

OR-27

СТРАТЕГИЯ СИНТЕЗА КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТИАЗОЛОВ В КАЧЕСТВЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИИНГИБИТОРОВ TUBULIN/TDP-1

**А. Р. Мавляндиев^{1,2}, А. В. Ядыков³, В. З. Ширинян³, А. В. Колотаев², В. Н. Осипов^{2,4},
К. Р. Матевосян¹, Д. С. Хачатрян²**

¹Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,
Миусская площадь, 9, Москва, 125047, Россия

²НИЦ «Курчатовский институт» – ИРЕА, Богородский вал, 3, Москва, 107076, Россия

³ИОХ РАН им. Н. Д. Зелинского, Ленинский проспект, 47, Москва, 119334, Россия

⁴«НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения
России, Каширское шоссе, 23, Москва, 115478, Россия

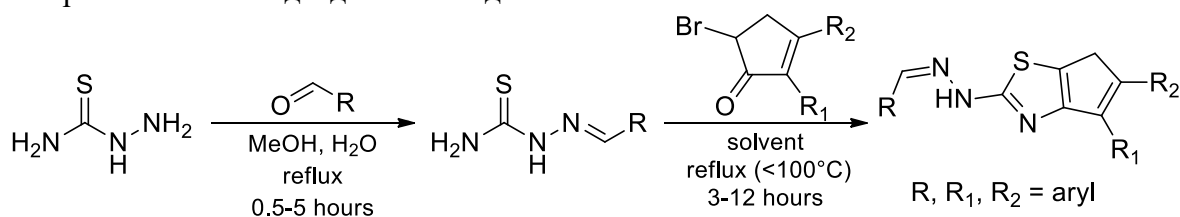
E-mail: arturmikma@gmail.com

В последнее время интенсивно развивается методология создания таргетных, мишень-ориентированных препаратов. Поскольку раковые заболевания являются комплексными, удар по одной мишени может быть недостаточным для гибели раковых клеток¹. Многоцелевые препараты обладают потенциалом усиления терапевтического эффекта за счет действия на несколько мишеней, а также преодоления множественной лекарственной устойчивости, возникающей в результате мутаций².

Тубулин (Tubulin) – белок, из которого построены микротрубочки – внутриклеточные структуры. Являясь частью состава цитоскелета и цитоплазмы клеток, микротрубочки функционируют во многих важных клеточных процессах, включая митоз. В связи с этим тубулин считается весьма привлекательной мишенью для противоопухолевой терапии³.

Tdp1 – фермент репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстераз 1, который катализирует гидролиз фосфодиэфирных связей. Предполагается, что tdp1 способствует лекарственной устойчивости некоторых видов рака, поэтому является важной мишенью ингибирования для повышения эффективности химиотерапии рака⁴.

Нами была синтезирована библиотека потенциальных биингибиторов tubulin/tdp-1. Все соединения содержат участок связывания с колхициновым сайтом тубулина – 4,5-диарил производное циклопндиенотиазола, и тиазольный участок – ингибитор tdp1⁴. Разработана простая, элегантная и эффективная методика, обеспечивающая высокую чистоту и удовлетворительные выходы данных соединений.



Полученные соединения переданы на биологические испытания.

Библиографический список

1. Costantino L. Challenges in the design of multitarget drugs against multifactorial pathologies: a new life for medicinal chemistry? / L. Costantino, D. Barlocco // *Future Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 5. – №. 1. – P. 5–7.
2. Csermely P. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design / P. Csermely, V. Agoston, S. Pongor // *Trends in pharmacological sciences*. – 2005. – Vol. 26, Iss. 4. – P. 178–182.
3. Kuppens I. E. L. M. Current state of the art of new tubulin inhibitors in the clinic / I. E. L. M. Kuppens // *Current clinical pharmacology*. – 2006. – Vol. 1, Iss. 1. – P. 57–70.
4. New Hydrazinotiazole Derivatives of Usnic Acid as Potent Tdp1 Inhibitors / A. S. Filimonov, A. A. Chepanova, O. A. Luzina [et al.] // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, Iss. 20. – P. 3711.