

Получение новых аналогов *Комбретастатина А4* на основе 5-хлоризоксазолов

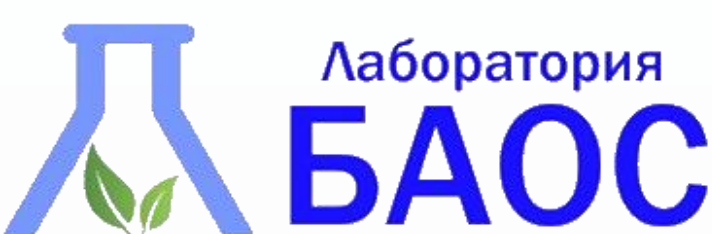
Каретников Г. Л., Бондаренко О.Б.

Аспирант 2 года обучения

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, химический факультет,

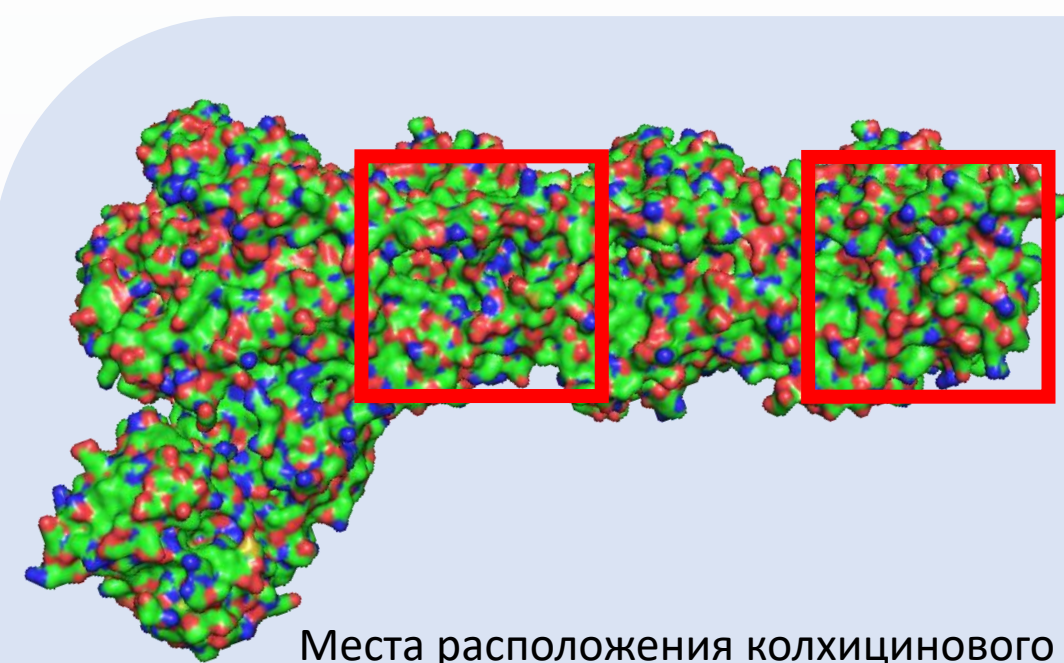
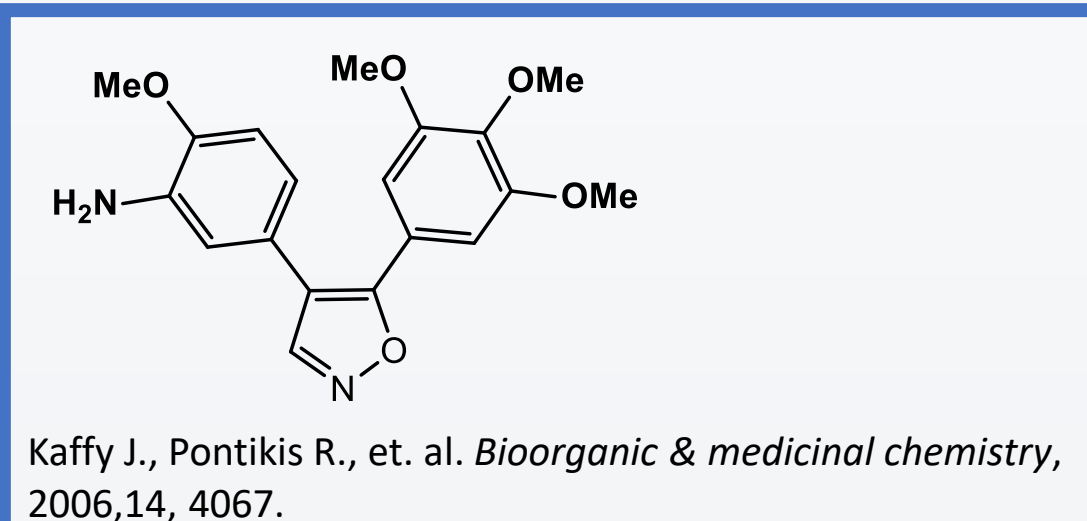
Москва, Россия

e-mail: geokaret@yandex.ru

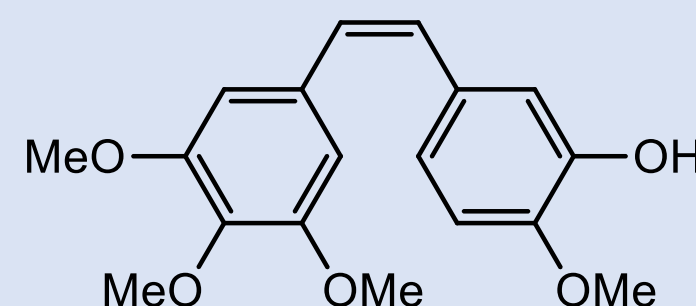


Поиск и разработка новых противоопухолевых препаратов является актуальной задачей современной медицинской химии в связи с остротой проблемы онкологических заболеваний. Достаточно перспективным объектом для изучения является *Комбретастатин А4* (КА-4), который до сих пор остается одним из самых мощных ингибиторов полимеризации тубулина. Однако из-за относительной нестабильности *Комбретастатина А4* в связи с низким барьером перехода из активной *цис*- в неактивную *транс*-форму необходима разработка его более стабильных аналогов.

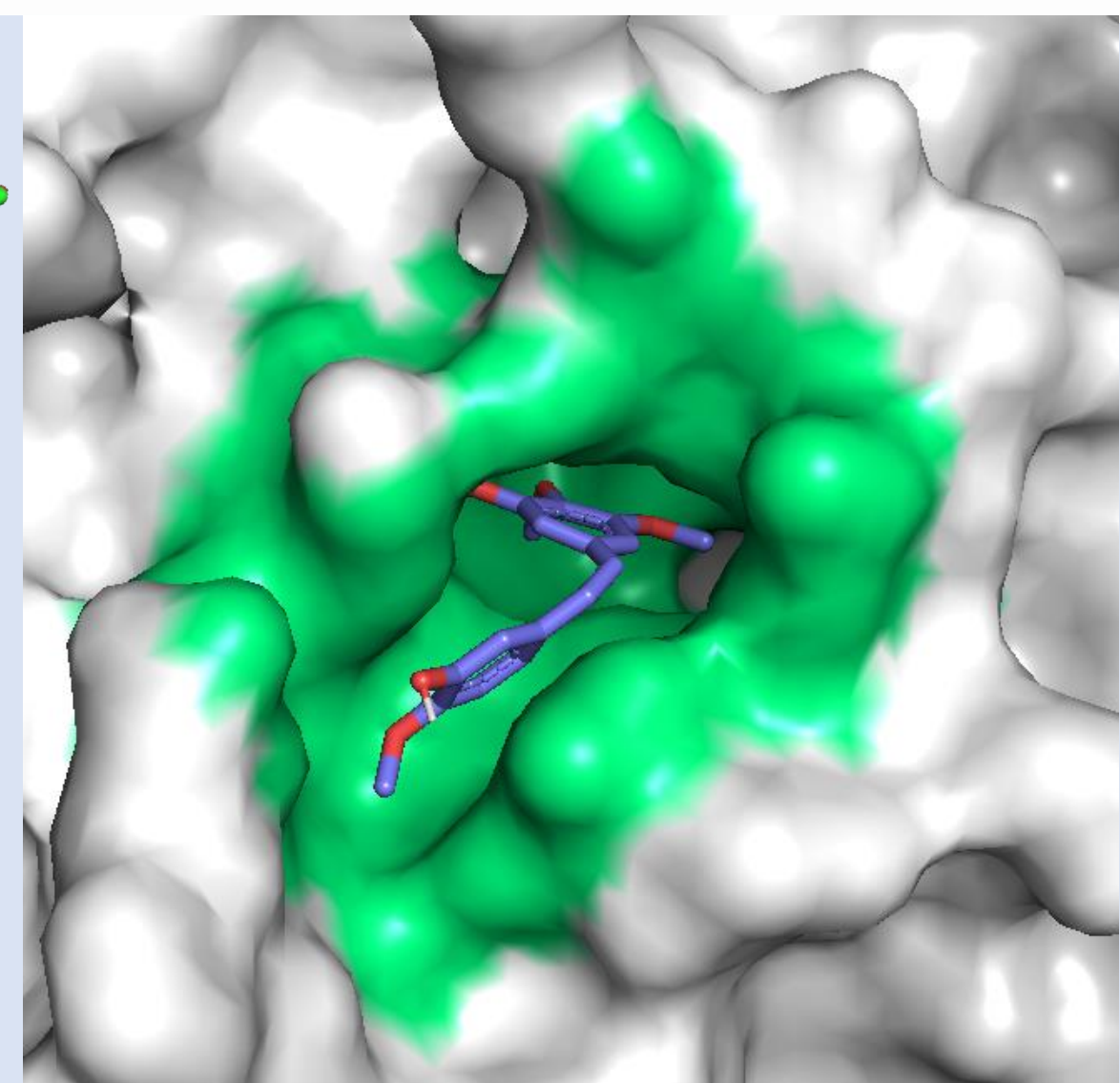
Одним из перспективных направлений является фиксация двойной связи *Комбретастатина А4* путем включения ее в гетероциклический фрагмент, в частности – в изоксазол.



Места расположения колхицинового сайта связывания в тубулине

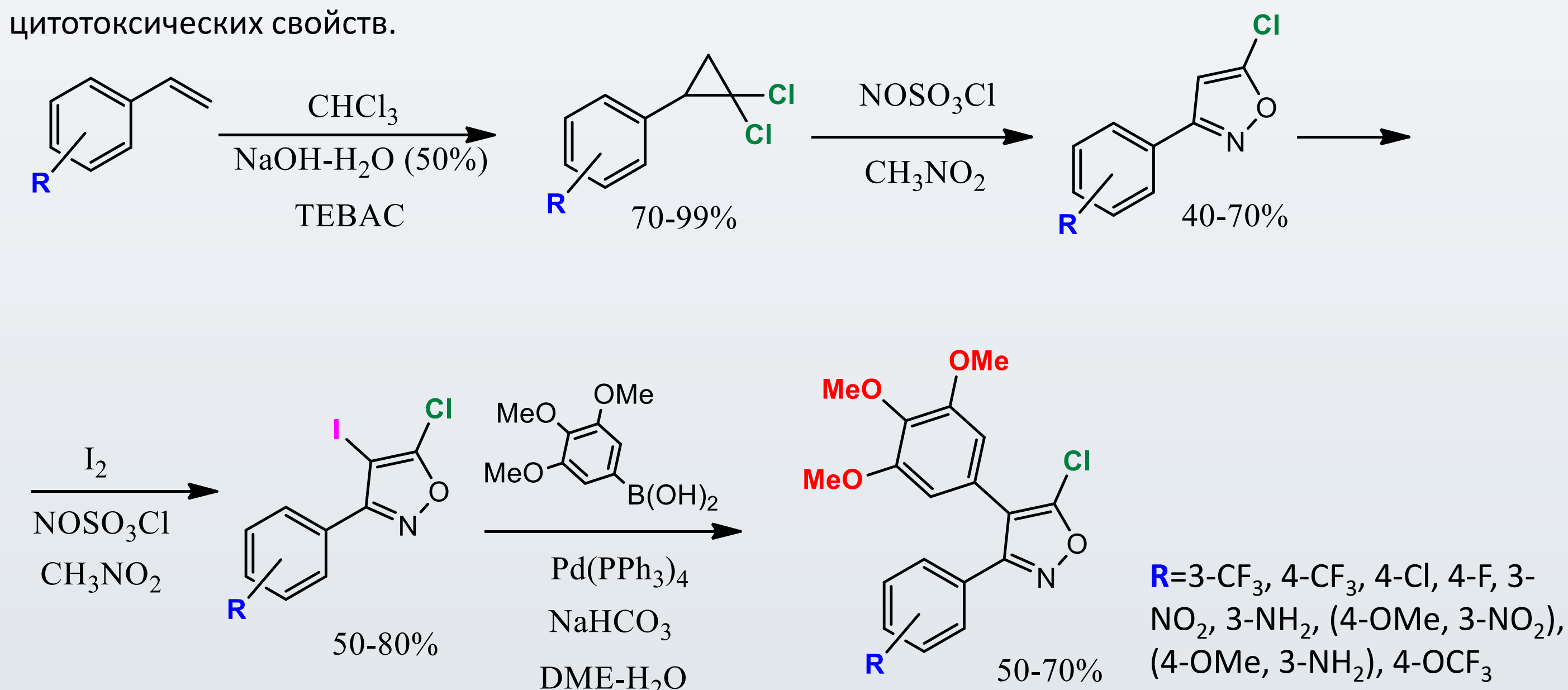


Комбретастатин А4



Сайт связывания *Комбретастатина А4* с тубулином

Целью настоящей работы была разработка подхода к новым аналогам *Комбретастатина А4* на основе 5-хлоризоксазолов и исследование их цитотоксических свойств.



Оценка противоопухолевого действия полученной серии 3,4-диарил-5-хлоризоксазолов проводилась методом МТТ на избранных клеточных линиях:

R	IC ₅₀ , μM (A549)	IC ₅₀ , μM (MCF-7)	IC ₅₀ , μM (HEK293T)	IC ₅₀ , μM (VA-13)
3-CF ₃	19.1±1.1	34.7±3.2	26.4±6.9	29.3±1.8
4-CF ₃	12.1±1	12.6±0.9	9.1±1.5	6.8±0.6
4-Cl	11.4±1.1	11±1.1	13.6±0.7	6.6±0.5
4-F	30.7±2.0	29.8±4.3	28.5±5.2	32.5±2.0
3-NO ₂	39.3±3.4	~100	34.2±4.1	78.9±6.2
3-NH ₂	12.8±1.5	15.2±2.1	18.2±1.3	30.7±5.6
4-OMe, 3-NO ₂	12.1±1.2	6.7±0.8	5.5±1.0	5.5±0.5
4-OMe, 3-NH ₂	high toxic*	high toxic	high toxic	16.1±1.0
4-OCF ₃	20.3±1.2	29.8±7.1	23.1±2.3	13.4±1.1
KA-4	high toxic	high toxic	high toxic	34.6±4.4

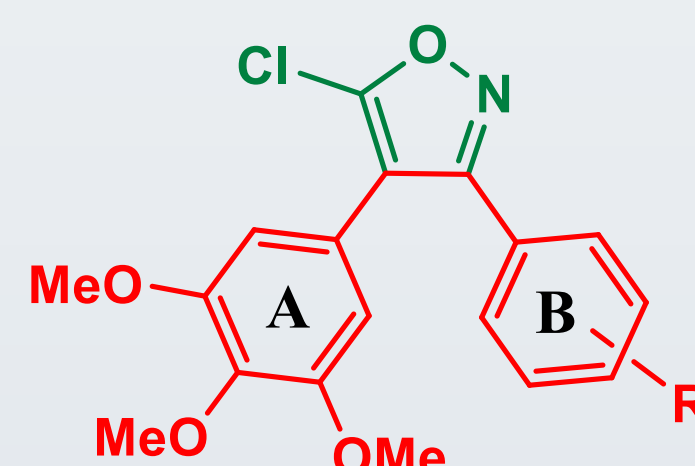
*при концентрации, выбранной для серии соединений, токсичность превышает диапазон расчета IC₅₀.

Выводы:

1. Разработан подход к аналогам *Комбретастатина А4* ряда 3,4-диарил-5-хлоризоксазолов, который позволяет с высокой региоселективностью и хорошими выходами на каждой стадии получать целевые соединения.
2. Методом МТТ изучены цитотоксические свойства полученной серии соединений на избранных клеточных линиях.
3. Выявлено соединение-лидер с высоким избирательным противоопухолевым эффектом к больным клеткам.

Исходными соединениями в разработанном подходе являются коммерчески доступные замещенные стиролы.

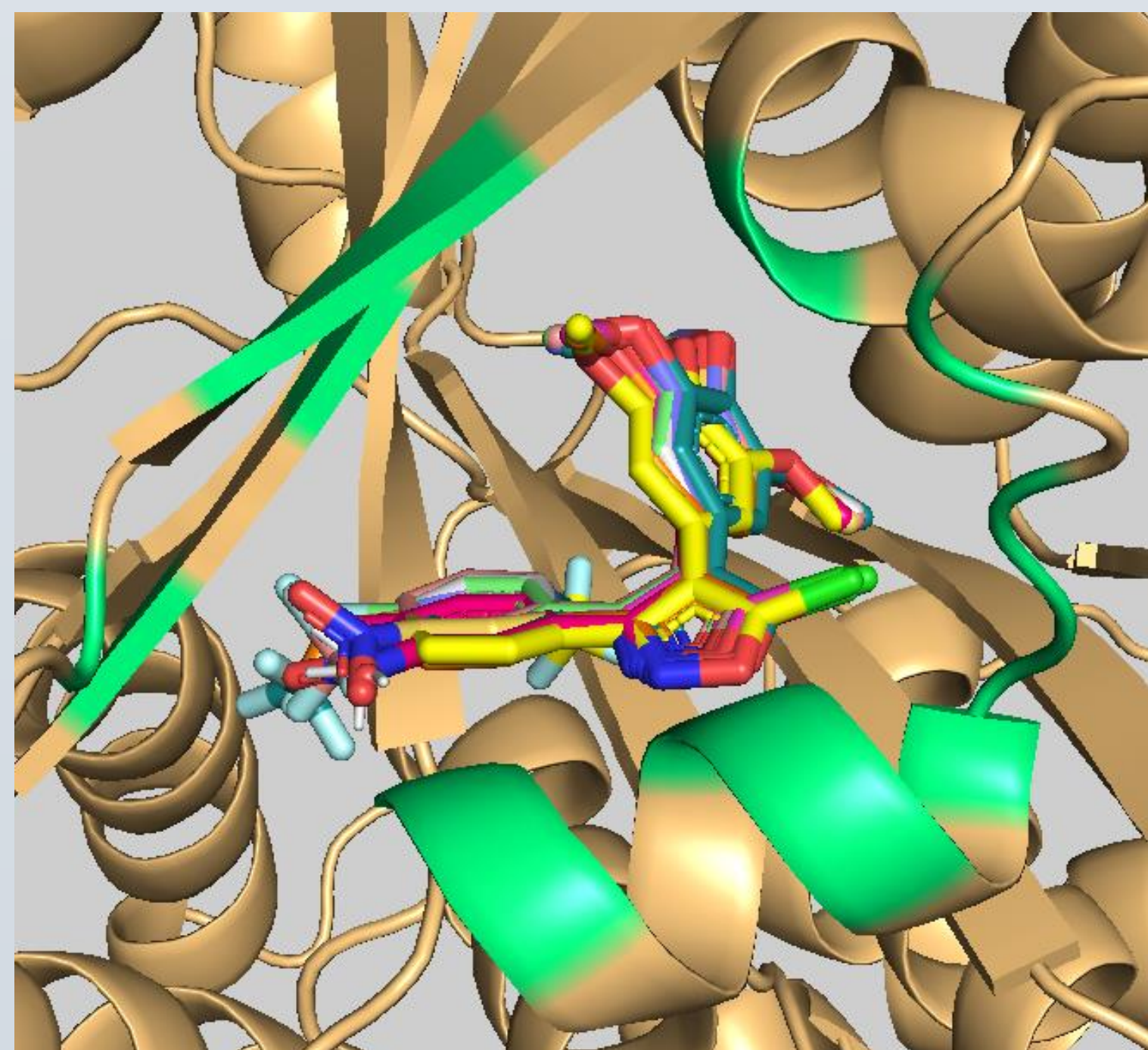
Последовательность реакций циклопропанирования, нитрозирования, иодирования и кросс-сочетания и оптимизация условий на каждой стадии позволяют с высокими выходами получать 3,4-диарил-5-хлоризоксазолы – аналоги *Комбретастатина А4*.



Варьирование заместителей производилось только в кольце **B**, поскольку замена даже одной метокси-группы в кольце **A** ведет к частичной или даже полной потери цитотоксических свойств.

Tron, G. C., Pirali, T., et. al. (2006). *Journal of medicinal chemistry*, 49(11), 3033-3044.

Подбор заместителей в кольце **B** проводился методом молекулярного докинга на основе наилучших показателей аффинности к колхициновому сайту связывания в тубулине.



Геометрия связывания полученных соединений с тубулином

R	A, Kcal/mol
3-CF ₃	-9.4
4-CF ₃	-9.5
4-Cl	-8.6
4-F	-8.6
3-NO ₂	-9.0
3-NH ₂	-8.3
4-OMe, 3-NO ₂	-8.3
4-OMe, 3-NH ₂	-8.4
4-OCF ₃	-8.3
KA-4	-8.4