ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ N-АЦИЛЗАМЕЩЕННЫХ 3-АРИЛ-4-АМИНОИЗОКСАЗОЛОВ

**К.С. Садовников¹, Д.А. Василенко¹, Н.А. Зефилов¹, О.Н. Зефирова^{1,2},
Ю.А. Грачева¹, Е.Р. Милаева^{1,2}, А.С. Бунев³, Е.Б. Аверина^{1,2}**

¹Химический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1-3.

²Институт физиологически активных веществ, Российская академия наук, 142432, Россия, Черноголовка, проспект Северный, 1.

³Центр медицинской химии, Тольяттинский государственный университет, 445020, Россия, Тольятти, Белорусская, 14.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-348

E-mail: 11seconds@mail.ru

Производные изоксазола широко используются для поиска новых эффективных противоопухолевых агентов с улучшенным фармакокинетическим профилем [1]. В рамках данной работы был осуществлен направленный синтез библиотеки замещенных изоксазолов **1**, которые представляли интерес в качестве лигандов колхицинового сайта белка тубулина. Новые производные изоксазола **1** были получены по разработанной нами синтетической схеме, включающей гетероциклизацию арил\гетарилзамещенных α,β -ненасыщенных кетонов под действием трет-бутилнитрита, восстановление нитрогруппы образующихся 4-нитроизоксазолов **2** и последующее ацилирование 4-аминогруппы гетероциклов **3** хлорангидридами ароматических кислот.

$R^n = 3\text{-CH}_3\text{O}, 4\text{-CH}_3\text{O}, 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2, 3,4,5\text{-(CH}_3\text{O)}_3$;

$R^m = \text{H}, 2\text{-CH}_3, 3\text{-CH}_3, 4\text{-CH}_3, 3,4\text{-(CH}_3\text{)}_2, 4\text{-CH}_3\text{O}, 4\text{-F}, 4\text{-(CH}_2\text{Cl)}, 4\text{-CN}$.

Для всех синтезированных гетероциклов **1** была изучена противоопухолевая активность на различных раковых клеточных линиях (*LNCap*, *A-375*, *A431*, *PC3*, *HCT 116*, *A549* и др.), а также изучено действие на сеть микротрубочек клеток A549. Найдены соединения, проявляющие активность в наномольном диапазоне концентраций.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант 19-13-00084).

Литература

[1] J. Zhu, J. Mo, H. Lin, Y. Chen and H. Sun, *Bioorg. Med. Chem.* 2018, 26, 3065–3075.