

СИНТЕЗ НОВЫХ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ И ИНГИБИТОРОВ JNK (C-JUN N-ТЕРМИНАЛЬНОЙ КИНАЗЫ)- ПРОИЗВОДНЫХ 11H-ИНДЕНО[1,2b]-ХИНОКСАЛИНА

А.Р. Коврижина, Н.В. Даниленко

Научный руководитель: профессор, д. х. н. А.И.Хлебников
Национальный исследовательский Томский политехнический университет
E-mail: anaskowry@gmail.com

Ферменты семейства JNK (C-Jun N-терминальной киназы) участвует в эмбриональном развитии сердца, регуляции метаболизма и нормального функционирования миокарда, кроме того играют важную роль в сигнальных путях, ведущих к апоптозу и некрозу, регулируют процессы, от которых зависит повреждение нейронов головного мозга и кардиомиоцитов при ишемии. В связи с этим разработка специфических ингибиторов JNK является актуальной задачей медицинской химии.

Целью нашего исследования является разработка подходов к синтезу новых производных 11H-индено[1,2b]-хиноксалина с улучшенной биодоступностью и выраженным нейропротекторным и противовоспалительным действием.

Ранее [1] было обнаружено, что оксим 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она (IQ-1, схема 1) и его натриевая соль (IQ-1S, рис. 1) являются эффективными и специфическими ингибиторами семейства ферментов C-Jun N-терминальных киназ (JNK) и могут рассматриваться как базовые соединения для разработки противовоспалительных препаратов. Вместе с тем, и сам оксим IQ-1, и даже его натриевая соль IQ-1S имеют крайне низкую растворимость в воде, что оказалось препятствием для проведения детальных исследований на животных и возможных доклинических испытаний.

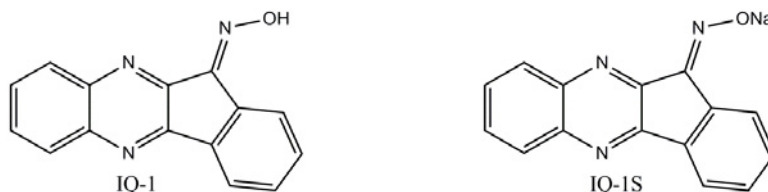


Рис. 1

В связи с этим возникла необходимость создания аналогов соединения IQ-1 с увеличенной растворимостью в воде и сохраняющих рассматриваемые виды биологической активности. Мы использовали возможность синтеза аналогов IQ-1 через производные о-фенилендиамина (2), поскольку оксимная группа легко вступает в реакции алкилирования и ацилирования.

Первым этапом нашего исследования было получение 11H-индено [1,2-b] хиноксалин-11-она (3) [2], вторым – получение 11H-индено [1,2-b] хиноксалин-11-он оксима (4) [3].

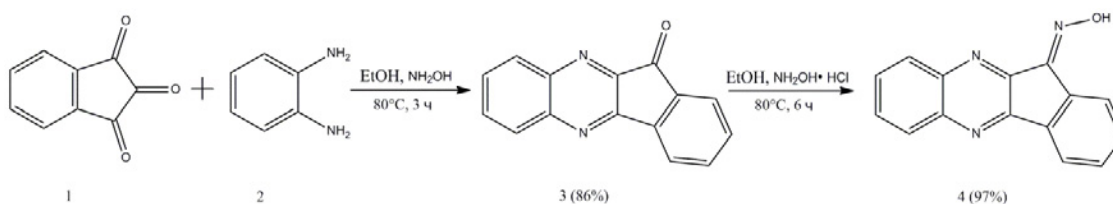


Рис. 2

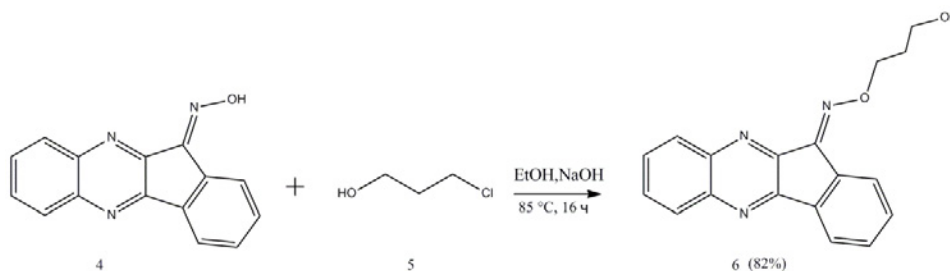


Рис. 3

Известные производные с заместителями в ароматических циклах 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалиновой системы ограничены в основном алкил- и галогенпроизводными.

В данном случае (рис. 3) в качестве галогенпроизводного мы использовали 3-хлор-1-пропанол (5). Растворителем являлся этиловый спирт. Главным условием реакции является основная среда. Синтез проходил под температурой 80–85 °С на протяжении 16 часов. Выход продукта составил 82%.

В результате проведенной реакции был получен продукт, анализ которого методами ЯМР ¹H-спектроскопии показал, что им является соответствующий замещенный оксим (6) 2,17 м (OCH₂CH₂), 3,90 т (CH₂OH, J 6.3 Гц), 4,74 т (NOCH₂, J 6 Гц), 7,3–8,5 м (H_{ар}).

Чтобы достичь нашей основной цели, мы остановились на данном этапе нашего исследования. Дальнейшее исследование будет направлено на расширение круга заместителей алкилирующих реагентов, таких как остатки глюкозы и аминокислот, галогенпроизводные карбоновых кислот.

Список литературы

1. Schepetkin I.A., Kushnarenko S.V., Ozek G. et al. Modulation of human neutrophil responses by the essential oils from *ferula akitschkensis* and their constituents // J. Agric. Food Chem. – 2016.
2. Khan M.S., Munawar M.A., Ashraf M. et al. // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2014. – No. 3. – P. 22.
3. Tseng C.-H., Chen Y.-R., Tzeng C.-C. et al. Discovery of indeno[1,2-*b*]quinoxaline derivatives as potential anticancer agents // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2016. – P. 108.