**Новый подход к синтезу биологически активных соединений ряда N-гидроксибутанамидов**

***Третьяков Б.А., Гадомский С.Я.***

*Аспирант, 1 год обучения*

*ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН
Черноголовка, Россия*

*E-mail: tretyakovba1*@gmail.com

Гидроксамовые кислоты являются перспективным классом органических соединений для создания лекарственных препаратов, действующих на множество терапевтических мишений, главным образом на семейство ферментов гистондеацетилаз и матриксных металлопротеиназ в лечении онкологических, нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний [1]. При изменении структуры малой молекулы возможно изменение селективности действия по отношению к тому или иному ферменту, а также изоформоспецифическому ингибированию отдельного фермента. Классическими методами синтеза гидроксамовых кислот являются превращения хлорангидридов карбоновых кислот или сложных эфиров под действием гидроксиламина в N-гидроксиамиды (гидроксамовые кислоты), однако такой способ синтеза сопряжен с рядом трудностей. Получение и выделение из реакционной смеси хлорангидридов карбоновых кислот представляет собой в ряде случаев трудную задачу, а использование сложных эфиров подразумевает введение в реакционную смесь основания (pH = 10), что приводит к гидролизу сложного эфира [2], а также к перегруппировке Лоссена [3].

Для скрининга новых малых молекул в рамках медицинской химии метод получения биологически активных соединений должен минимизировать трудоемкость их получения, а также приводить к большому структурному разнообразию. Для создания новых высокоэффективных лекарственных препаратов, в настоящее время, широко используются компьютерные методы, позволяющие получить фармакофорную модель активного соединения (в том числе для ингибиторов гистондеацетилаз) [4]. Данная модель включает 3 главных фармакофорных функции: ароматический cap-фрагмент, гидрофобный линкер и цинк-связывающий фрагмент (гидроксамовая группа). Нами был предложен метод получения гидроксамовых кислот в рамках фармакофорной модели на основе аминов и карбоновых кислот, что позволяет разнообразить спектр исследуемых малых молекул при скрининге. Ключевая стадия получения гидроксамовых кислот заключается в раскрытии сукцинимидного цикла водным раствором гидроксиламина. При этом реакция протекает с высокой скоростью (от нескольких минут до часов) и с минимальным содержанием примесей (в зависимости от способа генерации раствора гидроксиламина). Таким способом был синтезирован ряд гидроксамовых кислот на основе аминов (5 соединений) и карбоновых кислот (10 соединений), ранее не описанных в литературе.

*Работа поддержана грантом РФФИ 20-03-00950а и осуществляется в рамках госзадания по тем.карте № 0089-2019-0014.*

**Литература**

1. De Vreese R., Van Steen N., Verhaeghe T., et al. (2015). Synthesis of benzothiophene-based hydroxamic acids as potent and selective HDAC6 inhibitors // Chem. Commun. 2015. Vol. 51. P. 9868–9871.

2. Reddy A. S., Kumar M. S., Reddy G. R. A convenient method for the preparation of hydroxamic acids // Tetrahedron Lett. 2000. Vol. 41. P. 6285–6288.

3. Thomas M., Alsarraf J., Araji N., et al. The Lossen rearrangement from free hydroxamic acids // Org. Biomol. Chem. 2019. Vol. 17. P. 5420-5427.

4. Sundarapandian T., Shalini J., Sugunadevi S., Woo L. K. Docking-enabled pharmacophore model for histone deacetylase 8 inhibitors and its application in anti-cancer drug discovery // J. Mol. Graph. Model. 2010. Vol. 29. P. 382–395.