

Синтез новых производных колхицина и 2-метоксиэстрадиола как потенциальных противоопухолевых агентов

Научный руководитель – Зефирова Ольга Николаева

Шибилев Вадим Михайлович

Аспирант

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

E-mail: shibivad1@gmail.com

Основной молекулярной мишенью таких противоопухолевых агентов, как таксол, винбластин и колхицин, а также их многочисленных аналогов является клеточный димерный белок тубулин и микротрубочки. Указанные соединения ингибируют митоз путем связывания с различными областями белка и либо запуска неконтролируемой полимеризации тубулина (таксаны: например, таксол), либо ингибирования процесса сборки микротрубочек (колхицин, винкаалкалоиды) [1]. Высокоэффективные таксаны и винкаалкалоиды широко используют при наиболее распространенных злокачественных новообразованиях, несмотря на трудоемкость получения таксанов из природных источников и лимитирующей нейротоксичностью этих цитостатиков. В то же время существенно более доступный колхицин и его аналоги оказываются слишком токсичными или недостаточно эффективными для использования в противораковой терапии, и их применение ограничивается лишь единичными примерами. Это стимулирует попытки самых разнообразных структурных вариаций колхицина и других лигандов колхицинового сайта связывания в тубулине. Одним из подходов к таким модификациям, получившим особенно широкое распространение в научных исследованиях последнего десятилетия, является создание «двойных» лигандов (twin drugs), представляющих собой комбинацию двух фармакофорных фрагментов, ковалентно связанных в одной молекуле [2, 3].

В докладе представлен синтез конъюгатов колхицина и 2-метоксиэстрадиола с хлорамбуцилом, который осуществляли либо реакцией амидирования в присутствии этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолина (EEDQ), либо реакцией этерификации в системе N,N'-дициклогексилкарбодимид (DCC)/4-диметиламинопиридин (DMAP). В ходе выделения конъюгата с 2-метоксиэстрадиолом потребовалась двукратная очистка продукта методом тонкослойной хроматографии, поскольку в ходе препаративной колоночной хроматографии происходил гидролиз сложноэфирной связи. Целевые соединения полностью охарактеризованы спектральными методами и получены в количествах, достаточных для проведения биотестирования на цитотоксичность и действие на сеть микротрубочек клеток эпителиальной легочной карциномы человека A549.

Научные руководители работы: д. хим. наук О.Н. Зефирова, д. фарм. наук Е.И. Каленикова. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (18-03-00524).

Источники и литература

- 1) R.A. Stanton, K.M. Gernert, J.H. Nettles, R. Aneja. Drugs that target dynamic microtubules: A new molecular perspective // Med. Res. Rev. 2011. V. 31. P. 443-481.
- 2) K. Nepali, S. Sharma, M. Sharma, P.M.S. Bedi, K.L. Dhar. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids // Eur. J. Med. Chem. 2014. V. 77. P. 422-487.

- 3) E.C. Breen, J.J. Walsh. Tubulin-targeting agents in hybrid drugs // *Curr. Med. Chem.* 2010. V. 17. P. 609-639.