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

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: anaskowry@gmail.com

SYNTHESIS OF NEW DERIVANTS 11H-INDENO[1,2-b] - QUINOXALINE AS PERSPECTIVE INHIBITORS OF JNK (C-JUN N-TERMINALNAL KINASE)

A.R.Kovrizhina

Scientific Supervisor: professor, doctor of chemistry, A.I. Khlebnikov

National research Tomsk polytechnic university,

Russia, Tomsk, Lenina Street, 30, 634050

E-mail: anaskowry@gmail.com

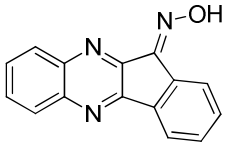
Annotation. *Various quinoxalines show biological activity and have such properties as antiviral, antibacterial, antimicrobial, anti-inflammatory, anticancer, antidepressant, vermicidal, and act as inhibitors of kinases [1]. JNK family enzymes (C-Jun N-terminal kinase) are involved in an embryonal heart development, a regulation of metabolism and normal functioning of a myocardium. Besides, they play an important role in the signaling pathways which lead to apoptosis and necrosis and, also, they regulate processes by which damage of brain neurons and cardiomyocytes during ischemia are depended on. In this regard, the development of specific inhibitors of JNK is a relevant objective of medical chemistry.*

Derivants with 11H-indeno[1,2-b]-quinoxaline system are described in literature, but there is not a lot of them. For example, it is known only 45 replaced (generally – methyl, nitro - alkoxy-, carboxyl groups) 11H-indeno[1,2-b]- quinoxaline-11-ones according to Reaxys base. For some of them provided data about inhibition of enzymes (glucosidase, SYK kinase) anticarcinogenic activity. Someone systematic researches on influence of the nature of the substituting group on activity and bioavailability of 11H-indeno [1,2-b]- quinoxalines are still unknown of carrying out.

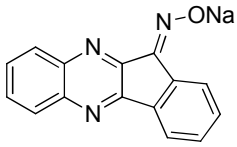
The expected results are urgent to from the fundamental and practical point of view. Methods of synthesis of new derivants of 11H-indeno[1,2-b] –quinoxaline will be developed, which will make a contribution to chemistry of the condensed heterocyclic systems. The obtained data will make a contribution to rational design of medicines for treatment of these diseases. Existence in synthesizable molecules of ionizable and biocompatible group does them by potentially more bioavailable and will give an opportunity for creation on their basis of pharmaceuticals.

Введение. Ранее [2] было обнаружено, что оксим 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (IQ-1,схема 1) и его натриевая соль (IQ-1S,схема 1) являются эффективными и специфическими ингибиторами семейства ферментов C-Jun N-терминальных киназ (JNK) и могут рассматриваться как базовые соединения для разработки противовоспалительных препаратов.

Схема 1



IQ-1



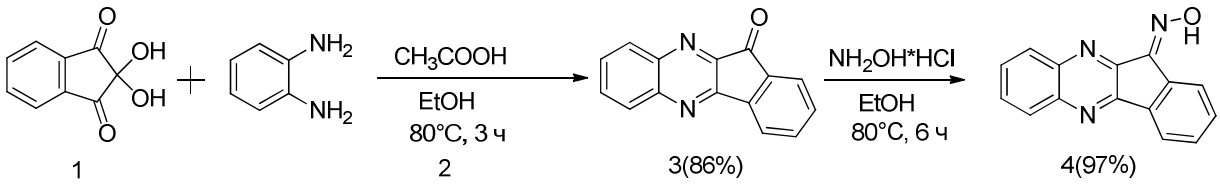
IQ-1S

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

Методы исследования. Мы использовали возможность синтеза аналогов IQ-1 через производные о-фенилендиамина (2), поскольку оксимная группа легко вступает в реакции алкилирования и ацилирования.

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

Схема 2

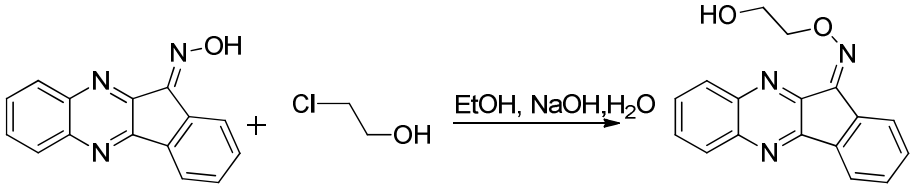


1 2 3(86%) 4(97%)

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

В данном случае (схема 3) в качестве алкилирующего агента мы использовали этиленхлоргидрин (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 99,2 %.

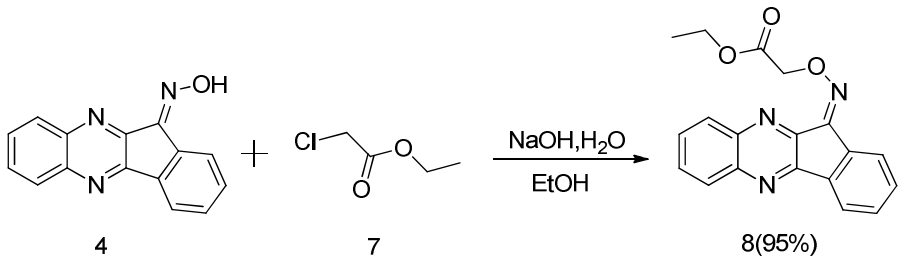
Схема 3



4 5 6 (99,2%)

В данном случае (схема 4) в качестве алкилирующего агента мы использовали этиловый эфир монохлоруксусной кислоты (7). Растворителем являлся этиловый спирт. Главным условием реакции является основная среда. Синтез проходил под температурой 80–85 °С на протяжении 16 часов. После перекристаллизации выход продукта составил 95%.

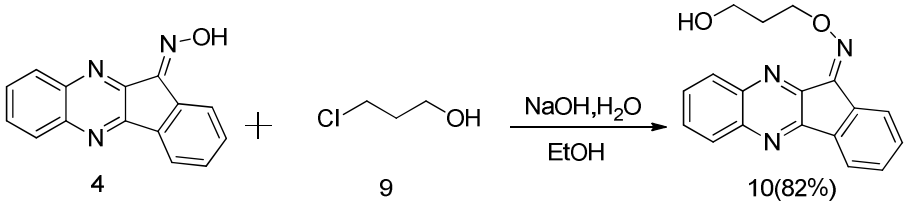
Схема 4



4 7 8(95%)

В данном случае (схема 5) в качестве алкилирующего агента мы использовали 3-хлор-1-пропанол (9). 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 %.

Схема 5



4 9 10(82%)

Результаты. В результате проведенных реакций (схема 3,4,5) были получены неизвестные ранее продукты. Анализ соединения (8) методами ЯМР ^{1}H-спектроскопии показал, что им является соответствующий замещенный оксим: ЯМР ^{1} H (DMSO-d_6 , 300 Hz): 1,05 т ($\underline{CH_3}CH_2CO$) , 1,25 м ($CH_3\underline{CH_2}CO$) , 5,17 с (CH_2ON), 7,6–8,6 м (H_{ap}). Анализ соединения (10) методами ЯМР ^{1} H (DMSO-d_6 , 300 Hz): 2,17 м (OCH_2CH_2) , 3,90 т (CH_2OH , J 6.3 Гц), 4,74 т ($NOCH_2$, J 6 Гц) , 7,3 – 8,5 м (H_{ap}).

Выводы. В спектрах ЯМР 1H наблюдались характерные сигналы протонов боковых цепей, а также ароматических протонов инденохиноксалинового тетрацикла.

Дальнейшее исследование будет направлено на расширение круга заместителей алкилирующих реагентов, таких как остатки глюкозы и аминоксислот, галогенпроизводные карбоновых кислот.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vakhid A. Mamedov, Nataliya A. Zhukova. Progress in Quinoxaline Synthesis (Part 1). // Elsevier. – 2012. – Vol. 24. – .P.55.
2. I.A. Schepetkin, S. V Kushnarenko, G. Özek, L.N. Kirpotina, P. Sinharoy, G.A. Utegenova, K. T. Abidkulova, T. Özek, K.H. Baser, H. Kemal, A.R. Kovrizhina, A.I. Khlebnikov, D.S. Damron, M.T. Quinn. Modulation of Human Neutrophil Responses by the Essential Oils from Ferula akitschkensis and their Constituents // J. Agric. Food Chem. – 2016.
3. Khan, Madiha Sahar; Munawar, Munawar Ali; Ashraf, Mohammad; Alam, Umber; Ata, Athar; Asiri, Abdullah Mohamed; Kousar, Samina; Khan, Misbahul Ain // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2014. – №3. – С. 22.
4. Tseng, Chih-Hua; Chen, You-Ren; Tzeng, Cherng-Chyi; Liu, Wangta; Chou, Chon-Kit; Chiu, Chien-Chih; Chen, Yeh-Long. Discovery of indeno[1,2-b]quinoxaline derivatives as potential anticancer agents // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2016. – С. 108.