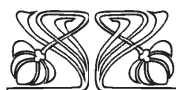
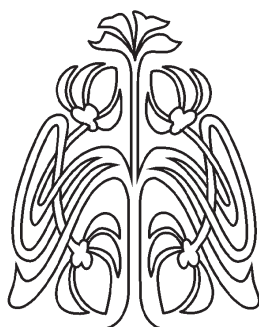
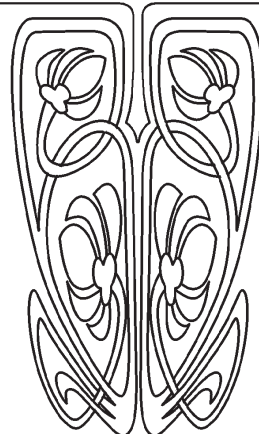




ХИМИЯ



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 1. С. 4–10
Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2023, vol. 23, iss. 1, pp. 4–10
<https://ichbe.sgu.ru> <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-1-4-10>
EDN: YNWZGP

Научная статья
УДК 547.831.3+547.832.7

Получение новых замещённых имидазолоновых производных на основе 1-(2-оксо-2-фенилэтилиден) пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов

А. А. Скопцова , Н. П. Новичихина, А. С. Шестаков, Х. С. Шихалиев

Воронежский государственный университет, Россия, 394018, г. Воронеж, Университетская пл., д. 1

Скопцова Анна Александровна, аспирант кафедры органической химии, annk0611@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9859-6476>

Новичихина Надежда Павловна, кандидат химических наук, научный сотрудник, преподаватель кафедры органической химии, podaneva_nadya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8167-6093>

Шестаков Александр Станиславович, доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой высокомолекулярных соединений и коллоидной химии, shestakov@chem.vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0426-4789>

Шихалиев Хидмет Сафарович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии, shikh1961@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6576-0305>

Аннотация. Продемонстрирована возможность получения новых биологически активных молекул, содержащих в своей структуре привилегированный фрагмент имидазолонна, посредством катализируемого кислотой Бренстеда взаимодействия 1,3-диметилмочевины с 1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онами. Наличие активной оксоилиденовой системы в последних позволяет вводить данные соединения в реакции циклизации с различными бинуклеофильными агентами. Выбор такого *N,N*-бинуклеофила, как 1,3-диметилмочевина, позволил получить серию новых 1-(оксоимидазолил)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов в катализируемом пара-толуолсульфоновой кислотой процессе, проводимом при кипячении в ацетонитриле и десятикратном избытке 1,3-диметилмочевины. На основе данных ЯМР ^1H спектроскопии было установлено, что 1-(оксоимидазолил)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны в растворе претерпевают кето-енольную таутомерию, о чем свидетельствуют дублирование сигналов характеристических протонов и наличие сигнала протона гидроксильной группы в области 4.95 м.д. в ЯМР ^1H спектрах полученных соединений. Исходя из экспериментальных данных, нами был представлен возможный механизм реакции. Предполагается, что реакция протекает через последовательное межмолекулярное присоединение 1,3-диметилмочевины к 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онам, внутримолекулярную циклизацию с последующим отщеплением молекулы воды.

Ключевые слова: пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он, имидазол-2-он, 1,3-диметилмочевина, 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он, 1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он, кето-енольная таутомерия



Благодарности: Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2023–2025 годы, проект № FZGU-2023-0009.

Для цитирования: Скопцова А. А., Новичихина Н. П., Шестаков А. С., Шихалиев Х. С. Получение новых замещённых имидазолоновых производных на основе 1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 1. С. 4–10. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-1-4-10>, EDN: YNWZGP
Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Preparation of new substituted imidazolone derivatives based on 1-(2-oxo-2-phenylethylidene)pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones

A. A. Skoptsova , N. P. Novichikhina, A. S. Shestakov, Kh. S. Shikhaliev

Voronezh State University, 1 Universitetskaya Sq., Voronezh 394018, Russia

Anna A. Skoptsova, annk0611@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9859-6476>

Nadezhda P. Novichikhina, podaneva_nadya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8167-6093>

Alexander S. Shestakov, shestakov@chem.vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0426-4789>

Khidmet S. Shikhaliev, shikh1961@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6576-0305>

Abstract. This work demonstrates the possibility of obtaining new biologically active molecules containing a privileged imidazolone fragment by the Brønsted acid-catalyzed reaction of 1,3-dimethylurea with 1-(2-oxo-2-phenylethylidene)pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones. The presence of an active oxoylidene system in ones makes it possible to introduce these compounds into cyclization reactions with various binucleophilic agents. The choice of such an *N,N*-binucleophile as 1,3-dimethylurea allowed us to obtain a number of new 1-(oxoimidazolyl)pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones in a process carried out at reflux in acetonitrile and a tenfold excess of 1,3-dimethylurea via *p*-toluenesulfonic acid catalysis. It has been found that 1-(oxoimidazolyl)pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones in solution undergo keto-enol tautomerism. This is evidenced by the duplication of characteristic proton signals and the presence of the hydroxyl group proton signal in the region of 4.95 ppm in the ¹H NMR spectrum of the obtained compounds. Also, based on the experimental data, we have presented a possible reaction mechanism. It is assumed that the reaction proceeds through consistent intermolecular addition of 1,3-dimethylurea to 1-phenacylidene-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones with intramolecular cyclization, followed by elimination of a water molecule.

Keywords: pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-one, imidazol-2-one, 1,3-dimethylurea, 1-phenacylidene-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-one, 1-(2-oxo-2-phenylethylidene)pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-one, keto-enol tautomerism

Acknowledgements: The study received financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of State Contract with universities regarding scientific research in 2023–2025, project No. FZGU-2023-0009.

For citation: Skoptsova A. A., Novichikhina N. P., Shestakov A. S., Shikhaliev Kh. S. Preparation of new substituted imidazolone derivatives based on 1-(2-oxo-2-phenylethylidene)pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2023, vol. 23, iss. 1, pp. 4–10 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-1-4-10>, EDN: YNWZGP

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

Среди азотсодержащих гетероциклических структур особое место отводится гидрированным производным хинолина, которые давно известны благодаря широкому спектру проявляемой ими биологической активности. В частности, в последние годы в этом плане активно исследуются функционализированные производные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она, среди которых уже найдены соединения, проявляющие антикоагулянтную [1–3], противораковую [4, 5], антимикотическую и антибактериальную [6] активности. Одни из производных гидрированных хинолинов – 1-(2-оксоэтилиден)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны представляют собой гетерофункциональные молекулы, что делает их удобными промежуточными продуктами для осуществления дальнейшей

функционализации с целью получения новых структур, потенциально обладающих фармакологическими свойствами. В нашей предыдущей работе была проведена оценка антикоагулянтной активности 1-(2-оксо-2-(гет)арилэтилиден)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов и соединений, полученных на их основе [3], которая показала перспективность данного класса соединений для молекулярного дизайна на их основе новых потенциальных хитов с противотромбозным свойством.

Благодаря наличию в 1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинонах высоко реакционно-способного оксоилиденового фрагмента, который может реагировать с различными *N,N*-бинуклеофилами, становится возможной их целенаправленная модификация с введением известных фармакофорных групп, к которым



относится и имидазол-2-он. Имидазол-2-оновая матрица содержится в структурах известных лекарственных средств, оказывающих противомикробное (фурадонин, фуразидин), гипотензивное (триметафан камзилат), миорелаксантное (дантролен) действие, а также в молекуле витамина В₇ [7].

Предполагается, что объединение в одной структуре фрагментов пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она и имидазол-2-она позволит получить серию новых гетероциклических производных, обладающих высоким потенциалом в качестве биологически активных веществ. В связи с этим настоящая работа была направлена на разработку метода синтеза новых гибридных молекул посредством изучения взаимодействия 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с таким N,N-бинуклеофилом, как 1,3-диметилмочевина.

Материалы и методы

Контроль индивидуальности полученных соединений, качественный анализ реакционных смесей в процессе реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silicagel 60 F254, элюент – хлороформ–этилацетат (9:1). Проявление хроматограмм – в УФ-свете. Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Bruker DRX-500 на частотах 500,13 МГц при 20°C в ДМСО-d₆ с внутренним стандартом Me₄Si. Температуры плавления определяли на приборе Stuart SMP 30. Хроматографический анализ полученных соединений осуществлен на хроматографе Agilent 1260 Infinity с масс-детектированием (времяпролетный детектор Agilent 6230 TOF LC/MS, ионизация электрораспылением).

Общая методика синтеза 1-(1,3-диметил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)-8-R-4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-онов (2a–d). К 1,5 ммоль 1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она **1** добавляли 15–20 ммоль 1,3-диметилмочевины и 0,5 ммоль пара-толуолсульфоновой кислоты. Растворяли полученную смесь в 20 мл ацетонитрила и кипятили реакционную массу с обратным холодильником 7–9 ч до обесцвечивания раствора и полного израсходования реагента **1** (контроль методом ТСХ). По завершении реакции растворитель полностью отгоняли при пониженном давлении, остаток суспендировали в воде, чтобы удалить избыток непрореагировавшей 1,3-диметилмочевины. Образованный осадок очищали пере-

кристаллизацией из смеси гексан/этилацетат (4:1), получая белый порошкообразный осадок.

*1-(1,3-диметил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)-4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-он (2a)*

Выход 0,34 г (57 %), Т. пл. 162–164°C. ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.58 (3H, с, 4-CH₃); 1.61 (3H, с, 4-CH₃); 1.98 (3H, с, 6-CH₃); 2.61 (3H, с, N-CH₃); 3.10 (3H, с, N-CH₃); 4.60 (1H, с, C(1)H); 5.42 (1H, с, C=CHхин); 6.52 (1H, д, J 7.1 Гц, Наром); 6.59 (1H, т, J 7.3 Гц, Наром); 6.75 (1H, д, J 7.3 Гц, Наром); 7.50–7.57 (5H, м, Наром).

*1-(1,3-диметил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)-4,4,6,8-тетраметил-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-он (2b)*

Выход 0,37 г (60 %), Т. пл. 189–191°C. ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.59 (3H, с, 4-CH₃); 1.62 (3H, с, 4-CH₃); 1.98 (3H, с, 6-CH₃); 2.26 (3H, с, 8-CH₃); 2.60 (3H, с, N-CH₃); 3.10 (3H, с, N-CH₃); 4.60 (1H, с, C(1)H); 5.40 (1H, с, C=CHхин); 6.88 (1H, с, Наром); 6.96 (1H, с, Наром); 7.51–7.55 (5H, м, Наром).

*1-(1,3-диметил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)-4,4,6-триметил-8-метокси-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-он (2c)*

Выход 0,41 г (64%), Т. пл. 181–183°C. ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.59 (3H, с, 4-CH₃); 1.62 (3H, с, 4-CH₃); 1.99 (3H, с, 6-CH₃); 2.61 (3H, с, N-CH₃); 3.10 (3H, с, N-CH₃); 3.72 (3H, с, OCH₃); 4.60 (1H, с, C(1)H); 5.45 (1H, с, C=CHхин); 6.67 (1H, с, Наром); 6.71 (1H, с, Наром); 7.50–7.58 (5H, м, Наром).

*1-(1,3-диметил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)-4,4,6-триметил-8-этоксипирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-он (2d)*

Выход 0,41 г (62 %), Т. пл. 187–189°C. ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.27 (3H, т, J 6.6 Гц, OCH₂CH₃); 1.58 (3H, с, 4-CH₃); 1.62 (3H, с, 4-CH₃); 1.98 (3H, с, 6-CH₃); 2.61 (3H, с, N-CH₃); 3.09 (3H, с, N-CH₃); 3.96–4.00 (2H, м, OCH₂CH₃); 4.59 (1H, с, C(1)H); 5.44 (1H, с, C=CHхин); 6.65 (1H, с, Наром); 6.70 (1H, с, Наром); 7.49–7.58 (5H, м, Наром).

Результаты и их обсуждение

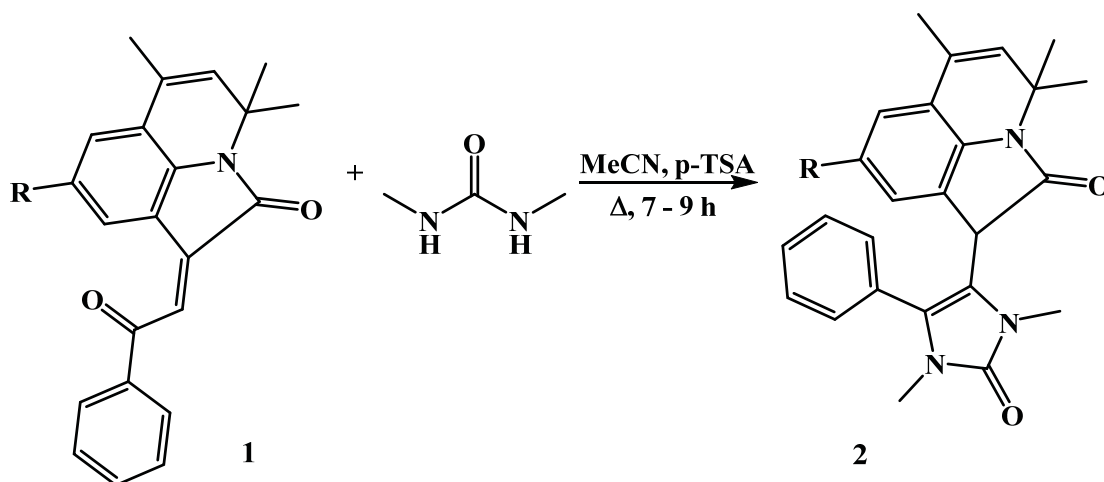
Ранее нами был разработан и описан удобный метод получения 1-(2-оксо-2-(гет)арилэтилиден)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов. На основе данных ВЭЖХ МС анализа, спектров ЯМР ¹H и двумерного спектра ¹H-¹H NOESY было установлено, что полученные соединения представляют собой исключительно *E*-изомеры [3].

В продолжение исследований в данной области и с целью расширения библиотеки потен-



циально биологически активных производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она нами был предложен способ получения новых 1-(1,3-диметил-

2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-8-*R*-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-онон (рис. 1).



R= H (a); CH₃ (b); CH₃O (c); CH₃CH₂O (d);

Рис. 1. Получение 1-(1,3-диметил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-8-*R*-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-онон 2

Fig. 1. Synthesis of 1-(1,3-dimethyl-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-4-yl)-8-*R*-4,4,6-trimethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-2(1*H*)-ones 2

Возможность синтеза схожих структур на примере илиденовых производных оксиндола описана в работе [8]. Авторами сообщается, что оптимальными условиями для реакции 3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она с 1,3-диметилмочевинной является кипячение реагентов в среде ацетонитрила в мольном соотношении 1:1,2 в присутствии *p*-толуолсульфокислоты (30 мол. %) на протяжении 2–3 ч.

Попытка распространить предложенные условия на пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-ононовые системы показала, что полная конверсия реагентов не достигается даже при их длительном кипячении до 40–50 ч в соотношении близком к эквимолярному. Однако нами было установлено, что полное исчерпание илидена **1** с образованием имидазолпирроло[3,2,1-*ij*]хинолинона **2** происходит всего в течение 7–9 ч при добавлении десятикратного избытка 1,3-диметилмочевинной.

Установлено, что взаимодействие 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онон **1** с 1,3-диметилмочевинной, взятых в соотношении 1:10, проводимое при кипячении в ацетонитриле с добавлением *p*-толуолсульфокислоты в качестве кислотного катализатора приводит к

формированию целевых 1-(1,3-диметил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-онон **2**, в структуре которых объединяются два вышеописанных фармакофорных фрагмента: пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он и имидазол-2-он (см. рис. 1). Вне зависимости от выбранного исходного илидена **1**, реакция протекала гладко и способствовала образованию продуктов реакции **2** с умеренными выходами 57–64%.

Строение полученных имидазолпирролохинолинонов **2** было подтверждено с помощью ЯМР ¹H спектроскопии. Было установлено, что полученные соединения **2** в условиях снятия спектра подвергаются кето-енольной таутомерии (рис. 2), на что указывает наличие сигнала протона, соответствующего гидроксильной группе, при 4.96 м.д. Соотношение таутомерных форм было установлено по интегральной интенсивности сигналов протонов в ЯМР ¹H спектрах и составляло 5:1 с преобладанием кето-формы.

В разделе «Материалы и методы» описаны сигналы протонов продуктов **2**, соответствующих кето-форме. Так, спектры имидазолонов **2** содержат характеристические сигналы

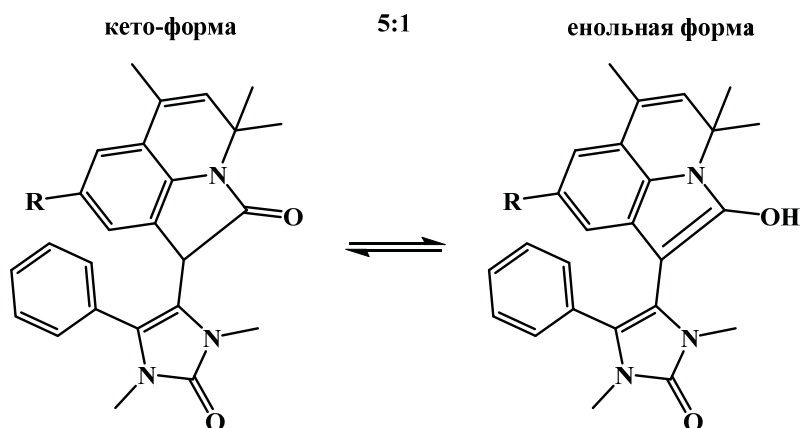


Рис. 2. Проявление кето-енольной таутомерии у 1-(1,3-диметил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-8-*R*-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-онов 2

Fig. 2. Keto-enol tautomerism 1-(1,3-dimethyl-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-4-yl)-8-*R*-4,4,6-trimethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-2(1*H*)-ones 2

протонов геминальных метильных групп при C(4), которые расходятся отдельными сигналами в виде синглетов при 1.58 и 1.62 м.д., синглет протонов метильного заместителя при C(6) в области 1.98 м.д., а также сигналы протонов двух аминометильных групп при 2.60 и 3.10 м.д. Наличие сигнала протона при C(1) в области 4.60

м.д. свидетельствует об образовании линейно связанной гетероциклической структуры. Характерный для пирролохинолиноновых систем сигнал протона в C(5) положении обнаруживается при 5.42 м.д. Сигналы протонов фенильного заместителя регистрируются в области 7.49–7.58 м.д.

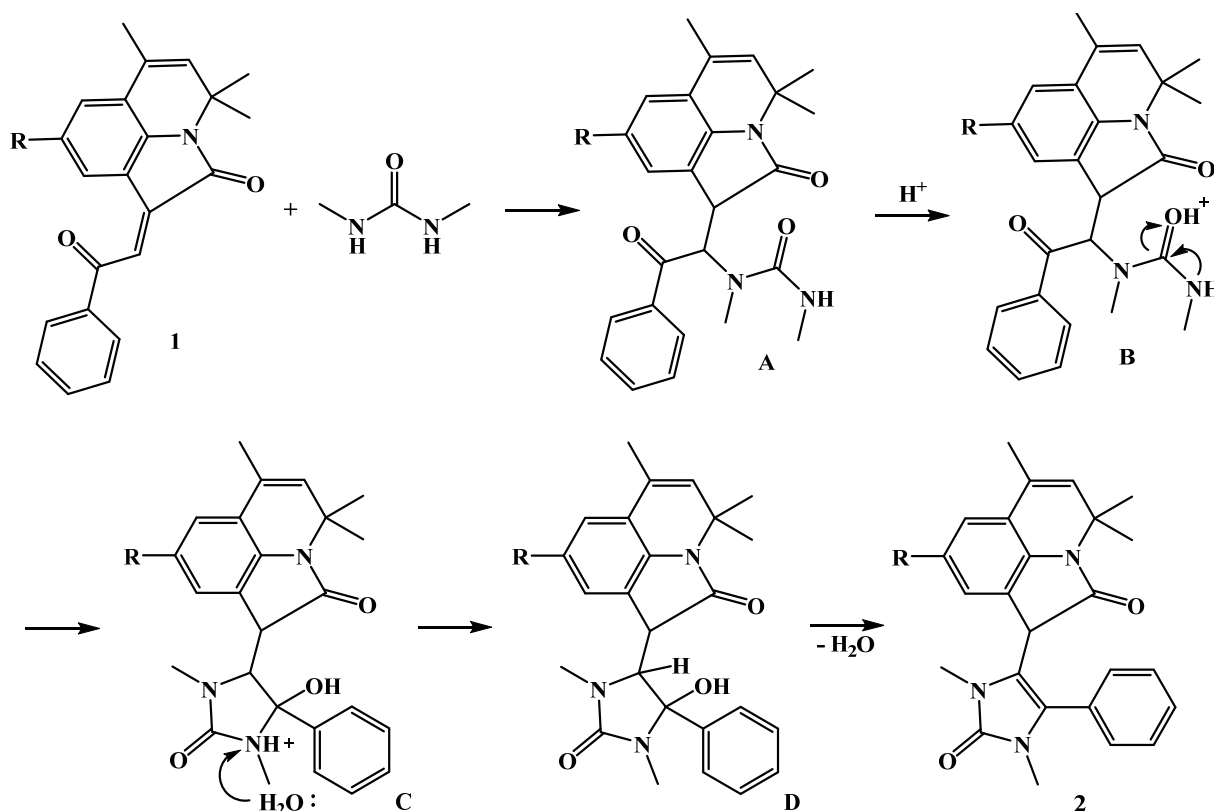


Рис. 3. Предполагаемый механизм образования имидазолона 2

Fig. 3. Possible mechanism of formation of imidazolone 2



На основе полученных экспериментальных данных и литературных сведений был предложен следующий возможный механизм реакции: при образовании соединения **2** изначально илиден **1** реагирует с 1,3-диметилмочевинной с образованием промежуточного соединения А, которое в присутствии пара-толуолсульфокислоты переходит в соединение В, аминогруппа которого атакует протонированный карбонил с образованием нового имидазолонового цикла (соединение С). Под воздействием молекулы воды, которая забирает протон у аминогруппы соединения С, образуется соединения Д, дегидратация которого приводит к конечному продукту **2** (рис. 3).

Таким образом, нами была показана принципиальная возможность получения новых замещённых имидазолилпирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-онов, содержащих в своей структуре привилегированные фармакофорные фрагменты пирролохинолинона и имидазолона. Также была обнаружена способность данных систем существовать в виде кето-енольных таутомеров.

Список литературы

1. Novichikhina N., Ilin I., Tashchilova A., Sulimov A., Kutov D., Ledenyova I., Krysin M., Shikhaliev Kh., Gantseva A., Gantseva E., Podoplelova N., Sulimov V. Synthesis, docking, and *in vitro* anticoagulant activity assay of hybrid derivatives of pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-2(1h)-one as new inhibitors of factor Xa and factor Xia // *Molecules*. 2020. Vol. 25, № 8. P. 1889. <https://doi.org/10.3390/molecules25081889>
2. Medvedeva S. M., Potapov A. Y., Gribkova I. V., Katkova E. V., Sulimov V. B., Shikhaliev K. S. Synthesis, docking, and anticoagulant activity of new factor-Xa inhibitors in a series of pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-Diones // *Pharm. Chem. J.* 2018. Vol. 51, № 11. P. 975–979. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1726-4>
3. Novichikhina N. P., Skoptsova A. A., Shestakov A. S., Potapov A. Yu., Kosheleva E. A., Kozaderov O. A., Ledenyova I. V., Podoplelova N. A., Panteleev M. A., Shikhaliev Kh. S. Synthesis and anticoagulant activity of new ethylidene and spiro derivatives of pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-2-ones // *Russ. J. Org. Chem.* 2020. Vol. 56, № 9. P. 1550–1556. <https://doi.org/10.1134/S1070428020090080>
4. Matesic L., Locke J. M., Vine K. L., Ranson M., Bremner J. B., Skropeta D. Synthesis and anti-leukaemic activity of pyrrolo[3,2,1-hi]indole-1,2-diones, pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones and other polycyclic isatin derivatives // *Tetrahedron*. 2012. Vol. 68, № 34. P. 6810–6819. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.049>
5. Novichikhina N. P., Shestakov A. S., Potapov A. Yu., Kosheleva E. A., Shatalov G. V., Verezhnikov V. N., Vandyshev D. Yu., Ledeneva I. V., Shikhaliev Kh. S. Synthesis of 4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones containing a piperazine fragment and study of their inhibitory properties against protein kinases // *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69, № 4. P. 787–792. <https://doi.org/10.1007/s11172-020-2834-3>
6. Kartsev V., Shikhaliev Kh. S., Geronikaki A., Medvedeva S. M., Ledenyova I. V., Krysin M. Yu., Petrou A., Ciric A., Glamoclija J., Sokovic M. Appendix A. dithioloquinolinethiones as new potential multitargeted antibacterial and antifungal agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 175. P. 201–214. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.046>
7. Носова Э. В. Биологически активные вещества гетероциклической природы : учеб. пособие. Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2019. 144 с.
8. Dai L., Shu P., Wang Z., Li Q., Yu Q., Shi Y., Rong L. Brønsted acid catalyzed selective cyclization reaction: An efficient and facile synthesis of polysubstituted imidazole and pyrrole derivatives // *Synthesis*. 2016. Vol. 49, № 3. P. 637–646. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588605>

References

1. Novichikhina N., Ilin I., Tashchilova A., Sulimov A., Kutov D., Ledenyova I., Krysin M., Shikhaliev Kh., Gantseva A., Gantseva E., Podoplelova N., Sulimov V. Synthesis, docking, and *in vitro* anticoagulant activity assay of hybrid derivatives of pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-2(1h)-one as new inhibitors of factor Xa and factor Xia. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 8, pp. 1889. <https://doi.org/10.3390/molecules25081889>
2. Medvedeva S. M., Potapov A. Y., Gribkova I. V., Katkova E. V., Sulimov V. B., Shikhaliev K. S. Synthesis, docking, and anticoagulant activity of new factor-Xa inhibitors in a series of pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-Diones. *Pharm. Chem. J.*, 2018, vol. 51, no. 11, pp. 975–979. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1726-4>
3. Novichikhina N. P., Skoptsova A. A., Shestakov A. S., Potapov A. Yu., Kosheleva E. A., Kozaderov O. A., Ledenyova I. V., Podoplelova N. A., Panteleev M. A., Shikhaliev Kh. S. Synthesis and Anticoagulant Activity of New ethylidene and spiro derivatives of pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-2-ones. *Russ. J. Org. Chem.*, 2020, vol. 56, no. 9, pp. 1550–1556. <https://doi.org/10.1134/S1070428020090080>
4. Matesic L., Locke J. M., Vine K. L., Ranson M., Bremner J. B., Skropeta D. Synthesis and anti-leukaemic activity of pyrrolo[3,2,1-hi]indole-1,2-diones, pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones and other polycyclic isatin derivatives. *Tetrahedron*, 2012, vol. 68, no. 34, pp. 6810–6819. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.049>
5. Novichikhina N. P., Shestakov A. S., Potapov A. Yu., Kosheleva E. A., Shatalov G. V., Verezhnikov V. N., Vandyshev D. Yu., Ledeneva I. V., Shikhaliev Kh. S. Synthesis of 4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones containing a piperazine fragment and study of their inhibitory properties against protein kinases // *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69, № 4. P. 787–792. <https://doi.org/10.1007/s11172-020-2834-3>



- Vandyshev D. Yu., Ledeneva I. V., Shikhaliev Kh. S. Synthesis of 4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones containing a piperazine fragment and study of their inhibitory properties against protein kinases. *Russ. Chem. Bull.*, 2020, vol. 69, no. 4, pp. 787–792. <https://doi.org/10.1007/s11172-020-2834-3>
6. Kartsev V., Shikhaliev Kh. S., Geronikaki A., Medvedeva S. M., Ledenyova I. V., Krysin M. Yu., Petrou A., Ciric A., Glamoclija J., Sokovic M. Appendix A. dithioloquinolinethiones as new potential multitargeted antibacterial and antifungal agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, vol. 175, pp. 201–214. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.046>
 7. Nosova E. V. *Biologicheski aktivnye veshchestva geterotsiklicheskoj prirody: uchebnoe posobie* [Biologically Active Substances of Heterocyclic Nature: Textbook]. Ekaterinburg, Izd-vo Ural. un-ta, 2019. 144 p. (in Russian).
 8. Dai L., Shu, P., Wang Z., Li Q., Yu Q., Shi Y., Rong L. Brønsted acid catalyzed selective cyclization reaction: An efficient and facile synthesis of polysubstituted imidazole and pyrrole derivatives. *Synthesis*, 2016, vol. 49, no. 3, pp. 637–646. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588605>

Поступила в редакцию 06.09.22; одобрена после рецензирования 12.10.22; принята к публикации 14.10.22

The article was submitted 06.09.22; approved after reviewing 12.10.22; accepted for publication 14.10.22