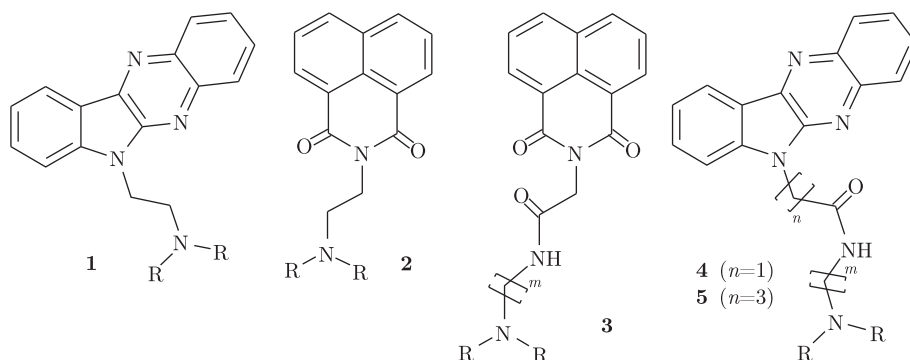


М. О. Шибинская, Е. А. Коваленко, А. С. Карпенко, А. В. Мазепа,
С. А. Ляхов, академик НАН Украины С. А. Андронати,
Г. В. Антонович, З. М. Олевинская, Н. М. Жолобак,
член-корреспондент НАН Украины Н. Я. Спивак, Е. В. Третьякова,
Л. М. Шафран, М. Ю. Зубрицкий, В. Ф. Галат

Синтез, аффинитет к ДНК, противовирусная и интерферониндуцирующая активности амидов индола[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-карбоновых кислот

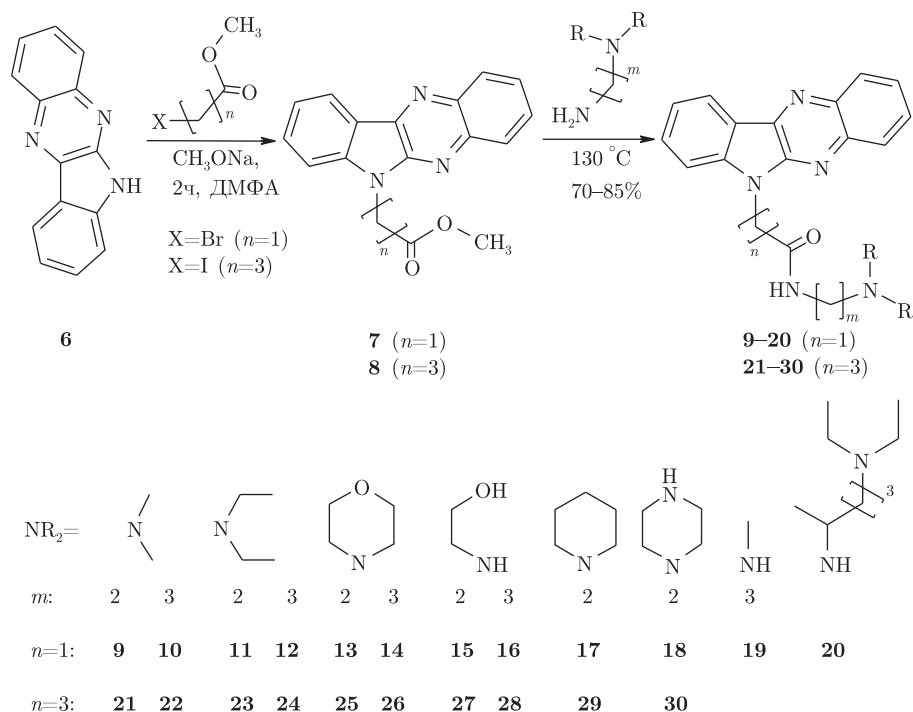
*Амінолізом метилових ефірів індола[2,3-*b*]хіноксалин-6-іл-оцтової кислоти та 4-індола[2,3-*b*]хіноксалин-6-іл-бутанової кислоти дією діалкіламіноалкіламінів з високими виходами отримані відповідні амідні. Синтезовані сполуки є інтеркаляторами ДНК з помірним афінитетом. Показано, що похідні індола[2,3-*b*]хіноксалин-6-іл-оцтової кислоти перевищують відповідні похідні 4-індола[2,3-*b*]хіноксалин-6-іл-бутанової кислоти за протівірусною та інтерфероніндукуючою активностями та порівняні з аміксином або де-що активніші за нього.*

Синтез производных 6-аминоэтил-6Н-индола[2,3-*b*]хиноксалина (**1**), проведенный нами ранее [1], показал, что эти соединения являются эффективными противовирусными агентами и индукторами интерферона. С другой стороны, введение алкилкарбоксамидного фрагмента в молекулу аминокилнафталимидов (**2**) приводит к значительному повышению противовирусной активности соответствующих амидов (**3**) при одновременном снижении их цитотоксичности [2]. Учитывая, что и **1** и **2** являются планарными полициклическими соединениями, способными к интеркаляции в ДНК, можно было ожидать у них схожие механизмы цитотоксичности, противовирусной и интерферониндуцирующей активности. В связи с этим, представлялось целесообразным синтезировать и изучить биологические свойства производных индолахиноксалина, содержащих алкилкарбоксамидный фрагмент (**4**), и проследить влияние на биологические свойства длины цепи, связывающей тетрацикл с карбоксамидным фрагментом. В качестве объектов исследования были выбраны производные индола[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-уксусной (**4**) и 4-индола[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-бутановой кислот (**5**):



Алкилированием 6H-индоло[2,3-b]хиноксалина (**6**), синтезированного согласно [3], метилбромацетатом и 4-йодбутаноатом в диметилформамиде при комнатной температуре в присутствии эквимольного количества метилата натрия получали метиловые эфиры индоло[2,3-b]хиноксалин-6-ил-уксусной кислоты (**7**) и 4-индолохиноксалин-6-ил-бутановой кислоты (**8**) с выходами 75 и 80% соответственно (см. ниже схему). Целевые амиды индолохиноксалин-6-ил-уксусной (**9–20**) и 4-индолохиноксалин-6-ил-бутановой (**21–30**) кислот синтезировали аминолизом соответствующих метиловых эфиров **7** и **8** с выходами 70–85%. Выходы для амидов **9–20** достигались за 2–3 ч, а для амидов **21–30** — за 8–10 ч. Структура всех синтезированных соединений подтверждена набором спектральных методов.

Схема синтеза амидов индолохиноксалин-6-ил-уксусной (**9–20**) и 4-индолохиноксалин-6-ил-бутановой (**21–30**) кислот:



Способность к интеркаляции производных аминоэтилиндолохиноксалина описана ранее [4–7]. Аффинитет к ДНК амидов **9–30** был изучен спектрофлуориметрически методом конкуренции с этидием бромидом [8].

Серия спектров для соединения **18** и анализ зависимости интенсивности флуоресценции **31** от концентрации **18** представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

Константы ассоциации синтезированных производных **9–30** к ДНК определяли методом, описанным ранее [9]. Значения $\lg C_{50}$ и $\lg K_{ac}$ приведены в табл. 1. Как видно из приведенных в таблице данных, амиды индолохиноксалин-6-ил-уксусной (**9–20**) и 4-индолохиноксалин-6-ил-бутановой кислот (**21–30**) оказались лигандами ДНК с невысоким аффинитетом ($\lg K_{ac} = 4,47-5,41$). Наибольший аффинитет к ДНК проявило пиперазинопроводное **18**.

Противовирусная активность, цитотоксичность и способность синтезированных соединений **9–30** индуцировать интерферон были изучены на культуре фибробластов мышей L929 (см. табл. 1).

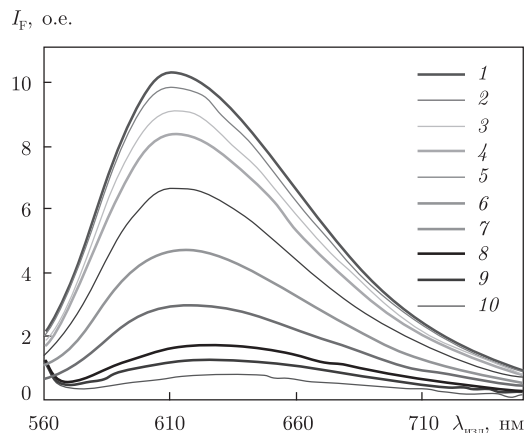


Рис. 1. Спектры флуоресценции (1–10) этидия бромида в присутствии переменных концентраций соединения **18**.

C_L , мкмоль/л: 1 – 0; 2 – 4,6; 3 – 37; 4 – 74; 5 – 148; 6 – 297; 7 – 593; 8 – 1187; 9 – 2373; 10 – 9492

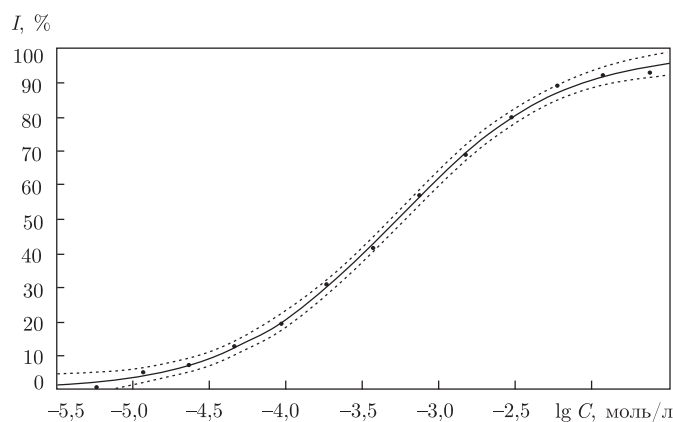


Рис. 2. Кривая зависимости степени вытеснения этидия бромида от логарифма концентрации соединения **18**. $r^2 = 0,999$; $y = a + b/(1 + \exp(-(x - c)/d))$; $a = -0,17$; $b = 99,24$; $c = -3,29$; $d = 0,53$

Наименьшую цитотоксичность в каждом ряду соединений **9–20** и **21–30** проявили морфолинопроизводные **13**, **14** и **25**, **26**. Амиды 4-индолохиноксалин-6-ил-бутановой кислоты (**21–30**) оказались несколько более цитотоксичными, чем соответствующие амиды индолохиноксалин-6-ил-уксусной кислоты (**9–20**).

Противовирусная активность синтезированных амидов **9–30** была изучена относительно вируса везикулярного стоматита (ВВС) на культуре клеток L929. Амиды **9–20** проявили ббольшую противовирусную активность (сопоставимую с активностью амиксина), чем аналогичные им **21–30**; 7 из 12 амидов индолохиноксалин-6-ил-уксусной кислоты на 100% ингибировали цитопатическое действие ВВС, в то время как в ряду амидов **21–30** только соединение **21** ингибировало цитопатическое действие вируса на 100%. Наибольшую противовирусную активность в исследованном ряду проявили диэтиламинопроизводные **11**, **12** и **20**. Изучение интерферониндуцирующего действия проводили, согласно [10].

Установлено, что амиды **9–20** индуцируют синтез интерферона в титрах 16–64 (за исключением соединений **10**, **15** и **16**), в то время как титр интерферона, индуцированного амидами **21–30**, не превышал уровень контроля (2–4).

Таким образом, установлено, что введение алкилкарбоксамидного фрагмента в боковую цепь индолохиноксалинов приводит не к усилению противовирусной и интерферониндуцирующей активности, а к снижению их для производных индолохиноксалин-6-ил-бутановой кислоты. В отличие от производных нафталимида алкилкарбоксамидный фрагмент не оказывает влияния на цитотоксичность соединений, что указывает на реализацию различных механизмов цитотоксичности для нафталимидов и индолохиноксалинов.

Экспериментальная часть. Спектры ^1H ЯМР регистрировали в растворах в CDCl_3 относительно ТМС на приборе “Bruker Avance II” (400 МГц). Масс-спектры FAB регистрировали на спектрометре VG 70–70 EQ, ионизацию осуществляли пучком атомов аргона с энергией 10 эВ (вещества растворяли в 3-нитробензиловом спирте). Для контроля чистоты синтезированных веществ использовали метод тонкослойной хроматографии на пластинках “Sorbfill ПТСХ УФ”.

Индоло[2,3-*b*]-хиноксалин-6-ил-уксусной кислоты метиловый эфир (7). Смесь 20 г (0,09 моль) соединения **6**, 200 см³ диметилформамида и 18 см³ (0,09 моль) 5 моль/л раствора метилата натрия в метаноле перемешивают в течение 5–10 мин, затем добавляют

Таблица 1. Биологические свойства синтезированных соединений

Соединение	Аффинитет к ДНК		Цитотоксичность		Противовирусная активность		
	$\lg K_{ac}$	$\lg(C_{50}) \pm \varepsilon$	LC_{50} , мкмоль/л	$\lg(LC_{50}) \pm \varepsilon$	E_{max} , %	C , мкмоль/л	$\lg(IC_{50}) \pm \varepsilon$
9	5,07	$-3,27 \pm 0,14$	51	$-4,29 \pm 0,03$	70	28	$-4,87 \pm 0,06$
10	4,90	$-3,09 \pm 0,09$	302	$-3,52 \pm 0,05$	100	115	$-5,07 \pm 0,09$
11	4,73	$-2,92 \pm 0,12$	200	$-3,70 \pm 0,08$	100	14	$-5,21 \pm 0,12$
12	4,62	$-2,82 \pm 0,15$	81	$-4,09 \pm 0,12$	100	13,5	$-5,25 \pm 0,03$
13	4,83	$-3,02 \pm 0,09$	1047	$-2,98 \pm 0,06$	90	67	$-4,47 \pm 0,03$
14	5,02	$-3,21 \pm 0,07$	759	$-3,12 \pm 0,08$	100	105	$-4,97 \pm 0,04$
15	5,07	$-3,27 \pm 0,10$	91	$-4,04 \pm 0,05$	42	114	–
16	4,76	$-2,95 \pm 0,07$	89	$-4,05 \pm 0,05$	100	35	$-4,77 \pm 0,05$
17	4,85	$-3,05 \pm 0,09$	62	$-4,21 \pm 0,02$	100	17	$-5,38 \pm 0,09$
18	5,41	$-3,61 \pm 0,07$	229	$-3,64 \pm 0,11$	52	54	$-4,16 \pm 0,08$
19	5,14	$-3,34 \pm 0,07$	89	$-4,05 \pm 0,03$	40	28	–
20	4,47	$-2,67 \pm 0,2$	155	$-3,81 \pm 0,08$	100	12,7	$-5,24 \pm 0,06$
21	4,71	$-2,90 \pm 0,15$	58	$-4,24 \pm 0,02$	100	35	$-4,75 \pm 0,08$
22	4,79	$-2,99 \pm 0,2$	49	$-4,31 \pm 0,02$	20	33	–
23	4,94	$-3,14 \pm 0,16$	37	$-4,43 \pm 0,05$	15	4,1	–
24	4,47	$-2,66 \pm 0,07$	60	$-4,22 \pm 0,08$	31	6,4	–
25	4,61	$-2,81 \pm 0,08$	> 257*	< $-3,59$	41	16	–
26	4,81	$-3,01 \pm 0,08$	> 245*	< $-3,61$	20	62	–
27	4,75	$-2,95 \pm 0,08$	71	$-4,15 \pm 0,04$	53	4,2	$-5,40 \pm 0,04$
28	4,79	$-2,98 \pm 0,16$	69	$-4,16 \pm 0,03$	13	32	–
29	4,68	$-2,88 \pm 0,19$	50	$-4,30 \pm 0,03$	78	8	$-5,41 \pm 0,03$
30	4,67	$-2,87 \pm 0,18$	> 20*	< $-4,69$	60	25	$-4,60 \pm 0,08$

Примечание. $\lg K_{ac}$ — логарифм константы ассоциации с ДНК вещества; $\lg(C_{50})$ — логарифм концентрации вещества, при которой отмечалось 50%-е снижение интенсивности флуоресценции этидия бромид; LC_{50} — концентрация вещества, при которой наблюдалась деструкция 50%-го монослоя клеток; * при данной концентрации вещества нетоксичны, в больших концентрациях вещества изучены не были в связи с ограниченной водорастворимостью; E_{max} , % — максимальная степень защиты монослоя клеток от цитопатического действия (ЦПД) ВВС; C , мкмоль/л — концентрация вещества, при которой наблюдалась E_{max} ; $-\lg(IC_{50})$ — логарифм концентрации вещества, при которой отмечалось 50%-е ингибирование ЦПД ВВС; $\pm\varepsilon$ — значение доверительного интервала приведено для $p < 0,05$.

13,8 г (0,09 моль) метилбромацетата. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После окончания реакции реакционную смесь упаривают досуха, кубовый остаток переносят на фильтр и промывают на фильтре водой ($5 \times 50 \text{ см}^3$), полученный осадок высушивают и перекристаллизовывают из диоксана. Выход: 19,6 г (75%). $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. М. в. 291,31. Т. пл. 210–211 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 292 (100) — MH^+ . Спектр ПМР: 3,747 м. д. (3H, с., OCH_3); 5,222 м. д. (2H, с., CH_2CO); 7,332 м. д. (1H аром., д., $J = 8,4 \text{ Гц}$); 7,392 м. д. (1H аром., т., $J = 7,2 \text{ Гц}$); 7,595–7,788 м. д. (3H аром., м.); 8,110 м. д. (1H аром., д. д., $J = 8,4 \text{ Гц}$, 1,5 Гц); 8,340 м. д. (1H аром., д. д., $J = 8,4 \text{ Гц}$, 2,4 Гц); 8,519 м. д. (1H аром., д., $J = 7,8 \text{ Гц}$).

4-Индоло[2,3-*b*]-хиноксалин-6-ил-бутановой кислоты метиловый эфир (8) получают аналогично соединению **7**, исходя из 20 г (0,09 моль) соединения **6**, 200 см^3 диметилформамида и 18 см^3 (0,09 моль) 5 моль/л раствора метилата натрия и 20 г (0,09 моль) 4-йодбутаноата. Полученный продукт перекристаллизовывают из гептана. Выход: 23 г (80%). $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. М. в. 319,37. Т. пл. 121–123 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 320 (100) — MH^+ . Спектр ПМР: 2,299 м. д. (2H, м., $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,438 м. д. (2H, т., $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J = 7,2 \text{ Гц}$); 3,644 м. д. (3H, с., OCH_3); 4,563 м. д. (2H, т., $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J = 7,2 \text{ Гц}$); 7,385 м. д. (1H аром., т., $J = 7,6 \text{ Гц}$); 7,551 м. д. (1H аром., д., $J = 8,0 \text{ Гц}$); 7,652–7,770 м. д. (3H аром., м.); 8,118 м. д. (1H аром., д. д., $J = 8,4 \text{ Гц}$, 1,2 Гц); 8,305 м. д. (1H аром., д. д., $J = 8,0 \text{ Гц}$, 1,6 Гц); 8,486 м. д. (1H аром., д., $J = 8,0 \text{ Гц}$).

N-(3-Диметиламинопропил)-2-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-ацетамид (10). Смешивают 0,51 г (0,00175 моль) соединения **7** и 0,65 см^3 (0,00525 моль) диметиламинопропиламина. Реакционную смесь выдерживают при температуре 130 °С до окончания реакции (контроль по ТСХ, элюент — хлороформ). После окончания реакции реакционную смесь переносят на фильтр и, тщательно измельчая осадок, промывают водой до нейтральной реакции промывных вод. Полученный осадок высушивают, продукт очищают методом колоночной хроматографии (элюент — бензол : триэтиламин : метанол 20 : 1 : 1). Выход: 0,50 г (80%). $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$. М. в. 361,45. Т. пл. 209–210 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 362 (100) — MH^+ . Спектр ПМР: 1,501 м. д. (2H, м., $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1,955 м. д. (6H, с., $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,143 м. д. (2H, т., $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $J = 7,2 \text{ Гц}$); 3,100 м. д. (2H, кв., $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$, $J = 6,6 \text{ Гц}$); 5,106 м. д. (2H, с., NHCOCH_2); 7,429 м. д. (1H аром., т., $J = 7,5 \text{ Гц}$); 7,624 м. д. (1H аром., д., $J = 8,1 \text{ Гц}$); 7,715–7,854 м. д. (3H аром., м.); 8,107 м. д. (1H аром., д. д., $J = 8,1 \text{ Гц}$, 1,2 Гц); 8,295 м. д. (2H, м., 1H аром. + CONH); 8,385 м. д. (1H аром., д., $J = 7,5 \text{ Гц}$). Во всех спектрах ПМР синтезированных соединений наблюдаются сигналы алифатических и ароматических протонов; форма сигналов и соотношение интегральных интенсивностей соответствуют приписываемым структурам.

Аналогично получают соединения **9**, **11–30**.

N-(3-Диметиламиноэтил)-2-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-ацетамид (9). Выход: 0,47 г (77%). $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$. М. в. 347,42. Т. пл. 198–199 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 348 (100) — MH^+ .

N-(2-Диэтиламиноэтил)-2-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-ацетамид (11). Выход: 0,5 г (76%). $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$. М. в. 375,48. Т. пл. 194–195 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 376 (100) — MH^+ .

N-(3-Диэтиламинопропил)-2-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-ацетамид (12). Выход: 0,60 г (77%). $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$. М. в. 389,50. Т. пл. 193–194 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 390 (100) — MH^+ .

2-Индоло[2,3-*b*]-хиноксалин-6-ил-N-(3-морфолин-4-ил-этил)ацетамид (13).
Выход: 0,56 г (82%). $C_{22}H_{23}N_5O_2$. М. w. 389,46. Т. пл. 223–225 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 390 (100) — MH^+ .

2-Индоло[2,3-*b*]-хиноксалин-6-ил-N-(3-морфолин-4-ил-пропил)-ацетамид (14).
Выход: 0,55 г (78%). $C_{23}H_{25}N_5O_2$. М. w. 403,49. Т. пл. 182–183 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 404 (100) — MH^+ .

N-[2-(2-Гидрокси-этиламино)этил]-2-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-ацетамид (15). Выход: 0,49 г (77%). $C_{20}H_{21}N_5O_2$. М. w. 363,42. Т. пл. 207–208 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 364 (100) — MH^+ .

N-[2-(2-Гидроксиэтиламино)пропил]-2-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-ацетамид (16). Выход: 0,47 г (72%). $C_{21}H_{23}N_5O_2$. М. w. 377,45. Т. пл. 202–203 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 378 (100) — MH^+ .

2-Индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-N-(2-пиперидин-1-ил-этил)ацетамид (17).
Выход: 0,53 г (78%). $C_{23}H_{25}N_5O$. М. w. 387,49. Т. пл. 228–229 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 388 (100) — MH^+ .

2-Индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-N-(2-пиперазин-1-ил-этил)ацетамид (18).
Выход: 0,51 г (75%). $C_{22}H_{24}N_6O$. М. w. 388,48. Т. пл. 216–218 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 389 (100) — MH^+ .

2-Индоло[2,3-*b*]-хиноксалин-6-ил-N-(3-метиламинопропил)-ацетамид (19).
Выход: 0,46 г (76%). $C_{20}H_{21}N_5O$. М. w. 347,42. Т. пл. 199–200 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 348 (100) — MH^+ .

N-(4-Диэтиламино-1-метилбутил)-2-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-ацетамид (20). Выход: 0,55 г (75%). $C_{25}H_{31}N_5O$. М. w. 417,56. Т. пл. 196–197 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 418 (100) — MH^+ .

N-(2-Диметиламиноэтил)-4-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-бутирамид (21).
Выход: 0,45 г (75%). $C_{22}H_{25}N_5O$. М. w. 375,48. Т. пл. 140,0–141,5 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 376 (100) — MH^+ .

N-(3-Диметиламинопропил)-4-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-бутирамид (22).
Выход: 0,48 г (78%). $C_{23}H_{27}N_5O$. М. w. 389,50, Т. пл. 129–132 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 390 (100) — MH^+ .

N-(2-Диэтиламиноэтил)-4-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-бутирамид (23).
Выход: 0,46 г (71%). $C_{24}H_{29}N_5O$. М. w. 403,53, Т. пл. 103–107 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 404 (100) — MH^+ .

N-(3-Диэтиламинопропил)-4-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-бутирамид (24).
Выход: 0,50 г (75%). $C_{25}H_{31}N_5O$. М. w. 417,56. Т. пл. 109–112 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 418 (100) — MH^+ .

4-Индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-N-(2-морфолин-4-ил-этил)бутирамид (25).
Выход: 0,50 г (76%). $C_{24}H_{27}N_5O_2$. М. w. 417,52. Т. пл. 166–168 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 418 (100) — MH^+ .

4-Индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-N-(3-морфолин-4-ил-пропил)бутирамид (26).
Выход: 0,50 г (72%). $C_{25}H_{29}N_5O_2$. М. w. 431,54. Т. пл. 149–150 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 432 (100) — MH^+ .

N-[2-(2-Гидроксиэтиламино)этил]-4-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-бутирамид (27). Выход: 0,49 г (79%). $C_{22}H_{25}N_5O_2$. М. w. 391,48. Т. пл. 88–93 °С. Масс-спектр FAB — m/z , %: 392 (100) — MH^+ .

N-[3-(2-Гидроксиэтиламино)пропил]-2-индоло[2,3-б]хиноксалин-6-ил-бутирамид (28). Выход: 0,47 г (72%). $C_{23}H_{27}N_5O_2$. М. w. 405,50. Т. пл. 132,5–134,9 °С. Масс-спектр FAB — m/z, %: 406 (100) — MH⁺.

4-Индоло[2,3-б]хиноксалин-6-ил-N-(2-пиперидин-1-ил-этил)бутирамид (29). Выход: 0,56 г (85%). $C_{25}H_{29}N_5O$. М. w. 415,54. Т. пл. 161,5–165,0 °С. Масс-спектр FAB — m/z, %: 416 (100) — MH⁺.

4-Индоло[2,3-б]хиноксалин-6-ил-N-(2-пиперазин-1-ил-этил)-бутирамид (30). Выход: 0,46 г (70%). $C_{24}H_{28}N_6O$. М. w. 416,53, Т. пл. 190,5–194,0 °С. Масс-спектр FAB — m/z, %: 417 (50) — MH⁺.

1. Пат. Україна № 31885. – С07D213/00, С07С209/00. 6-Аміноетил-6Н-індоло[2,3-б]хіноксалини як противірусні агенти та індуктори інтерферонів / М. О. Шибінська, С. А. Ляхов, С. А. Андронаті та ін. – № u200714028; Заявл. 13.12.2007. – Опубл. 25.04.2008. – Бюл. № 8.
2. Пат. Україна на корисну модель 17734 України, МПК С07D 213/00, С07С 209/00. Похідні аміноалкілнафталімідів як інтеркалюючі у ДНК індуктори інтерферону та противірусні агенти / О. С. Карпенко, І. В. Доровських, С. А. Ляхов та ін. – № u200603556; Заявл. 03.04.2006. – Опубл. 16.10.2006. – Бюл. № 10.
3. Schunck E., Marchlewski L. Zur Kenntniss der rothen Isomeren des Indigotins und über einige Derivate des Isatins // Chemische Berichte. – 1995. – **28**, No 3. – P. 2525–2531.
4. Wamberg M. C., Hassan A. A., Bond A. D., Pedersen E. B. Intercalating nucleic acids (INAs) containing insertions of 6H-indolo[2,3-b]quinoxaline // Tetrahedron. – 2006. – **62**. – P. 11187–11199.
5. Wilhelmsson M. L., Kingi N., Bergman J. Interactions of Antiviral Indolo[2, 3-b]quinoxaline Derivatives with DNA // J. Med. Chem. – 2008. – **51**, No 24. – P. 7744–7750.
6. Harmenberg J., Akesson-Johansson A., Graslund A. et al. The mechanism of action of the antiherpes virus compound 2,3-dimethylamino-6-(2-dimethylaminoethyl)6H-indolo(2,3-b)quinoxaline // Antiviral Res. – 1991. – **15**. – P. 193–204.
7. Sehlstedt U., Aich P., Bergman J. et al. Interactions of the antiviral quinoxaline derivative 9-OH-B220 {2,3-dimethyl-6-(dimethylaminoethyl)-9-hydroxy-6H-indolo-[2,3-b]quinoxaline} with duplex and triplex forms of synthetic DNA and RNA // J. Mol. Biol. – 1998. – **278**. – P. 31–56.
8. Baguley B. C., Denny W. A., Atwell G. J. et al. Potential antitumor agents. 34. Quantitative relationships between DNA binding and molecular structure for 9-anilinoacridines substituted in the aniline ring // J. Med. Chem. – 1981. – **24**, No 2. – P. 170–177.
9. Карпенко А. С., Шибінська М. О., Жолобак Н. М. и др. Синтез, ДНК-связывающие и интерферон-индуцирующие свойства гидразонов изатина и бензоизатина // Хим.-фармацевт. журн. – 2006. – № 11. – С. 15–22.
10. Shibinskaya M. O., Lyakhov S. A., Mazera et al. Synthesis, cytotoxicity, antiviral activity and interferon inducing ability of 6-(2-aminoethyl)-6H-indolo[2,3-b]quinoxalines // Europ. J. Medicinal Chem. – 2010. – **45**, No 3. – P. 1237–1243.

Фізико-хімічний інститут
ім. А. В. Богатського НАН України, Одеса
Одеський національний університет
ім. І. І. Мечникова
Інститут мікробіології і вірусології
ім. Д. К. Заболотного НАН України, Київ
ДП “Український науково-дослідницький інститут
медицини транспорту” МОЗ України, Одеса
Інститут фізико-органічної хімії
і углекислих ім. Л. М. Литвиненко
НАН України, Донецьк

Поступило в редакцію 04.01.2010

M. O. Shibinskaya, E. A. Kovalenko, A. S. Karpenko, A. V. Mazepa,
S. A. Lyakhov, Academician of the NAS of Ukraine S. A. Andronati,
G. V. Antonovich, Z. M. Olevinskaya, N. M. Zolobak,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine N. Ya. Spivak, E. V. Tret'yakova,
L. M. Shafran, M. Yu. Zubritskii, V. F. Galat

**Synthesis, affinity to DNA, and antiviral and interferon-inducing
activity of amides of indolo[2,3-b]quinoxalin-6-yl-carbonic acids**

N-Aminoalkyl-6H-indolo[2,3-b]quinoxalin-ylacetamides are synthesized with a high yield via the condensation of corresponding methyl esters with N,N-dialkyl-alkanediamines. The obtained compounds appeared as DNA intercalators with a moderate affinity. It is shown that the acetic acid derivatives are more active as antivirals and interferon inducers than the corresponding butanoic acid ones and are comparable with amixine.