

**Оксим инденохиноксалинона IQ-1 как перспективный агент
для разработки лекарственных препаратов****A.P. Kovrizhina¹, Ю.А. Лесина¹, В.В. Андрианов²**Научный руководитель: профессор, д.х.н., А.И. Хлебников¹¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050²Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского,
ФИЦ Казанский научный центр РАН

Республика Татарстан, город Казань, ул. Сибирский тракт, д.10/7, 420029

E-mail: anaskowry@gmail.com**Indenoquinoxalinone oxime IQ-1 as a promising agent for drug development****A.R. Kovrizhina¹, Yu.A. Lesina¹, V.V. Andrianov²**

Scientific Supervisor: Prof., Dr. A.I. Khlebnikov

¹Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin str., 30, 634050²Zavoisky Physical-Technical Institute, FRC Kazan Scientific Center of RAS,
Republic of Tatarstan, Kazan, Sibirskiy trakt str., 10/7, 420029E-mail: anaskowry@gmail.com

Abstract. *In the present study, we synthesized and investigated the 11H-indeno[1,2-b]quinoxalin-11-one oxime (IQ-1) as a promising pharmacological substance with anti-ischemic, antihypertensive, and hypolipidemic properties. An experimental study of nitric oxide (NO) formation in vivo was undertaken with the use of EPR methodology. A mechanism for the NO release by the enzymatic oxidation of IQ-1 was proposed. We have developed a technological scheme for the IQ-1 synthesis based on low-cost starting materials.*

Keywords: *Pharmaceutical substance, IQ-1, NO-donor, JNK inhibitor, hypolipidemic activity.*

Введение

Оксим 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (IQ-1) – важное производное азагетероцикла, которое может рассматриваться в качестве субстанции для разработки лекарственных форм. IQ-1 является высокоэффективным ингибитором с-Jun N-терминальной киназы (JNK) с наномолярной аффинностью связывания и способностью ингибировать фосфорилирование фактора транскрипции с-Jun [1], что значимо для профилактики и лечения таких заболеваний, как диабет, инсульт, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и ишемическое повреждение. Принимая во внимание свойства IQ-1 как донатора оксида азота (NO) и ингибитора JNK [2], а также защитную роль экзогенного NO при реперфузионном повреждении головного мозга [3], мы предположили, что IQ-1 с данной комбинацией функций может служить основой для разработки противоишемических препаратов нового поколения [4]. В этой связи нужно отметить экспериментально установленную возможность IQ-1 проникать через гематоэнцефалический барьер [5].

IQ-1 обладает широким спектром фармакологической активности и проявляет антиагрегантные [6], антигипертензивные [7], гиполипидемические свойства [8] и способность увеличивать мозговой кровоток [9].

Целью настоящего исследования являлась разработка и оптимизация схемы синтеза IQ-1 на основе коммерчески доступных реагентов, а также изучение образования NO из соединения IQ-1 в организме экспериментальных животных методом ЭПР.

Экспериментальная часть

Синтез IQ-1

Разработанный подход к синтезу IQ-1 основан на циклоконденсации *o*-фенилендиамин (1 eq.) и нингидрина (1 eq.) с дальнейшим оксимированием кетона IQ-18 (1 eq.) солянокислым гидроксиламином (5 eq.) в кипящем изопропиловом спирте (рис. 1).

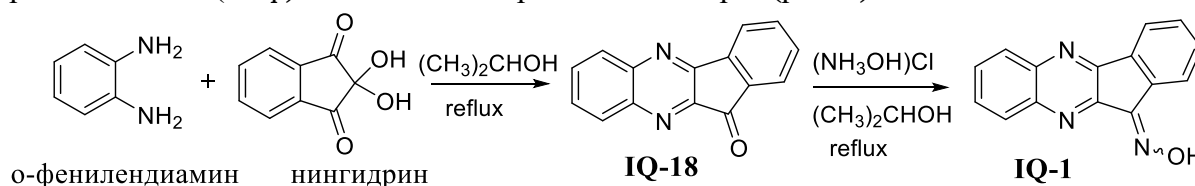


Рис. 1. Синтез IQ-1

Определение NO

В экспериментах был использован метод спиновой ловушки, основанный на реакции радикала (в данном случае NO) с комплексом железа(II). Измерения проводились на ЭПР-спектрометре Bruker EMX/plus с температурным модулем ER 4112HV. Все измерения выполнялись на парамагнитных комплексах иона железа с NO, включая комплекс Fe^{2+} с диэтилдитиокарбаматом (спиновая ловушка) и NO, а также комплекс гемоглобин – NO.

Результаты

Синтез IQ-1

Синтезирован оксим 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (IQ-1) с выходом 98 %. Были разработаны химическая, технологическая и аппаратная схемы производства IQ-1 на основе доступных и дешевых реагентов – таких, как *o*-фенилендиамин, нингидрин, гидроксиламин солянокислый и изопропиловый спирт. Данный подход позволяет синтезировать субстанцию IQ-1 в необходимых количествах в условиях фармацевтического производства.

Определение NO

В наших экспериментах комплекс Fe^{2+} с диэтилдитиокарбаматом (DETC) использовался для захвата оксида азота NO и образования стабильного тройного комплекса $(\text{DETC})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$ в различных тканях животных. Мы использовали этот подход для регистрации продукции NO в печени и крови крыс после введения IQ-1. Было обнаружено достоверное увеличение сигналов гемоглобина (Hb)-NO в крови как для R-, так и для T-конформеров. Полученные данные согласуются с механизмом образования NO в результате окисления IQ-1 на микросомальном цитохроме P450 согласно рисунку 2.

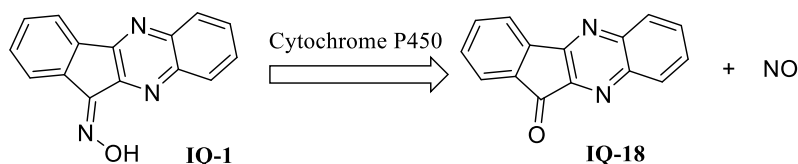


Рис. 2. Предполагаемый путь образования оксида азота с участием цитохрома P450

Следует отметить, что метаболит IQ-18 ранее обнаруживался в плазме крови экспериментальных животных методом ВЭЖХ-МС, для чего была специально разработана методика анализа [10], позволяющая количественно определять как кетон IQ-18, так и оба изомера (*Z*- и *E*-) оксима IQ-1. При этом нами показано, что *E*-изомер IQ-1 является термодинамически более стабильным в ацетонитриле, чем соответствующий *Z*-изомер.

Заключение

В результате проведенных исследований были разработаны химическая, технологическая и аппаратная схемы производства 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он

оксима (IQ-1) как перспективной фармацевтической субстанции, обладающей противоишемическим, антиагрегантным, антигипертензивным и гиполипидемическим действием. С применением метода ЭПР исследована продукция оксида азота NO при ферментативном окислении IQ-1 *in vivo*. В рамках программы Фарма 2020 завершены доклинические исследования IQ-1, разработана технологическая документация на фармацевтическую субстанцию и готовую лекарственную форму IQ-1, подготовлены протоколы для I фазы клинических исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гос. задания «Наука» FSWW-2023-0008.

Список литературы

1. Kirpotina L. N., Khlebnikov A. I., Hanks T. S., Kochetkova I., Pascual D.W., Jutila, M.A., Quinn, M.T. Identification and characterization of a novel class of c-Jun N-terminal kinase inhibitors // *Molecular pharmacology*. – 2012. – Vol. 81, № 6. – P. 832–845.
2. Xu J., Li C., Zhou C., Zhang F., Han D., Zhang G. Y. Coupling between neuronal nitric oxide synthase and glutamate receptor 6-mediated c-Jun N-terminal kinase signaling pathway via S-nitrosylation contributes to ischemia neuronal death // *Neuroscience*. – 2008. – Vol. 155, № 4. – P. 1120–1132.
3. Hu S.Q., Ye J.S., Zong Y.Y., Sun C.C., Liu D.H., Wu Y.P., Song T., Zhang G.Y. S-nitrosylation of mixed lineage kinase 3 contributes to its activation after cerebral ischemia // *Journal of Biological Chemistry*. – 2012. – Vol. 287, № 4. – P. 2364–2377.
4. Щепеткин И.А., Аточин Д.Н., Хлебников А.И., Плотников М.Б., Чернышева Г.А., Смольякова В.И. Нейропротекторное средство, обладающее свойствами антиоксиданта и донатора оксида азота // Патент на изобретение РФ 2680526 С1. – Заявл. 05.07.2016. – Оpubл. 22.02.2019. – Заявка № 2016127070.
5. Трегуб П.П., Бредихин Д.А., Салмина А.Б., Коврижина А.Р. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера при комбинации гиперкапнически-гипоксических тренировок с препаратом IQ-1 // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2023. – Т. 86, № 11s. – С. 146.
6. Плотников М.Б., Смольякова В. И., Чернышева Г.А., Щепеткин И.А., Аточин Д.Н., Хлебников А.И. Средство, обладающее антиагрегантной активностью // Патент на изобретение РФ 0002696583 С1. – Заявл. 21.03.2019. – Оpubл. 05.08.2019. – Заявка № 2019108331.
7. Плотников М.Б., Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Щепеткин И.А., Аточин Д.Н., Хлебников А. И. Антигипертензивное средство // Патент на изобретение РФ 2740379 С1. – Заявл. 28.04.2020. – Оpubл. 13.01.2021. – Заявка № 2020116112.
8. Кайдаш О.А., Хлебников А.И., Щепёткин И.А., Иванов В.В., Коврижина А.Р., Буйко Е.Е., Перица Е.А. Средство, обладающее гиполипидемической активностью // Патент на изобретение РФ 2732503 С1. – Заявл. 04.02.2020. – Оpubл. 18.09.2020. – Заявка № 2020104977.
9. Плотников М. Б., Смольякова В.И., Чернышева Г.А., Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Щепеткин И.А., Аточин Д.Н., Хлебников А.И. Средство, увеличивающее мозговой кровоток // Патент на изобретение РФ 0002791639 С1. – Заявл. 30.04.2019. – Оpubл. 13.03.2023. – Заявка № 2019113626.
10. Lakeev A.P., Frelikh G.A., Yanovskaya E.A., Kovrizhina A.R., Udut V.V. Quantification of a promising JNK inhibitor and nitrovasodilator IQ-1 and its major metabolite in rat plasma by LC–MS/MS // *Bioanalysis* – 2022. – Vol. 14, № 22. – P. 1423–1441.