

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ

**Отчетные материалы
Научного совета РАН
по медицинской химии
за 2017 год**

Москва • 2018

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ

**Отчетные материалы
Научного совета РАН
по медицинской химии
за 2017 год**

Москва • 2018

Печатается по решению Научного совета РАН по медицинской химии

Отчетные материалы Научного совета РАН по медицинской химии за 2017 год. Москва: Отделение химии и наук о материалах РАН 2018. – 106 с., ил.

В ежегодном издании Научного совета РАН по медицинской химии представлены разработки и достижения за 2017 год профильных научно-исследовательских институтов и университетов Российской Федерации, работающих в области медицинской химии и разработки лекарственных средств. Сборник охватывает ряд актуальных научных тематик, включая разработку мишень-ориентированных лекарственных средств, новые синтетические и технологические подходы в медицинской химии, новые наноконструкции и системы доставки, компьютерные методы дизайна лекарств. Представлена также официальная информация о Научном совете РАН по медицинской химии. Рекомендуется в качестве научно-аналитического материала, демонстрирующего перспективные разработки российской медицинско-химической науки.

ISBN

© ИФАВ РАН, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ПОЛОЖЕНИЕ о Научном совете РАН по медицинской химии	5
In memoriam.....	11
Предмет медицинской химии и ее место среди смежных наук.....	15
Обзор научных достижений в 2017 г.....	20
1. Разработка лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях	21
1.1. Противоопухолевые лекарственные средства	21
1.2. Антидиабетические лекарственные средства	31
1.3. Противомикробные лекарственные средства	36
1.4. Препараты для лечения заболеваний нервной системы.....	47
1.5. Различные виды фармакологической активности.....	55
1.6. Диагностические и тераностические препараты.....	58
2. Новые синтетические и технологические подходы	61
2.1. Низкомолекулярные синтетические соединения	61
2.2. Природные соединения и их синтетические модификации.....	71
3. Наноконпозиты, системы доставки, новые материалы.....	76
3.1. Наноконпозиты, системы доставки.....	76
3.2. Медицинские материалы	82
4. Компьютерные технологии в медицинской химии.....	86
Конференции.....	101
АНОНС МЕРОПРИЯТИЯ	104
4-я Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia 2019) 9-13 июня 2019 (г. Екатеринбург, Россия).....	104

ПОЛОЖЕНИЕ О НАУЧНОМ СОВЕТЕ РАН ПО МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

1. Научный совет по медицинской химии РАН (далее Совет) является научно-консультативным органом РАН, работающим на общественных началах при Отделении химии и наук о материалах РАН (далее Отделение) и руководствующимся в своей деятельности законами Российской Федерации, Уставом РАН, постановлениями и распоряжениями Президиума и Отделения РАН и настоящим Положением, разработанным на основе Типового Положения о Научном совете РАН.
2. Общее руководство деятельностью Совета осуществляет Бюро Отделения, которое утверждает Положение о Совете, структуру и состав Совета по представлению председателя Совета. Председатель Совета рекомендуется из числа членов РАН Бюро Отделения и утверждается Президиумом РАН не более чем на два пятилетних срока.
3. Структура Совета может включать Бюро Совета и секции, которые создаются по мере необходимости и согласуются с Бюро Отделения по представлению председателя Совета.
4. Бюро Совета состоит из председателя, заместителей председателя, ученого секретаря и членов Бюро Совета. На время отсутствия председателя Совета его обязанности и полномочия возлагаются на заместителя председателя Совета.
5. Состав Совета формируется из ведущих ученых и специалистов РАН, других академий, имеющих государственный статус, университетов, вузов и отраслевых научно-исследовательских учреждений, представителей научных и научно-технических обществ, министерств и ведомств, а также ведущих ученых стран СНГ, активно работающих в области медицинской химии.
6. Обновление состава Совета осуществляется не реже одного раза в пять лет.
7. Для решения кратко- и среднесрочных задач решением Бюро Совета могут образовываться экспертные группы и комиссии по направлениям работы Совета. Их состав утверждается решением Бюро Совета.
8. Совет может быть расформирован или реорганизован по решению Бюро Отделения.

9. Совет проводит свои сессии по мере необходимости, но не реже одного раза в год. Между сессиями Совета проводятся расширенные заседания Бюро Совета, посвященные актуальным проблемам медицинской химии.
10. Сессии созываются по решению Бюро Совета или председателя Совета, которые определяют место проведения сессий Совета, а также заседаний Бюро и расширенного Бюро Совета.
11. Совет правомочен принимать решения по рассматриваемым вопросам, если на заседании присутствует не менее половины его списочного состава. Решения принимаются открытым голосованием за исключением вопросов, связанных с рейтинговыми и профессиональными оценками деятельности организаций науки, ученых и специалистов, участвующих в развитии направления, подведением итогов научных конкурсов. Решение Совета считается принятым, если за него проголосовало более половины членов Совета, участвующих в заседании. Совет может простым большинством голосов принимать решение о проведении тайного голосования по любому вопросу, входящему в компетенцию Совета. Решения Совета носят рекомендательный характер и оформляются в виде постановлений и протоколов. Рекомендации и предложения Совета могут также реализовываться в форме постановлений Бюро Отделения или Президиума РАН.
12. Организационно-техническое обеспечение деятельности Совета и предоставление ему необходимого служебного помещения возлагается на Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН). На основании постановления Бюро Отделения Совету могут быть выделены необходимые средства для обеспечения его деятельности (сессии, пленарные заседания, конференции и семинары, в том числе с участием зарубежных учёных, издание информационных бюллетеней, участие в выставках и т.д.).
13. Совет выполняет следующие основные функции:
 - Проводит анализ состояния и тенденций развития отечественной и мировой науки в области медицинской химии; по результатам анализа готовит рекомендации для Отделения или Президиума РАН, а также для заинтересованных органов государственной власти.

- Разрабатывает задачи и прогнозы основных направлений фундаментальных исследований в области медицинской химии; составляет координационные планы и научные программы; осуществляет координацию работ по этим направлениям, выполняемым в государственных научных организациях; рассматривает по поручению Бюро Отделения и Президиума РАН состояние материального обеспечения исследований и готовит рекомендации по этим вопросам.
- Подготавливает предложения по формированию новых академических и федеральных целевых программ научных исследований, включению новых проектов в существующие программы.
- Подготавливает предложения и рекомендации по использованию результатов научных исследований в различных областях государственной и хозяйственной деятельности.
- Принимает участие в подготовке предложений по экспертизе проектов и аттестации научных организаций по запросу Бюро Отделения, Президиума РАН, Минобрнауки РФ, Минпромторговли РФ и других заинтересованных министерств и ведомств.
- Выдвигает работы на соискание Государственных премий РФ, премий Правительства РФ, золотых медалей и премий РАН.
- Участвует в организации и координирует проведение национальных и международных научных конференций (семинаров, школ и пр.) по направлению медицинской химии, а также в подготовке и публикации их материалов. Дает рекомендации в соответствующие фонды по финансированию таких конференций.
- Способствует подготовке и изданию современных учебников и учебных пособий по медицинской химии для средних школ и вузов; активно участвует в совершенствовании послевузовского образования (аспирантура, докторантура, переподготовка и повышение квалификации кадров).
- Способствует изданию научной литературы, улучшению информационного обеспечения по медицинской химии.
- Содействует расширению международного сотрудничества по направлению, пропаганде результатов исследований российских ученых,

изучению наследия выдающихся ученых России и популяризации научных достижений.

- Рекомендует кандидатов для направления в научные командировки за границу с целью изучения состояния науки и техники в области медицинской химии; рассматривает отчеты о командировках, осуществляемых по рекомендации Совета; участвует в разработке планов международных научных связей.
- Вносит предложения в Бюро Отделения и Президиум РАН по кандидатурам главных редакторов журналов по соответствующим направлениям.
- Формирует рекомендации об организации диссертационных советов и созданию новых специальностей ВАК по профилю Совета.
- Готовит предложения по поддержке научных школ и молодых талантливых ученых.

14. Для выполнения своих основных функций Совет имеет право:

- Знакомиться с состоянием исследований в научных учреждениях, министерствах и ведомствах, участвующих в разработке проблем, относящихся к областям компетенции Совета.
- Осуществлять необходимые контакты с неакадемическими научными учреждениями с целью координации научных исследований в наиболее актуальных областях медицинской химии.

15. Совет представляет Бюро Отделения и Президиуму РАН ежегодный отчет о своей деятельности, а также краткий отчет о наиболее важных достижениях российских ученых в области медицинской химии.

16. Совет имеет свой фирменный бланк и печать.

17. Совет имеет свою интернет-страницу на портале ИФАВ РАН для информирования научной общественности о своей деятельности.

СОСТАВ НАУЧНОГО СОВЕТА РАН
по медицинской химии
Отделения химии и наук о материалах РАН

1. Бачурин С.О.	член-корреспондент РАН, директор ИФАВ РАН	председатель
2. Кучин А.В.	член-корреспондент РАН, Коми НЦ Уро РАН	Заместитель председателя
3. Салахутдинов Н.Ф.	Д.х.н., профессор Новосибирский ИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН	Заместитель председателя
4. Балакин К.В.	д.х.н., г.н.с. ИФАВ РАН, в.н.с. КФУ (Казань)	Ученый секретарь
5. Алдошин С.М.	Академик (ОХНМ)	Президиум РАН, ИПХФ
6. Бубнов Ю.Н.	Академик (ОХНМ)	ИНЭОС РАН
7. Егоров М.П.	Академик (ОХНМ)	Президиум РАН, ИОХ РАН
8. Синяшин О.Г.	Академик (ОХНМ)	Каз. НЦ РАН
9. Трофимов Б.А.	Академик (ОХНМ)	ИИХ СО РАН (Иркутск)
10. Чарушин В.Н.	Академик (ОХНМ)	Президиум РАН, Уро РАН
11. Чупахин О.Н.	Академик (ОХНМ)	Уро РАН
12. Юнусов М.С.	Академик (ОХНМ)	ИХ УНЦ РАН
13. Габибов А.Г.	Академик (ОБН)	ИБХ РАН
14. Мясоедов Н.Ф.	Академик (ОБН)	Ин-т мол. генетики РАН
15. Стоник В.А.	Академик (ОБН)	ТИБОХ ДВО РАН
16. Угрюмов М.В.	Академик (ОБН)	Ин-т биологии развития им. Кольцова РАН
17. Егоров А.М.	Академик (ОМН)	МГУ им. М.В. Ломоносова
18. Спасов А.А.	Академик (ОМН)	Волгоградский ГМУ
19. Фисенко В.П.	Академик (ОМН)	ММА им. Сеченова
20. Варфоломеев С.Д.	член-корр. РАН (ОХНМ)	ИБХФ РАН
21. Калмыков С.Н.	член-корр. РАН (ОХНМ)	МГУ им. Ломоносова
22. Нифантьев Н.Э.	член-корр. РАН (ОХНМ)	ИОХ РАН
23. Русинов В.Л.	член-корр. РАН (ОХНМ)	ИОС УРО РАН

24. Федюшкин И.Л.	член-корр. РАН (ОХНМ)	ИМХ РАН (Н. Новгород)
25. Ярославов А.А.	член-корр. РАН (ОХНМ)	МГУ им. Ломоносова
26. Попов В.О.	член-корр. РАН (ОБН)	Институт биохимии РАН
27. Гудашева Т.А.	член-корр. РАН (ОМН)	НИИ фармакологии РАН
28. Дурнев А.Д.	член-корр. РАН (ОМН)	НИИ фармакологии РАН
29. Покровский А.Г.	член-корр. РАН (ОМН)	Новосибирский ГУ
30. Гарабаджиу А.В.	Д.х.н., профессор	СПГТИ (СПб-Технический университет)
31. Зефирова О.Н.	Д.х.н., профессор	МГУ им. Ломоносова
32. Красавин М.Ю.	Д.х.н., профессор	СПб ГУ
33. Федоров А.Ю.	Д.х.н., профессор	Нижегородский ГУ
34. Милаева Е.Р.	Д.х.н., профессор	МГУ им. Ломоносова
35. Навроцкий М.Б.	Д.х.н., профессор РАН	Волгоградский ГТУ
36. Ненайденко В.Г.	Д.х.н., профессор РАН	МГУ им. Ломоносова
37. Поройков В.В.	Д.х.н., профессор	Ин-т биомедицинской химии им. Ореховича РАН

Секретарь Совета: Бовина Е.В., к.х.н., в.н.с. ИФАВ РАН

Контактная информация

Сергей Олегович Бачурин, член-корр. РАН, председатель Научного совета РАН по медицинской химии.

Институт физиологически активных веществ РАН.

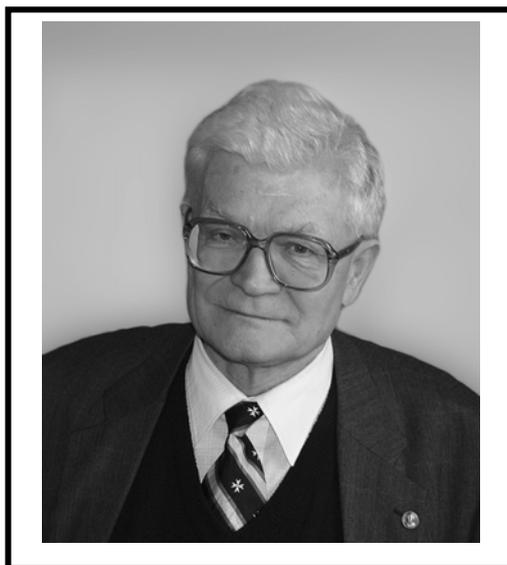
Тел.: +7 (496) 52-49-508, E-mail: bachurin@ipac.ac.ru

Константин Валерьевич Балакин, д.х.н., ученый секретарь Научного совета РАН по медицинской химии.

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт физиологически активных веществ РАН.

Тел.: +7 (966) 119-4454, E-mail: balakin@ipac.ac.ru

In memoriam



Николай Серафимович Зефир

В апреле 2017 года отечественная наука понесла невосполнимую утрату. Ушел из жизни академик Николай Серафимович Зефир – Человек и Ученый, без трудов которого уже невозможно представить себе многие разделы современной отечественной и мировой органической и особенно медицинской химии. Для российской науки это была личность поистине эпохального масштаба.

Его вклад в российскую и мировую органическую, математическую и медицинскую химию огромен. Под его руководством осуществлены синтезы многих оригинальных гетероциклических, полициклических, спироциклических и каркасных структур, в том числе необычных. Им открыто явление конкурентного ковалентного связывания нуклеофугных анионов в карбокатионных процессах; ряд важнейших стереохимических эффектов; явление увеличения эффективной электрофильности слабых электрофилов; создана концепция стереоконтроля в реакциях, протекающих по ион-парному механизму. Эти и другие труды Николая Серафимовича отмечены многочисленными престижными премиями и наградами, в том числе зарубежными. Как математический химик, Зефир разработал общие принципы генерации органических структур и реакций с помощью компьютера, создал программы компьютерного синтеза, разработал формально-логический подход к описанию органических реакций и применил его для классификации новых реакций. Он внёс значительный вклад в теорию и практику анализа «структура-активность» (QSAR), а также активно развивал на-

правление, связанное с компьютерным моделированием лиганд-рецепторных взаимодействий.

Особое значение имеет вклад Н.С. Зефинова в развитие медицинской химии в России, поскольку до него у нас в стране эта область химии не была оформлена в самостоятельное научное направление. Потребовались колоссальная энергия и авторитет Зефинова, чтобы отстаивать право медицинской химии на существование в качестве самостоятельной научной дисциплины, внедрить ее в реестр специальностей ВАК, в государственные образовательные стандарты, в приоритетные направления развития академической науки и прикладных разработок. Войдя в медицинскую химию уже в зрелом возрасте, Зефинов вместе со своими более молодыми коллегами из Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова и ИФАВ РАН разработал целый ряд перспективных лекарственных кандидатов, действующих по инновационным таргетным механизмам, для лечения заболеваний центральной нервной системы и противоопухолевой терапии. Следует отметить, что во всех этих работах широко применялись методы математической химии и компьютерного моделирования, что стало настоящей визитной карточкой «зефиновского» подхода к разработке лекарств.

Еще одним, пусть внешне не столь заметным, но важнейшим делом национального масштаба, в котором проявилось стратегическое видение Зефиновым развития отечественной медицинско-химической научной школы, стала организация им в 1998 году первого в нашей стране курса лекций по медицинской химии для студентов МГУ. В последующие годы при активном содействии Николая Серафимовича кафедры медицинско-химической направленности появились в Москве, Екатеринбурге, Казани.

Притчей во языцех стала его неукротимая энергия и творческая «ненасытность», постоянное желание дальнейшего расширения спектра научных исследований и активное привлечение к научной работе молодых ученых. Он стал одним из главных организаторов цикла общероссийских конференций по медицинской химии, а также ряда Российских и международных симпозиумов по математическому моделированию и прогнозированию биологической активности химических соединений.

Николай Серафимович был по-настоящему счастливым человеком, если понимать слово «счастье» в его исконном смысле – как «со-частие», «со-причастие», принадлежность к чему-то целому и большому. В течение 20 лет он был заведующим кафедрой органической химии на Химическом факультете МГУ и создал новую кафедру – кафедру медицинской химии и тонкого органи-

ческого синтеза, многие годы возглавлял Институт физиологически активных веществ Российской академии наук в Черноголовке и был заведующим лабораторией математической химии Института органической химии Российской академии наук. Он был одним из виднейших и авторитетнейших членов Российской Академии Наук. Академик Зефирова всегда осознавал себя частью мирового научного сообщества, не знающего политических границ и национальных разделений, с неизменным уважением относясь к многочисленным зарубежным коллегам. Сегодня Николай Серафимович стал частью Российской и мировой истории науки.

* * *

ПРЕДМЕТ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ И ЕЕ МЕСТО СРЕДИ СМЕЖНЫХ НАУК

Рассматривая вопрос о предмете медицинской химии и ее месте среди смежных областей наук, логично отталкиваться от определения этой науки, данного комиссией IUPAC [1]: *«Предметом медицинской химии является открытие, разработка и идентификация биологически активных соединений, а также интерпретация механизма их действия на молекулярном уровне. Основной акцент делается на лекарства, но интересы медицинской химии не ограничиваются лекарствами, а включают биологически активные соединения вообще. Предметом медицинской химии является также изучение, идентификация и синтез продуктов метаболизма этих лекарств и родственных соединений»* (перевод с английского). Из этого определения следует, что медицинская химия – это комплексная дисциплина, находящаяся в приграничных областях органической химии с такими дисциплинами, как биохимия, биоорганическая химия, фармакология, фармацевтическая химия, клиническая химия и другими.

Если отличие медицинской химии от *биохимии* и *биоорганической химии* достаточно понятны, поскольку последние не связаны с разработкой лекарств, то отличия от *фармакологии* и *фармацевтической химии* не столь очевидны. Формальные определения этих дисциплин, содержащиеся в отечественной справочной и учебной литературе, достаточно широки и охватывают практически все основные задачи медицинской химии. Например, в Краткой Медицинской Энциклопедии (1990 г.) встретим такое определение: «Фармакология (от греческого *Pharmakon* (лекарство) и *Logos* (учение)) – наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом и о путях изыскания новых лекарственных средств. Основными разделами фармакологии являются фармакодинамика и фармакокинетика». В другом учебном пособии имеется более короткое, но и более всеобъемлющее определение: «Фармакология – наука о лекарствах». Тем не менее различие этой дисциплины с медицинской химией становится понятным после изучения реальных методов и результатов исследований, содержащихся в учебниках и научных публикациях по фармакологии. Очевидно, что фармакология концентрируется на поведении и эффектах лекарства в организме, но не дает ответа на вопрос: какую структуру надо синтезировать, чтобы создать лекарственное (физиологически активное) соединение, а именно этот вопрос занимает в медицинской химии центральное место.

Также весьма широки определения фармацевтической химии, например: «Наука, которая, базируясь на общих законах химических наук, исследует способы получения, строение, физические и химические свойства лекарственных веществ, взаимосвязь между их химической структурой и действием на организм, методы контроля качества лекарств и изменения, происходящие при их хранении» (В. Беликов). Здесь имеет смысл отметить, что лекарственные соединения – независимо от того, природного они или синтетического происхождения, – являются по своей сути химическими соединениями, применяемыми в медицинских целях. Эти соединения взаимодействуют со сложными биохимическими системами в организме человека или животного, и именно эти взаимодействия являются объектом исследования медицинской химии с фокусом на химических и физико-химических реакциях лекарственной субстанции со своей биологической мишенью. Это основной аспект медицинской химии. Другие важнейшие аспекты – это синтез и анализ лекарственных субстанций. Эти два аспекта часто объединяют под названием «фармацевтическая химия», однако наиболее распространенная современная точка зрения на этот счет состоит в том, что синтез лекарственных субстанций является составной частью именно медицинской химии, а аналитический аспект в основном присущ фармацевтической химии. Кроме того, как и в случае с фармакологией, современная фармацевтическая химия не занимается вопросами конструирования и направленного дизайна лекарственных соединений. Впрочем, указанные отличия, фиксируя историческую реальность, сложившуюся на сегодняшний день в российской и мировой науке, не являются абсолютными.

Еще одна дисциплина – *клиническая химия*, также является весьма отличной от медицинской химии, поскольку ее предметом является определение физиологических и патофизиологических параметров в жидкостях организма, например, таких как активность ферментов или содержание метаболитов в крови или моче. Интересно, что в Российских системах классификации дисциплина под названием *медицинская химия* может фигурировать как раздел физиологии и фундаментальной медицины, а не химии. Такая ситуация сложилась исторически, и в данном случае речь идет о другой области науки, которая в современной мировой науке называется *medical chemistry* или *clinical chemistry*. В мировой практике встречаются названия и других научных дисциплин, которые являются более или менее синонимичными медицинской химии, такие как *pharmacochemistry*. Англоязычным переводом медицинской химии, как уже указано выше, является *medicinal chemistry*, франкоязычным эквивалентом – *chimie thérapeutique*, немецким – *Medizinische/Pharmazeutische Chemie* и *Arzneimittelforschung*.

В последние годы активно обсуждается вопрос о тематической близости и взаимодополняемости дисциплин медицинской химии и *химической биологии* [2]. Планируется проведение ряда крупных научных конференций, организуемых совместно Европейской Федерацией Медицинской Химии (EFMC) и Международным обществом по химической биологии (ICBS).

В этой связи полезно привести информацию из паспорта специальности «Медицинская химия» (шифр специальности 02.00.16) официального Российского ведомства – Всероссийской аттестационной комиссии (ВАК) [3].

Формула специальности: Медицинская химия (англ. medicinal chemistry – лекарственная химия, drug design – дизайн лекарств) – область науки на стыке органической, биоорганической, биологической, математической химии и фармакологии, и в последние годы все более – молекулярной генетики. В соответствии с классификацией ИЮПАК, медицинскую химию в настоящее время определяют как область химической науки, «связанную с выявлением, развитием, идентификацией и исследованием механизма действия биологически активных соединений на молекулярном уровне. Главное внимание при этом направлено на лекарственные препараты, но интересы медицинской химии распространяются также на изучение, установление и синтез метаболитов лекарств и родственных соединений».

В соответствии с паспортом специальности ВАК, *предметом* медицинской химии является:

- направленное «рациональное» создание химических соединений с заданным типом биологической активности;
- установление молекулярных мишеней и исследование химических аспектов молекулярного механизма действия лекарственных препаратов;
- выявление взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью.

Паспорт специальности ВАК также определяет восемь *областей исследований* медицинской химии:

- 1) Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров – потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ, на основе: а) знания структурных параметров биомишени или особенностей патогенеза; б) анализа и модификации структур известных активных соединений; в) синтеза и биологического тестирования широкого разнообразия химических соединений.
- 2) Использование фундаментальных методов математической химии (компьютерного молекулярного моделирования и QSAR) с целью прогнозиро-

вания возможности взаимодействия определенных химических соединений с предполагаемой биологической мишенью, а также для выявления взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью.

- 3) Оптимизация структуры соединения-лидера с целью повышения его активности и селективности и использование для этих целей таких приемов, как изменение конформационной подвижности исходной молекулы, биозостерическая замена, создание аналогов по принципу трехмерного фармакофорного подобия и др.
- 4) Оптимизация структур химических веществ с целью улучшения их комплексных физико-химических, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик. Использование для этих целей таких приемов, как изменение баланса липофильных и гидрофильных групп в структуре соединения-лидера, создание пептидомиметиков, создание пролекарств, введение/устранение метаболизируемых групп, создание модифицированных систем доставки и др.
- 5) Рациональное создание физиологически активных соединений, действующих на две и более молекулярные мишени (в том числе двойных, двоякодействующих, гибридных, мультитаргетных лекарств).
- 6) Биологическое и физиологическое (*in vitro* и *in vivo*) тестирование сконструированных и синтезированных соединений на предмет изучения особенностей их взаимодействия с молекулярными мишенями организма.
- 7) Хемогеномика, или исследование взаимосвязи между структурами геномов живых организмов, связанных с инициацией и развитием патогенных состояний, соответствующих протеомов (биомишени, регуляторные каскады, системы метаболизма), а также низкомолекулярных модуляторов функций последних.
- 8) Физико-химические исследования лиганд-рецепторных взаимодействий с целью выявления фармакологической пригодности соединений. Использование методов докинга, рентгеноструктурного анализа, ЯМР спектроскопии, микрокалориметрии, поверхностного плазмонного резонанса для установления структурно-функциональных взаимоотношений потенциальных лекарственных средств.

Подводя итог, следует отметить, что основной вопрос медицинской химии состоит в следующем: как, имея заданное фармакологическое свойство (например, активность по отношению к определенной биомишени, метаболитическая

стабильность, фармакокинетические параметры, профиль токсичности и пр.), сконструировать химическую структуру, которая будет проявлять это свойство, и затем получить ее (последняя задача, впрочем, пересекается с проблематикой органической химии, а также современных дисциплин, таких как нанотехнология, плазмохимия и др.). Для решения этой задачи создан специальный понятийный аппарат и методологический инструментарий, что делает медицинскую химию самостоятельной, фундаментальной химической дисциплиной. По определению, предложенному в работе Зефириных [4], медицинская химия является своеобразным транслятором биохимической информации на язык структурных формул, в результате чего становится возможным создание лекарственного соединения.

Таким образом, *предметом медицинской химии являются поиск и создание физиологически активных веществ, выявление взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью и, наконец, решение обратной задачи: конструирование необходимых структур, обладающих заданным свойством.*

Литература

1. Wermuth C.G. et al. Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure & Appl. Chem.*, **70(5)**, 1129-1143, 1998.
2. Plowright A.T. et al. Joining Forces: The Chemical Biology-Medicinal Chemistry Continuum. *Cell Chem Biol.*, **24(9)**, 1058-1065, 2017.
3. Интернет-портал Всероссийской аттестационной комиссии:
<http://vak.ed.gov.ru/316>, паспорт специальности 02.00.16 Медицинская химия.
4. Зефиринова О.Н., Зефиринов Н.С. Медицинская химия (Medicinal chemistry). I. Краткий исторический очерк, определения и цели. *Вест. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия*, **41(1)**, 43-47, 2000.

С.О. Бачурин, К.В. Балакин

ОБЗОР НАУЧНЫХ ДОСТИЖЕНИЙ В 2017 г.

В основной части сборника представлены перспективные разработки и основные достижения профильных научно-исследовательских институтов и университетов Российской Федерации, работающих в области медицинской химии и создания лекарственных средств, в 2017 году. Содержание сборника ранжировано в соответствии с актуальными научными тематиками, включая разработку лекарственных кандидатов в важных терапевтических областях с акцентом на мишень-ориентированные подходы, новые синтетические и технологические подходы в медицинской химии, разработку нанокompозитных материалов и систем доставки, компьютерные методы дизайна лекарств. В отдельном разделе представлены научные конференции в сфере медицинской химии, которые были проведены в 2017 году.

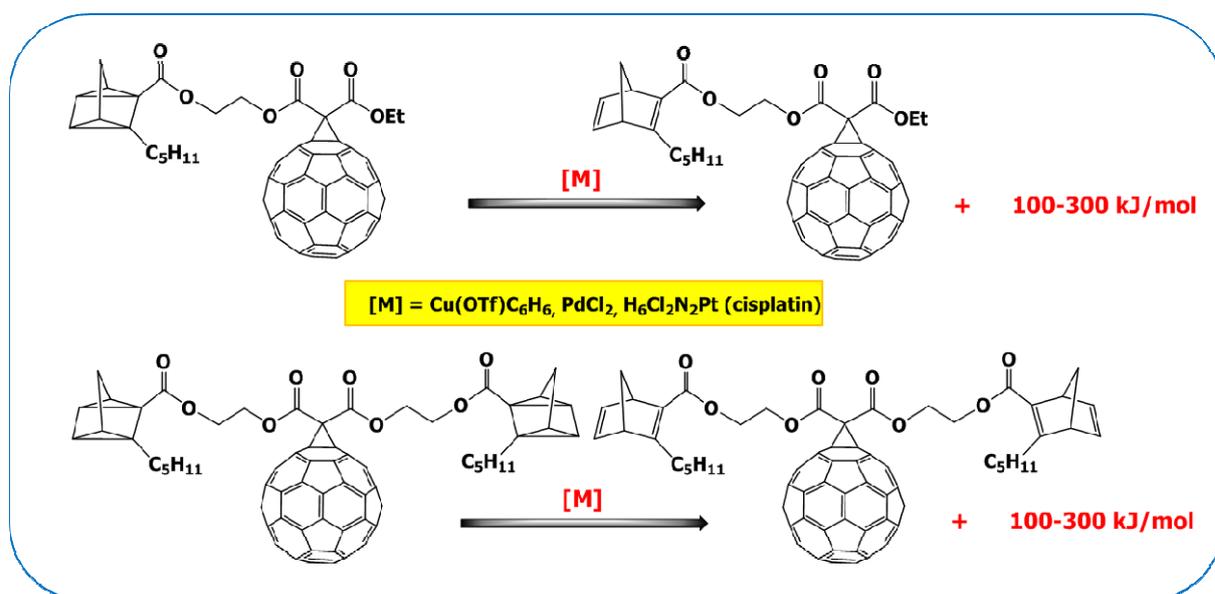
Не претендуя на полноту представления всех достижений отечественной медицинско-химической науки в 2017 году (поскольку не все институты, работающие в этой области, представили в Научный совет необходимую информацию), составители сборника надеются на то, что данное издание послужит полезным информационным источником для комплексного анализа современного состояния исследований и определения перспективных путей развития. Планируется постепенно расширять ежегодно публикуемую информацию с целью максимально полного освещения этой актуальной и чрезвычайно практически значимой сферы научной деятельности.

1. РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ КАНДИДАТОВ В АКТУАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ОБЛАСТЯХ

1.1. Противоопухолевые лекарственные средства

Метанофуллерены на основе C₆₀-фуллерена и квадрициклановых эфиров *Институт нефтехимии и катализа РАН*

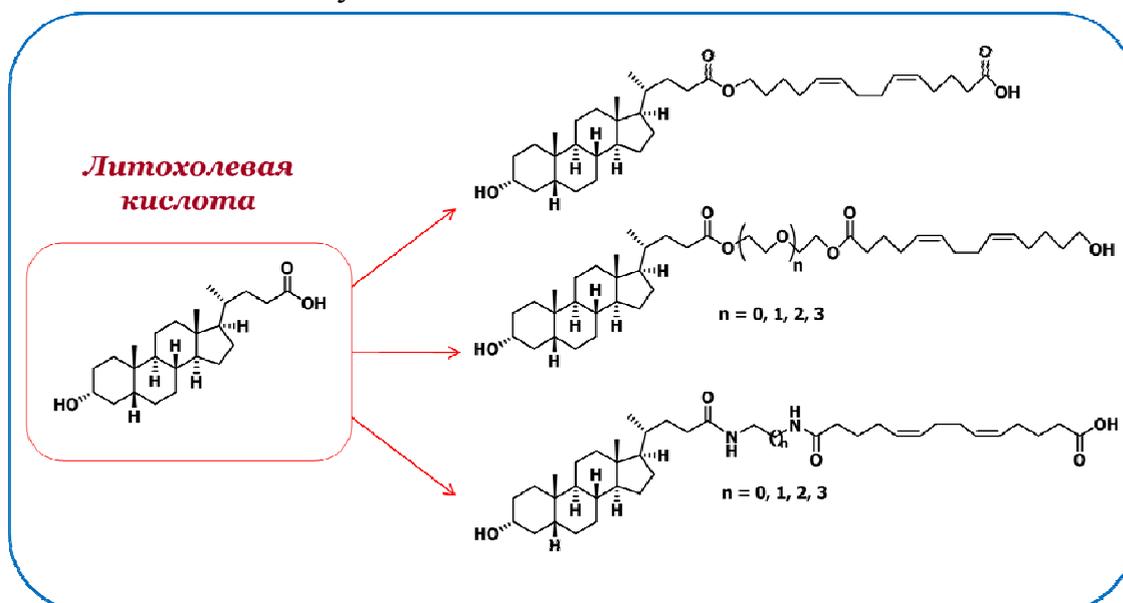
Впервые синтезированы богатые энергией гибридные молекулы - метанофуллерены на основе C₆₀-фуллерена и квадрициклановых эфиров, обладающие высокой противоопухолевой активностью по отношению к опухолевым клеточным линиям K562, Jurkat и U937. Установлено, что полученные соединения, содержащие электроноакцепторные молекулы фуллерена, для которых характерно высокое сродство к электрону, легко проникают через мембраны живых клеток, накапливаясь преимущественно в цитоплазме. Гибридные молекулы проявили значительно более высокую противоопухолевую активность (в 2-3 раза) по сравнению с цисплатином. При совместном применении гибридных молекул и цисплатина противоопухолевая активность данной композиции в 1.5 раза превысила активность индивидуального цисплатина. По-видимому, квадрициклан-содержащие метанофуллерены в присутствии каталитических количеств цисплатина или ионов Pd и Cu претерпевают разрыв C–C связи в циклопропановых фрагментах с выделением до 300 кДж/моль тепла, что делает их перспективными материалами для создания современных противоопухолевых препаратов, одновременно осуществляющих термическую гибель раковых клеток.



Руководитель работ – чл.-корр. РАН Джемилев У.М.; исполнитель – д.х.н. Туктаров А.Р. (Институт нефтехимии и катализа РАН).

Производные литохолоевой кислоты Институт нефтехимии и катализа РАН

С целью разработки малотоксичных и избирательно действующих противоопухолевых препаратов нового поколения синтезированы гибридные молекулы на основе литохолоевой и тетрадека-5Z,9Z-диен-1,14-дикарбоновой кислот, которые получены с использованием новой реакции каталитического цикломагнирования 1,2-диенов, открытой авторами. Для синтезированных гибридных молекул обнаружена высокая ингибирующая активность по отношению к ферментам клеточного цикла - человеческим топоизомеразам I и II. Указанные гибридные молекулы по своей ингибирующей активности в 3-5 раз превосходят активность камптотецина и иринотекана. Кроме того, в испытаниях *in vitro*, проведённых с привлечением современных методов проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии, синтезированные гибридные молекулы проявили высокую цитотоксическую активность, способность индуцировать апоптоз и арест клеточного цикла на линейке из 15 опухолевых клеточных линий.

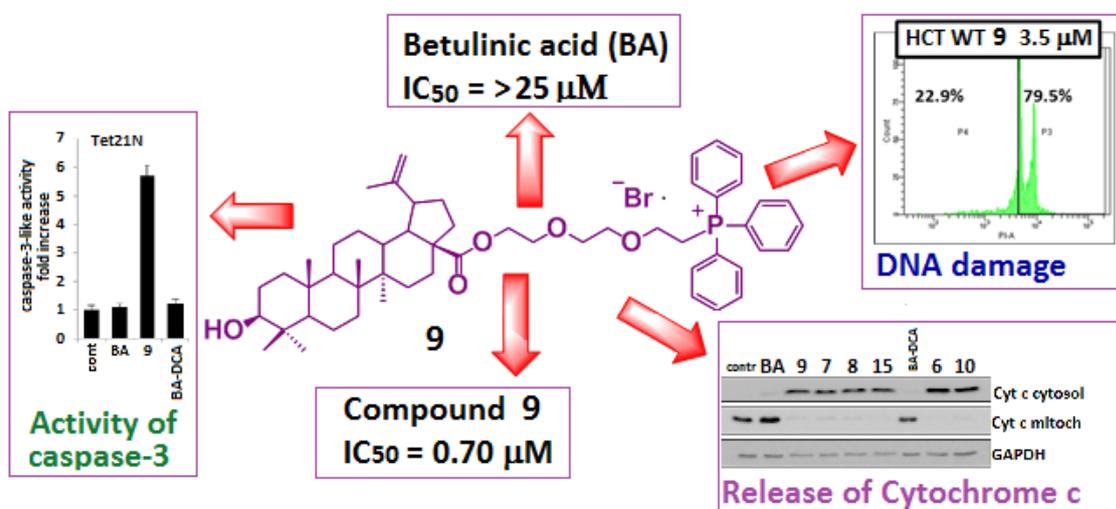


Руководитель работ – чл.-корр. РАН Джемилев У.М.; исполнитель – д.х.н. Дьяконов В.А., д.м.н. Джемилева Л.У., к.х.н. Макаров А.А. (Институт нефтехимии и катализа РАН).

Конъюгаты бетулиновой кислоты с трифенилфосфониевым катионом

Институт нефтехимии и катализа РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова

Получена серия конъюгатов бетулиновой кислоты с липофильным трифенилфосфониевым катионом, использованным для усиления биодоступности и митохондриальной тропности природного цитотоксического соединения. В испытаниях *in vitro* на трех раковых клеточных линиях человека (MCF-7, HCT-116 и TET21N) все полученные трифенилфосфониевые производные тритерпена проявили не только усиленную цитотоксичность по сравнению с прототипом, но и значительно превосходили природное соединение по способности индуцировать митохондриально-зависимый путь апоптоза в раковых клетках различной этиологии. Новые производные бетулиновой кислоты инициировали активность эффекторной каспазы-3, вызывали деградацию ДНК, пермеабиллизацию внешней митохондриальной мембраны и выход апоптогенного митохондриального белка, цитохрома с из межмембранного пространства в цитозоль раковых клеток. Действие трифенилфосфониевых солей приводило к значительному снижению потребления кислорода раковыми клетками и к ингибированию дыхательной цепи митохондрий.

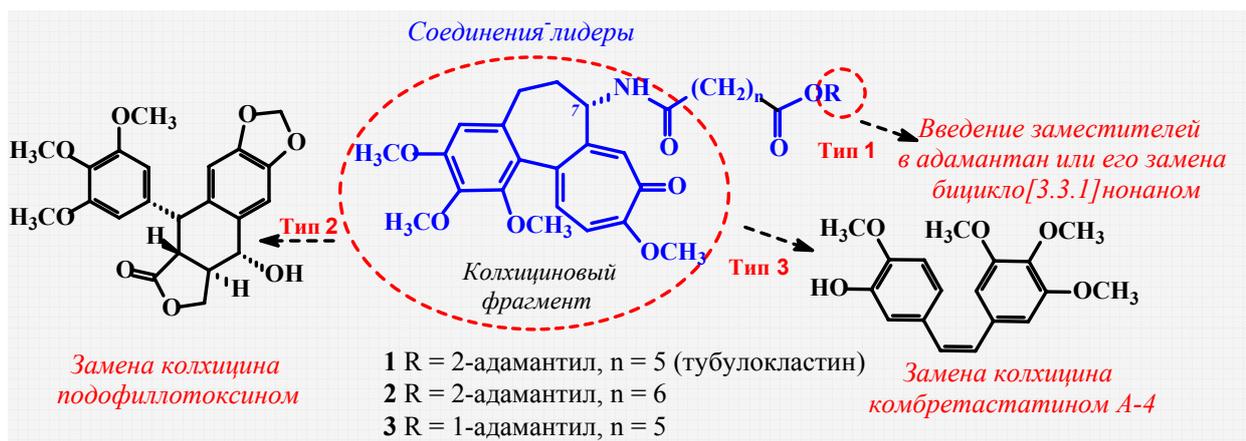


Руководитель работ – д.х.н. Одинокоев В.Н.; исполнитель – к.х.н. Спивак А.Ю., к.х.н. Губайдуллин Р.Р., к.х.н. Недопекина Д.А. (Институт нефтехимии и катализа РАН). Работа выполнена совместно с сотрудниками МГУ им. М.В. Ломоносова – д.б.н. Животовский Б.Д., д.б.н. Гогвадзе В.Г. (факультет фундаментальной медицины, лаборатория исследования механизмов апоптоза).

Биоизостерные аналоги тубулокластина

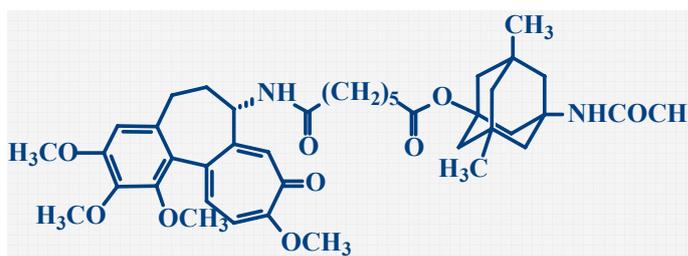
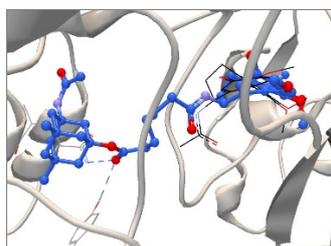
МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет

Синтезированы три серии биоизостерических аналогов противоопухолевого агента тубулокластина [*N*-(7-(адамант-2-илокси)-7-оксогептаноил)-*N*-дезацетилколхицина], полученных путем замены колхицинового фрагмента подофиллотоксином или комбретастатином А-4, а также путем вариаций заместителей в адамантановой группировке.



Molecular Diversity, 2017, 21 (3), 547–564

Многие из полученных конъюгатов проявили очень высокую цитотоксичность (в низком наномолярном интервале концентраций) по отношению к клеткам эпителиальной легочной карциномы человека А549, а также способность ингибировать полимеризацию тубулина в этих клетках и вызывать их апоптоз.



Наибольшая активность была предсказана на основании компьютерного молекулярного моделирования для *N*-[7-(3-ацетида-5,7-диметил-1-адамантилокси)-7-оксогептаноил]-*N*-дезацетилколхицина. Цитотоксичность этого соединения к опухолевым клеткам оказалась сравнима с таковой для клинически используемого противоопухолевого препарата таксола.

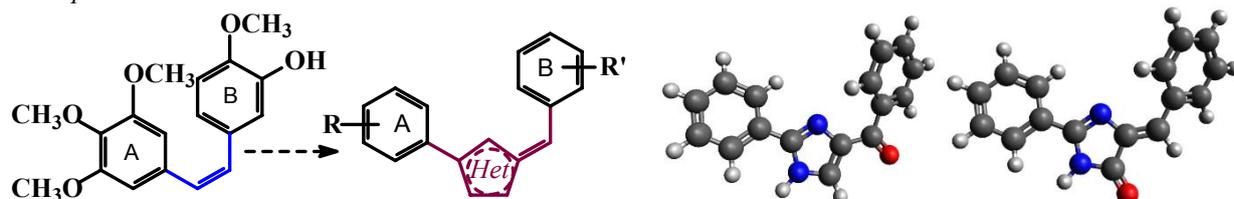
Руководитель работы – профессор О.Н. Зефирова; исполнитель – к.х.н. Е.В. Нуриева, Н.А. Зефиров (Институт физиологически активных веществ РАН, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова); совместно с д.х.н. С.А. Кузнецовым (Университет г. Росток, Германия).

Противоопухолевые аналоги комбретастина А-4

МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет

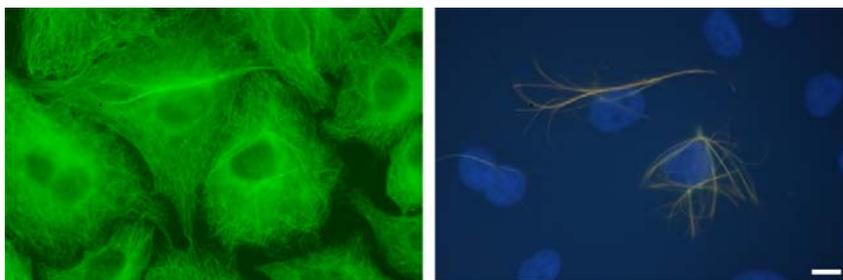
Получены аналоги природного противоопухолевого агента комбретастина А-4, в которых ароматические группировки соединены удлинненным по сравнению с исходной молекулой линкером, представляющим собой ранее не изученную для этой цели комбинацию гетероциклического фрагмента и двойной связи.

Комбретастин А-4



Medicinal Chemistry Research, 2016, 25, 1239–1249

На основании сравнения наиболее стабильных конформаций структурных шаблонов «конструируемых» лигандов с некоторыми известными активными аналогами комбретастина, была предложена серия 2-арил-5-арилметилен-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-онов. Целевые вещества получали конденсацией *N*-ацилглицинов с ароматическими альдегидами в присутствии ацетата калия с последующей реакцией образовавшихся (5*Z*)-2-арил-5-арилметилен-3,5-дигидро-оксазол-4-онов с мочевиной и ацетатом аммония в этиленгликоле в условиях микроволнового облучения. Наиболее активное соединение серии – (5*Z*)-2-(4-метилфенил)-5-[(4-бромфенил)метилен]-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он – сильно ингибировало рост клеток карциномы легких человека А 549 (EC_{50} =440 нМ) и оказывало необычное действие на сеть микротрубочек этих клеток.

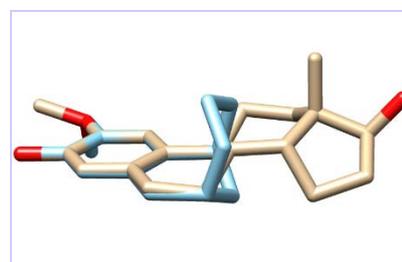
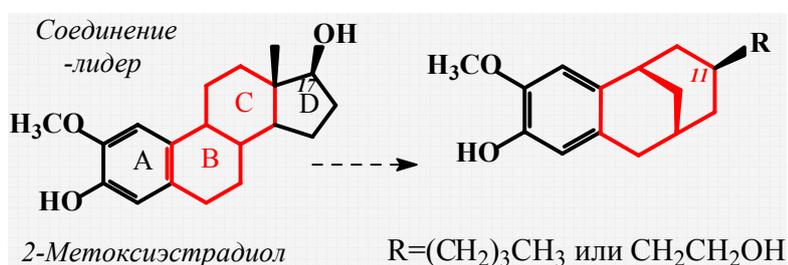


Руководители работы – профессор О.Н. Зефирова; д.х.н. А.Г. Мажуга, д.х.н. Е.К. Белоглазкина, д.х.н. Н.В. Зык; исполнители – А.А. Белоглазкина, Е.С. Барская, Н.А. Зефиров (Институт физиологически активных веществ РАН, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова), совместно с д.х.н. С.А. Кузнецовым (Университет г. Росток, Германия).

Противоопухолевые миметики 2-метоксиэстрадиола

МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет

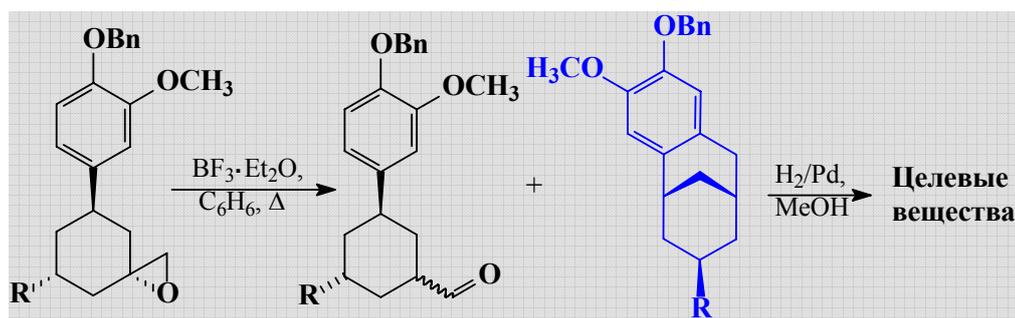
Получены необычные нестероидные миметики 2-метоксиэстрадиола, структуры которых созданы путем неклассической изостерической замены пары колец В–С исходной молекулы бицикло[3.3.1]нонаном. На основании данных компьютерного наложения молекул 2-метоксиэстрадиола и целевого структурного шаблона предложены заместители в мостиковом фрагменте: гидроксиалкильная группировка определенной длины (моделирующая часть кольца D с гидроксильной группой при C¹⁷) и гибкая алкильная цепочка (моделирующая гидрофобный участок, соответствующий кольцу D исходного стероида без C¹⁷-гидроксильной группы).



Mendeleev Communications, 2017, 27 (3), 240–242

В ходе реализации схем синтеза целевых веществ обнаружено необычное протекание реакции раскрытия промежуточного эпоксида в присутствии эфира-

та трифторида бора, включающее в себя внутримолекулярную циклизацию с одновременным восстановлением:



Первичное биотестирование серии веществ в стандартном колориметрическом МТТ тесте показало, что один из полученных миметиков 2-метоксиэстрадиола проявляет заметную цитотоксичность к клеткам легочной карциномы человека A549 – в субмикромольном интервале концентраций.

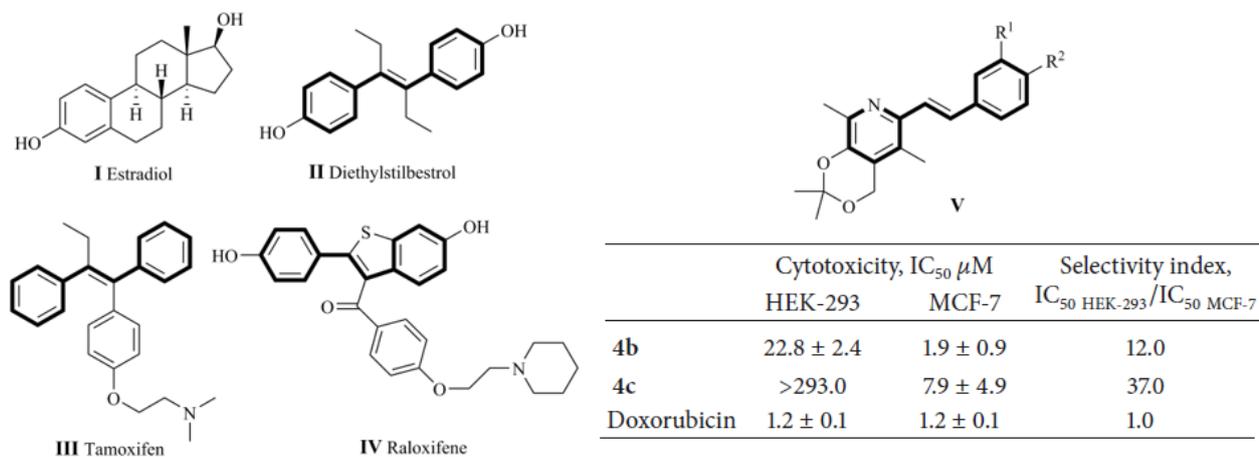
Руководитель работы – профессор О.Н. Зефирова; ответственный исполнитель – Н.А. Зефиров (Институт физиологически активных веществ РАН, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова), д.х.н. Ю.К. Гришин, к.х.н. Е.В. Нуриева, А.В. Мамаева; совместно с д.х.н. С.А. Кузнецовым (Университет г. Росток, Германия).

Противоопухолевые средства, биозостерные аналоги *транс*-стильбенов

Казанский (Приволжский) федеральный университет

Получена серия *транс*-6-фенилалкенилзамещенных производных пиридоксина (структура **V**), представляющих из себя азаетероциклические биоизостерные аналоги известных противоопухолевых лекарственных средств, содержащих в своей структуре *транс*-стильбеновый скэффолд и являющихся модуляторами эстрогеновых рецепторов (ЭР). Примерами последних являются представленные на рисунке лекарственные препараты: природный агонист ЭР эстрадиол, диэтилстильбестрол, тамоксифен, ралоксифен. Два соединения из полученной серии (**4b**, **4c**) проявили выраженную ингибирующую активность по отношению к эстроген-зависимым опухолевым клеткам MCF-7 (рак молочной железы) с ИК₅₀ в диапазоне 1.9-7.9 мкМ и очень хорошей селективностью по отношению к другим исследованным нормальным и опухолевым клеткам. Активные соединения

обладают интенсивной голубой флуоресценцией, что позволяет эффективно визуализировать их в цитоплазме и в ядрах клетки. Полученные результаты делают обнаруженные активные соединения перспективными лекарственными кандидатами для терапии эстроген-зависимых опухолей.



Примеры противоопухолевых модуляторов ЭР, *транс*-стильбеновых миметиков (структуры **II-IV**) природного агониста ЭР эстрадиола (**I**).

V - Структуры, исследованные в настоящей работе.

M. V. Pugachev et al. Synthesis and antitumor activity of novel pyridoxine-based bioisosteric analogs of trans-stilbenes. Journal of Chemistry, Volume 2017 (2017), Article ID 8281518. Патент РФ №2624903 (2017).

Руководитель – д.х.н. Ю.Г. Штырлин; основные исполнители – к.х.н. М.В. Пугачев, к.х.н. Р.С. Павельев, к.б.н. А.Г. Иксанова, к.х.н. Т.Т.Н. Нгуен, к.б.н. О.В. Бондарь, к.х.н. Т.М. Булатов, д.х.н. К.В. Балакин.

Ингибитор обратных клеточных транспортеров, повышающий эффективность противоопухолевой терапии

Казанский (Приволжский) федеральный университет

Разработан новый класс ингибиторов обратных клеточных транспортеров (АВС-транспортеров) олигоэфирполиольной (ОЭП) природы. На обширном экспериментальном доклиническом материале обоснована способность ОЭП-ингибитора существенно потенцировать действие противоопухолевых лекарственных препаратов, действующих на внутриклеточные биомишени и являющихся субстратами обратных АВС-транспортеров.

Одной из наиболее актуальных проблем современной фармакотерапии является множественная лекарственная устойчивость патологических клеток – врожденная или приобретенная невосприимчивость клеток к лекарственным препаратам, различающимся по механизму действия и структуре. Одним из основных механизмов возникновения лекарственной устойчивости патологических клеток является способность к обратному захвату и выбросу проникающих в клетку молекул ксенобиотиков АТФ-зависимыми насосами семейства АВС-транспортёров. Активность АВС-транспортёров, экспрессия которых существенно возрастает при возникновении патологических процессов в клетке, приводит к значительному снижению эффективности фармакотерапии. Подобные эффекты детально показаны и исследованы на примере большинства лекарственных средств для химиотерапии опухолей (А.К. Tiwari, et al, *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 12 (2011), 570–594), в том числе таргетных, но и при многих других патологиях АВС-транспортёры существенно снижают эффективность лекарств.

Так, субстратами АВС-транспортёров является целый ряд важнейших противоопухолевых препаратов, включая 5-фторурацил, хлорамбуцил, колхицин, цисплатин, цитарабин, даунорубицин, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, этопозид, gefitinib, иринотекан, метотрексат, митоксантрон, паклитаксел, тамоксифен, тенипозид, топотекан, винбластин, винкристин и другие.

Таким образом, применение эффективных и безопасных ингибиторов АТФ-зависимых обратных транспортёров клеток в комбинации с указанными противоопухолевыми препаратами является перспективным подходом к существенному увеличению эффективности их действия. Создание подобных препаратов позволило бы значительно уменьшить терапевтическую дозу активных веществ, и как следствие, их побочные эффекты. В полной мере данную концепцию подтвердили доклинические испытания комбинации ОЭП-ингибитора с доксорубицином, которая в настоящий момент успешно прошла доклиническую и выходит в клиническую фазу испытаний.

В КФУ разработан уникальный хиральный супрамолекулярный препарат олигоэфирполиольной природы (ОЭП-ингибитор), являющийся высокоэффективным ингибитором АВС-транспортёров. Ключевые фармакологические свойства ОЭП-ингибитора:

- обладает низкой цитотоксичностью в отношении культур клеток человека по сравнению с большинством описанных в литературе ингибиторов АВС-транспортёров;
- не проникает через цитоплазматическую мембрану клеток;

- вызывает специфическое ингибирование Р-gr-опосредованного обратного транспорта лекарственных соединений (например, доксорубицина);
- способен элиминировать активную гликозилированную изоформу 190 кДа ABCB1, при этом наблюдается накопление в клетках неактивной высокоманнозной изоформы 175 кДа транспортера;
- ингибирует АТФ-азную активность изолированных мембран клеток Sf9 с гиперэкспрессией Р-гликопротеина человека;
- не изменяет внутриклеточный уровень АТФ;
- при введении внутривенно по степени токсичности относится к нетоксичным веществам, при внутривенном введении – к малотоксичным веществам.

ОЭП-Ингибитор характеризуется простотой получения и дешевизной исходного сырья. Разработка носит выраженный платформенный характер, позволяя получать продукты нового поколения по низкочастотной и малорискованной схеме.

В настоящий момент получен патент РФ №2641304 «Ингибитор АТФ-зависимых обратных транспортеров клеток и способ его получения» (дата приоритета 02.11.2016). В октябре 2017 г. была подана заявка на международную экспертизу РСТ указанного патента.

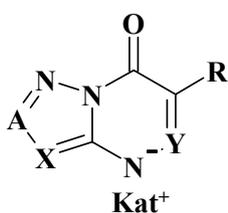
Руководитель – д.х.н. Ю.Г. Штырлин; основные исполнители – к.б.н. А.Г. Иксанова, к.х.н. Ю.В. Бадеев, д.х.н. К.В. Балакин.

1.2. Антидиабетические лекарственные средства

Антигликирующие средства для лечения осложнений сахарного диабета

Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б.Н. Ельцина,
Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского УрО РАН,
Волгоградский государственный медицинский университет

Найден новый оригинальный класс веществ ряда триазоло[1,5-а]пиримидинов и пиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазинов, демонстрирующих антигликирующее действие. Неферментативное взаимодействие белков с глюкозой (реакция Майяра) приводит к образованию конечных продуктов гликирования (КПГ). Внутри- и внеклеточное накопление КПГ считают важным фактором патогенеза таких заболеваний, как атеросклероз, сердечная недостаточность, воспаление, ревматоидный артрит и остеоартрит. Особенно интенсивно данный процесс протекает при сахарном диабете вследствие повышенного уровня глюкозы в крови и имеет немаловажное значение в развитии его осложнений. На сегодняшний день не существует применяемых в клинической практике препаратов, специфически угнетающих образование КПГ, то есть демонстрирующих антигликирующую активность. В рамках данной работы был осуществлен направленный синтез гетероциклов азолоазинового ряда, исследование их антигликирующей активности и токсичности, что позволило проанализировать соответствующие закономерности в рамках серии и оптимизировать структуру наиболее активных молекул.



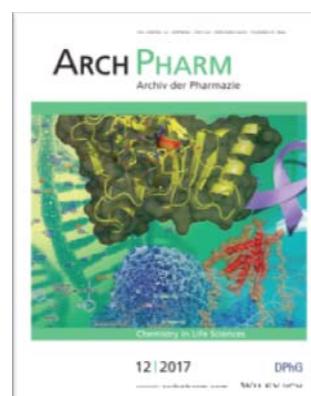
$Kat^+ = H, Na, H_2NAlk$

$Y = CH, CMe, N$

$R = CN, NO_2, COOEt, COOH$

$A = CH, CMe, CSM_e, CCOOEt, CSEt,$

$CSP_r, CS-i-Pr,$ C1=CC=C(N1)X



Arch Pharm, **V350**, 2017, #1600361; *Arch Pharm*, **V350**, 2017, #1700226.

В результате этого были отобраны натриевая соль диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-3,8-дикарбоновой кислоты, моногидрат (начата фаза доклинических исследований) и 2-фурил-6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он и в качестве соединений с оптимальными фармакологическими свойствами, перспективные для проведения дальнейшего изучения. Полученные данные представляют реальную основу для создания серии эффективных отечественных лекарственных препаратов для защиты от осложнений сахарного диабета.

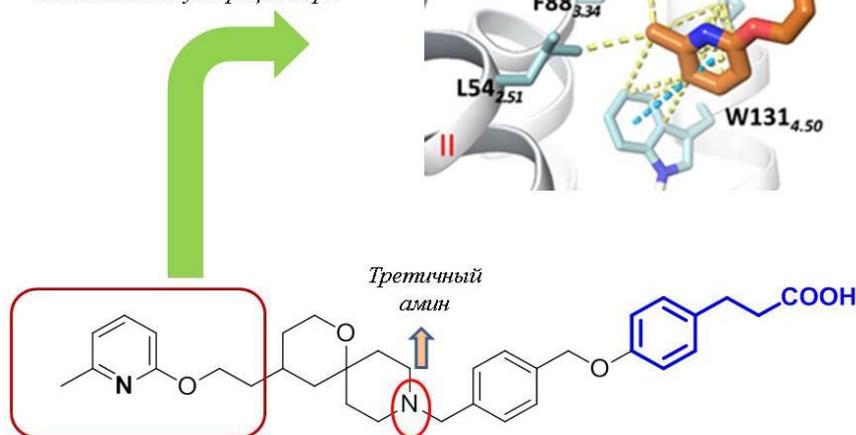
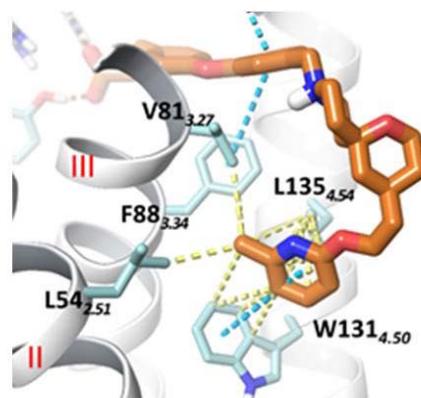
Руководители работы – член-корреспондент РАН В.Л. Русинов, академик РАН А.А. Спасов; ответственные исполнители – д.х.н. Е.Н. Уломский, И.М. Сапожникова, к.х.н. С.К. Котовская, к.х.н. К.В. Саватеев, В.В. Федотов, д.б.н. П.М. Васильев, к.м.н. В.А. Кузнецова, к.х.н. Д.А. Бабков.

Активаторы рецептора свободных жирных кислот (GPR40/FFA1)

Санкт-Петербургский государственный университет

Разработана серия спироциклических производных 3-фенилпропионовой кислоты, содержащих полярные гетероциклические группы в качестве элементов молекулярной периферии. Проблема разработки более полярных, нежели существующие, активаторов рецептора свободных жирных кислот (GPR40/FFA1) - стоит довольно остро, а ее решение сделает возможным создание безопасного препарата для лечения диабета II с принципиально новым механизмом действия. Показано, что увеличение общей полярности (гидрофильности) новых производных не приводит к потере целевой биологической активности. Это достигается за счет того, что полярные гетероароматические группы располагаются в «кармане», расположенным рядом с сайтом связывания таких молекул, где они образуют целую сеть специфических взаимодействий с рецептором.

Боковая цепь молекулы с полярным гетероциклом удачно размещается «кармане» белковой молекулы рецептора



Krasavin, M. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 127, 357-368.

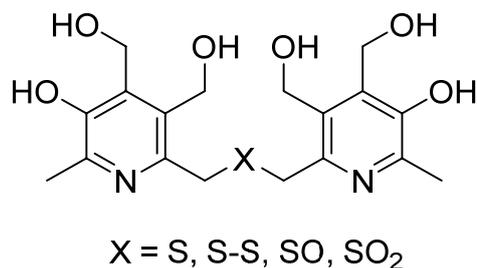
Руководитель – профессор РАН, д.х.н. М.Ю. Красавин (СПбГУ). Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 14-50-00069.

Активаторы глюкокиназы, потенциальные гипогликемические средства

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
Волгоградский государственный медицинский университет

Была получена серия симметричных молекулярных конструкторов, в которых два фрагмента пиридоксина соединены посредством серосодержащего линкера. По результатам *in vitro* исследований эти соединения оказались эффективными активаторами фермента глюкокиназа, который переводит глюкозу в фосфорилированную (неактивную) форму, тем самым снижая ее содержание в крови. Наиболее активные соединения в концентрации 100 мкМ оказались способными ингибировать глюкокиназу на 130-150%, что сопоставимо по активности с препаратом сравнения PF-04937319 (~154% в тех же экспериментальных условиях). При этом оба соединения продемонстрировали низкую цитотоксичность и прекрасный профиль безопасности в эксперименте по исследованию острой токсичности на крысах ($LD_{50} > 2000$ мг/кг массы тела, пероральное введение). Взаимодействие активных соединений с активным центром фермента исследо-

вали при помощи молекулярного докинга. Соединения-лидеры представляют собой перспективные лекарственные кандидаты для лечения диабета типа 2.



M.S. Dzyurkevich et al. Pyridoxine dipharmacophore derivatives as potent glucokinase activators for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Sci. Reports. 2017, Vol. 7: 16072. Патент РФ №2644355.

Руководители – д.х.н. Ю.Г. Штырлин (КФУ), акад. А.А. Спасов (ВолГМУ); основные исполнители – к.х.н. М.С. Дзюркевич, к.х.н. Н.В. Штырлин, к.б.н. А.Г. Иксанова, д.х.н. К.В. Балакин (КФУ), к.х.н. Д.А. Бабков, О.Ю. Майка, д.б.н. П.М. Васильев (ВолГМУ).

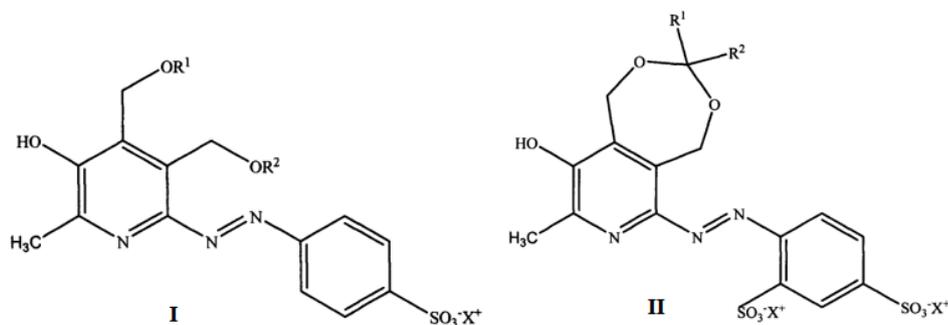
Антигликирующие препараты на основе производных пиридоксина

*Казанский (Приволжский) федеральный университет,
Волгоградский государственный медицинский университет*

Гликирование (неферментативное гликозилирование, реакция Майяра) – это химическая реакция, в которой карбонильные группы восстановленных сахаров связываются с аминок группами долгоживущих белков, липидов или пептидов, с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ). Внутри- и внеклеточное накопление КПГ является фактором патогенеза таких последствий сахарного диабета, как диабетические атеросклероз, нефро-, нейро-, ретино-, кардио-, ангиопатии, которые являются причиной высокого риска инвалидизации и смертности среди пациентов с сахарным диабетом. Применение соединений, обладающих высокой антигликирующей активностью, позволит уменьшить образование КПГ в организме, тем самым улучшая качество жизни пациентов, снижая риск возникновения указанных патологий. Это обуславливает повышенный интерес в мире к поиску ингибиторов образования конечных продуктов

гликирования, поскольку препаратов, специфически угнетающих образование КПП и разрешенных для клинического применения, в мире пока не существует.

Сущностью разработки является применение соединений типа I или II в качестве средств терапии диабетических кардио-, нейро-, ретино- или нефропатий, действующих по механизму ингибирования образования конечных продуктов гликирования. Фармакологический профиль данных соединений удачно дополняется способностью воздействовать на пуриnergическую систему.



Патенты РФ 2628605 (2017), 2634594 (2017).

Ключевые фармакологические свойства соединения-лидера:

1) Высокая *in vitro* активность в ингибировании реакции Майяра, превосходящая активность аминогванидина (эталонного до сих пор препарата сравнения) почти на порядок.

2) Высокая, не уступающая PPADS (эталонный ингибитор P2X рецепторов) активность *in vitro* по отношению к P2X при отсутствии влияния на P2Y рецепторы и экзо-АТФазу, что снижает вероятность нежелательных побочных эффектов.

3) Высокая эффективность на *in vivo* моделях экспериментального сахарного диабета.

4) Высокая пероральная биодоступность.

5) Высокая безопасность ($LD_{50} > 2000$ мг/кг, мыши, внутрибрюшинно).

В совокупности полученные результаты позволяют говорить о перспективном препарате для терапии осложнений сахарного диабета.

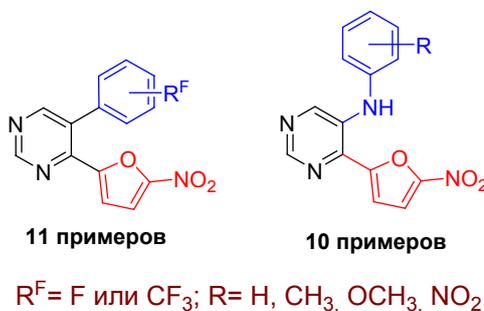
Руководители – д.х.н. Ю.Г. Штырлин (КФУ), акад. А.А. Спасов (ВолгГМУ); основные исполнители – к.х.н. А.Д. Стрельник, к.б.н. А.Г. Иксанова, д.х.н. К.В. Балакин (КФУ), к.х.н. Д.А. Бабков (ВолгГМУ).

1.3. Противомикробные лекарственные средства

Антибактериальные (5-нитрофуран-2-ил)пиримидины

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН

Разработаны новые методы синтеза 5-(фторарил)-4-(5-нитрофуран-2-ил)пиримидинов, содержащие фторированные группировки в С(2), С(4), С(3), С(5) положениях арильного заместителя, и *N*-арил-4-(5-нитрофурана-2-ил)пиримидин-5-аминов, содержащие метильные, метокси- и нитро-группы в С(2), С(4), С(3), С(5) положениях арильного заместителя в пиримидиновом цикле, основанные на комбинации реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода и последующей реакции кросс-сочетания по Сузуки или Бухвальду-Хартвигу. Полученные пиримидины обладают широким спектром антибактериальной активности в отношении кокковых инфекций и низкой цитотоксичностью. Указанные соединения могут быть рекомендованы для дальнейших испытаний с целью создания на их основе лекарственных препаратов для лечения заболеваний мочеполовой системы, вызванных гонококками и/или золотистым стафилококком, а также гнойно-воспалительных инфекционных заболеваний кожи и слизистых оболочек, вызванных стафилококками и стрептококками.



Neisseria gonorrhoeae MIC = 0.45 - 15.6 мкг/мл
Лекарственно-устойчивые штаммы *Neisseria gonorrhoeae* МИК = 1.9 - 7.8 мкг/мл
Streptococcus pyogenes МИК = 0.9 - 15.6 мкг/мл
Staphylococcus aureus МИК = 3.9 - 15.6 мкг/мл
Метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus* МИК = 0.9 - 15.6 мкг/мл
Низкая цитотоксичность IC₅₀ до 1784 мМ

Основные публикации: 1. E.V. Verbitskiy et al. Synthesis and biological evaluation of novel 5-aryl-4-(5-nitrofuranyl)-pyrimidines as potential anti-bacterial agents. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2017, Vol. 27, Issue 13, P. 3003-3006. 2. Вербицкий Е.В. и др. 5-Арилзамещенный 4-(5-нитрофуран-2-

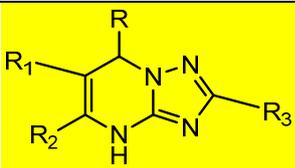
ил)пиримидин, обладающий широким спектром антибактериальной активности, способ его получения и промежуточное соединение, обладающее широким спектром антибактериальной активности. // Патент РФ 2626647 С1, Бюллетень изобретений №22, 2017 от 31.07.2017. 3. Вербицкий Е.В. и др. N-Арил-4-(5-нитрофуран-2-ил)-пиримидин-5-амины, проявляющие антибактериальную активность, и способ их получения. // Заявка на патент РФ № 2017124815 от 13.07.2017.

Руководители работы – акад. В.Н. Чарушин, акад. О.Н. Чупахин.

Антибактериальные 4,7-дигидротриазоло[1,5-а]пиримидины

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН

Предложен новый класс перспективных туберкулостатиков – замещенные 4,7-дигидротриазоло[1,5-а]пиримидины, которые обладают высокой туберкулостатической активностью и специфичностью в отношении микобактерий туберкулеза при низкой токсичности. Соединение СГС-1279 выбрано в качестве соединения-лидера, т.к. показало высокую эффективность при лечении экспериментального туберкулеза (мыши, морские свинки) при отсутствии токсического действия на почки и поджелудочную железу и низкой гепатотоксичности. Для СГС-1279 разработан технологичный метод одностадийного синтеза в воде. Соединение рекомендовано для прохождения предклинических испытаний.

Структурная формула	МИС, мкг/мл (H ₃₇ RV)	Острая токсичность, LD ₅₀ , мкг/мл (мыши)
	0.75-1.56	4000- 5000
изониазид	0.1	200

Изв. АН. Сер. хим. (2016) 1360-1364.

Заявка № 2017114083 от 21 апреля 2017 г. Решение о выдаче патента от 20.11.2017

Руководитель работы – академик В.Н. Чарушин; ответственные исполнители – к.х.н. О.В. Федорова, к.х.н. Ю.А. Титова, к.х.н. Г.Л. Русинов (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН).

Ингибиторы бактериальных бета-лактамаз

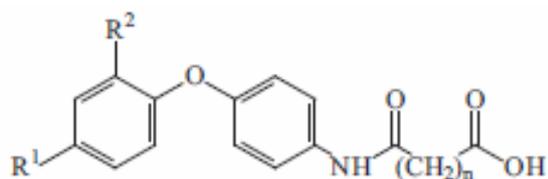
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Химический факультет

Основное направление исследований лаборатории инженерной энзимологии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова – изучение механизмов развития резистентности бактерий к бета-лактамным антибиотикам и поиск новых ингибиторов бактериальных ферментов бета-лактамаз как новых лекарственных средств для преодоления резистентности.

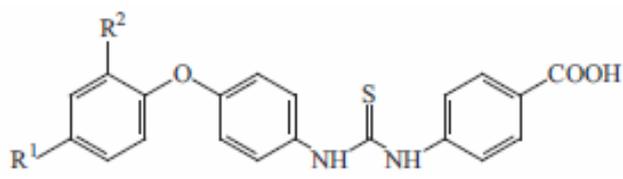
Лаборатория инженерной энзимологии под руководством академика РАН А.М. Егорова в сотрудничестве с кафедрой органической химии химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (группа проф. А.Г. Мажуги), Европейской лабораторией по молекулярной биологии (Гамбург, Германия, группа В.С. Ламзина) при поддержке РФФИ проводит исследования по поиску, скринингу активности и изучению свойств новых ингибиторов сериновых бета-лактамаз молекулярного класса А. В 2017 году были найдены новые перспективные ингибиторы на основе ацилированного феноксианилина (а) и тиомочевины (б) [1, 2]. Поиск ингибиторов включал скрининг 8 млн различных химических структур методом компьютерного моделирования *in silico*. В результате были отобраны 550 потенциально интересных соединений, которые были исследованы на способность ингибировать бета-лактамазы TEM типа. Далее каталитические свойства пяти соединений, проявляющих максимальную активность в инактивации бета-лактамаз, были исследованы методами ферментативной кинетики. Были выбраны по одному соединению в каждом отобранном классе, структура которых была использована как скаффолд для дальнейшей химической модификации. Было исследовано влияние заместителей различной химической природы на ингибирующую активность. Два соединения, характеризующихся максимальным значением константы ингибирования, были отобраны как новые потенциальные ингибиторы бета-лактамаз. Проведена локализация центра связывания ингибитора на основе ацилированного феноксианилина на входе в активный центр фермента. Анализ структур бета-лактамаз молекулярного класса А показал, что некоторые остатки, с которыми взаимодействует новый ингибитор, являются консервативными, поэтому можно ожидать, что данный ингибитор будет эффективен против бета-лактамаз различных типов. В процессе исследований установлено, что найденные соединения характеризуются низкой

растворимостью и нуждаются в дальнейшей оптимизации структуры для достижения оптимальных фармакокинетических параметров.

а



б



[1] Grigorenko V.G. et al. Novel non- β -lactam inhibitor of β -lactamase TEM-171 based on acylated phenoxyaniline. *Biochimie*, 2017, 132, 45-53. [2] Antipin R.L. et al. Synthesis, SAR and molecular docking study of novel non- β -lactam inhibitors of TEM type β -lactamase. *Bioorg Med Chem Lett.*, 2017, 27, 7, 1588-1592.

Руководитель работы – академик РАН, профессор А.М. Егоров; ответственные исполнители – к. х. н. В.Г. Григоренко, к.х.н. М.Ю. Рубцова; исполнители – И.П. Андреева, М.М. Уляшова, Р.Л. Антипин.

Антимикобактериальные конъюгаты пурина с аминокислотами и пептидами

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН

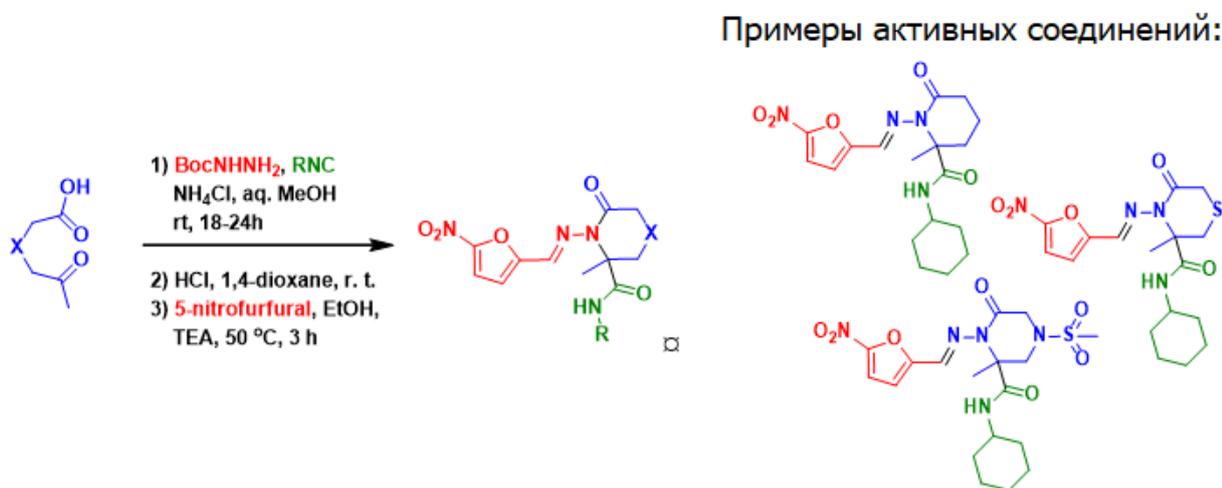
Среди конъюгатов пурина с аминокислотами и пептидами выявлен ряд соединений, обладающих высокой туберкулостатической активностью. В рамках Государственного контракта начато доклиническое изучение противотуберкулезного препарата Пептопурицин. Разработана научно-техническая документация на активную фармацевтическую субстанцию препарата.

Руководитель работы – акад. В.Н. Чарушин; исполнитель - д.х.н., проф. Краснов В.П.

Антимикобактериальные нитрофурановые производные

Санкт-Петербургский государственный университет

С использованием подходов многокомпонентной химии (в частности, внутримолекулярной реакции Уги с участием гидразина) разработана серия нецитотоксичных нитрофурановых производных, которые проявили специфическую бактерицидную активность в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, не проявляя при этом сколь-либо заметной активности против целого ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий. Работа проводилась совместно с НИИ Фтизиопульмонологии (СПб).



Krasavin, M. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 1867-1874.

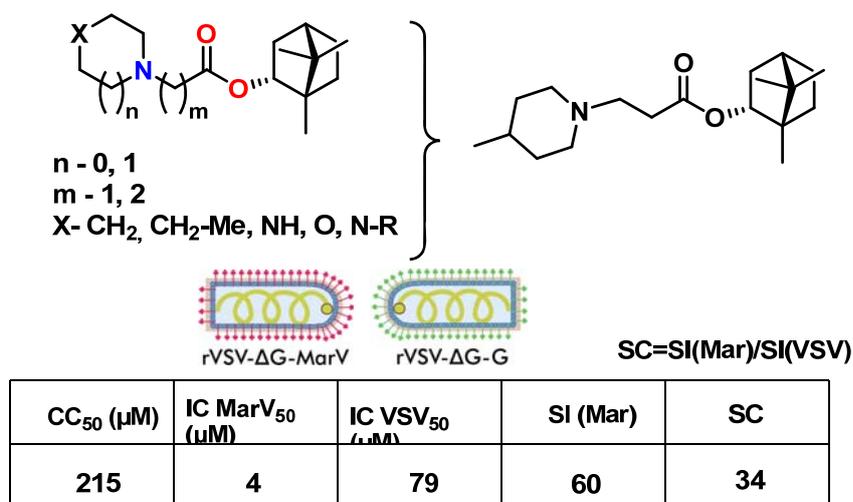
Руководитель работы – профессор РАН, д.х.н. М.Ю. Красавин (СПбГУ).
Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 14-50-00069.

Противовирусные лекарственные средства

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Синтезирована библиотека соединений на основе доступного монотерпеноида - (-)-борнеола. Основное внимание было уделено синтезу соединений, содержащих в своем остоле природный бициклический фрагмент и насыщенный азотсодержащий гетероцикл. Изучена активность новых соединений в отношении входа вируса Марбург в клетку с применением псевдовиральной системы на основе капсида вируса везикулярного стоматита. Вирусы Марбург и Эбола – возбудители заболеваний, протекающих по типу геморрагических лихорадок –

относятся к особо опасным вирусным инфекциям, а заболевания, вызываемые данными вирусами, отличаются крайне высокой летальностью. В настоящее время не существует зарегистрированного патогенетического средства для лечения филовиральных лихорадок. Для всех исследованных соединений определялись концентрации 50% ингибирования (EC_{50}) для обоих псевдовирусов rVSV- Δ G-MarV и rVSV- Δ G-G*. В дальнейшем для каждого соединения рассчитывали индекс селективности (SI) – отношение токсичности соединения и ингибирующей активности против вируса Марбург (CC_{50}/EC_{MarV50}) – и коэффициент специфичности ингибитора (SC), представляющий собой отношение полуингибирующих концентраций для двух псевдовирусов (EC_{MarV50}/EC_{VSV50}).



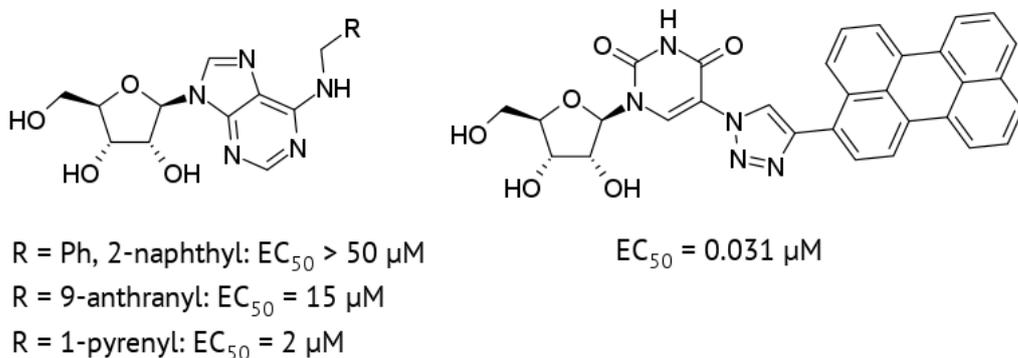
Проведено изучение связи структуры соединений с проявляемой противовирусной активностью. Выявленные агенты по своей активности ингибировать вход вируса Марбург значительно превосходят известные препараты сравнения.

Руководитель работы – д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН).

Противовирусные средства, аналоги нуклеозидов ФГБНУ “ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН” (Москва)

Основное направление исследований ФГБНУ “ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН” в области создания новых лекарственных средств — разработка препаратов для профилактики и/или лечения клещевого энцефалита на основе низкомолекулярных органических соединений.

В сотрудничестве с кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (группа д.х.н. Е.Б. Авериной), Институтом биоорганической химии РАН (группа д.х.н. В.А. Коршуна), Институтом молекулярной биологии РАН (группа д.х.н. С.Н. Михайлова) при поддержке РФФИ и РНФ ФГБНУ “ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН” проведён скрининг противовирусной активности и цитотоксичности соединений различных классов, выделены приоритетные для дальнейшей разработки соединения. В 2017 году были идентифицированы наиболее перспективные соединения в рядах аналогов нуклеозидов [1] и так называемых жёстких амфипатических ингибиторов слияния (Rigid Amphipathic Fusion Inhibitors, RAFI) — нуклеозидных и ненуклеозидных производных перилена [2].



[1] A. A. Orlov et al. New tools in nucleoside toolbox of tick-borne encephalitis virus reproduction inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 27(5):1267–1273, 2017. [2] A. V. Aralov et al. Perylenyltriazoles inhibit reproduction of enveloped viruses. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 138:293–299, 2017.

Производные перилена имеют полуэффективную концентрацию в отношении репродукции вируса клещевого энцефалита на субмикромольном уровне и являются наиболее эффективными на сегодняшний день ингибиторами репродукции этого вируса, а также обладают широким спектром противовирусной активности в отношении оболочечных вирусов. Тем не менее, эти соединения характеризуются низкой растворимостью и нуждаются в дальнейшей оптимизации структуры для достижения оптимальных фармакокинетических параметров. Исследование механизмов действия этих соединений показывает, что основными их мишенями могут являться мембраны вирионов.

Руководители работ – к. х. н. Д.И. Осолодкин; ответственные исполнители – к. б. н. Л.И. Козловская, д. б. н. Г.Г. Карганова ; исполнители – А.А. Орлов, А.Д. Голинец, М.А. Корнеев, Е.В. Хватов.

**Изучение противовирусной активности дигидрокверцетина,
природного биофлавоноида из древесины лиственницы
ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
ФГБУ НИИ гриппа (г. Санкт-Петербург)**

Молекула дигидрокверцетина (ДКВ) содержит два ассиметрических атома углерода - С-2 и С-3, следовательно, существует в виде 4 энантиомеров (двух пар стереоизомеров). Основным природным изомером является *транс(+)-2R3R*-изомер ДКВ. Известно, что именно эти природные изомеры обладают наибольшей биологической активностью

По разработанной технологии был наработан образец ДКВ, содержащий более 97% (+)2R3R-изомера [1]. Образец полностью охарактеризован физико-химическими методами с применением хиральной ВЭЖХ. Проведены его исследования противовирусной активности *in vitro* и *in vivo* на примере коксовирусной инфекции. Показан высокий потенциал ДКВ как противовирусного агента в отношении энтеровирусов.

Проведено исследование антиоксидантной и противовирусной активности ряда флавоноидов, выделенных из древесины лиственницы, в отношении вируса Коксаки В4. Из изученных образцов только ДКВ показал противовирусную защиту в отношении вируса Коксаки В4 в условиях *in vitro* и *in vivo*. В опытах *in vitro* ДКВ имеет высокий индекс селективности равный 12, что свидетельствует о его противовирусной активности в опытах *in vitro*. В экспериментах *in vivo* ДКВ существенно снизил вирусные титры до 5×10^2 TCID₅₀/mg по сравнению с контролем вируса, вирусный титр которого составлял 5×10^6 TCID₅₀/mg. ДКВ обладает широким спектром вирусингибирующей активности в отношении вирусов разных семейств. Показано, что данный препарат действует на вирус на ранних стадиях жизненного цикла - в первые два часа после адсорбции вируса на рецепторах клетки-хозяина. Препарат не обладает вирулицидным действием, что было доказано при его инкубации с вирусом в бесклеточной системе [2, 3].

Основные публикации: [1] В.А. Бабкин и др. Изучение влияния условий экстракции на выход нативного дигидрокверцетина, содержащего более 97 % (+)-2R3R-транс изомера// Химико-фармацевтический журнал, 2016. Том 50, №12. С 115-118. [2] Галочкина А.В. и др. Исследование противовирусной активности дигидрокверцетина в процессе репликации вируса Коксаки В4 *in vitro*. Вопросы вирусологии, т 61, № 1. 2016 с 27-31. [3] A.V. Galochkina et al. Virus-

inhibiting activity of dihydroquercetin, a flavonoid from *Larix sibirica*, against coxsackievirus B4 in a model of viral pancreatitis. Arch Virol. 2016 Apr;161(4):929-38.

Исполнители – Бабкин В.А., Остроухова Л.А. (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН), Зарубаев В.В. (ФГБУ НИИ гриппа, Санкт-Петербург).

Синтетические модификации противогрибкового антибиотика люцензомицин

Санкт-Петербургский государственный технологический институт

Грибковые инфекции в настоящее время являются одной из важнейших проблем здравоохранения. Рост грибковых заболеваний вызывается продолжающимся загрязнением окружающей среды, повышением радиоактивного фона, нерациональным применением антибиотиков широкого спектра действия, интенсивным использованием цитостатиков, иммунодепрессантов и рядом других факторов. Среди таких заболеваний инвазивные микозы становятся все более актуальной проблемой практической медицины, что связано с увеличением численности иммунокомпроментированных популяций пациентов.

Известно, что количество доступных и разрешенных к применению системных противогрибковых антибиотиков на сегодняшний день недостаточно, а прогресс в создании новых антифунгальных препаратов не в полной мере соответствует темпам роста микологических заболеваний, в частности инвазивных грибковых инфекций, которые являются реально существующей и растущей проблемой современной медицины. Известно, что дрожжеподобные грибы рода *Candida* вызывают тяжелые инвазивные кандидозы, а также оппортунистические кандидозы у больных СПИД, которые характеризуются высокой летальностью. Ввиду этого эффективное применение антифунгальных препаратов, прежде всего полиеновых макролидных антибиотиков (ПМА), в терапии различных форм микозов является важным фактором борьбы с грибковыми инфекциями.

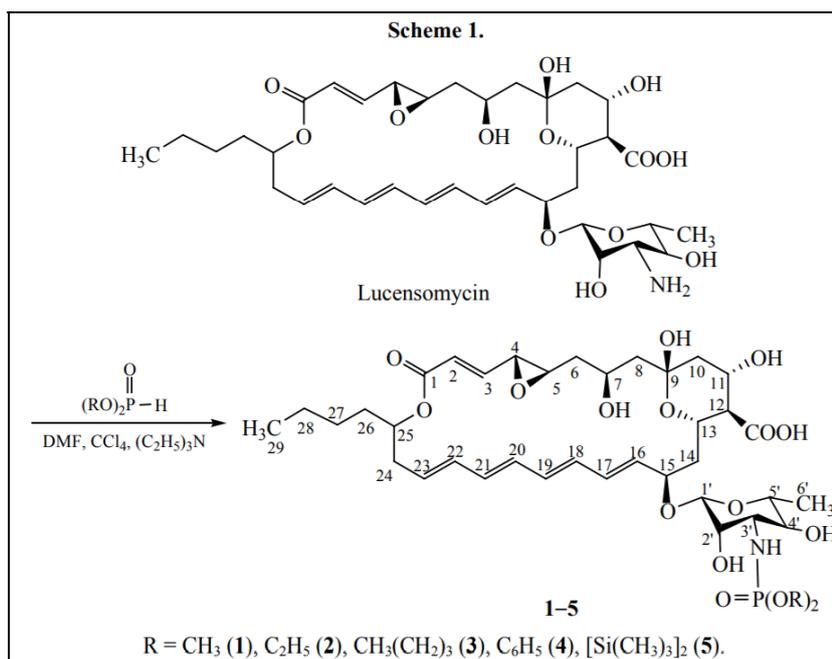
Настоящий проект связан с получением целого ряда новых полусинтетических производных противогрибковых ПМА, полученных в результате направленного синтеза с использованием различных органических соединений (реагентов), содержащих функциональные группы с атомами фосфора, фтора и кремния. Проведенными исследованиями показано, что химическая модификация ПМА приводит к получению малотоксичных высокоэффективных произ-

водных этих противогрибковых антибиотиков с расширенным спектром биологического действия.

Противогрибковый антибиотик люцензомицин, впервые полученный итальянскими исследователями, относится к группе тетраеновых макролидных антибиотиков. Однако ввиду высокой токсичности люцензомицин не нашел применения в лекарственной терапии микозов в отличие от других тетраеновых макролидных антибиотиков нистатина и пимарицина. Однако в литературе отсутствуют сведения, касающиеся получения полусинтетических производных люцензомицина, полученных с помощью химической модификации. В результате химической модификации люцензомицина различными реагентами нами были получены гидрофосфорильные, диалкил(диарил)фосфатные и N-бензильные производные этого тетраенового макролидного антибиотика. Фармакологические исследования показали, что острая токсичность (LD_{50}) полученных полусинтетических производных люцензомицина была в 5-6 раз меньше, чем у исходного антибиотика. Биологическими исследованиями обнаружено, что диалкил(диарил)амидофосфатные производные и N-бензильные производные люцензомицина обладали выраженной противогрибковой активностью в отношении 11 тест-культур дрожжеподобных грибов рода *Candida* и, в частности, в отношении *Candida albicans*. Было показано, что целый ряд синтезированных нами диалкил(диарил)амидофосфатных производных люцензомицина проявил большее антифунгальное действие в отношении тест-культуры *Candida albicans*. Следует подчеркнуть, что наиболее распространенным возбудителем кандидозов остается *Candida albicans*, на долю которого приходится около 50% всех случаев заболевания. Вместе с тем за последние 15-20 лет отмечено значительное увеличение количества грибковых инфекций, вызываемых не-*albicans*, а другими видами, такими, как *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* и *Candida krusei*. В связи с этим высокая противогрибковая активность производных люцензомицина в отношении именно этих тест-культур дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а также их низкая токсичность и лучшая растворимость в воде и в водных растворах являются важными результатами, которые показали существенное улучшение медико-биологических свойств и биофармацевтических параметров по сравнению с исходным антибиотиком. Расширенные медико-биологические испытания *in vivo* позволят определить перспективность новых полусинтетических производных люцензомицина как потенциальных антимикотиков для лекарственной терапии микозов.

Следовательно, химическая модификация люцензомицина и других ПМА, не нашедших применения в медицинской практике из-за неприемлемых медико-

биологических свойств, и последующее использование их полусинтетических производных может рассматриваться как перспективное направление поиска новых малотоксичных высокоэффективных антимикотиков. Кроме того, применение полусинтетических производных люцензомицина в качестве потенциальных антифунгальных препаратов является перспективным в связи с тем, что в последние годы обнаружена резистентность целого ряда патогенных грибковых микроорганизмов к действию ПМА, широко используемых в лекарственной терапии микозов различной этиологии в течение многих лет.



Russian Journal of General Chemistry, vol. 86, No. 3, pp. 570-578, **2016**;

Pharmaceutical Chemistry Journal, vol. 50, No. 3, pp. 143-151, **2016**.

Руководитель работы – д. х. н., проф., А. В. Гарабаджиу (СПбГТИ(ТУ));
ответственный исполнитель – к. х. н., в. н. с. В. В. Белыхов (Технион – Израильский институт технологии, Хайфа, Израиль.)

1.4. Препараты для лечения заболеваний нервной системы

Новое нейропротекторное средство, стимулирующее нейрогенез

Институт физиологически активных веществ РАН (Черноголовка)

В 2017 г. в ИФАВ РАН успешно завершены доклинические испытания (в рамках Госконтракта № 14.N08.12.1027 в рамках Программы «Фарма-2020») оригинального нейропротекторного средства, проявившего также способность к стимулированию нейрогенеза в мозге взрослых животных. Соединение-лидер DF-302 (фторированное производное гамма-карболина) является мультитаргетным препаратом, воздействующим на широкий спектр мишеней ЦНС, связанных как с регуляцией когнитивных функций, так и участвующих в развитии процесса нейродегенерации. В частности, DF-302 потенцирует *in vitro* глутаматный AMPA-рецептор, связывается с 5-HT₆ рецепторами, ингибирует процесс скачка митохондриальной проницаемости, увеличивая кальциевую ёмкость митохондрий, снижает перекисное окисление липидов. DF-302 проявляет цитопротекторные свойства на моделях клеточной нейротоксичности *ex vivo*, а также нейропротекторные и когнитивно-стимулирующие свойства в экспериментах *in vivo*, в том числе в исследованиях на TauP301S-трансгенных мышях, и обладает улучшенной фармакокинетикой по сравнению с препаратом-прототипом Димебоном (период полувыведения из мозга – 15.26 ч для DF-302 и 2.59 ч для Димебона). Установлено, что введение DF-302 в условиях 21-дневного ультразвукового стресса снижает его депрессивный эффект, а двухнедельное введение DF-302 подавляет агрессию самцов в условиях острого социального стресса и уменьшает тревожность после пяти дней предаторного стресса. Выявлены необычные нейрорегенеративные свойства DF-302. Показано, что DF-302 предотвращает подавление нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа, вызванное стрессом: плотность Ki67-позитивных клеток, маркера нейрогенеза, снижается в зубчатой извилине после стресса как у контрольных, так и у получавших Димебон мышшей, но не меняется у мышшей, получавших DF-302. Более того, даже у мышшей без стресса DF-302 повышает уровень нейрогенеза выше контрольного уровня. Таким образом, разработан оригинальный кандидат для клинических испытаний на больных различными формами деменции и когнитивных нарушений, обладающий уникальным спектром нейропротекторной и нейрорепаративной активности при отсутствии сколько-нибудь выраженной токсичности.

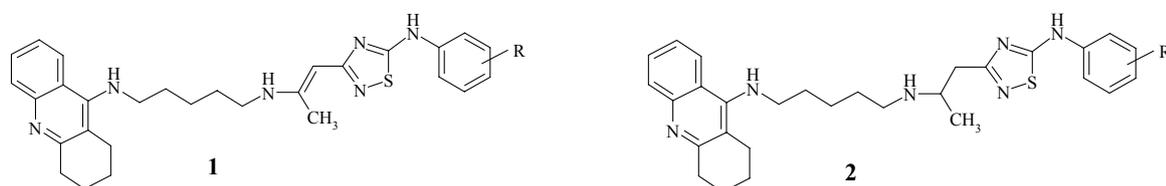
Руководитель работ – чл.-корр. РАН С.О. Бачурин.

Мультифункциональные препараты для терапии болезни Альцгеймера (БА)

Институт физиологически активных веществ РАН (Черноголовка)

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой мультифакторное заболевание. С учетом этого большой интерес представляет создание препаратов комбинированного действия, которые могли бы действовать одновременно на несколько мишеней, участвующих в патогенезе заболевания, в частности ингибировать холинэстеразы, блокировать агрегацию бета-амилоида, и при этом обладали бы антиоксидантными свойствами.

Синтезированы новые оригинальные конъюгаты 9-амино-1,2,3,4-тетрагидроакридина и 1,2,4-тиадиазола (**1**, **2**) с различными ароматическими заместителями в тиadiaзольном фрагменте:



Показано, что конъюгаты **1**, **2** обладают одновременно способностью: 1) высокоэффективно ингибировать АХЭ и БХЭ, проявляя селективность в отношении последней ($IC_{50}АХЭ = 0.4-3.6$ мкМ, $IC_{50}БХЭ=3-70$ нМ); 2) связываться с периферическим анионным сайтом АХЭ и эффективно вытеснять пропидий; 3) эффективно связывать свободные радикалы в АБТС-тесте. При этом конъюгаты **2** с аминовым фрагментом в спейсере обладали оптимальным эстеразным профилем (более эффективно ингибировали БХЭ и значительно слабее ингибировали карбоксилэстеразу, КЭ), тогда как конъюгаты **1** с енаминовым фрагментом проявляли более высокую способность связывать свободные радикалы. Вариация ароматического заместителя в тиadiaзольном фрагменте не влияла на биологическую активность конъюгатов. Соединения значительно слабее инги-

бирова́ли КЭ по сравнению с АХЭ и БХЭ, что свидетельствует о низкой вероятности проявления нежелательных лекарственных взаимодействий.

Полученные результаты показывают перспективность дальнейшей разработки синтезированных конъюгатов и оптимизации их структуры как с точки зрения мультифункциональной фармакологической активности, так и в плане повышения безопасности с целью создания на их основе эффективных и безопасных препаратов терапии БА и ряда других мультифакторных нейродегенеративных заболеваний.

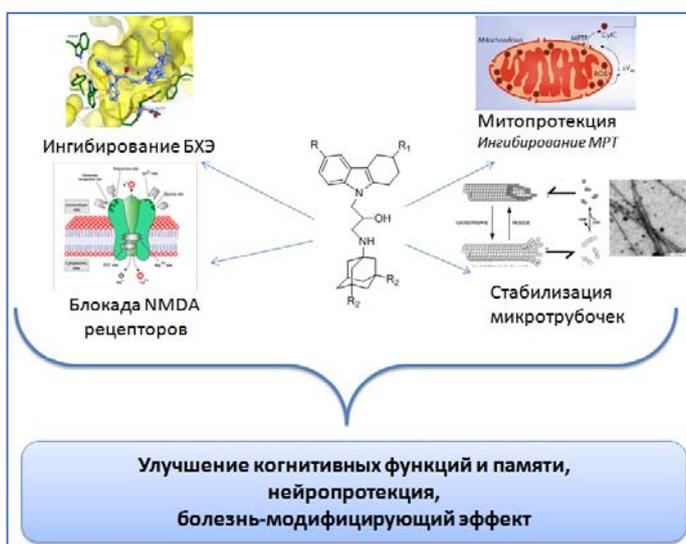
Публикации: G.F. Makhaeva, et al., *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 2017, Vol. 477, p. 405–409; Заявка на патент РФ № 2017138054 от 01.11.2017.

Руководитель работ – чл.-корр. РАН С.О. Бачурин; ответственные исполнители – к.х.н. Г.Ф. Махаева, к.х.н. А.Н. Прошин.

Новый мультитаргетный нейропротекторный препарат

Институт физиологически активных веществ РАН (Черноголовка)

В ИФАВ РАН разработан синтетический алгоритм конъюгирования нескольких фармакофорных лигандов, действующих на ключевые стадии патогенеза широкого спектра нейродегенеративных заболеваний. В ряду конъюгатов диметиламиноадамантиана (мемантина) и производных карбазола получены соединения, обладающие мультитаргетным действием на ряд ключевых мишеней, участвующих в патогенезе болезни Альцгеймера (Патенты РФ).



Для одного из соединений-лидеров этого ряда – ТГ-2113х – проведены детальные исследования его взаимодействия с комплексом мишеней *in vitro* и нейропротекторного потенциала на клеточных моделях *ex vivo*. Показано, что это соединение является стабилизатором микротрубочек, повышает устойчивость митохондрий к индукции скачка митохондриальной проницаемости и защищает нейрональные клетки от кальциевой токсичности, а также

является эффективным лигандом NMDA-подтипа глутаматных рецепторов и

селективным ингибитором бутирилхолинэстеразы. Нейропротекторные и когнитивно-стимулирующие свойства соединения-лидера ГГ-2113х подтверждены *in vivo* в экспериментах на моделях скополаминовой амнезии на крысах и мышах, а также на модели старческой деменции на 16-месячных мышах. В 2017 году начаты расширенные доклинические испытания этого препарата по Государственному контракту № 14.N08.11.0138 в рамках Программы «Фарма 2020».

Публикации: *Bachurin SO et al., Sci Rep. 2017;7:45627*

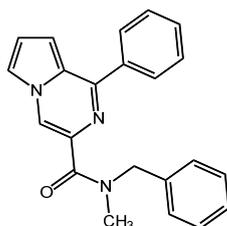
(<http://dx.doi.org/10.1038/srep45627>); Патенты РФ №№ 2608631, 2621348, 2608737.

Руководитель работ – чл.-корр. РАН С.О.Бачурин; ответственные исполнители – д.б.н. В.В. Григорьев, к.х.н. Е.Ф. Шевцова, к.х.н. Г.Ф. Махаева, к.х.н. В.Б.Соколов.

Анксиолитический пирролопиразин, лиганд TSPO

НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва)

Был сконструирован, синтезирован и фармакологически изучен новый лиганд TSPO – производное пирролопиразина, ГМЛ-1 (Патент РФ №2572076. Дата приоритета 26.03.2014).



ГМЛ-1

1. G.V. Mokrov et al. Design, synthesis and anxiolytic-like activity of 1-arylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamides, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2015, V. 23, PP. 3368–3378. 2. М. А. Яркова и др. Антидепрессивный и ноотропный эффекты оригинальных лигандов транслокаторного белка TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2017, том 80, № 4, стр. 3-7.

Радиолигандным методом установлено, что ГМЛ-1 обладает высокой аффинностью по отношению к TSPO ($K_i = 5,2 \cdot 10^{-8}$ М).

В экспериментах *in vivo* в стандартных фармакологических тестах на грызунах было продемонстрировано, что ГМЛ-1 обладает анксиолитической, антидепрессивной, ноотропной и нейропротективной активностями как при внутрибрюшинном, так и при пероральном введении. Установлено, что ГМЛ-1 не обладает характерными для диазепама седативным и миорелаксантным побочными эффектами. При длительном введении ГМЛ-1 не развивается толерантность, а отмена длительного применения ГМЛ-1 не приводит к развитию синдрома отмены.

ГМЛ-1 находится на завершающей стадии доклинических исследований в качестве анксиолитического средства (в рамках проекта Фарма 2020, ГК № 14.N08.12.0087).

Руководители работ – чл.-корр. РАН Т.А. Гудашева, академик РАН С.Б. Середенин; ответственный исполнитель – к.х.н. Г.В. Мокров.

**Пептидные антидепрессанты,
миметики мозгового нейротрофического фактора**
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва)

На основе оригинальной гипотезы о том, что разные петлеобразные структуры нейротрофинов взаимодействуют с одними и теми же рецепторами, но активируют разные пути сигналинга, был получен ряд миметиков мозгового нейротрофического фактора (BDNF).

При конструировании миметиков отдельных петель BDNF разработчики опирались на авторскую гипотезу о ведущей роли бета-изгибов петель (как наиболее экспонированных наружу) при взаимодействии с рецептором. Были синтезированы димерные дипептидные миметики бета-изгибов 1, 2 и 4 петель BDNF ГСБ-214 (гептаметилендиамид бис(*N*-моносукцинил-*L*-метионил-*L*-серина)), ГТС-201 (гексаметилендиамид бис(*N*-гексаноил-*L*-серил-*L*-лизина)) и ГСБ-106 (гексаметилендиамид би-(*N*-моносукцинил-*L*-серил-*L*-лизина)) соответственно.

Методом Вестерн-блот анализа было показано, что все миметики активируют специфический для BDNF TrkB рецептор, но имеют разную картину активации пострецепторных сигнальных путей.

ГСБ-214 селективно активировал PI3K/Akt, ГТС-201 селективно активировал MAP-киназный путь, а ГСБ-106 активировал оба сигнальных пути. Все миметики обладали нейропротекторной активностью, но только миметик ГСБ-106, активирующий оба сигнальных пути, обладал антидепрессивной активностью.

Соединение ГСБ-106 было отобрано для развития в качестве потенциально инновационного антидепрессанта. Доклинические исследования ГСБ-106, полный цикл которых будет завершен в текущем году, поддержаны Министерством образования и науки РФ в рамках программы «Фарма 2020» (Гос. контракт № 14.N08.12.0086).

Основные публикации: 1. Т.А. Gudasheva et al. Dipeptide Mimetic of the Brain-derived Neurotrophic Factor Prevents Impairments of Neurogenesis in Stressed Mice. *Bull Exp Biol Med.* 2017 Feb;162(4):454-457. 2. Т.А. Gudasheva et al. A novel dimeric dipeptide mimetic of the BDNF selectively activates the MAPK-Erk signaling pathway. *Dokl Biochem Biophys.* 2017 Sep;476(1):291-295. 3. Т.А. Gudasheva et al. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats. *Drug Des Devel Ther.* 2016; 10:3545-3553.

Руководители работ – чл.-корр. РАН Т.А. Гудашева, академик РАН С.Б. Середенин; ответственный исполнитель – к.б.н. П.Ю. Поварнина.

Нейропротекторное средство

НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва)

В НИИ фармакологии имени В.В. Закусова на основе 4-й петли эндогенного белка фактора роста нервов (NGF, nerve growth factor) создан димерный замещенный дипептид (соединение ГК-2), представляющий собой гексаметилендиамид бис(моносукцинил-глутамил-лизина) [Патент РФ №2410392, 2010; Патент США US 9,683,014 B2, 2017; Патент КНР CN 102365294 B, 2016].

Методом Вестерн-блот анализа было показано, что ГК-2 активирует специфические для NGF тирозинкиназные TrkA рецепторы и селективно активирует сигнальный путь PI3K/AKT, преимущественно вовлеченный в нейропротекцию, и не активирует MAPK/ERK путь, связанный с развитием ряда побочных эффектов полноразмерного нейротрофина. Нейропротекторная активность ГК-2 была выявлена *in vitro* и *in vivo* в ряде моделей заболеваний, в патогенез которых вовлечен дефицит NGF (болезни Альцгеймера и Паркинсона, церебральная ишемия, сахарный диабет).

В результате расширенного изучения специфической фармакологической активности на модели ишемического инсульта у крыс, вызванного транзиторной окклюзией средней мозговой артерии было установлено, что ГК-2 значительно снижает объем инфаркта мозга (на 20-60%) и улучшает неврологический статус в широком диапазоне доз (0.5-10 мг/кг, внутривенно). Существенным преимуществом ГК-2 перед применяющимися в клинике инсультов препаратами является большое «терапевтическое окно» (не менее 24 ч). Исходя из литературных данных о механизмах действия NGF и наших предварительных экспериментов, мы можем предположить, что ГК-2, подобно полноразмерному белку, положительно влияет на все этапы ишемического каскада, а также обладает нейрорегенеративными свойствами, что подтверждается сохранением активности при оставленном введении.

На настоящий момент успешно завершён полный цикл доклинических исследований ГК-2 (в рамках проекта Фарма 2020, ГК № 14.N08.12.0051).

Литература: P.Y. Povarnina et al. *Comparison of the Pharmacological Effects of Dimeric Dipeptide Nerve Growth Factor Mimetic GK-2 and Mexidol on the Model of Ischemic Stroke in Rats. Bull Exp Biol Med. 2017;164(2):173-176.* T.A. Gudasheva et al. *Dimeric dipeptide mimetics of the nerve growth factor Loop 4 and Loop 1 activate TRKA with different patterns of intracellular signal transduction. J Biomed Sci. 2015;22:106.*

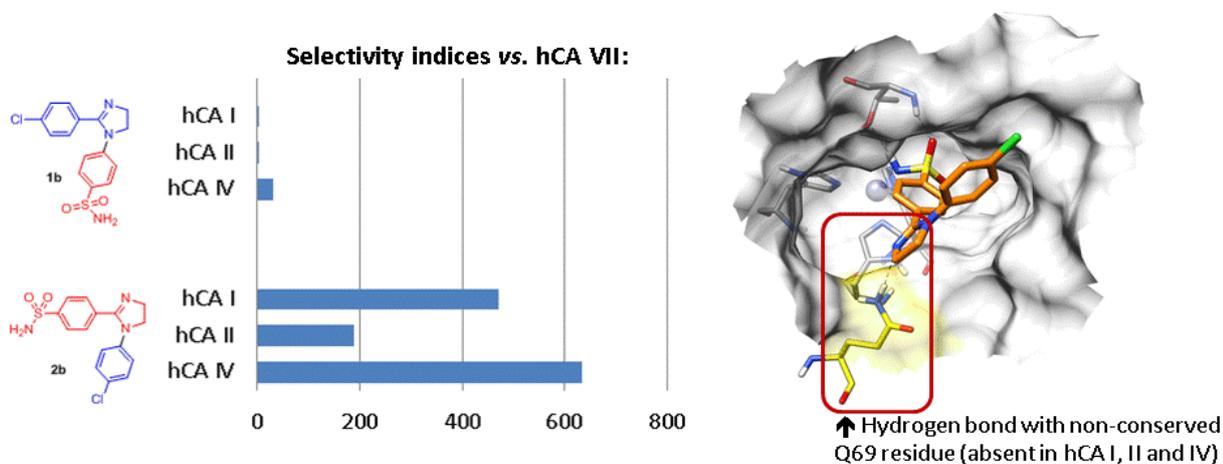
Руководители работ – чл.-корр. РАН Т.А. Гудашева, академик РАН С.Б. Середенин; ответственный исполнитель – к.б.н. П.Ю. Поварнина; исполнитель – к.б.н. А.В. Таллерова.

Анальгетики, ингибиторы карбоангидразы

Санкт-Петербургский государственный университет

Разработаны уникальные наномолярные ингибиторы карбоангидразы человека, имеющие высокую селективность в отношении изоформы hCA VII – перспективной биологической мишени для разработки препаратов для лечения нейропатической боли. Структурно новые ингибиторы связаны с исследованными ранее аналогами, но отличаются от последних положением ароматических групп относительно имидазолинового скаффолда. Столь незначительная модификация (потребовавшая, тем не менее, предварительной разработки специального метода – N-арилирования 2-имидазолинов по Чену-Эвансу-Ламу [Dar'in, D.; Krasavin, M. The Chan-Evans-Lam N-Arylation of 2-Imidazolines. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12514-

12519] привела к увеличению сродства и селективности ингибиторов именно к *hCA VII* в сотни раз. Такой результат, вероятно, объясняется возможностью образования водородной связи между ингибиторами нового поколения и аминокислотой Q69, которая присутствует только в изоформе *hCA VII*.



Kalinin, S. *et al.* *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 1105-1109.

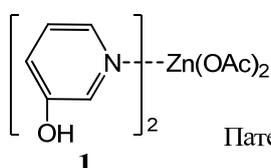
Руководитель – профессор РАН, д.х.н. М.Ю. Красавин (СПбГУ). Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 14-50-00069.

1.5. Различные виды фармакологической активности

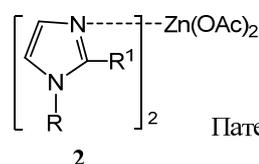
Антигипоксические средства

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
Институт фармации и трансляционной медицины
Первого Московского государственного медицинского университета
им. И.М. Сеченова*

Синтезированы и изучены (совместно с Институтом фармации и трансляционной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова) противогипоксические свойства комплексов 3-гидроксипиридина **1**, а также *N*-пропаргил- и *N*-алкенилимидазолов **2** с ацетатом цинка – структурных аналогов препарата Ацизол, недавно введенного в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС) в качестве антидота монооксида углерода. Изученные комплексы проявляют антигипоксическое действие при острой гипоксии разного генеза (гипобарической, гемической, гипоксии с гиперкапнией), увеличивая время жизни подопытных мышей в зависимости от структуры соединения, его дозы и вида гипоксии на 25-317% по сравнению с контрольными группами животных. Это выше, чем у известных антигипоксантов этомерзола, мексидола, нооглютила и гипоксена. Все соединения умеренно токсичны: ЛД₅₀ = 105-200 мг/кг. Исследованные комплексы представляют интерес в качестве новых перспективных антигипоксических средств, повышающих резистентность организма человека к кислородному голоданию.



Патент РФ 2631496 (2017)



Патент РФ 631496(2017)



BioNanoSci., 7 (2017) 338-339; *Росс. Мед. Журн.*, 23 (2017) 148-151.

Научные руководители – академик Б.А. Трофимов, к.ф.н. В.В. Тарасов; ответственные исполнители – д.х.н. Л.Н. Паршина, к.б.н. С.А. Шахмарданова.

**Инновационные таргетные лекарственные средства на этапе
официальных доклинических исследований**

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет

1. Доклинические исследования противомигренозного лекарственного средства, улучшающего мозговой кровоток с 5-НТ₂-антагонистическим действием, производного 2-метоксифенил-имидазобензимидазола.

2. Доклинические исследования антитромботического лекарственного средства с комбинированным механизмом действия - блокатора P2Y₁₂ рецептора и ингибитора синтеза тромбоксана A₂, на основе производного 9-дигидрофенацил-дигидроимидазобензимидазола.

3. Доклинические исследования H₂-гистаминоблокирующего лекарственного средства, снижающего геликобактероподобные повреждения, на основе производного бензимидазола.

4. Доклинические исследования лекарственного средства для лечения нарушений мозгового кровообращения на основе производного хиназолина.

5. Доклинические исследования лекарственного средства на основе пиридинового производного бензофенона для лечения ВИЧ-1 инфекции.

6. Доклиническое изучение лекарственного средства для лечения нейродегенеративных заболеваний на основе хиназолина, подавляющего активность индуцибельной NO-синтазы.

7. Доклинические исследования лекарственного средства для лечения (коррекции) дементных изменений, связанных с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения на основе нового производного а-пирролидона.

8. Доклинические исследования лекарственного средства на основе производного глутаминовой кислоты для лечения ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности.

Руководитель – академик А.А. Спасов.

**Инновационные таргетные лекарственные средства на этапе официальных
доклинических исследований**

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

1) Доклинические исследования противоопухолевого лекарственного средства – композиции доксорубицина и олигоэфирполиольного ингибитора

обратных транспортеров клеток с множественной лекарственной устойчивостью. Сроки выполнения: 2014 – 2016 гг.

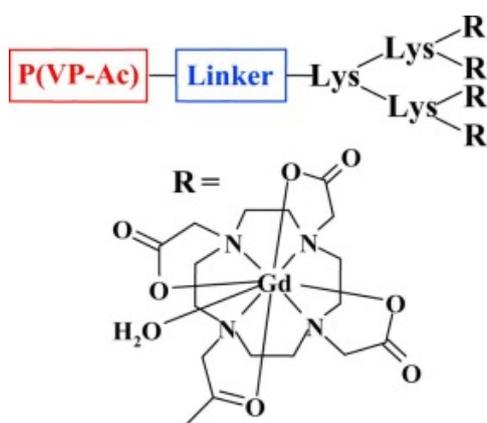
- 2) Доклинические исследования таргетного препарата для лечения ревматических заболеваний и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Сроки выполнения: 2015 – 2017 гг.
 - 3) Доклинические исследования лекарственного средства – антибактериального препарата фторхинолонового ряда, для профилактики и терапии внутри- и внебольничных инфекций, вызываемых полирезистентными штаммами *Staphylococcus*. Сроки выполнения: 2015 – 2017 гг.
 - 4) Доклинические исследования лекарственного средства на основе производного пиридина для лечения грибковых заболеваний. Сроки выполнения: 2016 – 2018 гг.
 - 5) Доклинические исследования лекарственного средства, действующего на НМДА-рецептор (ионотропный рецептор глутамата) и ГАМК-рецепторы, для лечения эпилепсии. Сроки выполнения: 2017 – 2019 гг.
 - 6) Доклинические исследования катионного антисептического средства, действующего на фосфолипиды и фосфолипид-белковые конъюгаты клеточной стенки или мембраны микроорганизмов, для профилактики и терапии инфекционных заболеваний. Сроки выполнения: 2017 – 2019 гг.
- Руководитель работ – д.х.н. Штырлин Ю.Г.

1.6. Диагностические и тераностические препараты

Контрастирующий агент для магниторезонансной томографии

Институт высокомолекулярных соединений РАН

С целью получения контрастирующего агента для магниторезонансной томографии (МРТ), способного накапливаться в пораженных тканях (раковых опухолях), методом «клик»-химии (гидразонная лигация) проведена модификация альдегидсодержащих сополимеров винилпирролидона дендронами на основе лизина с четырьмя хелатирующими остатками DOTA (1,4,7,10-тетраазициклододекантетрауксусная кислота), содержащими с ионы Gd^{3+} . Показано, что по сравнению с низкомолекулярными комплексами DOTA релаксационная способность (R1) полученного контрастирующего агента примерно в 1.5 раза выше для магнитного поля 9.4 Т (доклинические исследования на грызунах) и примерно в 2.5 раза выше для магнитного поля 1.4 Т, используемого в медицинской практике. Различие в релаксационных способностях контрастирующего агента в различных полях связано с ограничением молекулярной подвижности комплексов DOTA при их связывании с полимером. Таким образом, полученные контрастирующие агенты перспективны для использования в диагностике методом МРТ.



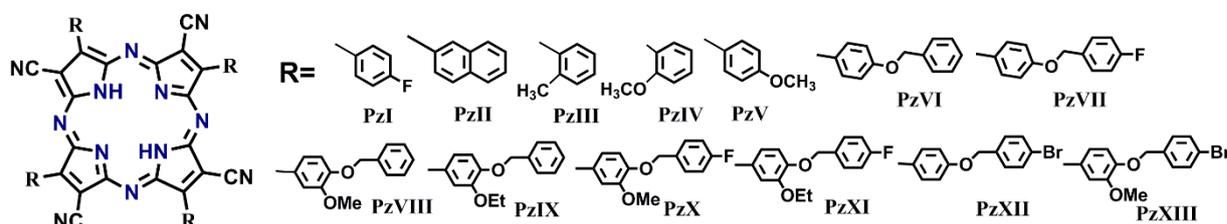
Eur. Polymer J., 92 (2017) 117-125.

Руководитель работы – член-корр. РАН, д.х.н., проф. Е.Ф. Панарин; исполнители – д.х.н. С.В. Буров, к.ф-м.н. А.В. Добродумов.

Многофункциональные противораковые препараты на платформе новых цианоарильных порфиразиновых пигментов

Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН

Получена серия новых флуоресцентных тетра(арил)тетрацианопорфиразиновых пигментов, перспективных для создания инновационных персонализированных биомедицинских технологий. В серии экспериментов на модельных раковых опухолях мышей *in vivo* и *in vitro* были продемонстрированы возможности использования полученных соединений в качестве основы для новых эффективных многофункциональных медицинских препаратов: 1) агентов бимодальной диагностики с использованием флуоресцентного и магнитно-резонансного биоимиджинга; 2) сенсibilизаторов для фотодинамической терапии рака, обеспечивающих высокую выживаемость экспериментальных животных, подвергшихся терапевтической процедуре; 3) чувствительных оптических сенсоров внутриклеточной и внутритканевой вязкости, позволяющих вести неинвазивный оптический мониторинг ФДТ в режиме реального времени. Полученные соединения являются весьма перспективной платформой для новых медицинских препаратов, направленных на терапию онкологических заболеваний.



Изображения экспериментальных животных (мышей Balb/c) после ФДТ с использованием фотосенсибилизатора **Pz1**, опухоль отмечена пунктирной линией; мыши, подвергшиеся ФДТ, после полного выздоровления (спустя 6 месяцев).

BBA - General Subjects, 1861 (2017) 3120, Scientific Reports, 7 (2017) 41097. Патент RU 2621710 C1.

Руководитель и ответственный исполнитель – Клапшина Л.Г.; исполнители – Григорьев И.С., Лермонтова С.А., Ладилина Е.Ю. (Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН).

2. НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

2.1. Низкомолекулярные синтетические соединения

Противотуберкулезный препарат Перхлозон[®] и его структурные аналоги *Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН*

Недавно создан новый высокоэффективный противотуберкулезный препарат Перхлозон[®] (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат), активный к полирезистентным штаммам туберкулеза. Разработан экологичный способ его получения (патент РФ № 2476426 2013). Препарат выпускается АО Фармасинтез. Перхлозон[®] включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения в РФ на 2018 год (распоряжение Правительства РФ от 28.10.2017 г. №2323-р). Осуществлен направленный синтез ранее неизвестных семейств новых структурных аналогов препарата Перхлозон[®].

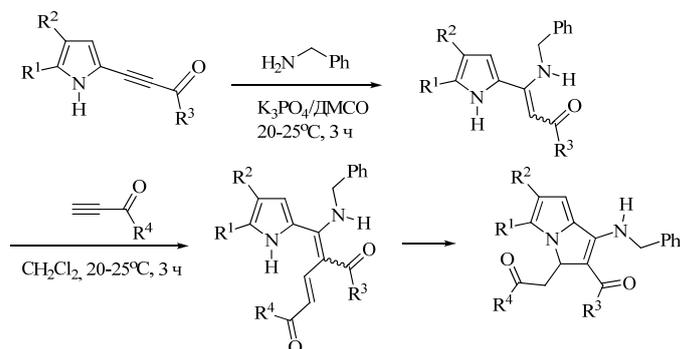


Научный руководитель – академик Б.А. Трофимов; ответственные исполнители – д.х.н., профессор С.В. Амосова, д.х.н., профессор В.А. Потапов.

Синтез 1-аминопирролизинов – аналогов митомицина С *Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН*

На основе доступных ацилэтенилпирролов разработан высокоэффективный метод синтеза 1-аминопирролизинов – аналогов митомицина С (цитостатического препарата из группы противоопухолевых антибиотиков). Наличие в структуре синтезированных пирролизинов высокорекреационноспособных amino- и keto- групп принципиально усиливает их синтетическую значимость и расширяет

границы практического применения, в том числе в качестве прекурсоров противоопухолевых препаратов.



R¹ = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3-FC₆H₄, 2-FC₆H₄;
R² = H; R¹ - R² = (CH₂)₄; R³, R⁴ = Ph, 2-фурил, 2-тиенил

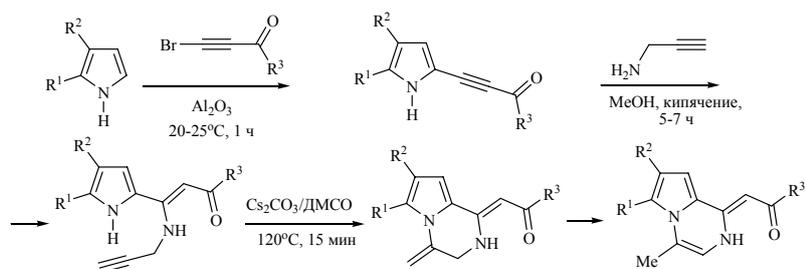
Org. Lett. – 2017. – V. 19, № 7. – P. 1586-1589

Научный руководитель – академик Б.А. Трофимов; ответственные исполнители – д.х.н. Л.Н. Собенина, к.х.н. Д.Н. Томилин.

Синтез новых пирроло[1,2-а]пипразинов

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН

Разработана стратегия синтеза пирроло[1,2-а]пипразинов с еноновыми заместителями, включающая некаталитическое кросс-сочетание пирролов с бромэтинилкетонами в среде твердого оксида алюминия, нуклеофильное присоединение к образующимся 2-ацилэтинилпирролам пропаргиламина и последующую основно-катализируемую внутримолекулярную циклизацию N-пропаргилпирролиленаминов. Ввиду высокой фармацевтической активности пирроло[1,2-а]пипразинов, найденный подход открывает новые перспективы для получения анти-ВИЧ, противоопухолевых и антибактериальных препаратов.



R¹ = H, Ph, 2-, 3-, 4-FC₆H₄; R² = H; R¹ - R² = (CH₂)₄; R³ = Ph, 2-фурил, 2-тиенил

Synthesis, 2017, – V. 49. – P. 4065-4081.

Научный руководитель – академик Б.А. Трофимов; ответственные исполнители – д.х.н. Л.Н. Собенина, Е.Ф. Сагитова.

Синтез биологически активных азидов и тетразолов

Санкт-Петербургский государственный технологический институт

Азиды и тетразолы – наиболее яркие представители высокоазотистых линейных и гетероциклических систем. Как те, так и другие вошли в число наиболее привлекательных объектов клинической практики и сопутствующих научных дисциплин. С конца 80-х годов прошлого века и по настоящее время активные фармацевтические ингредиенты лекарственных средств (АФИ), содержащих азидную группу и тетразольный фрагмент, занимают устойчивые позиции на фармацевтическом рынке. Среди лекарственных средств, АФИ которых содержат азидный фрагмент, следует упомянуть Ретровир (Тимазид, АЗТ, 3'-азидо-2,3'-дидезокситимидин), первое лекарственное средство против ВИЧ (СПИДа). В 21-м веке, как отмечает ВОЗ, очевидны успехи на фармацевтическом рынке тетразолсодержащих лекарственных средств. В первую очередь это Лозартан и его аналоги (гипотензивные средства нового поколения – ингибиторы АТФ-2). На рынке антигистаминных лекарственных средств лидируют Тазанопласт и Пранлукаст (эффективно блокирующие H₁, H₂, H₃-рецепторы тучной клетки). Азиды и тетразолы в последние годы уверенно занимают лидирующие позиции и в других направлениях терапии заболеваний различной этиологии, а также в медицинской химии и индустрии лекарственных средств.

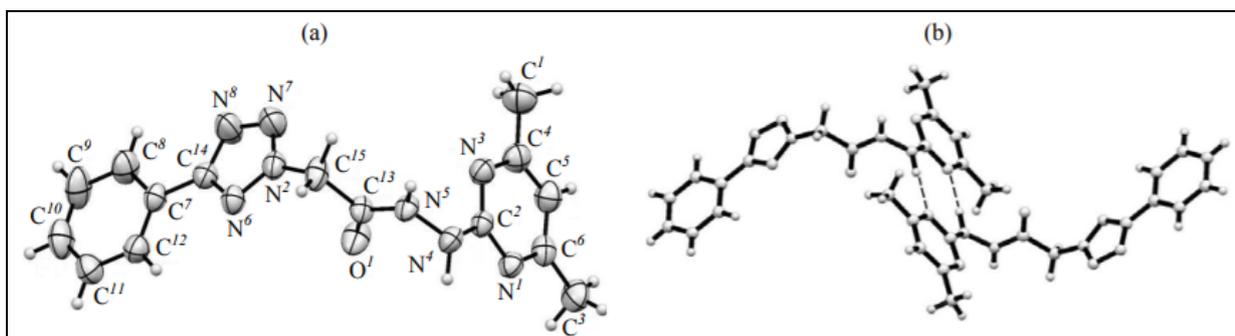
Научная школа СПбГТИ(ТУ) занимает ведущие мировые позиции в области химии и технологии высокоазотистых соединений. Благодаря успешным научным решениям, технологическим разработкам объединенного коллектива, (СПбГТИ(ТУ), ИМБ им. В.А. Энгельгардта (РАН), СКТБ «Технолог») в кратчайшие сроки было организовано производство импортозамещающего лекарственного средства Тимазид, что способствовало сдерживанию распространения пандемии СПИДа из-за проблем с обеспечением отечественных клиник оригинальным препаратом Ретровир (Wellcome Foundation LTD). Разработки СПбГТИ(ТУ) в части формирования и введения в субстраты современных лекарственных средств тетразольного фрагмента используются сегодня лидерами фармацевтической индустрии (Pfizer, Astra Zeneca, DuPont и др.).

В 2017 году в наиболее значимом научном издании, посвященном различным разделам химии гетероциклических соединений – Advance Advances in Heterocyclic Chemistry – опубликован обзор и анализ научной литературы за 2009 – 2016 год в области химии тетразола. Этот материал был призван охватить все основные события, которые произошли в химии тетразола за период времени последующий после публикации энциклопедии СНЕС-III под редакцией великого ученого-химика Алана Катрицкого. Детально проанализирована область химии тетразола, связанная с медицинской химией. Сам факт приглашения авторов (Островский В.А., Колдобский Г.И., Трифонов Р.Е.) к участию в фундаментальных изданиях [2,3] свидетельствует о лидирующей роли ученых СПбГТИ(ТУ) в данном направлении химии гетероциклических соединений и медицинской химии. Среди оригинальных направлений химии высокоазотистых соединений, развиваемых в СПбГТИ(ТУ) в содружестве с Российско-Армянским Славянским университетом (Ереван), а также с коллегами из ИОС УрОРАН следует отметить поиск новых лекарственных кандидатов в ряду неаннелированных тетразолопиримидинов.

В 2017 году удалось сделать важный шаг в этом направлении: синтезировать первые представители неаннелированных тетразолопиримидинов, тетразольный и пиримидиновый фрагменты которых разделены специально подобранными ликерными (спейсеры) группами. Молекулярная структура спейсеров, определенная с помощью компьютерного 3D-QSAR прогноза, позволяет рассчитывать на проявление полезной биологической активности соединений-лидеров. Эти соединения, по данным компьютерного прогноза, перспективны для лечения неинсулинового диабета, заболеваний ЦНС и вирусных инфекций. В настоящее время образцы соединений нового ряда переданы для исследований *in vitro* и *in vivo* биологической активности в ФБУН НИИЭМ им. Пастера (Санкт-Петербург). Ведутся переговоры о проведении в 2018 г. систематических исследований синтезированных в СПбГТИ(ТУ) неаннелированных тетразолопиримидинов в профильных научных лабораториях: Центре экспериментальной фармакологии ХФА (Санкт-Петербург), НОЦ ХимБИ (г. Пермь).

Наконец, в 2017 году преодолен барьер, препятствующий синтезу и функционализации арилэтинилтетразолов, привлекательных объектов для конструирования и синтеза перспективных объектов медицинской химии. В сотрудничестве с научной группой из СПбГЛУ им. С.М. Кирова удалось применить суперэлектрофильную активацию с применением суперкислоты Бренстеда для проведения гидроарилирования 5-этинилтетразолов. Это научное решение открывает путь для направленного синтеза и следования биологической ак-

тивности новых, перспективных объектов медицинской химии, содержащих в молекулярной структуре тетразольный цикл.



Russian J. Org. Chem., 2017, Vol. 53, No. 11, pp. 1766–1768; *Russ. J. Org. Chem.*, 2017, vol. 53, N9, 1275-1437; *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Eds: C.F.V. Scriven, Ch.A. Ramsden, Academic Press (An imprint of Elsevier), 2017, v.123, p.1-62. ISBN: 978-012-812092-7. ISSN: 0065-2725; *Comprehensive heterocyclic chemistry III*; A. R. Katrizky, C. A. Ramsden, E. F.V. Scriven, and R. J.K.Taylor, Eds.; Elsevier: Oxford, 2008; Vol.6. , pp 257-424.; *Synthesis*, 2017, Vol.49, N3, p.579-586.

Руководитель работы – д. х. н., проф. В.А. Островский (СПбГТИ(ТУ)); ответственные исполнители – д. х. н., проф. Р.Е. Трифонов; к.х.н., доц. Е.А. Попова, асп. О.М. Нестерова.

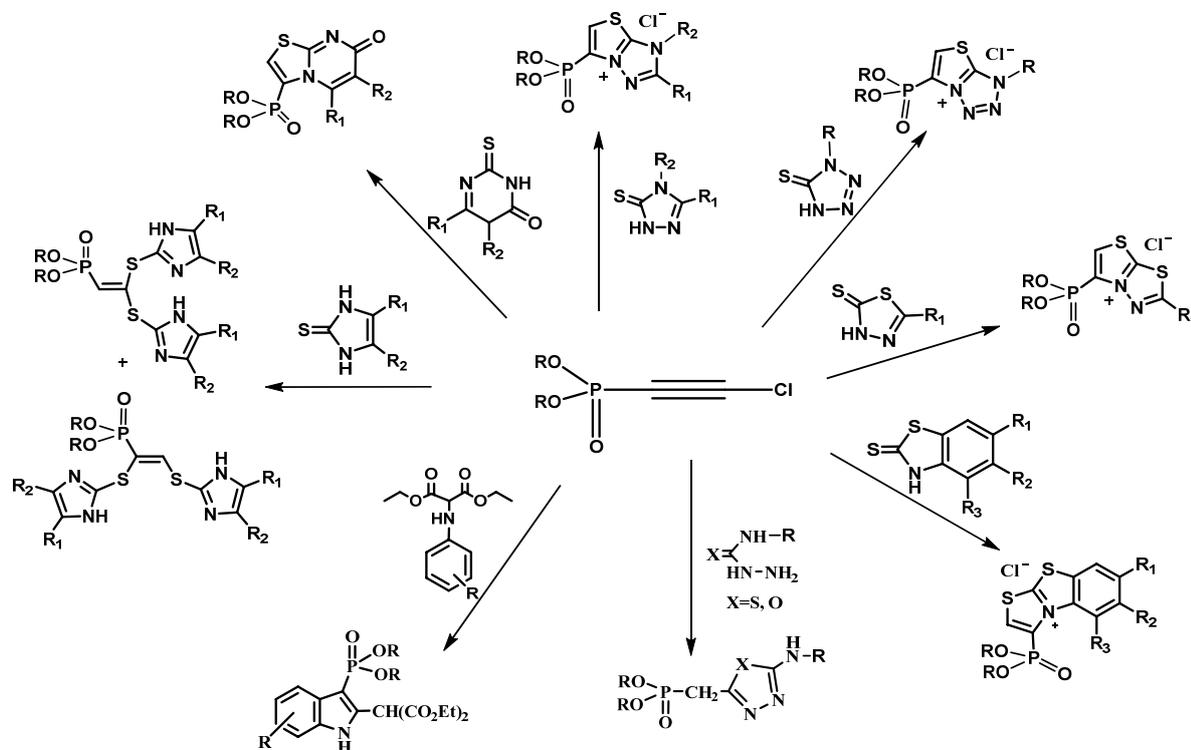
Синтез фосфорсодержащих конденсированных N,S-гетероциклических структур

Санкт-Петербургский государственный технологический институт

К настоящему времени в общем арсенале всех лекарственных препаратов гетероциклические соединения, в том числе азот- и серосодержащие, занимают первое место. Надо отметить, что наличие атома серы в органических соединениях не только обуславливает их высокую физиологическую активность, но и зачастую приводит к снижению токсичности вследствие легкой окисляемости ее производных в организме. Поэтому серосодержащие соединения, в том числе и конденсированные N,S-гетероциклы, входят в базу лекарственных средств современной медицины в качестве эффективных антибактериальных, противовирусных и противотуберкулезных препаратов. Существенным недостатком этого класса лекарств является их низкая растворимость в воде и медицинских растворах.

Хорошо известно, что многие фосфорорганические соединения проявляют в силу своей биосовместимости высокую биологическую активность и некоторые из них занимают достойное место среди лекарственных препаратов. Сочетание конденсированных N,S-гетероциклов и фосфорсодержащего фрагмента в одной молекуле может привести к еще большему многообразию ценных биологических свойств, в том числе к снижению токсичности, повышению биодоступности, растворимости и синергетическому усилению уже имеющихся видов активности. Это достигается за счет высокой полярности данной группы и исключительной биологической роли атома фосфора в процессах, протекающих в живых объектах.

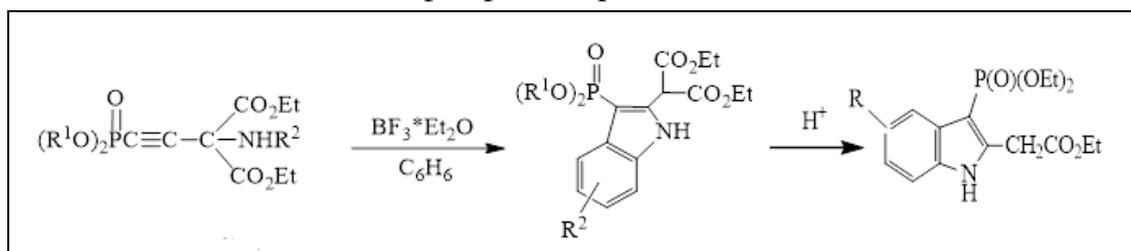
Синтез фосфорсодержащих конденсированных N,S-гетероциклических структур может проходить двумя путями: фосфорилированием уже готовых гетероциклических структур или формированием гетероцикла с одновременным фосфорилированием. Второй путь имеет единичные примеры. Проведенные на кафедре органической химии систематические исследования реакций хлорэтинфосфонатов с различными тионазолами открыли новый путь селективного образования фосфорилированных конденсированных гетероциклических структур атомэкономной реакцией хлорэтинфосфонатов с тионполиазолами и в некоторых случаях селективного синтеза гетероциклодержащих линейных структур:



Некоторые представители полученных нами линейных структур показали высокую биологическую активность. Так, биологические испытания, выполненные в Технионе (Израильском институте технологии) показали, что Z-

диэтил(1,2-бис {[1-фенил-1*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил]сульфанил}этинил)фосфонат обладает высокой противогрибковой активностью и его можно рассматривать как структурный аналог известного триазольного антифунгального антибиотика флуконазола, широко применяемого в медицинской практике для лечения различных микозов.

Производные индола входят в структуру широкого ряда природных соединений и являются незаменимыми объектами исследований в фармакологической химии. Сочетание в одной молекуле фармакофорных индольного и фосфорного фрагментов позволяет ожидать проявления у подобных соединений новых полезных свойств в биологическом аспекте. Как показывает анализ литературных данных, способы получения фосфорилированных индолов ограничены и базируются в основном на введении фосфорной группы в индольное кольцо. Проведенные нами исследования открыли оригинальный путь синтеза новых 3-фосфонилированных индолилмалонатов через катализируемую эфираом трибромидом бора внутримолекулярную циклизацию диэтил-2-[(диалкоксифосфорил)этинил]-2-(ариламино)малонатов, декарбоксилированием которых можно получить еще один тип новых фосфонилированных индолов:



Tetrahedron Letters, 2017, vol. 58, pp. 2997–3001

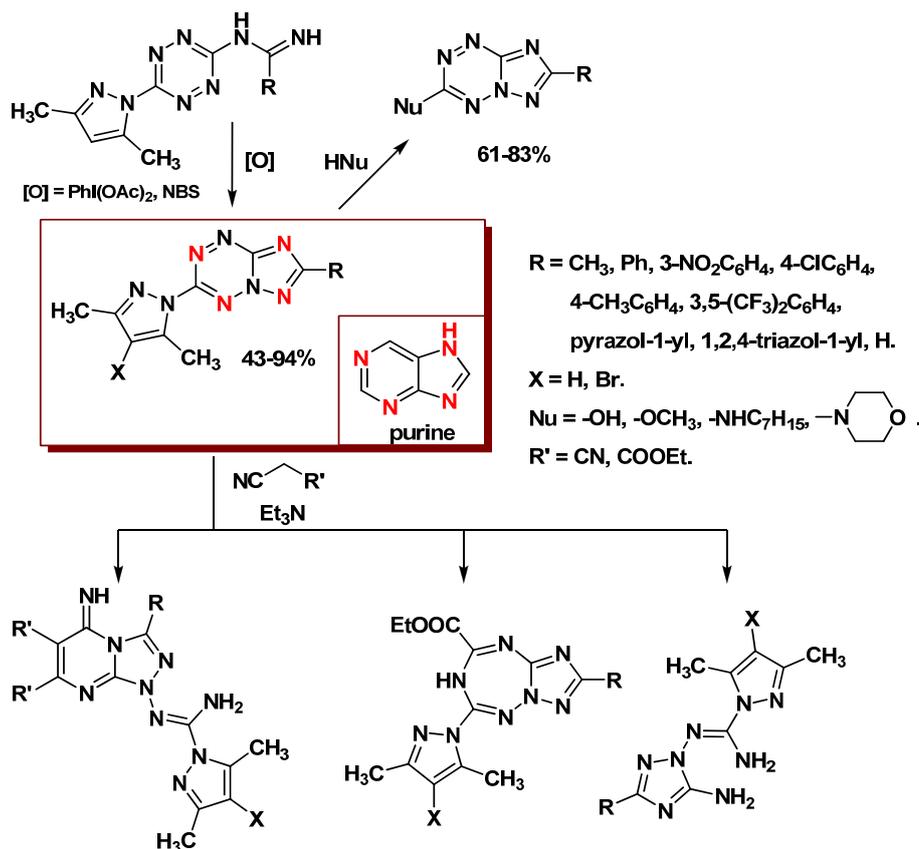
Руководители работы – к.х.н., с.н.с. А.В. Догадина; д.х.н., проф. А.В. Гарабджиу; ответственные исполнители – асп. А.В.Егорова; Н.Б. Викторов, к.х.н. Г.Л. Старова, к.х.н. Н.И. Свинтицкая.

Синтез производных новой гетероциклической системы [1,2,4]триазоло[1,5-*b*][1,2,4,5]тетразина

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН

Разработан способ получения производных новой гетероциклической системы [1,2,4]триазоло[1,5-*b*][1,2,4,5]тетразина, являющейся полиазотсодержащим аналогом пурина. Проведена модификация полученных производных в реакциях с N- и O-нуклеофилами. Выявлено, что под действием СН-кислот, таких как ма-

лононитрил и циануксусный эфир, триазоло[1,5-*b*][1,2,4,5]тетразины не образуют продукты *ipso*-замещения. Вместо этого реализуется атака С-нуклеофила по атому азота тетразинового цикла с последующим его раскрытием или рециклизацией в триазоло[4,3-*a*]пиримидиновую или триазоло[1,5-*b*][1,2,4,6]-тетразепиновую систему. Выявлена активность производных триазоло[1,5-*b*][1,2,4,5]тетразина (МІС 0.38-1.5 мкг/мл) в отношении мицелиальных антропофильных и зооантропофильных грибов дерматофитов (*Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*), превышающая активность флуконазола.



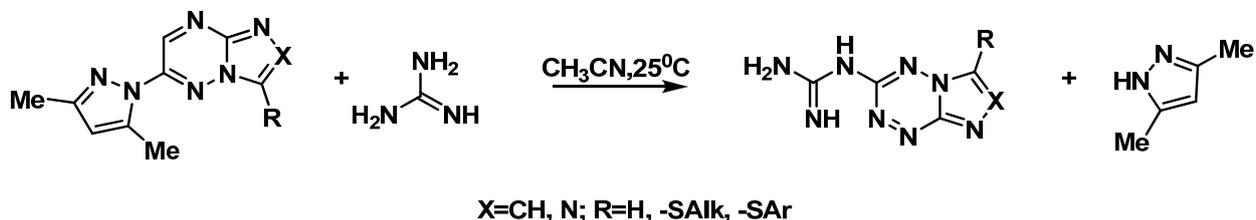
Руководитель работы – академик В.Н. Чарушин; ответственный исполнитель – к.х.н. Г.Л. Русинов; исполнители – к.х.н. С.Г. Толщина, А.В. Коротина, к.х.н. Р.И. Ишметова (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН) совместно с Уральским НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии (д.мед.н. Н.П. Евстигнеева, к.б.н. Н.А. Герасимова).

Синтез 3-гуанидиноазоло[1,2,4,5]тетразинов

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН

С использованием в качестве исходных субстратов 3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразина и 3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)[1,2,4]-

триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразина, а также их 6-замещенных производных разработан эффективный способ введения гуанидинового фрагмента в азо-ло[1,2,4,5]тетразиновую систему. Целевые продукты, образующиеся с количественными выходами, хорошо растворимы в воде, что увеличивает их биодоступность.



Для синтезированных 3-гуанидиноазоло[1,2,4,5]тетразинов исследована в опытах *in vitro* антибактериальная активность в отношении грамотрицательных бактерий *Neisseria gonorrhoeae*. Выявлены высокоактивные вещества с МИК в диапазоне 3.9-15.6 мкг/мл. У широко используемого в медицинской практике в Российской Федерации и зарубежом лекарственного препарата спектиномицина минимальная ингибирующая концентрация равна 16.0 мкг/мл. Ряд соединений из этой серии обладает антигликирующим действием, превосходящим аналог по действию аминокуанидин, что вселяет надежду на их использование в практической медицине для профилактики болезней, вызываемых накоплением в организме продуктов неферментативного взаимодействия белков с глюкозой, таких как атеросклероз, сердечная недостаточность, ревматоидный артрит, болезни Альцгеймера и Паркинсона, а также диабет.

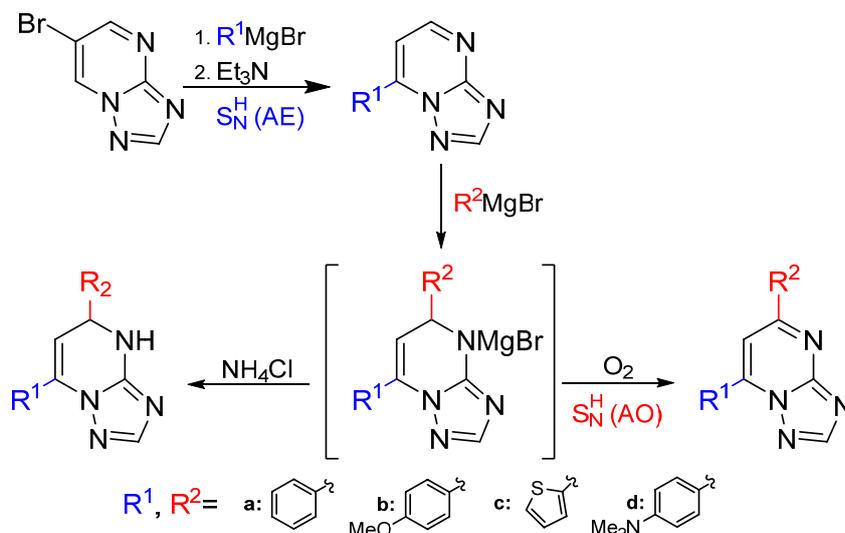
Руководитель работы – академик О.Н. Чупахин, ответственный исполнитель – к.х.н. Г.Л. Русинов, исполнители – к.х.н. Р.И. Ишметова, м.н.с. Н.К. Игнатенко (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН) совместно с Уральским НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии (д.мед.н. Н.П. Евстигнеева, к.б.н. Н.А. Герасимова) и Волгоградским государственным медицинским университетом (академик А.А Спасов, к.мед.н В.А. Бабкова).

Получение новых 5,7-замещённых [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН

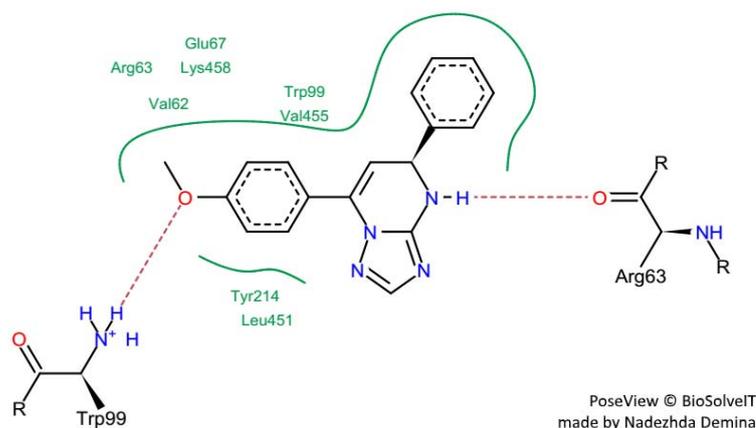
Для получения 5,7-замещённых [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов (ТАРPs) был применён новый подход, заключающийся в прямом (гет)арилировании ТАР кольца. Методика представляет собой последовательное присоединение реакти-

вов Гриньяра с ароматизацией полученных σ^H -аддуктов, протекающей по механизму элиминирования или окисления (S_N^H (AE) или S_N^H (AO) процесс, соответственно).



C-H Функционализация TAPs по C-7 и C-5 с помощью реактивов Гриньяра
(*Tetrahedron*, 73 (2017) 5500-5508).

Описанный подход позволил получить большой ряд новых TAPs, которые показали себя в качестве перспективных агентов для лечения сахарного диабета 2-го типа. Так, соединение, представленное на Рис. 2, статистически значимо повышает активность ГК в диапазоне концентраций 10–300 мкМ, а в концентрациях более 50 мкМ превышает активность препарата сравнения PF-04937319. Также данное соединение концентрационно-зависимо ингибирует активность дипептидилпептидазы типа 4 с величиной IC_{50} 39.74 мкМ.



2D диаграмма взаимодействия лиганда с аминокислотными остатками сайта связывания глюкокиназы

Руководитель работы – академик О.Н. Чупахин.

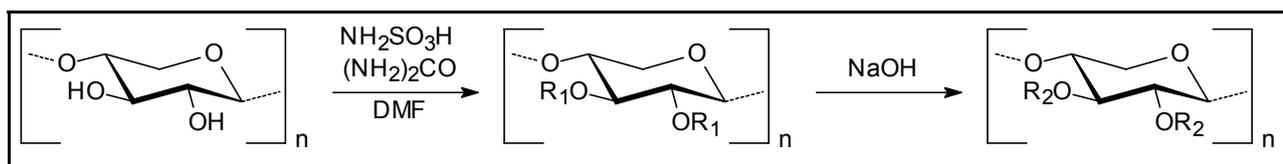
Новый способ синтеза биологически активных сульфатов ксилана

Институт химии и химической технологии СО РАН,

Федеральный исследовательский центр

“Красноярский научный центр СО РАН”

Разработан новый экологически безопасный способ сульфатирования ксилана. Метод основан на сульфатировании ксилана сульфаминовой кислотой в N,N-диметилформамиде в присутствии мочевины. По сравнению с известными методиками синтеза предлагаемый способ позволяет использовать менее агрессивный сульфатирующий реагент – сульфаминовую кислоту – и заменить токсичные растворители пиридин и уксусный ангидрид на менее токсичный N,N-диметилформамид. Сульфаты ксилана обладают антикоагулянтной активностью и гиполипидемическими свойствами и могут применяться для профилактики и лечения атеросклероза.



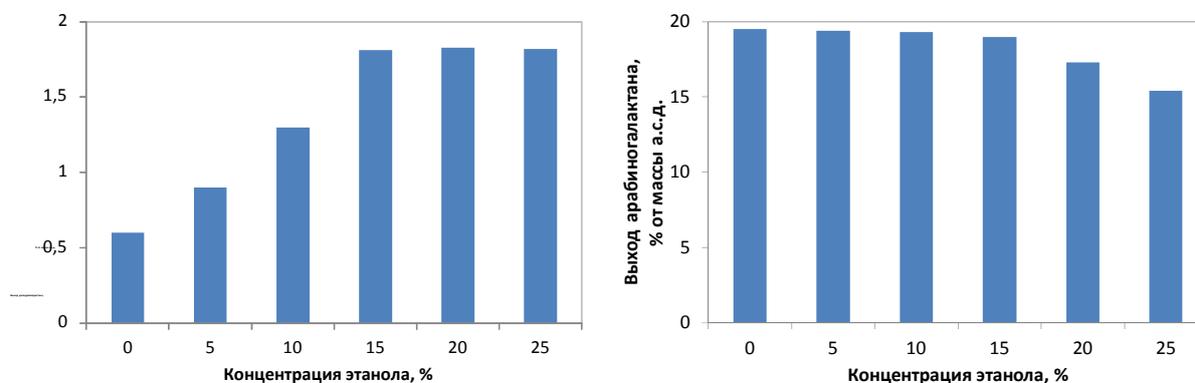
Дрозд Н.Н., Кузнецова С.А., Левданский В.А., Михайленко М.А. Влияние сульфатов ксилана на коагуляцию плазмы крови человека. Бюллетень Экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164, №8. С. 184-187. Патент РФ № 2620597. Способ сульфатирования ксилана древесины берёзы сульфаминовой кислотой / Левданский В.А., Левданский А.В., Кузнецов Б.Н.; опубли. 29.05.2017. Бюл № 16.

Руководитель работы – зав. лаб., д.х.н. Б.Н. Кузнецов; исполнители – д.х.н. В.А. Левданский, д.х.н. С.А. Кузнецова, к.х.н. А.В. Левданский (Институт химии и химической технологии СО РАН, Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр СО РАН”).

Одностадийный способ получения дигидрокверцетина и арабиногалактана из древесины лиственницы

*Институт химии и химической технологии СО РАН,
Федеральный исследовательский центр
“Красноярский научный центр СО РАН”*

Разработан одностадийный экологически безопасный метод получения из древесины лиственницы биологически активных дигидрокверцетина (ДКВ) и арабиногалактана (АГ), основанный на их одновременной экстракции из древесины лиственницы водным раствором этанола. Установлено, что максимальные выходы ДКВ (1.8 %) и АГ (19.0 %) достигаются при экстракции древесины 15%-ным этанолом. Применение предварительной механической обработки древесины лиственницы в планетарной мельнице в течение 2 мин позволяет сократить продолжительность извлечения ДКВ и АГ с 2 ч до 0.5 ч. Дигидрокверцетин и арабиногалактан могут быть использованы в фармацевтической промышленности. ДКВ обладает антиоксидантным, капилляроукрепляющим и противовоспалительным действием. АГ проявляет гастропротекторные, мембранотропные свойства, обладает иммуномодуляторной активностью.

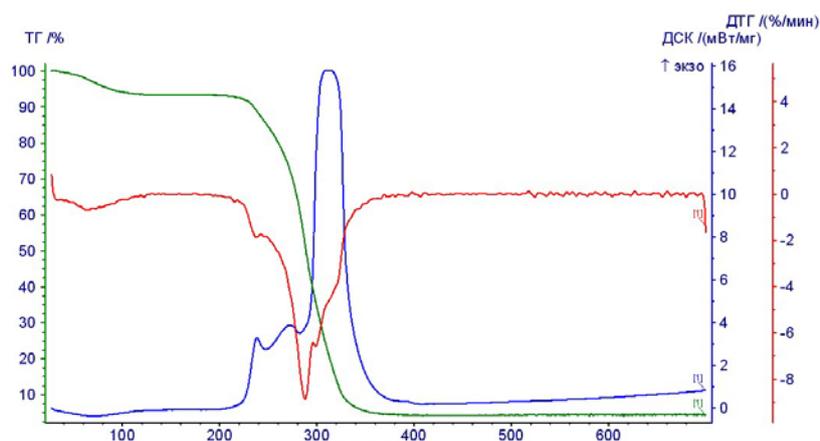


Руководитель работы – зав. лаб., д.х.н. Б.Н. Кузнецов; исполнители – д.х.н. В.А. Левданский, к.х.н. А.В. Левданский (Институт химии и химической технологии СО РАН, Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр СО РАН”).

Новый комплекс на основе *цис*-диамин(циклобутан-1,1-дикарбоксилат-О,О')платины(II) с арабиногалактаном

Институт химии и химической технологии СО РАН, Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр СО РАН"

Впервые изучено взаимодействие карбоплатина (*цис*-диамин(циклобутан-1,1-дикарбоксилат-О,О')платина(II)) с арабиногалактаном молекулярной массы 16 кДа при 25 и 90°C. Продукт взаимодействия охарактеризован методами РФА, ИК-спектроскопии, термогравиметрии (рисунок) и УФ-спектрофотометрии. Найден условия его выделения с максимальной чистотой и выходом 95 %. Рассчитанное по данным термогравиметрии содержание платины в препарате – 1.3 %. Полученный препарат планируется исследовать на противоопухолевую активность.



Руководитель работы – к.х.н. А.К. Старков; исполнители – к.х.н. Н.И. Павленко, н.с. Г.А. Кожуховская (Институт химии и химической технологии СО РАН, Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр СО РАН").

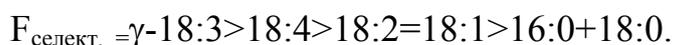
Исследование состава семян растения *Pulmonaria obscura* (медуница темная) Уфимский институт химии РАН

В продолжение поиска среди растений сем. Boraginaceae Juss. источников, богатых полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) – α -линолевой кислоты (ЛК, ω -6 18:2 - 9,12 - октадекадиеновая), α -линоленовой (АЛК, ω -3 - 18:3 - 9,12,15-октадекатриеновая), γ -линоленовой (ГЛК, ω -6 - 18:3 - 6,9,12-октадекатриеновая) и стеаридоновой (СК, ω -3 - 18:4 - 6,9,12,15-октадекатетраеновая),

изучен липидный состав семян растения *Pulmonaria obscura* (медуница темная), произрастающего на территории РБ. Масличность семян 37.1% (на абс.сухую массу семян), КЧ – 3.0 мг КОН/г. Выделены все группы липидов определено их содержание: нейтральные (НЛ) -34.9%; полярные (ПЛ) –0.6%, в том числе глико- (ГЛ) -0.2% и фосфолипиды (ФЛ) -0.4% (относительно воздушно сухих семян). Установлен классовой состав НЛ. Выделены: сложные эфиры тритерпеновых соединений – 0.5%; триацилглицериды (ТАГ) – 94.6%; свободные жирные кислоты -1.4%; диацилглицериды – 2.0%; стеринны – 1.2; моноацилглицериды- 0.3%.

Идентифицированы жирные кислоты НЛ и ПЛ (ГЖХ), определено их содержание. В составе ПНЖК идентифицированы ω -3 (α -линоленовая, стеарионовая), ω -6 (α -линолевая, γ -линоленовая) кислоты. В НЛ содержание ω -3 ЖК до 15%; ω -6 до 58%, суммарное содержание ПНЖК составило 73%.

С помощью метода панкреатического гидролиза определен позиционно-типовой и видовой составы триацилглицеридов (ТАГ). Показано, что среднее положение в ТАГ занято преимущественно 18:2 и 18:3 ($\alpha : \gamma = 18:3$) жирными кислотами. На основании полученных данных рассчитан фактор селективности 2-ого положения ТАГ, согласно которому ЖК, этерифицирующие 2-положение в молекуле ТАГ, образуют следующий ряд:



В шроте семян *P. obscura*, оставшихся после удаления липидов, обнаружены алкалоиды 0.04% (от веса воздушно-сухих семян).

На основании полученных результатов по липидному составу семян *P. obscura* в сравнении с ранее изученными (высокая масличность до 35%, высокое содержание ПНЖК до 73% с соотношением ω -3 к ω -6 кислотам как 1:3.5) считаем, что липиды семян *P. obscura* являются богатым источником ПНЖК, а растение перспективно для интродукции как возобновляемое растительное сырье, продукты переработки которого могут быть комплексно использованы.

Руководитель – академик М.С. Юнусов; ответственный исполнитель – с.н.с. С.Г. Юнусова (Уфимский институт химии РАН, г.Уфа); соисполнитель – д.б.н. Федоров Н. И. (Уфимский институт биологии РАН, г. Уфа).

3. НАНОКОМПОЗИТЫ, СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ, НОВЫЕ МАТЕРИАЛЫ

3.1. Наноконпозиты, системы доставки

Нанобиоконпозитные субстанции серебра и селена на основе арабиногалактана лиственницы сибирской для тераностики онкологических заболеваний

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН

На основе природных нековалентных конъюгатов флавоноидов и арабиногалактана в биомиметических условиях (водный раствор, комнатная температура) получены гибридные неорганo-органические нанобиоконпозиты, представляющие собой наночастицы серебра или селена, инкапсулированные в макромолекулы арабиногалактана лиственницы сибирской. Новые нанобиоконпозитные субстанции хорошо растворимы в воде и проявляют противоопухолевую активность (показано *in vitro* на клеточных культурах, а также *in vivo* на модели перевиваемой асцитной карциномы Эрлиха мышей). Наночастицы полупроводникового элементного селена проявляют также свойства полидисперсных квантовых точек и люминесцируют в широкой области, что делает полученный селеновый нанобиоконпозит перспективным средством параллельной терапии и диагностики (тераностики) онкозаболеваний.



Патент РФ № 2611999, 2017; Патент РФ № 2614363, 2017

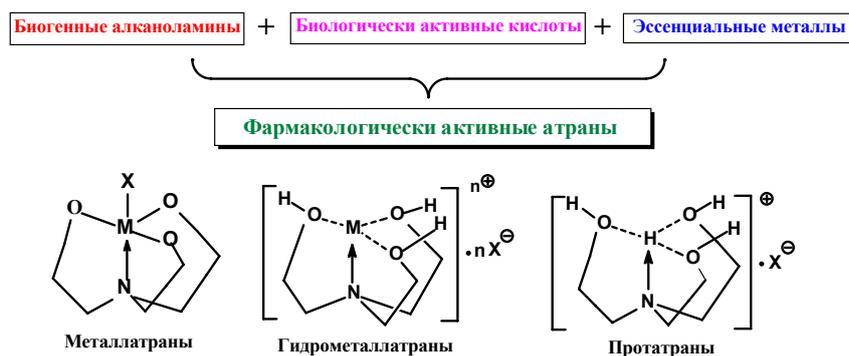
Научный руководитель – академик Б.А. Трофимов; ответственный исполнитель – к.х.н. Б.Г. Сухов.

Синтез новых атранов и их аналогов

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН

На основе фармакофорных компонентов – биогенных аминов (моно-, ди-, триэтаноламин, N-оксид триэтанолamina, холин, ацетилхолин и др.), биологически

активных гет(арил)халькогенилуксусных кислот $\text{Het}(\text{Ar})\text{YCH}_2\text{COOH}$ ($\text{Y} = \text{O}, \text{S}, \text{SO}, \text{SO}_2, \text{Se}$) и солей эссенциальных металлов ($\text{Ca}, \text{Mg}, \text{Zn}$ и др.) – синтезировано и охарактеризовано около 300 новых атранов и их аналогов (силатранов, гидрометаллатранов, протатранов, металлпротатранов, ароксипротатранов и подобных ионных комплексов). Выдвинута гипотеза, что уникальное строение и специфический состав атранов способствует транспорту эссенциальных металлов и анионов биологически активных кислот в клетки организма. Совместно с ГНИИХТЭОС (Москва), Военно-медицинской академией (С-Петербург), Институтом клинической иммунологии (Новосибирск), Universitaet Potsdam Institut fur Chemie (Germany) изучены свойства широкого ряда синтезированных соединений, среди которых выявлены вещества с иммуностропным, антиаллергенным, противораковым, антиметастатическим, защитным (при гипоксии, физической нагрузке, облучении), рост- и ферментстимулирующим действием. Полученные соединения являются перспективными средствами для фармакологии и медицины, а также для сельского хозяйства, микробиологии и биотехнологии.



Патент РФ 2623034 (2017), Mendeleev Commun., 27 (2017) 443-445; J. Mol. Struct., 1151 (2018) 142-151.

Научный руководитель – д.х.н. С.Н. Адамович.

Комбинированный антиаритмический препарат Уфимский институт химии РАН

Успешно завершены доклинические исследования по ГК «Фарма-2020», № 14.N08.11.0068 от 2 декабря 2015г, по теме: «Доклинические исследования нового антиаритмического лекарственного средства на основе алкалоида лаппаконитина», лекарственного средства, представляющего собой комбинацию

лаппаконитина –глицирризиновой кислоты – метилурацила для лечения различных форм нарушения ритма сердца».

На основании полученных данных сделан вывод о том, что предложенную фармацевтическую комбинацию потенциально можно рассматривать как новое оригинальное отечественное антиаритмическое лекарственное средство, а полученные данные о спектре его фармакологической активности и тонких механизмах электрофизиологического действия могут составить основу досье для получения разрешения на проведение 1-ой фазы клинических испытаний.

Инновационными свойствами заявляемой в качестве антиаритмического лекарственного средства фармацевтической комбинации являются: снижение эффективной антиаритмической дозы (по сравнению с Аллапинином) при сохраненной длительности действия, что позволит расширить область клинического применения препарата и повысить комплайнс (приверженность) пациентов к лечению; появление нового, не свойственного Аллапинину, механизма антиаритмического действия – в отличие от прототипа (Аллапинин), заявляемая комбинация блокирует не только натриевые каналы, но и калиевые каналы, в силу чего ее можно отнести к антиаритмическим лекарственным средствам, потенциально обладающими свойствами антиаритмиков IA класса по классификации Vaughan Williams.

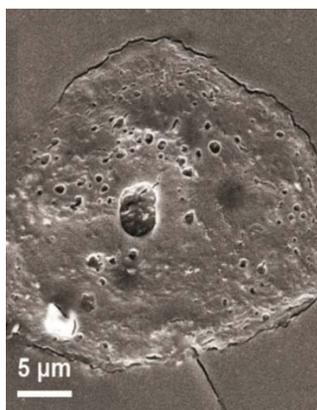
Руководитель – академик М.С. Юнусов; ответственный исполнитель – проф. Ю.И. Муринов; исполнители – с.н.с. Е.М.Цырлина, с.н.с. И.Г.Конкина, с.н.с. С.Г.Юнусова, с.н.с. С.П. Иванов (Уфимский институт химии РАН, г.Уфа); соисполнители – д.м.н. С.А.Крыжановский, д.б.н. И.Б. Цорин (Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова, г. Москва).

Двухуровневые системы пероральной доставки терапевтических белковых и пептидных препаратов

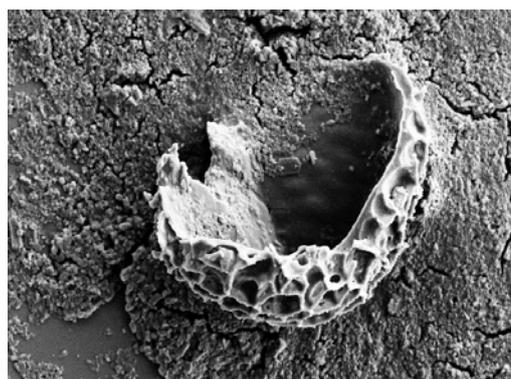
Институт высокомолекулярных соединений РАН

Разработаны и запатентованы двухуровневые системы пероральной доставки терапевтических белковых и пептидных препаратов (ТБП). Первый (внутренний) уровень – пористые сферические карбонатно-кальциевые ядра или оболочки спор растения *Lycoperodium clavatum* – в них содержится ТБП. Второй уровень – гранулы из природного полимера альгината (АГ). Для защиты ТБП от разрушающего воздействия ферментов в АГ были введены их ингибиторы. В составе

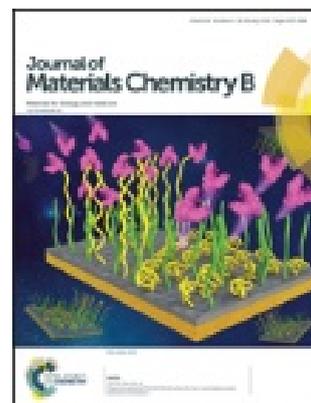
системы доставки белки и пептиды сохраняют свою активность. Показано, что пептиды обнаруживаются в крови крыс в течение 2-3 часов после их перорального введения при помощи разработанных двухуровневых систем. СЭМ-Изображения (рис. А и В) демонстрирует в крови крыс наличие носителей первого уровня, разрушающихся со временем. Предложен механизм высвобождения ТБП из двухуровневых систем доставки.



А



В



СЭМ-Изображения капле крови крыс через 30 мин после интрагастрального введения систем доставки с разрушающимися носителями первого уровня: А – CaCO_3 -ядро (белый осколок в левом углу, что доказано по наличию Ca методом ЭДС) и В – оболочка спор *Lycoperodium clavatum*. (*J. Mater. Chem. B*, 5 (2017) 7711-7720.)

Руководитель работы – д.ф-м.н. А.Д. Вилесов; исполнители – к.ф-м.н. Н.Н. Сударева, к.х.н. Н.Н. Сапрыкина, н.с. О.М. Суворова.

Полифункциональные лекарственные препараты на основе синтетических и природных полимеров и наночастиц биогенных элементов

Институт высокомолекулярных соединений РАН, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России

С целью создания лекарственных препаратов, обладающих полифункциональной биологической активностью, с использованием протеолитического фермента химотрипсина (ХТ) в качестве стабилизатора наночастиц биогенных элементов Se и Ag разработан новый способ иммобилизации ферментов (рис. 1). Иммобилизация ХТ на наночастицах Se повышает протеолитическую активность ХТ по сравнению с нативным ферментом, позволяя ему эффективно дей-

ствовать в более широком диапазоне рН (рис. 2). Супрамолекулярные комплексы на основе ХТ и Ag проявляют повышенную протеолитическую активность и обладают широким спектром антимикробного действия.

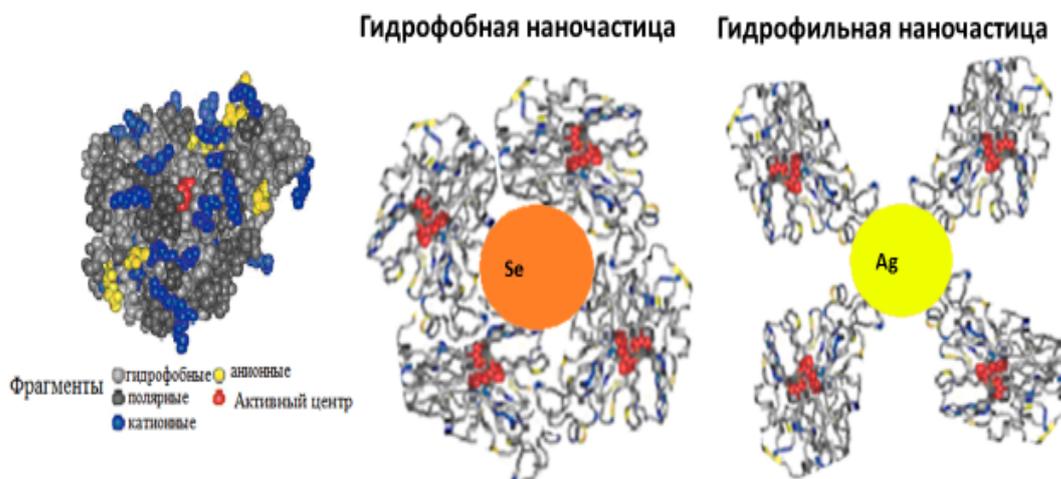


Рис.1. Супрамолекулярные комплексы наночастиц биогенных элементов с химотрисном

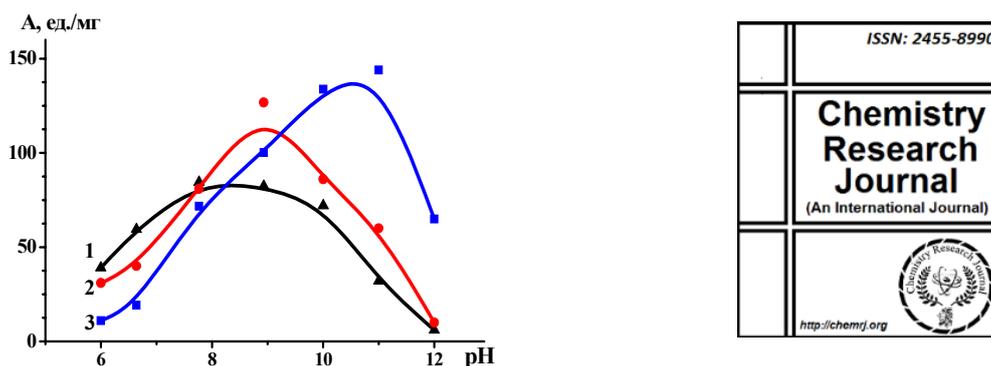


Рис. 2. Зависимость протеолитической активности ХТ и наноконкомплексов Se-ХТ от рН среды. 1 – ХТ; 2 - Se-ХТ, $v = 1$; 3 - Se-ХТ, $v = 10$. $v = C_{Se}/C_{ХТ}$. *Chemistry Research Journal*, 2 (2017) 204-214.

Руководитель – член-корр. РАН, д.х.н., проф. Е.Ф. Панарин; исполнители – к.х.н. О.А. Писарев, к.ф.-м.н. Ф.И. Киппер, н.с. Л.Н. Боровикова, асп. А.В. Титова (Институт высокомолекулярных соединений РАН); д.м.н., проф. В.Н. Хирманов, к.б.н. Т.М. Ворошилова (Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России).

Исследование противоопухолевой активности механокомпозитов арабиногалактана с циклофосфамидом

*ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
ФГБУ Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина*

С целью повышения биодоступности, пролонгированности действия, снижения токсичности противоопухолевого препарата циклофосфамида (ЦФА) были получены его механокомпозиты с арабиногалактаном (АГ) (ММ 16645 Да) и продуктом его фрагментации (ММ 8380 Да) и исследованы их физико-химические свойства [1].

В Красноярском государственном медицинском университете исследовано действие полученных препаратов на опухолевые клетки асцитной карциномы Эрлиха. Эксперименты *in vitro* показали высокую эффективность механокомпозитов: количество мертвых клеток под их действием увеличилось в 2.1-2.2 раза в сравнении с циклофосфамидом. При исследованиях действия механокомпозитов ЦФА - АГ *in vivo* установлено увеличение продолжительности жизни животных с асцитной карциномой Эрлиха, которых лечили композитами, в 2.1 раза по сравнению с животными в группе с ЦФА и в 3 раза по сравнению с контрольной группой (без препарата). Гибель животных в опытной группе обусловлена, вероятно, развитием воспалительного процесса вследствие некроза опухолевых клеток. Поэтому для повышения эффективности действия механокомпозитов необходим тщательный подбор протокола лечения.

В НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей "РОНЦ им. Н.Н. Блохина" изучена противоопухолевая активность синтезированных механокомпозитов на перевиваемой эпидермоидной карциноме легкого Льюиса мышшей. Установлено, что применение более активного механокомпозита ЦФА с АГ (ММ 16645 Да) увеличивает продолжительность жизни мышшей в 2 раза по сравнению с ЦФА, что указывает на возможность снижения токсического действия цитостатика в составе механокомпозита. Однако он оказывает достоверно менее выраженное и краткосрочное противоопухолевое действие, чем циклофосфамид, введенный *per os* в монотерапии.

Неверова Н.А., Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Ларина Л.И., Сапожников А.Н., Левчук А.А., Кузьмин С.Г. / Синтез и исследование физико-химических свойств механокомпозитов арабиногалактана с циклофосфамидом // Химия растительного сырья. 2018. № 1.

3.2. МЕДИЦИНСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

Искусственный хрящ для применения в травматологии и ортопедии при восстановлении поврежденных участков хрящевых тканей

Институт высокомолекулярных соединений РАН,
РНИИ Травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена

Синтезированы на основе акриламида, акриловой кислоты и растительной целлюлозы новые ионные гидрогели – потенциальные заменители хрящевой ткани, способные выдерживать многократные циклические нагрузки при амплитудах сжатия до 50-70 %. В опытах на животных (РНИИТО им. Р.Р. Вредена) показана высокая биосовместимость новых гидрогелей при замещении глубоких дефектов хрящей и костных тканей (до 90 суток у кроликов) и сохранение деформационно-прочностных свойств. Методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и энергодисперсионного микрорентгеновского анализа (ЭДС) показана высокая степень интегрированности с окружающими тканями, отсутствие заметных тканевых реакций и кальцификации. Новые гели перспективны для доклинического изучения и клинического применения.

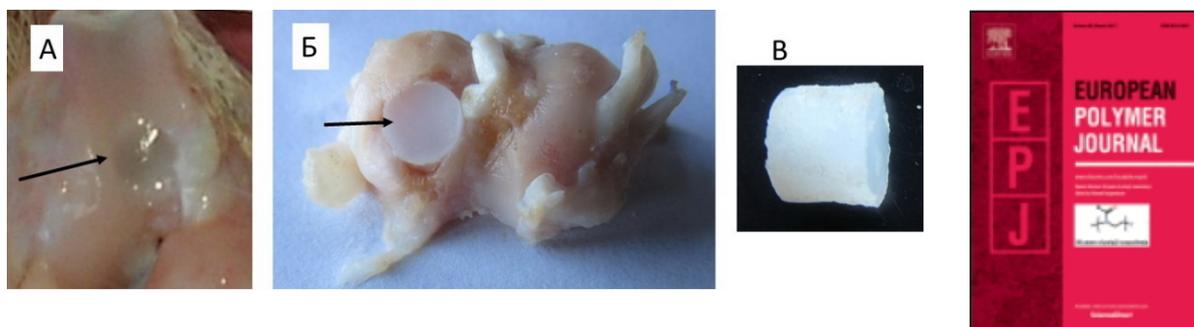


Рис. 1. Суставы, извлеченные из организма кроликов при сроках проведения экспериментов *in vivo* в течение 90 (А) и 120 (Б) суток. Стрелками обозначены гидрогели-имплантаты с диаметром 5 мм. А – межмыщелковая область коленного сустава бедренной кости, Б – внутренний мыщелок коленного сустава бедренной кости, имплантат в процессе извлечения из сустава; В – указанный имплантат после извлечения из сустава.

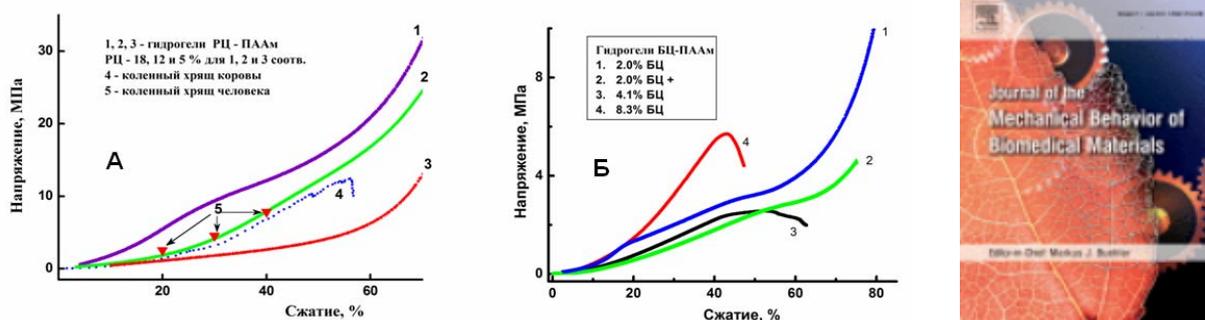


Рис. 2. Кривые сжатия в координатах напряжение–деформация для композиционных гидрогелей PC-ПААм (А) и BC-ПААм (Б) в сравнении с данными для хрящей.

European Polymer Journal, 88 (2017) 269-279.

Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 71 (2017) 238-243.

Руководитель работ – член-корр. РАН, д.х.н., проф. Е.Ф. Панарин; исполнители – к.х.н. А.Л. Буянов, к.х.н. И.В. Гофман, к.х.н. А.К. Хрипунов, к.ф.-м.н. Р.Ю. Смыслов, к.х.н. Н.Н. Сапрыкина (Институт высокомолекулярных соединений РАН); д.м.н. А.Ю. Кочиш, д.м.н. С.А. Божкова, д.м.н. Г.И. Нетелько, к.б.н. Е.М. Полякова, к.м.н. В.П. Румакин, к.м.н. В.А. Конев (РНИИ Травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена).

Технология изготовления персонализированных биорезорбируемых магниевого имплантатов

Институт химии ДВО РАН

Разработаны основы технологии изготовления персонализированных биорезорбируемых магниевого имплантатов, заключающейся в изготовлении протеза методом лазерной порошковой наплавки и последующей её обработкой методом плазменного электролитического оксидирования. Формируемое на магневом имплантате кальций-фосфатное покрытие, включающее в свой состав гидроксиапатит (естественный компонент костной ткани), стимулирует образование костной ткани и на порядок снижает скорость коррозии материала.

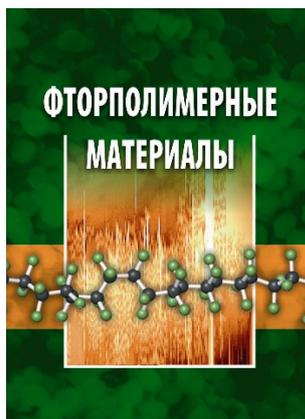
Известия Вузов. Химия и химическая технология, 60 (2017), 45-51.

Руководитель работы – чл.-корр. РАН С.В. Гнеденков; ответственный исполнитель – д.х.н. С.Л. Синебрюхов; исполнитель – к.х.н. А.В. Пузь.

Способ повышения биологической активности имплантата

Институт химии ДВО РАН

Предложен способ повышения биологической активности имплантата путем импрегнирования в пористую часть кальций-фосфатных покрытий лекарственных препаратов, таких как витамин D3 и стронция ранелат, стимулирующих остеогенез. Дополнительная обработка ультрадисперсным политетрафторэтиленом (УПТФЭ, торговая марка Форум®) обеспечивает дозированный выход лекарственного препарата из пор и, соответственно, продлевает терапевтический эффект.



Фторполимерные материалы / Издательство НТЛ г. Томск, С. 600.

Руководитель работы – чл.-корр. РАН С.В. Гнеденков; ответственный исполнитель – д.х.н. С.Л. Синебрюхов; исполнитель – к.т.н. Д.В. Машталяр.

Магниевые имплантаты

с композиционным полимерсодержащим покрытием

Институт химии ДВО РАН

Установлено, что применение магниевых имплантатов с композиционным полимерсодержащим покрытием на базе кальций-фосфатного ПЭО-слоя, оказывает положительное влияние на остеосинтез при лечении перелома диафизарной части бедренной кости на крысах линии Вистар с экспериментальным остеопорозом. Гидроксиапатит, находящийся в составе биоактивного покрытия, выступает в роли инициатора роста в процессе образования костной ткани, ускоряя консолидацию обломков кости даже при системном остеопорозе.



Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 162 (2017), 366-369.

Руководитель работы – чл.-корр. РАН С.В. Гнеденков; ответственный исполнитель – д.х.н. С.Л. Синебрюхов; исполнители – к.х.н. А.В. Пузь.; к.т.н. Д.В. Машталяр (Институт химии ДВО РАН); д.м.н. В.А. Невзорова, к.м.н. Ю.В. Майстровская (Тихоокеанский государственный медицинский университет).

4. КОМПЬЮТЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

Компьютерный дизайн индукторов p53-опосредованного апоптоза

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт,
Санкт-Петербургский государственный университет.*

В настоящее время всё большую актуальность набирают компьютерные технологии моделирования биологических и химических систем, предназначенные для повышения эффективности разработки новых лекарственных препаратов и методов лечения. Всё более популярным становится применение подхода персонализированной и трансляционной медицины как метода с ориентацией на молекулярную машинерию процессов патогенеза.

Для исследований данного типа одним из наиболее значимых направлений работы является исследование и разработка препаратов, направленных на подавление процессов канцерогенеза с применением таких «природных» механизмов саморегуляции, как запрограммированная клеточная смерть (например, апоптоз). Ярким примером может послужить такой препарат, как бортезомиб (ингибитор I κ B и последующей стабилизации NF κ B), а также сотни других, которые находятся на стадии клинических испытаний.

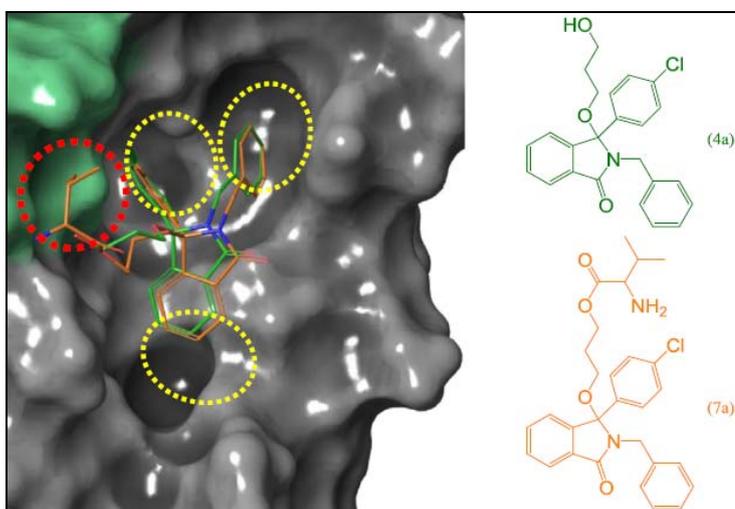
Одним из ключевых направлений в разработке противоопухолевых препаратов являются исследования в области реактивации функции белка p53 – одного из основных онкосупрессоров, модулирующих процессы клеточной смерти.

Ввиду высокой актуальности тематики исследований в области белка p53 в сочетании с перспективностью работ по молекулярному моделированию на базе СПбГТИ(ТУ) была организована лаборатория «Молекулярная фармакология», где был реализован полный комплекс дизайна новых мишень-ориентированных фармакологически активных структур.

В 2017 году сотрудники лаборатории опубликовали ряд работ в престижных зарубежных рецензируемых журналах, где была освещена проблематика направленного конструирования и поиска низкомолекулярных лигандов, актуальных в качестве индукторов p53-опосредованного апоптоза. Основной мишенью для исследований выступает негативный регулятор p53 – убиквитин-Е3 лигаза Mdm2.

Первой была опубликована работа, освящающая тематику оптимизации актуальных ингибиторов Mdm2 на основе изоиндолинонового ядра. В ходе ра-

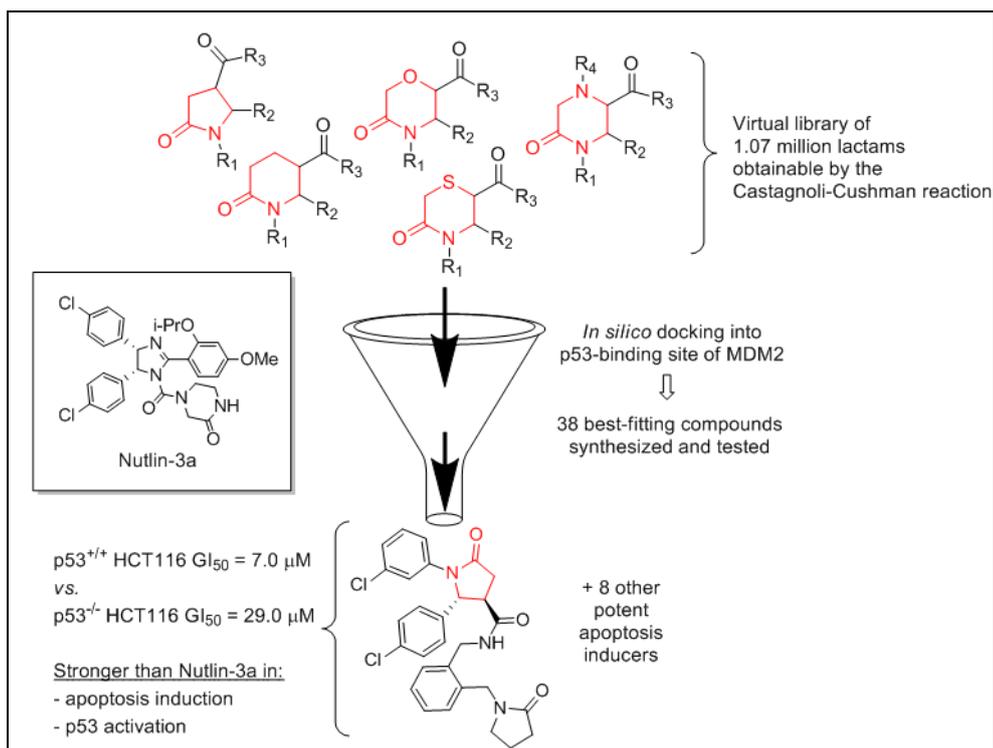
боты был подобран ряд структурных фрагментов, отвечающих за дополнительные гидрофобные взаимодействия, не реализованные в рамках классической фармакофорной гипотезы, которая построена на базе характеристик комплекса Mdm2:p53. Подбор подходящих модификаций был осуществлён с помощью докинга структур с различными вариантами структуры Mdm2. Синтезированные молекулы были протестированы на способность к индукции апоптоза на двух клеточных линиях с различным статусом p53 (HCT116 и U2OS). Целевая активность определялась с помощью системы высокопроизводительного скрининга и анализа Operetta. Производные на основе валина и фенилглицина были определены как наиболее перспективные структуры, выступающие в качестве ингибиторов Mdm2:p53.



Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2017, Vol.27 (23), p. 5197-5202.

Руководитель работ – д. х. н., проф., А.В. Гарабаджиу.; исполнители – м.н.с. М.А. Гуреев; к.х.н., м.н.с. Т.А. Григорьева; м.н.с. Д.С. Новикова.; м.н.с. Д.Д. Орлова; к.х.н., с.н.с. В.Г. Трибулович.

Второй проект реализован в сотрудничестве с коллегами из СПбГУ. Была проведена работа по крупномасштабному скринингу виртуальной библиотеки ингибиторов белка Mdm2, построенной на базе вариаций реакции Кастаньоли-Кушмана, иминов и циклических ангидридов. В ходе работы исследуемая библиотека структур подверглась многостадийному скринингу. Подбор структур проводили как на основе данных об ингибиторах Mdm2 из открытых источников, так и с помощью оригинальных методик, разработанных на основе анализа сочетаний структура-свойство. Результатом работы стала идентификация трёх групп активных структур, где наиболее активными оказались соединения на основе пирролидин-2-онового скаффолда.



ЕЖМС (2018) – в печати.

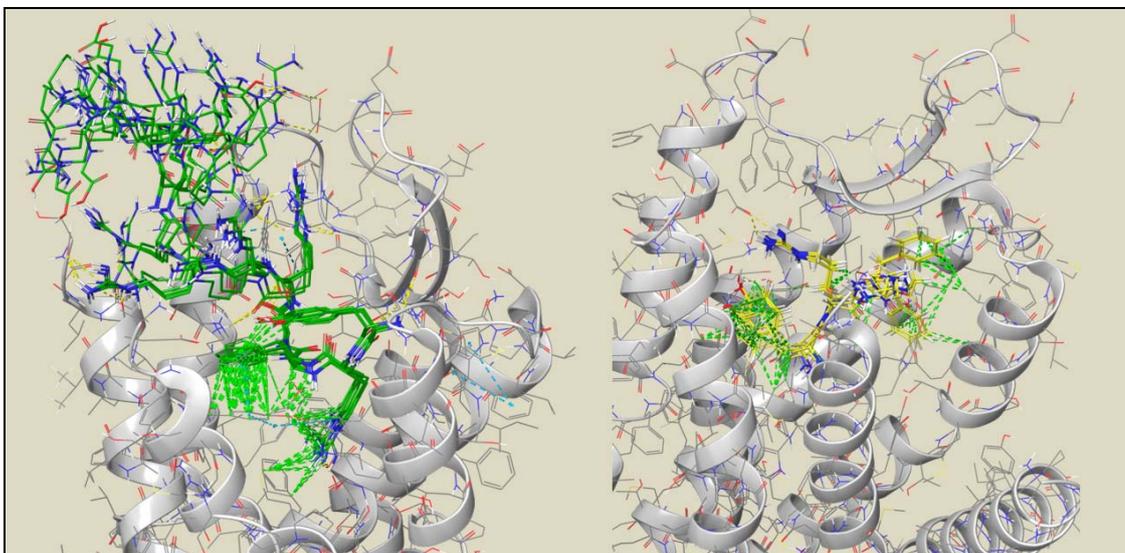
Руководители работы – д. х. н., проф. А.В. Гарабаджиу (СПбГТИ); д.х.н., проф. М.Ю. Красавин (СПбГУ); исполнители – м.н.с. М.А. Гуреев; к.х.н., м.н.с. Т.А. Григорьева; м.н.с. Д.С. Новикова; м.н.с. Д.Д.Орлова; к.х.н., с.н.с. В. Г. Трибулович.

Компьютерный анализ механизма действия олигопептидных анальгетиков

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт,
ПМГМУ им. Сеченова, ПСПбГМУ им. Павлова*

Проведено исследование в рамках прогнозирования активности пептидов с высоким анальгетическим терапевтическим потенциалом и пониженной морфин-индуцируемой толерантностью. В ходе экспериментов были изучены два пептида – тетрапептид Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ и тридекапептид на его основе, включающий октааргининовый вектор, необходимый для исключения влияния эндопептидаз и пролонгации терапевтического эффекта при пероральном введении. Проведённый лиганд-белковый докинг с μ -, κ -опиоидными, а также NMDA-рецепторами позволил подтвердить ранее полученные экспериментальные данные, свидетельствующие о снижении толерантности к повторному введению

тридекапептида в сравнении с морфином и тетрапептидом, что было объяснено изменениями в гидропатическом и электростатическом профиле исследуемого соединения и как следствие – появлению универсальности связывания с основными рецепторами отвечающими за проявление болевого сигнала.



Peptides. 2017. Vol. 99. P. 61-69.

Руководители работы – д.х.н., проф., А. В. Гарабаджиу (СПбГТИ); д.м.н., врач Макаров В.Г. (СПБИФ); исполнители – м.н.с. М.А. Гуреев (СПбГТИ/ПМГМУ); к.м.н., с.н.с. В.А. Кашкин (ПСПбГМУ)

**Компьютерное прогнозирование, виртуальный скрининг,
био- и хемоинформатика**

*ФГБНУ “ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН” (Москва),
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Химический факультет.*

Исследования ФГБНУ “ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН” в области хемоинформатики ведутся в сотрудничестве с кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (группа к.х.н. В. А. Палюлина) при поддержке РНФ. В рамках этой работы на основе общедоступной базы данных ChEMBL была создана база данных ViralChEMBL, содержащая информацию о противовирусной активности низкомолекулярных соединений с корректной таксономической аннотацией. Такая база данных создана впервые в мировой практике. В настоящее время ViralChEMBL — наиболее полный источник информации о противовирусной

активности, содержащий более 615 тысяч индивидуальных записей для более 263 тысяч соединений. Для каждого соединения доступны профили изученности и противовирусной активности, созданные на основе стандартизированных данных. Для каждого вируса доступна информация об активных и неактивных соединениях. Этот массив данных составляет изученное к настоящему времени противовирусное химическое пространство.

База данных ViralChEMBL позволяет осуществлять прогноз профиля противовирусной активности на основе методов молекулярного подобия, машинного обучения и картирования химического пространства. Эта возможность особенно важна для создания новых противовирусных препаратов, а также для репозиционирования ранее изученных соединений в ответ на угрозу вновь возникающих вирусных заболеваний.

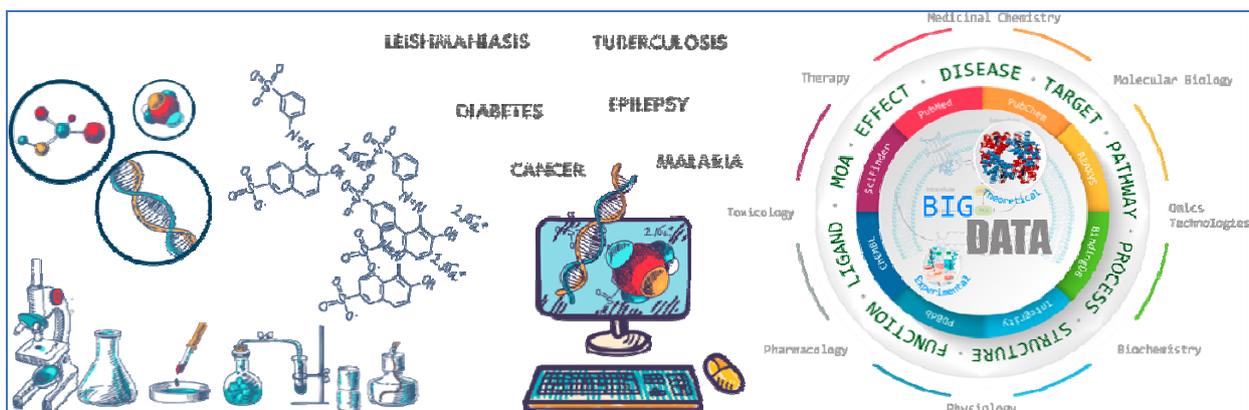
Руководитель работ – к.х.н. Д. И. Осолодкин; ответственный исполнитель – к.б.н. Л.И. Козловская; исполнители – А.А. Орлов, А.А. Никитина.

Вычислительная платформа для репозиционирования лекарств

Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича

Лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств ИБМХ в рамках проекта РФФ № 16-45-02012 «Подход к репозиционированию лекарств для социально-значимых и редких заболеваний, основанный на знаниях» осуществляется разработка вычислительной платформы, предназначенной для эффективного анализа доступных биомедицинских и клинических данных в норме и при патологиях, получения новых знаний с целью выявления перспективных фармакологических мишеней, поиска и конструирования потенциальных лекарственных препаратов с требуемыми свойствами.

Вычислительная платформа для репозиционирования лекарств (way2drug.com/dr)



В отчетном году мы сравнили качество прогноза веб-сервисов ChemProt, SuperPred, SEA, SwissTargetPrediction, TargetHunter, ChemProt и PASS для 12 препаратов, недавно запатентованных по репозиционированным показаниям. Показано, что: 1) методы машинного обучения существенно превосходят по чувствительности подходы, основанные на оценке сходства; 2) прогноз PASS позволил выявить практически все исходные и репозиционированные назначения лекарств. Для оценки возможностей репозиционирования нами собрана информация по 4000 лекарственным препаратам. Реализована процедура поиска по структурному сходству на основе MNA- и QNA-дескрипторов в базе данных лекарственных субстанций, что позволяет искать «хиты» при недостатке данных для построения (Q)SAR моделей. Разработан модуль PASS Selector, предоставляющий пользователю возможность выбора интересующей его фармакотерапевтической области. На основе поиска *in silico* найдены аналоги выявленного нами ранее оригинального соединения X-2, обладающего избирательной цитотоксичностью к клеточным линиям тройного негативного рака молочной железы MDA-MB231. В НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина (А.А. Штиль с сотр.) установлено, что наиболее активные соединения имели значения IC_{50} около 6 мкМ, что существенно лучше, чем у выявленного ранее вещества X-2 ($IC_{50} = 22$ мкМ). Для фитокомпонентов лекарственного растения *Achyranthes aspera* Linn, широко используемого в традиционной индийской медицине для лечения ряда заболеваний, нами предсказано ранее неизвестное антиэпилептическое действие. Антиэпилептический эффект экстракта *A. aspera*, связанный с воздействием на ГАМК-ергическую систему, подтвержден в экспериментах, проведенных в Университете Пенджаба (Патиала, Индия).

Полученные результаты представлены в десяти устных и стендовых докладах на международных конференциях, в т.ч. на *254th American Chemical Society National Meeting (Washington, DC, U.S., 20-24.08.2017)*, *3-ей Российской конференции по медицинской химии (Казань, Россия, 28.09-03.10.2017)*, и опубликованы в пяти статьях в международных журналах: Дружиловский Д.С. и др. Компьютерная платформа Way2Drug: от прогнозирования биологической активности к репозиционированию лекарств. *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2017**, № 10, 1832-1841. Gawande D.Y. et al. Anticonvulsant activity and acute neurotoxic profile of *Achyranthes aspera* Linn. *Journal of Ethnopharmacology*, **2017**, 202 (18) 97-102. Murtazalieva K.A. et al. How good are publicly available web services that predict bioactivity profiles for drug repurposing? *SAR and QSAR in Environmental Research*, **2017**, 28 (10), 843-862. Nagamani S. et al. Molecular property diagnostic suite (MPDS): Development of disease-specific open source web portals for drug discovery. *SAR and QSAR in Environmental Research*, **2017**, 28 (11), 913-926. Janardhan S. et al. A QSAR and molecular modeling study towards new lead finding: Polypharmacological approach to *Mycobacterium tuberculosis*. *SAR and QSAR in Environmental Research*, **2017**, 28 (10), 815-832].

Руководитель работ – проф., д.б.н, к.ф.-м.н. В.В. Поройков; исполнители – к.ф.-м.н. Д.А. Филимонов, д.б.н. А.А. Лагунин, к.б.н. Д.С. Дружиловский, к.б.н. А.В. Рудик, к.б.н. И.В. Вахрушев, к.б.н. В.И. Дубовская, асп. П.В. Погодин; студенты В.М. Беженцев, Х.А. Муртазалиева, П.И. Савосина. Организация-соисполнитель – CSIR-Indian Institute of Chemical Technology, Hyderabad, India.

Анализ механизмов резистентности ВИЧ-1 к ингибиторам обратной транскриптазы и протеазы методами био- и хемоинформатики

Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича

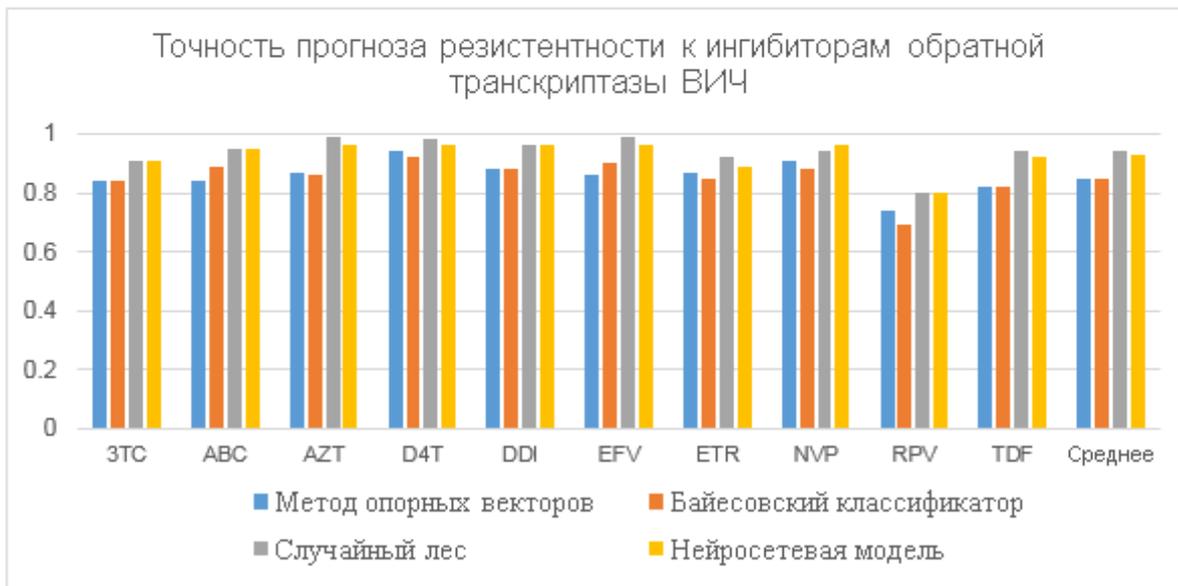
В лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств ИБМХ в ходе выполнения проекта РФФ № 17-75-10187 «Анализ механизмов резистентности ВИЧ-1 к ингибиторам обратной транскриптазы и протеазы методами био- и хемоинформатики для оптимизации терапии пациентов с ВИЧ/СПИД» предложен новый подход, в котором для прогноза активности лекарственных соединений применяются дескрипторы как молекулярной структуры лиганда, так и аминокислотных последовательностей функционально значимых белков ВИЧ-1 (обратной транскриптазы, протеазы). Исполнителями проекта предложено также учитывать конкретные условия экспериментального тестирования (в том числе,

применение конкретной тест-системы для оценки резистентности ВИЧ) при построении моделей, поскольку данные о биологической активности одного и того же соединения могут существенным образом отличаться в зависимости от условий эксперимента [Tarasova O. A. et al. *J. Chem. Inform. Model.*, 2015, 55 (7), 1388-1399, DOI: 10.1021/acs.jcim.5b00019].

В работе [Tarasova O. et al., 2017, *Biomed Khim.* 2017, 63(5), 457-460. DOI: 10.18097/PBMC20176305457] использована выборка 1900 последовательностей обратной транскриптазы ВИЧ из Стэнфордской базы данных (БД) HIV Drug Resistance Database (<https://hivdb.stanford.edu/>), для которых варианты ВИЧ были протестированы на устойчивость к препаратам в тест-системе Phenosense. Из последовательностей обратной транскриптазы ВИЧ были сгенерированы короткие пептиды (пентапептиды). Учитывая, что аминокислотные остатки определены в среднем для первых 260 позиций каждой последовательности, генерацию производили для этих позиций. В результате было сгенерировано 4122 уникальных пептидных фрагментов, составивших словарь пентапептидов, на основе которого были реализованы бинарные дескрипторы (фингерпринты). Были применены следующие методы машинного обучения с учителем: метод опорных векторов, Байесовский классификатор, «случайный лес», вложенные нейронные сети. Обучение классификаторов проводили в среде Weka 3.8.0. Тестирование метода прогноза проводили десятикратным методом разбиения на обучающую и тестовую выборку в пропорции 19:1.

Точность прогноза превысила 90% (максимум – 97%) для классификаторов «случайный лес» и вложенных нейронных сетей. Для метода опорных векторов и Байесовского классификатора для большинства выборок точность прогноза варьирует от 80 до 99% в зависимости от препарата, устойчивость к которому оценивалась. Достигнутая нами средняя точность оценки устойчивости вариантов ВИЧ к антиретровирусным препаратам сопоставима, а для некоторых препаратов превосходит точность прогноза ранее опубликованных методов [Heider D., 2010, van Westen D., 2013, Tarasova O., 2017].

>RT (аминокислотная последовательность обратной транскриптазы ВИЧ)
PISPIETVPVKLKPQMDGPKVKQWPLTEEEKIKALVEICTEMEKEGKISKIGPENPYNTPVFAIKKKDSTKWRKLV
FRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYFSVPLDKDFRKYTAF TIPSINNETPGIRYQYNVLPQ
GWKGSPIAFQSSMTKILEPFRKQNPDIYIYQYMDLLYV GSDLEIGQHRRTKIEELRQHLLRWGF TTPDKKHQKEP
PFLWMMGYELHPDKWTVQPIVLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYAGIKVKQLCKLLRGTALTEVIPLTEEA
ELELAENREILKEPVHGVYYPSPKDLIAEIQKQGGQWQTYQIYQEPFKNLKTGKYARM RGAHTNDVKQLTEAV
QKIATESIVIWGKTPKFKLPIQKETWEAWWTEYWWQATWIPEWE FVNTPLVWYQLEKEPIVGAETFYVDGAA
NRETKLGKAGYVTDGRGRQKVVSLTDTTNQKTELQAIHLALQDSGLEVNIVTDSQYALGIIQAQPKSESELVSGI
IEQLIKKEKVYLAWWPANHGIGGNEQVDKLVSAIRKVL



Приведенные результаты свидетельствуют о перспективности применения компьютерных методов к исследованию механизмов возникновения резистентности ВИЧ-1 к применяемым в клинике лекарственным препаратам, а также указывают на необходимость дальнейшей разработки указанного метода и его валидации в клинике.

Основные результаты работы представлены на ежегодной международной конференции *9th IAS Conference on HIV Science (Paris, France, 23-26 July 2017)*, *Clinical Proteomics. Postgenome Medicine (Москва, 30 октября – 1 ноября 2017 года)*, *XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 10-13 апреля 2017 года)*, *Третьей Казанской летней школе по хемоинформатике (Казань, 5-7 июля 2017 года)*, и опубликованы в работах: Tarasova O. et al. PASS-based approach to predict HIV-1 reverse transcriptase resistance. *J. Bioinform. Comput. Biol.*, **2017**, 15 (2), 1650040-1 - 1650040-15. Tarasova O. et al. Computational prediction of human immunodeficiency resistance to reverse transcriptase inhibitors. *Biomed Khim.*, **2017**, 63(5), 457-460.

Руководитель работ – к.б.н. О.А. Тарасова; исполнитель – студент И.С. Майоров.

Компьютерная оценка токсичности ксенобиотиков с учётом их метаболизма изоформами цитохрома P450

Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича

В лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств ИБМХ продолжено выполнение проекта РФФ 14-15-00449 «Интегральная оценка токсичности ксенобиотиков с учётом их метаболизма в организме человека изоформами 3A4, 2C9, 2C19, 2D6, 1A2 цитохрома P450». В 2017 году алгоритм построения сети метаболизма ксенобиотиков, основанный на структурных формулах молекул субстратов с размеченными атомами с использованием дескрипторов LMNA и метода прогноза сайтов метаболизма SOMP, расширен до 15 классов реакций биотрансформации – добавлены реакции гидролиза, дегидрирования, конъюгации с глутатионом и эпоксицирования.

Общедоступный веб-ресурс для интегральной оценки токсичности ксенобиотиков с учётом их метаболизма в организме человека MetaTox (<http://www.way2drug.com/MG/>) выполняет генерацию сети метаболизма для охватывающих большинство возможных превращений вещества в организме человека реакций биотрансформации на основе прогноза их возможности и вычисляет оценки токсичности исходного соединения, его метаболитов и интегральной токсичности с учетом метаболизма.

The image displays a scientific article and a web application interface. The article, titled "QNA-Based Prediction of Sites of MetaTox: Web Application for Predicting Structure and Toxicity of Xenobiotics' Metabolites", is published in the Journal of Cheminformatics. It describes the MetaTox web application, which predicts the structure and toxicity of xenobiotics' metabolites. The application interface, Way2Drug, shows a chemical structure of a substrate and its predicted metabolites across three generations (generation 1, 2, and 3). The interface includes a "RA: Reacting Atom" section with a table of reaction classes and a "Prediction of reacting atom" table.

Reaction class	Score
C-Oxidation	0.441 (0.205)
N-Oxidation	0.309 (0.219)
Aromatic Hydroxylation	0.284 (0.128)
C-Hydroxylation	0.203 (0.223)

Atom	Rank	Detail
1	1	0.464
2	2	0.324
3	3	0.212
4	4	0.107

Для генерации метаболитов используется обучающая выборка, содержащая информацию о реакциях биотрансформации более 4000 соединений, а также база фрагментов, описывающая изменения, происходящее в структуре соединения в результате реакции. Используя разработанные исполнителями проекта оригинальные дескрипторы атомных окрестностей MNA и LMNA и алгоритм программы PASS (<http://www.way2drug.com/PASSOnline>), выполняется расчет вероятности образования метаболитов на основе интеграции прогноза классов биотрансформации и поиска в структуре соединения изменяющихся во время этих реакций атомов.

В 2017 году построены (Q)SAR модели для прогноза специфической токсичности (кардиотоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность), хронической токсичности (канцерогенность, тератогенность, мутагенность, влияние на репродуктивную систему) и взаимодействия с 30 мишенями, ответственными за побочные эффекты (antitargets).

Исследовано применение методов машинного обучения для прогноза реакционных атомов на основе дескрипторов количественных атомных окрестностей. Сравнение с ранее опубликованными методами показало, что предложенный нами метод имеет такие же или лучше точность и предсказательную способность.

Полученные результаты представлены в шести устных и стендовых докладах на международных конференциях, в т.ч. на *254th American Chemical Society National Meeting (Washington, DC, U.S., 20-24 August 2017)* и *9th International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources (Goa, India, 27-30 October 2017)*, и опубликованы в четырех статьях в международных журналах: Rudik A. et al. MetaTox: Web Application for Predicting Structure and Toxicity of Xenobiotics' Metabolites. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2017, **57** (4), 638–642. Tarasova O. et al. QNA-Based Prediction of Sites of Metabolism. *Molecules*, 2017, **22** (12), E2123. Dmitriev A. et al. Integral estimation of xenobiotics' toxicity with regard to their metabolism in human organism. *Pure and Applied Chemistry*, 2017, **89** (10), 1449–1458. Rudik A. et al. Prediction of metabolites of epoxidation reaction in MetaTox, *SAR and QSAR in Environmental Research*, 2017, **28**, 833–842.

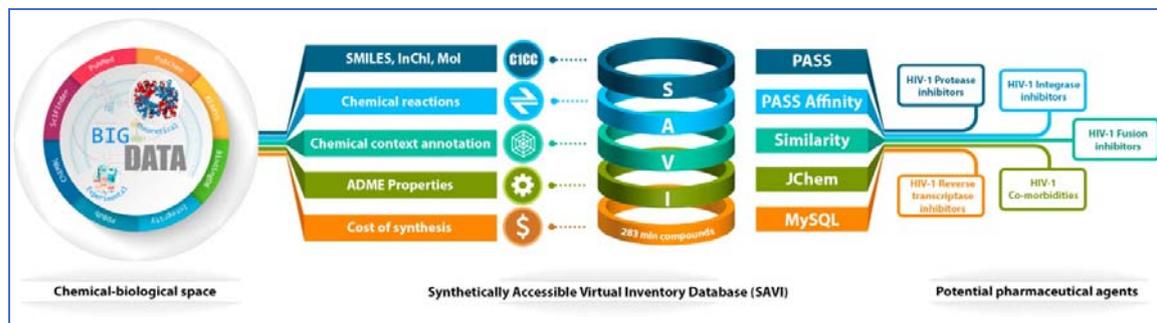
Руководители работ – к.ф.-м.н. Д.А. Филимонов, к.б.н. А.В. Дмитриев, к.б.н. А.В. Рудик; исполнители – студент В.М. Беженцев, д.б.н. А.А. Лагунин, к.б.н. С.М. Иванов, асп. Д.А. Карасев, П.В. Погодин, проф., д.б.н., к.ф.-м.н. В. В. Поройков.

Компьютерный поиск новых фармакологических веществ для терапии ВИЧ инфекции

Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича

Лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств ИБМХ в рамках проекта РФФИ 17-54-30015-НИЗ_а «Исследование химико-биологического пространства очень больших баз данных потенциально синтезируемых соединений с целью поиска новых веществ с анти-ВИЧ активностью» проводится поиск новых фармакологических веществ для терапии ВИЧ инфекции и сопутствующих патологических состояний в библиотеке химических соединений SAVI (Synthetically Accessible Virtual Inventory; https://cactus.nci.nih.gov/download/savi_download/), которая в настоящее время содержит информацию о более чем 283 млн органических соединений, включая их структурные формулы, данные об исходных реагентах, методах синтеза, ориентировочной стоимости синтеза и различные физико-химические характеристики и ADME параметры продуктов синтетических реакций.

Схема анализа библиотеки синтезируемых химических соединений SAVI



Проведенный нами анализ данных о 283 миллионах органических соединений из библиотеки SAVI, предоставленных американскими исполнителями проекта, показал, что при генерации коды SMILES были подвергнуты частичной модификации с целью оптимизации записей и уменьшения размера конечных файлов, что потребовало выполнения нами работы по приведению записей SMILES к стандартному виду. Для дальнейшей работы с данными мы использовали СУБД MySQL и создали базу данных, размещающую свои файлы на виртуальном хранилище с выделенным объемом 20 терабайт и виртуальный сервер облачной инфраструктуры ИБМХ. В настоящее время продолжается загрузка данных библиотеки SAVI в виртуальное хранилище с одновременным прогнозом спектра биологической активности и расчетом оценок структурного сходства соединений. На примере анализа обширных доступных данных из базы

данных ChEMBL (свыше 200 тысяч записей об ингибировании более чем 55 тысячами фармакологических веществ 152 киназ человека) отработана оптимальная стратегия формирования обучающих выборок с целью построения достаточно точных и обладающих предсказательной способностью (Q)SAR моделей. В ходе предварительной расчетной оценки соединений из библиотеки SAVI на основе комбинированного использования методов оценки сходства, машинного обучения и молекулярного докинга нами отобрано для синтеза и экспериментального тестирования 10 соединений – потенциальных ингибиторов протеазы ВИЧ-1.

Полученные результаты представлены в виде устных докладов на *254th American Chemical Society National Meeting (Washington, DC, U.S., 20-24.08.2017)*, *National Indian Workshop on Big Data Applications in Drug Repurposing (BDADR-17) (GITAM University, Hyderabad, India, 23 October 2017)* и II Международном партнеринг-форуме "*Life Science Invest. Partnering Russia*" (Санкт-Петербург, 8 ноября 2017 года).

Подготовлена и направлена в печать одна статья: Pogodin P.V. et al. How to achieve better results using ligand-based virtual screening: case study for kinase inhibitors. *Frontiers in Chemistry*, 2018.

Руководитель работ – проф., д.б.н, к.ф.-м.н. В.В. Поройков; исполнители – к.ф.-м.н. Д.А. Филимонов, д.б.н. А.А. Лагунин, к.б.н. Д.С. Дружиловский, к.б.н. А.В. Рудик, Т.А. Глориозова, соискатели П.В. Погодин, Л.А. Столбов; студенты В.М. Беженцев, П.И. Савосина. Организация-соисполнитель – Computer-Aided Drug Design Group, Chemical Biology Laboratory, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, NIH, NCI-Frederick, Frederick, MD, USA.

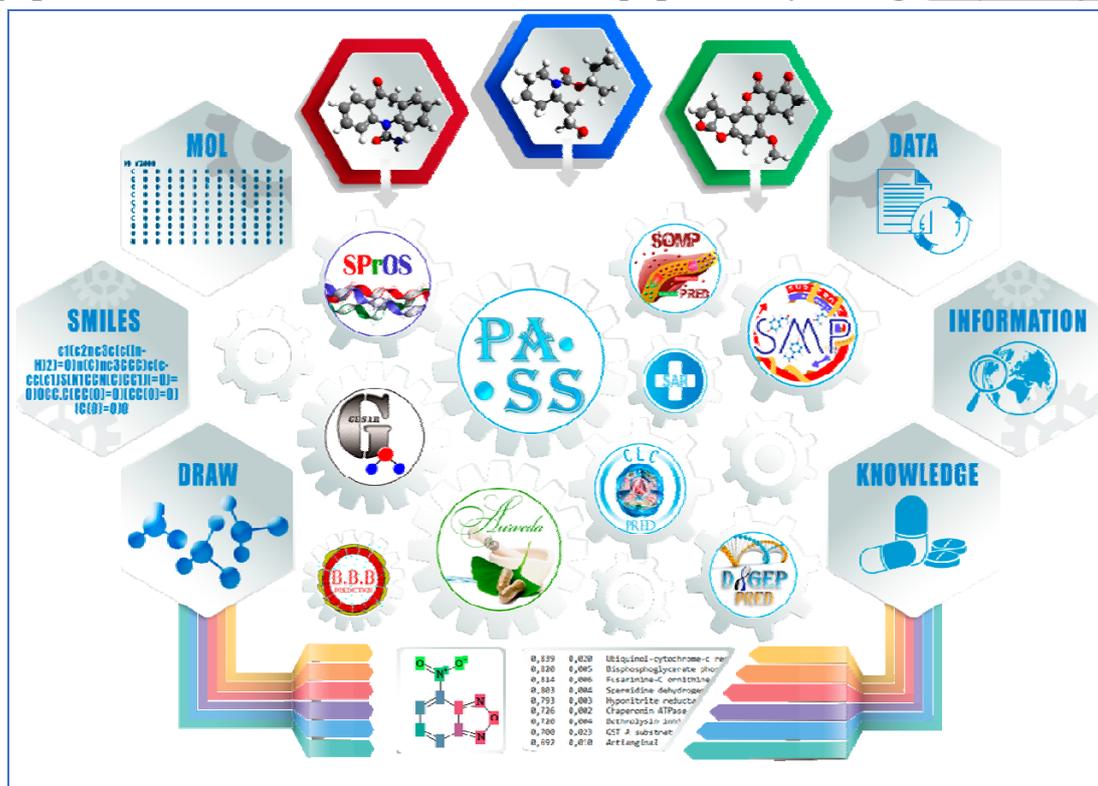
Информационно-вычислительная платформа Way2Drug

Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича

Лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств ИБМХ в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013-2020 годы (тема № 0518-2014-0003 «Поиск фармакологических мишеней и создание биологически активных соединений») в 2017 году осуществлялись развитие и поддержка функционирования информационно-вычислительной платформы Way2Drug, предоставляющей возможности прогноза различных видов биологической активности на основе структурных формул лекарственно-подобных соединений. Веб-ресурсы Way2Drug обеспечивают в

настоящее время предсказание свыше 5000 фармакологических эффектов, механизмов действия и специфической токсичности (way2drug.com/passonline); взаимодействие с более чем 2000 видов фармакологических мишеней (way2drug.com/passtargets); взаимодействие с опухолевыми и неопухолевыми клеточными линиями (way2drug.com/cell-line/); побочное действие лекарственных средств (way2drug.com/adverpred/); острую токсичность для крыс (way2drug.com/gusar) и др.

Информационно-вычислительная платформа Way2Drug (way2drug.com)



Веб-ресурсы Way2Drug используют свыше 18 тысяч ученых, профессоров и преподавателей, аспирантов и студентов из более чем 90 стран, включая 3488 исследователей из 108 российских университетов и научно-исследовательских институтов. В 2017 году российскими пользователями, на основе анализа результатов компьютерного прогноза для 26762 молекул, были отобраны наиболее перспективные соединения для органического синтеза и определены оптимальные направления тестирования их биологической активности [Vil V.A. et al. *Molecules*, 2017, 22, 1881; Stasevich M.A. et al. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 2017, 28, 355; Nikolin A.A. et al. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2017, 66, 571; Rusinov V.L. et al. *Archiv der Pharmazie*, 2017, 350, e1600361; Dembitsky V.M. et al. *Natural Products and Bioprospecting*, 2017, 7, 151;

Спасов А.А. и др. *Биоорганическая химия*, 2017, 43 (4), 420-426; Василькина О.В. и др. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2017, 80, 12; Рыскина Е.А. *Особенности влияния низкомолекулярных метаболитов на взаимодействие белков с лигандами*, Дис. соиск.уч. ст. докт. биол. наук., Москва: РУДН, 2017; и др.]. Наиболее активно в 2017 году наши веб-ресурсы использовались сотрудниками Казанского (Приволжского) федерального университета (2818 прогнозов), Воронежского государственного университета (1728 прогнозов), Национального исследовательского Томского политехнического университета (1643 прогнозов), Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (1457 прогнозов), Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии (1343 прогнозов).

Описание различных вычислительных компонентов и прикладных аспектов применения платформы Way2Drug в 2017 году представлено в 20 работах, опубликованных в международных научных журналах. Основные работы: Bezhenstev V.M. et al. Web resources for discovery and development of new medicines. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2017, 51 (2), 91–99. Druzhilovskiy D.S. et al. Computational platform Way2Drug: from the prediction of biological activity to drug repurposing. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2017, 66 (10), 1832.

Руководитель работ – проф., д.б.н, к.ф.-м.н. В.В. Поройков; исполнители – к.ф.-м.н. Д.А. Филимонов, д.б.н. А.А. Лагунин, к.б.н. Д.С. Дружиловский, к.б.н. А.В. Рудик, к.б.н. А.В. Дмитриев, к.б.н. О.А. Тарасова, к.б.н. В.И. Дубовская, к.б.н. С.М. Иванов, Т.А. Глориозова; асп. Д.А. Карасев, П.В. Погодин; студенты В.М. Беженцев, Х.А. Муртазалиева, М.И. Семин, И.С. Майоров, П.И. Савосина.

Молекулярное моделирование и хемоинформатика в разработке лекарственных средств для лечения осложнений сахарного диабета
ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет

В 2017 г. проводились исследования в области создания системы мишень-ориентированного поиска биологически активных соединений, влияющих на патогенетически важные звенья нарушения углеводного обмена при сахарном диабете типа 2, с использованием технологий компьютерного моделирования и медицинской химии. Также осуществлялась разработка системных полифункциональных мультитаргетных ингибиторов рецепторов конечных продуктов гликирования для лечения патий при сахарном диабете и болезни Альцгеймера.

Руководитель – акад. А.А. Спасов; исполнитель – д.б.н. П.М. Васильев.

КОНФЕРЕНЦИИ

Симпозиум «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств» (Москва, 10-13 апреля, 2017 г.)

Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича в 23-й раз провел традиционный симпозиум «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств» в рамках XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 10-13 апреля 2017 года. В Симпозиуме приняло участие 160 человек из Москвы, Санкт-Петербурга, Волгограда, Казани, Твери, Черноголовки, Пущино. Было представлено 28 устных докладов.

Был проведен конкурс молодых ученых, победителями которого стали:

- Таланова Анастасия Владимировна (ИБМХ, Москва) – диплом первой степени за доклад «Моделирование специфических ингибиторов сериновых протеаз на основе природных ингибиторов трипсина кноттинового типа».
- Титов Олег Игоревич (МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва) – диплом второй степени за доклад «Квадрупольная модель галогенового связывания для разработки лекарств».
- Волков Михаил Борисович (МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Москва) – диплом третьей степени за доклад «Анализ способа связывания низкомолекулярных соединений с тримером белка оболочки вируса Денге».
- Петросян Николай Степанович (МФТИ (ГУ), Долгопрудный; ИБХ, Москва) – диплом третьей степени за доклад «Изучение взаимодействия токсина VSTx из яда паука с потенциал-чувствительным доменом калиевого канала KvAP методами ЯМР-спектроскопии и молекулярного моделирования».

3-я Российская конференция по медицинской химии (Казань, 28 сентября – 03 октября, 2017 г.)

В Казанском (Приволжском) федеральном университете была проведена третья по счету Российская конференция по медицинской химии (МедХим-Россия).

МедХим-Россия – это ведущий российский форум в области медицинской химии и разработки лекарственных средств. Конференции МедХим-Россия проводятся каждые два года в больших научных, образовательных и культурных

центрах России. Первый форум проходил в 2013 г. в Москве, второй состоялся в 2015 г. в Новосибирске. Решением оргкомитета прошедший форум был посвящен памяти акад. Н.С. Зефирова, являвшегося инициатором серии конференций МедХим-Россия. Основной их целью является глубокий анализ актуальных разработок, новых подходов и передовых технологий в области медицинской химии и разработки лекарств. В 2017 году конференция впервые проводилась под эгидой Европейской Федерации Медицинской Химии (EFMC), что придало ей престижный международный статус. В рамках конференции был проведен сателлитный симпозиум молодых ученых.

Конференция прошла на базе Казанского (Приволжского) федерального университета. Организаторами форума являются также Правительство РТ, РАН, ФАНО, МОН РФ, КазНЦ РАН, АН РТ, ИОФХ РАН, ИФАВ РАН, МХО РТ, Химический факультет МГУ. Организационный комитет конференции возглавил Президент Республики Татарстан Рустам Нургалиевич Минниханов. В состав научного программного комитета вошли наиболее авторитетные российские исследователи, представляющие крупные научные центры. В качестве приглашенных докладчиков на конференции выступали ведущие мировые специалисты в области медицинской химии и разработки лекарственных средств из России, США, Тайваня, Франции, Германии, Турции и ряда других стран. Всего в форуме приняло участие более 300 специалистов.

Научная программа конференции МедХим-Россия 2017 охватывала следующие темы:

- Новые разработки в области создания инновационных лекарственных средств;
- Новые синтетические и технологические подходы в медицинской химии;
- Инновационные лекарства в современной клинической практике;
- Компьютерное прогнозирование, виртуальный скрининг, био- и хемоинформатика;
- ADME/Tox и системы доставки лекарств;
- Неорганическая медицинская химия;
- Образовательные программы в медицинской химии;
- Современное оборудование для разработки и производства лекарственных средств.

Молодежный сателлитный симпозиум собрал более 100 молодых участников, представлявших ведущие научные центры страны. По итогам симпозиума Генеральный спонсор молодежного конгресса, компания ХимРар, определила

победителей. Первый приз завоевала Альфия Иксанова (НОЦ фармации КФУ), представившая доклад на тему «*In vitro* и *in vivo* биологическая активность противоопухолевого производного пиридина ТХ-14». Второй и третий призы достались Е.В. Заряновой (Москва) за доклад, посвященный разработке антиглаукомных соединений, и В.В. Мусяк (Екатеринбург) за доклад, посвященный синтезу новых противовирусных средств.

Конференция привлекла серьезное внимание представителей бизнес-сообщества, как российского, так и зарубежного. Свидетельством реального интереса к форуму стало активное участие коммерческих компаний в качестве его спонсоров: 11 российских и зарубежных компаний оказали спонсорскую поддержку.

Следующий форум (МедХим-Россия 2019) состоится в 2019 году в Екатеринбурге.

АНОНС МЕРОПРИЯТИЯ

4-я Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia 2019) 9-13 июня 2019 (г. Екатеринбург, Россия)

Дорогие друзья и коллеги!

Организационный комитет конференции МедХим-Россия 2019 сердечно приглашает академических и университетских исследователей, зарубежных ученых, представителей фармацевтического бизнеса, аспирантов и студентов посетить 4-ю Российскую конференцию по медицинской химии, которая состоится 9-13 июня 2019 года в Екатеринбурге.

Конференции МедХим-Россия проводятся каждые 2 года в крупных научных, образовательных и культурных центрах Российской Федерации. Первый форум проходил в 2013 году в Москве, второй состоялся в 2015 году в Новосибирске, третий – в 2017 году в Казани. Основной целью этой международной серии конференций является глубокий анализ актуальных разработок, новых подходов и передовых технологий в области медицинской химии и разработки лекарств.

Научная программа конференции МедХим-Россия 2019 охватывает следующие темы:

- Инновационные разработки в актуальных терапевтических областях;
- Новые синтетические и технологические подходы в медицинской химии;
- Компьютерное прогнозирование, виртуальный скрининг, био- и хемоинформатика;
- Нанокompозиты, системы доставки лекарств;
- Новые материалы для медицины;
- Клеточные технологии, разработка биофармацевтических лекарств.

Научная программа будет включать пленарные лекции, устные доклады и постерные презентации. В рамках конференции будут также проведены Молодежная школа-конференция по медицинской химии, секции по компьютерной химии, клеточным технологиям и материалам для медицины. В дополнение к научной программе предусмотрены мероприятия, направленные на обеспечение бизнес-коммуникаций. Одной из своих основных задач организаторы видят проведение форума международного уровня, который заинтересует как ученых, так

и представителей индустрии, работающих в области медицинской химии и разработки лекарств.

Место проведения конференции – г. Екатеринбург, по праву являющийся одним из наиболее крупных отечественных центров науки, образования и промышленности. Стратегия социально-экономического развития России отводит важную роль созданию современной фармацевтической промышленности. На Урале есть все предпосылки для создания мощного научно-производственного комплекса, объединения усилий производственных фармацевтических предприятий, а также научно-исследовательских и образовательных учреждений, работающих в области органического синтеза и медицинской химии, что позволит решить стратегическую задачу обеспечения населения современными лекарственными средствами.

Мы будем рады видеть Вас в качестве участника конференции или ее бизнес-партнера!

Приглашаем Вас в Екатеринбург!

Организационный комитет конференции МедХим-Россия 2019.

Контактная информация

Ольга Александровна Кузнецова, к.х.н.,

ученый секретарь локального комитета конференции
руководитель научно-организационного управления УрО РАН

E-mail: uni@prm.uran.ru

**Отчетные материалы
Научного совета РАН по медицинской химии за 2017 год**

Составители:

член-корр. РАН С.О. Бачурин

д.х.н. К.В. Балакин

компьютерная верстка:

к.х.н. Е.В. Бовина

Подписано в печать 06.03.2018

Формат 60 × 90 1/16. Объем 6,5 п.л.

Гарнитура Times. Заказ **????**. Тираж 110 экз.

Отпечатано в типографии РБР Принт

Москва, Остаповский проезд, д. 3