**Дизайн новых противоопухолевых агентов на основе стероидных структур**

***Сидорюк А. В.1, Нуриева Е. В.2, Зефиров Н. А.2, Кравцова О. Ю.3, Милаева Е. Р.2, Зефирова О. Н.2***

*Студент, 4 курс специалитета*

*1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия*

*2Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*3****ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских***

***и фармацевтических технологий»,*** *Москва, Россия*

*E-mail: anna.sidoryuk@gmail.com*

Одной из ключевых проблем создания новых противоопухолевых препаратов является необходимость улучшения фармакокинетических свойств разрабатываемых химических соединений, главным образом, повышения их биодоступности в организме. Так, метаболит стероидного гормона эстрадиола 2-метоксиэстрадиол (2-МЕ) обладает заметной противоопухолевой активностью за счет связывания с клеточным белком тубулином и ингибирования полимеризации микротрубочек и относительно низкой общей токсичностью, однако его применение в терапии раковых заболеваний затруднено из-за быстрого метаболизма *in vivo*. Используемый в терапии рака простаты стероидный ингибитор синтеза андрогенов абиратерон (АВ) из-за низкой биодоступности используется в клинике в виде ацетатного пролекарства. Но биодоступность последнего также невысока и сильно варьируется в зависимости от жирности пищи, что требует применения очень высоких доз препарата и сложного для пациентов режима его приема. Это делает актуальным создание новых аналогов 2МЕ и АВ с улучшенной биодоступностью.

Для блокировки быстрого метаболизма 2-МЕ предложено два подхода – замена стероидного скелета 2-МЕ нестероидными группировками и создание пролекарств. В рамках первого подхода с помощью компьютерного молекулярного моделирования сконструированы структуры двух нестероидных миметиков 2-МЕ на основе бицикло[3.3.1]нонана. В рамках второго подхода для синтеза и биотестирования предложено «тройное» совместное пролекарство 2-ME с хлорамбуцилом. Поскольку токсическое действие хлорамбуцила к нормальным клеткам уменьшается при присоединении его молекулы к стероидным гормонам и их производным, для тройного конъюгата ожидался благоприятный токсикологический профиль. В качестве новых аналогов абиратерона предложены новые липофильные пролекарства АВ как депо-формы для парентерального введения. Перспективность создания таких пролекарств показана в патентной литературе на примере конъюгата АВ с жирными кислотами, эффективными в низких дозах на моделях *in vivo* (в том числе, на приматах).

Для синтезированного в работе тройного пролекарства 2МЕ с двумя молекулами хлорамбуцила обнаружена интересная и неожиданная способность увеличивать скорость сборки микротрубочек клеток А 549 без изменения их структуры. Из трех предложенных в работе липофильных пролекарств АВ в аналитически чистом виде и с приемлемым выходом получено только одно вследствие синтетических трудностей и проблем с выделением целевых соединений из сложных смесей продуктов. Первичные эксперименты по изучению синтезированного конъюгата АВ подтверждают, что оно является пролекарством: не обладает собственной активностью по отношению к молекулярной мишени CYP17A1 (цитохром P450 17A1), а в плазме крови крыс гидролизуется до активной молекулы – абиратерона. Полученное соединение – хороший кандидат для тестирования на моделях *in vivo* в качестве новой вводимой парентерально депо-формы АВ.

*Работы по созданию производных абиратерона выполнены при поддержке гранта РНФ № 22-63-00016*.