ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ ГИБРИДНЫХ HDAC/VEGFR-2 ИНГИБИТОРОВ

**О.В. Тиньков¹, Г.В. Фомов², Л.Д. Григорьева³, Д.С. Хачатрян⁴,
А.В. Колотаев⁴, В.Н. Осипов⁵, В.Ю. Григорьев⁶**

¹Кафедра фармакологии и фармацевтической химии, Приднестровский Государственный
Университет им. Т.Г. Шевченко,

3300, Молдова, Приднестровье, Тирасполь, ул. Мира, 33.

²Кафедра хирургии с циклом онкологии, Приднестровский Государственный Университет
им. Т.Г. Шевченко, 3300, Молдова, Приднестровье, Тирасполь, ул. Мира, 33.

³Факультет фундаментальной физико-химической инженерии,
Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова,
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, стр.51.

⁴Лаборатория природных соединений ККХИ, Национальный исследовательский центр
«Курчатовский институт», 123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1.

⁵Лаборатория химического синтеза, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

⁶Отдел компьютерного молекулярного дизайна,
Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Московская область, Черноголовка, Северный пр. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-525

E-mail: oleg.tinkov.chem@mail.ru

Гистондеацетилазы (HDAC) и рецептор фактора роста сосудистого эндоте-
лия, тип 2 (VEGFR-2) являются многообещающими мишенями для создания про-
тивоопухолевых препаратов. В настоящее время наиболее перспективной стра-
тегией в борьбе с онкологическими заболеваниями является создание гибридных
лекарств, одновременно действующих на несколько физиологических мишеней.
Значительный интерес с точки зрения создания гибридных противоопухолевых
средств представляют соединения, содержащие одновременно хиназолин и ги-
дроксамовую кислоту, так как данные фрагменты по отдельности присутствуют
в уже успешно применяемых противоопухолевых лекарственных средствах. В
настоящем исследовании построены адекватные QSAR модели, используя кото-
рые, мы провели виртуальный скрининг с целью отбора из проприетарной базы
данных, представленной 394 веществами, наиболее перспективных соединений
– бифункциональных HDAC/VEGFR-2 ингибиторов. С целью экспериментальной
валидации виртуального скрининга из вышеописанной серии соединений было
отобрано 6 синтезированных ранее веществ [1] и оценена *in vitro* их способность
ингибировать HDAC6. Предложенная QSAR модель позволила правильно пред-
сказать класс активности всех протестированных соединений. Одно из предло-
женных соединений ингибирует HDAC6 ($IC_{50} = 0,99$ нМ) почти в 9 раз сильнее, чем
известный ингибитор HDAC препарат Вориностат.

Литература

[1] А.А. Вартанян, Д.А. Хоченков, Ю.А. Хоченкова, Ю.С. Мачкова, Д.С. Хачатрян, А.В. Колотаев,
А.Н. Балаев, К.А. Охманович, В.Н. Осипов. Биоорганическая химия, 2020, 46 (2), 207–219.