 343.9873 (97.3%); найдено: 341.9853 (100%) и 343.9834 (97.0%).

6-Бром-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (8b). Выход 16%, желтые кристаллы. Т. пл. 226-228 ºС. *Rf*=0.6, элюент HexH-EtOAc, 3:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→70% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=14.32 мин, чистота 96.9%. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм, lg(ε): 247 (5.1), 355 (4.4), 389 (4.4), 437 (4.3). ИК спектр, ν_{max}, см$^{-1}$: 3851, 3742, 3627, 3112, 3058, 2913, 1732,

1652, 1591, 1493, 1475, 1448, 1407, 1367, 1326, 1306, 1259, 1218, 1185, 1173, 1125, 1101, 1033, 974, 923, 904, 876, 852, 842, 827, 764. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.68 (1H, с, H-8); 8.44 (1H, д, *J*=9.4, H-5); 8.24 (1H, д, *J*=9.4, H-6); 7.73-7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.64-7.63 (3H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 143.6 (3-C); 139.5 (10-C); 136.2 (9-C); 135.9 (5-CH); 131.2 (4'-CH); 130.1 (2×2'CH); 128.6 (2×3'CH); 128.4 (6-CBr); 127.5 (1'-C); 122.6 (7-CH); 122.2 (8-CH); 120.6 (2-C); 111.0 (CN). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_8BrN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 341.9873 (100%) и 343.9873 (97.3%); найдено: 341.9858 (100%) и 343.9844 (98.7%).

6(7)-Метоксикарбонил-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (9a, 9b). Соединения **9a**, **9b** получены из 5-метоксикарбонилбензофуроксана (**2g**) и бензоилацетонитрила аналогично соединениям **6a**, **6b**.

7-Метоксикарбонил-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (9a). Выход 13%, желтые кристаллы. Т. пл. 140-142 °C. *Rf*=0.4, элюент HexH-EtOAc, 3:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW= 248 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→70% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=13.53 мин, чистота 95.1%. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм, lg(ε): 236 (4.9), 268 (4.7), 294 (4.6), 376 (4.2), 440 (4.1). ИК спектр, ν_{max}, см$^{-1}$: 3360, 2978, 2898, 1650, 1455, 1381, 1324, 1087, 1044, 878. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.92 (1H, с, H-8); 8.66 (1H, д, *J*=8.9, H-5); 8.52 (1H, д, *J*=8.9, H-6); 7.75-7.74 (2H, м, H_{Ar}); 7.65-7.64 (3H, м, H_{Ar}); 4.00 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 164.2 (C=O); 144.1 (3-C); 140.9 (10-C); 136.9 (7-C); 133.2 (6-CH); 132.9 (9-C); 131.3 (4'-CH); 130.0 (2×2'-CH); 128.6 (2×3'-CH); 127.5 (1'-C); 121.8 (5-CH); 121.19 (8-CH); 121.1 (2-C); 110.9 (CN); 53.3 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{17}H_{12}N_3O_4^+$ $[M+H]^+$: 322.0822; найдено: 322.0824.

6-Метоксикарбонил-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (9b). Выход 25%, желтые кристаллы. Т. пл. 203-205 °C. *Rf*=0.5, элюент HexH-EtOAc, 3:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW= 245 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→70% (45 мин), fl – 1

мл/мин): R_t=13.95 мин, чистота 96.6%. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм, lg(ε): 238 (5.2), 276 (4.9), 298 (4.8), 392 (4.5); 440 (4.4). ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3359, 2977, 2895, 1644, 1455, 1383, 1337, 1087, 1044, 878. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.96 (1H, с, H-5); 8.63 (1H, д, *J*=8.9, H-8); 8.47 (1H, д, *J*=8.9, H-7); 7.75-7.73 (2H, м, H_{Ar}); 7.65-7.63 (3H, м, H_{Ar}); 3.98 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д.: 164.3 (C=O); 143.5 (3-C); 138.9 (10-C); 138.9 (9-C); 134.2 (6-C); 131.8 (7-CH); 131.3 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.7 (2×3'-CH); 127.4 (1'-C); 121.7 (5-CH); 121.3 (8-CH); 121.7 (2-C); 110.9 (CN); 53.3 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{17}H_{12}N_3O_4^+$ $[M+H]^+$: 322.0822; найдено: 322.0817.

6(7)-Трифторметил-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (10a, 10b). Соединения **10a**, **10b** получены из 5-трифторметилбензофуроксана (**2h**) и бензоилацетонитрила аналогично соединениям **6a**, **6b**.

7-Трифторметил-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (10a). Выход 22%, желтые кристаллы. Т. пл. 260-261 °C. *Rf*=0.4, элюент HexH-EtOAc, 3:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW= 270 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→70% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=19.17 мин, чистота 96.9%. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм, lg(ε): 246 (5.2), 302 (4.9), 418 (4.4). ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3360, 2977, 2897, 1645, 1455, 1382, 1320, 1273, 1087, 1044, 878. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.79 (1H, с, H-8); 8.75 (1H, д, *J*=8.9, H-5); 8.44 (1H, дд, J^3=9.2, J^4=1.6, H-6); 7.77-7.75 (2H, м, H_{Ar}); 7.66-7.65 (3H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*, Гц): 144.4 (3-C); 140.8 (10-C); 136.9 (9-C); 132.2 (кв, *J*=36.0, 7-C); 131.4 (4'-CH); 130.0 (2×2'-CH); 129.9 (кв, *J*=3.5, 6-CH); 128.7 (2×3'-CH); 127.3 (1'-C); 122.9 (5-CH); 122.9 (кв, *J*=272.9, CF_3); 121.4 (2-C); 118.1 (кв, *J*=4.6, 8-CH); 110.8 (CN). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_9F_3N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 332.0641; найдено: 332.0643.

6-Трифторметил-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (10b). Выход 34%, желтые кристаллы. Т. пл. 155-156 °C. *Rf*=0.6, элюент HexH-EtOAc, 3:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW= 270 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→70% (45 мин), fl – 1

мл/мин): R_t=19.72 мин, чистота 98.8%. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм, lg(ε): 244 (5.1), 276 (4.9), 300 (4.8), 376 (4.4); 450 (4.3). ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3363, 2977, 2897, 1645, 1454, 1383, 1318, 1274, 1087, 1045, 879. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.80 (1H, с, H-5); 8.73 (1H, д, *J*=8.9, H-8); 8.40 (1H, дд, J^3=8.9, J^4=1.9, H-7); 7.76-7.73 (2H, м, H_{Ar}); 7.66-7.65 (3H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 143.9 (3-C); 138.9 (10-C); 138.7 (9-C); 133.5 (кв, *J*=33.7, 6-C); 131.4 (4'-CH); 130.0 (2×2'-CH); 128.7 (2×3'-CH); 128.7 (кв, *J*=3.1, 7-CH); 127.2 (1'-C); 122.9 (кв, *J*=272.9, CF_3); 122.5 (8-CH); 121.9 (2-C); 118.4 (кв, *J*=3.8, 5-CH); 110.8 (CN). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_9F_3N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 332.0641; найдено: 332.0641.

6(7)-Сульфонамидо-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (11a, 11b). Соединения **11a**, **11b** получены из 5-сульфонамидобензофуроксана (**2i**) и бензоилацетонитрила аналогично соединениям **6a**, **6b**.

7-Сульфонамидо-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (11a). Выход 28%, желтые кристаллы. Т. пл. 244-246 °C. *Rf*=0.3, элюент HexH-EtOAc, 1:3. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW= 254 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 30→85% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.23 мин, чистота 96.4%. УФ спектр, нм (EtOH): 245, 276, 300, 398. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.87 (1H, с, H-8); 8.73 (1H, д, *J*=8.6, H-5); 8.41 (1H, д, *J*=8.6, H-6); 8.01 (2H, уш.с, SO_2NH_2); 7.77-7.74 (2H, м, H_{Ar}); 7.66-7.63 (3H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 147.4 (7-C); 144.1 (3-C); 140.2 (10-C); 136.8 (9-C); 131.4 (4'-CH); 130.4 (6-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.7 (2×3'-CH); 127.4 (1'-C); 122.6 (5-CH); 121.4 (2-C); 117.8 (8-CH); 110.9 (CN). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{11}N_4O_4S^+$ $[M+H]^+$: 343.0496; найдено: 343.0586.

6-Сульфонамидо-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (11b). Выход 32%, желтые кристаллы. Т. пл. 167-169 °C. *Rf*=0.5, элюент HexH-EtOAc, 1:3. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW= 254 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 30→85% (45 мин), fl – 1

мл/мин): R_t=12.30 мин, чистота 94.1%. УФ спектр, нм (EtOH): 243, 275, 298, 375, 434. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.91 (1H, с, H-8); 8.72 (1H, д, *J*=8.6, H-5); 8.37 (1H, дд, J^3=8.6, J^4=1.6, H-6); 7.98 (2H, уш.с, SO_2NH_2); 7.76-7.73 (2H, м, H_{Ar}); 7.66-7.64 (3H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 148.6 (6-C); 143.7 (3-C); 138.9 (9-C); 138.1 (10-C); 131.3 (4'-CH); 130.0 (2×2'-CH); 128.8 (7-CH); 128.7 (2×3'-CH); 127.4 (1'-C); 122.1 (8-CH); 121.6 (2-C); 118.3 (5-CH); 110.9 (CN). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{11}N_4O_4S^+$ $[M+H]^+$: 343.0496; найдено: 343.0508.

3-Фенил-6,7-дифторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (12a). Соединение **12a** получено из 5,6-дифторбензофуроксана (**2j**) и бензоилацетонитрила в соответствии с общей методикой. Выход 67%, желтые кристаллы. Т. пл. 220-222 ºС (232-233 ºС, [133]). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→65% (20 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=15.2 мин, чистота 99.2%. УФ-спектр, нм (EtOH): 237, 273, 296, 379, 423. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.68-8.58 (2H, м, H-5, H-8); 7.75-7.72 (2H, уш.м, H_{Ar}); 7.70-7.69 (3H, уш.м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 154.0 (дд, J^3=259.7, J^4=15.5, 6-CF); 152.9 (дд, J^3=258.5, J^4=15.5, 7-CF); 143.5 (3-C); 136.8 (д, *J*=9.2, 10-C); 134.5 (д, *J*=9.2, 9-C); 131.3 (2×2'-CH); 130.1 (2×3'-CH); 128.7 (1'-C); 127.4 (4'-CH); 120.9 (2-CH); 110.9 (CN); 109.9 (д, *J*=28.5, 8-CH); 109.1 (д, *J*=28.5, 5-CH). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_8F_2N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 300.0579; найдено: 300.0567.

3-Фенил-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (13a). Соединение **13a** получено из 5,6-дихлорбензофуроксана (**2k**) и бензоилацетонитрила в соответствии с общей методикой. Выход 63%, желтые кристаллы. Т. пл. 225-226 ºС (223-224 ºС [185]). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→70% (30 мин): R_t=22.1 мин, чистота 95.4%. УФ-спектр, нм (EtOH): 223, 279, 306, 358, 483. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.78 (1H, с, H-8); 8.75

(1H, с, H-5); 7.73 (2H, т, *J*=8.7, H_{Ar}); 7.65-7.64 (3H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 143.8 (3-C); 138.1 (9-C); 138.0 (10-C); 136.5 (6-CCl); 136.1 (7-CCl); 131.4 (4'-CH); 130.0 (2×2'-CH); 128.7 (2×3'-CH); 127.2 (1'-C); 122.1 (5-CH); 121.6 (8-CH); 121.2 (2-C); 110.8 (CN). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_8Cl_2N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 331.9988; найдено: 332.0017.

Общая методика синтеза арилацетонитрилов 15a-m. Смесь метилбензоата **14a-m** (11.7 ммоль) и метоксида натрия (1.1 г, 20 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) кипятили при перемешивании в токе аргона 3 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся белый осадок отфильтровывали и растворяли в воде (50 мл), прибавляли раствор соляной кислоты (10 мл, 3 моль/л) и экстрагировали продукт CH_2Cl_2 (2×50 мл). Объединенный экстракт промывали разбавленным раствором соляной кислоты (30 мл), водой (2×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Растворитель упаривали в вакууме, перекристаллизовывали продукт из смеси CH_2Cl_2–петролейный эфир (1:3) с получением арилацетонитрилов **15a-m**. Выход 79-83%, белый порошок [153].

3-(*n*-Толил)-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6c). Соединение **6c** получено из 5-фторбензофуроксана (**2d**) и 4-толуоилацетонитрила (**15a**) в соответствии с общей методикой. Выход 58%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.61 (1H, т, *J*=9.7, H-8); 8.32 (1H, д, *J*=8.8, H-5); 8.03 (1H, т, *J*=9.7, H-6); 7.63 (2H, д, *J*=6.6, H_{Ar}); 7.63 (2H, д, *J*=6.6, H_{Ar}); 2.43 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 163.6 (д, *J*=254.6, 7-CF); 142.6 (3-C); 141.1 (4'-C); 137.9 (д, *J*=11.5, 9-C); 136.3 (10-C); 130.0 (2×2'-CH); 129.1 (2×3'-CH); 124.5 (1'-C); 123.9 (д, *J*=9.9, 5-CH); 123.5 (д, *J*=26.1, 6-CH); 121.1 (2-C); 110.9 (CN); 105.6 (д, *J*=29.1, 8-CH). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{11}FN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 296.0830; найдено: 296.0857.

3-(*м*-Толил)-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6d). Соединение **6d** получено из 5-фторбензофуроксана (**2d**) и 3-толуоилацетонитрила (**15b**) в соответствии с общей методикой. Выход 81%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.60 (1H, дд, J^3=9.6, J^4=5.1, H-8); 8.33 (1H, д, *J*=8.6, H-5); 8.04 (2H, т, *J*=9.6, H-6); 7.52-7.50 (3H, м, H_{Ar}); 7.45 (1H, с, H_{Ar}); 2.41 (3H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{11}FN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 296.0830; найдено: 296.0879.

3-(*п*-Метоксифенил)-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6e). Соединение **6e** получено из 5-фторбензофуроксана (**2d**) и 4-метоксибензоилацетонитрила (**15c**) в соответствии с общей методикой. Выход 70%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.61 (1H, дд, J^3=10.5, J^4=5.1, H-8); 8.29 (1H, д, *J*=8.6, H-5); 8.02 (1H, тд, J^3=10.5, J^4=8.6, H-6); 7.71 (2H, д, *J*=8.7, H_{Ar}); 7.17 (2H, д, *J*=8.7, H_{Ar}); 3.88 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 163.4 (д, *J*=254.6, 7-CF); 161.1 (4'-C); 142.3 (3-C); 137.7 (9-C); 136.2 (10-C); 131.9 (2×2'-CH); 123.8 (д, *J*=9.9, 5-CH); 123.4 (д, *J*=26.1, 6-CH); 121.1 (2-C); 119.1 (1'-C); 113.9 (2×3'-CH); 110.9 (CN); 105.5 (д, *J*=29.1, 8-CH); 55.3 (OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{11}FN_3O_3^+$ $[M+H]^+$: 312.0779; найдено: 312.0788.

3-(*м*-Метоксифенил)-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6f). Соединение **6f** получено из 5-фторбензофуроксана (**2d**) и 3-метоксибензоилацетонитрила (**15d**) в соответствии с общей методикой. Выход 82%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.60 (1H, дд, J^3=9.7, J^4=5.1, H-8); 8.33 (1H, д, *J*=8.6, H-5); 8.04 (1H, т, *J*=9.7, H-6); 7.52-7.45 (4H, м, H_{Ar}); 3.86 (3H, с, OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{11}FN_3O_3^+$ $[M+H]^+$: 312.0779; найдено: 312.0762.

3-(*п*-Метилтиофенил)-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6g). Соединение **6g** получено из 5-фторбензофуроксана (**2d**) и 4-

тиометилбензоилацетонитрила (**15e**) в соответствии с общей методикой. Выход 69%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (J, Гц): 8.60 (1H, дд, J^3=9.1, J^4=5.0, H-8); 8.32 (1H, дд, J^3=9.1, J^4=2.3, H-5); 8.03 (1H, тд, J^3=9.1, J^4=2.3, H-6); 7.68 (2H, д, J=8.2, H_{Ar}); 7.48 (2H, д, J=8.2, H_{Ar}); 2.57 (3H, с, SCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (J, Гц): 163.4 (д, J=254.6, 7-CF); 142.8 (4'-C); 142.2 (3-C); 137.9 (9-C); 136.3 (10-C); 130.6 (2×2'-CH); 124.9 (2×3'-CH); 123.9 (д, J=9.2, 5-CH); 123.7 (д, J=25.3, 6-CH); 123.1 (1'-C); 121.1 (2-C); 111.1 (CN); 105.7 (д, J=28.4, 8-CH). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{11}FN_3O_2S^+$ $[M+H]^+$: 328.0551; найдено: 328.0574.

7-Фтор-3-(*п*-фторфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6h). Соединение **6h** получено из 5-фторбензофуроксана (**2d**) и 4-фторбензоилацетонитрила (**15f**) в соответствии с общей методикой. Выход 77%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (J, Гц): 8.61 (1H, дд, J^3=10.8, J^4=5.0, H-8); 8.34 (1H, дд, J^3=8.6, J^4=2.7, H-5); 8.06 (1H, тд, J^3=8.6, J^4=2.7, H-6); 7.81 (2H, тд, J^3=7.8, J^4=2.7, H_{Ar}); 7.49 (2H, д, J=7.8, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (J, Гц): 163.6 (дд, J^3=253.5, J^4=28.2, 7-CF, 4'-CF); 141.8 (3-C); 138.1 (9-C); 136.3 (10-C); 132.9 (д, J=9.2, 2×2'-CH); 124.1 (д, J=9.9, 6-CH); 123.9 (д, J=5.4, 5-CH); 123.7 (1'-C); 121.3 (2-C); 115.9 (д, J=22.2, 2×3'-CH); 110.9 (CN); 105.8 (д, J=28.4, 8-CH). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_8F_2N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 300.0579; найдено: 300.0592.

7-Фтор-3-(*м*-фторфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6i). Соединение **6i** получено из 5-фторбензофуроксана (**2d**) и 3-фторбензоилацетонитрила (**15g**) в соответствии с общей методикой. Выход 43%, желтые кристаллы. Выход 43%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (J, Гц): 8.62 (1H, дд, J^3=9.9, J^4=4.9, H-8); 8.33 (1H, дд, J^3=8.7, J^4=2.6, H-5); 8.05 (1H, тд, J^3=8.7, J^4=2.6, H-6); 7.53-7.47 (4H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, (J, Гц): 164.0 (д, J=252.3, 7-CF); 160.9 (д, J=245.6, 3'-CF); 142.1 (3-C); 137.8 (9-C); 136.0 (10-C); 131.5 (6'-CH); 130.0 (д,

J=10.2, 1’-C); 126.4 (д, *J*=2.1, 5’-CH); 124.3 (д, *J*=10.1, 6-CH); 123.4 (д, *J*=5.1, 5-CH); 121.1 (2-C); 111.1 (CN); 116.8 (д, *J*=21.0, 4’-CH); 116.5 (д, *J*=24.1, 2’-CH); 105.7 (д, *J*=29.2, 8-CH). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_8F_2N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 300.0579; найдено: 300.0559.

7-Фтор-3-(*м*-хлорфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6j). Соединение **6j** получено из 5-фторбензофуроксана (**2d**) и 4-хлорбензоилацетонитрила (**15h**) в соответствии с общей методикой. Выход 65%, желтые кристаллы. Т. пл. 218-219 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.62 (1H, дд, J^3=9.9, J^4=3.5, H-8); 8.35 (1H, д, *J*=6.6, H-5); 8.05 (1H, т, *J*=6.6, H-6); 7.77-7.71 (4H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 163.8 (д, *J*=255.3, 7-CF); 141.6 (3-C); 138.1 (9-C); 136.2 (10-C); 136.1 (4’-CCl); 132.2 (2×2’-CH); 128.9 (2×3’-CH); 126.3 (1’-C); 124.0 (д, *J*=9.9, 5-CH); 123.8 (д, *J*=26.1, 6-CH); 121.1 (2-C); 110.9 (CN); 105.8 (д, *J*=29.1, 8-CH). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_8ClFN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 316.0284; найдено: 316.0293.

7-Фтор-3-(*м*-хлорфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6k). Соединение **6k** получено из 5-фторбензофуроксана (**2d**) и 3-хлорбензоилацетонитрила (**15i**) в соответствии с общей методикой. Выход 54%, желтые кристаллы. Т. пл. 229-232 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.63 (1H, дд, J^3=9.6, J^4=4.8, H-8); 8.35 (1H, дд, J^3=8.4, J^4=2.7, H-5); 8.06 (1H, дд, J^3=8.4, J^4=2.7, H-6); 7.83-7.66 (4H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 163.8 (д, *J*=255.3, 7-CF); 141.1 (3-C); 138.1 (д, *J*=11.5, 9-C); 136.2 (10-C); 133.1 (3’-CCl); 131.1 (4’-CH); 130.7 (6’-CH); 129.8 (2’-CH); 129.4 (1’-C); 128.9 (5’-CH); 123.9 (д, *J*=9.9, 5-CH); 123.8 (д, *J*=26.8, 6-CH); 121.1 (2-C); 110.7 (CN); 105.8 (д, *J*=28.4, 8-CH). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_8ClFN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 316.0284; найдено: 316.0285.

3-(3,4-Диметилфенил)-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6l). Соединение **6l** получено из 5-фторбензофуроксана (**2d**) и 3,4-

диметилбензоилацетонитрила (**15j**) в соответствии с общей методикой. Выход 73%, желтые кристаллы. Т. пл. 240-243 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.60 (1H, дд, J^3=9.5, J^4=5.1, H-8); 8.31 (1H, д, *J*=7.0, H-5); 8.02 (1H, т, *J*=9.5, H-6); 7.50 (1H, уш.с, H_{Ar}); 7.45 (1H, д, *J*=7.6, H_{Ar}); 7.38 (1H, д, *J*=7.6, H_{Ar}); 2.34 (3H, с, CH_3); 2.32 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 163.6 (д, *J*=254.6, 7-CF); 142.6 (3-C); 139.9 (4'-C); 137.9 (д, *J*=10.7, 9-C); 136.5 (3'-C); 136.3 (10-C); 130.7 (2'-CH); 129.6 (6'-CH); 127.5 (5'-CH); 124.8 (1'-C); 123.9 (д, *J*=9.2, 5-CH); 123.5 (д, *J*=25.3, 6-CH); 121.1 (2-C); 111.0 (CN); 105.7 (д, *J*=28.4, 8-CH); 19.5 (CH_3); 19.4 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{17}H_{13}FN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 310.0986; найдено: 310.0977.

3-(3,4-Диметоксифенил)-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6m). Соединение **6m** получено из 5-фторбензофуроксана (**2d**) и 3,4-диметоксибензоилацетонитрила (**15k**) в соответствии с общей методикой. Выход 76%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.61 (1H, д, *J*=8.9, H-8); 8.31 (1H, д, *J*=8.2, H-5); 8.03 (1H, т, *J*=8.2, H-6); 7.41-7.33 (2H, м, H_{Ar}); 7.20 (1H, д, *J*=8.2, H_{Ar}); 3.87 (3H, с, OCH_3); 3.78 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 163.6 (д, *J*=254.6, 7-CF); 150.9 (4'-C); 148.3 (3'-C); 142.4 (3-C); 137.1 (д, *J*=10.7, 9-C); 136.3 (10-C); 124.0 (д, *J*=9.2, 5-CH); 123.8 (1'-C); 123.6 (д, *J*=19.9, 6-CH); 121.3 (2-C); 119.2 (6'-CH); 113.4 (2'-CH); 111.4 (5'-CH); 111.2 (CN); 105.7 (д, *J*=28.4, 8-CH); 55.69 (OCH_3); 55.67 (OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{17}H_{13}FN_3O_4^+$ $[M+H]^+$: 342.0885; найдено: 342.0931.

3-(3-Бром-4-метилфенил)-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6n). Соединение **6n** получено из 5-фторбензофуроксана (**2d**) и 3-бром-4-метилбензоилацетонитрила (**15l**) в соответствии с общей методикой. Выход 68%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.29-8.26 (2H, м, H-8, H_{Ar}); 8.61 (1H, дд, J^3=9.0, J^4=5.1, H-5); 8.28 (1H, т, J^3=9.0, J^4=5.1, H-5); 7.65-7.57 (2H, м, H_{Ar}); 2.47 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100

МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 163.7 (д, *J*=255.3, 7-CF); 140.9 (3-C); 140.8 (4'-C); 137.9 (9-C); 136.1 (10-C); 133.4 (3'-CBr); 131.1 (6'-CH); 129.3 (2'-CH); 126.6 (1'-C); 123.9 (д, *J*=9.2, 5-CH); 123.8 (5'-CH); 123.6 (д, *J*=26.0, 6-CH); 121.0 (2-C); 110.7 (CN); 105.6 (д, *J*=28.4, 8-CH); 22.6 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{10}BrFN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 375.9914 (97.3%); найдено: 375.9912.

7-Фтор-3-(3,4-дихлорфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (6o). Соединение **6o** получено из 5-фторбензофуроксана (**2d**) и 3,4-дихлорбензоилацетонитрила (**15m**) в соответствии с общей методикой. Выход 56%, желтые кристаллы. Т. пл. 218-219 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.63 (1H, дд, J^3=9.7, J^4=5.1, H-8); 8.37 (1H, дд, J^3=8.4, J^4=2.7, H_{Ar}); 8.07 (1H, тд, J^3=8.5, J^4=2.2, H-6); 8.03 (1H, уш.с, H_{Ar}); 7.96 (1H, д, *J*=8.4, H_{Ar}); 7.75 (1H, дд, J^3=8.5, J^4=2.2, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 163.9 (д, *J*=254.6, 7-CF); 140.3 (3-C); 138.1 (9-C); 134.2 (10-C); 136.1 (4'-CCl); 134.2 (10-C); 132.1 (2'-CH); 131.4 (3'-CCl); 131.3 (5'-CH); 130.56 (6'-CH); 127.3 (1'-C); 124.1 (5-CH); 123.9 (д, *J*=15.3, 6-CH); 120.9 (2-C); 111.7 (CN); 105.9 (д, *J*=28.4, 8-CH). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_7Cl_2FN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 349.9894; найдено: 349.9907.

3-(*n*-Толил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (13b). Соединение **13b** получено из 5,6-дихлорбензофуроксана (**2k**) и 4-толуоилацетонитрила (**15a**) в соответствии с общей методикой. Выход 73%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.70 (1H, с, H-8); 8.69 (1H, с, H-5); 7.62 (2H, д, *J*=7.6, H_{Ar}); 7.41 (2H, д, *J*=7.6, H_{Ar}); 2.43 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 143.4 (4'-C); 141.3 (3-C); 137.9 (9-C); 137.9 (10-C); 136.4 (6-CCl); 135.8 (7-CCl); 129.9 (2×2'-CH); 129.0 (2×3'-CH); 124.0 (1'-C); 121.9 (5-CH); 121.4 (8-CH); 121.0 (2-C); 110.6 (CN); 21.1 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{10}Cl_2N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 346.0145; найдено: 346.0194.

3-(*м*-Толил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (13c). Соединение **13c** получено из 5,6-дихлорбензофуроксана (**2k**) и 3-толуоилацетонитрила (**15b**) в соответствии с общей методикой. Выход 77%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.76 (1H, с, H-8); 8.73 (1H, с, H-5); 7.54-7.51 (3H, м, H_{Ar}); 7.47 (1H, с, H_{Ar}); 2.41 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 143.8 (3'-C); 138.0 (3-C); 137.98 (9-C); 137.92 (10-C); 136.4 (6-CCl); 136.0 (7-CCl); 131.9 (4'-CH); 130.2 (2'-CH); 128.6 (6'-CH); 127.12 (1'-C); 127.08 (5'-CH); 121.9 (5-CH); 121.6 (8-CH); 121.2 (2-C); 110.7 (CN); 20.9 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{10}Cl_2N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 346.0145; найдено: 346.0167.

3-(*п*-Метоксифенил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (13d). Соединение **13d** получено из 5,6-дихлорбензофуроксана (**2k**) и 4-метоксибензоилацетонитрила (**15c**) в соответствии с общей методикой. Выход 75%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.69 (1H, с, H-8); 8.24 (1H, с, H-5); 7.71 (2H, д, *J*=6.6, H_{Ar}); 7.15 (2H, д, *J*=6.6, H_{Ar}); 3.87 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 161.4 (4'-C); 143.5 (3-C); 138.0 (9-C); 137.9 (10-C); 136.3 (6-CCl); 135.7 (7-CCl); 131.9 (2×2'-CH); 121.9 (5-CH); 121.5 (8-CH); 121.1 (2-C); 118.6 (1'-C); 113.9 (2×3'-CH); 110.8 (CN); 55.3 (OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{10}Cl_2N_3O_3^+$ $[M+H]^+$: 362.0094; найдено: 362.0100.

3-(*м*-Метоксифенил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (13e). Соединение **13e** получено из 5,6-дихлорбензофуроксана (**2k**) и 3-метоксибензоилацетонитрила (**15d**) в соответствии с общей методикой. Выход 90%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.76 (1H, с, H-8); 8.74 (1H, с, H-5); 7.56 (1H, с, H_{Ar}); 7.29-7.23 (3H, м, H_{Ar}); 3.82 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 159.1 (3'-C); 143.5 (3-C); 138.08 (9-C); 138.05 (10-C); 136.6 (6-CCl); 136.0 (7-CCl); 130.1 (5'-CH); 128.4 (1'-C); 122.10 (5-CH); 122.08 (8-CH); 121.6 (6'-CH); 121.2 (2-C); 116.8

(4’-CH); 115.5 (2’-CH); 110.7 (CN); 55.4 (OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{10}Cl_2N_3O_3^+$ $[M+H]^+$: 362.0094; найдено: 362.0095.

3-(*n*-Метилтиофенил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (13f). Соединение **13f** получено из 5,6-дихлорбензофуроксана (**2k**) и 4-метилтиобензоилацетонитрила (**15e**) в соответствии с общей методикой. Выход 80%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.75 (1H, с, H-8); 8.73 (1H, с, H-5); 7.68 (2H, д, *J*=7.8, H_{Ar}); 7.48 (2H, д, *J*=7.8, H_{Ar}); 2.57 (3H, с, SCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 143.0 (3-C); 142.8 (4’-C); 137.6 (9-C); 137.5 (10-C); 135.9 (6-CCl); 135.5 (7-CCl); 130.1 (2×2’-CH); 124.5 (2×3’-CH); 122.3 (1’-C); 121.6 (5-CH); 121.2 (8-CH); 120.7 (2-C); 110.5 (CN); 13.6 (SCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{10}Cl_2N_3O_2S^+$ $[M+H]^+$: 377.9865; найдено: 377.9893.

3-(*n*-Фторфенил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (13g). Соединение **13g** получено из 5,6-дихлорбензофуроксана (**2k**) и 4-фторбензоилацетонитрила (**15f**) в соответствии с общей методикой. Выход 59%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.76 (1H, с, H-8); 8.73 (1H, с, H-5); 7.86-7.76 (2H, м, H_{Ar}); 7.52-7.47 (2H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 163.6 (д, *J*=249.9, 4’-CF); 142.9 (3-C); 138.2 (9-C); 137.9 (10-C); 136.6 (6-CCl); 135.9 (7-CCl); 132.9 (д, *J*=9.2, 2×2’-CH); 123.5 (д, *J*=3.8, 1’-C); 121.6 (5-CH); 121.2 (2-C); 121.0 (8-CH); 115.9 (д, *J*=22.2, 2×3’-CH); 110.8 (CN). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_7Cl_2FN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 349.9894; найдено: 349.9909.

3-(*m*-Фторфенил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (13h). Соединение **13h** получено из 5,6-дихлорбензофуроксана (**2k**) и 3-фторбензоилацетонитрила (**15g**) в соответствии с общей методикой. Выход 59%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.75 (1H, с, H-8); 8.72 (1H, с, H-5); 7.74 (1H, с, H_{Ar}); 7.55-7.43 (3H, м, H_{Ar}).

HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_7Cl_2FN_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 349.9894; найдено: 349.9878.

6,7-Дихлор-3-(*п*-хлорфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (13i). Соединение **13j** получено из 5,6-дихлорбензофуроксана (**2k**) и 4-хлорбензоилацетонитрила (**15h**) в соответствии с общей методикой. Выход 71%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.74 (1H, с, H-8); 7.76-7.74 (5H, м, H-5, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 142.7 (3-C); 138.0 (9-C); 137.8 (10-C); 136.6 (6-CCl); 136.1 (7-CCl); 135.9 (4'-CCl); 131.9 (2×2'-CH); 128.8 (2×3'-CH); 125.9 (1'-C); 121.9 (5-CH); 121.5 (8-CH); 120.9 (2-C); 110.5 (CN). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_7Cl_3N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 365.9598; найдено: 365.9559.

6,7-Дихлор-3-(*м*-хлорфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (13j). Соединение **13j** получено из 5,6-дихлорбензофуроксана (**2k**) и 3-хлорбензоилацетонитрила (**15i**) в соответствии с общей методикой. Выход 73%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.79 (1H, с, H-8); 8.75 (1H, с, H-5); 7.81-7.70 (4H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 142.4 (3-C); 138.3 (9-C); 137.9 (10-C); 136.9 (6-CCl); 136.0 (7-CCl); 133.1 (3'-CCl); 131.4 (6'-CH); 130.9 (2'-CH); 129.7 (5'-CH); 129.1 (1'-C); 128.8 (4'-CH); 122.0 (5-CH); 121.7 (8-CH); 121.1 (2-C); 110.6 (CN). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_7Cl_3N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 365.9598; найдено: 365.9597.

3-(3,4-Диметилфенил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (13k). Соединение **13k** получено из 5,6-дихлорбензофуроксана (**2k**) и 3,4-диметилбензоилацетонитрила (**15j**) в соответствии с общей методикой. Выход 91%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.72 (1H, с, H-8); 8.71 (1H, с, H-5); 7.50 (1H, с, H_{Ar}); 7.45 (1H, д, *J*=7.5, H_{Ar}); 7.39 (1H, д, *J*=7.5, H_{Ar}); 2.34 (3H, с, CH_3); 2.32 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 143.8 (4'-C); 140.2 (3'-C); 138.0 (3-C); 137.9 (9-C); 136.5 (10-C); 136.2 (6-CCl); 135.9 (7-CCl); 130.5 (6'-CH); 129.6 (5'-CH); 127.4 (2'-

CH); 124.4 (1’-C); 121.9 (5-CH); 121.5 (8-CH); 121.4 (2-C); 110.8 (CN); 19.4 (CH_3); 19.3 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{17}H_{12}Cl_2N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 360.0301; найдено: 365.0291.

3-(3,4-Диметоксифенил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (13l). Соединение **13l** получено из 5,6-дихлорбензофуроксана (**2k**) и 3,4-диметоксибензоилацетонитрила (**15k**) в соответствии с общей методикой. Выход 79%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.75 (1H, с, H-8); 7.35-7.19 (4H, м, H-5, H_{Ar}); 3.87 (3H, с, OCH_3); 3.78 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.2 (4’-C); 148.2 (3’-C); 143.6 (3-C); 138.0 (9-C); 136.3 (10-C); 135.8 (6-CCl); 129.8 (7-CCl); 123.8 (1’-C); 122.1 (5-CH); 121.6 (8-CH); 121.3 (2-C); 118.8 (6’-CH); 113.2 (2’-CH); 111.4 (5’-CH); 111.1 (CN); 55.70 (OCH_3); 55.68 (OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{17}H_{12}Cl_2N_3O_4^+$ $[M+H]^+$: 392.0199; найдено: 392.0238.

3-(3-Бром-4-метилфенил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (13m). Соединение **13m** получено из 5,6-дихлорбензофуроксана (**2k**) и 3-бром-4-метилбензоилацетонитрила (**15l**) в соответствии с общей методикой. Выход 63%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.76 (1H, с, H-8); 8.73 (1H, с, H-5); 7.96 (1H, с, H_{Ar}); 7.64-7.63 (2H, м, H_{Ar}); 2.47 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 142.2 (4’-C); 141.1 (3-C); 138.2 (9-C); 137.9 (10-C); 136.7 (6-CCl); 135.9 (7-CCl); 133.3 (6’-CH); 131.3 (5’-CH); 129.3 (2’-CH); 126.4 (1’-C); 123.8 (3’-CBr); 122.0 (5-CH); 121.6 (2-C); 121.5 (8-CH); 110.6 (CN); 22.5 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_9BrCl_2N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 425.9229 (97.3%); найдено: 425.9228.

6,7-Дихлор-3-(3,4-дихлорфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксид (13n). Соединение **13n** получено из 5,6-дихлорбензофуроксана (**2k**) и 3,4-дихлорбензоилацетонитрила (**15m**) в соответствии с общей методикой. Выход 64%, желтые кристаллы. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ,

м.д. (*J*, Гц): 8.77 (1H, с, H-8); 8.73 (1H, с, H-5); 8.02 (1H, с, H_{Ar}); 7.95 (1H, д, *J*=8.2, H_{Ar}); 7.74 (1H, д, *J*=8.2, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 141.5 (3-C); 138.3 (9-C); 137.7 (10-C); 136.9 (6-CCl); 135.9 (7-CCl); 134.4 (4'-CCl); 131.9 (3'-CCl); 131.5 (6'-CH); 131.2 (5'-CH); 130.4 (2'-CH); 127.5 (1'-C); 121.9 (5-CH); 121.6 (8-CH); 120.9 (2-C); 110.5 (CN). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_6Cl_4N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 399.9209; найдено: 399.9181.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (16a). К раствору 3-фенил-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида (**6a**, 0.1 г, 0.36 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (5 мл) при перемешивании прибавляли сухой пиперазин (0.3 г, 3.6 ммоль). Реакционную массу выдерживали 4 ч при комнатной температуре, выливали в холодную воду и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (30 мл) и сушили на воздухе. Полученный продукт растворяли при нагревании в смеси воды (2 мл) и концентрированной соляной кислоты (0.3 мл, 3.4 ммоль). Горячий раствор фильтровали и упаривали до ~1 мл. Продукт осаждали прибавлением смеси ацетона (15 мл) и диэтилового эфира (5 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (3×3 мл), диэтиловым (3×3 мл) и петролейным эфиром (3×3 мл), сушили в вакууме. Выход 91 мг (72%), красный порошок. Т. пл. 221-224 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=10.25 мин, чистота 95.0%. УФ-спектр, нм (EtOH): 223, 301, 367, 479. ИК спектр, ν_{max}, см$^{-1}$: 3396, 2986, 2913, 2721, 2498, 1712, 1607, 1521, 1502, 1449, 1388, 1335, 1317, 1260, 1195, 1149, 1028, 999, 950. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.65 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.32 (1H, д, *J*=9.5, H-5); 7.88 (1H, д, *J*=9.5, H-6); 7.70-7.44 (6H, м, H_{Ar}, H-8); 3.82-3.75 (4H, м, 2×CH_2); 3.48-3.39 (4H, м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.9 (7-C); 139.9 (3-C); 138.0 (10-C); 132.3 (9-C); 130.7 (4'-CH); 130.4 (2×2'CH); 128.4 (2×3'CH); 127.9 (1'-C); 123.6 (5-CH); 121.5 (6-CH); 120.1 (2-C); 111.4 (CN); 98.6 (8-CH); 43.8 (2×CH_2); 42.1 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для

$C_{19}H_{18}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 348.1455; найдено: 348.1442.

7-(4-Метилпиперазин-1-ил)-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (16b). Соединение **16b** получено из хиноксалина **6a** и *N*-метилпиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 90%, красный порошок. Т. пл. 243-244 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=10.6 мин, чистота 96.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 299, 368, 472. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.30 (1H, д, *J*=9.7, H-5); 7.87 (1H, дд, J^3=9.7, J^4=2.7, H-6); 7.72 (2H, тд, J^3=3.8, J^4=2.2, H_{Ar}); 7.61-7.56 (3H, м, H_{Ar}, H-8); 7.49 (1H, д, *J*=2.7, H_{Ar}); 3.55-3.46 (4H, м, 2×CH_2); 2.50-2.44 (4H, м, 2×CH_2); 2.25 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.6 (7-C); 139.5 (3-C); 138.2 (9-C); 131.8 (10-C); 130.6 (4'-CH); 130.4 (2×2'CH); 128.4 (2×3'CH); 128.0 (1'-C); 123.4 (5-CH); 121.3 (6-CH); 120.0 (2-C); 111.4 (CN); 97.5 (8-CH); 54.0 (2×CH_2); 46.6 (2×CH_2); 45.7 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{20}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 362.1612; найдено: 362.1636.

7-(Гомопиперазин-1-ил)-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (16c). Соединение **16c** получено из хиноксалина **6a** и гомопиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 52%, красный порошок. Т. пл. >250 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=305 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→80% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=9.24 мин, чистота 98.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 223, 307, 361, 506. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.54 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.28 (1H, д, *J*=9.8, H-5); 7.76-7.72 (3H, м, H_{Ar}, H-6); 7.59-7.58 (3H, м, H_{Ar}); 7.33 (1H, с, H-8); 3.97 (2H, т, *J*=5.7, CH_2); 3.74 (2H, т, *J*=5.7, CH_2); 3.32-3.30 (2H, уш.м, CH_2); 3.16-3.14 (2H, уш.м, CH_2); 2.21-2.20 (2H, м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 150.8 (7-C); 138.9 (3-C); 138.2 (9-C); 131.1 (10-C); 130.7 (4'-CH); 130.5 (2×2'-CH); 128.4 (2×3'-CH); 128.0 (1'-C); 121.9 (5-CH); 121.5 (6-CH); 119.9 (2-C); 111.5 (CN); 95.3 (8-CH); 47.3 (CH_2); 45.2 (CH_2); 44.9 (CH_2);

44.8 (CH_2); 24.0 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{20}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 362.1612; найдено: 362.1649.

3-Фенил-7-(4-этилпиперазин-1-ил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (16d). Соединение **16d** получено из хиноксалина **6a** и *N*-этилпиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 92%, красный порошок. Т. пл. 227-230 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=11.1 мин, чистота 95.1%. УФ-спектр, нм (EtOH): 222, 300, 367, 476. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 11.20 (1H, уш.с, NH^+); 8.36 (1H, д, *J*=9.5, H-5); 7.91 (1H, дд, J^3=9.5, J^4=2.6, H-6); 7.75-7.59 (6H, м, H_{Ar}, H-8); 4.27 (2H, т, *J*=12.4, CH_2); 3.61 (2H, т, *J*=12.4, CH_2); 3.52-3.47 (2H, м, **CH_2**CH_3); 3.23-3.06 (4H, м, 2×CH_2); 1.31 (3H, т, *J*=7.3, CH_2**CH_3**). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.7 (7-C); 140.0 (3-C); 138.1 (9-C); 132.4 (10-C); 130.7 (4'-CH); 130.4 (2×2'-CH); 128.4 (2×3'-CH); 127.9 (1'-C); 123.6 (5-CH); 121.6 (6-CH); 120.2 (2-C); 111.4 (CN); 98.9 (8-CH); 50.5 (2×CH_2); 49.6 (2×CH_2); 43.2 (CH_2); 8.8 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{21}H_{22}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 376.1768; найдено: 376.1737.

7-(4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (16e). Соединение **16e** получено из хиноксалина **6a** и 1-(2-гидроксиэтил)пиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 83%, красный порошок. Т. пл. 208-210 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=10.1 мин, чистота 95.1%. УФ-спектр, нм (EtOH): 223, 301, 367, 475. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 11.16 (1H, уш.с, NH^+); 8.33 (1H, д, *J*=9.5, H-5); 7.90 (1H, дд, J^3=9.5, J^4=2.5, H-6); 7.80-7.43 (6H, м, H_{Ar}, H-8); 4.24 (2H, д, *J*=13.3, **CH_2**OH); 3.93-3.81 (2H, м, CH_2); 3.76-3.28 (9H, м, 4×CH_2, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.7 (7-C); 139.9 (3-C); 138.0 (9-C); 132.3 (10-C); 130.7 (4'-CH); 130.4 (2×2'-CH); 128.4

(2×3’-CH); 127.9 (1’-C); 123.6 (5-CH); 121.6 (6-CH); 120.2 (2-C); 111.4 (CN); 98.7 (8-CH); 57.7 (CH_2OH); 55.2 (**CH_2**CH_2OH); 50.7 (2×CH_2); 43.8 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{21}H_{22}N_5O_3^+$ $[M+H]^+$: 392.1717; найдено: 392.1691.

(*R*)-7-(3-Аминопирролидин-1-ил)-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (16f). К раствору 7-фтор-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида (**6a**, 0.1 г, 0.36 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (5 мл) при перемешивании прибавляли (*R*)-3-(*N*-Boc-амино)пирролидин (0.17 г, 0,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 8 ч при комнатной температуре, выливали в холодную воду (15 мл) и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (30 мл) и сушили на воздухе. Полупродукт очищали колоночной хроматографией (элюент хлороформ–метанол, 1:0→5:1) и кристаллизовали из смеси дихлорметан–*н*-гексан. Полученное Boc-производное растворяли в хлороформе (5 мл) и прибавляли 2 мл раствора HCl в MeOH (13.3%). Смесь выдерживали 12 ч и концентрировали в вакууме. Сухой остаток растворяли в теплой воде (5 мл), фильтровали и упаривали до ~1 мл. Продукт осаждали прибавлением смеси ацетона (15 мл) и диэтилового эфира (5 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (3×3 мл), диэтиловым (3×3 мл) и петролейным эфиром (3×3 мл), сушили в вакууме. Выход 74%, красный порошок. Т. пл. 220-222 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=273 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→65% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=10.3 мин, чистота 95.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 225, 311, 368, 422. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.64 (3H, уш.с, NH_3^+); 8.30 (1H, д, *J*=9.6, H-5); 7.76-7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.61-7.57 (3H, м, H_{Ar}); 7.47 (1H, дд, J^3=9.6, J^4=2.4, H-6); 7.02 (1H, с, H-8); 3.81-3.45 (5H, м, 2×CH_2, CH); 2.45-2.22 (2H, м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 149.4 (7-C); 139.1 (3-C); 138.4 (9-C); 131.0 (10-C); 131.4 (4’-CH); 130.9 (2×2’-CH); 128.8 (2×3’-CH); 128.5 (1’-C); 122.5 (5-CH); 121.9 (6-CH); 120.3 (2-C); 111.9 (CN); 95.3 (8-CH); 51.9 (CH-NH_2); 49.9 (CH_2); 46.3 (CH_2); 29.5 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{18}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 348.1455; найдено: 348.1475.

(*S*)-7-(3-Аминопирролидин-1-ил)-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрила 1,4-диоксида гидрохлорид (16f). Соединение **(*S*)-16f** получено из хиноксалина **6a** и (*S*)-3-(*N*-Boc-амино)пирролидина аналогично соединению **(*R*)-16f**. Выход 90%, красный порошок. Т. пл. 229-231 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=273 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→65% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=10.3 мин, чистота 96.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 237, 307, 389, 489. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.64 (3H, уш.с, NH_3^+); 8.30 (1H, д, *J*=9.6, H-5); 7.76-7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.61-7.57 (3H, м, H_{Ar}); 7.47 (1H, дд, J^3=9.6, J^4=2.4, H-6); 7.02 (1H, с, H-8); 3.81-3.45 (5H, м, 2×CH_2, CH); 2.45-2.22 (2H, м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 149.4 (7-C); 139.1 (3-C); 138.4 (9-C); 131.0 (10-C); 131.4 (4'-CH); 130.9 (2×2'-CH); 128.8 (2×3'-CH); 128.5 (1'-C); 122.5 (5-CH); 121.9 (6-CH); 120.3 (2-C); 111.9 (CN); 95.3 (8-CH); 51.9 (CH-NH_2); 49.9 (CH_2); 46.3 (CH_2); 29.5 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{18}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 348.1455; найдено: 348.1475.

7-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (16g). Соединение **16g** получено из хиноксалина **6a** и 4-(*N*-Boc-амино)пиперидина аналогично соединению **(*R*)-16f**. Выход 88%, красный порошок. Т. пл. 244-246 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=310 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=11.3 мин, чистота 95.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 225, 311, 368, 422. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.45 (3H, уш.с, NH_3^+); 8.26 (1H, д, *J*=9.7, H-5); 7.87 (1H, дд, J^3=9.7, J^4=2.3, H-6); 7.77-7.55 (5H, м, H_{Ar}); 7.45 (1H, с, H-8); 4.13 (2H, т, *J*=13.0, CH_2); 3.36-3.34 (1H, м, CH); 3.12 (2H, т, *J*=13.0, CH_2); 2.15-2.06 (2H, м, CH_2); 1.74-1.60 (2H, м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.9 (7-C); 139.4 (3-C); 138.2 (9-C); 131.6 (10-C); 130.6 (4'-CH); 130.4 (2×2'-CH); 128.4 (2×3'-CH); 127.9 (1'-C); 123.6 (5-CH); 121.4 (6-CH); 119.9 (2-C); 111.4 (CN); 97.5 (8-CH); 47.3 (CH-NH_2); 45.3 (2×CH_2); 28.83 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{20}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 362.1612; найдено: 362.1645.

7-(3-Аминопиперидин-1-ил)-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (16h). Соединение **16h** получено из хиноксалина **6a** и 3-(*N*-Boc-амино)пиперидина аналогично соединению **(*R*)-16f**. Выход 65%, красный порошок. Т. пл. >250 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=310 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=9.89 мин, чистота 94.8%. УФ-спектр, нм (EtOH): 223, 300, 361, 496. ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3404, 2913, 2237, 1606, 1522, 1461, 1426, 1334, 1246, 1195, 1141, 1097, 1070, 1005, 955. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.48 (3H, уш.с, NH_3^+); 8.28 (1H, д, *J*=9.5, H-8); 7.83 (1H, дд, J^3=9.5, J^4=2.1, H-6); 7.73-7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.58-7.56 (3H, м, H_{Ar}); 7.48 (1H, д, *J*=2.1, H-5); 4.15-3.83 (2H, м, CH_2); 3.38-3.14 (3H, м, CH_2, CH); 2.11-1.60 (4H, м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.1 (7-C); 139.4 (3-C); 138.1 (9-C); 131.7 (10-C); 130.6 (4'-CH); 130.3 (2×2'-CH); 128.3 (2×3'-CH); 127.7 (1'-C); 123.6 (5-CH); 121.4 (6-CH); 119.8 (2-C); 111.1 (CN); 97.9 (8-CH); 49.7 (CH-NH_2); 47.1 (CH_2); 46.2 (CH_2); 27.6 (CH_2); 21.9 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{20}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 362.1612; найдено: 362.1592.

7-(3-Метилпиперазин-1-ил)-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (16i). Соединение **16i** получено из хиноксалина **6a** и 1-Boc-2-метилпиперазина аналогично соединению **(*R*)-16f**. Выход 75%, красный порошок. Т. пл. 233-235 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=260 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=10.1 мин, чистота 99.1%. УФ-спектр, нм (EtOH): 223, 302, 367, 480. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.82 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.30 (1H, д, *J*=9.5, H-5); 7.90 (1H, дд, J^3=9.5, J^4=2.4, H-6); 7.81-7.48 (6H, м, H_{Ar}, H-8); 4.25-4.09 (2H, м, CH_2); 3.36-3.34 (3H, м, CH, CH_2); 3.23-3.05 (2H, м, CH_2); 1.37 (3H, д, *J*=6.4, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.8 (7-C); 139.9 (3-C); 138.0 (9-C); 132.2 (10-C); 130.7 (4'-CH); 130.4 (2×2'-CH); 128.4 (2×3'-CH); 127.9 (1'-C); 123.6 (5-CH); 121.5 (6-CH); 120.1 (2-C); 111.3 (CN); 98.5 (8-CH); 49.9 (CH-CH_3); 49.8 (CH_2); 43.2 (CH_2); 41.9 (CH_2); 15.5 (CH_3). HRMS (ESI)

вычислено для $C_{20}H_{20}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 362.1612; найдено: 362.1610.

6-(Пиперазин-1-ил)-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (17a). Соединение **17a** получено из хиноксалина **6b** и пиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 68%, оранжевый порошок. Т. пл. 230-233 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=345 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→80% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=8.79 мин, чистота 93.1%. УФ-спектр, нм (EtOH): 230, 298, 344, 473. ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3371, 2914, 2849, 2522, 2236, 1606, 1451, 1395, 1328, 1269, 1253, 1143, 961, 935. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.77 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.31 (1H, дд, J^3=9.4, J^4=1.6, H-8); 7.83 (1H, дд, J^3=9.4, J^4=1.6, H-7); 7.74-7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.64 (1H, с, H-5); 7.60-7.59 (3H, м, H_{Ar}); 3.83-3.81 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.24-3.22 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 153.1 (6-C); 142.9 (3-C); 140.4 (10-C); 130.8 (4'-CH); 130.0 (9-C); 130.2 (2×2'-CH); 128.4 (2×3'-CH); 128.2 (1'-C); 121.7 (7-CH); 121.4 (8-CH); 116.5 (2-C); 111.6 (CN); 98.7 (5-CH); 43.7 (2×CH_2); 42.0 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{18}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 348.1455; найдено: 348.1460.

6-(Пиперазин-1-ил)-3-фенил-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (18a). Соединение **18a** получено из хиноксалина **12a** и пиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 68%, желтый порошок. Т. пл. 215-217 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=340 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=11.5 мин, чистота 95.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 227, 235, 297, 341, 414. ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3434, 2971, 2848, 2731, 2507, 2238, 1616, 1511, 1492, 1455, 1388, 1330, 1275, 1215, 1134, 918. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.62 (2H, с, NH_2^+); 8.29 (1H, д, *J*=12.8, H-8); 7.86 (1H, д, *J*=8.1, H-5); 7.74-7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.63-7.61 (3H, м, H_{Ar}); 3.63-3.62 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.30-3.28 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 157.0 (д, *J*=258.4, 7-CF); 144.9 (д, *J*=10.7, 6-C); 142.9 (3-C); 136.9 (10-C); 131.9 (д, *J*=10.7, 9-

C); 131.1 (4'-CH); 130.2 (2×2'-CH); 128.6 (2×3'-CH); 127.8 (1'-C); 118.8 (2-C); 111.3 (CN); 106.9 (д, *J*=28.4, 8-CH); 106.7 (5-CH); 46.3 (2×CH_2); 42.3 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{17}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 366.1361; найдено: 366.1355.

6-(4-Метилпиперазин-1-ил)-3-фенил-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (18b). Соединение **18b** получено из хиноксалина **12a** и *N*-метилпиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 73%, желтый порошок. Т. пл. 218-220 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 15→70% (35 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=15.7 мин, чистота 97.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 220, 242, 291, 359. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 11.48 (1H, уш.с, NH^+); 8.27 (1H, д, *J*=13.1, H-8); 7.82 (1H, д, *J*=8.1, H-5); 7.74-7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.61-7.60 (3H, м, H_{Ar}); 3.84-3.81 (2H, уш.м, CH_2); 3.50-3.49 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.27-3.26 (2H, уш.м, CH_2); 2.82 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 156.9 (д, *J*=257.9, 7-CF); 144.5 (д, *J*=10.7, 6-C); 142.9 (3-C); 136.9 (10-C); 132.1 (д, *J*=11.5, 9-C); 131.0 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.8 (1'-C); 118.9 (2-C); 111.2 (CN); 107.0 (5-CH); 106.9 (д, *J*=28.9, 8-CH); 51.7 (2×CH_2); 46.4 (2×CH_2); 41.9 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 380.1491; найдено: 380.1517.

6-(Гомопиперазин-1-ил)-3-фенил-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (18c). Соединение **18c** получено из хиноксалина **12a** и гомопиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 26%, желтый порошок. Т. пл. >250 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=345 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→80% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=9.76 мин, чистота 96.1%. УФ-спектр, нм (EtOH): 234, 299, 343, 466. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.64 (2H, с, NH_2^+); 8.15 (1H, д, *J*=13.7, H-8); 7.70-7.69 (2H, уш.м, H_{Ar}); 7.58-7.56 (3H, уш.м, H_{Ar}); 7.55 (1H, с, H-5); 3.86-3.85 (2H, уш.м, CH_2); 3.60-3.58 (2H, уш.м, CH_2); 3.35-3.32 (2H, уш.м, CH_2); 3.21-3.20 (2H, уш.м, CH_2); 2.24-2.22 (2H, уш.м, CH_2). Спектр

ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 155.9 (д, *J*=256.9, 7-CF); 145.1 (д, *J*=10.7, 6-C); 142.9 (3-C); 137.2 (10-C); 131.2 (4'-CH); 130.4 (2×2'-CH); 129.9 (д, *J*=11.5, 9-C); 128.7 (2×3'-CH); 128.2 (1'-C); 117.5 (2-C); 111.6 (CN); 106.9 (д, *J*=30.7, 8-CH); 102.7 (5-CH); 49.7 (CH_2); 47.6 (CH_2); 46.1 (CH_2); 44.7 (CH_2); 24.4 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 380.1517; найдено: 380.1519.

3-Фенил-7-фтор-6-(4-этилперазин-1-ил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (18d). Соединение **18d** получено из хиноксалина **12a** и *N*-этилпиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 63%, желтый порошок. Т. пл. 210-211 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=340 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 40→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.3 мин, чистота 95.6%. УФ-спектр, нм (EtOH): 226, 237, 259, 296, 318, 341, 410. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 10.74 (1H, уш.с, NH^+); 8.31 (1H, д, *J*=12.6, H-8); 7.87 (1H, д, *J*=8.1, H-5); 7.77-7.69 (2H, м, H_{Ar}); 7.64-7.59 (3H, м, H_{Ar}); 3.99-3.74 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.47-3.40 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.20-3.13 (2H, уш.м, **CH_2**CH_3); 1.30-1.21 (3H, м, CH_2**CH_3**). HRMS (ESI) вычислено для $C_{21}H_{21}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 394.1674; найдено: 395.1674.

6-(4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-3-фенил-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (18e). Соединение **18e** получено из хиноксалина **12a** и 1-(2-гидроксиэтил)пиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 85%, желтый порошок. Т. пл. 185-187 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=340 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=11.3 мин, чистота 98.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 227, 238, 298, 340, 415. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 11.22 (1H, уш.с, NH^+); 8.29 (1H, д, *J*=12.6, H-8); 7.86 (1H, д, *J*=8.1, H-5); 7.73-7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.62-7.61 (3H, м, H_{Ar}); 5.40-5.39 (1H, уш.м, OH); 3.92-3.83 (4H, м, 2×CH_2); 3.68 (2H, т, *J*=12.2, CH_2); 3.56 (2H, т, *J*=12.2, CH_2); 3.35 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 156.9 (д,

J=258.6, 7-CF); 144.5 (д, *J*=10.7, 6-C); 142.9 (3-C); 136.9 (10-C); 132.0 (д, *J*=11.4, 9-C); 131.0 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.8 (1'-C); 118.8 (2-C); 111.2 (CN); 106.9 (д, *J*=14.3, 5-CH); 106.8 (д, *J*=28.2, 8-CH); 57.7 (CH_2-OH); 55.2 (**CH_2**-CH_2-OH); 50.8 (2×CH_2); 46.2 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{21}H_{21}FN_5O_3^+$ $[M+H]^+$: 410.1623; найдено: 410.1610.

6-(3-Аминопирролидин-1-ил)-3-фенил-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (18f). Соединение **18f** получено из хиноксалина **12a** и (*R,S*)-3-(Boc-амино)пирролидина аналогично соединению **(*R*)-16f**. Выход 84%, желтый порошок. Т. пл. 230-231 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=345 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=10.8 мин, чистота 99.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 228, 299, 343, 406, 482. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.62 (3H, уш.с, NH_3^+); 8.16 (1H, д, *J*=13.6, H-8); 7.75-7.70 (2H, м, H_{Ar}); 7.65-7.62 (3H, м, H_{Ar}); 7.30 (1H, д, *J*=8.5, H-5); 3.98 (2H, д, *J*=7.5, CH_2); 3.92-3.77 (2H, уш.м, CH_2); 3.74-3.64 (1H, м, CH); 3.34-3.28 (2H, уш.м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 154.3 (д, *J*=257.1, 7-CF); 142.7 (3-C); 141.7 (д, *J*=12.2, 6-C); 137.3 (10-C); 130.8 (4'-CH); 130.2 (2×2'-CH); 128.9 (д, *J*=9.9, 9-C); 128.4 (2×3'-CH); 128.1 (1'-C); 116.6 (2-C); 111.5 (CN); 106.3 (д, *J*=28.9, 8-CH); 100.3 (д, *J*=6.1, 5-CH); 53.5 (CH-NH_2); 49.4 (CH_2); 48.1 (CH_2); 28.7 (CH_2).

6-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-фенил-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (18g). Соединение **18g** получено из хиноксалина **12a** и 4-(Boc-амино)пиперидина аналогично соединению **(*R*)-16f**. Выход 42%, желтый порошок. Т. пл. 210-212 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=340 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (35 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.7 мин, чистота 95.4%. УФ-спектр, нм (EtOH): 227, 237, 299, 343, 420, 456. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.46 (3H, уш.с, NH_3^+); 8.20 (1H, д, *J*=12.9, H-8); 7.78 (1H, д, *J*=8.3, H-5); 7.73-7.70 (2H, м, H_{Ar}); 7.61-7.59 (3H, м, H_{Ar}); 4.00-3.87 (1H, уш.м, CH); 3.37-3.26

(3H, уш.м, CH, CH_2); 3.11-2.98 (2H, уш.м, CH_2); 2.16-2.06 (2H, уш.м, CH_2); 1.85-1.70 (1H, уш.м, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 157.2 (д, *J*=258.6, 7-CF); 145.7 (д, *J*=10.6, 6-C); 142.9 (3-C); 137.0 (10-C); 131.9 (4'-CH); 131.4 (д, *J*=11.4, 9-C); 130.2 (2×2'-CH); 128.6 (2×3'-CH); 127.9 (1'-C); 118.4 (2-C); 111.7 (CN); 106.7 (д, *J*=29.0, 8-CH); 106.2 (д, *J*=3.8, 5-CH); 47.3 (CH-NH_2); 46.9 (2×CH_2); 29.2 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 380.1517; найдено: 380.1513.

6-(3-Аминопиперидин-1-ил)-3-фенил-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (18h). Соединение **18h** получено из хиноксалина **12a** и 3-(Boc-амино)пиперидина аналогично соединению **(*R*)-16f**. Выход 54%, желтый порошок. Т. пл. 245-246 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.3 мин, чистота 95.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 232, 237, 299, 342, 426. ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3341, 3074, 2915, 2849, 1734, 1619, 1528, 1507, 1470, 1386, 1343, 1259, 1199, 1162, 1135, 1020, 983, 949. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.51 (3H, уш.с, NH_3^+); 8.26 (1H, д, *J*=12.6, H-8); 7.82 (1H, д, *J*=7.9, H-5); 7.73-7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.63-7.60 (3H, м, H_{Ar}); 3.83 (1H, д, *J*=12.4, CH_2); 3.53 (1H, д, *J*=12.4, CH_2); 3.40-3.37 (1H, м, CH); 3.25-3.05 (2H, уш.м, CH_2); 2.12-1.87 (2H, уш.м, CH_2); 1.75-1.65 (2H, м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 157.1 (д, *J*=258.6, 7-CF); 145.7 (д, *J*=9.9, 6-C); 142.8 (3-C); 136.9 (10-C); 131.7 (д, *J*=11.4, 9-C); 130.9 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.8 (1'-C); 118.5 (2-C); 111.2 (CN); 106.8 (д, *J*=9.9, 5-CH); 106.6 (д, *J*=16.0, 8-CH); 52.0 (CH-NH_2); 49.8 (CH_2); 46.4 (CH_2); 27.3 (CH_2); 22.1 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 380.1517; найдено: 380.1511.

6-(3-Метилпиперазин-1-ил)-3-фенил-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (18i). Соединение **18i** получено из хиноксалина **12a** и 1-Boc-2-метилпиперазина аналогично соединению **(*R*)-16f**. Выход 77%, желтый порошок. Т. пл. 237-238 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18

4.6×250 мм, LW=298 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.0 мин, чистота 95.2%. УФ-спектр, нм (EtOH): 226, 236, 298, 341, 417. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.76-9.63 (2H, уш.м, NH_2^+); 8.28 (1H, д, *J*=12.6, H-8); 7.86 (1H, д, *J*=7.9, H-5); 7.73-7.70 (2H, м, H_{Ar}); 7.61-7.59 (3H, уш.м, H_{Ar}); 3.84-3.80 (2H, м, CH_2); 3.39-3.38 (4H, м, 2×CH_2); 3.24-3.18 (1H, м, CH); 1.34 (3H, д, *J*=6.2, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 156.9 (д, *J*=257.9, 7-CF); 144.8 (д, *J*=11.4, 6-C); 142.9 (3-C); 136.9 (10-C); 132.0 (д, *J*=11.4, 9-C); 131.0 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.8 (1'-C); 118.8 (2-C); 111.2 (CN); 106.9 (д, *J*=9.2, 5-CH); 106.8 (д, *J*=17.6, 8-CH); 52.2 (CH-NH_2); 49.9 (CH_2); 45.9 (CH_2); 41.9 (CH_2); 15.4 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 380.1517; найдено: 380.1509.

6-(Пиперазин-1-ил)-3-фенил-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (19a). Соединение **19a** получено из хиноксалина **13a** и пиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 79%, оранжевый порошок. Т. пл. 194-196 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=13.3 мин, чистота 95.6%. УФ-спектр, нм (EtOH): 246, 302, 346, 414. ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3373, 2974, 2915, 2849, 2230, 1726, 1599, 1513, 1452, 1363, 1303, 1225, 1171, 1095, 982. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.68 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.53 (1H, с, H-8); 7.96 (1H, с, H-5); 7.75-7.61 (5H, м, H_{Ar}); 3.50-3.48 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.30-3.29 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.9 (6-C); 143.3 (3-C); 138.6 (9-C); 133.4 (10-C); 132.7 (7-CCl); 131.1 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.55 (2×3'-CH); 127.6 (1'-C); 121.7 (8-CH); 119.4 (2-C); 111.1 (CN); 109.2 (5-CH); 47.5 (2×CH_2); 42.6 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{17}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 382.1065; найдено: 382.1046.

6-(4-Метилпиперазин-1-ил)-3-фенил-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (19b). Соединение **19b** получено из хиноксалина **13a** и *N*-метилпиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 93%, оранжевый порошок.

Т. пл. 195-198 °С (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм С-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: А – H_3PO_4 (0.01 М) pH=2.6, В – MeCN; градиент В 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=13.2 мин, чистота 95.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 228, 246, 302, 343, 414. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.48 (1H, с, H-8); 7.91 (1H, с, H-5); 7.81-7.54 (5H, м, H_{Ar}); 3.25-3.23 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.58-2.57 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.26 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 153.8 (6-C); 143.2 (3-C); 138.7 (9-C); 133.3 (10-C); 132.1 (7-CCl); 131.0 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.7 (1'-C); 121.6 (8-CH); 118.9 (2-C); 111.1 (CN); 108.5 (5-CH); 54.2 (2×CH_2); 50.5 (2×CH_2); 45.6 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396.1222; найдено: 396.1216.

6-(Гомопиперазин-1-ил)-3-фенил-7-хлор-2-хиноксалинкарбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (19c). Соединение **19c** получено из хиноксалина **13a** и гомопиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 34%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °С (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм С-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: А – H_3PO_4 (0.01 М) pH=2.6, В – MeCN; градиент В 20→80% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=11.26 мин, чистота 91.1%. УФ-спектр, нм (EtOH): 236, 303, 349, 420. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.62 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.45 (1H, с, H-8); 7.88 (1H, с, H-5); 7.74-7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.63-7.60 (3H, м, H_{Ar}); 3.80-3.77 (2H, уш.м, CH_2); 3.57 (2H, т, *J*=5.6, CH_2); 3.39-3.37 (2H, уш.м, CH_2); 3.29-3.27 (2H, уш.м, CH_2); 2.23-2.21 (2H, м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 153.7 (6-C); 143.2 (3-C); 138.3 (9-C); 131.7 (10-C); 131.2 (7-CCl); 131.0 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.8 (1'-C); 121.9 (8-CH); 118.5 (2-C); 111.2 (CN); 107.1 (5-CH); 51.3 (CH_2); 48.9 (CH_2); 45.6 (CH_2); 44.3 (CH_2); 24.4 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396.1222; найдено: 396.1252.

3-Фенил-7-хлор-6-(4-этилпиперазин-1-ил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (19d). Соединение **19d** получено из хиноксалина **13a** и *N*-этилпиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 78%, оранжевый порошок. Т.

пл. 210-212 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=14.20 мин, чистота 95.5%. УФ-спектр, нм (EtOH): 246, 301, 343, 414. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 11.46 (1H, уш.с, NH^+); 8.55 (1H, с, H-8); 7.98 (1H, с, H-5); 7.75-7.62 (5H, м, H_{Ar}); 3.89-3.51 (6H, м, 2×CH_2, **C**$\mathbf{H_2}$$CH_3$); 3.25-3.11 (4H, м, 2×$CH_2$); 1.31 (3H, т, *J*=6.0, CH_2**C**$\mathbf{H_3}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.5 (6-C); 143.3 (3-C); 138.6 (9-C); 133.3 (10-C); 132.8 (7-CCl); 131.1 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.6 (2×3'-CH); 127.6 (1'-C); 121.7 (8-CH); 119.5 (2-C); 111.1 (CN); 109.3 (5-CH); 50.5 (2×CH_2); 49.9 (2×CH_2); 47.4 (**C**$\mathbf{H_2}$$CH_3$); 8.8 ($CH_2$**C**$\mathbf{H_3}$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{21}H_{21}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 410.11378; найдено: 410.1395.

6-(4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-3-фенил-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (19e). Соединение **19e** получено из хиноксалина **13a** и 1-(2-гидроксиэтил)пиперазина аналогично соединению **16a**. Выход 77%, оранжевый порошок. Т. пл. 187-190 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=13.0 мин, чистота 95.1%. УФ-спектр, нм (EtOH): 246, 302, 343, 414. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 11.14 (1H, уш.с, NH^+); 8.54 (1H, с, H-8); 7.97 (1H, с, H-5); 7.83-7.45 (5H, м, H_{Ar}); 5.39-5.38 (1H, уш.м, OH); 4.02-3.62 (6H, м, CH_2); 3.59-3.36 (6H, м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.5 (6-C); 143.3 (3-C); 138.6 (9-C); 133.3 (10-C); 132.8 (7-CCl); 131.1 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.6 (1'-C); 121.7 (8-CH); 119.4 (2-C); 111.1 (CN); 109.2 (5-CH); 57.7 (CH_2OH); 55.2 (**C**$\mathbf{H_2}$$CH_2OH$); 51.1 (2×$CH_2$); 47.3 (2×$CH_2$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{21}H_{21}ClN_5O_3^+$ $[M+H]^+$: 426.1327; найдено: 426.1327.

(*R*)-6-(3-Аминопирролидин-1-ил)-3-фенил-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (19f). Соединение **(*R*)-19f** получено из хиноксалина **13a** и (*R*)-3-(Boc-амино)пирролидина аналогично соединению **(*R*)-16f**. Выход 81%,

оранжевый порошок. Т. пл. 213-215 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=350 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.7 мин, чистота 97.2%. УФ-спектр, нм (EtOH): 237, 307, 349, 410, 489. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.60 (3H, уш.с, NH_3^+); 8.34 (1H, с, H-8); 7.74-7.59 (5H, м, H_{Ar}); 7.44 (1H, с, H-5); 4.09-3.86 (4H, м, 2×CH_2); 3.75-3.66 (1H, м, CH); 2.39-2.15 (2H, м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 149.0 (6-C); 143.1 (3-C); 138.5 (9-C); 129.4 (10-C); 127.9 (7-CCl); 130.9 (4'-CH); 130.2 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.0 (1'-C); 122.5 (8-CH); 116.9 (2-C); 111.4 (CN); 101.7 (5-CH); 54.7 (CH-NH_2); 49.5 (CH_2); 49.3 (CH_2); 28.9 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{17}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 382.1065; найдено: 382.1050.

(*S*)-6-(3-Аминопирролидин-1-ил)-3-фенил-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (19f). Соединение **(*S*)-19f** получено из хиноксалина **13a** и (*S*)-3-(Boc-амино)пирролидина аналогично соединению **(*R*)-16f**. Выход 80%, оранжевый порошок. Т. пл. 225-227 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=350 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.7 мин, чистота 96.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 237, 307, 349, 410, 489. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.60 (3H, уш.с, NH_3^+); 8.34 (1H, с, H-8); 7.74-7.59 (5H, м, H_{Ar}); 7.44 (1H, с, H-5); 4.09-3.86 (4H, м, 2×CH_2); 3.75-3.66 (1H, м, CH); 2.39-2.15 (2H, м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 149.0 (6-C); 143.1 (3-C); 138.5 (9-C); 129.4 (10-C); 127.9 (7-CCl); 130.9 (4'-CH); 130.2 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.0 (1'-C); 122.5 (8-CH); 116.9 (2-C); 111.4 (CN); 101.7 (5-CH); 54.7 (CH-NH_2); 49.5 (CH_2); 49.3 (CH_2); 28.9 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{17}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 382.1065; найдено: 382.1092.

6-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-фенил-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (19g). Соединение **19g** получено из хиноксалина **13a** и 4-(Boc-амино)пиперидина аналогично соединению **(*R*)-16f**. Выход 63%, оранжевый

порошок. Т. пл. 238-240 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=14.5 мин, чистота 95.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 239, 303, 350, 414. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.51-8.40 (4H, м, NH_3^+, H-8); 7.92 (1H, с, H-5); 7.76-7.59 (5H, м, H_{Ar}); 3.64 (2H, т, *J*=11.6, CH_2); 3.32-3.25 (1H, м, CH); 2.99 (2H, т, *J*=11.2, CH_2); 2.13 (2H, т, *J*=11.6, CH_2); 1.83 (2H, т, *J*=11.2, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 153.9 (6-C); 143.2 (3-C); 138.6 (9-C); 133.6 (10-C); 132.2 (7-CCl); 131.1 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.6 (2×3'-CH); 127.7 (1'-C); 121.6 (8-CH); 118.9 (2-C); 111.1 (CN); 108.8 (5-CH); 49.0 (CH-NH_2); 46.9 (2×CH_2); 29.5 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396.1222; найдено: 396.1279.

6-(3-Аминопиперидин-1-ил)-3-фенил-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (19h). Соединение **19h** получено из хиноксалина **13a** и 3-(Boc-амино)пиперидина аналогично соединению **(*R*)-16f**. Выход 71%, оранжевый порошок. Т. пл. 224-226 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=345 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→80% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.1 мин, чистота 92.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 237, 302, 348, 417. ИК спектр, ν_{max}, см$^{-1}$: 3406, 2914, 2849, 2232, 1726, 1596, 1513, 1452, 1362, 1304, 1226, 984. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.49 (3H, уш.с, NH_3^+); 8.46 (1H, с, H-8); 7.94 (1H, с, H-5); 7.72-7.70 (2H, м, H_{Ar}); 7.60-7.58 (3H, м, H_{Ar}); 3.75-3.72 (1H, м, CH); 3.38-3.34 (2H, м, CH_2); 3.11-3.09 (2H, м, CH_2); 2.13-1.92 (2H, м, CH_2); 1.76-1.65 (2H, м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 153.6 (6-C); 143.1 (3-C); 138.5 (9-C); 133.8 (10-C); 132.4 (7-CCl); 130.9 (4'-CH); 130.0 (2×2'-CH); 128.4 (2×3'-CH); 127.5 (1'-C); 121.5 (8-CH); 118.9 (2-C); 110.8 (CN); 109.3 (5-CH); 53.2 (CH_2); 50.9 (CH_2); 46.8 (CH-NH_2); 27.3 (CH_2); 22.6 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396.1222; найдено: 396.1236.

6-(3-Метилпиперазин-1-ил)-3-фенил-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (19i). Соединение **19i** получено из хиноксалина **13a** и 1-Boc-2-метилпиперазина аналогично соединению **(*R*)-16f**. Выход 69%, оранжевый порошок. Т. пл. 209-210 °С (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=14.1 мин, чистота 95.4%. УФ-спектр, нм (EtOH): 246, 302, 346, 414. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.74-9.48 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.54 (1H, с, H-8); 7.97 (1H, с, H-5); 7.73-7.61 (5H, м, H_{Ar}); 3.68 (2H, д, *J*=12.2, CH_2); 3.32-3.05 (5H, м, 2×CH_2, CH); 1.35 (3H, д, *J*=6.4, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.7 (6-C); 143.3 (3-C); 138.6 (9-C); 133.5 (10-C); 132.7 (7-CCl); 131.1 (4'-CH); 130.1 (2×2'-CH); 128.6 (2×3'-CH); 127.6 (1'-C); 121.7 (8-CH); 119.4 (2-C); 111.1 (CN); 109.4 (5-CH); 53.3 (CH-CH_3); 50.4 (CH_2); 47.1 (CH_2); 42.2 (CH_2); 15.4 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396.1222; найдено: 396.1223.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-(*n*-толил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (20a). К раствору 3-(*n*-толил)-7-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида (**6c**) (0.1 г, 0.39 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (5 мл) при перемешивании прибавляли безводный пиперазин (0.3 г, 3.9 ммоль). Реакционную массу выдерживали 4 ч при комнатной температуре, выливали в холодную воду и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (30 мл) и сушили на воздухе. Полученный продукт растворяли в 2 мл хлороформа и прибавляли метансульфокислоту (20 мкл, 3.1 ммоль). Смесь перемешивали 3 ч, растворитель концентрировали в вакууме и растворяли остаток в воде (5 мл). Раствор фильтровали горячим и упаривали до ~1 мл. Продукт осаждали прибавлением смеси метанола (2 мл) и диэтилового эфира (5 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (3×3 мл), диэтиловым (3×3 мл) и петролейным эфиром (3×3 мл), сушили в вакууме. Выход 0.17 г (77%), красный порошок. Т. пл. 225-226 °С (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN;

градиент B 20→70% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.5 мин, чистота 94.8%. УФ-спектр, нм (EtOH): 225, 248, 288, 343, 418. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.96 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.33 (1H, д, *J*=10.1, H-5); 7.88 (1H, дд, J^3=10.1, J^4=2.7, H-6); 7.62 (2H, д, *J*=8.1, H_{Ar}); 7.56 (1H, д, *J*=2.7, H-8); 7.40 (2H, д, *J*=8.1, H_{Ar}); 3.75-3.73 (4H, м, 2×CH_2); 3.31-3.30 (4H, м, 2×CH_2); 2.42 (3H, с, $CH_3SO_3^-$); 2.41 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д.: 151.9 (7-C); 140.6 (3-C); 140.1 (4'-C); 137.9 (9-C); 132.4 (10-C); 130.3 (2×2'-CH); 128.9 (2×3'-CH); 124.9 (1'-C); 123.6 (5-CH); 121.5 (6-CH); 120.1 (2-C); 111.4 (CN); 98.7 (8-CH); 43.9 (2×CH_2); 42.4 (2×CH_2); 39.3 ($CH_3SO_3^-$); 21.1 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{20}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 362.1612; найдено: 362.1591.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-(*м*-толил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (20b). Соединение **20b** получено из хиноксалина **6d** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 83%, красный порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→70% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.8 мин, чистота 94.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 222, 301, 367, 476. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.96 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.31 (1H, д, *J*=9.8, H-5); 7.88 (1H, д, *J*=9.8, H-6); 7.54 (1H, с, H-8); 7.51-7.40 (4H, м, H_{Ar}); 3.74-3.72 (4H, м, 2×CH_2); 3.44 (с, 3H, CH_3); 3.30-3.28 (4H, м, 2×CH_2); 2.40 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д.: 151.9 (7-C); 140.1 (3-C); 138.0 (3'-C); 137.7 (9-C); 132.2 (10-C); 131.4 (4'-CH); 130.7 (5'-CH); 128.5 (6'-CH); 127.9 (1'-C); 127.5 (2'-CH); 123.7 (5-CH); 121.6 (6-CH); 120.1 (2-C); 111.4 (CN); 98.7 (8-CH); 43.9 (2×CH_2); 42.4 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$); 21.0 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{20}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 362.1612; найдено: 362.1588.

3-(4-Метоксифенил)-7-(пиперазин-1-ил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (20c). Соединение **20c** получено из хиноксалина **6e** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 59%, красный порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм,

элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20⟶60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=11.5 мин, чистота 93.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 223, 281, 305, 349, 482. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.94 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.33 (1H, д, *J*=9.0, H-5); 7.87 (1H, д, *J*=9.0, H-6); 7.70 (2H, д, *J*=8.2, H_{Ar}); 7.56 (1H, с, H-8); 7.14 (2H, д, *J*=8.2, H_{Ar}); 3.86 (3H, с, OCH_3); 3.73-3.72 (4H, м, 2×CH_2); 3.31-3.30 (4H, м, 2×CH_2); 2.38 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 160.9 (4'-C); 151.8 (7-C); 139.9 (3-C); 137.6 (9-C); 132.3 (10-C); 132.2 (2×2'-CH); 123.6 (5-CH); 121.5 (6-CH); 120.2 (2-C); 119.6 (1'-C); 113.8 (2×3'-CH); 111.6 (CN); 98.7 (8-CH); 55.4 (OCH_3); 43.9 (2×CH_2); 42.4 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{20}N_5O_3^+$ $[M+H]^+$: 378.1561; найдено: 378.1551.

3-(3-Метоксифенил)-7-(пиперазин-1-ил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (20d). Соединение **20d** получено из хиноксалина **6e** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 72%, красный порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20⟶60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=11.9 мин, чистота 96.4%. УФ-спектр, нм (EtOH): 221, 303, 367, 478. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.98 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.32 (1H, д, *J*=9.6, H-5); 7.88 (1H, дд, J^3=9.6, J^4=1.5, H-6); 7.55-7.53 (1H, м, H_{Ar}); 7.50 (1H, д, *J*=7.7, H_{Ar}); 7.32 (1H, уш.с, H_{Ar}); 7.29 (1H, д, *J*=7.7, H_{Ar}); 7.16 (дд, J^3=9.6, J^4=1.5, H-8); 3.76-3.73 (4H, м, 2×CH_2); 3.35-3.28 (4H, м, 2×CH_2); 3.40 (3H, с, OCH_3); 2.39 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 159.9 (3'-C); 151.9 (7-C); 139.7 (3-C); 137.9 (9-C); 132.2 (10-C); 129.7 (2'-CH); 129.0 (1'-C); 123.5 (5-CH); 122.5 (5'-CH); 121.5 (6-CH); 120.1 (2-C); 116.3 (6'-CH); 115.9 (4'-CH); 111.2 (CN); 98.6 (8-CH); 55.3 (OCH_3); 43.9 (2×CH_2); 42.4 (2×CH_2); 39.7 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{20}N_5O_3^+$ $[M+H]^+$: 378.1561; найдено: 378.1529.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-(4-тиометилфенил)хиноксалин-2-карбонитрила 1,4-диоксида метансульфнат (20e). Соединение **20e** получено из хиноксалина **6f** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 88%, красный порошок. Т. пл.

>250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=10.9 мин, чистота 94.4%. УФ-спектр, нм (EtOH): 220, 284, 373, 442. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.66 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.32 (1H, д, *J*=9.7, H-5); 7.88 (1H, дд, J^3=9.7, J^4=2.5, H-6); 7.67 (2H, д, *J*=8.4, H_{Ar}); 7.54 (1H, с, H-8); 7.44 (2H, д, *J*=8.4, H_{Ar}); 3.78-3.77 (4H, м, 2×CH_2); 3.26-3.25 (4H, м, 2×CH_2); 2.56 (3H, с, SCH_3); 2.42 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д.: 151.9 (7-C); 142.1 (4'-C); 139.6 (3-C); 137.9 (9-C); 132.2 (10-C); 130.9 (2×2'-CH); 124.9 (2×3'-CH); 123.7 (5-CH); 123.6 (1'-C); 121.5 (6-CH); 120.1 (2-C); 111.5 (CN); 98.6 (8-CH); 43.8 (2×CH_2); 42.1 (2×CH_2); 38.5 ($CH_3SO_3^-$); 14.1 (SCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{20}N_5O_2S^+$ $[M+H]^+$: 394.1332; найдено: 394.1319.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-(3-фторфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (20f). Соединение **20f** получено из хиноксалина **6g** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 39%, красный порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.2 мин, чистота 93.5%. УФ-спектр, нм (EtOH): 223, 257, 303, 368, 478. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.69 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.32 (1H, д, *J*=9.8, H-5); 7.89 (1H, дд, J^3=9.8, J^4=1.7, H-6); 7.69-7.57 (3H, м, H_{Ar}, H-8); 7.54 (1H, уш.с, H_{Ar}); 7.47 (1H, т, *J*=8.1, H_{Ar}); 3.79-3.78 (4H, м, 2×CH_2); 3.26-3.25 (4H, м, 2×CH_2); 2.41 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*, Гц): 161.6 (д, *J*=244.2, 3'-CF); 152.1 (7-C); 138.6 (3-C); 138.1 (9-C); 132.1 (10-C); 130.4 (6'-CH); 129.9 (д, *J*=9.2, 1'-C); 126.8 (д, *J*=2.3, 5'-CH); 123.6 (5-CH); 121.6 (6-CH); 120.1 (2-C); 117.9 (д, *J*=20.6, 4'-CH); 117.5 (д, *J*=23.7, 2'-CH); 111.2 (CN); 98.5 (8-CH); 43.8 (2×CH_2); 42.1 (2×CH_2); 39.5 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{17}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 366.1361; найдено: 366.1354.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-(4-хлорфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (20g). Соединение **20g** получено из хиноксалина **6h** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 60%, красный порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=15.5 мин, чистота 96.0%. УФ-спектр, нм (EtOH): 220, 255, 303, 370, 474. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.06 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.41 (1H, д, *J*=9.4, H-5); 7.98 (1H, д, *J*=9.4, H-6); 7.87 (2H, дд, J^3=8.7, J^4=1.2, H_{Ar}); 7.78 (2H, дд, J^3=8.7, J^4=1.2, H_{Ar}); 7.64 (1H, с, H-8); 3.84-3.83 (4H, м, 2×CH_2); 3.39-3.37 (4H, м, 2×CH_2); 2.39 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.2 (7-C); 139.1 (3-C); 138.3 (9-C); 135.8 (4'-CCl); 132.6 (10-C); 132.4 (2×2'-CH); 128.9 (2×3'-CH); 126.9 (1'-C); 123.8 (5-CH); 121.8 (6-CH); 120.3 (2-C); 111.5 (CN); 98.8 (8-CH); 44.1 (2×CH_2); 42.6 (2×CH_2); 39.7 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{17}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 382.1065; найдено: 382.1048.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-(3-хлорфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (20h). Соединение **20h** получено из хиноксалина **6i** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 65%, красный порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=15.4 мин, чистота 97.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 221, 251, 301, 371, 476. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.96 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.33 (1H, дд, J^3=9.8, J^4=1.5, H-6); 7.90 (1H, д, *J*=9.8, H-5); 7.83 (1H, д, *J*=1.5, H-8); 7.72-7.62 (3H, м, H_{Ar}); 7.57 (1H, уш.с, H_{Ar}); 3.76-3.75 (4H, м, 2×CH_2); 3.31-3.30 (4H, м, 2×CH_2); 2.39 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.0 (7-C); 138.5 (3-C); 138.1 (9-C); 132.9 (10-C); 132.1 (3'-CCl); 130.7 (4'-CH); 130.5 (2'-CH); 130.2 (6'-CH); 129.8 (1'-C); 129.2 (5'-CH); 123.6 (5-CH); 121.5 (6-CH); 120.1 (2-C); 111.2 (CN); 98.6 (8-CH); 43.9 (2×CH_2); 42.4 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{17}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 382.1065; найдено: 382.1071.

3-(3,4-Диметилфенил)-7-(пиперазин-1-ил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (20i). Соединение **20i** получено из хиноксалина **6j** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 70%, красный порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=358 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=10.4 мин, чистота 94.4%. УФ-спектр, нм (EtOH): 225, 257, 288, 343, 431. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.07 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.34 (1H, д, *J*=9.6, H-5); 7.98 (1H, дд, J^3=9.6, J^4=2.6, H-6); 7.58 (1H, д, *J*=7.8, H_{Ar}); 7.52 (1H, с, H_{Ar}); 7.46 (1H, д, *J*=7.8, H_{Ar}), 7.37 (1H, с, H-8), 3.78-3.77 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.34-3.33 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.37 (3H, с, $CH_3SO_3^-$); 2.36 (3H, с, CH_3); 2.34 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.8 (7-C); 140.0 (4'-C); 139.4 (3'-C); 137.9 (3-C); 136.3 (9-C); 132.3 (10-C); 130.9 (2'-CH); 129.4 (6'-CH); 127.7 (5'-CH); 125.0 (1'-C); 123.6 (5-CH); 121.5 (6-CH); 119.9 (2-C); 111.2 (CN); 98.7 (8-CH); 43.9 (2×CH_2); 42.4 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$); 19.4 (CH_3); 19.5 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{21}H_{22}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 376.1768; найдено: 376.1751.

3-(3,4-Диметоксифенил)-7-(пиперазин-1-ил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (20j). Соединение **20j** получено из хиноксалина **6k** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 70%, красный порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=8.7 мин, чистота 97.8%. УФ-спектр, нм (EtOH): 223, 279, 306, 358, 483. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.91 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.35 (1H, д, *J*=9.5, H-5); 7.72 (1H, дд, J^3=9.5, J^4=2.5, H-6); 7.58 (1H, с, H-8); 7.37 (1H, с, H_{Ar}); 7.32 (1H, дд, J^3=8.9, J^4=1.7, H_{Ar}); 7.16 (1H, д, *J*=8.9, H_{Ar}); 3.86 (3H, с, OCH_3); 3.78 (3H, с, OCH_3); 3.75-3.72 (4H, м, 2×CH_2); 3.30-3.29 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.30 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{21}H_{22}N_5O_4^+$ $[M+H]^+$: 408.1666; найдено: 408.1666.

3-(3-Бром-4-метилфенил)-7-(пиперазин-1-ил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (20k). Соединение **20k** получено из хиноксалина **6l** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 48%, красный порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→70% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=6.6 мин, чистота 94.6%. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.99 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.32 (1H, д, *J*=9.4, H-5); 7.97 (1H, с, H-8); 7.89 (1H, дд, J^3=9.4, J^4=2.7, H-6); 7.66-7.55 (3H, м, H_{Ar}); 3.76-3.75 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.30-3.29 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.45 (3H, с, CH_3); 2.42 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.0 (7-C); 140.4 (4’-C); 138.5 (3-C); 138.1 (9-C); 133.8 (3’-CBr); 132.2 (10-C); 131.1 (2’-CH); 129.8 (6’-CH); 127.3 (1’-C); 123.7 (5’-CH); 123.7 (5-CH); 121.6 (6-CH); 120.2 (2-C); 111.4 (CN); 98.6 (8-CH); 44.3 (2×CH_2); 42.8 (2×CH_2); 40.1 ($CH_3SO_3^-$); 23.0 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}BrN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 442.0696 (97.3%); найдено: 442.0736.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-(3,4-дихлорфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (20l). Соединение **20l** получено из хиноксалина **6m** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 45%, красный порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=304 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=18.7 мин, чистота 95.2%. УФ-спектр, нм (EtOH): 221, 305, 372, 477. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.99 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.32 (1H, д, *J*=8.9, H-5); 8.04 (1H, с, H_{Ar}); 7.92-7.89 (2H, м, H_{Ar}); 7.74 (1H, дд, J^3=8.9, J^4=1.6, H-6); 7.56 (1H, с, H-8); 3.76-3.75 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.30-3.29 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.45 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.2 (7-C); 138.3 (3-C); 137.7 (9-C); 133.8 (4’-CCl); 132.6 (3’-CCl); 132.1 (10-C); 131.3 (6’-CH); 131.1 (2’-CH); 130.9 (5’-CH); 128.5 (1’-C); 123.8 (5-CH); 121.7 (6-CH); 120.1 (2-C); 111.3 (CN); 98.6 (8-CH); 43.9 (2×CH_2); 42.5 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{16}Cl_2N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 416.0676; найдено: 416.0644.

6-(Пиперазин-1-ил)-3-(*п*-толил)-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (21a). Соединение **21a** получено из хиноксалина **13b** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 77%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=15.9 мин, чистота 95.9%. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.99 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.51 (1H, с, H-8); 7.96 (1H, с, H-5); 7.61 (2H, д, *J*=7.4, H_{Ar}); 7.42 (2H, д, *J*=7.4, H_{Ar}); 3.34-3.32 (8H, уш.м, 4×CH_2); 2.42 (3H, с, CH_3); 2.40 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.8 (6-C); 143.5 (4'-C); 141.2 (3-C); 138.6 (9-C); 133.4 (7-CCl); 132.7 (10-C); 130.1 (2×2'-CH); 129.1 (2×3'-CH); 124.7 (1'-C); 121.7 (8-CH); 119.5 (2-C); 111.2 (CN); 109.4 (5-CH); 47.6 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.9 ($CH_3SO_3^-$); 21.3 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396.1222; найдено: 396.1236.

6-(Пиперазин-1-ил)-3-(*м*-толил)-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (21b). Соединение **21b** получено из хиноксалина **13c** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 80%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→70% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=14.7 мин, чистота 92.2%. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.97 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.52 (1H, с, H-8); 7.97 (1H, с, H-5); 7.52-7.51 (2H, м, H_{Ar}); 7.50 (1H, уш.с, H_{Ar}); 7.45-7.43 (1H, м, H_{Ar}); 3.47-3.46 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.36-3.35 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.40 (3H, с, CH_3); 2.39 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.8 (6-C); 143.4 (3'-C); 138.6 (3-C); 137.8 (9-C); 133.3 (7-CCl); 132.7 (10-C); 131.7 (4'-CH); 130.2 (6'-CH); 128.5 (2'-CH); 127.5 (1'-C); 127.1 (5'-CH); 121.7 (8-CH); 119.3 (2-C); 111.0 (CN); 109.3 (5-CH); 47.5 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.7 ($CH_3SO_3^-$); 20.9 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396.1222; найдено: 396.1201.

3-(4-Метоксифенил)-6-(пиперазин-1-ил)-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (21c). Соединение **21c** получено из хиноксалина **13d** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 66%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 ºС. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=307 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=18.5 мин, чистота 93.0%. УФ-спектр, нм (EtOH): 225, 308, 416. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.97 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.50 (1H, с, H-8); 7.96 (1H, с, H-5); 7.70 (2H, д, *J*=8.9, H_{Ar}); 7.15 (2H, д, *J*=8.9, H_{Ar}); 3.86 (3H, с, OCH_3); 3.46-3.45 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.315-3.34 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.40 (3H, с, $CH_3SO^-_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д.: 161.3 (4'-C); 152.8 (6-C); 143.3 (3-C); 138.6 (9-C); 133.3 (7-CCl); 132.2 (10-C); 132.1 (2×2'-CH); 121.7 (8-CH); 119.5 (2-C); 119.3 (1'-C); 113.9 (2×3'-CH); 111.4 (CN); 109.4 (5-CH); 55.5 (OCH_3); 47.6 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO^-_3$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_3^+$ $[M+H]^+$: 412.1171; найдено: 412.1184.

3-(3-Метоксифенил)-6-(пиперазин-1-ил)-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (21d). Соединение **21d** получено из хиноксалина **13e** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 90%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 ºС. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→70% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=13.5 мин, чистота 97.5%. УФ-спектр, нм (EtOH): 225, 247, 296, 347, 414. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.94 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.54 (1H, с, H-8); 7.97 (1H, с, H-5); 7.54 (1H, т, J^3=8.5, J^4=2.9, H_{Ar}); 7.29-7.26 (2H, м, H_{Ar}); 7.20 (1H, д, *J*=8.5, H_{Ar}); 3.81 (3H, с, OCH_3); 3.46-3.45 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.35-3.34 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.41 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д.: 159.0 (3'-C); 152.8 (6-C); 143.1 (3-C); 138.6 (9-C); 133.5 (7-CCl); 132.8 (10-C); 129.9 (2'-CH); 128.8 (6'-CH); 122.1 (5'-CH); 121.7 (8-CH); 119.5 (2-C); 116.7 (1'-C); 115.6 (4'-CH); 110.1 (CN); 109.4 (5-CH); 47.6 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_3^+$ $[M+H]^+$: 412.1171; найдено: 412.1165.

6-(Пиперазин-1-ил)-3-(4-тиометилфенил)-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (21e). Соединение **21e** получено из хиноксалина **13f** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 82%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.66 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.51 (1H, с, H-8); 7.96 (1H, с, H-5); 7.67 (1H, д, *J*=8.4, H_{Ar}); 7.47 (2H, д, *J*=8.4, H_{Ar}); 7.20 (1H, д, *J*=8.4, H_{Ar}); 3.50-3.49 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.30-3.29 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.56 (3H, с, CH_3); 2.38 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.9 (6-C); 142.9 (3-C); 142.8 (4'-C); 138.5 (9-C); 133.4 (7-CCl); 132.6 (10-C); 130.6 (2×2'-CH); 124.9 (2×3'-CH); 123.2 (1'-C); 121.7 (8-CH); 119.3 (2-C); 111.2 (CN); 109.4 (5-CH); 47.5 (2×CH_2); 42.6 (2×CH_2); 40.0 ($CH_3SO_3^-$); 14.0 (SCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_2S^+$ $[M+H]^+$: 428.0942; найдено: 428.0984.

6-(Пиперазин-1-ил)-3-(3-фторфенил)-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (21f). Соединение **21f** получено из хиноксалина **13g** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 57%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=14.8 мин, чистота 92.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 246, 302, 346, 414. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.60 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.56 (1H, с, H-8); 7.97 (1H, с, H-5); 7.73-7.66 (1H, м, H_{Ar}); 7.60-7.49 (3H, м, H_{Ar}); 3.56-3.55 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.27-3.26 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.42 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 161.6 (д, *J*=244.9, 3'-CF); 152.9 (6-C); 142.0 (3-C); 138.5 (9-C); 133.7 (7-CCl); 132.7 (10-C); 131.0 (д, *J*=8.4, 5'-CH); 129.6 (д, *J*=9.9, 1'-C); 126.4 (6'-CH); 121.7 (8-CH); 120.6 (2-C); 118.3 (д, *J*=21.4, 2'-CH); 117.1 (д, *J*=23.7, 4'-CH); 110.9 (CN); 109.2 (5-CH); 47.5 (2×CH_2); 42.6 (2×CH_2); 39.7 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{16}ClFN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 400.0971; найдено: 400.0980.

6-(Пиперазин-1-ил)-7-хлор-3-(4-хлорфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (21g). Соединение **21g** получено из хиноксалина **13h** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 86%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→70% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=16.7 мин, чистота 96.3%. УФ-спектр, нм (EtOH): 221, 246, 290, 379, 440. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.09 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.67 (1H, с, H-8); 8.09 (1H, с, H-5); 7.96-7.91 (3H, м, H_{Ar}); 7.81 (1H, д, *J*=6.6, H_{Ar}); 3.52-3.50 (8H, уш.м, 4×CH_2); 2.41 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.9 (6-C); 141.9 (3-C); 138.5 (9-C); 133.7 (7-CCl); 132.7 (10-C); 131.1 (4'-CCl); 130.7 (2×2'-CH); 128.9 (1'-C); 127.6 (2×3'-CH); 121.7 (8-CH); 119.3 (2-C); 110.9 (CN); 109.3 (5-CH); 47.6 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.9 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{16}Cl_2N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 416.0676; найдено: 416.0679.

6-(Пиперазин-1-ил)-7-хлор-3-(3-хлорфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (21h). Соединение **21h** получено из хиноксалина **13i** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 71%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=17.1 мин, чистота 95.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 216, 246, 291, 370, 440. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.97 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.55 (1H, с, H-8); 8.97 (1H, с, H-5); 7.81 (1H, с, H_{Ar}); 7.73-7.65 (3H, м, H_{Ar}); 3.48-3.47 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.34-3.33 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.38 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.9 (6-C); 141.9 (3-C); 138.5 (9-C); 133.7 (7-CCl); 133.1 (3'-CCl); 132.7 (10-C); 131.2 (4'-CH); 130.8 (6'-CH); 129.9 (2'-CH); 129.6 (1'-C); 128.9 (5'-CH); 121.7 (8-CH); 119.4 (2-C); 110.9 (CN); 109.3 (5-CH); 47.6 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{16}Cl_2N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 416.0676; найдено: 416.0670.

3-(3,4-Диметилфенил)-6-(пиперазин-1-ил)-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (21i). Соединение **21i** получено из хиноксалина **13j** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 83%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=345 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=17.7 мин, чистота 96.1%. УФ-спектр, нм (EtOH): 225, 248, 288, 343, 418. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.02 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.49 (1H, с, H-8); 7.95 (1H, с, H-5); 7.48 (1H, с, H_{Ar}); 7.43 (1H, д, *J*=8.0, H_{Ar}); 7.36 (1H, д, *J*=8.0, H_{Ar}); 3.46-3.45 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.34-3.33 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.37 (3H, с, $CH_3SO_3^-$); 2.32 (3H, с, CH_3); 2.29 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.9 (6-C); 143.5 (4'-C); 140.0 (3-C); 138.6 (9-C); 136.6 (3'-C); 133.4 (7-CCl); 132.7 (10-C); 130.8 (6'-CH); 129.6 (2'-CH); 127.6 (5'-CH); 124.9 (1'-C); 121.7 (8-CH); 119.4 (2-C); 111.2 (CN); 109.4 (5-CH); 47.6 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$); 19.6 (CH_3); 19.5 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{21}H_{21}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 410.1378; найдено: 410.1334.

3-(3,4-Диметоксифенил)-6-(пиперазин-1-ил)-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (21j). Соединение **21j** получено из хиноксалина **13k** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 83%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.6 мин, чистота 94.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 228, 248, 288, 349, 420. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.00 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.48 (1H, с, H-8); 7.98 (1H, с, H-5); 7.35 (1H, с, H_{Ar}); 7.33 (1H, д, *J*=8.9, H_{Ar}); 7.15 (1H, д, *J*=8.9, H_{Ar}); 3.87 (3H, с, OCH_3); 3.78 (3H, с, OCH_3); 3.47-3.46 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.35-3.34 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.42 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 152.8 (6-C); 150.9 (4'-C); 148.2 (3'-C); 143.1 (3-C); 138.4 (9-C); 133.2 (7-CCl); 132.4 (10-C); 123.7 (6'-CH); 121.6 (8-CH); 119.4 (1'-C); 119.1 (2-C); 113.4 (2'-CH); 111.2 (5'-CH); 111.1 (CN); 109.4 (5-CH); 55.6 (OCH_3); 55.5 (OCH_3); 47.5 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.6 ($CH_3SO_3^-$). HRMS

(ESI) вычислено для $C_{21}H_{21}ClN_5O_4^+$ $[M+H]^+$: 442.1277; найдено: 442.1257.

3-(3-Бром-4-метилфенил)-6-(пиперазин-1-ил)-7-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (21k). Соединение **21k** получено из хиноксалина **13l** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 81%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→70% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=18.1 мин, чистота 93.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 226, 248, 302, 347, 414. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.98 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.41 (1H, с, H-8); 8.07 (1H, д, *J*=8.2, H_{Ar}); 7.94 (1H, с, H_{Ar}); 7.84 (1H, д, *J*=8.2, H_{Ar}); 7.80 (1H, с, H-5); 3.46-3.45 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.34-3.33 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.46 (3H, с, CH_3); 2.40 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 163.5 (4'-C); 155.5 (6-C); 142.5 (3-C); 138.1 (9-C); 137.4 (3'-CBr); 134.6 (7-CCl); 132.7 (10-C); 132.6 (6'-CH); 131.6 (2'-CH); 131.5 (5'-CH); 127.9 (1'-C); 124.2 (8-CH); 120.1 (2-C); 111.6 (CN); 104.4 (5-CH); 48.1 (2×CH_2); 43.4 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$); 22.9 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{18}BrClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 476.0306 (97.3%); найдено: 476.0315.

6-(Пиперазин-1-ил)-7-хлор-3-(3,4-дихлорфенил)-2-хиноксалинкарбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (21l). Соединение **21l** получено из хиноксалина **13m** и пиперазина аналогично соединению **20a**. Выход 78%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=350 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=20.3 мин, чистота 91.5%. УФ-спектр, нм (EtOH): 227, 247, 301, 349, 415. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.97 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.56 (1H, с, H-8); 8.02 (1H, с, H-5); 7.96-7.94 (2H, м, H_{Ar}); 7.74 (1H, д, *J*=8.7, H_{Ar}); 3.35-3.33 (8H, уш.м, 4×CH_2); 2.37 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{15}Cl_3N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 450.0286; найдено: 450.0264.

***трет*-Бутил 4-(5-амино-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат (25a).** К раствору 2-нитро-5-фторанилина (**1d**, 1.0 г, 6.4 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (10 мл) прибавляли пиперазин (1.4 г, 16.0 ммоль) и Et_3N (1.0 мл, 7.2 ммоль). Смесь перемешивали 4 ч при 50 °С, выливали в ледяную воду (20 мл) и охлаждали 1 ч при 5 °С. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (30 мл) и сушили на воздухе. Полученный 2-нитро-5-(пиперазин-1-ил)анилин (**22a**, 1.0 г, 3.91 ммоль) растворяли в *N*,*N*-диметилформамиде (10 мл), прибавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1.8 г, 7.81 ммоль), Et_3N (1.0 мл, 7.2 ммоль) и нагревали смесь при перемешивании 2 ч при 100 °С. Реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали водой (20 мл), 1%-ой соляной кислотой (10 мл), водой (20 мл). Органический экстракт отделяли, сушили, растворитель концентрировали в вакууме. Полученный продукт переосаждали из смеси петролейный эфир–CH_2Cl_2 (3:1). Выход 86%, желтый порошок. Т. пл. 125-130 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.13 (1H, с, H_{Ar}); 7.93 (1H, с, H_{Ar}); 7.34 (2H, с, NH_2); 6.60 (1H, с, H_{Ar}); 3.51-3.49 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.05-3.03 (4H, уш.м, 2×CH_2); 1.44 (9H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 154.2 (CO); 153.5 (C-N); 145.9 (C-NH_2); 127.1 (CH); 126.3 (CH); 112.4 (C-NO_2); 107.4 (CH); 78.7 (**C**$(CH_3)_3$); 49.6 (2×CH_2); 42.8 (2×CH_2); 27.6 (3×CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{23}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 323.1714; найдено: 323.1687.

5-(4-(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)бензофуроксан (28a). *трет*-Бутил 4-(5-амино-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат (**25a**, 1.0 г, 3.1 ммоль) растворяли в *N*,*N*-диметилформамиде (30 мл) и прибавляли водный раствор гидроксида калия (0.05 мл, 50%-ный). Смесь охлаждали до 0-5 °С и при интенсивном перемешивании по каплям прибавляли раствор гипохлорита натрия (5 мл, 13%) так, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 5 °С, поддерживая pH=10-12 прибавлением дополнительного количества раствора гидроксида калия. После завершения реакции (контроль методом ТСХ) реакционную массу выливали в ледяную воду (50 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (30 мл), сушили. Продукт

перекристаллизовывали из толуола. Выход 0.8 г (81%), светло-желтые кристаллы. Т. пл. 150-152 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6, 75 °C), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.52-7.45 (2H, м, H-4, H-6); 6.41 (1H, с, H-7); 3.50-3.47 (4H, м, 2×CH_2); 3.37-3.35 (4H, м, 2×CH_2); 1.44 (9H, с, 3×CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, 75 °C), δ, м.д.: 154.4 (CO); 154.3 (5-C); 131.7-131.4 (м, 6-CH); 127.9-127.7 (м, 8-C); 121.8-120.3 (м, 4-CH); 115.9-115.5 (м, 9-C); 89.8-89.2 (м, 7-CH); 79.6 (**C**(CH_3)$_3$); 43.2 (2×CH_2); 47.1 (2×CH_2); 28.6 (3×CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{23}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 321.1557; найдено: 321.1547.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (16a). Бензофуроксан **28a** (0.1 г, 0.31 ммоль) растворяли в хлороформе (5 мл) и при перемешивании прибавляли раствор бензоилацетонитрила (0.68 г, 0.47 ммоль) в хлороформе (5 мл). К смеси прибавляли триэтиламин (200 мкл, 1.44 ммоль) и выдерживали при комнатной температуре 3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали хлороформом (3 мл) и перекристаллизовали из смеси этанол–толуол (4:1). Очищенный продукт растворяли в дихлорметане (5 мл), прибавляли раствор HCl в MeOH (2.0 мл, 3M) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре 2 ч. Растворитель концентрировали в вакууме, остаток растворяли в горячей воде (5 мл). Горячий раствор фильтровали и упаривали до ~1 мл. Продукт осаждали прибавлением смеси ацетона (15 мл) и диэтилового эфира (5 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (3×3 мл), диэтиловым (3×3 мл) и петролейным эфиром (3×3 мл), сушили в вакууме. Выход 0.73 г (68%), красный порошок. Т. пл. 223-234 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=350 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=10.3 мин, чистота 95.2%. УФ-спектр, нм (EtOH): 222, 299, 361, 479. ИК спектр, ν_{max}, см$^{-1}$: 3393, 2980, 2911, 2718, 2493, 1710, 1600, 1519, 1505, 1456, 1389, 1324, 1316, 1268, 1192, 1151, 1030, 996, 953. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.65 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.32 (1H, д, *J*=9.5, H-5); 7.88 (1H, д, *J*=9.5, H-6); 7.70-7.44 (6H, м, H_{Ar}, H-8), 3.82-

3.75 (4H, м, 2×CH_2), 3.48-3.39 (4H, м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.9 (7-C); 139.9 (3-C); 138.0 (10-C); 132.3 (9-C); 130.7 (4'-CH); 130.4 (2×2'-CH); 128.4 (2×3'-CH); 127.9 (1'-C); 123.6 (5-CH); 121.5 (6-CH); 120.1 (2-C); 111.4 (CN); 98.6 (8-CH); 43.8 (2×CH_2); 42.1 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{18}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 348.1455; найдено: 348.1441.

***трет*-Бутил 4-(5-амино-4-нитро-2-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилат (26a).** Соединение **26a** получено из анилина **1j** и пиперазина аналогично соединению **25a**. Выход 72%, желтый порошок. Т. пл. 228-230 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.64 (1H, д, *J*=14.5, H_{Ar}); 7.38 (2H, с, NH_2); 6.42 (1H, д, *J*=8.2, H_{Ar}); 3.46-3.14 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.14-3.12 (4H, м, 2×CH_2); 1.42 (9H, с, 3×CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 153.8 (д, *J*=10.7, CO); 146.9 (д, *J*=9.9, C-N); 145.1 (C-NH_2); 145.0 (д, *J*=238.5, C-F); 122.0 (д, *J*=8.4, C-NO_2); 111.2 (д, *J*=26.1, CH); 104.5 (CH); 79.2 (**C**$(CH_3)_3$); 48.9 (2×CH_2); 43.4 (2×CH_2); 28.0 (3×CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{22}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 341.1620; найдено: 341.1614.

5-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-нитро-4-фторанилин (26b). К перемешиваемому раствору 2-нитро-4,5-дифторанилина (**1j**, 1.0 г, 5.7 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (7 мл) прибавляли *N*-метилпиперазин (2.9 г, 28.7 ммоль). Смесь перемешивали 4 ч при 50 °C, выливали в воду (20 мл) и перемешивали 1 ч при 5 °C. Осадок отфильтровывали, промывали водой (30 мл) и сушили на воздухе. Выход 1.3 г (89%), желтый порошок. Т. пл. 158-160 °C (154-155 °C [186]). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.60 (1H, д, *J*=14.5, H_{Ar}); 7.31 (2H, с, NH_2); 6.41 (1H, д, *J*=14.5, H_{Ar}); 3.20-14 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.47-2.42 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.21 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 146.9 (д, *J*=9.9, C-N); 144.9 (д, *J*=239.2, C-F); 144.8 (C-NH_2); 121.8 (д, *J*=7.7, C-NO_2); 110.9 (д, *J*=26.1, CH); 104.0 (CH); 53.9 (2×CH_2); 48.8 (2×CH_2); 45.3 (CH_3).

5-(4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-нитро-4-фторанилин (26c). Соединение **26c** получено из анилина **1j** и 1-(2-гидроксиэтил)пиперазина аналогично соединению **26b**. Выход 76%, желтый порошок. Т. пл. 155-156 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.60 (1H, д, *J*=14.5, H_{Ar}); 7.34 (2H, с, NH_2); 6.39 (1H, д, *J*=8.2, H_{Ar}); 4.45 (1H, т, *J*=4.5, OH); 3.53 (2H, кв, *J*=6.3, CH_2**CH_2**OH); 3.16-3.14 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.55-2.53 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.43 (2H, т, *J*=6.3, **CH_2**CH_2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 147.2 (д, *J*=10.7, C-N); 145.2 (C-NH_2); 145.1 (д, *J*=239.2, CF); 121.8 (д, *J*=8.4, C-NO_2); 111.1 (д, *J*=26.1, CH); 104.1 (CH); 60.1 (**CH_2**OH); 58.5 (**CH_2**CH_2OH); 52.7 (2×CH_2); 49.1 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{12}H_{18}FN_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 285.1357; найдено: 285.1374.

***трет*-Бутил 4-(5-амино-4-нитро-2-фторфенил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (26d).** К раствору 2-нитро-4,5-дифторанилина (**1j**, 1.0 г, 5.7 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (10 мл) прибавляли 1-Boc-2-метилпиперазин (3.2 г, 16.0 ммоль) и триэтиламин (1.0 мл, 7.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 50 °C, выливали в воду (20 мл) и перемешивали 1 ч при 5 °C. Осадок отфильтровывали, промывали водой (30 мл) и сушили на воздухе. Выход 1.6 г (81%), желтый порошок. Т. пл. 213-215 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.64 (1H, д, *J*=14.5, H_{Ar}); 7.38 (2H, с, NH_2); 6.40 (1H, д, *J*=8.2, H_{Ar}); 4.20-4.18 (1H, м, CH); 3.80 (1H, д, *J*=13.3, CH); 3.43 (2H, т, *J*=11.3, CH_2); 3.16 (1H, т, *J*=11.3, CH); 2.95 (1H, дд, J^3=13.3, J^4=3.1, CH); 2.80 (1H, тд, J^3=13.3, J^4=3.1, CH); 1.41 (9H, с, 3×CH_3); 1.18 (3H, д, *J*=6.6, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 153.6 (CO); 147.7 (д, *J*=10.7, C-N); 145.2 (C-NH_2), 144.9 (д, *J*=238.5, CF), 121.9 (д, *J*=8.4, C-NO_2), 111.2 (д, *J*=26.1, CH), 104.1 (CH); 79.1 (**C**$(CH_3)_3$); 53.6 (CH_2); 48.5 (CH_2); 46.7 (CH_2); 38.2 (CH); 28.1 (3×CH_3); 15.3 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{24}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 355.1776; найдено: 355.1764.

***трет*-Бутил (1-(5-амино-4-нитро-2-фторфенил)пирролидин-3-ил)-карбамат (26e).** Соединение **26e** получено из анилина **1j** и 3-(*N*-Boc-

амино)пирролидина аналогично соединению **26d**. Выход 64%, желтый порошок. Т. пл. 182-184 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.57 (1H, д, *J*=15.2, H_{Ar}); 7.26 (2H, с, NH_2); 7.21 (1H, д, *J*=5.1, NH); 5.95 (1H, д, *J*=8.2, H_{Ar}); 4.08-4.07 (1H, м, CH); 3.65-3.54 (2H, м, CH_2); 3.45-3.44 (1H, м, CH); 3.30-3.27 (1H, м, CH); 2.10-2.05 (1H, м, CH); 1.89-1.85 (1H, м, CH); 1.39 (9H, с, 3×CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 155.3 (CO); 145.7 (C-NH_2); 143.4 (д, *J*=11.5, C-N); 142.9 (д, *J*=236.9, CF); 119.3 (д, *J*=7.7, C-NO_2); 111.2 (д, *J*=26.1, CH); 98.0 (CH); 77.9 (**C**$(CH_3)_3$); 55.2 (CH); 49.6 (CH_2); 47.8 (CH_2); 30.1 (CH_2); 28.2 (3×CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{22}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 341.1620; найдено: 341.1602.

***трет*-Бутил (1-(5-амино-4-нитро-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)-карбамат (26f).** Соединение **26f** получено из анилина **1j** и 4-(*N*-Boc-амино)пиперидина аналогично соединению **26d**. Выход 65%, желтый порошок. Т. пл. 217-220 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.60 (1H, д, *J*=14.5, H_{Ar}); 7.35 (2H, с, NH_2); 6.91 (1H, д, *J*=7.8, H_{Ar}); 6.41 (1H, д, *J*=8.2, NH); 3.53-3.45 (3H, м, CH, CH_2); 2.85 (2H, т, *J*=10.9, CH_2); 1.83-1.80 (2H, м, CH_2); 1.48 (2H, кв, *J*=10.9, CH_2); 1.38 (9H, с, 3×CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 154.9 (CO); 147.3 (д, *J*=9.9, C-N); 145.3 (C-NH_2); 145.1 (д, *J*=238.5, CF); 121.6 (д, *J*=8.4, C-NO_2); 111.1 (д, *J*=26.8, CH); 104.2 (CH); 77.6 (**C**$(CH_3)_3$); 48.3 (2×CH_2); 46.9 (2×CH_2); 31.4 (CH); 28.3 (3×CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{24}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 355.1776; найдено: 355.1742.

***трет*-Бутил (1-(5-амино-4-нитро-2-фторфенил)пиперидин-3-ил)карбамат (26g).** Соединение **26g** получено из анилина **1j** и 3-(*N*-Boc-амино)пиперидина аналогично соединению **26d**. Выход 68%, желтый порошок. Т. пл. 176-179 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.61 (1H, д, *J*=14.5, H_{Ar}); 7.35 (2H, с, NH_2); 6.91 (1H, д, *J*=7.0, H_{Ar}); 6.41 (1H, д, *J*=8.2, NH); 3.49-3.32 (4H, м, 2×CH_2); 2.77-2.72 (1H, м, CH); 2.67-2.61

(1H, м, CH); 1.84-1.71 (2H, м, CH_2); 1.60-1.54 (1H, м, CH); 1.38 (9H, с, 3×CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 154.9 (CO); 147.3 (д, *J*=9.2, C-N); 145.2 (C-NH_2); 145.0 (д, *J*=238.5, CF); 121.7 (д, *J*=7.7, C-NO_2); 111.1 (д, *J*=26.1, CH); 104.2 (CH); 77.8 (**C**(CH_3)$_3$); 54.4 (CH); 49.4 (CH_2); 46.8 (CH_2); 29.5 (CH_2); 28.3 (3×CH_3); 23.2 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{24}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 355.1776; найдено: 355.1752.

***трет*-Бутил (2-((5-амино-4-нитро-2-фторфенил)(метил)амино)этил)-(метил)карбамат (26h).** Соединение **26h** получено из анилина **1j** и *трет*-бутил метил(2-(метиламино)этил)карбамата аналогично соединению **26d**. Выход 77%, желтый порошок. Т. пл. 96-100 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.58 (1H, д, *J*=15.6, H_{Ar}); 7.13 (2H, с, NH_2); 6.37 (1H, д, *J*=8.4, NH); 6.21 (1H, д, *J*=8.6, H_{Ar}); 3.54 (2H, т, *J*=6.0, CH_2); 3.38 (2H, т, *J*=6.0, CH_2); 2.97 (3H, с, CH_3); 2.77 (3H, с, CH_3); 1.35 (9H, с, 3×CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 154.3 (CO), 145.3 (д, *J*=9.2, C-N); 144.9 (C-NH_2); 143.5 (д, *J*=237.7, CF); 120.3 (д, *J*=8.4, C-NO_2); 111.0 (д, *J*=27.6, CH); 100.8 (CH); 78.3 (**C**(CH_3)$_3$); 51.2 (CH_3); 46.2 (CH_3); 39.6 (CH_2); 33.9 (CH_2); 27.7 (3×CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{10}H_{16}N_4O_2^+$ $[M+H]^+$: 343.1776; найдено: 343.1791.

***трет*-Бутил 4-(5-амино-4-нитро-2-хлорфенил)пиперазин-1-карбоксилат (27a).** Соединение **27a** получено из анилина **1k** и пиперазина аналогично соединению **25a**. Выход 90%, желтый порошок. Т. пл. 143-145 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.93 (1H, с, H_{Ar}); 7.34 (2H, с, NH_2); 6.60 (1H, с, H_{Ar}); 3.50-3.48 (4H, м, 2×CH_2); 3.06-3.03 (4H, уш.м, 2×CH_2); 1.44 (9H, с, 3×CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 155.1 (CO); 154.4 (C-N); 146.9 (C-NH_2); 127.3 (CH); 126.1 (C-Cl); 114.4 (C-NO_2); 108.4 (CH); 79.6 (**C**(CH_3)$_3$); 50.6 (2×CH_2); 43.8 (2×CH_2); 28.5 (3×CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{22}ClN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 357.1324; найдено: 357.1337.

5-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-нитро-4-хлоранилин (27b). Соединение **27b** получено из анилина **1k** и *N*-метилпиперазина аналогично соединению **26b**. Выход 83%, желтый порошок. Т. пл. 204-205 °C (202 °C [187]). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.95 (1H, с, H_{Ar}); 7.53 (2H, с, NH_2); 7.52 (1H, с, H_{Ar}); 3.13-3.05 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.55-2.52 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.26 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 154.9 (C-N); 146.6 (C-NH_2); 128.2 (C-NO_2); 125.0 (CH); 113.8 (C-Cl); 107.4 (CH); 54.3 (2×CH_2); 50.2 (2×CH_2); 45.6 (CH_3).

***трет*-Бутил (1-(5-амино-4-нитро-2-хлорфенил)пиперидин-4-ил)карбамат (27f).** Соединение **27f** получено из анилина **1k** и 4-*N*-Boc-аминопиперидина аналогично соединению **26d**. Выход 61%, желтый порошок. Т. пл. 156-159 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.90 (1H, с, H_{Ar}); 7.49 (2H, с, NH_2); 6.92 (1H, д, *J*=7.4, NH); 6.57 (1H, с, H_{Ar}); 3.41-3.38 (3H, м, CH_2, CH); 2.70 (2H, д, *J*=11.3, CH_2); 1.82 (2H, уш.д, *J*=11.3, CH_2); 1.53 (2H, кв, *J*=10.5, CH_2); 1.39 (9H, с, 3×CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 155.3 (CO); 154.9 (C-N); 146.6 (C-NH_2); 126.7 (CH); 124.9 (C-NO_2); 113.9 (C-Cl); 107.4 (CH); 77.6 (**C**$(CH_3)_3$); 49.6 (2×CH_2); 46.9 (2×CH_2); 31.6 (CH); 28.3 (3×CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{24}ClN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 371.1481; найдено: 371.1470.

5-(4-(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-6-фторбензофуроксан (29a). Соединение **29a** получено из анилина **26a** аналогично соединению **28a**. Выход 72%, желтый порошок. Т. пл. 125-126 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6, 75 °C), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.55 (1H, д, *J*=11.7, H-7); 6.78 (1H, д, *J*=5.9, H-4); 3.51-3.48 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.14-3.12 (4H, уш.м, 2×CH_2); 1.44 (9H, с, 3×CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, 75 °C), δ, м.д. (*J*, Гц): 159.6 (д, *J*=268.4, 6-CF); 154.3 (CO); 145.5 (д, *J*=14.6, 5-C); 100.8-100.1 (м, 7-CH); 98.0-97.8 (м, 4-CH); 79.6 (**C**$(CH_3)_3$); 55.3 (2×CH_2); 43.4 (2×CH_2); 28.5 (3×CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{20}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 339.1463;

найдено: 339.1469.

5-(4-Метилпиперазин-1-ил)-6-фторбензофуроксан (29b). Соединение **29b** получено из анилина **26b** аналогично соединению **28a**. Выход 87%, желтый порошок. Т. пл 86-87 °С (84-86 °С [188]). Спектр ЯМР ^{1}Н (400 МГц, ДМСО-d_6, 75 °С), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.50 (1Н, д, *J*=12.1, Н-7); 6.69 (1Н, д, *J*=7.4, Н-4); 3.17-3.14 (4Н, уш.м, 2×CH_2); 2.55-2.53 (4Н, уш.м, 2×CH_2); 2.25 (3Н, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}С (100 МГц, DMSO-d_6, 75 °С), δ, м.д. (*J*, Гц): 158.9 (д, *J*=262.2, 6-CF); 144.9 (д, *J*=13.0, 5-С); 99.5-99.2 (уш.м, 8-С); 96.4-96.0 (уш.м, 7-СН); 95.7-95.5 (уш.м, 4-СН); 53.7 (2×CH_2); 49.6 (2×CH_2); 45.1 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{11}H_{14}FN_4O_2^+$ $[M+H]^+$: 253.1095; найдено: 253.1126.

5-(4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-6-фторбензофуроксан (29c). Соединение **29c** получено из анилина **26c** аналогично соединению **28a**. Выход 93%, желтый порошок. Т. пл. 120-123 °С. Спектр ЯМР ^{1}Н (400 МГц, ДМСО-d_6, 75 °С), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.48 (1Н, д, *J*=12.1, Н-7); 6.70 (1Н, д, *J*=7.4, Н-4); 4.57-4.55 (1Н, уш.м, ОН); 3.60 (2Н, т, *J*=5.9, CH_2**CH_2**ОН); 3.20-3.18 (4Н, уш.м, 2×CH_2); 2.76-2.72 (4Н, м, 2×CH_2); 2.60 (2Н, т, *J*=5.9, **CH_2**CH_2ОН). Спектр ЯМР ^{13}С (100 МГц, DMSO-d_6, 75 °С), δ, м.д. (*J*, Гц): 158.9 (д, *J*=262.2, 6-CF); 144.8 (5-С); 99.3-99.1 (уш.м, 7-СН); 99.0-98.8 (уш.м, 8-С); 98.0-97.9 (уш.м, 9-С); 96.6-96.4 (уш.м, 4-СН); 59.4 (**CH_2**ОН); 57.8 (**CH_2**CH_2ОН); 52.0 (2×CH_2); 49.3 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{12}H_{16}FN_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 283.1201; найдено: 283.1211.

5-(4-(*трет*-Бутоксикарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)-6-фторбензофуроксан (29d). Соединение **29d** получено из анилина **26d** аналогично соединению **28a**. Выход 86%, желтый порошок. Т. пл. 81-82 °С. Спектр ЯМР ^{1}Н (400 МГц, ДМСО-d_6, 75 °С), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.54 (1Н, д, *J*=11.7, Н-7); 6.74 (1Н, д, *J*=12.2, Н-4); 4.27-4.21 (1Н, уш.м, СН); 3.84 (1Н, уш.д, *J*=13.3,

CH); 3.44-3.35 (2H, м, CH_2); 3.23-3.17 (1H, м, CH_2); 2.93 (1H, д, *J*=13.3, CH); 2.84 (1H, т, *J*=11.7, CH); 1.43 (9H, с, 3×CH_3); 1.23 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, 75 °C), δ, м.д. (*J*, Гц): 159.6 (д, *J*=262.4, 6-CF); 154.2 (CO); 146.2 (5-C); 100.3-100.2 (уш.м, 7-CH); 97.7-97.5 (уш.м, 4-CH); 79.5 (**C**$(CH_3)_3$); 55.0 (CH_2); 54.9 (CH); 50.1 (CH_2); 47.1 (CH_2); 28.52 (3×CH_3); 15.7 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{22}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 353.1620; найдено: 353.1591.

5-(3-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-6-фторбензофуроксан (29e). Соединение **29e** получено из анилина **26e** аналогично соединению **28a**. Выход 90%, желтый порошок. Т. пл. 190-193 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6, 75 °C), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.70 (1H, д, *J*=15.6, H-7); 7.31 (1H, с, NH); 7.11 (1H, уш.с, H-4); 4.11-4.03 (1H, м, CH); 3.83-3.75 (1H, м, CH); 3.68-3.66 (1H, м, CH); 3.57-3.54 (1H, м, CH); 3.46-3.44 (1H, м, CH); 2.12-2.02 (1H, м, CH); 1.92-1.80 (1H, м, CH); 1.39 (9H, с, 3×CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, 75 °C), δ, м.д. (*J*, Гц): 154.9 (CO); 145.3 (д, *J*=240.8, 6-CF); 141.9 (д, *J*=12.3, 5-C); 121.6 (д, *J*=8.4, 7-CH); 110.4 (д, *J*=28.4, 4-CH); 101.3-100.1 (м, 8-C); 96.9-95.4 (м, 9-C); 77.6 (**C**$(CH_3)_3$); 55.6 (CH_2); 49.8 (CH); 48.9 (CH_2); 30.3 (CH_2); 27.9 (3×CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{20}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 339.1463; найдено: 339.1482.

5-(3-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)-6-фторбензофуроксан (29f). Соединение **29f** получено из анилина **26f** аналогично соединению **28a**. Выход 81%, желтый порошок. Т. пл. 164-168 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6, 75 °C), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.60-7.59 (1H, м, H-7); 7.28 (1H, уш.с, NH); 6.88 (1H, д, *J*=6.6, H-4); 3.52-3.31 (4H, м, 2×CH_2); 2.79 (1H, т, *J*=10.5, CH); 2.67 (1H, т, *J*=10.5, CH); 1.82-1.79 (2H, м, CH_2); 1.64-1.51 (1H, м, CH); 1.38 (9H, с, 3×CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, 75 °C), δ, м.д. (*J*, Гц): 154.9 (CO); 143.6 (д, *J*=275.5, 6-CF); 141.0 (C-5); 101.3-100.6 (м, 7-CH); 95.8-94.8 (м, 4-CH); 77.7 (**C**$(CH_3)_3$); 55.2 (CH_2); 50.2 (CH);

46.5 (CH_2); 29.2 (CH_2); 28.2 (3×CH_3); 23.1 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{22}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 353.1620; найдено: 353.1625.

5-(4-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)-6-фторбензофуроксан (29g). Соединение **29g** получено из анилина **26g** аналогично соединению **28a**. Выход 88%, желтый порошок. Т. пл. 160-162 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6, 75 °C), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.47 (1H, д, *J*=11.7, H-7); 6.67 (1H, д, *J*=5.5, NH); 6.61 (1H, уш.с, H-4); 3.49-3.46 (1H, уш.м, CH); 2.88-2.83 (2H; м, CH_2); 2.73-2.70 (1H, м, CH); 2.52-2.48 (1H, м, CH); 1.87-1.85 (2H, м, CH_2); 1.57 (2H, кв, *J*=10.9, CH_2); 1.38 (9H, с, 3×CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, 75 °C), δ, м.д. (*J*, Гц): 159.1 (д, *J*=267.6, 6-CF); 154.6 (CO); 145.3 (5-C); 99.6-99.4 (уш.м, 7-CH); 96.4-96.3 (уш.м, 4-CH); 77.4 (**C**$(CH_3)_3$); 48.9 (2×CH_2); 46.7 (2×CH_2); 31.1 (CH); 27.9 (3×CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{22}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 353.1620; найдено: 353.1611.

6-((2-((*трет*-Бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)(метил)амино)-5-фторбензофуроксан (29h). Соединение **29h** получено из анилина **26h** аналогично соединению **28a**. Выход 82%, желтое масло. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6, 75 °C), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.51 (1H, уш.с, H-7); 6.61 (1H, уш.с, NH); 6.34 (1H, уш.с, H-4); 3.38-3.36 (2H, м, CH_2); 2.95 (3H, с, CH_3); 2.73 (3H, с, CH_3); 1.33 (9H, с, 3×CH_3); 1.28-1.22 (2H, уш.м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, 75 °C), δ, м.д. (*J*, Гц): 159.3 (д, *J*=272.2, 6-CF); 154.2 (CO), 143.1 (5-C); 111.6 (д, *J*=26.2, 7-CH); 100.9-100.3 (м, 8-C); 95.5 (д, *J*=8.7, 4-CH); 90.7-90.3 (м, 9-C); 78.2 (**C**$(CH_3)_3$); 51.5 (CH_3); 45.6 (CH_3); 39.7 (CH_2); 33.8 (CH_2); 27.6 (3×CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{22}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 341.1620; найдено: 341.1612.

5-(4-(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-6-хлорбензофуроксан (30a). Соединение **30a** получено из анилина **27a** аналогично соединению **28a**. Выход 85%, желтый порошок. Т. пл. 154-155 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400

МГц, ДМСО-d_6, 75 °С), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.90 (1Н, с, Н-7); 7.01 (1Н, с, Н-4); 3.51 (4Н, т, *J*=4.7, CH_2); 3.05 (4Н, т, *J*=4.7, CH_2); 1.44 (9Н, с, 3×CH_3). Спектр ЯМР ^{13}С (100 МГц, DMSO-d_6, 75 °С), δ, м.д.: 154.4 (CO); 151.7 (5-С); 136.5 (6-CCl); 116.7-116.5-116.4 (м, 7-CH); 101.9-101.7 (м, 4-CH); 79.6 (**C**$(CH_3)_3$); 51.6 (2×CH_2); 43.7 (2×CH_2); 28.6 (3×CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{20}ClN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 355.1168; найдено: 355.1155.

6-(4-Метилпиперазин-1-ил)-5-хлорбензфуроксан (30b). Соединение **30b** получено из анилина **27b** аналогично соединению **28a**. Выход 89%, желтый порошок. Т. пл. 110-113 °С (115-116 °С [187]). Спектр ЯМР ^{1}Н (400 МГц, ДМСО-d_6, 75 °С), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.97 (1Н, с, Н-7); 6.98 (1Н, с, Н-4); 3.09-2.99 (4Н, уш.м, 2×CH_2); 2.53-2.40 (4Н, уш.м, 2×CH_2); 2.22 (3Н, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}С (100 МГц, DMSO-d_6, 75 °С), δ, м.д.: 151.2 (5-С); 135.7 (6-CCl); 115.9-115.8 (уш.м, 7-CH); 100.3-100.2 (уш.м, 4-CH); 53.9 (2×CH_2); 50.8 (2×CH_2); 45.1 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{11}H_{14}ClN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 269.0800; найдено: 269.0817.

5-(4-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)-6-хлорбензофуроксан (30g). Соединение **30g** получено из анилина **27g** аналогично соединению **28a**. Выход 84%, желтый порошок. Т. пл. 156-159 °С. Спектр ЯМР ^{1}Н (400 МГц, ДМСО-d_6, 75 °С), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.89 (1Н, с, Н-7); 6.94 (1Н, с, Н-4); 6.91 (1Н, д, *J*=6.3, NH); 3.47 (1Н, д, *J*=10.9, CH); 3.37 (2Н, д, *J*=12.1, CH_2); 2.79 (2Н, т, *J*=10.9, CH_2); 1.88 (2Н, д, *J*=12.1, CH_2); 1.62 (2Н, кв, *J*=10.9, CH_2); 1.41 (9Н, с, 3×CH_3). Спектр ЯМР ^{13}С (100 МГц, DMSO-d_6, 75 °С), δ, м.д.: 154.6 (CO); 151.9 (5-С); 136.0 (6-CCl); 115.8-115.7 (м, 8-С); 100.3-100.2 (м, 9-С); 89.6 (7-CH); 83.1 (4-CH); 77.4 (**C**$(CH_3)_3$); 50.2 (2×CH_2); 46.7 (CH); 31.3 (2×CH_2); 28.0 (3×CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{22}ClN_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 321.1324; найдено: 321.1356.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-фенил-6-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (31a). Соединение **31a** получено из бензофуроксана **29a** аналогично соединению **16a**. Выход 56%, оранжевый порошок. Т. пл. 233-235 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=294 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 15⟶70% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=15.6 мин, чистота 99.6%. УФ-спектр, нм (EtOH): 226, 236, 298, 341, 417. ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3434, 2971, 2848, 2731, 2507, 2238, 1616, 1511, 1492, 1455, 1388, 1330, 1275, 1215, 1134, 918. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.41 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.28 (1H, д, *J*=13.0, H-5); 7.82 (1H, д, *J*=8.3, H-8); 7.75-7.70 (2H, м, H_{Ar}); 7.64-7.59 (3H, м, H_{Ar}); 3.88-3.74 (2H, уш.м, CH_2); 3.61-3.57 (2H, уш.м, CH_2); 3.33-3.30 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 158.8 (д, *J*=260.7, 6-CF); 144.1 (д, *J*=10.7, 7-C); 142.3 (3-C); 135.1 (9-C); 130.8 (д, *J*=13.8, 10-C); 131.4 (4'-CH); 130.7 (2×2'-CH); 128.9 (2×3'-CH); 128.0 (1'-C); 120.5 (2-C); 111.5 (CN); 107.6 (д, *J*=28.4, 5-CH); 107.1 (8-CH); 46.9 (2×CH_2); 42.8 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{17}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 366.1361; найдено: 366.1341.

7-(4-Метилпиперазин-1-ил)-3-фенил-6-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (31b). К перемешиваемой смеси бензофуроксана **29b** (0.1 г, 0.4 ммоль) и бензоилацетонитрила (0.86 г, 0.6 ммоль) в хлороформе (10 мл) прибавляли триэтиламин (200 мкл, 1.4 ммоль) и выдерживали смесь при комнатной температуре 4 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали хлороформом (3 мл) и кристаллизовали из смеси этанол–толуол (4:1). Очищенный продукт растворяли в смеси воды (2 мл) и соляной кислоты (0.3 мл, 4.6 ммоль). Полученный раствор фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт осаждали из смеси вода–ацетон–эфир (1:3:1). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (3×3 мл), диэтиловым (3×3 мл) и петролейным эфиром (3×3 мл), сушили в вакууме. Выход 0.1 г (66%),

оранжевый порошок. Т. пл. 218-220 °С. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм С-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: А – H_3PO_4 (0.01 М) pH=2.6, В – MeCN; градиент В 15→70% (35 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=15.7 мин, чистота 97.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 220, 242, 291, 359. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 11.48 (1H, уш.с, NH^+); 8.28 (1H, д, *J*=13.0; H-5); 7.82 (1H, д, *J*=8.3, H-8); 7.75-7.70 (2H, м, H_{Ar}); 7.64-7.59 (3H, м, H_{Ar}); 3.91-3.81 (2H, м, CH_2); 3.60-3.43 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.32-3.23 (2H, уш.м, CH_2); 2.92 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 158.3 (д, *J*=260.1, 6-CF); 143.3 (д, *J*=10.7, 7-C); 141.9 (3-C); 134.8 (д, *J*=11.4, 10-C); 134.6 (9-C); 130.9 (4'-CH); 130.2 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.6 (1'-C); 120.1 (2-C); 111.1 (CN); 107.2 (д, *J*=28.9, 5-CH); 106.9 (8-CH); 51.8 (2×CH_2); 46.5 (2×CH_2); 41.9 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 380.1517; найдено: 380.1491.

7-(4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-3-фенил-6-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (31c). Соединение **31c** получено из бензофуроксана **29c** аналогично соединению **31b**. Выход 57%, оранжевый порошок. Т. пл. 217-218 °С (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм С-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: А – H_3PO_4 (0.01 М) pH=2.6, В – MeCN; градиент В 15→70% (35 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=15.2 мин, чистота 96.8%. УФ-спектр, нм (EtOH): 220, 242, 293, 359. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 11.14 (1H, уш.с, NH^+); 8.27 (1H, д, *J*=12.9, H-5); 7.82 (1H, д, *J*=8.1, H-8); 7.74-7.72 (2H, м, H_{Ar}); 7.62-7.61 (3H, м, H_{Ar}); 5.50-5.36 (1H, уш.м, OH); 3.94-3.79 (4H, м, 2×CH_2); 3.74-3.64 (2H, м, CH_2**CH_2**OH); 3.59-3.47 (2H, м, **CH_2**CH_2OH); 3.35-3.23 (4H, м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 158.3 (д, *J*=259.4, 6-CF); 143.3 (д, *J*=11.4, 7-C); 141.9 (3-C); 134.8 (д, *J*=9.2, 10-C); 134.7 (9-C); 131.0 (4'-CH); 130.3 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.6 (1'-C); 120.1 (2-C); 111.1 (CN); 107.2 (д, *J*=28.9, 5-CH); 106.8 (8-CH); 57.1 (CH_2); 55.2 (CH_2); 50.9 (2×CH_2); 46.4 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{21}H_{21}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 410.1623;

найдено: 410.1618.

7-(3-Метилпиперазин-1-ил)-3-фенил-6-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (31d). Соединение **31d** получено из бензофуроксана **29d** аналогично соединению **16a**. Выход 63%, оранжевый порошок. Т. пл. 243-245 °С (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм С-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: А – H_3PO_4 (0.01 М) pH=2.6, В – MeCN; градиент В 15→70% (35 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=16.4 мин, чистота 98.0%. УФ-спектр, нм (EtOH): 220, 242, 294, 361. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.61 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.26 (1H, д, *J*=12.9, H-5); 7.82 (1H, д, *J*=8.1, H-8); 7.73-7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.61-7.60 (3H, м, H_{Ar}); 3.78 (2H, д, *J*=12.0, CH_2); 3.50-3.39 (3H, уш.м, CH, CH_2); 3.24-3.13 (2H, м, CH_2); 1.35 (3H, д, *J*=6.4, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 158.3 (д, *J*=260.2, 6-CF); 143.6 (д, *J*=11.5, 7-C); 141.9 (3-C); 134.7 (9-C); 134.6 (д, *J*=10.7, 10-C); 130.9 (4'-CH); 130.2 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.6 (1'-C); 120.1 (2-C); 111.1 (CN); 107.2 (д, *J*=28.2, 5-CH); 106.8 (8-CH); 52.4 (CH_2); 50.0 (CH_2); 46.1 (CH_2); 41.9 (CH); 15.5 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 380.1517; найдено: 380.1505.

7-(3-Аминопирролидин-1-ил)-3-фенил-6-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорида (31e). Соединение **31e** получено из бензофуроксана **29e** аналогично соединению **16a**. Выход 23%, оранжевый порошок. Т. пл. 205-207 °С (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм С-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: А – H_3PO_4 (0.01 М) pH=2.6, В – MeCN; градиент В 20→60% (30 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=11.2 мин, чистота 95.2%. УФ-спектр, нм (EtOH): 223, 310, 364, 490. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.51 (3H, уш.с, NH_3^+); 8.16 (1H, д, *J*=13.9, H-5); 7.75-7.70 (2H, м, H_{Ar}); 7.61-7.57 (3H, м, H_{Ar}); 7.24 (1H, д, *J*=8.1, H-8); 3.96 (2H, д, *J*=10.2, CH_2); 3.88-3.85 (1H, м, CH); 3.72-3.63 (1H, уш.м, CH); 3.42-3.37 (1H, уш.м, CH); 2.40-2.14 (2H, уш.м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц,

DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 155.5 (д, *J*=257.9, 6-CF), 140.4 (д, *J*=12.9, 7-C), 140.1 (3-C), 131.4 (д, *J*=9.9, 10-C), 130.8 (9-C), 130.8 (4'-CH), 130.4 (2×2'-CH), 128.4 (2×3'-CH), 127.8 (1'-C), 119.8 (2-C), 111.3 (CN), 106.7 (д, *J*=28.9, 5-CH), 99.9 (д, *J*=6.9, 8-CH), 53.4 (CH), 49.4 (CH_2), 47.9 (CH_2), 28.8 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{17}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 366.1361; найдено: 366.1357.

7-(3-Аминопиперидин-1-ил)-3-фенил-6-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (31f). Соединение **31f** получено из бензофуроксана **29f** аналогично соединению **16a**. Выход 51%, оранжевый порошок. Т. пл. 233-235 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 15⟶70% (35 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=16.7 мин, чистота 98.0%. УФ-спектр, нм (EtOH): 222, 243, 296, 368, 418. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.50 (3H, уш.с, NH_3^+); 8.23 (1H, д, *J*=12.6, H-5); 7.77-7.72 (3H, м, H-8, H_{Ar}); 7.61-7.60 (3H, м, H_{Ar}); 3.78 (1H, д, *J*=10.3, CH); 3.48 (2H, д, *J*=10.3, CH_2); 3.17 (1H, т, *J*=10.3, CH); 3.09-3.04 (1H, уш.м, CH); 2.08-2.05 (1H, уш.м, CH); 1.96-1.90 (1H, уш.м, CH); 1.72-1.68 (2H, уш.м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 158.4 (д, *J*=260.9, 6-CF); 144.5 (д, *J*=10.7, 7-C); 141.7 (3-C); 134.7 (9-C); 134.4 (д, *J*=11.5, 10-C); 130.9 (4'-CH); 130.3 (2×2'-CH); 128.5 (2×3'-CH); 127.6 (1'-C); 119.9 (2-C); 111.1 (CN); 107.0 (д, *J*=28.9, 5-CH); 106.7 (8-CH); 52.5 (CH); 49.8 (CH_2); 46.4 (CH_2); 27.3 (CH_2); 22.2 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 380.1517; найдено: 380.1503.

7-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-фенил-6-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (31g). Соединение **31g** получено из бензофуроксана **29g** аналогично соединению **16a**. Выход 53%, оранжевый порошок. Т. пл. > 250 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=298 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN;

градиент B 15→70% (35 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=16.6 мин, чистота 95.6%. УФ-спектр, нм (EtOH): 298, 368, 450. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.35 (3H, уш.с, NH_3^+); 8.21 (1H, д, *J*=13.1, H-5); 7.76-7.72 (3H, м, H-8, H_{Ar}); 7.61-7.60 (3H, уш.м, H_{Ar}); 3.74 (2H, д, *J*=11.6, CH_2); 3.30-3.26 (1H, уш.м, CH); 3.06 (2H, т, *J*=11.6, CH_2); 2.11 (2H, д, *J*=10.9, CH_2); 1.77 (2H, кв, *J*=10.9, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 158.5 (д, *J*=259.4, 6-CF); 144.5 (д, *J*=10.7, 7-C); 141.6 (3-C); 134.7 (9-C); 134.2 (д, *J*=10.7, 10-C); 130.9 (4'-CH); 130.3 (2×2'-CH); 128.4 (2×3'-CH); 127.6 (1'-C); 119.9 (2-C); 111.2 (CN); 106.9 (д, *J*=28.9, 5-CH); 106.2 (8-CH); 47.9 (2×CH_2); 46.9 (2×CH_2); 29.3 (CH). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 380.1517; найдено: 380.1552.

7-(1-Метил(2-(метиламино)этил)амино))-3-фенил-6-фторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида гидрохлорид (31h). Соединение **31h** получено из бензофуроксана **29h** аналогично соединению **16a**. Выход 48%, оранжевый порошок. Т. пл. 219-220 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 15→70% (35 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=15.09 мин, чистота 95.0%. УФ-спектр, нм (EtOH): 300, 365, 466. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.33 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.16 (1H, д, *J*=13.9, H-5); 7.76-7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.62-7.57 (3H, м, H_{Ar}); 7.55 (1H, д, *J*=8.5, H-8); 3.98-3.73 (4H, уш.м, CH_2); 3.20 (3H, с, CH_3); 2.57 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 157.0 (д, *J*=259.4, 6-CF); 143.3 (д, *J*=10.7, 7-C); 140.8 (3-C); 134.69 (9-C); 132.6 (д, *J*=10.7, 10-C); 130.8 (4'-CH); 130.3 (2×2'-CH); 128.4 (2×3'-CH); 127.7 (1'-C); 119.8 (2-C); 111.2 (CN); 106.9 (д, *J*=29.8, 5-CH); 103.2 (8-CH); 50.0 (CH_3); 45.9 (CH_3); 38.9 (CH_2); 32.6 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{19}FN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 368.1498; найдено: 368.1510.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-фенил-6-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (32a). К смеси бензофуроксана **30a** (0.1 г, 0.28 ммоль) и бензоилацетонитрила (0.6 г, 0.42 ммоль) в хлороформе (15 мл) прибавляли триэтиламин (200 мкл, 1.4 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре 4 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали холодным хлороформом (3 мл) и перекристаллизовали из смеси этанол–толуол (4:1). Очищенный продукт растворяли в смеси хлороформа (2 мл) и метансульфоновой кислоты (50 мкл, 0.5 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре 2 ч. Растворитель упаривали, остаток растворяли в горячей воде (5 мл). Горячий раствор фильтровали и упаривали до ~1 мл. Продукт осаждали прибавлением смеси метанола (1 мл) и диэтилового эфира (10 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (3×3 мл), диэтиловым (3×3 мл) и петролейным эфиром (3×3 мл), сушили в вакууме. Выход 75%, оранжевый порошок. Т. пл. 252-255 °С. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20⟶60% (33 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.6 мин, чистота 98.5%. УФ-спектр, нм (EtOH): 224, 296, 363. ИК спектр, ν_{max}, $см^{-1}$: 3370, 2979, 2910, 2853, 2238, 1725, 1604, 1515, 1449, 1366, 1300, 1230, 1168, 1088, 987. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.92 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.54 (1H, с, H-8); 7.93 (1H, с, H-5); 7.74-7.71 (2H, м, H_{Ar}); 7.63-7.61 (3H, м, H_{Ar}); 3.46-3.44 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.37-3.34 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.37 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.5 (7-C); 142.4 (3-C); 136.4 (9-C); 135.3 (10-C); 134.9 (6-CCl); 131.1 (4’-CH); 130.2 (2×2’-CH); 128.5 (2×3’-CH); 127.5 (1’-C); 122.1 (5-CH); 120.6 (2-C); 111.0 (CN); 109.0 (8-CH); 47.7 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.9 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{17}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 382.1065; найдено: 382.1088.

7-(4-Метилпиперазин-1-ил)-3-фенил-6-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (32b). Соединение **32b** получено из

бензофуроксана **30b** аналогично соединению **32a**. Выход 82%, оранжевый порошок. Т. пл. 215-217 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (33 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.7 мин, чистота 98.5%. УФ-спектр, нм (EtOH): 224, 296, 359. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.96 (1H, уш.с, NH^+); 8.54 (1H, с, H-5); 7.95 (1H, с, H-8); 7.73-7.72 (2H, уш.м, H_{Ar}); 7.62-7.61 (3H, уш.м, H_{Ar}); 4.03-3.98 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.76 (2H, уш.д, *J*=10.9, CH_2); 3.63 (2H, уш.д, *J*=10.9, CH_2); 2.94 (3H, с, CH_3); 2.40 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.1 (7-C); 142.5 (3-C); 136.5 (6-CCl); 135.3 (9-C); 135.0 (10-C); 131.2 (4'-CH); 130.3 (2×2'-CH); 128.6 (2×3'-CH); 127.5 (1'-C); 122.1 (8-CH); 120.7 (2-C); 111.1 (CN); 109.2 (5-CH); 52.4 (2×CH_2); 47.7 (2×CH_2); 42.4 (CH_3); 39.8 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396.1222; найдено: 396.1259.

7-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-фенил-6-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (32g). Соединение **32g** получено из бензофуроксана **30g** аналогично соединению **32a**. Выход 60%, оранжевый порошок. Т. пл. 248-250 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (33 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=13.7 мин, чистота 97.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 231, 265, 299, 368. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.49 (1H, с, H-5); 8.07 (3H, уш.с, NH_3^+); 7.87 (1H, с, H-8); 7.71-7.70 (2H, уш.м, H_{Ar}); 7.62-7.61 (3H, уш.м, H_{Ar}); 3.62-3.58 (2H, уш.м, CH_2); 3.33-3.23 (1H, уш.м, CH); 2.97 (2H, т, *J*=10.5, CH_2); 2.38 (3H, с, $CH_3SO_3^-$); 2.10 (2H, уш.д, *J*=10.5, CH_2); 1.78 (2H, кв, *J*=10.5, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 153.0 (7-C); 142.5 (3-C); 136.9 (9-C); 136.0 (6-CCl); 134.9 (10-C); 131.5 (4'-CH); 130.7 (2×2'-CH); 128.9 (2×3'-CH); 127.9 (1'-C); 122.3 (5-CH); 120.9 (2-C); 111.6 (CN); 109.0 (8-CH); 49.5 (2×CH_2); 47.4 (2×CH_2); 40.2 ($CH_3SO_3^-$); 29.9 (CH). HRMS (ESI) вычислено

для $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396.1222; найдено: 396.1143.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-(*п*-толил)-6-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (33a). Соединение **33a** получено из бензофуроксана **30a** и *п*-толуоилацетонитрила (**15a**) аналогично соединению **32a**. Выход 73%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=16.2 мин, чистота 96.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 223, 247, 290, 440. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.02 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.52 (1H, с, H-5); 7.91 (1H, с, H-8); 7.62 (2H, д, *J*=8.2, H_{Ar}); 7.42 (2H, д, *J*=8.2, H_{Ar}); 3.45-3.44 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.35-3.34 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.42 (3H, с, CH_3); 2.39 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.8 (7-C); 142.9 (3-C); 141.6 (4'-C); 136.8 (9-C); 135.7 (10-C); 135.4 (6-CCl); 130.6 (2×2'-CH); 129.5 (2×3'-CH); 124.9 (1'-C); 122.5 (5-CH); 121.0 (2-C); 111.6 (CN); 109.4 (8-CH); 47.7 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$); 21.2 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396.1222; найдено: 396.1257.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-(*м*-толил)-6-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (33b). Соединение **33b** получено из бензофуроксана **30a** и *м*-толуоилацетонитрила (**15b**) аналогично соединению **32a**. Выход 69%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=295нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=15.9 мин, чистота 96.3%. УФ-спектр, нм (EtOH): 224, 246, 297, 368, 440. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.03 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.52 (1H, с, H-5); 7.92 (1H, с, H-8); 7.52-7.50 (3H, м, H_{Ar}); 7.44 (1H, т, *J*=4.5, H_{Ar}); 3.46-3.45 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.36-3.35 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.40 (3H, с, CH_3); 2.39 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.5 (7-C); 142.5 (3-C); 137.9 (3'-C); 136.5 (9-C); 135.4 (6-CCl); 134.9 (10-C); 131.8 (4'-CH); 130.4 (2'-CH); 128.6 (6'-CH); 127.4 (1'-C); 127.3 (5'-CH); 122.1 (5-CH); 120.6 (2-C); 111.1 (CN); 109.1 (8-CH); 47.7 (2×CH_2); 42.9

(2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$); 21.0 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396.1222; найдено: 396.1263.

3-(4-Метоксифенил)-7-(пиперазин-1-ил)-6-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (33c). Соединение **33c** получено из бензофуроксана **30a** и 4-метоксибензоилацетонитрила (**15c**) аналогично соединению **32a**. Выход 92%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=14.2 мин, чистота 93.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 225, 248, 291, 350, 446. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.93 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.54 (1H, с, H-5); 7.92 (1H, с, H-8); 7.70 (2H, д, *J*=8.5, H_{Ar}); 7.16 (2H, д, *J*=8.5, H_{Ar}); 3.86 (3H, с, OCH_3); 3.46-3.45 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.35-3.34 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.37 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 161.3 (4'-C); 151.3 (7-C); 142.3 (3-C); 136.2 (9-C); 135.3 (6-CCl); 134.9 (10-C); 132.2 (2×2'-CH); 122.1 (5-CH); 120.7 (1'-C); 119.1 (2-C); 113.9 (2×3'-CH); 111.3 (CN); 109.1 (8-CH); 55.5 (OCH_3); 47.8 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_3^+$ $[M+H]^+$: 412.1171; найдено: 412.1163.

3-(3-Метоксифенил)-7-(пиперазин-1-ил)-6-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (33d). Соединение **33d** получено из бензофуроксана **30a** и 3-метоксибензоилацетонитрила (**15d**) аналогично соединению **32a**. Выход 83%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=14.2 мин, чистота 94.3%. УФ-спектр, нм (EtOH): 222, 247, 293, 361, 442. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.04 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.53 (1H, с, H-5); 7.92 (1H, с, H-8); 7.54 (1H, т, *J*=7.9, H_{Ar}); 7.29-7.28 (1H, м, H_{Ar}); 7.26 (1H, уш.с, H_{Ar}); 7.21 (1H, д, *J*=7.9, H_{Ar}); 3.81 (3H, с, OCH_3); 3.45-3.44 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.34-3.33 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.39 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-

d$_6$), δ, м.д.: 159.0 (3’-C); 151.5 (7-C); 142.2 (3-C); 136.4 (9-C); 135.3 (6-CCl); 134.9 (10-C); 129.9 (4’-CH); 128.6 (1’-C); 122.3 (2’-CH); 122.1 (8-CH); 120.6 (2-C); 116.6 (6’-CH); 115.7 (5’-CH); 110.9 (CN); 109.9 (5-CH); 55.4 (OCH_3); 47.7 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{19}ClN_5O_3^+$ $[M+H]^+$: 412.1171; найдено: 412.1160.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-6-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (33e). Соединение **33e** получено из бензофуроксана **30a** и 4-фторбензоилацетонитрила (**15f**) аналогично соединению **32a**. Выход 57%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→70% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=13.8 мин, чистота 96.4%. УФ-спектр, нм (EtOH): 225, 246, 298, 369, 460. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.00 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.53 (1H, с, H-8); 7.93 (1H, с, H-5); 7.82-7.79 (2H, м, H_{Ar}); 7.50-7.46 (2H, м, H_{Ar}); 3.50-3.48 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.36-3.34 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.39 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*, Гц): 163.9 (д, *J*=249.2, 4’-CF); 151.9 (7-C); 142.0 (3-C); 136.8 (9-C); 135.8 (6-CCl); 135.3 (10-C); 133.5 (д, *J*=9.2, 2×2’-CH); 124.2 (1’-C); 122.5 (5-CH); 121.1 (2-C); 116.3 (д, *J*=22.2, 2×3’-CH); 111.5 (CN); 109.4 (8-CH); 48.1 (2×CH_2); 43.4 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{16}ClFN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 400.0971; найдено: 400.0925.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-(3-фторфенил)-6-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (33f). Соединение **33f** получено из бензофуроксана **30a** и 3-фторбензоилацетонитрила (**15g**) аналогично соединению **32a**. Выход 73%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→70% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=13.8 мин, чистота 96.3%. УФ-спектр, нм (EtOH): 226, 252, 293, 369, 442. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-*d*$_6$), δ, м.д. (*J*,

Гц): 8.98 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.54 (1H, с, H-5); 7.94 (1H, с, H-8); 7.69 (1H, кв, *J*=8.2, H_{Ar}); 7.60-7.56 (2H, м, H_{Ar}); 7.50 (1H, тд, J^3=8.2, J^4=1.6, H_{Ar}); 3.47-3.46 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.37-3.36 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.38 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 161.6 (д, *J*=245.4, 3'-CF); 151.7 (7-C); 141.1 (3-C); 136.5 (9-C); 135.5 (6-CCl); 134.8 (10-C); 131.0 (д, *J*=8.4, 5'-CH); 129.4 (д, *J*=9.2, 1'-C); 126.2 (д, *J*=2.3, 6'-CH); 122.1 (5-CH); 120.6 (2-C); 118.3 (д, *J*=20.7, 4'-CH); 117.2 (д, *J*=23.8, 2'-CH); 110.9 (CN); 108.9 (8-CH); 47.7 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{16}ClFN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 400.0971; найдено: 400.0952.

7-(Пиперазин-1-ил)-6-хлор-3-(4-хлорфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (33g). Соединение **33g** получено из бензофуроксана **30a** и 4-хлорбензоилацетонитрила (**15h**) аналогично соединению **32a**. Выход 85%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→70% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=16.5 мин, чистота 95.1%. УФ-спектр, нм (EtOH): 223, 255, 298, 369, 445. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.99 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.53 (1H, с, H-5); 7.93 (1H, с, H-8); 7.76 (2H, д, *J*=8.5, H_{Ar}); 7.72 (2H, д, *J*=8.5, H_{Ar}); 3.46 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.36 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.40 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.7 (7-C); 141.5 (3-C); 136.5 (9-C); 136.1 (4'-CCl); 135.5 (6-CCl); 134.9 (10-C); 132.3 (2×2'-CH); 128.9 (2×3'-CH); 126.3 (1'-C); 122.1 (5-CH); 120.6 (2-C); 111.1 (CN); 109.0 (8-CH); 47.7 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{16}Cl_2N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 416.0676; найдено: 416.0669.

7-(Пиперазин-1-ил)-6-хлор-3-(3-хлорфенил)хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (33h). Соединение **33h** получено из бензофуроксана **30a** и 3-хлорбензоилацетонитрила (**15i**) аналогично соединению **32a**. Выход 78%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент

В 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=17.6 мин, чистота 92.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 215, 245, 293, 373, 439. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.98 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.54 (1H, с, H-5); 7.94 (1H, с, H-8); 7.81 (1H, с, H_{Ar}); 7.74-7.65 (3H, м, H_{Ar}); 3.46-3.45 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.36-3.35 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.38 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.7 (7-C); 140.9 (3-C); 136.5 (9-C); 135.5 (6-CCl); 134.8 (3'-CCl); 133.0 (10-C); 131.2 (4'-CH); 130.8 (2'-CH); 129.9 (6'-CH); 129.4 (1'-C); 129.1 (5'-CH); 122.1 (5-CH); 120.6 (2-C); 110.9 (CN); 109.0 (8-CH); 47.7 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{19}H_{16}Cl_2N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 416.0676; найдено: 416.0653.

3-(3,4-Диметилфенил)-7-(пиперазин-1-ил)-6-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (33i). Соединение **33i** получено из бензофуроксана **30a** и 3,4-диметилбензоилацетонитрила (**15j**) аналогично соединению **32a**. Выход 76%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °C. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=18.4 мин, чистота 96.3%. УФ-спектр, нм (EtOH): 226, 247, 289, 347, 443. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.97 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.52 (1H, с, H-5); 7.92 (1H, с, H-8); 7.49 (1H, с, H_{Ar}); 7.44 (1H, д, *J*=7.8, H_{Ar}); 7.37 (1H, д, *J*=7.8, H_{Ar}); 3.45-3.44 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.35-3.34 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.39 (3H, с, $CH_3SO_3^-$); 2.33 (3H, с, CH_3); 2.31 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.4 (7-C); 142.5 (3-C); 139.9 (4'-C); 136.5 (9-C); 136.3 (3'-C); 135.3 (6-CCl); 134.9 (10-C); 130.8 (2'-CH); 129.6 (6'-CH); 127.7 (5'-CH); 124.8 (1'-C); 122.0 (5-CH); 120.6 (2-C); 111.4 (CN); 109.2 (8-CH); 47.7 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO_3^-$); 19.6 (CH_3); 19.4 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{21}H_{21}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 410.1378; найдено: 410.1377.

3-(3-Бром-4-метилфенил)-7-(пиперазин-1-ил)-6-хлорхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида метансульфонат (33j). Соединение **33j** получено из бензофуроксана **30a** и 3-бром-4-метилбензоилацетонитрила (**15l**) аналогично

соединению **32a**. Выход 79%, оранжевый порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=290 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→70% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=18.9 мин, чистота 97.6%. УФ-спектр, нм (EtOH): 222, 256, 292, 368, 443. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.98 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.53 (1H, с, H-5); 7.96 (1H, с, H-8); 7.92 (1H, с, H_{Ar}); 7.65 (1H, д, *J*=8.1, H_{Ar}); 7.61 (1H, д, *J*=8.1, H_{Ar}); 3.47-3.46 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.36-3.35 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.46 (3H, с, CH_3); 2.39 (3H, с, $CH_3SO_3^-$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д.: 151.7 (7-C); 140.9 (3-C); 140.8 (4'-C); 136.4 (9-C); 135.5 (10-C); 134.8 (6-CCl); 133.5 (2'-CH); 131.3 (6'-CH); 129.6 (5'-CH); 126.8 (1'-C); 123.8 (3'-CBr); 122.1 (5-CH); 120.6 (2-C); 111.1 (CN); 109.0 (8-CH); 47.7 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 39.8 ($CH_3SO^-_3$); 22.7 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{18}BrClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 476.0306 (97.3%); найдено: 476.0293.

Общая методика синтеза галогенопроизводных 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида 34-35 и 37-41. Бензофуроксаны **2a**,**d**,**j**,**k** (2.4 ммоль) были получены по ранее описанной методике [189] и растворены в смеси 10 мл сухого хлороформа и триэтиламина (10 мл). К полученной смеси прибавляли соответствующие трифторметилзамещенные 1,3-дикарбонильные соединения (12 ммоль) и выдерживали реакционную массу при комнатной температуре 8 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ) растворитель концентрировали в вакууме и образовавшийся продукт осаждали смесью дихлорметан–гексан (1:3). Остаток очищали флэш-хроматографией (толуол–этилацетат, 5:1). Свойства соединений **34-35** и **37-41**, за исключением производных **35a** и **37a**, соответствуют описанным в литературе [122, 190-192].

2-Ацетил-7-фтор-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксид (35a). Соединение **35a** получено из бензофуроксана **2d** и 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона в соответствии с общей методикой. Выход 72%, желтые кристаллы. Т. пл 153-155 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.60

(1H, дд, J^3=9.8, J^4=5.1, H-8); 8.24 (1H, дд, J^3=9.0, J^4=2.7, H-5); 8.01 (1H, тд, J^3=9.0, J^4=2.7, H-6); 2.61 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 191.4 (CO); 164.8 (д, *J*=256.9, 7-CF); 139.8 (д, *J*=11.5, 9-C); 139.2 (2-C); 135.8 (10-C); 127.7 (кв, *J*=33.7, 3-C); 123.7 (д, *J*=9.9, 5-CH); 122.9 (д, *J*=26.1, 6-CH); 119.1 (кв, *J*=272.9, CF_3); 105.3 (д, *J*=28.4, 8-CH). HRMS (ESI) вычислено для $C_{11}H_7F_4N_2O_3^+$ $[M+H]^+$: 291.0387; найдено: 291.0414.

7-Фтор-2-(2,2,2-трифторацетил)-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксид (36a). К смеси бензофуроксана **2d** (0.5 г, 3.25 ммоль) и триэтиламина (10 мл) прибавляли 1,1,1,5,5,5-гексафтор-2,4-пентандион (3.4 г, 16.3 ммоль) и перемешивали реакционную массу при комнатной температуре 8 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ) растворитель концентрировали в вакууме. Сухой остаток очищали колоночной хроматографией (толуол–диэтиловый эфир, 5:0→5:1) и осаждали полученный продукт смесью дихлорметан–гексан (1:3). Выход 7 мг (6%), желтый порошок. Т. пл 119-121 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.67 (1H, дд, J^3=9.8, J^4=6.2, H-8); 8.30 (1H, дд, J^3=9.2, J^4=3.1, H-5); 8.14-8.12 (1H, м, H-6). HRMS (ESI) вычислено для $C_{11}H_4F_7N_2O_3^+$ $[M+H]^+$: 345.0105; найдено: 345.0113.

6,7-Дифтор-2-(2,2,2-трифторацетил)-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксид (36b). Соединение **36b** получено из бензофуроксана **2j** и 1,1,1,5,5,5-гексафтор-2,4-пентандиона аналогично соединению **36a**. Выход 3%, желтый порошок. Т. пл 136-138 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.71 (1H, дд, J^3=10.1, J^4=7.6, H-8); 8.63 (1H, дд, J^3=9.7, J^4=7.6, H-5). HRMS (ESI) вычислено для $C_{11}H_3F_8N_2O_3^+$ $[M+H]^+$: 363.0010; найдено: 363.0002.

2-(2,2,2-Трифторацетил)-3-трифторметил-6,7-дихлорхиноксалин 1,4-диоксид (36c). Соединение **36c** получено из бензофуроксана **2k** и 1,1,1,5,5,5-гексафтор-2,4-пентандиона аналогично соединению **36a**. Выход

9%, желтый порошок. Т. пл 155-157 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.87 (1H, с, H-8); 8.74 (1H, с, H-5). HRMS (ESI) вычислено для $C_{11}H_3Cl_2F_6N_2O_3^+$ $[M+H]^+$: 394.9419; найдено: 394.9428.

2-Пропионил-7-фтор-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксид (37a). Соединение **37a** получено из бензофуроксана **2d** и 1,1,1-трифторгексан-2,4-диона в соответсвии с общей методикой. Выход 83%, желтые кристаллы. Т. пл. 159-160 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.60 (1H, дд, J^3=9.9, J^4=4.8, H-8); 8.24 (1H, уш.д, *J*=7.8, H-5); 8.01 (1H, тд, J^3=7.8, J^4=2.5, H-6); 2.92 (2H, кв, *J*=7.2, **CH$_2$**CH$_3$); 1.16 (3H, т, *J*=7.2, CH$_2$**CH$_3$**). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 194.6 (CO); 164.8 (д, *J*=256.3, 7-CF); 139.8 (д, *J*=12.2, 9-C); 139.1 (2-C); 135.9 (10-C); 127.9 (кв, *J*=36.6, 3-C); 123.7 (д, *J*=9.9, 5-CH); 122.8 (д, *J*=25.9, 6-CH); 119.1 (д, *J*=273.9, CF$_3$); 105.3 (д, *J*=28.2, 8-CH). HRMS (ESI) вычислено для $C_{12}H_9F_4N_2O_3^+$ $[M+H]^+$: 305.0544; найдено: 305.0507.

2-Пропионил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксид (37d). Соединение **37d** получено из бензофуроксана **2a** и 1,1,1-трифторгексан-2,4-диона в соответствии с общей методикой. Выход 59%, желтые кристаллы. Т. пл. 178-179 °C (139-140 °C, [186]). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.52 (1H, дд, J^3=8.2, J^4=1.6, H-8); 8.46 (1H, дд, J^3=8.2, J^4=1.6, H-5); 8.12 (1H, тд, J^3=7.0, J^4=1.6, H-7); 8.08 (1H, тд, J^3=7.0, J^4=1.6, H-6); 2.92 (2H, кв, *J*=7.0, **CH$_2$**CH$_3$); 1.16 (3H, т, *J*=7.0, CH$_2$**CH$_3$**). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 194.9 (CO); 138.4 (9-C); 138.4 (2-C); 138.3 (10-C); 134.2 (6-CH); 133.4 (7-CH); 128.2 (кв, *J*=32.0, 3-C); 120.1 (8-CH); 119.7 (5-CH); 119.2 (кв, *J*=273.8, CF$_3$); 35.2 (**CH$_2$**CH$_3$); 7.1 (CH$_2$**CH$_3$**).

7-(Пиперазин-1-ил)-3-трифторметил-2-этоксикарбонилхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (43a). К раствору 7-фтор-3-трифторметил-3-этоксикарбонилхиноксалин 1,4-диоксида **34a** (0.15 г, 0.47 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) прибавляли *N*-Boc-пиперазин (0.26 г, 1.4 ммоль) и

перемешивали смесь при комнатной температуре 5 ч. По окончании реакции (контроль реакции по ТСХ) реакционную смесь упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией (хлороформ–ацетон, 10:1) и перекристаллизовывали из смеси дихлорметан–*н*-гексан. Полученный Boc-полупродукт **43a** растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и прибавляли 3М раствор HCl в диэтиловом эфире (2 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 3 ч и концентрировали в вакууме. Оранжевые кристаллы, полученные после упаривания раствора, растворяли в воде (1 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Продукт осаждали прибавлением смеси метанола (1 мл) и диэтилового эфира (5 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (3×3 мл), диэтиловым эфиром (3×3 мл) и *н*-гексаном (3×3 мл), сушили в вакууме. Выход 46%, оранжевый порошок. Т. пл. 200-202 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=335 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.9 мин, чистота 98.3%. УФ-спектр, нм (EtOH): 272, 302, 337, 382. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.64 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.27 (1H, д, *J*=9.0, H-5); 7.84 (1H, д, *J*=9.0, H-6); 7.48 (1H, с, H-8); 4.45 (2H, кв, *J*=7.0, O**CH_2**CH_3); 3.82-3.80 (4H, м, 2×CH_2); 3.27-3.26 (4H, м, 2×CH_2); 1.32 (3H, т, *J*=7.0, OCH_2**CH_3**). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 158.1 (CO); 152.9 (7-C); 139.6 (9-C); 133.6 (2-C); 131.5 (10-C); 124.3 (кв, *J*=33.6, 3-C); 122.7 (6-CH); 121.4 (5-CH); 119.3 (кв, *J*=272.4, CF_3); 97.8 (8-CH); 63.5 (O**CH_2**CH_3); 43.6 (2×CH_2); 42.7 (2×CH_2); 13.6 (OCH_2**CH_3**). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{18}F_3N_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 387.1275; найдено: 387.1250.

7-(Пиперазин-1-ил)-6-фтор-3-трифторметил-2-этоксикарбонилхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (43b). Соединение **43b** получено из хиноксалина **34b** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 42%, оранжевый порошок. Т. пл. 208-209 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=340 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01

М) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→80% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=11.3 мин, чистота 96.5%. УФ-спектр, нм (EtOH): 213, 272, 342, 382. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.69 (2H, с, NH_2^+); 8.24 (1H, д, *J*=12.9, H-5); 7.73 (1H, д, *J*=8.2, H-8); 4.47 (2H, кв, *J*=7.0, O**C**$\mathbf{H_2}$$CH_3$); 3.62-3.61 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.29-3.28 (4H, уш.м, 2×CH_2); 1.32 (3H, т, *J*=7.0, OCH_2**C**$\mathbf{H_3}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 157.9 (CO); 157.9 (д, *J*=259.2, 7-CF); 144.9 (д, *J*=10.7, 6-C); 136.3 (2-C); 133.9 (д, *J*=11.5, 9-C); 133.4 (10-C); 126.6 (д, *J*=33.7, 3-C); 119.0 (кв, *J*=273.8, CF_3); 107.0 (д, *J*=29.1, 8-CH); 105.9 (5-CH); 63.7 (O**C**$\mathbf{H_2}$$CH_3$); 46.3 (2×$CH_2$); 42.3 (2×$CH_2$); 13.7 ($OCH_2$**C**$\mathbf{H_3}$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{17}F_4N_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 405.1180; найдено: 405.1233.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-трифторметил-6-хлор-2-этоксикарбонилхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (43c). Соединение **43c** получено из хиноксалина **34c** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 83%, оранжевый порошок. Т. пл. 253-254 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=280 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 М) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→80% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=13.9 мин, чистота 96.6%. УФ-спектр, нм (EtOH): 235, 267, 282, 345, 393. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.97 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.50 (1H, с, H-8); 7.86 (1H, с, H-5); 4.47 (2H, кв, *J*=7.0, O**C**$\mathbf{H_2}$$CH_3$); 4.31-4.30 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.46-3.45 (4H, уш.м, 2×CH_2); 1.32 (3H, кв, *J*=7.0, OCH_2**C**$\mathbf{H_3}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 157.8 (CO); 152.8 (7-C); 138.0 (9-C); 134.6 (2-C); 134.4 (10-C); 133.8 (6-CCl); 127.3 (д, *J*=33.7, 3-C); 121.9 (5-CH); 118.9 (кв, *J*=272.9, CF_3); 108.6 (8-CH); 63.8 (O**C**$\mathbf{H_2}$$CH_3$); 47.6 (2×$CH_2$); 42.9 (2×$CH_2$); 13.7 ($OCH_2$**C**$\mathbf{H_3}$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{17}ClF_3N_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 421.0885; найдено: 421.0883.

2-Ацетил-7-(пиперазин-1-ил)-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (44a). Соединение **44a** получено из хиноксалина **35a** и *N*-Boc-

пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 81%, оранжевый порошок. Т. пл. 260-261 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=336 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 10→90% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.3 мин, чистота 94.6%. УФ-спектр, нм (EtOH): 216, 271, 301, 336, 381. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.73 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.30 (1H, д, *J*=9.6, H-5); 7.86 (1H, д, *J*=9.6, H-6); 7.51 (1H, с, H-8); 3.83-3.82 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.24-3.22 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.58 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 191.9 (CO); 152.9 (7-C); 139.6 (9-C); 138.8 (10-C); 131.4 (д, *J*=9.2, 2-C); 124.2 (д, *J*=33.7, 3-C); 122.5 (5-CH); 121.4 (6-CH); 119.5 (кв, *J*=272.9, CF_3); 97.6 (8-CH); 43.7 (2×CH_2); 42.1 (2×CH_2); 29.3 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{16}F_3N_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 357.1169; найдено: 357.1197.

2-Ацетил-7-(пиперазин-1-ил)-6-фтор-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (44b). Соединение **44b** получено из хиноксалина **35b** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 63%, оранжевый порошок. Т. пл. 255-257 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=335 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→80% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=9.6 мин, чистота 96.0%. УФ-спектр, нм (EtOH): 216, 274, 334, 381, 423. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.79 (2H, с, NH_2^+); 8.24 (1H, д, *J*=12.9, H-5); 7.74 (1H, д, *J*=7.8, H-8); 3.65-3.64 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.29-3.27 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.59 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 191.5 (CO); 157.5 (д, *J*=259.2, 6-CF); 144.9 (д, *J*=10.7, 7-C); 138.5 (9-C); 136.2 (2-C); 133.5 (д, *J*=11.5, 10-C); 126.4 (д, *J*=34.5, 3-C); 119.1 (кв, *J*=273.8, CF_3); 106.8 (д, *J*=29.1, 5-CH); 105.7 (8-CH); 46.3 (2×CH_2); 42.2 (2×CH_2); 29.3 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{15}F_4N_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 375.10759; найдено: 375.1167.

2-Ацетил-7-(пиперазин-1-ил)-3-трифторметил-6-хлорхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (44c). Соединение **44c** получено из хиноксалина **35c** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 78%, оранжевый порошок. Т. пл. >260 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=340 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 10→90% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=14.0 мин, чистота 97.4%. УФ-спектр, нм (EtOH): 222, 244, 282, 342, 391. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.82 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.52 (1H, с, H-5); 7.86 (1H, с, H-8); 3.53-3.51 (4H, м, 2×CH_2); 3.31-3.30 (4H, м, 2×CH_2); 2.60 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 191.4 (CO); 152.8 (7-C); 138.9 (9-C); 137.9 (10-C); 134.2 (6-CCl); 134.1 (2-C); 127.1 (д, *J*=33.7, 3-C); 121.7 (5-CH); 119.1 (кв, *J*=273.7, CF_3); 108.2 (8-CH); 47.4 (2×CH_2); 42.5 (2×CH_2); 29.2 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{15}ClF_3N_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 391.0779; найдено: 391.0797.

7-(Пиперазин-1-ил)-2-пропионил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (45a). Соединение **45a** получено из хиноксалина **37a** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 76%, оранжевый порошок. Т. пл. 180-182 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→80% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=16.2 мин, чистота 95.5%. УФ-спектр, нм (EtOH): 272, 302, 337, 371, 382. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.99 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.31 (1H, д, *J*=8.0, H-5); 7.86 (1H, д, *J*=8.0, H-6); 7.52 (1H, с, H-8); 3.79-3.77 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.45-3.44 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.90-2.88 (2H, уш.м, **CH_2**CH_3); 1.14-1.11 (3H, уш.м, CH_2**CH_3**). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 195.2 (CO); 152.9 (7-C); 139.6 (9-C); 138.7 (2-C); 131.4 (10-C); 124.4 (д, *J*=33.6, 3-C); 122.6 (6-CH); 121.4 (5-CH); 119.5 (кв, *J*=272.4, CF_3); 97.6 (8-CH); 43.8 (2×CH_2); 42.4 (2×CH_2); 35.1 (**CH_2**CH_3); 7.2 (CH_2**CH_3**). HRMS (ESI) вычислено для $C_{11}H_4F_7N_2O_3^+$ $[M+H]^+$: 371.1326; найдено: 371.1338.

7-(Пиперазин-1-ил)-2-пропионил-6-фтор-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (45b). Соединение **45b** получено из хиноксалина **37b** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 58%, оранжевый порошок. Т. пл. >260 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=335 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 10→90% (45 мин), fl – 1 млц/мин): R_t=14.5 мин, чистота 95.4%. УФ-спектр, нм (EtOH): 216, 274, 335, 388. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.77 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.24 (1H, д, *J*=12.9, H-5); 7.74 (1H, д, *J*=8.2, H-8); 3.64-3.62 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.37-3.35 (4H, м, 2×CH_2); 2.90 (2H, кв, *J*=7.3, **CH_2**CH_3); 1.14 (3H, т, *J*=7.3, CH_2**CH_3**). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 194.7 (CO); 157.5 (д, *J*=259.2, 6-CF); 144.8 (д, *J*=11.5, 7-C); 138.4 (9-C); 136.2 (2-C); 133.5 (д, *J*=34.5, 10-C); 126.5 (д, *J*=34.5, 3-C); 118.3 (кв, *J*=273.8, CF_3); 106.8 (д, *J*=29.1, 5-CH); 105.6 (8-CH); 46.2 (2×CH_2); 42.2 (2×CH_2); 35.1 (**CH_2**CH_3); 7.1 (CH_2**CH_3**). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{16}F_4N_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 389.1231; найдено: 389.1221.

7-(Пиперазин-1-ил)-2-пропионил-3-трифторметил-6-хлорхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (45c). Соединение **45c** получено из хиноксалина **37c** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 45%, оранжевый порошок. Т. пл. 257-258 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→80% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=15.8 мин, чистота 97.3%. УФ-спектр, нм (EtOH): 223, 244, 342, 392. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.03 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.51 (1H, с, H-8); 7.85 (1H, с, H-5); 3.47-3.46 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.35-3.33 (4H, уш.м, 2×CH_2); 2.90 (2H, кв, *J*=6.8, **CH_2**CH_3); 1.13 (3H, т, *J*=6.8, CH_2**CH_3**). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 194.8 (CO); 152.8 (7-C); 138.9 (9-C); 138.0 (2-C); 134.3 (10-C); 134.3 (6-CCl); 127.3 (д, *J*=34.3, 3-C); 121.6 (5-CH); 119.2 (кв, *J*=273.2, CF_3); 108.4 (8-CH); 47.6 (2×CH_2); 42.9 (2×CH_2); 30.7 (**CH_2**CH_3); 7.2 (CH_2**CH_3**). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{17}ClF_3N_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 405.0936; найдено: 405.0947.

2-Бензоил-7-(пиперазин-1-ил)-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (46a). Соединение **46a** получено из хиноксалина **38a** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 74%, оранжевый порошок. Т. пл. 234-236 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=340 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 10→90% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=8.79 мин, чистота 97.73%. УФ-спектр, нм (EtOH): 206, 275, 340, 383. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.65 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.38 (1H, д, *J*=9.8, H-5); 8.09 (2H, д, *J*=7.8, H_{Ar}); 7.89 (1H, д, *J*=9.8, H-6); 7.75 (1H, т, *J*=7.8, H_{Ar}); 7.58 (2H, т, *J*=7.8, H_{Ar}); 7.49 (1H, с, H-8); 3.82-3.81 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.25-3.24 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 184.6 (CO); 152.9 (7-C); 139.9 (9-C); 137.4 (1'-C); 135.2 (4'-CH); 134.1 (2-C); 132.0 (10-C); 129.3 (2×2'-CH); 129.2 (2×3'-CH); 124.7 (д, *J*=46.7, 3-C); 122.6 (6-CH); 121.5 (5-CH); 119.5 (кв, *J*=272.9, CF_3); 97.8 (8-CH); 43.7 (2×CH_2); 42.1 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{18}F_3N_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 419.1326; найдено: 419.1327.

2-Бензоил-7-(пиперазин-1-ил)-6-фтор-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (46b) и **2-бензоил-6,7-ди(пиперазин-1-ил)-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида дигидрохлорид (46d).** К раствору 6,7-дифтор-3-трифторметил-3-этоксикарбонилхиноксалин 1,4-диоксида **38b** (0.2 г, 0.54 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) прибавляли *N*-Boc-пиперазин (0.3 г, 1.6 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре 5 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали в вакууме, разделяли Boc-полупродукты **46b** и **46d** колоночной хроматографией (хлороформ–этил ацетат, 5:1) и кристаллизовали из смеси дихлорметан–*н*-гексан. Полученные индивидуальные Boc-производные **46b** и **46d** растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и прибавляли 3M раствор HCl в диэтиловом эфире (2 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 3 ч и концентрировали в вакууме. Оранжевые кристаллы, полученные после упаривания растворов, растворяли в воде (1 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Продукты **46b** и **46d** осаждали прибавлением смеси метанола (1 мл) и диэтилового эфира (5 мл). Образовавшиеся

осадки отфильтровывали, промывали ацетоном (3×3 мл), диэтиловым эфиром (3×3 мл) и *н*-гексаном (3×3 мл), сушили в вакууме.

Выход 120 мг (52%) производного **46b** в виде гидрохлорида, оранжевый порошок. Т. пл. 215-216 °С (разл.). *Rf*=0.47, элюент хлороформ–ацетон, 5:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм С-18 4.6×250 мм, LW=270 нм, элюент: А – H_3PO_4 (0.01 М) pH=2.6, В – MeCN; градиент В 20→80% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=14.7 мин, чистота 95.1%. УФ-спектр, нм (EtOH): 271, 338, 391. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.71 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.32 (1H, д, *J*=12.5, H-5); 8.10 (2H, д, *J*=8.2, H_{Ar}); 7.76 (1H, т, *J*=7.4, H_{Ar}); 7.71 (1H, д, *J*=8.2, H-8); 7.59 (2H, т, *J*=7.4, H_{Ar}); 3.62-3.60 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.29-3.28 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 184.3 (CO); 157.6 (д, *J*=259.2, 6-CF); 144.9 (д, *J*=11.5, 7-C); 137.3 (9-C); 136.7 (2-C); 135.3 (4’-CH); 134.3 (д, *J*=11.5, 10-C); 134.0 (1’-C); 129.4 (2×2’-CH); 129.3 (2×3’-CH); 127.6 (д, *J*=32.9, 3-C); 119.3 (кв, *J*=272.9, CF_3); 107.0 (д, *J*=28.4, 5-CH); 105.9 (д, *J*=3.1, 8-CH); 46.3 (2×CH_2); 42.3 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{17}F_4N_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 437.1231; найдено: 437.1253.

Выход 54 мг (20%) производного **46d** в виде дигидрохлорида, оранжевый порошок. Т. пл. >260 °С (разл.). *Rf*=0.29, элюент хлороформ–ацетон, 5:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм С-18 4.6×250 мм, LW=335 нм, элюент: А – H_3PO_4 (0.01 М) pH=2.6, В – MeCN; градиент В 10→90% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.8 мин, чистота 97.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 258, 338, 441. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.99 (2H, д, *J*=7.8, H_{Ar}); 7.81 (1H, с, H-8); 7.73 (2H, т, *J*=7.8, H_{Ar}); 7.66 (1H, с, H-5); 7.56 (1H, т, *J*=7.8, H_{Ar}); 3.52-3.50 (8H, уш.м, 4×CH_2); 3.35-3.32 (8H, уш.м, 4×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 185.1 (CO); 150.6 (7-C); 149.8 (6-C); 144.9 (9-C); 136.9 (2-C); 136.0 (1’-C); 135.7 (4’-CH); 134.5 (10-C); 130.1 (2×2’-CH); 129.7 (2×3’-CH); 127.9 (д, *J*=33.7, 3-C); 121.5 (кв, *J*=275.3, CF_3); 107.9 (8-CH); 107.1 (5-CH); 49.7 (2×CH_2); 47.7 (2×CH_2); 46.3 (CH_2); 46.1 (CH_2); 43.1 (CH_2); 43.1 (CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{24}H_{26}F_3N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 503.2013; найдено: 503.2008.

2-Бензоил-7-(пиперазин-1-ил)-3-трифторметил-6-хлорхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (46c). Соединение **46c** получено из хиноксалина **38c** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 84%, оранжевый порошок. Т. пл. 243-244 °C(разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=345 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 10→90% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=17.5 мин, чистота 96.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 258, 284, 345, 394. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.88 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.57 (1H, с, H-8); 8.10 (2H, д, *J*=7.8, H_{Ar}); 7.82 (1H, с, H-5); 7.74-7.72 (1H, м, H_{Ar}); 7.59 (2H, т, *J*=7.8, H_{Ar}); 3.51-3.50 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.29-3.27 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 184.2 (CO); 152.7 (7-C); 139.9 (9-C); 138.3 (10-C); 137.7 (1'-C); 135.4 (4'-CH); 134.9 (6-CCl); 134.0 (д, *J*=24.5, 3-C); 131.8 (2-C); 129.3 (2×2'-CH); 129.2 (2×3'-CH); 121.9 (5-CH); 108.3 (8-CH); 119.1 (кв, *J*=274.5, CF_3); 47.4 (2×CH_2); 42.6 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{17}ClF_3N_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 453.0936; найдено: 453.0918.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-трифторметил-2-(фуран-2-карбонил)хиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (47a). Соединение **47a** получено из хиноксалина **39a** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 71%, оранжевый порошок. Т. пл. 220-221 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=340 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 10→90% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=11.0 мин, чистота 97.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 217, 248, 275, 297, 341, 384, 460. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.60 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.37 (1H, д, *J*=8.9, H-5); 8.20-8.18 (1H, уш.м, C_4H_3O); 7.89 (1H, д, *J*=8.9, H-6); 7.85-7.83 (1H, уш.м, C_4H_3O); 7.50 (1H, с, H-8); 6.82-6.81 (1H, уш.м, C_4H_3O); 3.81-3.80 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.24-3.21 (4H, м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 170.5 (CO); 152.9 (7-C); 150.6 (**C**$_4$**H**$_3$O); 149.5 (**C**$_4$H$_3$O); 140.0 (9-C); 136.3 (2-C); 131.9 (10-C); 125.4 (д *J*=32.9, 3-C); 123.6 (**C**$_4$**H**$_3$O); 122.7 (6-CH); 121.5 (5-CH); 119.5 (д, *J*=273.8, CF_3); 113.6 (**C**$_4$**H**$_3$O); 97.9 (8-CH); 43.7 (2×CH_2); 42.1 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{18}H_{16}F_3N_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 409.1118; найдено: 409.1078.

7-(Пиперазин-1-ил)-6-фтор-3-трифторметил-2-(фуран-2-карбонил)хиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (47b) и **6,7-(дипиперазин-1-ил)-3-трифторметил-2-(фуран-2-карбонил)хиноксалин 1,4-диоксида дигидрохлорид (47d).** Соединения **47b** и **47d** получены из хиноксалина **39b** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединениям **46b** и **46d**.

Выход 47% производного **47b** в виде гидрохлорида, оранжевый порошок. Т. пл. 246-248 °С (разл.). *Rf*=0.52, элюент хлороформ–ацетон, 5:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→80% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.0 мин, чистота 95.5%. УФ-спектр, нм (EtOH): 216, 276, 293, 338, 387, 418. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.58 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.33 (1H, д, *J*=12.9, H-5); 8.23-8.20 (1H, уш.м, C_4H_3O); 7.86-7.85 (1H, уш.м, C_4H_3O); 7.73 (1H, д, *J*=8.2, H-8); 6.83-6.82 (1H, м, C_4H_3O); 3.61-3.59 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.29-3.28 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 170.1 (CO); 157.7 (д, *J*=260.7, 6-CF); 150.9 (**C$_4$H$_3$O**); 150.1 (**C**$_4$H$_3$O); 144.9 (д, *J*=11.5, 7-C); 136.7 (2-C); 136.1 (д, *J*=4.6, 9-C); 134.3 (д, *J*=12.3, 10-C); 130.1 (д, *J*=29.1, 3-C); 124.1 (**C$_4$H$_3$O**); 119.1 (д, *J*=241.5, CF_3); 113.6 (**C$_4$H$_3$O**); 107.1 (д, *J*=30.5, 5-CH); 106.1 (д, *J*=4.6, 8-CH); 46.4 (2×CH_2); 42.3 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{18}H_{15}F_4N_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 427.1024; найдено: 427.1030.

Выход 25% производного **47d** в виде дигидрохлорида, оранжевый порошок. Т. пл. >260 °С (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=335 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 10→90% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=8.55 мин, чистота 98.0%. *Rf*=0.36, элюент хлороформ–ацетон, 5:1. УФ-спектр, нм (EtOH): 209, 247, 274, 332, 442. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.66 (4H, уш.с, NH_2^+); 8.20-8.17 (1H, уш.м, C_4H_3O); 7.80-7.79 (1H, м, C_4H_3O); 7.63 (1H, с, H-8); 7.48 (1H, с, H-5); 6.81-6.79 (1H, уш.м, C_4H_3O); 3.98-3.92 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.53-3.51 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.36-3.26 (8H, уш.м, 4×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 170.8 (CO); 150.5 (**C$_4$H$_3$O**); 148.3 (7-C); 148.2 (9-C); 147.3 (6-C); 147.3 (2-C); 134.4 (10-C); 133.9 (**C**$_4$H$_3$O); 125.9 (д, *J*=32.2, 3-C); 123.5 (**C$_4$H$_3$O**); 119.6 (д, *J*=273.8, CF_3); 113.6

(**C_4H_3**O); 103.4 (8-CH); 102.2 (5-CH); 53.3 (2×CH_2); 48.8 (3×CH_2); 48.6 (3×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{22}H_{24}F_3N_6O_4^+$ $[M+H]^+$: 493.1806; найдено: 493.1803.

7-(Пиперазин-1-ил)-3-трифторметил-2-(фуран-2-карбонил)-6-хлорхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (47c). Соединение **47c** получено из хиноксалина **39c** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 82%, оранжевый порошок. Т. пл. >260 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=300 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 10→90% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=13.0 мин, чистота 96.4%. УФ-спектр, нм (EtOH): 291, 374, 499. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.53 (1H, с, H-5); 8.14-8.11 (1H, уш.м, C_4H_3O); 7.83 (1H, с, H-8); 7.76-7.75 (1H, уш.м, C_4H_3O); 6.80-6.79 (1H, м, C_4H_3O); 3.45-3.43 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.31-3.30 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 170.4 (CO); 153.5 (7-C); 151.5 (**C_4H_3**O); 150.4 (**C**$_4H_3$O); 138.8 (9-C); 136.9 (10-C); 135.5 (д, *J*=3.8, 2-C); 135.4 (6-CCl); 128.4 (кв, *J*=32.9, 3-C); 124.8 (**C_4H_3**O); 122.2 (5-CH); 121.1 (кв, *J*=265.1, CF_3); 114.2 (**C_4H_3**O); 92.3 (8-CH); 47.7 (2×CH_2); 43.1 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{18}H_{15}ClF_3N_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 443.0728; найдено: 443.0734.

7-(Пиперазин-1-ил)-2-(тиофен-2-карбонил)-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (48a). Соединение **48a** получено из хиноксалина **40a** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 87%, оранжевый порошок. Т. пл. 210-212 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=470 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60→70% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=16.72 мин, чистота 94.9%. УФ-спектр, нм (EtOH): 235, 274, 301, 339, 383, 462. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.65 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.38 (1H, д, *J*=9.4, H-5); 8.25 (1H, д, *J*=5.1, C_4H_3S); 8.18 (1H, д, *J*=4.3, C_4H_3S); 7.89 (1H, д, *J*=9.4, H-6); 7.51 (1H, с, H-8); 7.28 (1H, т, *J*=4.3, C_4H_3S); 3.81-3.80 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.24-3.22 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 176.51 (CO); 152.91 (7-C); 140.97 (9-C); 140.07 (2-C); 138.05 (**C_4H_3**S); 137.98 (**C**$_4H_3$S); 137.73 (**C_4H_3**S); 136.88

(10-C); 132.00 (3-C); 129.38 (**C_4H_3S**); 122.58 (6-CH); 121.9 (кв, *J*=274.5, CF_3); 121.47 (5-CH); 97.9 (8-CH); 43.64 (2×CH_2); 42.06 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{18}H_{16}F_3N_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 425.0890; найдено: 425.0890.

7-(Пиперазин-1-ил)-2-(тиофен-2-карбонил)-6-фтор-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (48b) и **7-(дипиперазин-1-ил)-2-(тиофен-2-карбонил)-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (48d).** Соединения **48b** и **48d** получены из хиноксалина **40b** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединениям **46b** и **46d**.

Выход 59% производного **48b** в виде гидрохлорида, оранжевый порошок. Т. пл. 226-228 °C (разл.). *Rf*=0.54, элюент хлороформ–ацетон, 5:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=330 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60→70% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=12.32 мин, чистота 94.4%. УФ-спектр, нм (EtOH): 241, 337, 444. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.71 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.32 (1H, д, *J*=12.9, H-5); 8.28 (1H, д, *J*=4.0, C_4H_3S); 8.18 (1H, д, *J*=4.0, C_4H_3S); 7.73 (1H, д, *J*=8.2, H-8); 7.29 (1H, т, *J*=4.0, C_4H_3S); 3.62-3.60 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.39-3.38 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 176.6 (CO); 158.1 (д, *J*=259.2, 6-CF); 145.3 (д, *J*=10.7, 7-C); 142.3 (9-C); 138.8 (2-C); 138.7 (**C**$_4H_3S$); 138.4 (**C_4H_3**S); 137.2 (**C_4H_3**S); 134.7 (д, *J*=10.7, 10-C); 129.9 (**C_4H_3**S); 127.9 (кв, *J*=33.7, 3-C); 119.6 (кв, *J*=272.2, CF_3); 107.4 (д, *J*=28.4, 5-CH); 106.5 (8-CH); 46.7 (2×CH_2); 42.7 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{18}H_{15}F_4N_4O_3S^+$ $[M+H]^+$: 443.0796; найдено: 443.0774.

Выход 26% производного **48d** в виде дигидрохлорида, оранжевый порошок. Т. пл. 251-252 °C (разл.). *Rf*=0.32, элюент хлороформ–ацент, 5:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=390 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60→70% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=18.24 мин, чистота 99.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 234, 275, 298, 337, 391. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.70-9.69 (4H, уш.м, 2×NH_2^+); 8.26 (1H, д, *J*=4.3, C_4H_3S); 8.14 (1H, д, *J*=4.3, C_4H_3S); 7.80 (1H, с, H-8); 7.67 (1H, с,

H-5); 7.27 (1H, т, *J*=4.3, C_4H_3S); 3.56-3.54 (8H, уш.м, 4×CH_2); 3.36-3.32 (8H, уш.м, 4×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 176.8 (CO); 150.1 (7-C); 149.4 (6-C); 141.5 (9-C); 138.6 (2-C); 138.3 (**C_4H_3S**); 138.1 (**C_4H_3S**); 135.7 (**C_4H_3S**); 135.6 (10-C); 129.9 (**C_4H_3S**); 127.5 (кв, *J*=32.2, 3-C); 120.1 (кв, *J*=223.9, CF_3); 107.4 (8-CH); 106.8 (5-CH); 46.2 (2×CH_2); 46.0 (2×CH_2); 42.9 (уш.с, 4×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{22}H_{24}F_3N_6O_3S^+$ $[M+H]^+$: 509.1577; найдено: 509.1575.

7-(Пиперазин-1-ил)-2-(тиофен-2-карбонил)-3-трифторметил-6-хлорхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (48c). Соединение **48c** получено из хиноксалина **40c** и *N*-Boc-пиперазина аналогично **43a**. Выход 73%, оранжевый порошок. Т. пл. 235-236 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=395 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60% (45 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=19.84 мин, чистота 97.7%. УФ-спектр, нм (EtOH): 243, 287, 345, 394. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.59 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.59 (1H, с, H-8); 8.29 (1H, д, *J*=7.4, C_4H_3S); 8.20 (1H, д, *J*=4.0, C_4H_3S); 7.85 (1H, с, H-5); 7.30 (1H, т, *J*=4.0, C_4H_3S); 4.33-4.31 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.31-3.29 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 176.0 (CO); 152.7 (7-C); 140.8 (9-C); 138.4 (2-C); 138.5 (**C_4H_3S**); 138.1 (**C_4H_3S**); 137.1 (**C_4H_3S**); 134.9 (10-C); 134.1 (6-CCl); 129.5 (**C_4H_3S**); 128.1 (кв, *J*=32.9, 3-C); 121.9 (5-CH); 117.8 (кв, *J*=273.8, CF_3); 108.5 (8-CH); 47.5 (2×CH_2); 42.6 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{18}H_{15}ClF_3N_4O_3S^+$ $[M+H]^+$: 459.0500; найдено: 459.0511.

2-(1-Нафтоил)-7-(пиперазин-1-ил)-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (49a). Соединение **49a** получено из хиноксалина **41a** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 91%, оранжевый порошок. Т. пл. >260 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=470 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60→70% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=23.51 мин, чистота 97.8%. УФ-спектр, нм (EtOH): 256, 289, 430. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.70 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.81 (1H, с, H-8); 8.41 (1H, д, *J*=9.0, H-6); 8.09-8.08 (2H, уш.м, $C_{10}H_7$); 8.04-

8.01 (2H, м, $C_{10}H_7$); 7.90 (1H, д, *J*=9.0, H-5); 7.71 (1H, т, *J*=7.0, $C_{10}H_7$); 7.61 (1H, т, *J*=7.0, $C_{10}H_7$); 7.49-7.47 (1H, уш.м, $C_{10}H_7$); 3.81-3.80 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.39-3.37 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 184.5 (CO); 152.9 (7-C); 140.1 (9-C); 137.5 (2-C); 135.9 (1'-C); 132.7 (10-C); 132.4 (9'-C); 131.9 (10'-C); 131.6 (4'-CH); 129.7 (2'-CH); 129.6 (8'-CH); 129.2 (5'-CH); 127.9 (3'-CH); 127.4 (7'-CH); 122.9 (6'-CH); 122.6 (6-CH); 125.5 (кв, *J*=33.7, 3-C); 121.5 (5-CH); 120.9 (кв, *J*=273.8, CF_3); 97.8 (8-CH); 43.6 (2×CH_2); 42.1 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{24}H_{20}F_3N_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 469.1482; найдено: 469.1492.

2-(1-Нафтоил)-7-(пиперазин-1-ил)-6-фтор-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (49b) и **2-(1-нафтоил)-7-(дипиперазин-1-ил)-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида дигидрохлорид (49d).** Соединения **49b** и **49d** получены из **41b** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединениям **46b** и **46d**.

Выход 48% производного **49b** в виде гидрохлорида, оранжевый порошок. Т. пл. >260 °C (разл.). *Rf*=0.44, элюент хлороформ–ацетон, 5:1. ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=393 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60→70% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=26.09 мин, чистота 100.0%. УФ-спектр, нм (EtOH): 256, 285, 298, 341, 393. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.69 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.83 (1H, с, H-8); 8.38 (1H, д, *J*=12.5, H-5); 8.11-8.10 (2H, уш.м, $C_{10}H_7$); 8.04 (2H, т, *J*=8.6, $C_{10}H_7$); 7.74-7.72 (2H, м, $C_{10}H_7$); 7.64 (1H, т, *J*=7.0, $C_{10}H_7$); 3.62-3.60 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.29-3.28 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 184.6 (CO); 158.1 (д, *J*=158.1, 6-CF); 145.4 (7-C); 137.8 (9-C); 137.2 (2-C); 136.4 (1'-C); 134.9 (кв, *J*=20.7, 3-C); 134.6 (10-C); 133.2 (4'-CH); 132.8 (9'-C); 131.9 (10'-C); 130.2 (2'-CH); 130.1 (8'-CH); 129.7 (5'-CH); 128.4 (3'-CH); 127.9 (7'-CH); 123.4 (6'-CH); 119.8 (кв, *J*=273.8, CF_3); 107.5 (д, *J*=29.1, 5-CH); 106.4 (8-CH); 46.7 (2×CH_2); 42.7 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{24}H_{19}F_4N_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 487.1388; найдено: 487.1414.

Выход 32% производного **49d** в виде дигидрохлорида, оранжевый порошок. Т. пл. >260 °C (разл.). *Rf*=0.25, элюент хлороформ–ацетон, 5:1. ВЭЖХ

(колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=440 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60→70% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=19.46 мин, чистота 98.8%. УФ-спектр, нм (EtOH): 256, 299, 342, 440. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.64 (2H, уш.с, NH_2^+); 9.59 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.78 (1H, с, H-8); 8.08-8.06 (2H, уш.м, $C_{10}H_7$); 8.02 (2H, т, *J*=7.8, $C_{10}H_7$); 7.84 (1H, с, H-5); 7.71 (1H, т, *J*=7.8, $C_{10}H_7$); 7.65-7.64 (1H, уш.м, $C_{10}H_7$); 7.61 (1H, т, *J*=7.8, $C_{10}H_7$); 3.54-3.53 (8H, уш.м, 4×CH_2); 3.29-3.27 (8H, уш.м, 4×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 184.9 (CO); 150.1 (7-C); 149.4 (6-C); 136.6 (9-C); 136.3 (2-C); 135.7 (1'-C); 135.6 (10-C); 133.2 (4'-CH); 132.8 (9'-C); 132.1 (10'-C); 130.2 (2'-CH); 130.1 (8'-CH); 129.6 (5'-CH); 128.4 (3'-CH); 127.9 (кв, *J*=32.2, 3-C); 127.8 (7'-CH); 123.4 (6'-CH); 119.9 (кв, *J*=272.9, CF_3); 107.5 (5-CH); 106.7 (8-CH); 46.2 (2×CH_2); 46.0 (2×CH_2); 42.9 (уш.с, 4×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{28}H_{28}F_3N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 553.2169; найдено: 553.2147.

2-(1-Нафтоил)-7-(пиперазин-1-ил)-3-трифторметил-6-хлорхиноксалин 1,4-диоксида гидрохлорид (49c). Соединение **49c** получено из хиноксалина **41c** и *N*-Boc-пиперазина аналогично соединению **43a**. Выход 64%, оранжевый порошок. Т. пл. >260 °C (разл.). ВЭЖХ (колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 4.6×250 мм, LW=395 нм, элюент: A – H_3PO_4 (0.01 M) pH=2.6, B – MeCN; градиент B 20→60→70% (43 мин), fl – 1 мл/мин): R_t=22.29 мин, чистота 94.6%. УФ-спектр, нм (EtOH): 256, 287, 298, 348, 395. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.70 (2H, уш.с, NH_2^+); 8.82 (1H, с, H-8); 8.61 (1H, с, H-5); 8.10-8.08 (2H, уш.м, $C_{10}H_7$); 8.05-7.99 (3H, м, $C_{10}H_7$); 7.72 (1H, т, *J*=7.4, $C_{10}H_7$); 7.62 (1H, т, *J*=7.4, $C_{10}H_7$); 3.49-3.47 (4H, уш.м, 2×CH_2); 3.28-3.27 (4H, уш.м, 2×CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 184.5 (CO); 153.2 (7-C); 149.5 (9-C); 147.4 (2-C); 138.4 (1'-C); 135.9 (10-C); 134.9 (9'-C); 134.2 (10'-C); 132.8 (6-CCl); 132.3 (4'-CH); 131.9 (кв, *J*=37.6, 3-C); 131.4 (5'-CH); 129.8 (2'-CH); 129.6 (8'-CH); 129.3 (3'-CH); 127.9 (7'-CH); 127.5 (6'-CH); 122.9 (5-CH); 120.7 (кв, *J*=263.0, CF_3); 108.9 (8-CH); 47.9 (2×CH_2); 43.7 (2×CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $C_{24}H_{19}ClF_3N_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 503.1092; найдено: 503.1071.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методология синтеза водорастворимых производных хиноксалин 1,4-диоксида и выявлены закономерности структура–свойство в ряду синтезированных соединений. Полученные результаты позволили дополнить и расширить знания о действии хиноксалин 1,4-диоксидов на опухолевые клетки и патогенные микроорганизмы и выявить высокий потенциал их водорастворимых производных для разработки новых лекарственных средств. Успешное прохождение последующих доклинических и клинических испытаний отобранных соединений-лидеров позволит создать инновационный гипоксия-селективный противоопухолевый препарат на основе хиноксалин 1,4-диоксида для лечения со́лидных опухолей.

ВЫВОДЫ

1. Реакция Бейрута между монозамещенными бензофуроксанами и бензоилацетонитрилом приводит, помимо 7-изомеров, к образованию ранее неизвестных их 6-замещенных аналогов, доля которых возрастает с увеличением электроноакцепторного характера заместителя.
2. Замещение атома галогена в 6,7-дигалогенохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидах диаминами протекает региоселективно, приводя к 6-аминопроизводным хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида, что определяется распределением зарядов и образованием термодинамически более устойчивого комплекса Мезенгеймера.
3. Взаимодействие дигалогенопроизводных 2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида с диаминами также происходит региоселективно, давая 7-аминозамещенные продукты, что объясняется более сильными электроноакцепторными свойствами трифторметильной группы в положении 3 гетероцикла, чем ацильного остатка при С2 атоме углерода.
4. Гетероциклизация 5-аминопроизводных бензофуроксана с ацилацетонитрилами и 1-ацил-3,3,3-трифторацетонами протекает

региоселективно и приводит к образованию 7-аминопроизводных 6-галогенохиноксалин 1,4-диоксидов.

5. Синтезировано свыше 100 водорастворимых хиноксалин 1,4-диоксидов с вариацией заместителей в положениях 2, 3, 6 и 7 гетероцикла, позволивших провести анализ роли отдельных функциональных групп в биологических свойствах, а также отобрать ряд новых противоопухолевых и противомикробных соединений-кандидатов и оценить их влияние на внутриклеточные мишени.
6. Найдены производные, способные в микромолярных и субмикромолярных концентрациях ингибировать рост микроорганизмов и опухолевых клеток, включая клетки в условиях гипоксии и клетки с активированными механизмами МЛУ.

Список сокращений и условных обозначений

АФК	активные формы кислорода
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
МПК	минимальная подавляющая концентрация
МТТ	(3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолия бромид
РСА	рентгеноструктурный анализ
ЭА	электроноакцептор
ЭД	электронодонор
AMPH	амфотерицин В
Bcl2	регулятор апоптоза
CC_{50}	цитотоксическая концентрация для макрофагов
CIGAR	один из вариантов градиентного эксперимента HMBC
CIP	ципрофлоксацин
CisPt	цисплатин
Cy	циклогексил
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCM	дихлорметан
DIOX	диоксидин
DMADMF	диметилацеталь *N*,*N*-диметилформамида
DMF	*N*,*N*-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DOX	доксорубицин
DPPA	*O,O*-дифенилфосфорилазид
ERα	рецептор эстрогена
ERE	эстроген-респонсивный элемент
ERK1/2	сигнальный путь митоген-активируемой протеин киназы
ERY	эритромицин

ESR1	рецептор эстрогена
HCR	индекс гипоксической цитотоксичности, HCR=(IC_{50}, нормоксия)/(IC_{50}, гипоксия)
HIF-1α	гипоксия индуцируемый фактор
HRE	гипоксия-чувствительный элемент
HSQC	гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия ЯМР
IC_{50}	концентрация ингибирующая рост клеток или микроорганизмов на 50% по отношению к контролю
LEV	левофлоксацин
MS	молекулярные сита
NADP	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ODC	орнитин декарбоксилаза
P450	фермент семейства цитохрома P450
PARP	поли(АДФ-рибоза)полимераза
P-gp	P-гликопротеин
Pip	пиперидин
Prx-2	пероксиредоксин-2
Py	пиридин
RIF	рифампицин
RI	индекс резистентности, RI=(IC_{50}, K562/4 или HCT-116p53KO))/(IC_{50}, K562 или HCT-116).
SAR	зависимость «строение – биологическая активность»
SI	индекс селективности, SI=CC_{50}/IC_{50}
TFA	трифторуксусная кислота
TFAA	трифторуксусный ангидрид
TGF-β1	трансформирующий фактор роста β1
THF	тетрагидрофуран
TPZ	тирапазамин
VEGF-A	эндотелиальный фактор роста сосудов A
Δ	кипячение с обратным холодильником

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chesseman G.W.H. Condensed Pyrazines / The Chemistry of Heterocyclic Compounds // G.W.H. Chesseman, R.F. Cookson. – John Wiley & Sons, 2009. – V. 25. – Ch. 4. – P. 28-77.

2. Abu-Hashem A.A. Synthesis, reactions and biological activity of quinoxaline derivatives // Am. J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 5. – Is. 1. – P. 14-56. DOI: 10.5923/j.ajoc.20150501.03.

3. Thente K. The determination of olaquindox in pig feeds by high-performance liquid chromatography / K. Thente, B. Andersson // J. Sci. Food Agric. – 1982. – Vol. 33. – Is. 10. – P. 945–948. DOI: 10.1002/jsfa.2740331002.

4. Holder J. M. Carbadox: a new feed additive for pigs / J.M. Holder, A.N. Sinclair // Aust. Vet. J. – 1972. – Vol. 48. – Is. 10. – P. 579–579. DOI: 10.1111/j.1751-0813.1972.tb08029.x.

5. Carta A. Quinoxaline 1,4-dioxide: a versatile scaffold endowed with manifold activities / A. Carta, P. Corona, M. Loriga // Curr. Med. Chem. – 2005. – Vol. 12. – Is. 19. – P. 2259-2272. DOI: 10.2174/0929867054864831.

6. Schwartz B.S. Antibiotic use and childhood body mass index trajectory / B.S. Schwartz, J. Pollak, L. Bailey-Davis, A.G. Hirsch, S.E. Cosgrove, C. Nau, A.M. Kress, T.A. Glass, K. Bandeen-Roche // Int. J. Obes. – 2016. – Vol. 40. – Is. 4. – P. 615-621. DOI: 10.1038/ijo.2015.218.

7. Гуськова Т.А. Новые антибактериальные препараты / Т.А. Гуськова // Москва, Сб. на-учн. трудов ВНИХФИ. – М., 1974. – С. 13-44.

8. Vicente E. Synthesis and structure-activity relationship of 3-phenylquinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as antimalarial agents / E. Vicente, L.M. Lima, E. Bongard, S. Charnaud, R. Villar, B. Solano, A. Burguete, S. Perez-Silanes, I. Aldana, L. Vivas, A. Monge // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43. – Is. 9. – P. 1903-1910. DOI: 10.1016/j.ejmech.2007.11.024.

9. Zarranz B. Synthesis and antimycobacterial activity of new quinoxaline-2-

carboxamide 1,4-di-N-oxide derivatives / B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, A. Monge // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 11. – Is. 10. – P. 2149-2156. DOI: 10.1016/s0968-0896(03)00119-6.

10. Edwards M.L. 3-Substituted 2-formylquinoxaline 1,4-dioxides / M.L. Edwards, R.E. Bambury, H.W. Ritter // J. Med. Chem. – 1975. – Vol. 18 – Is. 6. – P. 637-639. DOI: 10.1021/jm00240a027.

11. Kleim J.P. Activity of a novel quinoxaline derivative against human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and viral replication / J.P. Kleim, R. Bender, U.M. Billhardt, C. Meichsner, G. Riess, M. Rösner, I. Winkler, A. Paessens // Antimicrob. Agents Chemother. – 1993. – Vol. 37. – Is. 8. – P. 1659-1664. DOI: 10.1128/AAC.37.8.1659.

12. Monge A. Hypoxia-selective agents derived from quinoxaline 1,4-di-N-oxides / A. Monge, J.A. Palop, A.L. Cerain, V. Senador, F.J. Martinez-Crespo, Y. Sainz, S. Narro, E. Garcia, C. de Miguel, M. Gonzalez, E. Hamilton, A.J. Barker, E.D. Clarke, D.T. Greenhow // J. Med. Chem. – 1995. – Vol. 38. – Is. 10. – P. 1786-1792. DOI: 10.1021/jm00010a023.

13. Gonzalez M. Quinoxaline 1,4-dioxide and phenazine 5,10-dioxide. Chemistry and Biology / M. Gonzalez, H. Cerecetto, A. Monge; M.T.H. Khan (eds.) // Bioactive Heterocycles V. Topics in Heterocyclic Chemistry. – Springer Berlin Heidelberg, 2007. – V. 11. – P. 179-211. DOI: 10.1007/7081_2007_066.

14. Tucker M.J. Carcinogenic action of quinoxaline 1,4-dioxide in rats // J. Natl. Cancer Inst. – 1975. – Vol. 55. – Is. 1. – P. 137-146. DOI: 10.1093/jnci/55.1.137.

15. Zaynoun S. The investigation of Quindoxin photosensitivity / S. Zaynoun, B. Johnson, W. Frain-Bell // Contact dermatitis. – 1976. – Vol. 2. – Is. 6. – P. 343-352. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1976.tb03073.x.

16. De Vries H. Photochemical reactions of Quindoxin, Olaquindox, Carbadox and Cyadox with protein, indicating photoallergic properties / H. de Vries, J. Bojarski, A.A. Donker, A. Bakri, G.M. Beyersbergen van Henegouwen // Toxicology. – 1990. – Vol. 63. – Is. 1. – P. 85-95. DOI: 10.1016/0300-483x(90)90071-n.

17. Vieira M. Antimicrobial activity of quinoxaline 1,4-dioxide with 2-and 3-substituted

derivatives / M. Vieira, C. Pinheiro, R. Fernandes, J.P. Noronha, C. Prudencio // Microbiol. Res. – 2014. – Vol. 169. – Is. 4. – P. 287-293. DOI: 10.1016/j.micres.2013.06.015.

18. Haddadin M.J. Enamines with Isobenzofuroxan: A Novel Synthesis of Quinoxaline-di-N-Oxides / M.J. Haddadin, C.H. Issidorides // Tetrahedron Lett. – 1965. – Vol. 6. – Is. 36. – P. 3253-3256. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)89222-4.

19. Carmeli M., Rozen S. A new efficient route for the formation of quinoxaline N-Oxides and N,N'-dioxides using HOF-CH_3CN / M. Carmeli, S. Rozen // J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 71. – Is. 15. – P. 5761-5765. DOI: 10.1021/jo0608016.

20. Wang R. Synthesis, crystal structure and calculation of oxides of 2-methylamino-3-methyl quinoxaline / R. Wang, M. Zhang, W. Wang, X. Wang, Y. Yuan, J. Li // J. Mol. Struct. – 2020. – Vol. 1222. – P. 128826. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.128826.

21. Abushanab E. One-step synthesis of quinoxaline 1,4-dioxides and related compounds // J. Org. Chem. – 1970. – Vol. 35. – Is. 12. – P. 4279-4280. DOI: 10.1021/jo00837a646.

22. Issidorides C.H. Benzofurazan oxide. II. Reactions with enolate anions / C.H. Issidorides, M.J. Haddadin // J. Org. Chem. – 1966. – Vol. 31. – Is. 12. – P. 4067-4068. DOI: 10.1021/jo01350a043.

23. Haddadin M.J. Enamines with isobenzofuroxan: a novel synthesis of quinoxaline-di-N-oxides / M.J. Haddadin, C.H. Issidorides // Tetrahedron Lett. – 1965. – Vol. 6. – Is. 36. – P. 3253-3256. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)89222-4.

24. McFarland J.W. 2,3-Dihydroquinoxaline 1,4-dioxides as intermediates in the reaction between benzofurazan 1-oxide and enamines // J. Org. Chem. – 1971. – Vol. 36. – Is. 13. – P. 1842-1843. DOI: 10.1021/jo00812a031.

25. Atfah A. Reaction of 2,1,3-benzoxadiazole 1-oxide with ethyl 2,4-dioxo-4-phenylbutyrate. A route to 2-quinoxaline, its 1,4-dioxide, and related compounds / A. Atfah, J. Hill // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1989. – Vol. 18. – Is. 2. – P. 221-224. DOI: 10.1039/P19890000221.

26. Lima L.M. Beirut reaction and its application in the synthesis of quinoxaline-N,N'-dioxides bioactive compounds / L.M. Lima, D.N. Do Amaral // Rev. Virtual Quim. –

2013. – Vol. 5. – Is. 6. – P. 1075-1100. DOI: 10.5935/1984-6835.20130079.

27. Jie J.L. Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms / 3rd expanded ed. // J.L. Jie. – Springer: New York, 2006. – Vol. 1. – Ch. 10.2. – P. 504.

28. Kluge A.F. Formation of quinoxaline monoxides from reaction of benzofurazan oxide with enones and carbon-13 NMR correlations of quinoxaline N-oxides / A.F. Kluge, M.L. Maddox, G.S. Lewis // J. Org. Chem. – 1980. – Vol. 45. – Is. 10. – P. 1909-1914. DOI: org/10.1021/jo01298a030.

29. Ley K. Neue synthesen von chinoxalin- und phenazin-di-N-oxiden / K. Ley, F. Seng, U. Eholzer, R. Nast, R. Schubart // Angew. Chem. – 1969. – Vol. 81. – Is. 15. – P. 569-570. DOI: 10.1002/ange.19690811510.

30. El-Haj M.J.A. New route to phenazine 5,10-dioxides and related compounds / M.J.A. El-Haj, B.W. Dominy, J.D. Johnston, M.J. Haddadin, C.H. Issidorides // J. Org. Chem. – 1972. – Vol. 37. – Is. 4. – P. 589-593. DOI: 10.1021/jo00969a015.

31. Tanaka A.A. Studies on furan derivatives. X. Preparation of 2-substituted 3-(5-nitro-2-furyl) quinoxaline 1,4-dioxides and determination of their antibacterial activity / A. Tanaka, T. Usui // Chem. Pharm. Bull. – 1981. – Vol. 29. – Is. 1. – P. 110-115. DOI: 10.1248/cpb.29.110.

32. Ley K. Synthesen unter verwendung von benzofuroxan / K. Ley, F. Seng // Synthesis. – 1975. – Vol. 7. – P. 415-422. DOI: 10.1055/s-1975-23779.

33. Borah H.N. Base catalysed reaction of 2-cyanomethyl-1,3-benzothiazole with benzofuroxanes / H.N. Borah, J.S. Sandhu // Heterocycles. – 1986. – Vol. 24. – Is. 4. – P. 979-982. DOI: 10.3987/R-1986-04-0979.

34. Weng Q. Q39, a novel synthetic quinoxaline 1,4-di-N-oxide compound with anti-cancer activity in hypoxia / Q. Weng, D. Wang, P. Guo, L. Fang, Y. Hu, Q. He, B. Yang // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 581. – Is. 3. – P. 262-269. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.12.006.

35. Chupakhin O.N. Synthesis of new fluorine-containing derivatives of quinoxaline 1,4-dioxides and condensed systems derived from them / O.N. Chupakhin, S.K. Kotovskaya, N.M. Perova, Z.M. Baskakova, V.N. Charushin // Chem. Heterocycl. Compd. – 1999. – Vol. 35, № 4. – P. 459-469. DOI: 10.1007/BF02319335.

36. Monge A., Gil M.J., Pascual M. Bactericidas potenciales. Nuevos cloro y bromo derivados de N,N-dióxidos de quinoxalina / A. Monge, M.J. Gil //An Real Acad Farm. – 1983. – Vol. 49. – P. 199. DOI: -.

37. Haddadin M.J. Reaction of benzofurazan oxide with unsymmetrical 1,3-diketones; steric and polar effects / M.J. Haddadin, M.U. Taha, A.A. Jarrar, C.H. Issidorides // Tetrahedron. – 1976. – Vol. 32. – Is. 6. – P. 719-724. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)93796-2.

38. Usta J.A. Preparation of some functionalized quinoxaline 1,4-dioxides / J.A. Usta, M.J. Haddadin, C.H. Issidorides, A.A. Jarrar // J. Heterocycl. Chem. – 1981. – Vol. 18. – Is. 4. – P. 655-658. DOI: 10.1002/jhet.5570180401.

39. Vicente E. Substitutions of fluorine atoms and phenoxy groups in the synthesis of quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives / E. Vicente, R. Villar, A. Burguete, B. Solano, S. Ancizu, S. Perez-Silanes, I. Aldana, A. Monge // Molecules. – 2008. – Vol. 13. – Is. 1. – P. 86-95. DOI: 10.3390/molecules13010086.

40. Moreno E. Synthesis and antimycobacterial activity of new quinoxaline-2-carboxamide 1,4-di-N-oxide derivatives / E. Moreno, S. Ancizu, S. Perez-Silanes, E. Torres, I. Aldana, A. Monge // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – Is. 10. – P. 4418-4426. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.06.036.

41. Li J. Synthesis of 2-substituted-quinoxaline 1,4-dioxides / J. Li, M. Ji, W. Hua, H. Hu // Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. – 2001. – Vol. 40. – Is. 12. – P. 1230-1231. DOI: 10.1002/chin.200213166.

42. Lima L.M. Comparative use of solvent-free KF-Al_2O_3 and K_2CO_3 in acetone in the synthesis of quinoxaline 1,4-dioxide derivatives designed as antimalarial drug candidates / L.M. Lima, B. Zarranz, A. Marin, B. Solano, E. Vicente, S. Perez Silanes, I. Aldana, A. Monge // J. Heterocycl. Chem. – 2005. – Vol. 42. – Is. 7. – P. 1381-1385. DOI: 10.1002/jhet.5570420718.

43. Dahbi S. First synthesis of 2-phosphonylated quinoxaline 1,4-dioxides: an extension to the Beirut reaction / S. Dahbi, E. Methnani, P. Bisseret // Tetrahedron Lett. – 2010. – Vol. 51. – Is. 42. – P. 5516-5520. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.07.148.

44. Xu Y. Synthesis of quinoxaline 1,4-di-N-oxide analogues and crystal structure of 2-

carbomethoxy-3-hydroxyquinoxaline-di-N-oxide / Y. Xu, F. Wu, Z. Yao, M. Zhang, S. Jiang // Molecules. – 2011. – Vol. 16. – Is. 8. – P. 6894-6901. DOI: 10.3390/molecules16086894.

45. Sun T. Effective promotion of Beirut reaction by β-Cyclodextrin in Water / T. Sun, W.-J. Zhao, A.-Y. Hao, L.-Z. Sun // Synth. Commun. – 2011. – Vol. 41. – Is. 20. – P. 3097-3105. DOI: 10.1080/00397911.2010.517371.

46. Boulton A.J. N-oxides and related compounds. Part XXXVII. The effect of methyl and aza-substituents on the tautomeric equilibrium in benzofuroxan / A.J. Boulton, P.J. Halls, A.R. Katritzky // J. Chem. Soc. B. – 1970. – Vol. 15. – Is. 6. – P. 636-640. DOI: 10.1039/J29700000636.

47. Jovene C. Revisiting the synthesis of 4,6-difluorobenzofuroxan: A Study of its reactivity and access to fluorinated quinoxaline oxides / C. Jovene, M. Jacquet, J. Marrot, F. Bourdreux, M.E. Kletsky, O.N. Burov, A.-M. Goncalves, R. Goumont // Eur. J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 2014. – Is. 29. – P. 6451-6466. DOI: 10.1002/ejoc.201402692.

48. Mufarrij N.A. The reactions of benzofurazan 1-oxides with enamines / N.A. Mufarrij, M.J. Haddadin, C.H. Issidorides, J.W. McFarland, J.D. Johnston // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1972. – Vol. 19. – Is. 12. – P. 965-967. DOI: 10.1039/P19720000965.

49. Turker L. A queer product of the Beirut reaction with dimedone-AM1 Analysis / L. Turker, E. Dura // J. Mol. Struct.: THEOCHEM. – 2002. – Vol. 593. – Is. 1-3. – P. 143-147. DOI: 10.1016/S0166-1280(02)00311-1.

50. Soliman D.H. Synthesis, characterization, anti-bacterial and anti-fungal activities of new quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives // Int. J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 3. – N. 3A. – P. 65-72. DOI: 10.4236/ijoc.2013.33A007.

51. Homaidan F.R. Deoxygenation of 2,3-disubstituted quinoxaline 1,4-dioxides / F.R. Homaidan, C.H. Issidorides // Heterocycles. – 1981. – Vol. 16. – Is. 3. – P. 411-415. DOI: 10.3987/R-1981-03-0411.

52. Demirdji S.H. Deoxygenation of quinoxaline and phenazine N-oxides by catalytic transfer reduction and by iodide in the presence of pyridine/sulfur trioxide complex /

S.H. Demirdji, M.J. Haddadin, C.H. Issidorides // J. Heterocycl. Chem. – 1983. – Vol. 20. – Is. 6. – P. 1735-1737. DOI: 10.1002/jhet.5570200661.

53. Novacek L. Partial reduction of quinoxaline 1,4-dioxide derivatives with L-ascorbic acid / L. Novacek, M. Nechvatal // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1988. – Vol. 53. – Is. 6. – P. 1302-1306. DOI: 10.1135/cccc19881302.

54. Landquist J.K. 569. Quinoxaline N-oxides. Part III. Photochemical decomposition of quinoxaline mono-and di-N-oxides // J. Chem. Soc. – 1953. – Vol. 14. – Is. 2. – P. 2830-2833. DOI: 10.1039/JR9530002830.

55. Kawata H. Studies of the photoreactions of heterocyclic N-dioxides: identification of the oxaziridine intermediate of quinoxaline-1,4-dioxide / H. Kawata, K. Kikuchi, H. Kokubun // J. Photochem. – 1983. – Vol. 21. – Is. 3. – P. 343-350. DOI: 10.1016/0047-2670(83)85005-9.

56. Haddadin M.J. Photolysis of a quinoxaline-di-N-oxide / M.J. Haddadin, C.H. Issidorides // Tetrahedron Lett. – 1967. – Vol. 8. – Is. 8. – P. 753-756. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)90589-6.

57. Jarrar A.A. Photochemistry of some quinoxaline 1,4-dioxides // J. Heterocycl. Chem. – 1978. – Vol. 15. – Is. 2. – P. 177-179. DOI: 10.1002/jhet.5570150201.

58. Vega A.O. Synthesis of 1-hydrazinopyridazino[4,5-b]quinoxaline and related compounds / A.O. Vega, M.J. Gil, E. Fernandez-Alvarez // J. Heterocycl. Chem. – 1984. – Vol. 21. – Is. 5. – P. 1271-1276. DOI: 10.1002/jhet.5570210505.

59. Lima L.M. Unexpected reduction of ethyl 3-phenylquinoxaline-2-carboxylate 1,4-di-N-oxide derivatives by amines / L.M. Lima, E. Vicente, B. Solano, S. Perez-Silanes, I. Aldana, A. Monge // Molecules. – 2008. – Vol. 13. – Is. 1. – P. 78-85. DOI: 10.3390/molecules13010078.

60. Hirota T. Polycyclic N-hetero compounds. XXII Reaction of pyridine N-oxides and pyrazine di-N-oxides with formamide / T. Hirota, T. Namba, K. Sasaki // J. Heterocycl. Chem. – 1987. – Vol. 24. – Is. 4. – P. 949-953. DOI: 10.1002/jhet.5570240412.

61. Koyama T. Polycyclic N-hetero compounds. XIII. Reactions of pyridine N-oxides with formamide / T. Koyama, T. Nanba, T. Hirota, S. Ohmori, M. Yamato // Chem. Pharm. Bull. – 1977. – Vol. 25. – Is. 5. – P. 964-967. DOI: 10.1248/cpb.25.964.

62. Elina A.S. Redox transformations of 2-formylquinoxaline hydrate and diethylacetal N,N′-dioxides / A.S. Elina, I.S. Musatova, R.M. Titkova, R.A. Dubinskii, M.S. Goizman // Chem. Heterocycl. Compd. – 1980. – Vol. 16. – Is. 8. – P. 861-863. DOI: 10.1007/BF00513172.

63. Epstein W.W. Dimethyl Sulfoxide Oxidations / W.W. Epstein, F.W. Sweat // Chem. Rev. – 1967. – Vol. 67. – Is. 3. – P. 247-260. DOI: 10.1021/cr60247a001.

64. Elina A.S. N-oxides of the quinoxaline series. XVI. Redox reactions in the N-oxides of α-hydroxymethyl derivatives of quinoxaline / A.S. Elina, L.G. Tsyrul'nikova, G.P. Syrova // Chem. Heterocycl. Compd. – 1969. – Vol. 5. – Is. 1. – P. 115-117. DOI: 10.1007/BF01031786.

65. Ahmed Y. Quinoxaline derivatives. XII. The reactions of quinoxaline 1,4-dioxides with acetic anhydride / Y. Ahmed, M.I. Qureshi, M.S. Habib, M.A. Farooqi // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1987. – Vol. 60. – Is. 3. – P. 1145-1148. DOI: 10.1246/bcsj.60.1145.

66. Ahmed Y. Quinoxaline derivatives. XI. Reaction of quinoxaline 1,4-dioxide and some of its derivatives with acetyl chloride / Y. Ahmad, M.S. Habib, M.I. Qureshi, M.A. Faroogi // J. Org. Chem. – 1973. – Vol. 38. – Is. 12. – P. 2176-2179. DOI: 10.1021/jo00952a014.

67. Elina A.S. N-oxides of the quinoxaline series XVIII. Reactions of di-N-oxides of α-methyl derivatives of quinoxaline and pyrazine with p-nitrosodimethylaniline / A.S. Elina, L.G. Tsyrul'nikova, I.S. Musatova // Pharm. Chem. J. – 1967. – Vol. 1. – Is. 5. – P. 241-244. DOI: 10.1007/BF00766423.

68. Dirlam J.P. Selective monodeoxygenation of certain quinoxaline 1,4-dioxides with trimethyl phosphite / J.P. Dirlam, J.W. McFarland // J. Org. Chem. – 1977. – Vol. 42. – Is. 8. – P. 1360-1364. DOI: 10.1021/jo00428a020.

69. Saifina D.F. New and modified classical methods for the synthesis of quinoxalines / D.F. Saifina, V.A. Mamedov // Russ. Chem. Rev. – 2010. – Vol. 79. – Is. 5. – P. 351-370. DOI: 10.1070/RC2010v079n05ABEH004089.

70. Haddadin M.J. The Beirut reaction / M.J. Haddadin, C.H. Issidorides // Heterocycles. – 1993. – Vol. 35. – Is. 2. – P. 1503-1525. DOI: 10.3987/REV-92-SR(T)8.

71. Stumm G. An improved and efficient synthesis of quinoxalinecarboxamide 1,4-dioxides from benzofuroxan and acetoacetamides in the presence of calcium salts / G. Stumm, H.-J. Niclas // J. Prakt. Chem. – 1989. – Vol. 331. – Is. 5. – P. 736-744. DOI: 10.1002/prac.19893310506.

72. Sabri S.S. Synthesis and spectroscopic studies on some new substituted 2-quinoxalinecarboxamides and their N-oxides / S.S. Sabri, M.M. El-Abadelah, B.A. Al-Bitar // Heterocycles. – 1987. – Vol. 26. – Is. 3. – P. 699-711. DOI: 10.3987/R-1987-03-0699.

73. Bartoszek M. $OH^{\cdot}$ loss and molecular rearrangements of quinoxaline N-oxides studied by interpretation of mass spectra and application of linear discriminant analysis / M. Bartoszek, D. Salzwedel, G. Stumm, H.-J. Niclas // Org. Mass Spectrom. – 1987. – Vol. 22. – Is. 5. – P. 259-268. DOI: 10.1002/oms.1210220507.

74. Michniak B.B. Amines and amides as penetration enhancers / E.W. Smith, H.I. Maibach (eds.) // In Percutaneous Penetration Enhancers; CRC Press, Boca Raton, FL. – 1995. – P. 79-82. – ISBN 0-8493-2605-2.

75. Dirlam J.P. Thermal decomposition of 2-azidoquinoxaline N-oxides / J.P. Dirlam, J.B. Cue, K.J Gombatz // J. Org. Chem. – 1978. – Vol. 43. – Is. 1. – P. 76-79. DOI: 10.1021/jo00395a018.

76. Monge A. Hypoxia-selective agents derived from 2-Quinoxalinecarbonitrile 1,4-Di-N-oxides. 2 / A. Monge, F.J. Martinez-Crespo, A. Lopez de Cerain, J.A. Palop, S. Narro, V. Senador, A. Marin, Y. Sainz, M. Gonzalez, E. Hamilton, A.J. Barker // J. Med. Chem. – 1995. – Vol. 38. – Is. 22. – P. 4488-4494. DOI: 10.1021/jm00022a014.

77. Ortega M.A. New quinoxalinecarbonitrile 1,4-di-N-oxide derivatives as hypoxic-cytotoxic agents / M.A. Ortega, M.J. Morancho, F.J. Martinez-Crespo, Y. Sainz, M.E. Montoya, A. Lopez de Cerain, A. Monge // Eur. J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 35. – Is. 1. – P. 21-30. DOI: 10.1016/s0223-5234(00)00112-4.

78. Barea C. New amide derivatives of quinoxaline 1,4-di-N-oxide with leishmanicidal and antiplasmodial activities / C. Barea, A. Pabon, S. Perez-Silanes, S. Galiano, G. Gonzalez, A. Monge, E. Deharo, I. Aldana // Molecules. – 2013. – Vol. 18. – Is. 4. – P. 4718-4727. DOI: 10.3390/molecules18044718.

79. Barea C. Antiplasmodial and leishmanicidal activities of 2-cyano-3-(4-phenylpiperazine-1-carboxamido)quinoxaline 1,4-dioxide derivatives / C. Barea, A. Pabon, S. Galiano, S. Perez-Silanes, G. Gonzalez, C. Deyssard, A. Monge, E. Deharo, I. Aldana // Molecules. – 2012. – Vol. 17. – Is. 8. – P. 9451-9461. DOI: 10.3390/molecules17089451.

80. Haddadin M.J. Oxidative elimination of nitrous acid from nitrate esters. Preparation of Mecadox / M.J. Haddadin, A.M.A. Kattan, C.H. Issidorides // J. Org. Chem. – 1985. – Vol. 50. – Is. 1. – P. 129-130. DOI: 10.1021/jo00201a028.

81. Pat. US 3371090 Int. Appl. US742538A; C07D241/52. Novel antibacterial agents / Johnston J.D., Saybrock O.; applicant Pfizer Inc., claimed 09.07.1965, published 27.02.1968.

82. Din H.X. Synthetic approaches to the 2011 new drugs / H.X. Din, K.K-C. Liu, S.M. Sakya, A.C. Flick, C.J. O'Donnell // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – Vol. 21. – Is. 11. – P. 2795-2825. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.02.061.

83. Яхонтов, Л.Н. Синтетические лекарственные средства / Л.Н. Яхонтов, Р.Г. Глушков / под ред. А.Г. Натрадзе. – М.: Медицина, 1983. – С. 201-204. – Текст: непосредственный.

84. Ismail M.M.F. New quinoxaline 1,4-di-N-oxides: Anticancer and hypoxia-selective therapeautic agents / M.M.F. Ismail, K.M. Amin, E. Noaman, D.H. Soliman, Y.A. Ammar // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – Is. 7. – P. 2733-2738. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.02.052.

85. Martinez Crespo F.J. 4-Cyano-2-oxo-1,2,4-oxadiazolo[2,3-a]quinoxaline 5-N-oxides. New synthetic method and reaction with alcohols. Potential cytotoxic activity / F.J. Martínez Crespo, J.A. Palop, Y. Sainz, S. Narro, V. Senador, M. Gonzalez, A. Lopez De Cerain, A. Monge, E. Hamilton, A.J. Barker // J. Heterocycl. Chem. – 1996. – Vol. 33. – Is. 6. – P. 1671-1677. DOI: 10.1002/jhet.5570330620.

86. Elina A.S. Esters of 2,3-bis(hydroxymethyl)quinoxaline 1,4-di-N-oxide and their biological action / A.S. Elina, I.S. Musatova, E.N. Padeiskaya, G. Ya. Shvarts // Pharm. Chem. J. – 1977. – Vol. 11. – Is. 6. – P. 781-785. DOI: 10.1007/BF00779294.

87. Karayannis N.M. Coordination complexes of the N-oxides of aromatic diimines and

diazines / N.M. Karayannis, A.N. Speca, D.E. Chasan, L.L. Pytlewski // Coord. Chem. Rev. – 1976. – Vol. 20. – Is. 1. – P. 37-80. DOI: 10.1016/S0010-8545(00)80319-7.

88. Noblia P. Novel vanadyl complexes with quinoxaline 1,4-dioxide derivatives as potent in vitro insulin-mimetic compounds / P. Noblia, M. Vieites, M.H. Torre, A.J. Costa-Filho, H. Cerecetto, M. Gonzalez, M.L. Lavaggi, Y. Adachi, H. Sakurai, D. Gambino // J. Inorg. Biochem. – 2006. – Vol. 100. – Is. 2. – P. 281-287. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2005.11.012.

89. Haddadin M.J. Some addition reactions of 2-substituted quinoxaline 1,4-dioxides / M.J. Haddadin, M.A. Atfah // J. Org. Chem. – 1982. – Vol. 47. – Is. 9. – P. 1772-1774. DOI: 10.1021/jo00348a038.

90. Amin K.M. New quinoxaline 1,4-di-N-oxides. Part 1: Hypoxia-selective cytotoxins and anticancer agents derived from quinoxaline 1,4-di-N-oxides / K.M. Amin, M.M.F. Ismail, E. Noaman, D.H. Soliman, Y.A. Ammar // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14. – Is. 20. – P. 6917-6923. DOI: 10.1016/j.bmc.2006.06.038.

91. Kim H.K. Nitrones. 7. alpha-Quinoxalinyl-N-substituted nitrone 1,4-dioxides / H.K. Kim, L.F. Miller, R.E. Bambury, H.W. Ritter // J. Med. Chem. – 1977. – Vol. 20. – Is. 4. – P. 557-560. DOI: 10.1021/jm00214a019.

92. Elina A.S. 1,4-Dioxide nitrone derivatives quinoxalines and their biological action / A.S. Elina // Khim.-Farm. Zh. – 1967. – Vol. 1. – Is. 5. – P. 69-73. DOI: -.

93. Charushin V.N. Nucleophilic substitutions in 6,7-difluoroquinoxalines / V.N. Charushin, G.A. Mokrushina, A.V. Tkachev // J. Fluor. Chem. – 2001. – Vol. 107. – Is. 1. – P. 71-80. DOI: 10.1016/S0022-1139(00)00345-6.

94. Waly M.A. One-pot synthesis, molecular modeling and in vitro antibacterial activity of novel 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl) quinoxaline 1,4-dioxide and pyrazolyl analogs / M. Waly, L. Abou-zeid, S. El-Gogary, M.A. Shalaby // Acta Chim. Slov. – 2012. – Vol. 59. – Is. 1. – P. 32-41. PMID: 24061170.

95. Glazer E. Pyridoquinoxaline N-oxides. 1. A new class of antitrichomonal agents / E. Glazer, L. Chappel // J. Med. Chem. – 1982. – Vol. 25. – Is. 7. – P. 766-769. DOI: 10.1021/jm00349a603.

96. Jarrar A.A. Photolysis of some quinoxaline-1,4-di-oxides / A.A. Jarrar, Z.A.

Fataftah // Tetrahedron. – 1977. – Vol. 33. – Is. 16, – P. 2127-2129. DOI: 10.1016/0040-4020(77)80326-8.

97. Tokumura K. Formation and reaction of oxaziridine intermediate in the photochemical reaction of 2,3-diarylquinoxaline 1,4-dioxide at low temperature / K. Tokumura, H. Goto, H. Kashiwabara, C. Kaneko, M. Itoh // J. Am. Chem. Soc. – 1980. – Vol. 102. – Is. 17. – P. 5643-5647. DOI: 10.1021/ja00537a040.

98. Jarrar A.A. Photochemistry of some quinoxaline 1,4-dioxides // J. Heterocycl. Chem. – 1978. – Vol. 15. – Is. 2. – P. 177-179. DOI: 10.1002/jhet.5570150201.

99. De Vries H. Photochemical reactions of quindoxin, olaquindox, carbadox and cyadox with protein, indicating photoallergic properties / H. de Vries, J. Bojarski, A.A. Donker, A. Bakri, G.M.J. Beyersbergen van Henegouwen // Toxicology. – 1990. – Vol. 63. – Is. 1. – P. 85-95. DOI: 10.1016/0300-483X(90)90071-N.

100. Leyva-Ramos S. Quinoxaline 1,4-di-N-oxides: a review of the importance of their structure in the development of drugs against infectious diseases and cancer / S. Leyva-Ramos, A. Pedraza-Alvarez // Med. Chem. Res. – 2021. – Vol. 30. – P. 1175-1184. DOI: 10.1007/s00044-021-02731-8.

101. Clemo G.R. The Phenazine Series. Part VII. The Pigment of chromobacterium iodinum; The phenazine di-N-oxides / G.R. Clemo, H. McIlwain // J. Chem. Soc. – 1938. – P. 479-483. DOI: 10.1039/JR9380000479.

102. Dutcher J.D. The Structure of Aspergillic Acid / J.D. Dutcher, O. Wintersteiner // J. Biol. Chem. – 1944. – V.155. – Is. 1. – P. 359-360. DOI: -.

103. Suter W. Mode of action of quindoxin and substituted quinoxaline-di-N-oxides on Escherichia coli / W. Suter, A. Rosselet, F. Knusel //Antimicrob. Agents Chemother. – 1978. – Vol. 13. – Is. 5. – P. 770-783. DOI: 10.1128/AAC.13.5.770.

104. Fadeeva N.I. Effect of quinolaline di-N-oxide derivatives on the DNAse and plasmocoagulase of Staphylococcus aureus / N.I. Fadeeva, E.N. Padeĭskaia, I.N. Degtiareva, G.N. Pershin // Farmakol. toksikol. – 1978. – Vol. 41. – Is. 5. – P. 613-617. PMID: 700089.

105. Carta A. Novel substituted quinoxaline 1,4-dioxides with in vitro antimycobacterial and anticandida activity / A. Carta, G. Paglietti, M.E.R. Nikookar, P.

Sanna, L. Sechi, S. Zanetti // Eur. J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 37. – Is. 5. – P. 355-366. DOI: 10.1016/S0223-5234(02)01346-6.

106. Iland C.N. Effect of Antibacterial Analogues of Vitamin K on M. tuberculosis // Nature. – 1948. – Vol. 161. – P. 1010. DOI: 10.1038/1611010a0.

107. Sainz Y. New quinoxaline 1,4-di-N-oxides for treatment of tuberculosis / Y. Sainz, M.E. Montoya, F.J. Martinez-Crespo, M.A. Ortega, A. Lopez de Cerain, A. Monge // Arzneimittelforschung. – 1999. – Vol. 49. – Is. 1. – P. 55-59. DOI: 10.1055/s-0031-1300359.

108. Ortega M.A. Synthesis and antituberculosis activity of new 2-quinoxalinecarbonitrile 1, 4-di-N-oxides / M.A. Ortega, Y. Sainz, M.E. Montoya, A. Lopez De Cerain, A. Monge // Pharmazie. – 1999. – Vol. 54. – Is. 1. – P. 24-25. PMID: 9987794.

109. Montoya M.E. Synthesis and antituberculosis activity of some new 2-quinoxalinecarbonitriles / M.E. Montoya, Y. Sainz, M.A. Ortega, A. Lopez De Cerain, A. Monge // Farmaco. – 1998. – Vol. 53. – Is. 8-9. – P. 570-573. DOI: 10.1016/s0014-827x(98)00067-6.

110. Jaso A. Synthesis of new quinoxaline-2-carboxylate 1,4-dioxide derivatives as anti-Mycobacterium tuberculosis agents / A. Jaso, B. Zarranz, I. Aldana, A. Monge // J. Med.Chem. – 2005. – Vol. 48. – P. 2019-2025. DOI: 10.1021/jm049952w.

111. Jaso A. Synthesis of new 2-acetyl and 2-benzoyl quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as anti-Mycobacterium tuberculosis agents / A. Jaso, B. Zarranz, I. Aldana, A. Monge // Eur. J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 38. – Is. 9. – P. 791-800. DOI: 10.1016/s0223-5234(03)00137-5.

112. Carta A. Synthesis, antimycobacterial, antitrichomonas and anticandida in vitro activities of 2-substituted-6,7-difluoro-3-methylquinoxaline 1,4-dioxides / A. Carta,

M. Loriga, G. Paglietti, A. Mattana, P.L. Fiori, P. Mollicotti, L. Sechi, S. Zanettic // Eur. J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 39. – Is. 2. – P. 195-203. DOI: 10.1016/j.ejmech.2003.11.008.

113. Zanetti S. In vitro activity of new quinoxalin 1, 4-dioxide derivatives against strains of Mycobacterium tuberculosis and other mycobacteria / S. Zanetti, L.A. Sechi,

P. Molicotti, S. Cannas, A. Bua, A. Deriu, A. Carta, G. Paglietti // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2005. – Vol. 25. – Is. 2. – P. 179-181. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2004.11.003.

114. Zarranz B. Synthesis and antimalarial activity of new 3-arylquinoxaline-2-carbonitrile derivatives / B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, A. Monge, S. Maurel, E. Deharo, V. Jullian, M. Sauvain // Arzneimittelforschung. – 2004. – Vol. 55. – Is. 12. – P. 754-761. DOI: 10.1055/s-0031-1296926.

115. Zarranz B. Antiplasmodial activity of 3-trifluoromethyl-2-carbonylquinoxaline di-N-oxide derivatives / B. Zarranz, A. Jaso, L.M. Lima, I. Aldana, A. Monge, S. Maurel, M. Sauvain // Rev. Bras. Cienc. Farm. – 2006. – Vol. 42. – Is. 3. – P. 357-361. DOI: 10.1590/S1516-93322006000300005.

116. Brizuela M. Treatment of erythrocytes with 2-cys peroxiredoxin inhibitor, Conoidin A, prevents the growth of Plasmodium falciparum and enhances parasite sensitivity to chlorochine oxides / M. Brizuela, H.M. Huang, C. Smith, G. Burgio, S.J. Foote, B.J. McMorran // PLos ONE – 2014. – Vol. 9. – Is. 4. – P. e92411. DOI: 10.1371/journal.pone.0092411.

117. Villalobos-Rocha J.C. Anti-Trypanosoma cruzi and anti-leishmanial activity by quinoxaline-7-carboxylate 1,4-di-N-oxide derivatives / J.C. Villalobos-Rocha, L. Sanchez-Torres, B. Nogueda-Torres, A. Segura-Cabrera, C.A. Garcia-Perez, V. Bocanegra-Garcia, I. Palos, A. Monge, G. Rivera // Parasitol. Res. – 2014. – Vol. 113. – Is. 6. – P. 2027-2035. DOI: 10.1007/s00436-014-3850-8.

118. Barea C. Antiplasmodial and leishmanicidal activities of 2-cyano-3-(4-phenylpiperazine-1-carboxamido)quinoxaline1,4-dioxide derivatives / C. Barea, A. Pabon, S. Galiano, S. Perez-Silanes, G. Gonzalez, C. Deyssard, A. Monge, E. Deharo, I. Aldana // Molecules. – 2012. – Vol. 17. – Is. 8. – P. 9451-9461. DOI: 10.3390/molecules17089451.

119. Duque-Montano B.E. Synthesis and in vitro evaluation of new ethyl and methyl quinoxaline-7-carboxylate 1,4-di-N-oxide against Entamoeba histolytica / B.E. Duque-Montano, L.C. Gomez-Caro, M. Sanchez-Sanchez, A. Monge, E. Hernandez-Baltazar, G. Rivera, O. Torres-Angeles // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – Vol. 21. – Is. 15. – P.

4550-4558. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.036.

120. Jones W.R. Synthetic amoebicides. II. The anti-amoebic action of quinoxaline-1:4-dioxide and some derivatives / W.R. Jones, J.K. Landquist, G.T. Stewart // Br. J. Pharmacol. Chemother. – 1953. – Vol. 8. – Is. 3. – P. 286-289. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1953.tb00796.x.

121. Glazer E.A. PyridoquinoxalineN-oxides.1. A new class of antitrichomonal agents / E.A. Glazer, L.R. Chappel // J. Med. Chem. – 1982. – Vol. 25. – Is. 7. – P. 868-870. DOI: 10.1021/jm00349a021.

122. Torres E. Novel quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as new potential antichagasic agents / E. Torres, E. Moreno-Viguri, S. Galiano, G. Devarapally, P.W. Crawford, A. Azqueta, L. Arbillaga, J. Varela, E. Birriel, R. Di Maio, H. Cerecetto, M. Gonzalez, I. Aldana, A. Monge, S. Perez-Silanes // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 66. – P. 324-334. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.04.065.

123. Gerpe A. Naftifine-analogues as anti-Trypanosoma cruzi agents / A. Gerpe, L. Boiani, P. Hernandez, M. Sortino, S. Zacchino, M. Gonzalez, H. Cerecetto // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – Is. 6. – P. 2154-2164. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.01.052.

124. Das U. 2-(3-Aryl-2-propenoyl)-3-methylquinoxaline-1,4-dioxides: a novel cluster of tumor-specific cytotoxins which reverse multidrug resistance / U. Das, H.N. Pati, A.K. Panda, E. De Clercq, J. Balzarini, J. Molnar, Z. Barath, I. Ocsovszki, M. Kawase, L. Zhou, H. Sakagami, J.R. Dimmock // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – Vol. 17. – P. 3909-3915. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.04.021.

125. Ganley B. Redox-activated, hypoxia-selective DNA cleavage by quinoxaline 1,4-di-N-oxide / B. Ganley, G. Chowdhury, J. Bhansali, J.S. Daniels, K.S. Gates // Bioorg. Med. Chem. – 2001. – Vol. 9. – P. 2395-2401. DOI: 10.1016/S0968-0896(01)00163-8.

126. Lin P.S. CuTira brachytherapy: a new combination of radioactive copper isotopes and the hypoxic cytotoxin, tirapazamine, for targeted tumor therapy / P.S. Lin, K.C. Ho // J. Nucl. Med. – 1998. – Vol. 39. – Is. 4. – P. 677-678. PMID: 9544681.

127. Azqueta A. DNA damage induced by a quinoxaline 1, 4-di-N-oxide derivative (hypoxic selective agent) in Caco-2 cells evaluated by the comet assay / A. Azqueta, G.

Pachon, M. Cascante, E.E. Creppy, A.L. de Cerain // Mutagenesis. – 2005. – Vol. 20. – Is. 3. – P. 165-171. DOI: 10.1093/mutage/gei023.

128. Gali-Muhtasib H.U. Quinoxaline 1,4-dioxides as anticancer and hypoxia-selective drugs / H.U. Gali-Muhtasib, M.J. Haddadin, D.N. Rahhal, I.H. Younes // Oncol. rep. – 2001. – Vol. 8. – Is. 3. – P. 679-684. DOI: 10.3892/or.8.3.679.

129. Diab-Assef M. Quinoxaline 1,4-dioxides: Hypoxia-selective therapeutic agents / M. Diab-Assef, M.J. Haddadin, P. Yared, C. Assaad, H.U. Gali-Muhtasib // Mol. carcinog. – 2002. – Vol. 33. – Is. 4. – P. 198-205. DOI: 10.1002/mc.10036.

130. Gali-Muhtasib H. Quinoxaline 1,4-dioxides are novel angiogenesis inhibitors that potentiate antitumor effects of ionizing radiation / H. Gali-Muhtasib, M. Sidani, F. Geara, A.-D. Mona, J. Al-Hmaira, M.J. Haddadin, G. Zaatari // Int. J. Onc. – 2004. – Vol. 2. – Is. 5. – P. 1121-1131. PMID: 15067333.

131. Gali-Muhtasib H. U. Quinoxaline 1,4-dioxides induce G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human colon cancer cells / H.U. Gali-Muhtasib, M.K. Diab-Assaf, M.J. Haddadin // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2005. – Vol. 55. – Is. 4. – P. 369-378. DOI: 10.1007/s00280-004-0907-x.

132. Amin K.M. New quinoxaline 1,4-di-N-oxides. Part 1: Hypoxia-selective cytotoxins and anticancer agents derived from quinoxaline 1,4-di-N-oxides / K.M. Amin, M.M.F. Ismail, E. Noaman, D.H. Soliman, Y.A. Ammar // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14. – Is. 20. – P. 6917-6923. DOI: 10.1016/j.bmc.2006.06.038.

133. Kotovskaya S.K. Fluorine-Containing Heterocycles: VII. Nucleophilic Substitution in 6,7-Difluoroquinoxalines / S.K. Kotovskaya, S.A. Romanova, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Russ. J. Org. Chem. – 2002. – Vol. 38. – P. 1046-1052. DOI: 10.1023/A:1020870100148.

134. Pat. WO 2015167350 PCT Int. Appl. IPC A61K31/498; A61P35/00. Method for treating a tumor disease and method for selectively inhibiting tumor cell growth using a quinoxaline-1,4-dioxide derivative / Shchekotikhin A.E., Selivanova G.N., Poroikov V.V., Zakharov A.V., Kel A. E., Kutcherov V.G.; applicant OOO A LAB - RU2014000310W, claimed 28.04.2014, published 05.11.2015.

135. Gali-Muhtasib H. Photoprotective effects of some quinoxaline 1,4-dioxides in

hairless mice / H.U. Gali-Muhtasib, M.J. Haddadin, M.Z. Nazer, N.M. Sodir, S.W. Maalouf // Med. Oncology. – 1998. – Vol. 15. – Is. 4. – P. 262-269. DOI: 10.1007/BF02787210.

136. Cerecetto H. Synthesis and herbicidal activity of N-oxide derivatives / H. Cerecetto, E. Dias, R. Di Maio, M. Gonzalez, S. Pacce, P. Saenz, G. Seoane, L. Suescun, A. Mombru, G. Fernandez, M. Lema, J. Villalba // J. Agric. Food Chem. – 2000. – Vol. 48. – Is. 7. – P. 2995-3002. DOI: 10.1021/jf9904766.

137. Burguete A. Synthesis and biological evaluation of new quinoxaline derivatives as antioxidant and anti-inflammatory agents / A. Burguete, E. Pontiki, D. Hadjipavlou-Litina, S. Ancizu, R. Villar, B. Solano, E. Moreno, E. Torres, S. Perez, I. Aldana, A. Monge // Chem. Biol. Drug Des. – 2011. – Vol. 77. – Is. 4. – P. 255-267. DOI: 10.1111/j.1747-0285.2011.01076.x.

138. Burguete A. Synthesis and anti-inflammatory / antioxidant activities of some new ring substituted 3-phenyl-1-(1,4-di-N-oxidequinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one derivatives and of their 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole an alogues / A. Burguete, E. Pontiki, D. Hadjipavlou-Litina, R. Villar, E. Vicente, B. Solano, S. Ancizu, S. Perez-Silanes, I. Aldana, A. Monge // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17. – P. 6439-6443. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.10.002.

139. Negishi T. Mutagenicity of carbadox and several quinoxaline 1,4-dioxide derivatives / T. Negishi, K. Tanaka, H. Hayatsu // Chem. Pharm. Bull. – 1980. – Vol. 28. – Is. 4. – P. 1347-1349. DOI: 10.1248/cpb.28.1347.

140. Cihak R. Cytogenetic effects of quinoxaline-1, 4-dioxide-type growth-promoting agents: I. Micronucleus test in rats / R. Cihak, V. Srb // Mutat. Res., Genet. Toxicol. – 1983. – Vol. 116. – Is. 2. – P. 129-135. DOI: 10.1016/0165-1218(83)90103-9.

141. Yoshimura H. Teratogenic assessment of carbadox in rats // Toxicol. Lett. – 2002. – Vol. 129 – Is. 1-2, – P. 115-118. DOI: 10.1016/s0378-4274(01)00522-7.

142. Fuchs T. Photosensitization of guanine-specific DNA damage by a cyano-substituted quinoxaline di-N-oxide / T. Fuchs, K.S. Gates, J.T. Hwang, M.M. Greenberg // Chem. Res. Toxicol. – 1999. – Vol. 12. – Is. 12. – P. 1190-1194. DOI: 10.1021/tx990149s.

143. Scherbakov A.M. Novel quinoxaline-2-carbonitrile-1,4-dioxide derivatives suppress HIF1α activity and circumvent MDR in cancer cells / A.M. Scherbakov, A.M. Borunov, G.I. Buravchenko, O.E. Andreeva, I.A. Kudryavtsev, L.G. Dezhenkova, A.E. Shchekotikhin // Cancer Invest. – 2018. – Vol. 36. – Is. 3. – P. 199-209. DOI: 10.1080/07357907.2018.1453072.

144. Boyer J.H. Deoxygenation of Aromatic o-Dinitroso Derivatives by Phosphines / J.H. Boyer, S.E. Ellzey Jr. // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26. – Is. 11. – P. 4684-4685. DOI: 10.1021/jo01069a509.

145. Boulton A.J. 1116. Heterocyclic rearrangements. Part IV. Furoxano- and furazano-benzofuroxan / A.J. Boulton, A.C. Gripper Gray, A.R. Katritzky // J. Chem. Soc. – 1965. – P. 5958-5964. DOI: 10.1039/JR9650005958.

146. Leyva E. Generation of benzofuroxans by photolysis of crystalline o-nitrophenylazides. A green chemistry reaction / E. Leyva, R.M. Gonzalez-Balderas, D.A. de Loera, R. Jimenez-Catano // Tetrahedron Lett. – 2012. – Vol. 53. – Is. 19. – P. 2447-2449. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.03.013.

147. Chugunova E.A. Benzofuroxans: their synthesis, properties, and biological activity / E.A. Chugunova, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, L.M. Yusupova, M.A. Pudovik, O.G. Sinyashin // Rus. Chem. Bull. – 2019. – Vol. 68. – Is. 5. – P. 887-910. DOI: 10.1007/s11172-019-2503-6.

148. Mallory F.B. Benzofurazan oxide / F.B. Mallory // Org. Synth. – 1957. – Vol. 37. – P. 1. DOI: 10.15227/orgsyn.037.0001.

149. Buravchenko G.I. Revision of the Regioselectivity of the Beirut Reaction of Monosubstituted Benzofuroxans with Benzoylacetonitrile. 6-Substituted quinoxaline-2-carbonitrile 1,4-dioxides: Structural Characterization and Estimation of Anticancer Activity and Hypoxia Selectivity / G.I. Buravchenko, A.M. Scherbakov, A.D. Korlukov, P.V. Dorovatovskii, A.E. Shchekotikhin // Curr. Org. Chem. – 2020. – Vol. 17. – Is. 1. – P. 29-39. DOI: 10.2174/1570179416666191210100754.

150. Wang Z. Beirut reaction / Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents // Z. Wang. – John Wiley & Sons, 2010. – V. 3. – Ch. 67. – P. 303-306. DOI: 10.1002/9780470638859.

151. Cerecetto H. Preparation of phenazine N5,N10-dioxides. Effects of benzofuroxan substituents in the outcome of their expansion reaction with phenolates / H. Cerecetto, M. Gonzalez, M.L. Lavaggi, W. Porcal // J. Braz. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 16. – P. 1290-1296. DOI: 10.1590/S0103-50532005000700030.

152. Ermondi G. Structural investigation of Ca2+ antagonists benzofurazanyl and benzofuraxanyl-1,4-dihydropiridines / G. Ermondi, S. Visentin, D. Boschi, R. Fruttero, A. Gasco // J. Mol. Struct. – 2000. – Vol. 523. – Is. 1-3. – P. 149-154. DOI: 10.1016/S0022-2860(99)00386-5.

153. Hu Y. Synthesis and Biological Evaluation of 3-Aryl-quinoxaline-2-carbonitrile 1,4-Di-N-oxide Derivatives as Hypoxic Selective Anti-tumor Agents / Y. Hu, Q. Xia, S. Shangguan, X. Liu, Y. Hu, R. Sheng // Molecules. – 2012. – Vol. 17. – Is. 8. – P. 9683-9696. DOI: 10.3390/molecules17089683.

154. Pretsch E. Structure Determination of Organic Compounds / E. Pretsch, P. Buhlmann, C. Affolter // Springer-Verlag Berlin, Heideberg: New York. – 2000. – 421 p. – eISBN 978-3-662-04201-4. DOI: 10.1007/978-3-662-04201-4.

155. Hansen P.E. ^{13}C NMR of polycyclic aromatic compounds. A review // Org. Magn. Reson. – 1979. – Vol. 12. – Is. 3. – P. 109-142. DOI: 10.1002/mrc.1270120302.

156. Vicente E. Anti-T. cruzi activities and QSAR studies of 3-arylquinoxaline-2-carbonitrile di-N-oxides / E. Vicente, P.R. Duchowicz, D. Benitez, E.A. Castro, H. Cerecetto, M. Gonzalez, A. Monge // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20. – P. 4831-4835. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.06.101.

157. Buravchenko G.I. Discovery of derivatives of 6(7)-amino-3-phenylquinoxaline-2-carbonitrile 1,4-dioxides: novel, hypoxia-selective HIF-1α inhibitors with strong antiestrogenic potency / G.I. Buravchenko, A.M. Scherbakov, L.G. Dezhenkova, E.E. Bykov, S.E. Solovieva, A.A. Korlukov, D.N. Sorokin, L.M. Fidalgo, A.E. Shchekotikhin // Bioorg. Chem. – 2020. – Vol. 104. – P. 104324. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104324.

158. Buravchenko G.I. Synthesis of 7-amino-6-halogeno-3-phenylquinoxaline-2-carbonitrile 1,4-dioxides: A way forward for targeting hypoxia and drug resistance of cancer cells / G.I. Buravchenko, A.M. Scherbakov, L.G. Dezhenkova, L. Monzote, A.E.

Shchekotikhin // RSC Adv. – 2021. – 11. – P. 38782-38795. DOI: 10.1039/d1ra07978f.
159. Yale H.L. The trifluoromethyl group in medicinal chemistry / H.L. Yale // J. Med. Pharm. Chem. – 1959. – Vol. 2. – P. 121-133. DOI: 10.1021/jm50003a001.
160. Perez-Silanes S. Cyclic voltammetric study of some anti-Chagas-active 1,4-dioxidoquinoxalin-2-yl ketone derivatives / S. Perez-Silanes, G. Devarapally, E. Torres, E. Moreno-Viguri, I. Aldana, A. Monge, P.W. Crawford // Helv. Chim. Acta. – 2013. – Vol. 96. – Is. 2. – P. 217-227. DOI: 10.1002/hlca.201200085.
161. Imming P. Drugs, their targets and the nature and number of drug targets / P. Imming, C. Sinning, A. Meyer // Nat. Rev. Drug Discov. – 2006. – Vol. 5. – Is. 10. – P. 821-834. DOI: 10.1038/nrd2132.
162. Buravchenko G.I. Synthesis and characterization of novel 2-acyl-3-trifluoromethylquinoxaline 1,4-dioxides as potential antimicrobial agents / G.I. Buravchenko, D.A. Maslov, M.S. Alam, N.E. Grammatikova, S.G. Frolova, A.A. Vatlin, X. Tian, I.V. Ivanov, O.B. Bekker, M.A. Kryakvin, O.A. Dontsova, V.N. Danilenko, T. Zhang, A.E. Shchekotikhin // Pharmaceuticals. – 2022. – Vol. 15. – Is. 2. – P. 155. DOI: 10.3390/ph15020155.
163. Krishna R. Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs / R. Krishna, L.D. Mayer // Eur. J. Pharm. Sci. – 2000. – Vol. 11. – Is. 4. – P. 265-283. DOI: 10.1016/s0928-0987(00)00114-7.
164. Пат. 2640304 C1 Российская Федерация, МПК C07D 241/52, A61K 31/498, A61P 35/00. Производные 1,4-диоксида хиноксалин-2-карбонитрила, ингибирующие рост опухолевых клеток / Щекотихин А.Е., Борунов А.М., Буравченко Г.И., Деженкова Л.Г., Щербаков А.М.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе" - № 2016132126; заявл. 04.08.2016; опубл. 27.12.2017. Бюл. №36.
165. Sibiya M.A. Induction of cell death in human A549 cells using 3-(quinoxaline-3-yl)prop-2-ynyl methanosulphonate and 3-(quinoxaline-3-yl)prop-2-yn-1-ol / M.A. Sibiya, L. Raphoko, D. Mangokoana, R. Makola, W. Nxumalo, T.M. Matsebatlela //

Molecules. – 2019. – Vol. 24. – Is. 3. – P. 407-423. DOI: 10.3390/molecules24030407.
166. Zamudio-Vazquez R. A new quinoxaline-containing peptide induces apoptosis in cancer cells by autophagy modulation / R. Zamudio-Vazquez, S. Ivanova, M. Moreno, M.I. Hernandez-Alvarez, E. Giralt, A. Bidon-Chanal, A. Zorzano, F. Albericio, J. Tulla-Puche // Chem. Sci. – 2015. – Vol. 6. – Is. 8. – P. 4537-4549. DOI: 10.1039/C5SC00125K.
167. Ghattass K. The quinoxaline di-N-oxide DCQ blocks breast cancer metastasis in vitro and in vivo by targeting the hypoxia inducible factor-1 pathway / K. Ghattass, S. El-Sitt, K. Zibara, S. Rayes, M.J. Haddadin, M. El-Sabban, H. Gali-Muhtasib // Mol. Cancer. – 2014. – Vol. 13. – Is. 12. – P. 12-25. DOI: 10.1186/1476-4598-13-12.
168. Sangi D.P. Molecular design, synthesis and evaluation of 2,3-diarylquinoxalines as estrogen receptor ligands / D.P. Sangi, M.R. Cominetti, A.B. Becceneri, F.A. Resende, E.A. Varanda, C. A. Montanari, M.W. Paixao, A.G. Correa // Med. Chem. (Shariqah (United Arab Emirates)). – 2015. – Vol. 11. – P. 736-746. DOI: 10.2174/1573406411666150513093039.
169. Gladden A.B. Location, location, location: the role of cyclin D1 nuclear localization in cancer / A.B. Gladden, J.A. Diehl // J. Cell. Biochem. – 2006. – Vol. 96. – Is. 5. – P. 906-913. DOI: 10.1002/jcb.20613.
170. Llorens F. Unbalanced activation of ERK1/2 and MEK1/2 in apigenin-induced HeLa cell death / F. Llorens, F. Amiro, A. Casanas, N. Roher, L. Garcia, M. Plana, N. Gomez, E. Itarte // Exp. Cell Res. – 2004. – Vol. 299. – Is. 1. – P. 15-26. DOI: org/10.1016/j.yexcr.2004.05.006.
171. Subramaniam S. ERK and cell death: ERK1/2 in neuronal death / S. Subramaniam, K. Unsicker // The FEBS J. – 2010. – Vol. 277. – Is. 1. – P. 22-29. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07367.x.
172. Komendantova A.S. Novel steroidal 1,3,4-thiadiazines: Synthesis and biological evaluation in androgen receptor-positive prostate cancer 22Rv1 cells / A.S. Komendantova, A.M. Scherbakov, A.V. Komkov, V.V. Chertkova, A.O. Gudovanniy, E.I. Chernoburova, D.V. Sorokin, Y.U. Dzichenka, V.Z. Shirinian, Y.A. Volkova, I.V. Zavarzin // Bioorg. Chem. – 2019. – Vol. 91. – P. 103142. DOI:

10.1016/j.bioorg.2019.103142.

173. Cagnol S. ERK and cell death: Mechanisms of ERK-induced cell death – apoptosis, autophagy and senescence / S. Cagnol, J.-C. Chambard // The FEBS J. – 2010. – Vol. 277. – Is. 1. – P. 2-21. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07366.x.

174. Tang D. ERK activation mediates cell cycle arrest and apoptosis after DNA damage independently of p53 / D. Tang, D. Wu, A. Hirao, J.M. Lahti, L. Liu, B. Mazza, V.J. Kidd, T.W. Mak, A.J. Ingram // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – Is. 23. – P. 12710-12717. DOI: 10.1016/S0021-9258(20)84969-2.

175. Berger N.A. Identification of minimal size requirements of DNA for activation of poly(ADP-ribose) polymerase / N.A. Berger, S.J. Petzold // Biochemistry. – 1985. – Vol. 24. – Is. 16. – P. 4352-4355. DOI: 10.1021/bi00337a015.

176. Ferrara N. Angiogenesis as a therapeutic target / N. Ferrara, R.S. Kerbel // Nature. – 2005. – Vol. 438. – Is. 7070. – P. 967-974. DOI: 10.1038/nature04483.

177. Пат. 2746395 C1 Российская Федерация, МПК C07D 241/52, A61K 31/498, A61P 35/00. Способ ингибирования опухолевых клеток новыми производными 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида / Щекотихин А.Е., Буравченко Г.И., Щербаков А.М.; // заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе" - № 2020124152; заявл. 21.07.2020; опубл. 13.04.2021. Бюл. № 11.

178. Mazanko M.S. Dioxidine induces bacterial resistance to antibiotics / M.S. Mazanko, V.A. Chistyakov, E.V. Prazdnova, I.O. Pokudina, M.N. Churilov, V.K. Chmyhalo, M.M. Batyushin // Mol. Gen. Microbiol. Virol. – 2016. – Vol. 31. – P. 227-232.

179. Osterman I.A. Sorting out antibiotics' mechanisms of action: a double fluorescent protein reporter for high-throughput screening of ribosome and DNA biosynthesis inhibitors / I.A. Osterman, E.S. Komarova, D.I. Shiryaev, I.A. Korniltsev, I.M. Khven, D.A. Lukyanov, V.N. Tashlitsky, M.V. Serebryakova, O.V. Efremenkova, Y.A. Ivanenkov, A.A. Bogdanov, P.V. Sergiev, O.A. Dontsova // Antimicrob. Agents Chemother. – 2016. – Vol. 60. – Is. 12. – P. 7481-7489. DOI: 10.1128/AAC.02117-16.

180. Cheng G. Systematic and molecular basis of the antibacterial action of quinoxaline 1,4-di-N-oxides against Escherichia coli / G. Cheng, B. Li, C. Wang, H. Zhang, G. Liang, Z. Weng, H. Hao, X. Wang, Z. Liu, M. Dai, Y. Wang., Z. Yuan // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10. – P. e0136450. DOI: 10.1371/journal.pone.0136450.

181. Mruk D.D. Enhanced chemiluminescence (ECL) for routine immunoblotting: An inexpensive alternative to commercially available kits / D.D. Mruk, C.Y. Cheng // Spermatogenesis. – 2011. – Vol. 1. – Is. 2. – P. 121-122. DOI: 10.4161/spmg.1.2.16606.

182. Семина Н.А. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04) / Н.А. Семина, С.В. Сидоренко, С.П. Резван, С.А. Грудинина, Л.С. Страчунский, О.У. Стецюк, Р.С. Козлов, М.В. Эйдельштейн, Е.А. Ведьмина, Л.Г. Столярова, И.В. Власова, З.С. Середа // Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. – 2004. – Т. 6. – №. 4. – С. 306-359.

183. Mason J.C. Synthesis of 1-hydroxyquinoxalin-2(lH)-one 4-N-oxides / J.C. Mason, G. Tennan // J. Chem. Soc. D. – 1971. – Is. 11. – P. 586-587. DOI: 10.1039/C29710000586.

184. dos Santos Fernandes G.F. A comparative study of conventional and microwave-assisted synthesis of quinoxaline 1,4-di-N-oxide N-acylhydrazones derivatives designed as antitubercular drug candidates / G.F. dos Santos Fernandes, E. Moreno-Viguri, M. Santivanez-Veliz, R. Paucar, C.M. Chin, S. Perez-Silanes, J.L. dos Santosa // J. Heterocycl. Chem. – 2017. – Vol. 54. – P. 2380-2388. DOI: 10.1002/jhet.

185. Vicente E. Selective activity against Mycobacterium tuberculosis of new quinoxaline 1,4-di-N-oxides / E. Vicente, S. Perez-Silanes, L.M. Lima, S. Ancizu, A. Burguete, B. Solano, R. Villar, I. Aldana, A. Monge // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – Vol. 17. – Is. 1. – P. 385-389. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.10.086.

186. Cecchetti V. 1,4-Benzothiazine-2-carboxylic acid 1-oxides as analogues of antibacterial quinolones / V. Cecchetti, A. Fravolini, F. Schiaffella, O. Tabarrini, W. Zhou, P.G. Pagella // J. Heterocycl. Chem. – 1992. – Vol. 29. – Is. 2. – P. 375-382. DOI: 10.1002/jhet.5570290215.

187. Glushkov R.G. Synthesis and antibacterial activity of new derivatives of 1,4-di-N-

oxides of quinoxaline / R.G. Glushkov, T.I. Vozyakova, E.V. Adamskaya, S.A. Aleinikova, T.P. Radkevich, L.D. Shepilova, E.N. Padeiskaya, T.A. Gus'kova // Pharm. Chem. J. – 1994. – Vol. 28. – P. 17-20. DOI: 10.1007/BF02218945.

188. Kotovskaya S.K. 5(6)-Fluoro-6(5)-R-benzofuroxans: synthesis and NMR 1H, 13C and 19F studies / S.K. Kotovskaya, S.A. Romanova, V.N. Charushin, M.I. Kodess, O.N. Chupakhin // J. Fluorine Chem. – 2004. – Vol. 125. – P. 421-428. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2003.11.011.

189. Gaughran R.J. Contribution to the Chemistry of Benzfuroxan and Benzfurazan Derivatives / R.J. Gaughran, J.P. Picard, J.V.R. Kaufman // J. Am. Chem. Soc. – 1954. – Vol. 76. – P. 2233-2236. DOI: 10.1021/ja01637a063.

190. Benitez D. 3-Trifluoromethylquinoxaline N,N’-dioxides as anti-trypanosomatid agents. Identification of optimal anti-T. cruzi agents and mechanism of action studies / D. Benitez, M. Cabrera, P. Hernández, L. Boiani, M.L. Lavaggi, R.D. Maio, G. Yaluff, E. Serna, S. Torres, M.E. Ferreira, N.V. de Bilbao, E. Torres, S. Perez-Silanes, B. Solano, E. Moreno, I. Aldana, A. López de Ceráin, H. Cerecetto, M. González, A. Monge // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54. – Is. 10. – P. 3624-3636. DOI: 10.1021/jm2002469.

191. Zarranz B. Synthesis and anticancer activity evaluation of new 2-alkylcarbonyl and 2-benzoyl-3-trifluoromethyl-quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives / B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, A. Monge // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12. – Is. 13. – P. 3711-3721. DOI: 10.1016/j.bmc.2004.04.013.

192. Solano B. Synthesis and biological evaluation of new 2-arylcarbonyl-3-trifluoromethylquinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives and their reduced analogues / B. Solano, V. Junnotula, A. Marin, R. Villar, A. Burguete, E. Vicente, S. Perez-Silanes, I. Aldana, A. Monge, S. Dutta, U. Sarkar, K.S. Gates // J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 50. – Is. 22. – P. 5485-5492. DOI: 10.1021/jm0703993.