

УДК 547.466:615.2

DOI: 10.35211/1990-5297-2024-5-288-37-45

*А. К. Брель, С. В. Лисина, С. И. Дьячков, Ю. Н. Будаева***СИНТЕЗ N-ГИДРОКСИБЕНЗОИЛ ПРОИЗВОДНЫХ 5-МЕТИЛИЗОКСАЗОЛ-3-АМИНА
КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ****Часть 1****Волгоградский государственный медицинский университет**

E-mail: svlisina@gmail.com

Осуществлен синтез N-гидроксibenzoил производных 5-метилизоксазол-3-аминa по реакции Шоттена – Баумана (метод Айнхорна) в две стадии без выделения промежуточного ацилхлорида (однореакторный многокомпонентный синтез) в оптимальных условиях. Структура полученных соединений подтверждена данными ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Оценен спектр биологической активности соединений с использованием программы PASS (Predictor of Activity Spectra for Substance), физико-химические свойства и величин-дескрипторов (hERG, мультипараметр CNS MPO) рассчитаны с помощью онлайн-платформы ChemAxon. Анализ расчетных данных показал, что все изученные вещества являются безопасными и не будут иметь негативного действия на сердечную деятельность. Результаты исследований с использованием PASS Online свидетельствуют о том, что синтезированные новые N-гидроксibenzoил производные изоксазола сочетают в себе различные виды активностей и могут оказаться интересными перспективными структурами для проведения экспериментального скрининга рассматриваемых видов биологической активности

Ключевые слова: гидроксibenzoиные кислоты и их функциональные производные, изоксазол, гидроксibenзамиды, биологическая активность.

Введение

Гетероциклические соединения разных классов проявляют широкий спектр биологического действия, и разработка методов расширения библиотек таких соединений с большим разнообразием заместителей, обладающих заданной биологической активностью, является актуальной задачей комбинаторной органической химии [1]. Среди широкого спектра гетероциклов, которые были исследованы для создания фармакологически важных молекул, изоксазолы (производные 1,2-оксазола) занимают важное место в синтезе потенциальных лекарственных препаратов.

Изоксазол является одним из ключевых компонентов биологически активных природных соединений (например, альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота (АМРА), охватывающих широкий спектр биологической активности (гербицидная, антибактериальная, противопаразитарная, противогрибковая, противодиабетическая, противораковая, противотуберкулезная, противовирусная, противовоспалительная) [2–5].

Из производных изоксазола соединения с гербицидной активностью встречаются в числе амидов и анилидов изоксазолилкарбоновых кислот, изоксазолилпроизводных диалкилмочевин, производных арилизоксазолилкарбоновых-4 кислот, алкилизоксазолидиндионы-3,5, 3-из-

оксазолидиноны и -гидроксамовые кислоты, изоксазолиптиолкарбаматы, 2-метил-4-фенилизоксазолиноны-5 [6].

Производные 1,2-оксазола стали важными фармакофорами в фармацевтической промышленности для синтеза различных лекарств, таких как антибиотики сульфаметоксазол, клоксациллин и оксациллин, анальгетик вальдекоксиб, антидепрессант изокарбоксазид, препарат эдонентан для лечения гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний, циклосерин – противотуберкулезный антибиотик, антиревматоидный препарат лефлюномид [7]. Отметим, что среди перечисленных соединений, содержащих изоксазольное кольцо, часто встречаются препараты, обладающие антимикробной активностью. Однако антибиотики этого ряда имеют опасные побочные эффекты [8].

В настоящее время производные изоксазола синтезируются несколькими путями, среди них функционализация путем конденсации, цикломеризации, циклоприсоединения и другие. Самый известный синтез 3,5-дизамещенных изоксазолов проводился многостадийным путем преобразования оксима соответствующего альдегида в хлороксим с последующей циклизацией с этиловым эфиром пропионовой кислоты [9–12]. Среди новых синтетических методов, используемых для синтеза изоксазола – (3 + 2) циклоприсоединение алкинов с оксинитрилами

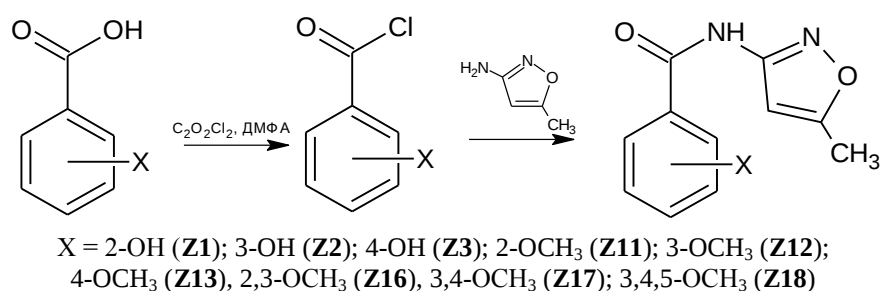
в присутствии Cu(I) или Ru(II) в качестве катализаторов реакции. Особыми недостатками реакций, катализируемых металлами, являются высокая стоимость, низкая распространенность, токсичность, значительное образование отходов и трудность отделения от реакционных смесей [13]. Целенаправленный синтез новых производных является актуальным и в настоящее время. Однако в органическом синтезе образование побочных продуктов и токсичных отходов является распространенной проблемой в процессах синтеза и выделения. Таким образом, в последнее время вызывает интерес разработка и внедрение более «чистых» технологий. Литературные исследования показывают, что однореакторные («в одной колбе» («one pot synthesis»)) и многокомпонентные реакции (MCR) являются одними из лучших доступных экологических практик для преодоления препятствий, возникающих при химическом синтезе [14]. Например, циклизация оксидов нитрила с концевыми инамидами без Cu (I) дает аминоксозазолы. Синтез может быть проведен в две стадии без выделения промежуточных продуктов [15].

Известно, что 4,5-диарилзоксазолы, содержащие свободную или ацилированную аминогруппу в положении 3 гетероцикла, имеют противораковую активность. Ацилированные 4,5-диарил3-аминоксозазолы получали ацилиро-

ванием хлорангидридом промежуточного продукта взаимодействия эфиров алкоксибензойных кислот с ароматическими нитрилами с последующей циклизацией [16].

Известны способы получения 3-бензоил-амино-5-метил-1,2-оксазола путем ацилирования исходного 3-амино-5-метил-1,2-оксазола ангидридами в среде уксусной кислоты [17] и хлорангидридами (без выделения) в присутствии триэтиламина в среде метиленхлорида при комнатной температуре [18].

В представленной работе целевые продукты – 3-гидроксibenзоиламино-5-метилизоксазола – были синтезированы проведением последовательных реакций без выделения промежуточных продуктов. Так, процесс получения хлорангидридов кислот осуществляли при молярном соотношении реагентов гидроксibenзойная кислота:оксалилхлорид:диметилформамида, равном 1:1.5:0.07 в диэтиловом эфире при температуре кипения растворителя. По окончании реакции растворитель и избыток оксалилхлорида отгоняли. Затем полученный хлорангидрид смешивали при комнатной температуре с аминоксозазолом («в одной колбе» («one pot synthesis»)), растворенного в метиленхлориде с добавлением бикарбоната натрия для поддержания pH 8–9 (модификация реакции Шоттена – Баумана – метод Айнхорна).



Материалы и методы

В качестве исходных реагентов использовали реагенты и растворители импортного и отечественного (АО «Вектон», АО «ЭКОС-1», Россия, «BLDpharm» Китай, Sigma-Aldrich Co., Германия) производства, с чистотой не менее 98,5 мас. %.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре «Bruker AM-600» (Bruker Corporation, США) с рабочими частотами 600,13 и 150,90 МГц, соответственно; растворитель – ДМСО-d₆. Химические сдвиги приведены по шкале δ (м. д.) относительно тетраметилсилана как внутреннего

стандарта. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Sorbfil (ИМИД, Россия). Элюенты – толуол-ацетон 13:7 и бутанол-этанол-вода 5:2:1. Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе Stuart SMP-30 скорость нагрева 3,5 °C в мин.

Расчет физико-химических параметров реагирующих веществ и продуктов реакции осуществлен с помощью онлайн-сервиса Chemaxon, расчетный скрининг спектра биологической активности целевых изоксозолов выполнен с использованием программы PASS (Predictor of Activity Spectra for Substance) [19].

Общая методика получения производных 3-метилизоксазол-5-амин. В реакторе, снабженном перемешивающим устройством и термометром, получают хлорангидрид гидроксибензойной кислоты или функционального производного по известной методике [20]. Затем в реактор вносят 15,0 ммоль 5-метилизоксазол-3-амин, 22,0 ммоль гидрокарбоната натрия в 5 мл метилхлорида. Смесь охлаждают до 5 °С и перемешивают в течение часа. По истечении времени в реактор вносят 10 мл дистиллированной воды и перемешивают 30 минут. Показатель pH реакционной смеси в ходе процесса и по окончании реакции должен быть в пределах 8–9. Кристаллический продукт выделяют и перекристаллизовывают из этанола.

Расчетные данные физико-химических величин представлены ниже и в табл. 1.

2-Гидрокси-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бензамид (Z1). Выход 65 %. $T_{пл}$ 170 °С. R_f 0,81 (Бутанол-этанол-вода 5:2:1).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆), δ , м. д.: 12,0 (1C, c), 97,0 (1C, c), 115,1 (1C, c), 116,8 (1C, c), 128,1 (1C, c), 134,4 (1C, c), 158,7 (1C, c), 159,8 (1C, c), 165,0 (1C, c), 169,7 (1C, c).

Спектр ЯМР 1H (ДМСO-d₆), δ , м.д.: 2,39 д (3H, CH₃), 7,03–7,72 м (4H, Ph), 10,38 с (1H, Ph-OH), 6,47 д (1H, H₄ изоксазола), 11,75 с (1H, NH).

3-Гидрокси-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бензамид (Z2). Выход 60 %. $T_{пл}$ 180 °С. R_f 0,71 (Бутанол-этанол-вода 5:2:1).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆), δ , м. д.: 12,0 (1C, c), 97,0 (1C, c), 114,5–114,6 (2C, 114,5 (c), 114,6 (c)), 127,8 (1C, c), 129,6 (1C, c), 134,1 (1C, c), 154,4 (1C, c), 158,7 (1C, c), 165,0 (1C, c), 169,1 (1C, c).

Спектр ЯМР 1H (ДМСO-d₆), δ , м. д.: 2,25 д (3H, CH₃), 7,04–7,52 м (4H, Ph), 7,89 м (1H, Ph-OH), 6,17 м (1H, H₄ изоксазола), 10,72 с (1H, NH).

4-Гидрокси-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бензамид (Z3). Выход 62 %. $T_{пл}$ 100 °С. R_f 0,64 (Бутанол-этанол-вода 5:2:1).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆), δ , м. д.: 12,0 (1C, c), 96,9 (1C, c), 114,5–115,6 (2C, 114,5 (c), 114,6 (c)), 127,8 (1C, c), 130,6 (1C, c), 134,1 (1C, c), 156,4 (1C, c), 158,9 (1C, c), 165,0 (1C, c), 169,3 (1C, c).

Спектр ЯМР 1H (ДМСO-d₆), δ , м. д.: 2,35 с (3H, CH₃), 7,12–8,12 м (4H, Ph), 6,91 м (1H, Ph-OH), 6,37 д (1H, H₄ изоксазола), 10,4 с (1H, NH).

2-Метокси-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бензамид (Z11) Выход: 80 %. $T_{пл}$ 70–71 °С. R_f 0,8375 (толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆), δ , м. д.: 12,0 (1C, c), 55,9 (1C, c), 96,6 (1C, c), 112,8 (1C, c), 120,8 (1C, c), 127,4 (1C, c), 130,1 (1C, c), 132,4 (1C, c), 156,8 (1C, c), 157,9 (1C, c), 167,0 (1C, c), 169,7 (1C, c).

Спектр ЯМР 1H (ДМСO-d₆), δ , м. д.: 2,41 д (3H, CH₃), 3,90 с (3H, OCH₃), 7,07–7,72 м (4H, Ph), 6,77 м (1H, H₄ изоксазола), 10,7 с (1H, NH).

3-Метокси-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бензамид (Z12). Выход 81 %. $T_{пл}$ 128–129 °С. R_f 0,85 (толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆), δ , м. д.: 12,06 (1C, c), 55,9 (1C, c), 96,9 (1C, c), 112,7 (1C, c), 118,0 (1C, c), 129,8 (1C, c), 129,6 (1C, c), 134,1 (1C, c), 158,7–159,1 (2C, 158,7 (s), 159,1 (c)), 164,0 (1C, c), 169,1 (1C, c).

Спектр ЯМР 1H (ДМСO-d₆), δ , м.д.: 2,41 д (3H, CH₃), 3,45 с (3H, OCH₃), 7,09–7,69 м (4H, Ph), 6,17 м (1H, H₄ изоксазола), 11,2 с (1H, NH).

4-Метокси-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бензамид (Z13). Выход 84 %. $T_{пл}$ 158–160 °С. R_f 0,825 (толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆), δ , м. д.: 11,66 (1C, c), 52,0 (1C, c), 96,9 (1C, c), 114,3 (2C, c), 130,6 (2C, c), 131,8 (1C, c), 162,0 (1C, c), 162,4 (1C, c), 164,5 (1C, c), 169,1 (1C, c).

Спектр ЯМР 1H (ДМСO-d₆), δ , м. д.: 2,2 д (3H, CH₃), 4,08 м (3H, OCH₃), 6,98–7,89 м (4H, Ph), 5,87 м (1H, H₄ изоксазола), 9,98 с (1H, NH).

2,3-Диметокси-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бензамид (Z16). Выход 69 %. $T_{пл}$ 112–115 °С. R_f 0,83125 (толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆), δ , м. д.: 12,0 (1C, c), 56,0–56,0 (2C, 56,0 (c), 56,0 (c)), 97,0 (1C, c), 113,8 (1C, c), 126,6 (1C, c), 128,1 (1C, c), 129,6 (1C, c), 147,4 (1C, c), 152,7 (1C, c), 158,7 (1C, c), 165,0 (1C, c), 165,7 (1C, c).

Спектр ЯМР 1H (ДМСO-d₆), δ , м. д.: 2,35 д (3H, CH₃), 3,75–3,93 с (6H, OCH₃), 6,83–7,29 м (4H, Ph), 6,17 с (1H, H₄ изоксазола), 10,86 с (1H, NH).

3,4-Диметокси-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бензамид (Z17). Выход 67 %. $T_{пл}$ 84–86 °С. R_f 0,8 (толуол-ацетон 13:7).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆), δ , м. д.: 12,0 (1C, c), 56,0–56,0 (2C, 56,0 (c), 56,0 (c)), 97,0 (1C, c), 104,9 (1C, c), 111,2 (1C, c), 129,6 (1C, c), 134,1 (1C, c), 148,2 (1C, c), 148,4 (1C, c), 158,7 (1C, c), 165,0 (1C, c), 169,1 (1C, c).

Спектр ЯМР 1H (ДМСO-d₆), δ , м.д.: 2,35 с (3H, CH₃), 3,80 с (3H, OCH₃), 3,95 с (3H, OCH₃), 6,91–7,59 м (4H, Ph), 6,17 с (1H, H₄ изоксазола), 10,76 с (1H, NH).

3,4,5-Триметокси-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бензамид (**Z18**). Выход 62 %. $T_{пл}$ 163–165 °C. R_f 0,75 (толуол-ацетон 13:7).

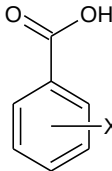
Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 12,0 (1C, с), 56,0–56,0 (3C, 56,0 (с), 56,0 (с)), 97,0 (1C, с),

104,9 (2C, с), 129,4 (1C, с), 139,0 (1C, с), 153,2 (2C, с), 158,7 (1C, с), 165,0 (1C, с), 169,1 (1C, с).

Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2,35 д (3H, CH₃), 3,76–3,89 с (9H, OCH₃), 7,14 д (2H, Ph), 6,17 с (1H, H₄ изоксазола).

Таблица 1

Расчетные данные физико-химических величин

Шифр целе- вого про- дукта	X	Субстрат		Промежуточный ацилхлорид			Целевой продукт	Δ SASA
			$\mu_{\text{доб}}, D$	Полярность связи C-Cl	μ, D	SASA (R_1), $\text{\AA}^2$	SASA (R_1), $\text{\AA}^2$	
Z1	2-OH	13,30	27,72	13,99	7,74	340,28	445,36	105,08
Z2	3-OH	13,30	29,53	14,07	9,65	341,12	451,72	110,60
Z3	4-OH	13,30	30,44	14,16	10,97	341,55	452,29	110,74
Z11	2-OCH ₃	15,20	22,00	15,96	8,01	346,59	435,68	89,09
Z12	3-OCH ₃	15,19	24,60	16,07	10,11	346,92	448,52	101,60
Z13	4-OCH ₃	15,19	29,93	16,16	11,48	373,53	450,20	76,67
Z16	2,3-OCH ₃	17,75	31,83	18,88	9,49	365,75	453,09	87,34
Z17	3,4-OCH ₃	17,74	30,94	19,03	10,85	390,55	463,51	72,96
Z18	3,4,5-OCH ₃	20,30	40,02	21,94	9,88	407,21	503,23	96,02

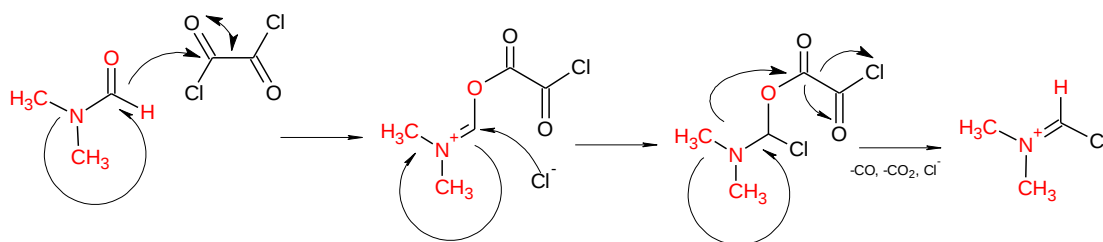
Примечание: $\mu_{доп}$ – дополнительный индукционный дипольный момент, μ – собственные дипольные моменты, $SASA(R_1)$ – площадь, доступная для контакта с растворителем ($R_1 = 2,14$ Å) [21]), $\Delta SASA$ – разница между значениями $SASA$ хлорангидрида и целевого продукта.

Результаты и обсуждение

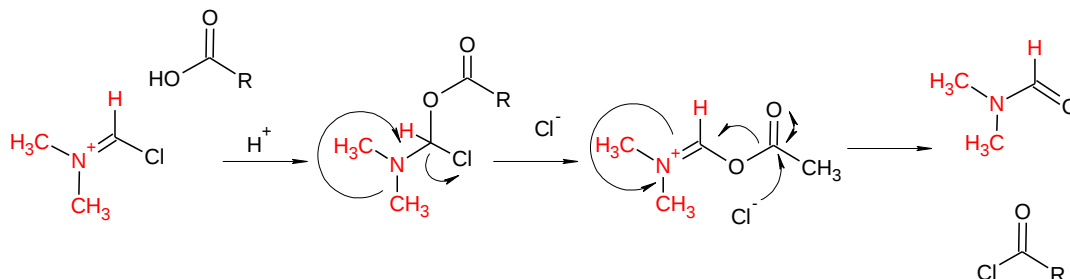
Для оптимизации условий проведения «опер» синтеза N-ацилированных аминоксозолов нами были изучены расчетные физико-химические параметры процесса. Согласно описанному в литературе механизму, реакция кар-

боновой кислоты с оксалилхлоридом, катализируемая диметилформамидом, происходит по следующему пути [22].

На первой стадии образуется иминиевый интермедиат:



Иминиевая соль реагирует с кислотой, отбирая кислород и регенерируя диметилформамид:



Можно предположить, что при взаимодействии карбоновой кислоты с иминиевым катионом (ион-дипольное взаимодействие) дополнительный индукционный дипольный момент, возникающий вследствие большей поляризации молекулы внешним полем этого иона, имеет постоянную ориентацию относительно иминиевого катиона [23]. Потенциальная энергия такого взаимодействия прямо пропорциональна дополнительному индуцированному дипольному моменту молекулы. Согласно расчетным данным, эта величина в каждом ряду производных возрастает, например, от 27,72 до 30,44 в ряду субстратов 2-гидроксibenзойной, 3-гидроксibenзойной и 4-гидроксibenзойной кислот, с 22,00 до 29,93 в ряду субстратов в синтезе z11-z13, с 31,83 до 40,02 в ряду метоксибензойных кислот. Однако здесь необходимо также учитывать наличие у субстратов нескольких объемных заместителей (диметокси- и триметокси-), что обуславливает стерические затруднения и, как следствие, приводящие к изменению ориентации молекулы.

Переход молекул из газовой фазы в сольватирующую среду может сопровождаться значительными изменениями. Причиной этих изменений может быть как электронно-донорное взаимодействие между молекулами растворителя и растворенного вещества (а также переходного состояния), так и поляризующий эффект растворителя. Различные аспекты влияния растворителя (сольватация) на химический процесс (его энергетику и динамику), а также роль структурных изменений растворителя, его влияние на кинетику реакции и физико-химические характеристики растворенных веществ широко представлены в литературе [24, 25]. Энергия стабилизации молекул в полярных средах тем выше, чем больше их собственные дипольные моменты. Величина μ повышается с увеличением диэлектрической проницаемости среды ϵ при одновременном возрастании энергии стабилизации. В свою очередь, энергия стабилизации существенно зависит от диполь-дипольного взаимодействия молекул растворенного вещества и растворителя, вклад которого увеличивается с ростом полярности [24].

Согласно основному предположению теории Хьюза – Ингольда полярный растворитель лучше сольватирует состояние, в котором заряд более локализован. В зависимости от того, являются взаимодействующие частицы (и переходное состояние) нейтральными или заряжен-

ными (диполь-дипольное, диполь-ионное взаимодействие), увеличение диэлектрической проницаемости среды (полярности) будет по-разному сказываться на скорости реакций. Согласно представленному механизму, в ходе взаимодействия гидроксибензойной кислоты и оксалил хлорида в присутствии ДМФА в переходном состоянии (иминиевый катион) положительный заряд делокализуется вследствие сопряжения. А значит, полярный растворитель хуже сольватирует исходное состояние, чем переходное, и это будет способствовать возрастанию скорости реакции. Второй немаловажный факт – донорные растворители сильнее сольватируют катионы, в то время как акцепторные, наоборот, сильнее сольватируют анионы. А значит, растворитель с высоким донорным числом реакцию будет замедлять, сольватируя катион. Так как реакция получения целевых амидов гидроксибензойных кислот с аминоксиксизолом проводилась без выделения хлорангидрида (синтез «в одной колбе»), важно было подобрать растворитель оптимальный для обеих реакций. Нами были проанализированы характеристики трех широко используемых и доступных растворителей: бензол, метилхлорид и диэтиловый эфир. В качестве растворителя был выбран метилхлорид, который характеризуется самым высоким значением ϵ (среди трех) и низким значением донорного числа. В соответствии с этим, синтез всех гидрокси- и метоксиацилхлоридов проводился в метилхлориде.

Таблица 2

Физико-химические свойства растворителей

Растворитель	ϵ	DN	μ , D
CH ₂ Cl ₂	8,93	1,6	1,62
(C ₂ H ₅) ₂ O	4,3	19,2	1,17
C ₆ H ₆	2,3	0,1	0

Примечание: DN – донорное число растворителя по Гутману [24], ϵ – диэлектрическая проницаемость, μ – дипольный момент

Следующий этап синтеза – взаимодействие полученного хлорангидрида с 3-амино-5-метилизоксизолом. В ходе анализа физических параметров гидроксибензоилхлоридов и их производных (полярность связи, дипольный момент, длина связи C-Cl) прослеживается закономерное изменение выхода конечного продукта ацилирования amino-группы изоксизола фраг-

ментом гидроксibenзойной кислоты. Возникающее диполь-дипольное взаимодействие между молекулой хлорангидрида и 3-амино-5-метилизоксазола приводит к их взаимной ориентации и притяжению. В области взаимодействия диполей возникает область высокой напряженности, что способствует разрыву наиболее полярных связей. Кроме того, энергия взаимодействия такого типа зависит от поляризуемости молекул. Если величина поляризуемости молекулы велика, то энергия взаимодействия (потенциал диполь-дипольного взаимодействия) будет большой. На этом этапе также немаловажно учитывать сольватирующее действие сразу двух растворителей: воды и метиленхлорида (водно-органическая смесь). Учет влияния растворителя велся по модели SASA (Solvent Accessible Surface Area, поверхность, доступной для растворителя) [21, 25], расчет осуществлялся в программном продукте ChemAxon. Величина SASA [26] была рассчитана при условии радиуса растворителя $R_1 = 2,14 \text{ \AA}$ (для CH_2Cl_2) в соответствии с [27] для хлорангидридов и целевых продуктов (табл. 1). При расчете учитывался тот факт, что 2-, 3- и 4-гидроксibenзойные кислоты в водном растворе щелочи находятся в ионизированном состоянии. В первом приближении параметр ΔSASA в основном определяет вклад ван-дер-ваальсовых и гидрофобных сил в стабилизацию комплексов малых молекул [28]. Величина значения SASA во всех случаях свидетельствует о доступности молекул для растворителя, а величина $\Delta\text{SASA} > 0$.

Начальным этапом оценки биологической активности был расчет элементов хемоинформатики и физико-химических свойств с помощью онлайн-ресурса ChemAxon, необходимых для прогнозирования биологической активности и выявления наличия среди синтезированных производных потенциальных лекарственных веществ. Важной характеристикой является параметр hERG [29]. Так, с точки зрения параметра hERG (4,30–4,57), синтезированные соединения являются безопасными и не будут иметь негативного действия на сердечную деятельность. Дополнительно был рассчитан критерий CNS MPO, который в настоящее время стал общепринятым в сообществе медицинской химии, ориентированном на ЦНС [30]. Критерий CNS MPO является ключевым фактором как для создания новых лекарственных препаратов для лечения неврологических заболева-

ний (CNS MPO $> 4,0$ по шкале от 1,0 до 6,0), так и для защиты нервной системы от вредных веществ. Исследуемые соединения N-гидроксibenзоил производных 3-амино-5-метилизоксазола имеют значение этого критерия выше 5,0. Затем был проведен прогноз потенциальной биологической активности синтезированных соединений с помощью анализа связей структура-активность в программе PASS Online и онлайн-ресурса AntiBac-Pred [31]. По результатам расчетов все соединения имеют значительную потенциальную биологическую активность при отсутствии какой-либо значительной антибактериальной активности. С очень высокой вероятностью ($P_a > 0,9$) синтезированные соединения являются ингибиторами фактора роста тромбоцитов, являющегося сильным стимулятором репарации тканей. Рецепторы этого фактора являются важными белками, регулируемыми пролиферацию, дифференцировку, рост клеток и развитие онкологических заболеваний [32]. Таким образом, согласно расчетам, с большой вероятностью, синтезированные соединения должны иметь существенную противораковую активность. С вероятностью $P_a > 0,75$ все синтезированные соединения имеют активность ингибирования инсулина. Также полученные 3-(N-гидроксibenзоиламино)-5-метилизоксазолы (кроме **Z16-Z18**) активны как агонисты целостности мембраны. Целостность мембраны имеет решающее значение для выживания клеток, дефекты которых вызывают патологические симптомы, такие как метаболические заболевания [33].

Заключение

Осуществлен «one pot» синтез N-гидроксibenзоил производных 3-амино-5-метилизоксазола в среде метиленхлорида. Выход целевых продуктов достигал 80 %. Согласно расчетам, синтезированные соединения сочетают в себе различные виды активностей и могут оказаться интересными перспективными структурами для проведения экспериментального скрининга рассматриваемых видов биологической активности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Синтез новых 3,5-замещенных изоксазолов с потенциальной антиагрегационной активностью / Демина О. В., Лаптев А. В., Лукин А. Ю., Беликов Н. Е., Звездин К. В., Фомин М. А., Ходонов А. А., Варфоломеев, С. Д., Швеи, В. И. // Вестник МИТХТ им. М. В. Ломоносова. 2010, т. 5, № 6. – С. 47–51.

2. *Abou-Seri, S.M., Eissa, A.A.M., Behery, M.G.M., Omar, F.A.* Synthesis, in vitro anticancer activity and in silico studies of certain isoxazole-based carboxamides, ureates, and hydrazones as potential inhibitors of VEGFR2 // *Bioorg Chem.* 2021, V. 116. – P. 220–239.
3. *Pedada, S.R., Yarla, N.S., Tambade, P.J., Dhananjaya, B.L., Bishayee, A., Arunasree, K.M., Philip, G.H., Dharmapuri, G., Aliev, G., Putta, S., Rangaiah, G.* Synthesis of new secretory phospholipase A2-inhibitory indole containing isoxazole derivatives as anti-inflammatory and anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2016, V. 112. – P. 289–297.
4. *Hyam, A.R., Iqar, A., Ismail, M.M., Othman, M.A.M., Gad-Elkareem, Harun, P., Kaiss, A., Mejd, S., Adel, K.* Design, synthesis, in vitro anticancer and antimicrobial evaluation, SAR analysis, molecular docking and dynamic simulation of new pyrazoles, triazoles and pyridazines based isoxazole // *Journal of Molecular Structure.* 2022, V. 1264. – P. 1–13.
5. *Gilron, I., Max, M.B., Lee, G., Booher, S.L., Sang, C.N., Chappell, A.S., Dionne, R.A.* / Effects of the 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid/kainate antagonist LY293558 on spontaneous and evoked postoperative pain. // *Clin Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 68 – PP. 320–327.
6. Синтез аминозамещенных производных 5-арил-изоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола и оценка их биологической активности / Колесник, И. А., Петкевич, С. К., Мерцалов, Д. Ф., Червякова, Л. В., Надирова, М. А., Тюрин, А. П., Гуань, А., Лю, Ч., Поткин, В. И. // *ЖОХ.* 2022, т. 92, № 1. – С. 44–55.
7. *Kondrashov, E.V., Belovezhets, L.A., Shatokhina, N.S., Shilova, A.N., Kostyuro, Y.A., Markova, Y.A., Borovskaya, M.K., Borovskii, G.B.* Design of novel water-soluble isoxazole-based antimicrobial agents and evaluation of their cytotoxicity and acute toxicity // *Bioorganic Chemistry.* 2023, V. 138 (106644). <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106644>.
8. *Jadhav, R.D., Kadam, K.S., Kandre, S., Guha, T., Reddy, M.M.K., Brahma, M.K., Deshmukh, N.J., Dixit, A., Doshi, L., Potdar, N., Enose, A.A., Vishwakarma, R.A., Sivaramakrishnan, H., Srinivasan, S., Nemmani, K.V.S., Gupta, A., Gangopadhyay, A.K., Sharma, R.* Synthesis and biological evaluation of isoxazole, oxazole, and oxadiazole containing heteroaryl analogs of biaryl ureas as DGAT1 inhibitors. // *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2012, V. 54. – P. 324–342. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.05.016>.
9. *Vitale, P., Scilimati, A.* Chapter One - Recent Developments in the Chemistry of 3-Arylisoxazoles and 3-Aryl-2-isoxazolines // *Advances in Heterocyclic Chemistry.* Academic Press. 2017, V. 122. P. 1–41. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2016.10.001>.
10. *Zhu, J., Mo, J., Hong-zhi Lin, Chen, Y., Sun, H.* The recent progress of isoxazole in medicinal chemistry // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2018, V. 26 (12). – P. 3065–3075. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.013>.
11. *Sysak, A., Obmińska-Mrukowicz, B.* Isoxazole ring as a useful scaffold in a search for new therapeutic agents // *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2017, V. 137. – P. 292–309. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.002>.
12. *Das, S., Chanda, K.* An overview of metal-free synthetic routes to isoxazoles: the privileged scaffold // *RSC Adv.* 2021, V. 11(52). – P. 32680–32705. doi: 10.1039/d1ra04624a.
13. *Thakur, A., Verma, M., Bharti, R., Sharma, R.* Oxazole and isoxazole: From one-pot synthesis to medical applications // *Tetrahedron.* 2022, V. 119, 132813. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132813>.
14. *Chen, C., Cui, S.* Iterative Assembly of Nitrile Oxides and Ynamides: Synthesis of Isoxazoles and Pyrroles // *J. Org. Chem.* 2019, V. 84(18). – P. 12157–12164. doi: 10.1021/acs.joc.9b01430.
15. *Tsyganov, D.V., Khrustalev, V.N., Konyushkin, L.D., Raihstat, M.M., Firgang, S.I., Semenov, R.V., Kiselyov, A.S., Semenova, M.N., Semenov, V.V.* 3-(5)-Amino-o-diarylisoxazoles: Regioselective synthesis and antitubulin activity // *Eur. J. Med. Chem.* 2014, V. 73. – P. 112–125.
16. *Abu Bakr, S.M., Abd El-Karim, S.S., Said, M.M.* Synthesis and anticancer evaluation of novel isoxazole/pyrazole derivatives // *Res. Chem. Intermed.* 2016, V.42. – P. 1387–1399. <https://doi.org/10.1007/s11164-015-2091-5>.
17. *Koca, M., Gülçin, İ., Üç, E.M.* Evaluation of antioxidant potentials and acetylcholinesterase inhibitory effects of some new salicylic acid-salicylamide hybrids // *J. Iran. Chem. Soc.* 2023, V. 20. – P. 1535–1543. <https://doi.org/10.1007/s13738-023-02775-0>.
18. Режим доступа: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/downloads.php>.
19. Пат. 2601309 РФ, МПК 7 C 07 C 51/58, 65/03, 65/10 Улучшенный способ получения хлорангидридов гидроксibenзойных кислот / А. К. Брель, С. В. Лисина, С. С. Попов. – 2016.
20. *Marrone, P.A., Arias, T.A., Peters, W.A., Tester, J.W.* Solvation Effects on Kinetics of Methylene Chloride Reactions in Sub- and Supercritical Water: Theory, Experiment, and Ab Initio Calculations // *J. Phys. Chem.* 1998, V. 102 (35). – P. 7013–7028. <https://doi.org/10.1021/jp981257a>.
21. *Абдурахмонова, З. Д.* Теория получения цианурхлорида // *Scientific progress.* 2021, V. 2 (8). – P. 262–267.
22. *Эткинс, П.* Физическая химия. В 3 ч. / П. Эткинс, Дж. Де Паула; пер. с англ. И. А. Успенской, В. А. Иванова. – Москва: Мир, 2007.
23. *Гольдштейн, И. П.* Влияние полярности среды на электронную структуру и энергетику молекул в растворах / Гольдштейн И. П., Петров Э. С. // *Успехи химии*, 1993, 62 (7), 667–679. <https://doi.org/10.1070/RC1993v062n07ABEN000036>
24. Сравнительное изучение адсорбции изомерных молекул на углеродных сорбентах из газа и жидкости / Матюшин Д. Д., Уклеина А. Н., Бурак А. К. // *Физико-химия поверхности и защита материалов.* 2020, т. 56, № 1. – С. 41–46.
25. *Connolly, M.L.* Solvent-accessible surfaces of proteins and nucleic acids // *Science.* 1983, V. 221 (4612). – P. 709–713. DOI: 10.1126/science.6879170.
26. *Marrone, P.A., Arias, T.A., Peters, W.A., Tester, J.W.* Solvation Effects on Kinetics of Methylene Chloride Reactions in Sub- and Supercritical Water: Theory, Experiment, and Ab Initio Calculations // *J. Phys. Chem. A.* 1998, V. 102(35). – P. 7013–7028. <https://doi.org/10.1021/jp981257a>.
27. *Воронин, Д. П., Бучельников, А. С., Евстигнеев, М. П.* Модель комплексообразования фуллерена C60 с биологически активными веществами // *Математическая биология и биоинформатика.* 2017, Т. 12, № 2. – С. 457–465. DOI: 10.17537/2017.12.457
28. *Ogura, K., Sato, T., Yuki, H.* Support Vector Machine model for hERG inhibitory activities based on the integrated hERG database using descriptor selection by NSGA-II // *Sci. Rep.* 2019, V.9. – 12220. DOI: 10.1038/s41598-019-47536-3.
29. *Wager, T., Hou, X., Patrick, R., Verhoest, P., Villalobos, A.* Central Nervous System Multiparameter Optimization Desirability: Application in Drug Discovery // *ACS Chemical Neuroscience.* 2016, V. 7(6). – P. 767–775. DOI: 10.1021/acschemneuro.6b00029.
30. *Брель, А. К.* о-Аминоацил производные гидроксibenзойных кислот и оценка их биологической активности / А. К. Брель, С. В. Лисина, П. В. Сидоренко, Л. Ниязов // *Известия ВолгГТУ : научный журнал* № 5(276) / ВолгГТУ. – Волгоград, 2023. – С. 48–55.

31. Dai, Y. Platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a review of the recent patent literature // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2010, V. 20(7). – P. 885–897. DOI: 10.1517/13543776.2010.493559.

32. Choi, M.K., Son, S., Hong, M., Choi, M.S., Kwon, J.Y., Lee, J./ Maintenance of Membrane Integrity and Permeability Depends on a Patched-Related Protein in *Caenorhabditis elegans* // *Genetics*. 2016, V. 202(4). – P. 1411–1420. DOI: 10.1534/genetics.115.179705.

33. Брель, А. К., Лисина, С. В., Будаева, Ю. Н. N-салицилоиламиды и их соли: синтез, биологическая активность и токсичность // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2024, Т. 67, № 3. – С. 103–110. DOI: 10.6060/ivkkt.20246703.6915.

REFERENCES

1. Demina, O.V., Laptev, A.V., Lukin, A.Yu., Belikov, N.E., Zvezdin, K.V., Fomin, M.A., Hodonov, A.A., Varfolomeev, S.D., Shvec, V.I. Sintez novykh 3,5-zameshchennykh izoksazolov s potencial'noj antiagregacionnoj aktivnost'yu // *Vestnik MITHT im. M.V. Lomonosova*. 2010, V. 5 (6). – С. 47–51.
2. Abou-Seri, S.M., Eissa, A.A.M., Behery, M.G.M., Omar, F.A. Synthesis, in vitro anticancer activity and in silico studies of certain isoxazole-based carboxamides, ureates, and hydrazones as potential inhibitors of VEGFR2 // *Bioorg Chem*. 2021, V. 116. – P. 220–239.
3. Pedada, S.R., Yarla, N.S., Tambade, P.J., Dhananjaya, B.L., Bishayee, A., Arunasree, K.M., Philip, G.H., Dharmapuri, G., Aliev, G., Putta, S., Rangaiah, G. Synthesis of new secretory phospholipase A2-inhibitory indole containing isoxazole derivatives as anti-inflammatory and anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem*. 2016, V. 112. – P. 289–297.
4. Hyam, A.R., Iqbal, A., Ismail, M.M., Othman, M.A.M., Gad-Elkareem, Harun, P., Kaiss, A., Mejd, S., Adel, K. Design, synthesis, in vitro anticancer and antimicrobial evaluation, SAR analysis, molecular docking and dynamic simulation of new pyrazoles, triazoles and pyridazines based isoxazole // *Journal of Molecular Structure*. 2022, V. 1264. – P. 1–13.
5. Gilron, I., Max, M.B., Lee, G., Booher, S.L., Sang, C.N., Chappell, A.S., Dionne, R.A. / Effects of the 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid/kainate antagonist LY293558 on spontaneous and evoked postoperative pain. // *Clin Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 68 – PP. 320–327
6. Kolesnik, I.A., Petkevich, S.K., Potkin, V.I., Mertsalov, D.F., Chervyakova, L.V., Nadirova, M.A., Tyurin, A.P., Guan, A.Y., Liu, C.L. Synthesis of 5-arylisoxazole and 4,5-dichloroisothiazole amino-substituted derivatives and their biological activity // *Russian Journal of General Chemistry*. 2022, V. 92 (1). – С. 29–39.
7. Kondrashov, E.V., Belovezhets, L.A., Shatokhina, N.S., Shilova, A.N., Kostyuro, Y.A., Markova, Y.A., Borovskaya, M.K., Borovskii, G.B. Design of novel water-soluble isoxazole-based antimicrobial agents and evaluation of their cytotoxicity and acute toxicity // *Bioorganic Chemistry*. 2023, V. 138 (106644). <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106644>.
8. Jadhav, R.D., Kadam, K.S., Kandre, S., Guha, T., Reddy, M.M.K., Brahma, M.K., Deshmukh, N.J., Dixit, A., Doshi, L., Potdar, N., Enose, A.A., Vishwakarma, R.A., Sivaramakrishnan, H., Srinivasan, S., Nemmani, K.V.S., Gupte, A., Gangopadhyay, A.K., Sharma, R. Synthesis and biological evaluation of isoxazole, oxazole, and oxadiazole containing heteroaryl analogs of biaryl ureas as DGAT1 inhibitors. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012, V. 54. – P. 324–342. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.05.016>.
9. Vitale, P., Scilimati, A. Chapter One - Recent Developments in the Chemistry of 3-Arylisoxazoles and 3-Aryl-2-isoxazolines // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press. 2017, V. 122. P. 1–41. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2016.10.001>.
10. Zhu, J., Mo, J., Hong-zhi Lin, Chen, Y., Sun, H. The recent progress of isoxazole in medicinal chemistry // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018, V. 26 (12). – P. 3065–3075. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.013>.
11. Sysak, A., Obmińska-Mrukowicz, B. Isoxazole ring as a useful scaffold in a search for new therapeutic agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017, V. 137. – P. 292–309. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.002>.
12. Das, S., Chanda, K. An overview of metal-free synthetic routes to isoxazoles: the privileged scaffold // *RSC Adv*. 2021, V. 11(52). – P. 32680–32705. doi: 10.1039/d1ra04624a.
13. Thakur, A., Verma, M., Bharti, R., Sharma, R. Oxazole and isoxazole: From one-pot synthesis to medical applications // *Tetrahedron*. 2022, V. 119, 132813. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132813>.
14. Chen, C., Cui, S. Iterative Assembly of Nitrile Oxides and Ynamides: Synthesis of Isoxazoles and Pyrroles // *J. Org. Chem*. 2019, V. 84(18). – P. 12157–12164. doi: 10.1021/acs.joc.9b01430.
15. Tsyganov, D.V., Khrustalev, V.N., Konyushkin, L.D., Raihstat, M.M., Firgang, S.I., Semenov, R.V., Kiselyov, A.S., Semenova, M.N., Semenov, V.V. 3-(5-)Amino-*o*-diarylisoxazoles: Regioselective synthesis and antitubulin activity // *Eur. J. Med. Chem*. 2014, V. 73. – P. 112–125.
16. Abu Bakr, S.M., Abd El-Karim, S.S., Said, M.M. Synthesis and anticancer evaluation of novel isoxazole/pyrazole derivatives // *Res. Chem. Intermed*. 2016, V.42. – P. 1387–1399. <https://doi.org/10.1007/s11164-015-2091-5>.
17. Koca, M., Gülçin, İ., Üç, E.M. Evaluation of antioxidant potentials and acetylcholinesterase inhibitory effects of some new salicylic acid-salicylamide hybrids // *J. Iran. Chem. Soc*. 2023, V. 20. – P. 1535–1543. <https://doi.org/10.1007/s13738-023-02775-0>.
18. <http://www.way2drug.com/PASSOnline/downloads.php>.
19. Pat. 2601309 RF, MPK 7 C 07 C 51/58, 65/03, 65/10 Improved method of producing acid chlorides of hydroxybenzoic acids / A. K. Brel, S. V. Lisina, S. S. Popov. – 2016.
20. Marrone, P.A., Arias, T.A., Peters, W.A., Tester, J.W. Solvation Effects on Kinetics of Methylene Chloride Reactions in Sub- and Supercritical Water: Theory, Experiment, and Ab Initio Calculations // *J. Phys. Chem*. 1998, V. 102 (35). – P. 7013–7028. <https://doi.org/10.1021/jp981257a>.
21. Abdurahmonova, Z. D. Teoriya polucheniya cianurhlorda // 2021, V. 2 (8). – P. 262–267.
22. Etkins, P. Fizicheskaya himiya. V 3 ch. / P. Etkins, Dzh. De Paula ; per. s angl. I.A. Uspenskoj, V.A. Ivanova. – Moskva: Mir, 2007.
23. Gol'dshteyn, J.P., Petrov, E.S. Influence of the polarity of the medium on the electronic structure and energetics of molecules in solutions // *Russian Chemical Reviews*, 1993, 62 (7), 625–636. <https://doi.org/10.1070/RC1993v062n07ABEH000036>.
24. Matyushin, D.D., Ukleina, A.N., Buryak, A.K. A comparative study of adsorption of isomeric molecules on carbon sorbents from a gas and a liquid // *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*. 2020, V. 56, № 1. – С. 38–43. DOI: 10.31857/S0044185619060214.
25. Connolly, M.L. Solvent-accessible surfaces of proteins and nucleic acids // *Science*. 1983, V. 221 (4612). – P. 709–713. DOI: 10.1126/science.6879170.
26. Marrone, P.A., Arias, T.A., Peters, W.A., Tester, J.W. Solvation Effects on Kinetics of Methylene Chloride Reactions in Sub- and Supercritical Water: Theory, Experiment,

and Ab Initio Calculations // J. Phys. Chem. A. 1998, V. 102(35). – P. 7013–7028. <https://doi.org/10.1021/jp981257a>.

27. Voronin, D., Buchelnikov, A.S., Evstigneev, M.P. Model of Complexation between C60 Fullerenes and Biologically Active Compounds // Mathematical Biology and Bioinformatics. 2017, V. 12(2). – P. 457-465. DOI: 10.17537/2017.12.457

28. Ogura, K., Sato, T., Yuki, H. Support Vector Machine model for hERG inhibitory activities based on the integrated hERG database using descriptor selection by NSGA-II // Sci. Rep. 2019, V.9. – 12220. DOI: 10.1038/s41598-019-47536-3.

29. Wager, T., Hou, X., Patrick, R., Verhoest, P., Villalobos, A. Central Nervous System Multiparameter Optimization Desirability: Application in Drug Discovery // ACS Chemical Neuroscience. 2016, V. 7(6). – P. 767-775. DOI: 10.1021/acschemneuro.6b00029.

30. Brel, A.K., Lisina, S.V., Sidorenko, P.V., Niyazov, L.N. o-Aminoacyl derivatives of hydroxybenzoic acids and

evaluation of their biological activity // Izvestiya Volgogradskogo gosudarstvennogo tehnikeskogo universiteta. 2023, № 5 (276). – P. 48-55

31. Dai, Y. Platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a review of the recent patent literature // Expert Opin. Ther. Pat. 2010, V.20(7). – P. 885-897. DOI: 10.1517/13543776.2010.493559.

32. Choi, M.K., Son, S., Hong, M., Choi, M.S., Kwon, J.Y., Lee, J./ Maintenance of Membrane Integrity and Permeability Depends on a Patched-Related Protein in *Caenorhabditis elegans* // Genetics. 2016, V. 202(4). – P. 1411-1420. DOI: 10.1534/genetics.115.179705.

33. Brel, A.K., Lisina, S.V., Budaeva, Yu.N. N-salicyloyl amides and their salts: synthesis, biological activity and toxicity. ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]. 2024, V. 67 (3). – P. 103-110. DOI: 10.6060/ivkkt.20246703.6915.

A. K. Brel, S. V. Lisina, S. I. Dyachkov, J. N. Budaeva

SYNTHESIS OF N-HYDROXYBENZOYL DERIVATIVES OF 5-METHYLISOXAZOLE-3-AMINE AS POTENTIAL MEDICINES. Part I

Volograd State Medical University

Abstract. The synthesis of N-hydroxybenzoyl derivatives of 5-methylisoxazol-3-amine was carried out using the Schotten-Baumann reaction (Einhorn method) in two stages without isolating the intermediate acyl chloride (one-pot multicomponent synthesis) and conditions were optimized. Thin layer chromatography and nuclear magnetic resonance spectroscopy confirmed the purity and the structure of the compounds obtained. The spectrum of biological activity of compounds was assessed using PASS Online (Predictor of Activity Spectra for Substance). Using the ChemAxon online platform, theoretical calculations of physico-chemical parameters and descriptor values, such as CNS MPO multiparameter, describing the effect of substances on the CNS and cardiotoxicity, as activity against the hERG gene, were carried out. Analysis of the calculated data showed that all the studied substances are safe and will not have a negative effect on cardiac activity. The results of studies using PASS Online indicated that the synthesized new N-hydroxybenzoyl isoxazole derivatives combine various types of activities and may turn out to be promising structures for experimental screening of the considered types of biological activities.

Keywords: hydroxybenzoic acids and functional derivatives, isoxazole, hydroxybenzamides, biological activity.