

# СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-3-ИЛ-АЗОЛО[5,1-С][1,2,4]ТРИАЗИН-4-ОНОВ

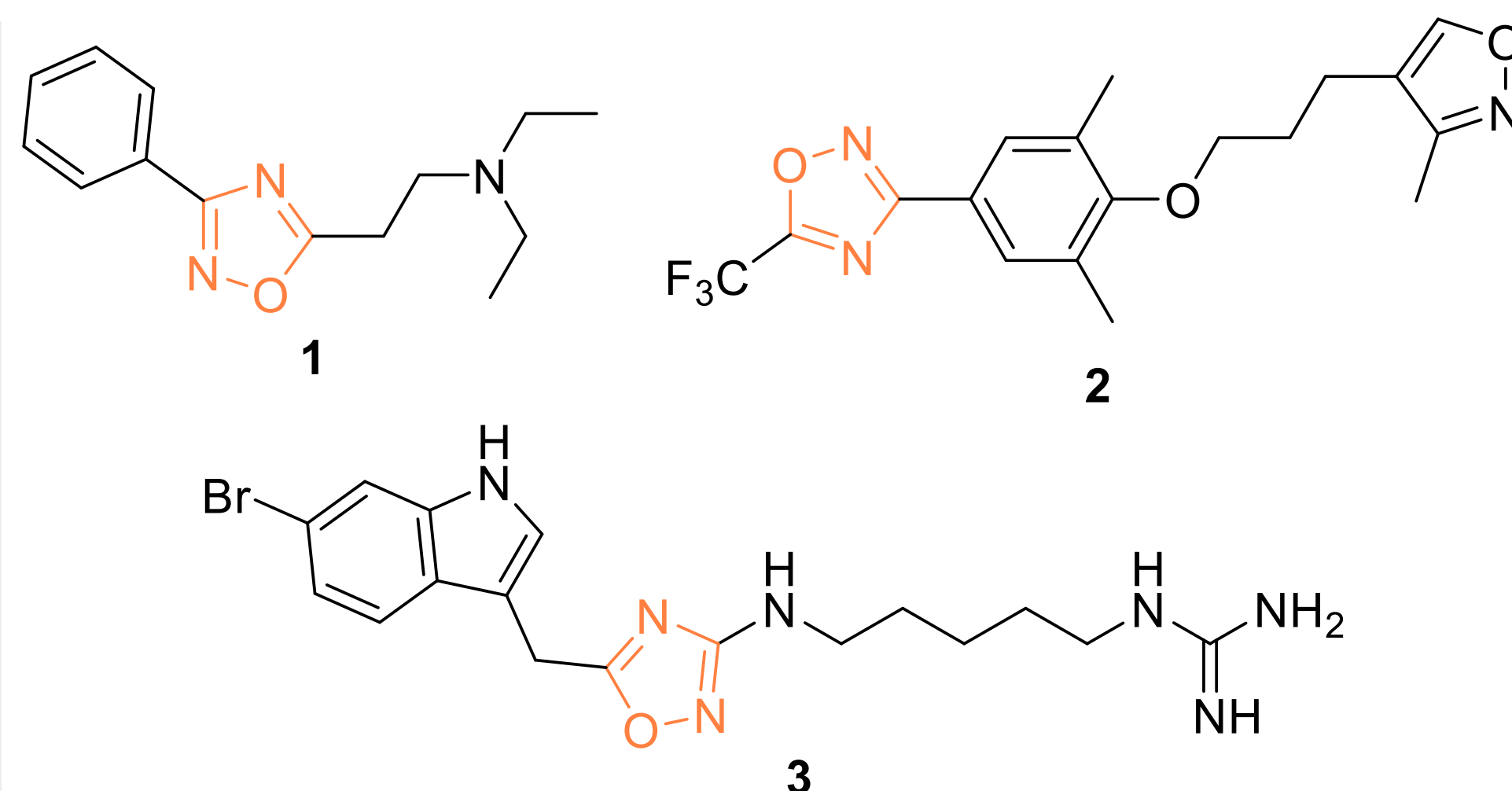
Е. А. Фоос<sup>1</sup>, И. М. Сапожникова<sup>1</sup>, В. Л. Русинов<sup>1</sup>, А. А. Спасов<sup>2</sup>, Д. А. Бабков<sup>2</sup>, К. А. Гайдукова<sup>2</sup>,  
А. Ф. Кучерявенко<sup>2</sup>



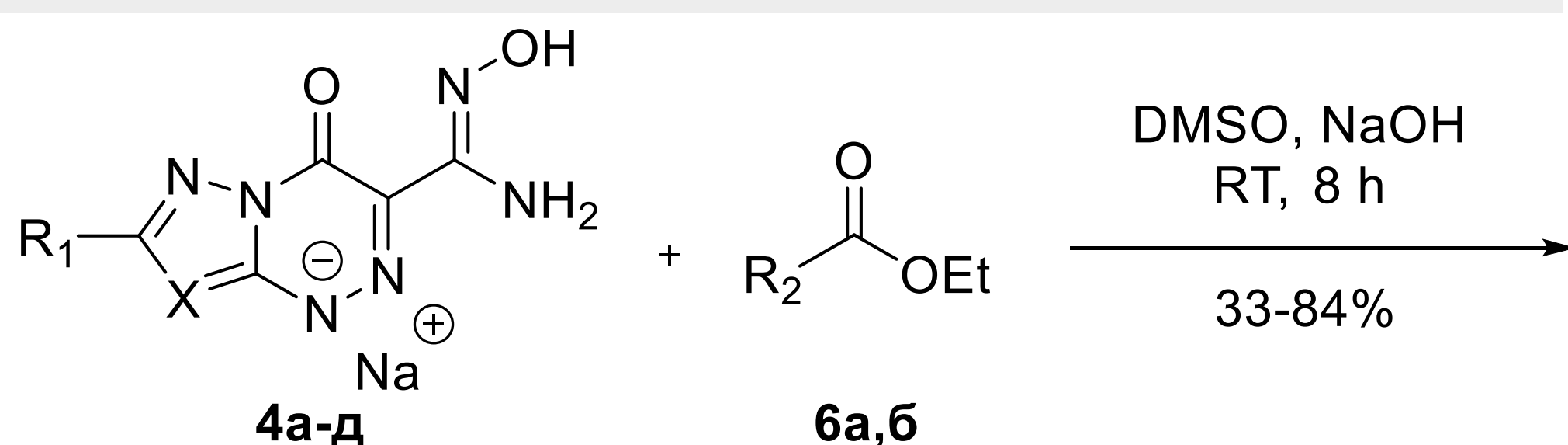
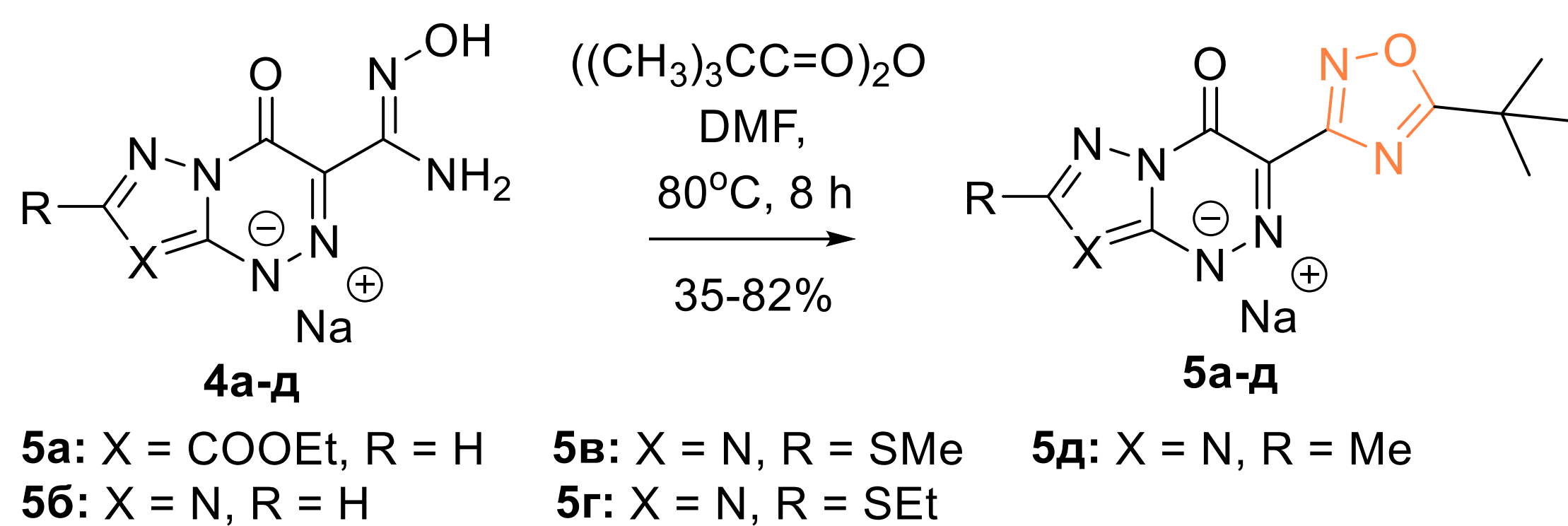
<sup>1</sup>Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19;

<sup>2</sup>Волгоградский медицинский университет, 400131, Российская Федерация, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.  
E-mail: ekaterina.foos@gmail.com

1,2,4-оксадиазол является одним из перспективных фармакофорных фрагментов для введения в структуру молекулы из-за своих уникальных биоизостерических свойств и необычайно широкого спектра биологической активности. Его производные могут обладать противовоспалительной, противовоспалительной, противосудорожной, противовирусной, антибактериальной, противогрибковой, антидепрессантной, обезболивающей активностью<sup>1</sup>. Некоторые соединения успешно прошли клинические испытания, например, Оксаламин **1** (средство от кашля) и Плеконарил **2** (противовирусное). Также среди природных структур был найден алкалоид Фидианидин **3**, проявляющий цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток.



Распространенным методом построения 1,2,4-оксадиазольного цикла выступает взаимодействие между амидоксимами и производными карбоновых кислот. Так, нагреванием соединений **4а-д** с пивалевым ангидридом были получены 3-(5-третбутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-азоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-оны **5а-д** с высокими выходами. Использование системы NaOH/DMSO позволило провести реакцию со сложными эфирами уксусной и п-метоксибензойной кислоты **6а,б**<sup>2</sup>.



**7а:** X = CCOOEt, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me    **7г:** X = N, R<sub>1</sub> = SMe, R<sub>2</sub> = Me    **7ж:** X = N, R<sub>1</sub> = SMe, R<sub>2</sub> = p-MeOPh  
**7б:** X = N, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me        **7д:** X = N, R<sub>1</sub> = SEt, R<sub>2</sub> = Me  
**7в:** X = N, R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = Me        **7е:** X = N, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = p-MeOPh

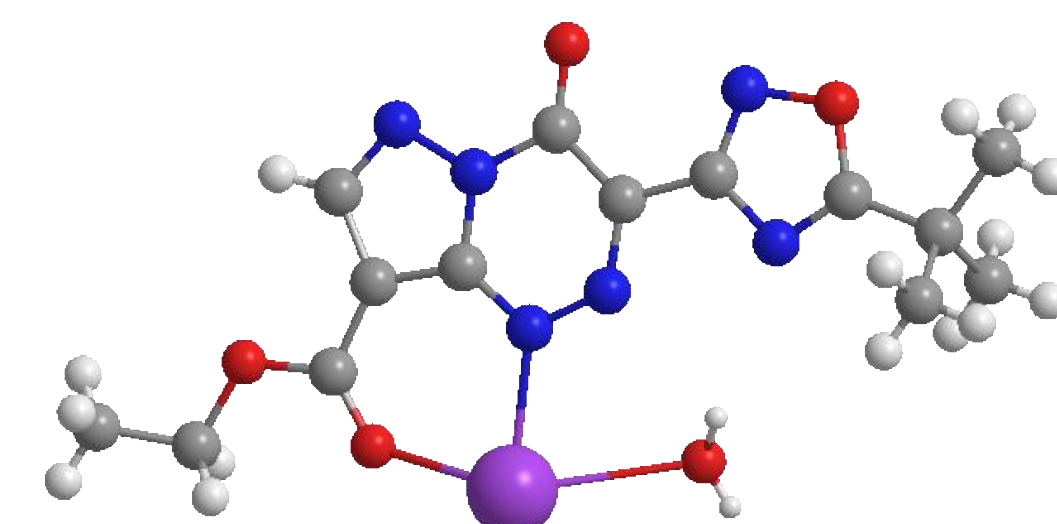


Таблица 1. Влияние исследуемых соединений на активность СК2 в концентрации 50 мкМ

Соединение	Ингибирование СК2 (m±SD), Δ%
Стауроспорин	72,34±6,39
<b>5б</b>	24,01±44,64
<b>5в</b>	-73,8±51,84
<b>7а</b>	33,37±4,95

Казеинкиназа 2 (CK2) является высококонсервативной серин/треониновой протеинкиназой, отвечающей за пролиферацию, рост, дифференцировку и жизнеспособность клеток. Повышенная экспрессия и активность CK2 в опухолевых клетках и отличные от других протеинкиназ свойства делают этот фермент перспективной мишенью для химиотерапии различных видов рака<sup>3</sup>. Молекулярный докинг полученных соединений показал достаточно хорошую аффинность CK2 к ним. В исследованиях *in vitro* соединение **7а** проявило умеренную ингибирующую активность (таблица 1).

Также была изучена антикоагулянтная активность полученных соединений на модели измерения коагулометрических показателей *in vitro* в нормальных условиях и при гиперцитокинемии (с использованием липополисахарида (LPS)). Все исследованные соединения не проявили выраженной активности в отношении показателей активированного парциального тромбoplastинного времени (АЧТВ), тромбинного времени (ТВ) и протромбинного времени (ПТВ) в тесте *in vitro* в нормальной плазме. Однако, при добавлении LPS-токсина произошло удлинение показателя тромбинового времени в 14,1, 5,8 и 26,3 раза соответственно, при этом препарат сравнения пролонгировал данный показатель в 9,3 раза (таблица 2).

1. Novel 1,2,4-Oxadiazole Derivatives in Drug Discovery / K. Biernacki, M. Daško, O. Ciupak [et al.] // Pharmaceuticals. – 2020. – 13 (6). – P. 111.  
2. The first one-pot ambient-temperature synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and carboxylic acid esters / S. Baykov, T. Sharonova, A. Shetnev [et al.] // Tetrahedron. – 2017. – 73 (7). – P. 945–951.  
3. Small molecule modulators targeting protein kinase CK1 and CK2 / Qiao Yuting, Chen Tingkai, Yang Hongyu [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2019. – Vol. 181. – 111581.

Таблица 2. Изучение влияния соединений на показатели АЧТВ, ТВ и ПТВ *in vitro* в концентрации 100 мкМ (M±m) (n=6)

Соединение	АЧТВ, с	ТВ, с	ПТВ, с
Дабигатрана этексилат	79,6±4,6	69,5±4,5	16,7±0,2
Дабигатрана этексилат+LPS	145,3±25,2	125,5±1,5	15,8±0,2
<b>5а</b>	36,6±1,2	22,5±0,9	12,2±0,2
<b>5а</b> +LPS	35,7±3,9	190,0±155,2	16,5±0,4
<b>5в</b>	34,3±1,0	21,6±0,7	11,9±0,2
<b>5в</b> +LPS	35,1±2,5	78,5±41,2	17,3±0,4
<b>7б</b>	36,6±1,2	22,8±0,4	11,9±0,2
<b>7б</b> +LPS	37,4±2,6	355,5±176,2	15,4±0,5