

**«Тройное» совместное пролекарство на основе 2-метоксиэстрадиола: синтез и биотестирование in vitro**

**Научный руководитель – Зефирова Ольга Николаевна**

***Шибилев Вадим Михайлович***

*Аспирант*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

*E-mail: shibivad1@gmail.com*

Совместное пролекарство (mutual prodrug) обычно представляет собой комбинацию двух молекул, соединенных связью, расщепляемой in vivo. При этом один молекулярный фрагмент либо служит для улучшения фармакокинетических характеристик другого, либо обеспечивает его направленную доставку в организме. В данной работе мы предложили для синтеза и биотестирования «тройное» совместное пролекарство, представляющее собой сложный эфир лиганда тубулина 2-метоксиэстрадиола (2-МЕ) с двумя молекулами ДНК- алкилирующего агента хлорамбуцила. Основной целью такой модификации 2-МЕ была блокировка его быстрого метаболизма in vivo, снижающего эффективность и затрудняющего применение этого соединения в противораковой терапии. Синтез целевого вещества осуществляли реакцией этерификации 2-МЕ хлорамбуцилом по Стеглиху - в присутствии N, N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC) и 4-N, N- диметиламинопиридина (DMAP). Последующее колоночное хроматографирование на силикагеле оказалось неэффективным из-за гидролиза продукта, однако методом тонкослойной хроматографии на силикагеле был получен аналитически чистый образец. Строение подтверждено данными ЯМР спектроскопии и MALDI-TOF масс-спектрометрии ( $m/z$  875  $[M]^+$ , 839  $[M-Cl]^+$ ). Результаты биотестирования полученного конъюгата продемонстрировали очень низкую цитотоксичность по отношению к опухолевым и условно нормальным клеткам ( $EC_{50}$  около 100 мкМ), слабое ингибирование клеточного роста (A549: 20%/48 ч), отсутствие стимуляции апоптоза, отсутствие влияния на морфологию микротрубочек клеток A549 и способность увеличивать скорость сборки микротрубочек. Резкое отличие этих свойств от таковых для исходных молекул 2-метоксиэстрадиола и хлорамбуцила свидетельствует о достаточной стабильности полученного пролекарства in vitro и показывает перспективность его дальнейшего тестирования in vivo [1].

Научные руководители работы: д.х.н. Зефирова О.Н., д. фарм. н. Каленикова Е.И. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 18-03-00524).

**Источники и литература**

- 1) Е.А. Лаврушкина, В.М. Шибилев, Н.А. Зефилов и др. / Изв. РАН. Сер. хим., 2020, 558–562.