

Синтез та афінитет до ДНК похідних 9-аміноіндоло[2,3-*b*]хіноксаліну

Синтез и аффинитет к ДНК производных 9-аминоиндоло[2,3-*b*]хиноксалина

Synthesis and DNA affinity of 9-aminoindolo[2,3-*b*]quinoxaline derivatives

Науковий керівник – доц. каф. «Органічних і фармацевтичних технологій», канд. хім. наук

Куншенко Б. В., Kunshenko B. V.

Магістр - Вусик В. О., Vusyk V. O.

АНОТАЦІЯ

Досліджені лабораторні методи синтезу похідних 9-аміноіндоло[2,3-*b*]хіноксаліну шляхом відновлення відповідних нітросполук. Був обраний найбільш оптимальний метод синтезу аміносполук та отримані сполуки: 6-(2-Морфоліно-етил)-9-аміно-6Н-індоло[2,3-*b*]хіноксалін, 6-[2-(4-Метил-піперидин-1-іл)-етил]-9-аміно-6Н-індоло[2,3-*b*]хіноксалін, діетил-[2-(9-аміно-індоло[2,3-*b*]хіноксалін-6-іл)-етил]-амін та 9-аміно-6-(2-піперидин-1-іл-етил)-6Н-індоло[2,3-*b*]хіноксалін. За допомогою спектральних методів були вивчені будови отриманих сполук, афінитет до ДНК був визначений методом конкуренції з етидієм бромідом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ІНДОЛОХІНОКСАЛІНИ, ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ, ІНТЕРКАЛЯТОРИ, ВІДНОВЛЕННЯ НІТРОГРУП, АМІНОСПОЛУКИ, ДНК

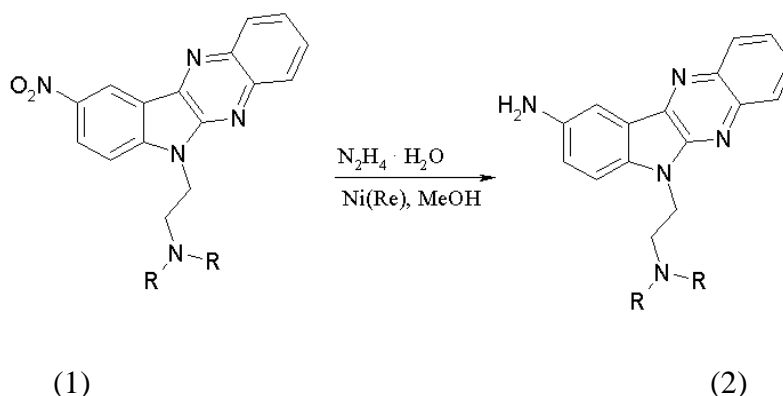
Изучены лабораторные методы синтеза производных 9-аминоиндоло[2,3-*b*]хиноксалина путём восстановления соответствующих нитросоединений (1). Был выбран наиболее оптимальный метод синтеза аминосоединений (2) и получены соединения: 6-(2-Морфолино-этил)-9-амино-6Н-индоло[2,3-*b*]хиноксалин, 6-[2-(4-Метил-пиперидин-1-ил)-этил]-9-амино-6Н-индоло[2,3-*b*]хиноксалин, диэтил-[2-(9-амино-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)-этил]-амин и 9-амино-6-(2-пиперидин-1-ил-этил)-6Н-индоло[2,3-*b*]хиноксалин. При

помощи спектральных методов были изучены структуры полученных соединений, аффинитет к ДНК был определён методом конкуренции с этидием бромидом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНДОЛОХИНОКСАЛИНЫ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА, ИНТЕРКАЛЯТОРЫ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ НИТРОГРУПП, АМИНОСОЕДИНЕНИЯ, ДНК

The laboratory methods for the synthesis of the derivatives of 9-aminoindolo[2,3-b]quinoxaline by reduction of the corresponding nitro compounds were studied. The most optimal method for the synthesis of amino compounds was selected and compounds were prepared: 6-(2-Morpholino-ethyl) -9-amino-6H-indolo[2,3-b]quinoxaline, 6-[2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-9-amino-6H-indolo [2,3-b]quinoxaline, diethyl[2-(9-amino-indolo[2,3-b]quinoxalin-6-yl)-ethyl]-amine and 9-amino-6- (2-piperidin-1-yl-ethyl)-6H-indolo[2,3-b]quinoxaline. Using the spectral methods, the structures of the compounds were studied, the affinity for DNA was determined by the competition with ethidium bromide.

KEYWORDS: INDOLOQUINOXALINE, ANTIVIRAL AGENTS, INTERCALATORS, REDUCTION OF THE NITROGROUP, AMINO COMPOUNDS, DNA



Індолохіноксаліниці перспективний клас сполук – індукторів інтерферону, які ефективно взаємодіють із ДНК завдяки планарній поліциклічній структурі. Похідні 6-аміноалкіл-6H-індоло[2,3-b]хіноксаліну зв'язуються із ДНК за механізмом інтеркаляції та

внаслідок цього порушують стадії, необхідні для декапсидації вірусу, пригнічують репродукцію вірусів герпесу та вірусу вітряної віспи, цитомегаловірусу [1], виявляють антиканцерогенні властивості у дослідженнях на мишах [2], антиоксидантні та антимуtagenні властивості за рахунок пригнічення фагоцитозу [3]. Дана робота є продовженням роботи з вивчення механізму дії 9-R-індоло[2,3-b]хіноксаліну та цілеспрямованого пошуку противірусних препаратів і зосереджена на отриманні 9-амінопохідних. Для отримання похідних аміноіндоло[2,3-b]хіноксаліну з відповідних нітросполук був обраний метод з чотирьох стадій перетворення вихідних речовин у 9-нітро-6-діалкіламіноетиліндоло[2,3-b]хіноксаліни [4]. Для зменшення кількості перетворень при отриманні нітросполук було вирішено змінити послідовність стадій. Виявлено, що оптимальним методом відновлення похідних 9-нітроіндолохіноксаліну до амінопохідних є дія гідразин-гідрату у присутності нікелю Ренея як каталізатора. Отримані похідні 9-аміноіндолохіноксаліну є вираженими інтеркаляторами ДНК та потенційними противірусними агентами. Афінітет до ДНК був визначений методом конкуренції з етидієм бромідом [5].

Література

- 1 Harmenberg J. Antiherpesvirus activity and mechanism of action of indolo[2,3-b]quinoxaline and analogs / J.Harmenberg, B.Wahren, S.Akerfeldt, L.Lundblad // Antimicrob. agents chemother. – 1988. – Vol. 32.
- 2 Skarin T., Rozell B.L., Bergman J., Toftgard R., Möller L. Protection against 12-O-teradecanoylphorbol-13-acetate induced skin-hyperplasia and tumor promotion, in a two-stage carcinogenesis mouse model, by the 2,3-dimethyl-6-(2-dimethylaminoethyl)-6H-indolo-[2,3-b]quinoxaline analogue of ellipticine // Chem. Biol. Interact. – 1999. – Vol. 122. – P. 89 – 106.
- 3 Harbecke O., Dahlgren C., Bergman J., Möller L. The synthetic non-toxic drug 2,3-dimethyl-6-(2-dimethylaminoethyl)-6H-indolo-(2,3-b)quinoxaline inhibits neutrophil production of reactive oxygen species // J. Leukoc. Biol. – 1999. – Vol. 65. – P. 771 – 777.
- 4 Pat. 6465466 B1 USA, Uses of Indolo-2[2,3-b]quinoxalines // Bergmann J., Möller L., Vallberg H. (all from Sweden) – Appl. No.: 09/810482 submitted 19.03.2001; pub. 15.10.2002: NKI 514/211. – P. 7 – 8.
- 5 Baguley B.C. Potential antitumor agents. 34. Quantitative relationships between DNA binding and molecular structure for 9-anilinoacridines substituted in the anilino ring / B.C.Baguley, W.A.Denny, G.J.Atwell, et al. // J. Med. Chem. – 1981. Vol. 24, № 2. – P. 170 – 177.