

УДК 547.863.1

**МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ О-АЦИЛОКСИМОВ ТРИПТАНТРИНА**А.А. Кузнецов, А.Р. Коврижина

Научный руководитель: профессор, д.х.н. А.И. Хлебников

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050

E-mail: [aak218@tpu.ru](mailto:aak218@tpu.ru)**METHOD FOR THE PREPARATION OF NEW TRYPANTHRIN O-ACYLOXIMES**A.A. Kuznetsov, A.R. Kovrizhina

Scientific advisor: Prof., D. Sci. A.I. Khlebnikov

Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, 30 Lenin str., 634050,

E-mail: [aak218@tpu.ru](mailto:aak218@tpu.ru)

***Abstract.** Earlier [1, 2], a number of new potential inhibitors of the JNK kinase isoform family (JNK1, JNK2, JNK3) were identified, which are involved in the pathogenesis of many cardiovascular, oncological and psychosomatic diseases. One of the potential inhibitors is tryptanthrin-6-oxime (**Trp-Ox**), which exhibit good pan-selectivity for JNK. However, most of the compounds had low solubility in water and organic solvents and high toxicity. This work presents the synthesis of new tryptanthrin O-acyloximes with the aim of increasing their activity and / or the selectivity of the obtained analogs with respect to JNK isoforms, their hydrophilic properties and expanding the library of nitrogen-containing heterocyclic compounds, which will also be of interest to researchers studying other type biological activity.*

**Введение.** Получение неизвестных ранее биологически активных соединений, на основе которых разрабатывают лекарственные препараты, является самой актуальной задачей органической химии. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире. Ранее [2] был обнаружено, что триптантрин-6-оксим (**Trp-Ox**), проявляет пан-селективность в отношении JNK. Известно [3], что изоформы JNK киназы (JNK1, JNK2, JNK3) участвуют в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, вызывая апоптоз и некроз клеток, а различные оксимы обладают широким фармакологическим действием [4]. Однако основной проблемой многих соединений является их низкая растворимость в воде и органических растворителях и высокая токсичность.

Целью данной работой является синтез новых О-ацилоксимов триптантрина для повышения активности и / или селективности полученных аналогов по отношению к изоформам JNK, улучшения их гидрофильных свойств и расширения библиотеки азотсодержащих гетероциклических соединений, которые будут также представлять интерес для исследователей, занимающихся изучением других типов биологической активности.

**Экспериментальная часть.** Триптантрин был приобретен в Combi-Blocks (Сан-Диего, Калифорния). Все остальные исходные реагенты были приобретены у Sigma Aldrich. Реагенты имели аналитическую чистоту и использовались без дополнительной очистки. За ходом реакции следили с помощью тонкослойной

хроматографии (ТСХ) с УФ-детектированием F254 (Merck). Температуры плавления (т.пл.) определяли с использованием электротермического капиллярного прибора для определения точки плавления Mel-Temp. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрометрах Bruker 400 или 600 МГц.

**6-(((Methoxycarbonyl)oxy)imino)indolo[2,1-*b*]quinazolin-12(6*H*)-one.** Тгр-Ох (0.5 ммоль, 0,132 г.) растворили при охлаждении в 6 мл пиридина, затем добавили метил хлорформиат (0,5 ммоль, 0,038 мл.). Перемешивали при 0°C 60 минут. Затем высаживали в воду, перекристализовали из MeOH. Выход 85,1%. Тпл 197 °С.

**6-(((Phenoxycarbonyl)oxy)imino)indolo[2,1-*b*]quinazolin-12(6*H*)-one.** Тгр-Ох (0.5 ммоль, 0,132 г.) растворили при охлаждении в 6 мл пиридина, затем добавили фенил хлорформиат (0,5 ммоль, 0,063 мл.). Перемешивали при 0°C 30 минут. Затем высаживали в воду, перекристализовали из EtOH. Выход 71,5%. Тпл 222 °С.

**6-(((Ethynyloxy)carbonyl)oxy)imino)indolo[2,1-*b*]quinazolin-12(6*H*)-one.** Тгр-Ох (0.5 ммоль, 0,132 г.) растворили при охлаждении в 6 мл пиридина, затем добавили пропаргил хлорформиат (0,5 ммоль, 0,049 мл.). Перемешивали при 0°C 60 минут. Затем высаживали водой, перекристализовали из EtOH. Выход 38,2%. Тпл 210,5 °С.

**Результаты.** В результате проведенных исследований были получены 3 неизвестных ранее аналога триптантрин-6-оксима системе пиридина при 0°C. С целью получения новых *O*-ацилоксимов были проведены реакции взаимодействия триптантрин-6-оксима с замещенными хлорформиатами. Обнаружено, что триптантрин-6-оксим легко вступает в реакцию нуклеофильного замещения с замещенными галогенформиатами (с выходом до 85% и продолжительностью реакции от 30 минут) с образованием *O*-ацилоксимов (Рис. 1). Контроль за протеканием реакции проводился методом тонкослойной хроматографии (элюент: хлороформ, этилацетат:гексан 2:1, этанол:толуол 2:1). В результате были получены соответствующие *O*-замещенные оксимы триптантрина **1-3**.

Структуры полученных соединений подтверждены методами ЯМР спектроскопии ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ). Изомеризация, характерная для оксимов, не наблюдалась. Температура плавления для соединения **1** равна 197 °С, для соединения **2** 222 °С, для соединения **3** 210,5 °С.

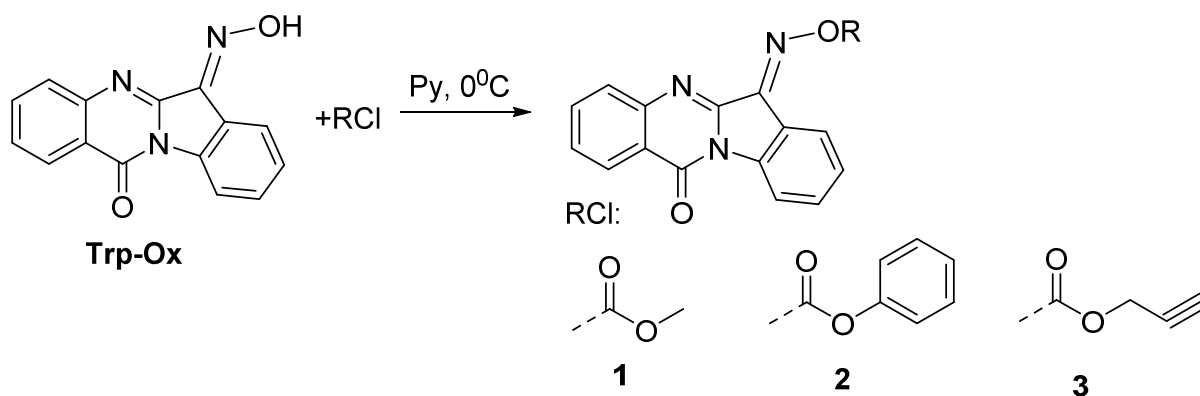


Рис. 1. Схема синтеза *O*-замещенных-оксимов триптантрина

**Заключение.** В результате исследований были получены следующие производные триптантрин-6-оксима: 6-(((methoxycarbonyl)oxy)imino)indolo[2,1-*b*]quinazolin-12(6*H*)-one, 6-(((phenoxycarbonyl)oxy)imino)indolo [2,1-

*b*]quinazolin-12(6*H*)-one, 6-((((ethynyloxy)carbonyloxy)imino)indolo[2,1-*b*]quinazolin-12(6*H*)-one, установлены их структуры и изучены их физические свойства. Данные соединения были получены впервые и представляют интерес в качестве потенциальных ингибиторов ферментов семейства JNK, или как вещества с другими видами биологической активности. На примере получения *O*-замещённых-оксимов триптантрина была успешно изучена реакция ацилирования оксимов с галогенформатами в пиридине при 0°C. В дальнейшем планируется расширить библиотеку производных триптантрин-6-оксима, изучить альтернативные методики их синтеза и их биологические свойства в качестве ингибиторов JNK.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schepetkin I.A., Kirpotina L.N., Hammaker D., Kochetkova I., Khlebnikov A.I., Lyakhov S.A., Firestein G.S., Quinn M.T. Anti-Inflammatory Effects and Joint Protection in Collagen-Induced Arthritis after Treatment with IQ-1S, a Selective c-Jun N-Terminal Kinase Inhibitor // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2015. – V. 353., № 3. – P. 505-516.
2. Kirpotina, L.N., Schepetkin, I.A., Hammaker, D., Kuhs, A., Khlebnikov, A.I., Quinn, M.T. Therapeutic Effects of Tryptanthrin and Tryptanthrin-6-Oxime in Models of Rheumatoid Arthritis // *Frontiers in Pharmacology.* – 2020. – A. 1145. – V. 11. – P. 1-17.
3. Bogoyevitch M.A., Ngoei K.R. W., Zhao T.T., Yeap Y.Y. C., Ng D.C. H. c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling: Recent advances and challenges // *Biochimica et Biophysica Acta.* - 2010. – V. 1804. – P. 463-475.
4. Михалева А.И., Зайцева А.Б., Трофимов Б.А. Оксимы как реагенты // *Успехи химии.* – 2006. – Т. 75., № 9. – С. 797-823.