

Синтезированные библиотеки соединений были протестированы на базе вирусологического центра ГНЦ «Вектор», г. Кольцово. Среди соединений **2** и **6** были найдены высокоэффективные ингибиторы ортопоксвирусных инфекций (вируса осповакцины, натуральной оспы, оспы коров и мышей), среди соединений **3** группы ингибиторы вируса Хантаан, а соединения **5** и

6 проявили противооспенную и противофиловирусную (вирус Марбург) активность. Таким образом, было показано, что получение производных гидразонов камфоры и фенхона является перспективным путем для разработки новых противовирусных агентов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№ 20-04-60038).

Список литературы

1. Яровая О. И., Салахутдинов Н. Ф. // *Успехи химии*, 2021. – Т. 90. – № 4. – С. 488–510.
2. Sokolova A. S., Yarovaya O. I., Baev D. S., Shernyukov A. V., Shtro A. A., Zarubaev V. V., Salakhutdinov N. F. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2017. – Vol. 127. – P. 661–670.
3. Sokolova A. S., Yarovaya O. I., Bormotov N. I., Shishkina L. N., Salakhutdinov N. F. // *Chem. Biodivers*, 2018. – Vol. 15. – № 9.
4. Kononova A. A., Sokolova A. S., Cheresiz S. V., Yarovaya O. I., Nikitina R. A., Chepurnov A. A., Pokrovsky A. G., Salakhutdinov N. F. // *Medchemcomm.*, 2017. – Vol. 8. – № 12. – P. 2233–2237.

СИНТЕЗ ВОДОРАСТВОРИМОГО АЛКИЛИРОВАННОГО ВЕРДАЗИЛЬНОГО РАДИКАЛА КАК НОВОГО И ЭФФЕКТИВНОГО АГЕНТА ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Е. С. Ковальская, Д. Е. Воткина

Научный руководитель – к.х.н., доцент ИШХБМТ П. В. Петунин

Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, esk42@tpu.ru

В современном мире проблема онкологических заболеваний остается глобальной, в связи с чем разработка и усовершенствование методов терапии рака является важной и актуальной задачей. В настоящее время в качестве альтернативного способа лечения опухолевых заболеваний рассматривается фотодинамическая терапия (ФДТ). Несмотря на значительное развитие и успехи в ее применении для лечения рака, ФДТ имеет ряд ограничений, одно из которых – неэффективность в условиях гипоксии. Для решения этой проблемы рассматривается применение активных радикалов, образованных непосредственно из органических соединений с лабильными связями, что позволит прийти к кислородонезависимой терапии [1, 2].

В нашей научной группе проводятся исследования возможности применения в качестве фотосенсибилизаторов алкилированных вердазильных радикалов (AlkVz). При облучении светом AlkVz распадаются с образованием вердазильного и алкильного радикалов [3]. Ключе-

вой проблемой применения полученных ранее соединений оказалась крайне низкая водорастворимость. Для ее решения нами предложено ввести в структуру молекулы фрагмент полиэтиленгликоля. Таким образом, целью работы является разработка схемы синтеза водорастворимых пегилированных алкилвердазилов **1**, **2**.

В первую очередь было проведено каталитическое восстановление 4-винилбензойной кислоты **3**, далее было предложено два возможных пути проведения синтеза. В первом случае было решено сначала получить пегилированный сложный эфир алкильного фрагмента **6**, затем провести реакцию радикального присоединения с переносом атомов с образованием конечного AlkVz **1** (схема 1). Для этого было проведено радикальное бромирование этилбензойной кислоты **4** N-бромсукцинимидом. Далее соединение **5** вовлекалось в реакцию этерификации по Стеглиху монометилловым эфиром полиэтиленгликоля. Затем было проведено алкилирование NO₂-содержащего оксовердазильного радикала

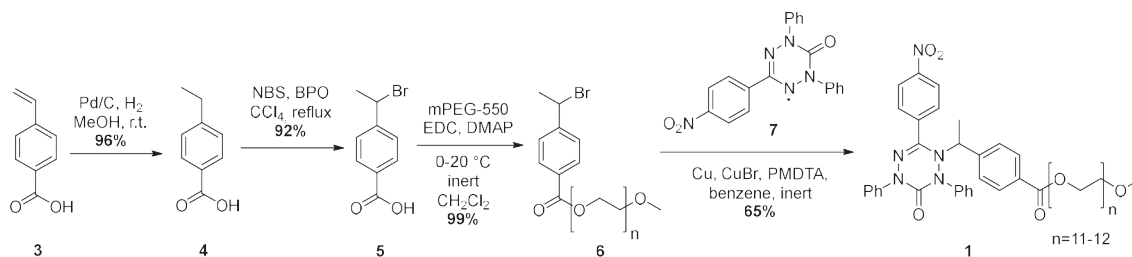


Схема 1. Первый путь проведения синтеза пегилированного AlkVz

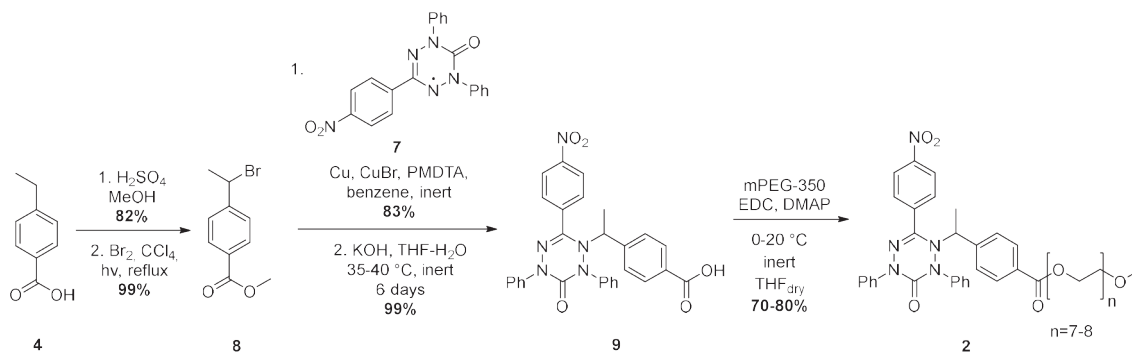


Схема 2. Второй путь проведения синтеза пегилированного AlkVz

7 полученным эфиром 6. Алкилвердазил 1 был синтезирован и выделен с выходом 65 %.

Альтернативный путь синтеза подразумевает получение алкилвердазила 9 с последующим введением полиэтиленгликольного фрагмента в его структуру (схема 2). Для этого была проведена этерификация этилбензойной кислоты 4 метанолом, полученный эфир бромировали. Затем соединение 8 использовалось в качестве алкилирующего агента для NO₂-содержащего оксOVERдазильного радикала 6. Для осуществления пегилирования алкилвердазила 9 проводилась этерификация по Стеглиху монометилловым

эфиром полиэтиленгликоля. Алкилвердазил 2 был синтезирован и выделен с высоким выходом 70–80 %. Образцы соединений 1 и 2 были направлены на дальнейшие исследования цитотоксичности.

Таким образом, были успешно синтезированы два алкилированных вердазила, содержащих фрагменты полиэтиленгликоля, отличающихся большей водорастворимостью в сравнении с полученными ранее AlkVz, и предложены два альтернативных пути синтеза таких соединений, что может внести вклад в развитие кислородо-независимой фотодинамической терапии.

Список литературы

1. Sai D. L. et al. // *Exp. Mol. Med.*, 2021. – 53. – 4. – 495–504.
2. Larue L. et al. // *ACS Appl. Bio Mater.*, 2021. – 4. – 2. – 1330–1339.
3. Votkina D. E. et al. // *Mol. Pharmaceutics*, 2022. – 19. – 1. – 354–357.