## Секция «Биоорганическая химия»

# Пролекарства для направленной терапии заболеваний: методы синтеза и особенности фармакодинамики.

Селиверстова Д. В.[1], Булова А. А.[2], Смотров М.С.[3]

[1] *Кафедра химии природных соединений*

[2] *Кафедра органической химии*

[3] *Кафедра органической химии*

Многие соединения, обладающие мощным эффектом in vitro, при проверке in vivo проявляют низкую активность, что может быть следствием многих факторов, включая слабое всасывание, быстрый метаболизм и/или выведение, медленное проникновение к месту действия. Еще одним серьезным недостатком часто оказывается высокая токсичность. Все это заставляет вести поиск структур, которые не обладали бы вышеперечисленными отрицательными качествами. В подобном случае полезным может оказаться создание пролекарства — неактивного соединения, которое в результате биотрансформации в организме превращается в активное, проникает к месту действия и оказывает желаемый фармакологический эффект [1].

Селективная доставка пролекарств в ткани обладает огромным потенциалом для повышения безопасности и эффективности препарата. Стратегии пролекарств были исследованы на биомишенях. Существует два направления развития: направленная доставка лекарств, при которой пролекарство доставляется в ткани или клетки-мишени тканеспецифичными ферментами или рецепторами на поверхности клетки, и специфическое высвобождение, при котором пролекарство распространяется повсюду, но активируется ферментами преимущественной локализацией в ткани или клетки-мишени. В целом при проектировании пролекарства следует учитывать, что кроме основной фармакофорной группировки, непосредственно отвечающей за терапевтический эффект, молекула должна содержать гидрофильные и/или липофильные фрагменты (быть сбалансирована по ним), чтобы осуществлялся ее нормальный перенос к соответствующей системе организма.

Одним из наиболее развивающихся методов создания пролекарств является получение конъюгатов лекарственного вещества с полимерами, пептидами, а также антителами, что открывает новые возможности для направленной терапии [2,3,4].

В данном докладе будут рассмотрены новейшие разработки в области синтеза пролекарств.

1. Clas S.D., Sanchez R.I., Nofsinger R., Drug Discovery Today, 19 (**2014**) 79-87. IF 5.625
2. J.C. Kern, D. Dooney, R. Zhang, L. Liang, P.E. Brandish, M. Cheng, G. Feng, A. Beck, D. Bresson, J. Firdos, D. Gately, N. Knudsen, A. Manibusan, Y. Sun, R.M. Garbaccio., Bioconjugate Chem., 27 (9) (**2016**) 2081-2088. IF 4.500
3. K. Muguruma, F. Yakushiji, R. Kawamata, D. Akiyama, R. Arima, T. Shirasaka, Y. Kikkawa, A. Taguchi, K. Takayama, T. Fukuhara, T. Watabe, Y. Ito, Y. Hayashi., Bioconjugate Chem., 27 (7) (**2016**) 1606-1613. IF 4.500
4. A. A. Smith, K. Zuwala, O. Pilgram, K.S. Johansen, M. Tolstrup, F. Dagnæs-Hansen, A.N. Zelikin., ACS Macro Lett., 5 (**2016**) 1089−1094. IF 5.766